



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

# **İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS TANILI HASTALARDA MUC5B VE TERT GENLERİ VARYANTLARININ İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayşe ÖDEMİŞ**

**Antalya, 2020**



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

# İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS TANILI HASTALARDA MUC5B VE TERT GENLERİ VARYANTLARININ İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe ÖDEMiŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aliye Candan ÖĞÜŞ

*“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”*

**Antalya, 2020**

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TTU-2019-4793)

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez süreci boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilimselliği, hoşgörü ve meslek etiğiyle her zaman örnek alacağım ve unutmayacağım sevgili danışman hocam Prof. Dr. Aliye Candan ÖĞÜŞ'e,

Asistanlığım süresince eğitimime olan katkı ve emeklerinden ötürü Anabilim Dalımız Başkanı Sayın Prof. Dr. Ömer ÖZBUDAK'a,

Bilimselliği, hoşgörüsü ve insani değerleriyle bize her zaman örnek olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Tülay ÖZDEMİR'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca esprili kişiliği ve çalışkanlığıyla örnek aldığım, her zaman bilimsel çalışmalara teşvik eden, tez sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen, tezime ve eğitimime olan katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Aykut ÇİLLİ'ye,

Eğitim sürecimde bana her zaman destek olan, sabrını ve çalışkanlığını örnek aldığım sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Hülya DİROL'e

Güleryüzü ve sevecenliğiyle birlikte çalışmaktan keyif aldığım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nurgül BOZKURT'a,

Çalışkanlığı, hayata pozitif bakışı ve güleryüzüyle, genetik alanındakiengin bilgisiyle bana ve tezime olan katkılarından dolayı saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Aslı TOYLU'ya,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım, başta Dr. Berat Celil DOĞAN, Dr. İbrahim KAMEL, Dr. Halid BAL, Dr. Emine Nur TOPÇU, Dr. Şehriban ÇAĞLAK, Dr. Fatma DENİZ, Dr. Sedat ÇİÇEK, Dr. Turbat AMİRASLANOV ve Dr. Mehmet PARLAK olmak üzere değerli çalışma arkadaşlarıma,

Her derdimize içtenlikle koşan, hiçbir zaman güleryüzünü ve yardımını esirgemeyen Kardiyoloji AD Sekreteri Sayın Aliye ŞEKER'e,

Bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan, hayatımın her anında desteklerini hissettiğim sevgili annem Hatice KESKİN, babam Mustafa KESKİN ve abim Erdinç ÖDEMiŞ'e

*Sonsuz teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunarım...*

# İÇİNDEKİLER

|                                                            | <b><u>Sayfa</u></b> |
|------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>                      | <b>v</b>            |
| <b>Tablolar Dizini</b>                                     | <b>xi</b>           |
| <b>Şekiller Dizini</b>                                     | <b>xiii</b>         |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>                                    | <b>1</b>            |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                                   | <b>4</b>            |
| 2.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)                    | 4                   |
| 2.1.1. İPF'nin Tanımı                                      | 4                   |
| 2.1.2. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında İPF'nin Yeri   | 4                   |
| 2.1.3. Epidemiyoloji                                       | 5                   |
| 2.1.3.1. Demografik özellikler                             | 5                   |
| 2.1.3.2. İnsidans ve prevalans                             | 6                   |
| 2.1.3.3. Prognoz, mortalite ve mortalite belirleyicileri   | 7                   |
| 2.1.4. Patogenez                                           | 11                  |
| 2.1.4.1. Çevresel risk faktörleri                          | 15                  |
| 2.1.4.2. Genetik risk faktörleri                           | 16                  |
| 2.1.5. Klinik                                              | 32                  |
| 2.1.5.1. Yakınmalar ve anamnez                             | 32                  |
| 2.1.5.2. Fizik muayene bulguları                           | 34                  |
| 2.1.6. Tanı                                                | 34                  |
| 2.1.6.1. Laboratuvar testleri                              | 34                  |
| 2.1.6.2. Solunum fonksiyon testleri                        | 36                  |
| 2.1.6.3. Görüntüleme yöntemleri                            | 37                  |
| 2.1.6.4. Fleksible bronkoskopi                             | 41                  |
| 2.1.6.5. Cerrahi akciğer biyopsisi                         | 43                  |
| 2.1.6.6. Histopatolojik bulgular                           | 44                  |
| 2.1.6.7. Tanı algoritmaları                                | 47                  |
| 2.1.7. Ayırıcı Tanı                                        | 49                  |
| 2.1.7.1. İPF dışı diğer idiyopatik interstisyel pnömoniler | 49                  |
| 2.1.7.2. Bağ doku hastalıkları                             | 50                  |
| 2.1.7.3. Asbestoz                                          | 50                  |

|                                                        |            |
|--------------------------------------------------------|------------|
| 2.1.7.4. Kronik hipersensitivite pnömonisi             | 50         |
| 2.1.7.5. İlaçlara bağlı pulmoner fibroz                | 51         |
| 2.1.8. Tedavi                                          | 51         |
| 2.1.8.1. Farmakolojik tedavi                           | 52         |
| 2.1.8.2. İlaç dışı tedaviler                           | 58         |
| 2.1.9. İPF’de akut alevlenme                           | 61         |
| 2.1.9.1. Tanımlama ve tanı kriterleri                  | 61         |
| 2.1.9.2. İPF akut alevlenme tedavisi                   | 62         |
| 2.1.10. Komorbiditeler                                 | 63         |
| 2.1.10.1. Pulmoner hipertansiyon                       | 63         |
| 2.1.10.2. Kombine pulmoner fibroz ve amfizem           | 65         |
| 2.1.10.3. Akciğer kanseri                              | 65         |
| 2.1.10.4. Venöz tromboembolizm                         | 67         |
| 2.1.10.5. Gastroözefageal reflü hastalığı              | 67         |
| 2.1.10.6. Uyku ilişkili hastalıklar                    | 67         |
| 2.1.10.7. Kardiyak problemler                          | 68         |
| 2.1.10.8. Psikiyatrik problemler                       | 68         |
| 2.1.10.9. Diabetes mellitus                            | 68         |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                              | <b>69</b>  |
| 3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması ve Veri Toplama | 69         |
| 3.2. DNA Eldesi                                        | 70         |
| 3.3. Varyant Analizleri                                | 70         |
| 3.4. Genotip-Fenotip Analizi                           | 72         |
| 3.5. İstatistiksel Analiz                              | 72         |
| <b>4. BULGULAR</b>                                     | <b>74</b>  |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                                     | <b>90</b>  |
| <b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>                         | <b>101</b> |
| <b>7. ÖZET</b>                                         | <b>104</b> |
| <b>8. ABSTRACT</b>                                     | <b>107</b> |
| <b>9. KAYNAKLAR</b>                                    | <b>110</b> |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                   |                                                                 |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>°C</b>         | Santigrad Derece                                                |
| <b>6DYM</b>       | Altı Dakika Yürüme Mesafesi                                     |
| <b>6DYT</b>       | Altı Dakika Yürüme Testi                                        |
| <b>ABCA3</b>      | ATP-Binding Cassette Member A3                                  |
| <b>ACYP2</b>      | Acylphosphatase 2                                               |
| <b>AEC</b>        | Alveoler Epitelyal Hücre                                        |
| <b>AKAP 13</b>    | A-Kinase Anchoring Protein 13                                   |
| <b>ALAT</b>       | Latin Amerika Toraks Derneği                                    |
| <b>ALT</b>        | Alanin Aminotransferaz                                          |
| <b>ANA</b>        | Antinükleer Antikor                                             |
| <b>ANCA</b>       | Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor                               |
| <b>Anti-CCP</b>   | Anti-Cyclic Citrullinated Peptide                               |
| <b>Anti-SSA</b>   | Anti-Sjögren Sendromu Antikoru A                                |
| <b>Anti-SSB</b>   | Anti-Sjögren Sendromu Antikoru B                                |
| <b>Anti-U3RNP</b> | Anti-U3 Ribonükleoprotein                                       |
| <b>AP3B1</b>      | Adaptor Related Protein Complex 3 Subunit Beta 1                |
| <b>ASCEND</b>     | Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in IPF |
| <b>AST</b>        | Aspartat Aminotransferaz                                        |
| <b>ATF3</b>       | Activating Transcription Factor 3                               |
| <b>ATP</b>        | Adenozin Trifosfat                                              |
| <b>ATP11A</b>     | ATPase Phospholipid Transporting 11A                            |
| <b>ATS</b>        | Amerikan Toraks Derneği                                         |
| <b>BAL</b>        | Bronkoalveolar Lavaj                                            |
| <b>BDH</b>        | Bağ Dokusu Hastalığı                                            |
| <b>BDH-İAH</b>    | Bağ Dokusu Hastalığıyla İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı |

|                 |                                                                                         |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BLT</b>      | Bilateral Akciğer Transplantasyonu                                                      |
| <b>BT</b>       | Bilgisayarlı Tomografi                                                                  |
| <b>CA</b>       | Kanser Antijeni                                                                         |
| <b>CAPACITY</b> | Clinical Studies Assessing Pirfenidone in IPF: Research of Efficacy and Safety Outcomes |
| <b>CCL18</b>    | C-C Motif Chemokine Ligand 18                                                           |
| <b>cm</b>       | Santimetre                                                                              |
| <b>CPAP</b>     | Devamlı Pozitif Hava Yolu Basıncı                                                       |
| <b>CPFE</b>     | Kombine Pulmoner Fibrozis ve Amfizem                                                    |
| <b>CRP</b>      | C- Reaktif Protein                                                                      |
| <b>CST</b>      | Telomer Capping Kompleks                                                                |
| <b>CTGF</b>     | Bağ Dokusu Büyüme Faktörü                                                               |
| <b>CXCL13</b>   | C-X-C Motif Chemokine 13                                                                |
| <b>CYP1A2</b>   | Sitokrom P450 1A2                                                                       |
| <b>CYP3A4</b>   | Sitokrom P450 3A4                                                                       |
| <b>DIO2</b>     | İyodotironin Deiyodinaz 2                                                               |
| <b>DİP</b>      | Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni                                                        |
| <b>DKC1</b>     | Dyskerin Pseudouridine Synthase 1                                                       |
| <b>DLco</b>     | Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi                                                      |
| <b>DNA</b>      | Deoksiribo Nükleik Asit                                                                 |
| <b>DPAH</b>     | Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları                                                  |
| <b>DPP9</b>     | Dipeptidyl Peptidase 9                                                                  |
| <b>DSP</b>      | Desmoplakin                                                                             |
| <b>EKO</b>      | Ekokardiyografi                                                                         |
| <b>ELMOD2</b>   | ELMO Domain Containing 2                                                                |
| <b>ER</b>       | Endoplazmik Retikulum                                                                   |
| <b>ERS</b>      | Avrupa Solunum Derneği                                                                  |

|                |                                                                                                         |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ESR</b>     | Eritrosit Sedimentasyon Hızı                                                                            |
| <b>FAM13A</b>  | Family With Sequence Similarity 13 Member A                                                             |
| <b>FEV1</b>    | Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm                                                             |
| <b>FGF</b>     | Fibroblast Büyüme Faktörü                                                                               |
| <b>FİP</b>     | Ailesel İnterstisyel Pnömoni                                                                            |
| <b>FPF</b>     | Ailesel Pulmoner Fibrozis                                                                               |
| <b>FVC</b>     | Zorlu Vital Kapasite                                                                                    |
| <b>g</b>       | Gram                                                                                                    |
| <b>GAP</b>     | Cinsiyet-Yaş-Fizyoloji                                                                                  |
| <b>GGO</b>     | Buzlu Cam Opasiteleri                                                                                   |
| <b>GÖR</b>     | Gastro-özefageal Reflü                                                                                  |
| <b>GÖRH</b>    | Gastroözefageal Reflü Hastalığı                                                                         |
| <b>GWAS</b>    | Genom-Boyu Assosiasyon Çalışmaları (Genome-Wide Association Studies)                                    |
| <b>HP</b>      | Hipersensitivite Pnömonisi                                                                              |
| <b>HPS</b>     | Hermansky-Pudlak Sendromu                                                                               |
| <b>HRCT</b>    | Yüksek Rezolüsyonlu Akciğer Tomografisi                                                                 |
| <b>HSP</b>     | Heat Shock Protein                                                                                      |
| <b>hTERT</b>   | İnsan Telomeraz Revers Transkriptaz                                                                     |
| <b>IgG</b>     | İmmunoglobulin G                                                                                        |
| <b>IL-1</b>    | İnterlökin-1                                                                                            |
| <b>INSPIRE</b> | International Study of Survival Outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Interferon- $\gamma$ -1b |
| <b>İAH</b>     | İnterstisyel Akciğer Hastalıkları                                                                       |
| <b>İİP</b>     | İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni                                                                         |
| <b>İPF</b>     | İdiyopatik Pulmoner Fibrozis                                                                            |
| <b>JRS</b>     | Japon Solunum Derneği                                                                                   |

|               |                                             |
|---------------|---------------------------------------------|
| <b>KCFT</b>   | Karaciğer fonksiyon testleri                |
| <b>kDa</b>    | Kilodalton                                  |
| <b>KF</b>     | Kistik Fibrozis                             |
| <b>kg</b>     | Kilogram                                    |
| <b>KL-6</b>   | Krebsvon den Lungen-6                       |
| <b>KOAH</b>   | Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı         |
| <b>KOP</b>    | Kriptojenik Organize Pnömoni                |
| <b>LDH</b>    | Laktat Dehidrogenaz                         |
| <b>LİP</b>    | Lenfositik İnterstisyel Pnömoni             |
| <b>LRRC34</b> | Leucine Rich Repeat Containing 34           |
| <b>m</b>      | Metre                                       |
| <b>Mb</b>     | Megabayt                                    |
| <b>MCID</b>   | Minimal Clinically Important Difference     |
| <b>MCP-1</b>  | Monosit Kemoatraktan Protein-1              |
| <b>mg</b>     | Miligram                                    |
| <b>ml</b>     | Mililitre                                   |
| <b>mm</b>     | Milimetre                                   |
| <b>mmHg</b>   | Milimetre Cıva                              |
| <b>MMP</b>    | Matriks Metalloproteinaz                    |
| <b>mMRC</b>   | Modified Medical Research Council           |
| <b>mPAP</b>   | Ortalama Pulmoner Arter Basıncı             |
| <b>mRNA</b>   | Mesajcı Ribonükleik Asit                    |
| <b>mSv</b>    | MiliSievert                                 |
| <b>MUC5B</b>  | Mucin 5B                                    |
| <b>NAC</b>    | N-Asetilsistein                             |
| <b>NAF1</b>   | Nuclear Assembly Factor 1 Ribonucleoprotein |
| <b>NIMV</b>   | Noninvaziv Mekanik Ventilasyon              |

|                                 |                                                                                                                 |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NKX2-1</b>                   | Tiroid Transkripsiyon Faktör-1 (NK2 homeobox 1)                                                                 |
| <b>NSİP</b>                     | İdiyopatik Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni                                                                     |
| <b>OBFC1</b>                    | Oligonucleotide/Oligosaccharide Binding Fold Containing 1                                                       |
| <b>PA</b>                       | Posterior Anterior                                                                                              |
| <b>PANTHER-IPF</b>              | ‘Evaluating the Effectiveness of Prednisone, Azathioprine, and N-acetylcysteine in Patients With IPF’ çalışması |
| <b>PARN</b>                     | Poly(A)-Specific Ribonuclease                                                                                   |
| <b>PDGF</b>                     | Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü                                                                               |
| <b>PDGFR</b>                    | Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktör Reseptörü                                                                      |
| <b>PGC-1<math>\alpha</math></b> | Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gamma Koaktivatör-1 $\alpha$                                      |
| <b>PH</b>                       | Pulmoner Hipertansiyon                                                                                          |
| <b>PINK1</b>                    | PTEN induced kinase 1                                                                                           |
| <b>PPİ</b>                      | Proton Pompa İnhibitörü                                                                                         |
| <b>PrePF</b>                    | Preklinik Pulmoner Fibrozis                                                                                     |
| <b>PTEN</b>                     | Phosphatase and Tensin Homolog                                                                                  |
| <b>RA</b>                       | Romatoid Artrit                                                                                                 |
| <b>RF</b>                       | Romatoid Faktör                                                                                                 |
| <b>RHOA</b>                     | Ras Homolog Family Member A                                                                                     |
| <b>RTEL1</b>                    | Regulator of Telomere Elongation Helicase 1                                                                     |
| <b>SaO2</b>                     | Arteriyel Oksijen Satürasyonu                                                                                   |
| <b>SatM</b>                     | Dağınık Nükleus İçeren Atipik Monositler                                                                        |
| <b>SFTPA2</b>                   | Sürfaktan Protein A2                                                                                            |
| <b>SFTPC</b>                    | Sürfaktan Protein C                                                                                             |
| <b>SKK</b>                      | Sağ Kalp Kateterizasyonu                                                                                        |
| <b>SLB</b>                      | Cerrahi Akciğer Biyopsisi                                                                                       |
| <b>SLE</b>                      | Sistemik Lupus Eritematozus                                                                                     |

|                |                                       |
|----------------|---------------------------------------|
| <b>SLT</b>     | Tek Akciğer Transplantasyonu          |
| <b>Sm</b>      | Smith                                 |
| <b>SNV</b>     | Tek Nükleotid Varyant                 |
| <b>SPPL2C</b>  | Signal Peptide Peptidase Like 2C      |
| <b>TBCB</b>    | Transbronşial Kriyobiopsi             |
| <b>TBLB</b>    | Transbronşial Akciğer Biyopsisi       |
| <b>TBX4</b>    | T-Box Transkripsiyon Faktör 4         |
| <b>TERC</b>    | Telomeraz RNA komponent               |
| <b>TERF1</b>   | Telomeric Repeat Binding Factor 1     |
| <b>TERT</b>    | Telomeraz Revers Transkriptaz         |
| <b>TGF-β1</b>  | Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta1 |
| <b>TINF2</b>   | Interacting Nuclear Factor 2          |
| <b>TLR-4</b>   | Toll-Like Reseptör 4                  |
| <b>TNF - α</b> | Tümör Nekrozis Faktör-Alfa            |
| <b>TOLLIP</b>  | Toll-Interacting Protein              |
| <b>TTD</b>     | Türk Toraks Derneği                   |
| <b>ÜİP</b>     | Usual İnterstisyel Pnömoni            |
| <b>UPR</b>     | Katlanmamış Protein Yanıtı            |
| <b>USOT</b>    | Uzun Süreli Oksijen Tedavisi          |
| <b>VA</b>      | Alveoler Hacim                        |
| <b>VATS</b>    | Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi   |
| <b>VEGF</b>    | Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü    |
| <b>YKL40</b>   | Chitinase-3-Like Protein 1            |

## TABLOLAR DİZİNİ

| <b><u>Tablo</u></b>                                                                                                                 | <b><u>Sayfa</u></b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 2.1. İPF’li hastalarda kısa sağkalım belirleyicileri                                                                                | 9                   |
| 2.2. GAP indeksi ve evreleme sistemi                                                                                                | 10                  |
| 2.3. Fibrozan akciğer hastalığı ile ilişkili spesifik gen mutasyon veya varyantları                                                 | 19                  |
| 2.4. Akciğer hastalıklarında telomer-ilişkili genlerdeki yaygın genetik varyantlar                                                  | 28                  |
| 2.5. Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi görüntüleme paternleri                                                                 | 39                  |
| 2.6. Histopatolojik patern ve özellikler                                                                                            | 46                  |
| 2.7. İPF tanısı için HRCT ve histopatolojik sınıflandırma kombinasyonuna göre değerlendirme                                         | 48                  |
| 4.1. İPF hastaları ve kontrol grubunun demografik özellikleri                                                                       | 74                  |
| 4.2. İPF hastaları ve kontrol grubunun TERT g.1286401C>A (rs2736100) varyant dağılımı                                               | 75                  |
| 4.3. İPF olgularının tanı anı semptomları                                                                                           | 76                  |
| 4.4. İPF hastalarının çevresel maruziyet, komorbidite, GÖRH varlığı ve dağılımının incelenmesi                                      | 76                  |
| 4.5. İPF hastalarında TERT geni varyant dağılımı ile fibrojenik çevresel maruziyet ilişkilerinin incelenmesi                        | 77                  |
| 4.6. İPF hastalarının aile öyküsü, ailesel ve sporadik olarak sınıflandırılması                                                     | 78                  |
| 4.7. İPF hastalarının radyolojik bulguları ve cerrahi akciğer biyopsi durumu                                                        | 78                  |
| 4.8. Çalışmaya alınan İPF hastalarının tanı yaşı, mMRC Dispne Skoru, GAP skoru ve pulmoner fonksiyon testleri değerlerinin dağılımı | 79                  |

| <b><u>Tablo</u></b>                                                                                                                                                               | <b><u>Sayfa</u></b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>4.9.</b> İPF hastalarının tanı yaşı, mMRC Dispne Skoru, GAP skoru ve solunum fonksiyon testleri değerleri ile TERT genotiplerinin karşılaştırılması                            | <b>79</b>           |
| <b>4.10.</b> İPF hastalarının tanı yaşı, mMRC Dispne Skoru, GAP skoru ve solunum fonksiyon testleri değerleri ile TERT geni varyantlarının karşılaştırılması                      | <b>80</b>           |
| <b>4.11.</b> İPF hastalarının cinsiyet, sigara ve ailesel/sporadik durumları ile TERT genotiplerinin karşılaştırılması                                                            | <b>81</b>           |
| <b>4.12.</b> İPF hastalarının cinsiyet, sigara ve ailesel/sporadik durumları ile TERT geni varyantlarının karşılaştırılması                                                       | <b>82</b>           |
| <b>4.13.</b> İPF hastaları ve kontrol grubunun MUC5B c.-3133G>T (rs35705950) varyant dağılımı                                                                                     | <b>83</b>           |
| <b>4.14.</b> İPF olgularında TERT rs2736100 ile MUC5B rs35705950 varyantları arasındaki ilişkinin incelenmesi                                                                     | <b>84</b>           |
| <b>4.15.</b> İPF hastalarının tanı yaşı, mMRC Dispne Skoru, GAP skoru ve solunum fonksiyon testleri değerleri ile MUC5B genotiplerinin (GG, GT, TT) karşılaştırılması             | <b>85</b>           |
| <b>4.16.</b> İPF hastalarının tanı yaşı, mMRC Dispne Skoru, GAP skoru ve solunum fonksiyon testleri değerleri ile MUC5B geni varyantlarının karşılaştırılması                     | <b>86</b>           |
| <b>4.17.</b> İPF hastalarının cinsiyet, sigara ve ailesel/sporadik durumları ile MUC5B geni varyantlarının karşılaştırılması                                                      | <b>87</b>           |
| <b>4.18.</b> Olguların TERT ve MUC5B genleri risk alleli sayılarının incelenmesi                                                                                                  | <b>87</b>           |
| <b>4.19.</b> İPF hastalarının tanı yaşı, mMRC Dispne Skoru, GAP skoru ve solunum fonksiyon testleri değerleri ile TERT ve MUC5B genleri risk alleli sayılarının karşılaştırılması | <b>88</b>           |
| <b>4.20.</b> İPF hastalarının cinsiyet, sigara ve ailesel/sporadik durumları ile TERT ve MUC5B genleri risk alleli sayılarının karşılaştırılması                                  | <b>89</b>           |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b><u>Şekil</u></b>                                                                      | <b><u>Sayfa</u></b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 2.1. İnterstisyel akciğer hastalıkları ve idiyopatik interstisyel pnömoniler sınıflaması | 5                   |
| 2.2. İPF patogenezinin şematik görünümü                                                  | 12                  |
| 2.3. İPF için tanısal algoritma                                                          | 47                  |
| 3.1. TERT geni homozigot A allel varlığı                                                 | 71                  |
| 3.2. TERT geni homozigot C allel varlığı                                                 | 71                  |
| 3.3. TERT geni A ve C allel birlikteliği                                                 | 71                  |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğerlerde klinik olarak belirgin nedbe dokusunun gelişimine pulmoner fibroz ismi verilmekte olup; çeşitli sistemik hastalıklar, infeksiyon ajanları, toz veya kimyasallar gibi çevresel faktörlerle karşılaşmaların etiyolojide yeri olduğu anlaşılmıştır. İnterstisyel akciğer hastalıkları olarak isimlendirilen bu hastalık grubunda idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) özellikleri nedeni ile en önemli grubu oluşturmaktadır. Progressif ve kötü prognozlu bu hastalığın mortalite oranları çok yüksek olup, sağ kalım süresi tanı konulduktan sonra 3-5 yıl arasındadır. Çoğunlukla ileri yaş grubu erkek hastalarda gözlenen İPF hastalığının dünya çapında insidans ve prevalansının giderek artmakta olduğu bildirilmektedir.

İPF hastalığının etyopatogenezi ayrıntılı olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen fibrotik gelişime yol açan temel bulgunun miyofibroblast proliferasyonu olduğu ve hastalığın alveolar kaynaklı olduğu anlaşılmıştır. Genetik çalışmalarda hastalığa yatkınlık oluşturan bazı biyolojik yollar incelenmiş; özellikle müsin ve telomer fonksiyonlarını etkileyen patolojik deoksiribo nükleik asit (DNA) varyantlarının ilişkileri bulunmuştur. Bu varyantların solunum yolu epitelinde yaşlanma ve endoplazmik retikulum (ER) stresine yol açarak profibrotik yanıtlara neden olduğu ileri sürülmüştür. İncelenen genetik varyantlar arasında İPF gelişimi için bilinen en güçlü genetik risk faktörü Mucin5B (MUC5B) geni promotör bölgesindeki c.-3133G>T (rs35705950) varyantıdır. MUC5B c.-3133G>T varyantının hem ailesel hem sporadik İPF gelişme riskini arttırdığı ve MUC5B protein miktarının İPF'li hastalarda sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Telomeraz ilişkili gen varyantlarının fenotipleri ise pulmoner fibrozisin farklı formlarından amfizeme, pulmoner vasküler hastalığa kadar değişkenlik göstermektedir; ancak bu modelin en yaygın örneği İPF'dir. Hem ailesel hem de sporadik İPF'de yaygın olarak görülen genetik varyantlar içerisinde Telomeraz Revers Transkriptaz (Telomerase Reverse Transcriptase, TERT) geni g.1286401C>A (rs2736100) varyantının diğer idiyopatik interstisyel pnömoni (İİP)'ler yanında akciğer kanseri ile de ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu iki MUC5B ve TERT varyantını da taşıyan olgularda İPF riskinin daha da yüksek olduğu saptanmıştır. Son dönemde TERT g.1286401 bölgesinde A allelini taşıyan

olgularda dejeneratif hastalıklar yönünde risk artışı bulunurken C allelini taşıyanlarda kanser riskinde artış gözlemlendiği bildirilmektedir; ancak farklı etnik gruplar arasında varyanta bağlı etkilerin de değişken olduğu öne sürülmektedir.

İPF tedavisi için yürütülen çalışmalar fibroproliferasyon odaklarının inhibisyonuna odaklanmış ve bu yolları hedefleyen iki antifibrotik ajan olan pirfenidon ve nintedanibin hastalık progresyonunu yavaşlattığı gözlenmiştir. Pirfenidonun transforme edici büyüme faktörü-beta1 (transforming growth factor-beta1, TGF- $\beta$ 1) inhibisyonuyla profibrotik sinyale müdahale ettiği saptanmıştır. Nintedanib ise tirozin kinaz inhibitörü olup Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF), Fibroblast Büyüme Faktörü (Fibroblast Growth Factor, FGF) ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) reseptörlerini hedeflemektedir. Bu antifibrotik ilaçlar tek küratif tedavi yöntemi akciğer transplantasyonu olan İPF'nin progresyonunu yavaşlatıp; sağkalım süresini kısmen uzatabilseler de hastalığı tedavi edememektedirler. Bu nedenle İPF hastalarında genetik risk faktörlerinin belirlenmesi hastalık patogenezinde rol oynayan moleküler yolların daha iyi anlaşılması ve yeni terapötik yaklaşımları yönlendirmesi açısından önemlidir. Ayrıca genetik risk faktörü taşıyan bireylerin bilinmesi potansiyel hastalık gelişimi için bireylerin yakından takip edilmesi ve böylelikle erken tedavi olanağı sağlaması açısından değerli olacağı düşünülmektedir.

MUC5B ve TERT varyantlarıyla İPF ilişkisini tek tek inceleyen bazı çalışmalar bulunmasına rağmen bu iki geni aynı hasta grubunda inceleyen ve bu genlerin varyantlarına ait genotip ile hastalık fenotipi arasındaki korelasyonu inceleyen çalışma sayısı azdır. Toplumumuzda da MUC5B ve TERT genleri varyantlarının birlikte nasıl dağılım gösterdiğini inceleyebileceğimiz veriler henüz bulunmamaktadır. Çalışmamızın konusu kontrol ve İPF olgularında MUC5B ve TERT allellerin dağılım özellikleridir. Çalışmamızda, İPF olgularında bu iki genin allel dağılımları, tek tek ve birlikte oluşturdıkları etkileri, hastalığın fenotipik ve klinik özellikleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı. İPF hastalarında rutin klinik genotiplendirme yapmak için henüz erken olsa da genetik varyantların hastalık riskini-gelişimini etkilediğine dair kanıtlar arttıkça klinik çalışmalar ve günlük uygulamalarımızda genetik varyasyonların hesaba katılması gelecekte kritik

öneme sahip olacaktır. Ek olarak genetik varyasyonlar göz önünde bulundurularak ve genotip-terapötik cevap arasındaki ilişki değerlendirilerek İPF tedavisinin kişiselleştirilmesi söz konusu olabilir. Bu çalışma MUC5B ve TERT varyantlarının İPF gelişimindeki klinik önemini, gelecekte tanı ve kişiselleştirilmiş tedavide genetik varyantların yol gösterici olabileceği hipotezini vurgulayıp literatüre katkıda bulunmayı amaçlamaktadır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

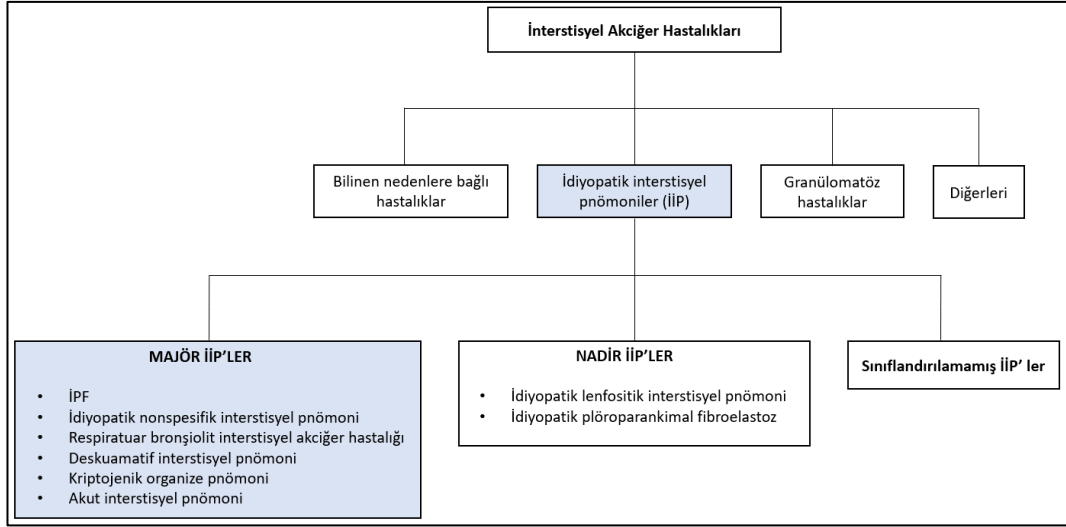
### **2.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)**

#### **2.1.1. İPF'nin Tanımı**

İdiyopatik interstisyel pnömonilerin en sık görülen şekli olan idiyopatik pulmoner fibrozis alveoler intersitisyumun progresif fibrozisi ile karakterize; temel olarak ileri yaş erişkinlerde görülen, sebebi bilinmeyen, kronik, akciğerlere sınırlı bir hastalıktır. Progresif dispne ve kötüleşen akciğer fonksiyonları ile yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir (1).

#### **2.1.2. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında İPF'nin Yeri**

Bazı kaynaklarda “Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları” (DPAH) olarak da isimlendirilen “İnterstisyel Akciğer Hastalıkları” (İAH) alveolleri, pulmoner interstisyumu ve küçük hava yollarını etkileyen yüzden fazla pulmoner rahatsızlığın hepsini içeren bir hastalık grubudur. Bu hastalıklarda esas etkilenen akciğer bölgesi alveollerin epitel hücreleri ve bazal membranları ile pulmoner kapillerlerin endotel hücreleri arasında kalan bağ dokusu ve fibroblastlardan zengin akciğer parankimidir (2). Klinik, radyolojik ve patolojik kriterlerin bir arada karşılanması sonucu İAH tanısı koyulur. İAH grubunda en sık rastlanan hastalıklar idiyopatik pulmoner fibroz, sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi (HP), bağ dokusu hastalığıyla ilişkili İAH (BDH-İAH), ilaçla indüklenen İAH ve pnömokonyozistir. Bu grup hastalıklar için en son sınıflama 2013 yılında yapılmıştır. Bu sınıflamada İAH öncelikle “nedenleri bilinen hastalıklar”, “idiyopatik interstisyel pnömoniler”, “granümatöz hastalıklar” ve “diğerleri” olarak dört ana başlığa ayrılmıştır. İİP’ler sebebi bilinmeyen bir İAH grubu olup üç başlık altında sınıflandırılır: major İİP, nadir İİP ve sınıflandırılmamış İİP (3). Majör İİP grubunda idiyopatik pulmoner fibroz, idiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP), respiratuar bronşiolit interstisyel akciğer hastalığı, deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), kriptojenik organize pnömoni (KOP) ve akut interstisyel pnömoni bulunur. Nadir rastlanan İİP grubunun içinde ise idiyopatik lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) ile idiyopatik plöroparankimal fibroelastaz yer almaktadır (Şekil 2.1) (3,4).



**Şekil 2.1.** İnterstisyel akciğer hastalıkları ve idiyopatik interstisyel pnömoniler sınıflaması (4)

Genel olarak interstisyel akciğer hastalığı olgularının yaklaşık üçte birinde tanımlanabilir bir etiyoloji bulunmaktadır (5). Patogeneizde çevresel ve mesleki etkenler, enfeksiyonlar, ilaçlar, radyasyon ve genetik yatkınlık gibi birden fazla faktör belirlenmiştir (6,7). İAH prevalansının dünya çapında artmakta olduğu ileri sürülmekteyse de ayrı coğrafik bölgelerdeki oranlarda ciddi düzeyde farklılıklar olduğundan bu görüşün kesinliği tartışmalıdır. İPF’de etiyolojik, histopatolojik, radyolojik özelliklerine göre sınıflamalar yapıldığından yeni etyopatolojik faktörlerin aydınlatılması sonucu zaman zaman çeşitli güncellemelere gidilmektedir (2,5).

### 2.1.3. Epidemiyoloji

#### 2.1.3.1. Demografik özellikler

İPF prevalansının yaşla birlikte arttığı, hastaların çoğunluğunun 50 yaş ve üzerinde olduğu, kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerin daha yüksek oranlarda hastalandığı bildirilmiştir. Kanada’da yapılan bir çalışmada İPF prevalansı 50-59 yaşları arasındaki grupta 25.9/100,000 olarak bulunmuş, 90 yaş ve üstündekilerle oluşturulan grupta ise prevalans değerinin 507/100,000 oranlarına yükseldiği görülmüştür. İngiltere’de İPF tanısı konan hastaların %85’inin 70 yaşın üzerinde olduğu bildirilmiştir. İPF hastalarının %0.5-3.7’sinin aile geçmişinde hastalığın

bulunduğu, dolayısıyla ailesel İPF hastalığının daha erken yaşlarda başlayabileceği de unutulmamalıdır (8-11).

Türk Toraks Derneği'ne ait "Usual İnterstisyel Pnömoni (UİP) Kayıt Çalışması"nda İPF tanısı konmuş 129 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların yaş ortalaması  $66.2 \pm 8.4$  yıl olup, 50 yaşın altında olan hastalar grubun %4.7'sini, 60 yaşın üstündekiler ise %82.9'unu oluşturmaktadır. Cinsiyetlere göre sınıflama yapıldığında ise erkeklerin çalışma grubunun %83.7'sini oluşturdıkları ve erkeklerin kadınlara oranının 5.14 olduğu bulunmuştur. Çalışma grubunun içinde 50 yaşın altında kadın hasta saptanmamıştır. Literatürdeki benzer çalışmalar incelendiğinde, yaş ortalamasının 60 ile 80 arasında olduğu ve erkek hastaların kadınlara göre anlamlı derecede fazla sayıda olduğu anlaşılmıştır (4,12,13).

#### **2.1.3.2. İnsidans ve prevalans**

İPF hastalığına ait gerçek insidans ve prevalans değerleri sürekli değişen tanı kriterleri, spesifik olarak belirlenmiş ve kullanılan İPF tanı kodlarının bulunmaması ve çeşitli çalışmalara ait tasarımlardaki heterojenite nedeniyle bilinmemektedir. İPF epidemiyolojisini değerlendirirken en çok kullanılan yöntem mevcut veri tabanlarının incelenmesidir. Her veri tabanı potansiyel olarak taraflı değerlendirme riski taşımaktadır, dolayısıyla bu yöntemle elde edilen verilerin genel popülasyona uyarlanarak kullanılması konusuna dikkat edilmelidir (14).

Nadir bir hastalık olmasına rağmen, hastalığın küresel yükünü araştıran son çalışmada 1990 ile 2013 yılları arasında İAH ilişkili yaşam kayıplarında %86 oranında bir artış bildirilmiş ve böylelikle İAH ilk kez global ölüm nedenleri sıralamasında ilk 50 sebebin arasında sayılmaya başlamıştır (15). Oldukça duyarlı bir tanı algoritminin kullanıldığı bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde İPF insidansı ve prevalansı sırasıyla 14.6/100,000 ve 58.7/100,000 bulunmuştur. Bir başka derlemede ABD ve Avrupa ülkelerinde prevalans değerlerinin sırasıyla 14.0-27.9 ve 1.25-23.4/100,000 olduğu bildirilmiştir. Bu bulgulara yaş dağılımındaki farklılıklar kadar popülasyonlar arası etnik ve genetik değişikliklerin de katkıda bulunabileceğini düşünmek yerinde olur. Geniş bir veritabanının kullanıldığı Brezilya'da yapılmış bir çalışmada, 1996 yılında 0.26/100,000 bulunan insidansın 2010 yılında 0.48/100,000 değerlerine ulaştığı belirtilmiştir. Güney Amerika'daki

bu düşük değerlerin hastalık tanısının az konması veya ölüm belgelerinde İPF tanısının bildirilmesinde eksiklikler gibi olasılıkları yansıtmaması mümkündür (2). Doğu Asya ülkelerinden bildirilen insidans ise 1.2-3.8/100,000'dir. Bu ülkelerdeki sigorta şirketlerine ait veri tablolarında hastalardaki klinik tablo şiddetinin daha fazla olduğunun gözlemlendiği bildirilmiş olup, bu sonucun büyük olasılıkla hafif şiddetteki hastaların bu verilerde yer almamasını ve dolaylı olarak bildirilen düşük insidans değerlerini yansıtabileceği ileri sürülebilir (2, 16-18).

2007 ile 2009 arasındaki iki yıllık süre zarfında 32 merkez ve 52 araştırmacıdan elde edilen verilerle diffüz parankimal akciğer hastalığı bulunan 2245 hastanın ele alındığı Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun çalışmasında ülkemizdeki İPF hastalarının insidansı 5/100.000 olarak tespit edilmiştir (19). Çalışılan 2245 hastanın %19,9'unun İPF olduğu ve sarkoidozdan sonra en sık ikinci hastalık olduğu saptanmıştır. Prevalans oranları 2002 yılından sonra çalışılmadığı için, İPF sağkalım süresinin yaklaşık 3 ile 5 yıl olduğu düşünülürse hastalık insidans verilerine göre prevalans 1.5-3.5/100.000 olarak hesaplanabilir (4).

#### **2.1.3.3. Prognoz, mortalite ve mortalite belirleyicileri**

Kronik, progresif bir akciğer hastalığı olan İPF kötü prognoza sahip olup, median sağkalımın 3 ile 5 yıl arasında değiştii bildirilmiştir. Ancak bu tahmin hastanın bireysel yaşam beklentisinden ziyade İPF hastalarının kohortlarında gözlenen ortalama yaşam beklentisi aralığını yansıtmaktadır. Bu nüans önemlidir. Çünkü İPF hastalarının %20-25'i 10 yıldan daha uzun yaşamaktadır (20,21). Erken tanının çok büyük önemi olan bu hastalıkta hastaların yaklaşık %40'ının doğru tanı konmadan önce en az üç doktora başvurduğu ve kesin tanı konmasının yıllarca sürebildiği bildirilmiştir (22). Bu süreç içinde hastaların çoğuna bronşit, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kalp hastalığı gibi yanlış tanıları konmaktadır (4). Hastalık semptomları gelişmeden önce radyografik fibroz ipuçlarının bulunduğu subklinik dönemde başlayan hastalık sinsice ilerler ve fibrotik değişiklikler arttığında kuru ve inatçı öksürükle birlikte efor dispnesi gibi semptomlar görölmeye başlar. Tanı öncesi semptomatik olan bu dönem ortalama bir iki yıl sürebilir ve tedavi başlamadan önce hastalık progresyonu hastalar

arasında farklı hızlarda ilerleyebilir (14). Prognozun kötüye gittiğini işaret eden, güçlü kısa sağkalım belirleyicilerinden bazıları şunlardır:

- Altı aydan uzun süre içinde zorlu vital kapasite (FVC)'de  $\geq$  %10 veya karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DL<sub>CO</sub>)'nde  $\geq$  %15 düşme olması
- Kan gazı değerlerinin kötüye gitmesi, arteriyel oksijen satürasyonu (SaO<sub>2</sub>) < %88 olması
- Altı dakika yürüme testi (6DYT)'de yürüme mesafesinin < 250 metre (m) olması veya altı ay içinde > 50 m azalma
- Dispne ve öksürük yakınmalarında artış
- Pulmoner hipertansiyon (PH) gelişmesi
- Solunumun kötüleşmesi, pnömotoraks ya da akut alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılma gerekliliği (23-25).

İngiltere'de yapılan bir çalışmada tüm solunum hastalıklarıyla ilişkili ölümlerin %7'sinden İPF'nin sorumlu olduğu ve bu mortalite oranının karaciğer, mesane ve intrakraniyal malignitelerle aynı düzeyde olduğu saptanmıştır (26). İPF hastalarında önemli mortalite nedenlerinin arasında iskemik kalp hastalıkları, kalp yetmezliği, bronkojenik karsinom, infeksiyon ve pulmoner emboli gibi komorbiditeler yer almaktadır (27-29).

İPF'nin klinik seyrindeki değişkenlik ışığında hastalığın mortalite belirleyicilerini saptamak adına birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar ile erkek cinsiyet, ileri yaş (>50 yaş), sigara kullanım öyküsü, düşük vücut kitle indeksi (<25 kg/m<sup>2</sup>) ve şiddetli nefes darlığı İPF'de kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Fizyolojik değerlendirmelerdeki düşüklük, yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi (HRCT)'nde fibrozis bulgularının geniş ölçekte olması ve histolojik incelemede fibroblast odaklarının sayısında artış da kısa sağkalım belirleyicilerindendir (Tablo 2.1) (4,21,24,30). Pulmoner hipertansiyon gelişen İPF hastalarında da morbidite oranları yüksektir (31).

**Tablo 2.1.** İPF’li hastalarda kısa sağkalım belirleyicileri (4,21,24,30)

| Klinik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Morfolojik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Demografik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>İleri yaş</li><li>Erkek cinsiyet</li></ul> <b>Semptomlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Nefes darlığının şiddeti</li><li>Öksürük</li></ul> <b>Komorbiditeler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Akciğer kanseri</li><li>Kardiyak hastalık</li><li>Pulmoner hipertansiyon</li></ul> <b>Akut solunumsal kötüleşme</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Akut alevlenme</li><li>Solunumsal nedenlerle hastane yatışı</li></ul>                                                                                     | <b>HRCT</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Fibrotik bulguların (retikülasyon, traksiyon bronşektazisi, bal peteği)</li></ul> <b>Cerrahi akciğer biyopsisi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Fibroblastik odakların yaygınlığı</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Fizyolojik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Moleküler*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Solunum fonksiyon testi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Düşük FVC (özellikle &lt; %50)</li><li>Düşük DL<sub>CO</sub> (özellikle &lt; %35)</li><li>FVC’de 3-12 ayda %10 veya daha fazla düşüş</li><li>DL<sub>CO</sub>’da 3-12 ayda %15 veya fazla düşüş</li><li>Komposit fizyolojik indeks (FEV1, FVC ve DL<sub>CO</sub>’yu içeren karma skorlama sistemi)</li></ul> <b>Altı dakika yürüme testi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Kısa yürüme mesafesi (özellikle &lt; 250 m)</li><li>Yürüme mesafesinde altı ayda 50 m veya fazla azalma</li><li>Desatürasyon</li></ul> | <b>Genomik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Daha kısa periferik kan telomer uzunluğu (özellikle yaş için &lt; %10)</li><li>Homozigot vahşi-tip MUC5B promotor varyant rs35705950</li><li>Heterozigot veya homozigot TOLLIP minör allel rs5743890</li><li>Periferik kanda mononükleer hücre gen ekspresyon profili</li></ul> <b>Kan proteinleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Yüksek SPA veya D, KL6, CCL18, MMP7, YKL40, Anti-HSP70 IgG, CXCL13, periostin, fibulin-1, kollajen degradasyon ürünleri, CA 19-9, CA 125 seviyeleri</li></ul> <b>Kan hücreleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Dolaşımda artmış fibrositler</li></ul> |

FVC= Zorlu vital kapasite; DLCO= Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi; MUC5B= Mucin5B; TOLLIP= Toll-interacting protein; SPA= Surfactant protein A; KL6= Krebsvon den lungen-6; CCL18= C-C motif chemokine ligand 18; MMP7= Matris metalloproteinaz-7; YKL40= Chitinase-3-like protein 1; HSP= Heat shock protein; IgG= İmmunoglobulin G; CXCL13= C-X-C motif chemokine 13G; CA= Kanser antijeni.

\*Bu moleküler belirteçler araştırmalarda kısa sağkalımı öngörmektedir, ancak rutin klinik kullanım için hazır değildir.

İPF’de mortalite belirleyicileri; prognoz öngörüsü, hasta bilgilendirilmesi, tedaviyle ilişkili kararlar ve akciğer transplantasyonu için değerlendirme açısından yardımcı olur. Hastaların bazal fizyolojik durumları erken mortalite açısından güçlü

bir belirteçtir; FVC, total akciğer kapasitesi ve DL<sub>CO</sub> değerlerinin düşük olması daha kötü bir prognozla ilişkilendirilmiştir. Cinsiyet-Yaş-Fizyoloji (GAP) indeksi hastalığın mortalite riskini saptamak amacıyla cinsiyet, yaş, FVC ve DL<sub>CO</sub> parametrelerinin kullanıldığı bir evreleme sistemi olup hastaların riski üç grupta incelenir. Artmış evreler hastalığın mortalitesinin daha yüksek olduğunu işaret eder (Tablo 2.2). GAP indeksi bir yıllık mortalite hakkında fikir verse de akciğer fonksiyonlarındaki bozulmayı öngöremez (29,32,33).

**Tablo 2.2.** GAP indeksi ve evreleme sistemi (29,32,33)

| Öngörü parametresi |                          | Puan |      |
|--------------------|--------------------------|------|------|
| G                  | Kadın                    | 0    |      |
|                    | Erkek                    | 1    |      |
| A                  | Yaş (yıl)                |      |      |
|                    | ≤ 60                     | 0    |      |
|                    | 61-65                    | 1    |      |
|                    | > 65                     | 2    |      |
| P                  | Fizyoloji                |      |      |
|                    | FVC (% predikte edilen)  |      |      |
|                    | >75                      | 0    |      |
|                    | 50-75                    | 1    |      |
|                    | <50                      | 2    |      |
|                    | DLco (% predikte edilen) |      |      |
|                    | >55                      | 0    |      |
|                    | 36-55                    | 1    |      |
|                    | ≤35                      | 2    |      |
|                    | Yapamayan                | 3    |      |
| Olası toplam puan  |                          | 0-8  |      |
| Evre               | I                        | II   | III  |
| Puan               | 0-3                      | 4-5  | 6-8  |
| Mortalite (%)      |                          |      |      |
| 1-yıl              | 5,6                      | 16,2 | 39,2 |
| 2-yıl              | 10,9                     | 29,9 | 62,1 |
| 3-yıl              | 16,3                     | 42,1 | 76,8 |

FVC = Zorlu vital kapasite; DL<sub>CO</sub> = Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi.

İPF’de prognozu öngörebilecek noninvaziv moleküler biyobelirteç ve genetik varyantların tanımlanmasına büyük ihtiyaç ve ilgi vardır. Son zamanlarda üzerinde çalışılan ve en heyecan verici moleküler biyobelirteçlerden bazıları; alveoler epitel hücre hasarı veya fibrotik yolların aktivasyonu (34), gen ekspresyon profilleri (35), lökosit telomer uzunluğu (36) ve MUC5B promoter varyantlarını (37)

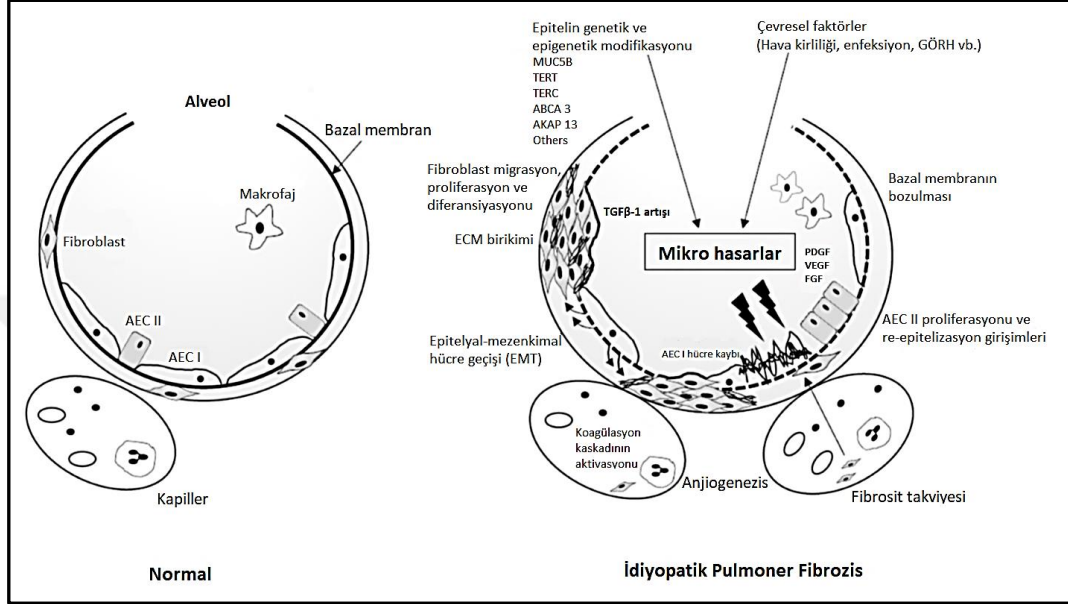
yansıtan birkaç periferik kan proteinleridir. Genetik mutasyonlara bakılmaksızın İPF hastalarının önemli bir kısmında kısa telomerler (yaş için <%10 persentil) tanımlanmıştır (38,39) ve çoklu bağımsız kohortlarda daha kısa telomerlere sahip hastaların transplantsız daha kısa sağkalım oranlarına sahip olduğu saptanmıştır (36,40). Yapılan çalışmalarla MUC5B rs35705950 varyantı olan İPF hastalarının sağkalım sürelerinin daha uzun, progresyonlarının daha yavaş olduğu bulunmuştur. En az bir T allel taşıyıcılarının homozigot GG (vahşi-tip) genotipine göre en az %50 daha uzun sağkalım süresi ve akciğer fonksiyonlarına sahip olduğu, vahşi-tip MUC5B promoter varyantı rs35705950'nin ise kısa sağkalım belirleyicilerinden olduğu bilinmektedir (37). Benzer şekilde Toll-interacting protein (TOLLIP) minör allel rs5743890 için heterozigot veya homozigot formlarının yapılan çalışmalarda mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir (41). Günümüzde İPF progresyonunu belirlemede potansiyel genetik testler ve biyobelirteçlerin klinikte rutin kullanımını öneren klinik kılavuz bulunmamakla birlikte destekleyecek daha fazla çalışmaya gerek olduğu belirtilmiştir (42).

#### **2.1.4. Patogenez**

İPF'nin spesifik bir nedeni bulunamamakla birlikte, hastalığın gelişiminde rol aldığı düşünülen bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri arasında genetik yatkınlık, ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, kronik mikroaspirasyonlar, viral enfeksiyonlar, çevresel ve mesleksi maruziyetler sayılabilir (43-45). Yaş İPF için en güçlü demografik risk faktörüdür ve 'hızlandırılmış' akciğer yaşlanması için itici bir güç olarak nitelendirilmektedir. Yaşlanmanın hücresel ve moleküler özelliklerinin neredeyse tamamı İPF'de daha erken yaşlarda ve abartılmış şekilde meydana gelmektedir (46-49).

Uygulanan tedavilerin başarısızlığı hastalık etyopatogeneziyle ilgili düşüncelerde değişikliğe neden olmuş; genetik risklerin de göz önünde bulundurulması gerektiği anlaşılmıştır. Bireysel hastalık geliştirme riskinin üçte birini sahip olunan genetik varyantların açıkladığı tahmin edilmektedir (47,50). Günümüzde hastalığın genetik yatkınlığı olan kişilerde inflamasyondan ziyade tekrarlayan alveolar hasar sonrasında anormal doku onarımı sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Akciğer yaşlanmasıyla birlikte zararlı kimyasallarla uzun süreli

karşılaşmalar akciğerin rejenarasyon kapasitesinde bozulmaya neden olmakta ve İPF gelişimine katkı sağlamaktadır. Solunum yollarındaki makrofajlar bu hasarın başlangıcında ve progresyonunda yer alan en temel düzenleyicilerden biridir (51). İPF patogenezinin şematik görünümü Şekil 2.2’de verilmiştir (52).



**Şekil 2.2.** İPF patogenezinin şematik görünümü (52)

AEC= Alveoler epitelyal hücre; ECM= Ekstraselüler matriks; MUC5B= Mucin5B; TERT= Telomeraz revers transkriptaz; TERC= Telomeraz RNA komponent; ABCA 3= ATP-binding cassette member A3; AKAP 13= A-kinase anchoring protein 13; PDGF= Trombosit kaynaklı büyüme faktörü; VEGF= Vasküler endotelial büyüme faktörü; FGF= Fibroblast büyüme faktörü.

İPF’de fibroz mekanizması hala belirsizdir ancak birtakım muhtemel katkı sağlayan faktörler tespit edilmiştir. Genetik predispozisyonu (telomeraz mutasyonu/eksikliği vb.) olan kişilerde sebebi bilinen veya bilinmeyen ajanların neden olduğu tekrarlayan mikrotravmalar alveoler epitel ve bazal membranı hasara uğratar. Tip I alveoler epitelyal hücre (AEC)’lerin hasarlanması ve AEC katmanının tahribatı ile profibrotik sitokin salınımının olması İPF’nin patogeneze sürecindeki başlangıçtır. AEC katmanının tahribatı ve apoptozuna tip II AEC hasar ve disfonksiyonu eşlik eder (53). Liang ve ark. şiddetli pulmoner fibrozlu hastalardaki tip II AEC’lerinin azalmış Toll-like reseptör 4 (TLR-4) ve hiyalüronan ekspresyonu ile ilişkili olarak AEC’lerin yenileme kapasitenin azaldığını bulmuşlardır (54). Tip II AEC disfonksiyonu; anormal doku remodeling ve progresif pulmoner fibroze

yol açan hasarlı alveoler epitelin bozulmuş rejenerasyonunda önemli rol oynar. İlginç bir şekilde İPF akciğerinde p63 gen ürünlerinin kesilmiş izoformlarının (deltaNp63 proteinleri) ortaya çıkması hücre döngüsünün durdurulmasını ve uygunsuz epitel hücre apoptozisini teşvik eden p53 yolağının bozulduğunu desteklemektedir. İPF dışı İAH (NSİP, DİP, OP vb.)’da bu bozukluğun gösterilememesi İPF’li hastaların süpresif immünmodülatör ilaçlara daha az duyarlı olma sebebini açıklayabilir (53,55).

Hiperplastik tip II AEC’lerden oluşan alveoler duvardaki hücrelerin aktivasyonu ile salınan tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 (IL-1), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinler dolaşımdaki fibrositleri aktive eder. Eş zamanlı olarak PDGF, FGF, VEGF ve TGF-beta gibi profibrojenik moleküller de epitelyal, endotelyal ve inflamatuvar hücrelerden salgılanır. Fibroblastlar bütün bu değişikliklere; sayılarını arttırarak, miyofibroblastlara farklılaşarak kollajen sentezleyerek veya yüzey reseptör ekspresyonunda değişiklikler yaparak cevap verebilirler. Miyofibroblastlardan salınan interstisyel kollajenler ve doku inhibitörleri arasındaki dengesizlik nedeni ile aşırı ve anormal kollajen birikir. Meydana gelen mezenkimal hücreler ve yeni sentezlenmiş kollajenin kümelenmesiyle meydana gelen agregata ‘fibroblastik odak’ adı verilir. Progresif ekstraselüler matriks birikimi ve yeniden yapılanmış alveollerin kollabe olmasıyla fokal fibrozis alanları oluşarak pulmoner mimari bozulur. Fibrozis alanlarına komşu akciğer parankiminin çekilmesiyle hastalığın karakteristik özellikleri olan bal peteği ve traksiyon bronşiolektazi alanları oluşarak kapiller yüzey alan kaybı ve gaz değişim bozukluğu meydana gelir. Ortaya çıkan balpeteği fibrotik akciğerlerin rejenerasyon ve onarım yeteneği yoktur (46,53,56,57).

AEC’lerdeki hasar-onarım yanıtlarının düzenlenmesinde stresin önemi aktif bir araştırma alanı olmuş ve mitokondriyal işlevlerin değişmesi AEC disfonksiyonuna neden olabilecek potansiyel bir faktör olarak belirmeye başlamıştır. Alveoler epitelyal hücrelerde, bir mitokondriyal koruyucu faktör olan PTEN Induced Kinase 1 (PINK1)’in ekspresyonu yaş ve ER stresıyla azalır. PINK1 ekspresyonunda azalma ise hasarlı mitokondrilerin birikmesine ve hücre canlılığının azalmasına neden olarak İPF’de gözlenen karakteristik AEC

yapılanmasını oluşturur. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada, activating transcription factor 3 (ATF3)'ün PINK1 promoter bölgesine ekspresyonu azaltıcı yönde etki ettiği ve böylelikle bu iki mekanizmanın birbirleri ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Mitokondriyal biyoenerjinin bozulması potansiyel bir kısır döngüye neden olarak ER stresi devam ettiği müddetçe fibrotik oluşuma neden olabilir (58,59).

Yapılan yakın tarihli bir çalışmada tiroid hormonunu aktive eden İyodotironin Deiyodinaz 2 (DIO<sub>2</sub>)'nin İPF hastalarının akciğerlerinde arttığı gösterilmiştir. Diğer taraftan da DIO<sub>2</sub> eksikliği olan farelerde bleomisin tedavisi sonrasında fibrozisin daha şiddetli olduğu ve aktif tiroid hormonu takviyesi ile fibrozun azaldığı, mitokondriyal enerji üretiminin düzeldiği gözlenmiş; bu sonuca Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gamma Koaktivatör-1  $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) ve PINK1 etkileşiminin neden olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalar birlikte ele alındığında AEC'lerdeki mitokondriyal fonksiyonların iyileştirilmesine yönelik müdahalelerin bu hücrelerin hasarlanmaya karşı savunmasızlığını azaltabileceği ve böylelikle fibrotik yatkınlığın tersine döndürülebileceği düşünülmektedir (58-60). Distal akciğer hasarının yenilenmesi, bariyer - gaz değişimi fonksiyonlarını geri kazanması için AEC'lerin proliferasyon ve diferansiyasyonu gerekmektedir. Yakın zamanlı bazı çalışmalarda alveollerin rejenerasyon ve onarımından sorumlu AEC'lerin Wnt sinyal yolağıyla düzenlendiğine dair ipuçları elde edilmeye başlanmıştır. Bu yolağın AEC'lerin hasarlanma sonrası kendilerini yenileme ve restore etme homeostazları bakımından kritik önemi olabileceği düşünülmektedir (49,61).

İPF'deki fazla kollajen ve diğer matriks ürünlerinden fibroblastların patolojik persistan aktivasyonları sorumludur. Bu patojenik fibroblastların kökeni hala tartışma konusu olmakla birlikte T-Box Transkripsiyon Faktör 4 geni (TBX4)'nin akciğer fibrozunda rol oynayan miyofibroblastlar açısından önemli bir marker olduğu gösterilmiştir (62). Buna ek olarak İPF'de ekstrasellüler matriksin fonksiyonel olarak anormal olduğu ve kendiliğinden fibroblast aktivasyonuna neden olduğu da gösterilmiştir. Matriks sertliğindeki artış traksiyonel biyomekanik kuvvetlerle fibroblastları aktive ederek; yapısal bozulmanın belli bir noktaya

ulaşmasından itibaren ise ileri bildirimli bir mekanizma ile progresif fibrozisin geliştiği gösterilmiştir.

Son zamanlarda epitel hücreleri ve fibroblastların dışında, makrofajların akciğer fibrozundaki rolü üzerinde durulmaktadır. Son yayınlarda alternatif olarak aktive olmuş makrofajlar tarafından üretilen TGF- $\beta$ 'nın fibroblast aktivasyonunda önemli rol oynadığına işaret edilmektedir. “Dağınık nükleus içeren atipik monositler (SatM)” olarak tanımlanan atipik bir monosit popülasyonunun da TGF- $\beta$ 'dan bağımsız mekanizmalarla fibroblastları aktive ettiği, böylelikle çeşitli monosit/ makrofaj alt topluluklarının da fibrotik olayların düzenlenmesinde etkili olabilecekleri ileri sürülmektedir (49,63,64).

#### **2.1.4.1. Çevresel risk faktörleri**

Akciğerler sürekli olarak dış ortama maruz kalırlar. Bu ortamın içinde çeşitli partiküller, mikroorganizmalar, zararlı gazlar ve çevre kirliliğine yol açan maddeler bulunur. Ev içi, ev dışı ve iş yerlerinde bu ortam ile olan etkileşim akciğer hasarı, yara iyileşmesi ve doku tamiri döngüsüne sebep olur. İPF patobiyolojisiyle ilişkili güncel görüş, akciğerin remodeling ve fibrozunda bu inhalasyon yoluyla karşılaşılan maddelerin öneminin altını çizmektedir. İPF tanısı almış hastaların akciğer doku örneklerinde inorganik partiküllere ait biyoakümülyasyon görülmüştür. Polarize ışık mikroskobu, elektron mikroskobu ve X-ray floroskopi kullanılarak akciğer parankimi ve mediastinal lenf nodlarının mineral içerikleri incelendiğinde İPF hastalarında yüksek düzeylerde alüminyum, silika ve nikel tespit edilmiştir. Bu veriler toz partiküllerinin patofizyolojide yer aldığının kesin kanıtı olmamakla birlikte hastalığın ortaya çıkışında bilinmedik maruziyetlerin bile önemli bir bileşen olabileceğini düşündürmektedir (43,65,66).

İPF ile ilişkili çevresel etkenler intrinsik ve ekstrinsik olarak iki alt başlık altında incelenebilir. Başlıca intrinsik çevresel faktörler gastroözefageal reflü (GÖR) ve akciğer mikrobiyotasıdır. Gastroözafageal reflü ve buna bağlı olarak gelişen mikroaspirasyon İPF hastalarında %80 civarında rastlanan bir komorbiditedir. İPF gelişimi ve progresyonunda rol aldığı düşüncesiyle ilgili tartışmalar devam etse de asit veya safra tuzları, pepsin, gıda parçacıkları, bakteri gibi gastrik sıvı bileşenlerinin patojenik olup olmadığı hala açıklığa

kavuşturulamamıştır (67). Bir diğer intrinsik çevresel faktörlerden sayılan akciğer mikrobiyotası; bakteriler, mantarlar, virüsler ve bakteriyofajlardan oluşmaktadır. Araştırmalar İPF'li bireylerin daha yüksek bakteri yükü ve daha patolojik suşlarla oluşmuş mikrobiyomlara sahip olduğunu göstermektedir. Epitelyal hücrelerde bakteri ve virüslerin doğrudan veya konak immün yanıtı ile dolaylı olarak hasar oluşturması İPF'de potansiyel terapötik hedef halinde gelmiştir (68). Viral enfeksiyonların, özellikle insan herpes virüs ve adenovirüsün hastalığı alevlendiren veya başlatan ajanlar olarak etki ettiği düşünülmektedir. Birçok hastanın semptomlar başlamadan önce viral enfeksiyon benzeri prodromal dönem bildirdiği gözlenmiştir. Bu veriler latent viral enfeksiyonların yakın geçmişteki reaktivasyonları ile akciğer epitel hücrelerinin fibrotik faktörler üretmek üzere yeniden programlanmasına neden olduğu hipotezini doğurmuştur (43,68).

İPF ile ilişkili ekstrasik çevresel etkenlerin başında sigara kullanımı gelmektedir. Sigara kullanan veya kullanıp bırakmış kişilerde hiç kullanmamış kişilere göre hastalık gelişiminin daha sık; progresyonunun daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Mesleki maruziyetlerle İPF arasındaki ilişkinin ilk epidemiyolojik kanıtı endüstriyel araç temizliği, süt çiftçiliği ve kaynakçılık dahil yüksek miktarda toz ve dumana maruz kalan hasta gruplarını belgeleyen vaka serilerinden gelmiştir. Daha sonra farklı coğrafi bölgelerde yapılan vaka kontrol ve kohort çalışmalarında ise en önemli mesleki risk faktörlerinin metal ve ahşap tozları olduğu belirlenmiştir. Hava kirliliği de epitel hasarı, oksidatif stres ve hava yolları inflamasyonu açısından önemli bir risk faktörüdür (43,69).

#### **2.1.4.2. Genetik risk faktörleri**

Hem ailesel hem de sporadik İİP gelişiminde genetik yatkınlık önemlidir, İİP hastalarının %35'inde genetik yatkınlık tespit edilmiştir (70). İPF, DNA metilasyonunda ve transkripsiyonel subtiplerde değişikliklerin olduğu heterojen, kompleks bir hastalıktır (71,72). Benzer çevresel etkenlere, benzer konsantrasyonlarda maruz kalan kişilerin yalnızca bir kısmında fibrozis gelişmesi, bazı genetik hastalıklarla İPF birlikteliği, ailesel İPF olgularının varlığı ve farklı çevrelerde büyüyen tek yumurta ikizlerinde pulmoner fibrozis gelişmesi İPF'nin genetik bir hastalık olabileceğini düşündürten bulgulardır (73,74). Çoğu İPF olgusu

sporadiktir; ancak ailevi durumlar da tanımlanmıştır. Ailesel pulmoner fibrozis (familial pulmonary fibrosis, FPF), Hermansky-Pudlak sendromu (HPS) ve kısa telomer sendromları genellikle İPF'den daha genç yaşta görülür (1):

**Ailesel Pulmoner Fibrozis:** Aynı biyolojik ailenin en az iki üyesi fibrotik İİP'e ait bulgulara sahipse ailesel pulmoner fibrozis tanısı konabilir. FPF, İPF'li hastaların %5'inden daha azını oluşturmaktadır. Kalıtımın değişken penetrasyon ile otozomal dominant paternde olduğu düşünülmektedir. Bir aile içinde etkilenen hastalarda farklı interstisyel akciğer hastalıkları olabilir (75). FPF'in belirgin ayırt edici özellikleri olmamakla birlikte ayrıntılı bir aile öyküsü gerektirmektedir. Sürfaktan protein ilişkili genler (Sürfaktan Protein A2, SFTPA2; Sürfaktan Protein C, SFTPC) ve MUC5B gibi bir dizi genetik varyant ile ilişkilendirilmiştir (76,77). FPF artmış bronkojenik karsinom insidansı ile de ilişkili görünmektedir (78).

**Hermansky-Pudlak Sendromu:** Okülokütanöz albinizm ve trombosit anormallikleri ile karakterize otozomal resesif bir hastalık olan HPS, UİP'nin nadir bir nedenidir. İPF'den daha erken yaşlarda (örn.30 yaş) ortaya çıkar. Fotofobi ve nistagmus yaygındır (79,80).

**Telomeropatiler:** Kısa telomer sendromları Telomeraz Revers Transkriptaz (TERT), Telomeraz RNA Komponent (TERC), Poly(A)-Specific Ribonuclease (PARN), Dyskerin Pseudouridine Synthase 1 (DKC1), TERF1 Interacting Nuclear Factor 2 (TINF2), Regulator of Telomere Elongation Helicase 1 (RTEL1) gibi telomer uzunluğunu korumaktan sorumlu genlerin mutasyonundan kaynaklanır (81). Sıklıkla otozomal dominant geçiş gösteren hastalık; kemik iliği, karaciğer, cilt ve akciğer gibi organların en az bir tanesinin disfonksiyonu ve yaş için ilk persentilin altında kalan kısa telomerlerle karakterizedir. Kısa telomer sendromlarını düşündürten klinik özellikler arasında ailede pulmoner fibrozis öyküsü olması, kişide veya ailesinde saçlarda erken beyazlama, karaciğer fonksiyon bozukluğu, sitopeni veya açıklanamayan makrositoz bulguları kısa telomer sendromlarını düşündürten klinik özelliklerdir. Ayrıca diskeratozis konjenita, kemik iliği yetmezliği ve karaciğer hastalığı da görülebilir (82,83,84). Exome-tabanlı araştırmalar sporadik İPF hastalarının %11'inin kısa telomer ilişkili gen varyantlarına sahip olduğunu göstermektedir (85). Kısa telomer sendromlarının

prevalansının akciğer transplantasyonu için başvuran İPF hastalarında daha yüksek olabileceği düşünülmektedir (83).

### **Genetik Predispozisyon**

Genetik risk faktörlerinin belirlenmesinin hastalık patogenezinde rol oynayan nedensel moleküler yolların daha iyi anlaşılmasını sağlayacağı ve İPF’de yeni terapötik yaklaşımları yönlendireceği yönündeki görüşler artmaktadır. Yapılan çalışmalarla akciğer fibrozunun gelişimiyle ilişkilendirilmiş birçok genetik mutasyon ve varyant saptanmıştır. Hem sporadik hem de ailesel İİP olgularında yürütülen genom - boyu assosiasyon çalışmaları (genome – wide association studies - GWAS) bazı aday genlerin belirlenmesini sağlamıştır. GWAS analizleri tüm genomdaki kişiler arası genetik farklılıkları inceleyerek hastalıkla ilişkili olabilecek genleri saptamış; hastalık gelişim riskinin üçte birini açıklayan genetik varyantları tanımlamıştır. Bazı sporadik İPF vakalarında da birtakım genetik varyantlar tanımlanmıştır (1,76).

Son yıllarda yapılan bağımsız çalışmalar İPF hastalarının %15-25’inde ailesinde İİP öyküsü olduğunu; hem sporadik hem FPF’da genetik riskin hafife alınmayacağını göstermektedir. Direkt bir nedensel ilişki gösterilemese de sporadik ve FPF hastalarından elde edilen veriler ile sürfaktan protein ilişkili genler (Sürfaktan Protein C, SFTPC; Sürfaktan Protein A1, SFTPA1; Sürfaktan Protein A2, SFTPA2; ATP-Binding Cassette Member A3, ABCA3)’de, telomer onarımında görevli genler (TERT, TERC, PARN, RTEL1)’de İPF gelişimi için risk teşkil eden ortak varyantlar tanımlanmıştır (41,70,73,76,77,86-89). Ayrıca konak savunmasındaki değişikliklerin (MUC5B; ATPase Phospholipid Transporting 11A, ATP11A; TOLLIP) ve epitel bariyer fonksiyonunun (Desmoplakin, DSP; Dipeptidyl Peptidase 9, DPP9) İPF gelişimindeki önemi vurgulanmıştır (Tablo 2.3) (41,90). Sporadik İPF riskini ön gören ortak tek nükleotid varyantları (single nucleotide variants, SNVs) birkaç geniş ölçekli genom-boyu çalışmaları ile 17 bağımsız lokusta tanımlanmıştır. Bu lokuslardaki varyantlar toplu halde hastalık riskinin yaklaşık %25-30’unu açıklamakta; İPF gelişiminde telomer onarımı, hücre adezyonu/yara iyileşmesi, fibrojenik ve immünite/konak savunma yollarının önemli rol oynadığını desteklemektedir. Hem ailesel hem sporadik İPF için bilinen

en güçlü genetik risk faktörü MUC5B geni distal promotör bölgesindeki c.-3133G>T (rs35705950) varyantıdır. Yakın zamanda sonuçlanan İPF'deki en büyük GWAS çalışmalarından birinde MUC5B rs35705950 SNV'sinin en güçlü genetik risk faktörü olduğu doğrulanmakla birlikte Toll-Interacting Protein (TOLLIP, 11p15.5) ve Signal Peptide Peptidase Like 2C (SPPL2C,17q21.31)'yi kodlayan genlerde yeni duyarlılık SNVs'ı tanımlanmıştır (76).

**Tablo 2.3.** Fibrozan akciğer hastalığı ile ilişkili spesifik gen mutasyon veya varyantları (53)

| Anormal Gen veya Varyasyonlar                                             | Klinik Bozukluk                                           | Patogeneizde ileri sürülen mekanizma(lar)                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MUC5B, TOLLIP, TLR3, ATP11A, DSP, DPP9, SPPL2C                            | Ailesel veya sporadik PF                                  | Konakçı savunma bozukluğu                                                                                                                                   |
| TERC (OD), TERT (OD), RTEL1, PARN, OBFC1                                  | Ailesel veya sporadik PF                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Telomer kısalması/disfonksiyonu</li> <li>DNA onarımı</li> </ul>                                                      |
| SFTPA1 (OD), SFTPA2 (OD), SFTPC (OD), SFTPB (OD), NKX2-1 (OD), ABCA3 (OD) | Ailesel PF                                                | Sürfaktan disfonksiyonu                                                                                                                                     |
| ELMOD2                                                                    | Ailesel veya sporadik PF                                  | Sinyal yolağının bozulması                                                                                                                                  |
| HPS1 (OR), HPS4 (OR), AP3B1                                               | Hermansky-Pudlak sendromu (HPS1, HPS2 ve HPS4 subtipleri) | <ul style="list-style-type: none"> <li>İntraselüler protein değişimi</li> <li>Sitoplazmik organel disfonksiyonu</li> <li>Sürfaktan disfonksiyonu</li> </ul> |

OD= otozomal dominant kalıtım paterni; OR= otozomal resesif kalıtım paterni; MUC5B= Mucin 5B; TOLLIP= Toll-interacting protein; TLR3= Toll-like reseptör 3; ATP11A= ATPase Phospholipid Transporting 11A; DSP= Desmoplakin; DPP9= Dipeptidyl Peptidase 9; SPPL2C= Signal Peptide Peptidase Like 2C; TERC= Telomeraz RNA komponent; TERT= Telomeraz revers transkriptaz; RTEL1= Regulator of Telomere Elongation Helicase 1; PARN= Poly(A)-Specific Ribonuclease; OBFC1= Oligonucleotide/Oligosaccharide Binding Fold Containing 1; SFTP= Sürfaktan protein; NKX2-1= NK2 homeobox 1; ABCA3= ATP-binding cassette member A3; ELMOD2= ELMO domain containing 2; HPS= Hermansky-Pudlak sendromu; AP3B1= Adaptor Related Protein Complex 3 Subunit Beta 1; PF= Pulmoner fibrozis; DNA= Deoksiribo Nükleik asit.

### **Sürfaktan Protein İlişkili Genler**

Sürfaktan proteinleri tip II AEC'in endoplazmik retikulumunda sentezlenir. Bu proteinler normal akciğer fonksiyonu ve homeostazında önemlidirler. Sürfaktan protein C ve A (SFTPC, SFTPA1 ve SFTPA2)'yı kodlayan genlerde tanımlanan nadir varyantların ailesel pulmoner fibroz gelişiminde etkileri gösterilmiş olmakla birlikte, sporadik İPF'de nadiren bulunmuştur (91). Çalışmalar bu mutasyonların ER içinde proteinlerin doğru katlanmasını önlediğini, yanlış katlanmış proteinlerin birikimine sebep olarak; ER stresine ve katlanmamış protein yanıtı (UPR)'nın aktivasyonuna yol açtığını ileri sürmüştür. Bu olaylar zinciri ise AEC'ler için hücrel apoptozun tetiklenmesine neden olmaktadır (42,52,92). Sürfaktan yapımında görevli, temel olarak tip II AEC'lerde eksprese edilen taşıyıcı bir protein olan ABCA3'ü kodlayan genlerde de FPF ile ilişkilendirilmiş varyantlar tanımlanmıştır (42).

### **A-Kinase Anchoring Protein 13 Varyantları**

Yakın zamanlı bir GWAS çalışmasında A-Kinase Anchoring Protein 13 (AKAP13)'te bulunan bir SNV (rs62025270[A]) İPF ile ilişkilendirilmiştir. Bu SNV profibrotik sinyal yollarında yer alan Ras Homolog Family Member A (RHOA)'nın düzenleyici faktörü olan AKAP13'ün üretiminde artışa neden olmaktadır. Araştırmacılar AKAP13 mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunun İPF'li hastaların akciğer alveoler epitel ve lenfoid foliküllerinde arttığını gözlemlemişlerdir. Ancak bu SNV ile sağkalım süresi arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (89,92).

### **Ek Lokuslar**

GWAS çalışmalarında ek olarak Family With Sequence Similarity 13 Member A (FAM13A, 4q22), DSP (6p24), Oligonucleotide/Oligosaccharide Binding Fold Containing 1 (OBFC1, 10q24), ATP11A (13q34), DPP9 (19p13) lokusları ve 7q22, 15q14-15 kromozomal bölgeleri İPF ile ilişkilendirilmiştir. TOLLIP ve SPPL2C'de hastalık duyarlılığı ile ilgili yeni varyantlar tanımlanmıştır (41).

TOLLIP, toll-like receptor (TLR)'ün önemli bir düzenleyicisidir ve bu gende tanımlanan 2 yeni SNVs'ın varlığı TLR mRNA'nın azalmış ekspresyonu, pulmoner enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık ile ilişkilidir. Rs5743890'ın minör alelinin İPF için duyarlılığı azalttığı bulunurken; rs5743894'ün minör alelinin hastalık riskini arttırdığı saptanmıştır. Paradoksal olarak rs5743890'ın minör alelinin artmış ölüm riski ile ilişkili olduğu bulunsu da etki büyüklüğü kohortlar arasında belirgin değişmektedir. PANTHER-IPF çalışmasının post-hoc analizinde N-asetilsistein (NAC) ile tedavi edilen rs3750920'nin her iki minör T aleline sahip bireyler tedaviden fayda görürken NAC tedavisinin potansiyel olarak düzensiz TLR sinyalizasyonunu blokladığı öne sürülmüştür (89,92,93).

DSP, hücre-hücre adezyonunda ve hücre iskeletinin hücre zarına bağlanmasında işlev görür. Akciğerde DSP ekspresyonu yaş ile birlikte tipik olarak azalırken İPF'li hastalarda 2 kat artmıştır. DSP lokusundaki rs2744371 varyantı koruyucu, rs2076295 varyantı ise risk faktörü olarak tanımlanmıştır (92,94).

## **MUC5B Geni**

### **Genom Lokalizasyonu ve İşlevi**

MUC5B geni 11. kromozomun kısa kolunda 15.5 (11p15.5) lokusunda ve 1,223,066 – 1,262,172 baz çiftleri arasında konumlanmış olup 39112 baz ve 39 ekzona sahiptir. Müsin protein ailesinin bir üyesi olan, 5762 amino asitten oluşan 596340 kDa ağırlıktaki MUC5B proteinini kodlar (95). Bu gen trakeobronşiyal sistemde, submaksiller glandlarda, safra kesesinde ve endoservikte eksprese edilir. Tükürük salgısı, akciğer ve servikal mukusun lubrikan ve viskoelastik özelliklerine başlıca katkı sağlayan proteindir. Yapısında %14,9 oranında protein, %78,1 oranında karbohidrat ve %7 oranında sülfat bulunmaktadır (96).

MUC5B glikoproteini hava yolu epitel hücrelerinden eksprese edilir; mukosiliyer klirens ve immün homeostazda kritik önemi vardır. Hava yolunun mukozal immün savunmasında ve yüzey epitelyumunun korunmasında önemli rol oynamaktadır. Jel formunda bir müsin olup solunum yolundaki mukusun ana bileşenidir. Artmış müsin ekspresyonu immün disregülasyona sebep olarak İPF patofizyolojisine katkı sağlar (97,98).

Üst ve alt solunum yolu boyunca Mucin5AC (MUC5AC) ve MUC5B eksprese edilir. İnsan üst solunum yollarında; MUC5AC nazofarenkste bulunurken, MUC5B burun ve oral salgı sekresyonlarını gerçekleştirir. Trakeobronşiyal sistemde her iki müsin de yüzey ve submukozal hücreler tarafından eksprese edilir. Bronşiyollerde MUC5B daha baskın bulunmaktadır. İnsan ve hayvan modellerinde akciğer hastalıklarında müsin ekspresyonu ve lokalizasyonu çarpıcı biçimde değişir. Örneğin insan astımında IL-13 MUC5AC ekspresyonunu güçlü bir şekilde uyarırken MUC5B ekspresyonunu azaltır. Erken evre KOAH'ta yüzey epitelinden MUC5B ekspresyonu azalırken; geç evre KOAH'ta, kistik fibrozis (KF)'te ve İPF'de artar (99).

#### **MUC5B Geni Promotör Bölgesindeki c.-3133G>T (rs35705950) Varyantı ve İPF İlişkisi**

2011 yılında genom boyu bağlantı çalışmalarıyla hem ailesel interstisyel pnömoni (FİP) hem de İPF için kromozom 11 üzerinde tek bir nükleotid varyantı tanımlanmıştır. İPF'de MUC5B'nin önemi ilk olarak; Seibold ve arkadaşlarının FPF'i bulunan 82 ailede 2011 yılında yapmış olduğu çalışmada 11p15 kromozomal bölgesindeki 3.4 Mb'lık bir bölge ile İPF arasındaki bağlantının bulunmasıyla gösterilmiştir. Bu bölgede bulunan müsin genlerindeki varyasyon 83 FİP, 492 İPF hastası ile 322 kişilik kontrol grubunda değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda hem FİP hem de sporadik İPF ile ilişkilendirilmiş olan MUC5B'yi kodlayan genin cis-düzenleyici bölgesinde bir varyant (rs35705950) saptanmıştır (90). Daha sonra da birçok bağımsız GWAS çalışmalarıyla bu ilişki desteklenmiştir (41,70,89).

Yapılan çalışmalarda MUC5B'nin rs35705950 minör alelinin (G>T SNV) frekansı Avrupa kökenlilerde %11,8, Güney ve Doğu Asya kökenlilerde %1 olarak bulunmuş, Afrika kökenlilerde ise hemen hemen hiç rastlanmamıştır. Farklı prevalanslara rağmen, bu varyantla ilişkili İPF gelişim riskinin Avrupa kökenli topluluklardaki riske benzer olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (37).

İPF'deki MUC5B ekspresyonu distal hava yolu, respiratuvar bronşiol, bal peteği kistleri ve bronşiol epitelinde lokalizedir. MUC5B'nin bu bölgelerde ve özellikle bal peteği kistlerindeki aşırı ekspresyonu MUC5B'nin İPF patogeneğinde

önemli olduğu fikrini desteklemektedir. Artmış bu ekspresyonun İPF oluşumuna hangi mekanizmayla yol açtığı hala net bilinmemektedir. MUC5B ile indüklenen akciğer fibrozunun patogeneziyle ilişkili bazı hipotetik modeller ileri sürülmüştür. Distal hava yollarında bozulmuş mukozal savunma, ER stresi veya doğrudan hücre toksisitesi ile fibroproliferatif yanıtın başladığı ve alveolar interstisyumun ilerleyici skarlaşması, bal peteği gelişimi meydana geldiği düşünülmektedir. Bir taraftan da İPF'nin; aşırı MUC5B ekspresyonu ile distal hava yollarında mukosiliyer disfonksiyon, partiküllerin tutulması/birikmesi, tekrarlayan yaralanma/onarım/rejenerasyon döngüsü ile seyreden mukosiliyer klirens hastalığı olabileceği düşünülmektedir (42,90,97,99). Müsin ekspresyonunun disregulasyonu mide ve kolorektal kanser gibi bazı hastalıklarda da gözlenmiştir. Bu gözlemlerin yapıldığı çalışmalarda saptanan sinyal yollarına dayanarak, müsin ekspresyonundaki değişimin konak savunma bariyer fonksiyonunda hatalara neden olarak hastalık riskini arttırdığı ileri sürülmüştür. MUC5B'nin konak savunmasındaki koruyucu rolü düşünüldüğünde, bu varyantın gözlenen sıklığının olası bir evrimsel seleksiyon sonucu geliştiğiyle ilişkili hipoteze dayalı çalışmalar başlatılmıştır. MUC5B varyantı taşıyan hastalarda prognoz daha iyi, bakteri yükünün daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu gözlem MUC5B varyantının konak savunma sisteminde düzelme sağladığı fikrini güçlendirmektedir (37,100).

Günümüzde İPF gelişimi için bilinen en güçlü risk faktörü MUC5B geni promotör bölgesindeki c.-3133G>T (rs35705950) varyantıdır ve İPF geliştirme riskinin %30-35'ini açıklamaktadır. MUC5B geni promotör bölgesindeki bu SNV 'ın hem ailesel hem sporadik İPF gelişme riskini arttırdığı saptanmıştır (99). MUC5B promotör varyant rs35705950'yi taşıyan kişilerde bu SNV'nin MUC5B ekspresyonunu bu risk allelini taşımayan bireylere göre 37,4 kat; İPF gelişim riskini ise 4 kat arttığı bulunmuştur (92,101). MUC5B promotör SNV (rs35705950)'ı artmış İPF riskine rağmen paradoksal olarak İPF ile ilgili ölümleri azaltmaktadır. Peljto ve arkadaşları her risk alleli için İPF'li hastalarda mortalite riskinde 2 kat azalma tespit etmiştir (37,92).

Akciğerlerde MUC5B mRNA ekspresyon seviyeleri T allelinin taşınmasıyla ilişkilidir. Seibold ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MUC5B varyantının (rs35705950) minör alleli için heterozigot (GT) ve homozigot (TT) bireylerde hastalık için odds oranı ailesel durumlarda sırasıyla 6,8 ve 20,8 olarak; İPF’de sırasıyla 9 ve 21,8 olarak saptanmıştır. Rs35705950 ile ilişkili risk çarpıcı bir şekilde hem ailesel hem de sporadik hastalık için benzer olup, bu varyantın İPF gelişimine büyük ölçüde katkıda bulunduğunu göstermektedir. İPF hastalarının pulmoner MUC5B mRNA seviyelerinin sağlıklı gruba göre 14,1 kat daha yüksek düzeylerde olduğu bulunmuştur (90,99).

Hem ailevi hem sporadik İPF’de genellikle semptomların ortaya çıkmasından birkaç yıl önce pulmoner fibrozisin başladığı kabul edilir. Preklinik pulmoner fibrozis (PrePF) olarak tanımlanan bu durum hastada henüz semptomlar başlamadan toraks BT’de subplevral retiküler değişiklikler, bal peteği kistleri, traksiyon bronşiektazisi, sentrilobüler nodüller, buzlu cam alanları gibi bulgularla karakterize edilen klinik bir fenotiptir (102). Bütün bu gelişmeler ışığında MUC5B promotör varyant rs35705950’nin preklinik pulmoner fibrozisi olan bireyleri belirlemede, İPF’li hastaların teşhis veya klinik yönetiminde kullanılabileceği düşünülmektedir. PrePF olgularının %75’i progrese olur (90,99). PrePF sigara içenler arasında ve iki veya daha fazla pulmoner fibrozis olgusu bulunan ailelerde daha sık bildirilmiştir (103). Kropski ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FİP olgularının birinci derece asemptomatik aile üyelerinin %14’ünde toraks BT taramasında, %35’inde transbronşiyal akciğer biyopsisinde interstisyel değişiklikler saptanmıştır (104). MUC5B promotör varyantı PrePF olgularını tespit edebileceği gibi rs35705950 popülasyonun %19’unda bulunmasına rağmen İPF gelişimi seyrek ( $<0.1\%$ ) (1,27,90). PrePF’de rs35705950 varyantının FVC’de hızlı düşüş ve artmış mortalite ile ilişkili radyolojik progresyonu öngördüğü bulunmuştur (99).

Framingham Heart Study kohort analizinde bu risk alleli artmış İAH riski ile ilişkilendirilmiştir (105). Rs357057950 genotipinin sarkoidoz ve sistemik skleroderma ilişkili İAH ile bağlantısının olmadığı, özellikle radyografik olarak UIP paterni olan romatoid artrit (RA) hastalarında fibrotik İAH riskini arttırdığı saptanmıştır (106-108). Yine MUC5B promotör varyantının çeşitli akciğer

hastalıkları (asbestozis, sarkoidoz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, skleroderma ilişkili İAH, akciğer kanseri) ile ilişkisinin araştırıldığı birçok çalışmada rs35705950 genotipinin sadece İPF ve NSİP ile bağlantısı bulunmuştur (99).

MUC5B promotör varyantı rs35705950 ve diğer genotiplerin İPF’li hastaların erken teşhis ve yönetiminde, risk altındaki popülasyonun ve İPF alt tiplerinin belirlenmesinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir. PrePF’li bireyleri tanımlamak için ek olarak periferik kan biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç vardır. Bütün bu gelişmeler yeni moleküler hedefler ve erken evrede kişiselleştirilmiş tedaviye ışık tutmaktadır (99).

### **Telomeraz İlişkili Genler**

Telomerler, ökaryotik kromozomların sonunda bulunan tekrarlayan heksanükleotid yapıda terminal başlıklardır. Kromozom uçlarının korunmasını sağlarlar. Telomerlerin düzenlenmesi ve onarımı telomeraz kompleksini oluşturan genlerle sağlanır (109). Telomerlerin kısalması veya hasarı hücre yaşlanmasında tetikleyici unsurdur. Çalışmalar telomer biyolojisi ile ilişkili anormal telomer uzunluğu ve genetik varyantların çeşitli hastalıklarla ilişkisi olduğunu; telomer ve telomer proteomlarını içeren anormalliklerin İPF patobiyolojisinde de önemli rol oynadığını düşündürmektedir (110).

İPF hastalarında tüm ekzom dizilemesi ve MUC5B promoter SNV genotipleme yapılan bir çalışmada hastaların %11,3’ünde TERT, RTEL1 veya PARN genlerinde olası zararlı mutasyonlar belirlenmiştir. Bir başka çalışmada ise İPF olgularının %9’unda TERT, PARN, TERC ve RTEL1 genlerinde nadir varyantlar saptanmış ve bu hastalarda telomer boylarının kıaldığı ve hastalık başlangıç yaşının daha erken olduğu görülmüştür (70,85,92,111).

Telomer-ilişkili mutasyonların fenotipik görünümleri değişkendir. Bialelik ve X-geçişli mutasyon taşıyan çocuk ve gençlerde “kısa telomer sendromu” olarak adlandırılan ciddi multi-sistemik tutulum gösteren diskeratozis konjenita veya Hoyeraal-Hreidarsson sendromu gibi hastalıklar gelişebilir. Bir kısa telomer sendromunun belirtisi olarak diskeratozis konjenita’nın karakteristik özellikleri olan tırnak distrofisi, cilt hiperpigmentasyonu, oral lökoplaki veya erken saç

grileşmesi, karaciğer sirozu (veya daha hafif karaciğer anomalileri), kemik iliği yetmezliği (veya daha hafif hematolojik anormallikler) ve pulmoner hastalıklar görülebilir (92,112). Bunun tersine, monoalelik telomer-ilişkili mutasyonu olan kişiler ileri yaşlarda ortaya çıkan interstisyel akciğer hastalığı gibi hastalıklar açısından risklidir. Telomer-ilişkili genlerdeki mutasyonların ve kısa telomerlerin en yaygın prezentasyonu interstisyel akciğer hastalıklarıdır ve içlerinde en iyi karakterize edilmiş olanı İPF'dir (82,113). Hem ailesel hem de sporadik İPF vakalarında telomer-ilişkili genlerde mutasyonlar tanımlanmış ve telomer kısalması ile ilişkili bulunmuştur (112).

Telomeraz ile akciğer hastalıkları arasındaki ilk klinik ilişki diskeratozis konjenita hastalığı ile bulunmuştur (112). Armanios ve arkadaşları 2005 yılında otozomal dominant geçişli diskeratozis konjenita tanılı bir ailede telomeraz ilişkili bir enzim olan hTERT'de telomer kısalmasına sebep olan bir mutasyon saptamışlardır. hTERT mutasyonu saptanan aile üyelerinin yarısında (3/6) pulmoner fibrozis tespit edilmiştir (114). Daha sonra 2007 yılında telomeraz genlerindeki mutasyonların birkaç ailede ailesel İPF'nin sebebi olduğu anlaşılmıştır (73,115). Kısalmış telomerler İPF'ye özgü olmayıp diğer İAH'nda da tanımlanmıştır (116).

Telomer-ilişkili gen mutasyonu olan hastaların %46-74'ünde radyolojik olarak tipik UIP paterni mevcuttur. %13-20'sinde üst lobta daha belirgin fibrozis, plöroparankimal fibroelastozis paterni veya sentrilobüler fibrozis gibi atipik radyolojik bulgular görülmektedir. İPF telomer gen mutasyonlu hastalara %45-86 oranla en sık koyulan tanıdır. Ayrıca sınıflandırılmayan fibrozis (%19-30), plöroparankimal fibroelastoz (<%10), kronik hipersensitivite pnömonisi (%7-11) ve bağ doku hastalığı ilişkili İAH (%2) görülebilmektedir (112).

Telomer gen mutasyon taşıyıcılarında İAH prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Amerika'da yapılan bir kohort çalışmasında TERT mutasyon taşıyıcılarında 40 yaş altı hastaların hiçbirinde İAH görülmezken, 60 yaş üzeri hastalarda prevalans %60'dan fazla saptanmıştır. TERT mutasyon taşıyıcılarında erkeklerin kadınlara göre sık etkilendiği ve daha erken yaşlarda hastalığın ortaya çıktığı görülmektedir (116). TERC mutasyonu olan hastalar da ise daha erken yaşlarda İAH gelişmektedir (117).

Telomer boyunun kısa olması İPF’de sağkalım süresinin azalmasının bağımsız bir prediktörüdür (36,40). Telomer-ilişkili gen mutasyonu olan İPF hastalarının yıllık akciğer fonksiyonlarındaki düşüş, mutasyon olmayan İPF hastalarına göre daha fazla olup mortalite oranları daha yüksektir (112). Aynı zamanda fibroz yaygınlığıyla, UİP histolojisi ve kronik HP’de azalmış sağkalım ile de ilişkilendirilmiştir (118). Newton ve arkadaşları telomeraz mutasyonu olan hastaların oldukça değişken radyolojik ve histolojik özellikleri olduğunu; ancak klinik İAH tanısından bağımsız olarak bu mutasyonlara sahip bireylerin daha düşük sağkalım gösterdiklerini belirlemişlerdir (117). Bu çalışmalar fibrotik İAH hastalarındaki telomeraz mutasyonlarının İAH fenotipini belirlemekten ziyade hastalığın progresyonunu belirlemede daha uygun olabileceğini göstermektedir (92).

Telomer-ilişkili genlerdeki çoğu bilinen mutasyon %50-90 oranında belirgin şekilde kısalmış telomerlere neden olmaktadır. Ancak TERT, TERC, PARN ve RTEL1 mutasyonu olan hastalarda mutasyonun iletilmesinden bağımsız olarak kısa telomerlerin iletimi nedeni ile de nesilden nesile telomerler kısalır. Bu da her yeni nesilde hastalık başlangıcının daha erken olacağının göstergesidir. Telomerazın hastalıklardaki bu epigenetik benzeri kalıtımı ailesel mutasyon taşımayan bireylerin hastalıktan etkilenme sebeplerini de açıklamaktadır. Telomer uzunluğu yalnızca kalıtsal telomer uzunluğu veya telomer onarım proteinlerine bağlı değil; çevresel faktörlere de bağlıdır. Örneğin; akciğer telomer uzunluğu ile kan telomer uzunluğu arasındaki korelasyon kesin olarak gösterilemese de insanlarda sigara dumanına maruziyetin kanda daha kısa telomerlerle ilişkisi saptanmıştır. Genel olarak akciğer dokusu yaşam boyunca ne kadar çok yenilenmeye ihtiyaç duyarsa telomerler de o kadar kısalacaktır (112).

Birçok çalışma akciğer ile ilgili olarak İAH’na odaklanmıştır. Yapılan çalışmalarda İAH olan hastalar olmayanlara; İPF’li hastalar da non-İPF İAH olan hastalara göre daha kısa telomerlere sahiptir. Ailesel pulmoner fibrozisli hastalar içerisinde ise TERT mutasyonlu hastalar en kısa telomerlere sahiptir. GWAS çalışmalarıyla telomerlerin kısalmasına neden olan ve doğrudan hastalığın gelişmesine yol açabilen genetik mutasyonların yanı sıra daha küçük etkiyle İPF gelişimine neden olabilen telomer ilişkili genlerde SNV’ları tanımlanmıştır (Tablo

2.4) (112). Bunlar arasında TERT (rs2736100), yakınındaki TERC (rs6793295) ve telomer biyolojisinde yer alan OBFC1 (rs11191865) genleri yer almaktadır. TERT genindeki rs2736100 varyantının akciğer kanseri ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (119,120). Ancak akciğer kanserinde hastalık riskini arttıran majör allel (A) değil; minör allel (C)'dir. Minör allel daha uzun telomerlerle ilişkilendirilirken, majör allel kısa telomerlerle ilişkilidir (121). TERT genindeki diğer varyantlar, OBFC1 ve RTEL1 genlerindeki varyantların da akciğer kanseri ile bağlantılı olduğu bulunmuş; TERT genindeki diğer varyantlar ve OBFC1 genindeki varyantın uzun telomerlerle ilişkisi saptanmıştır (122-124).

**Tablo 2.4.** Akciğer hastalıklarında telomer-ilişkili genlerdeki yaygın genetik varyantlar (112)

| Gen                            | Risk alleli                | Varyant ile ilişkili pulmoner hastalık | Varyant kısa telomerlerle ilişkili mi? |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>TERT</b>                    | rs2736100 majör allel (A)  | İPF                                    | Evet                                   |
|                                |                            | İPF dışı İİP                           | Evet                                   |
| <b>LRRC34 (TERC yakınında)</b> | rs6793295 minör allel (G)  | İPF                                    | Bilinmiyor                             |
| <b>OBFC1</b>                   | rs11191865 majör allel (A) | İPF                                    | Hayır                                  |
| <b>RTEL1</b>                   | rs4809324 (T)              | KOAH                                   | Bilinmiyor                             |
|                                | rs6010621 (G)              | HAPE                                   | Bilinmiyor                             |

TERT= Telomeraz revers transkriptaz; LRRC34= Leucine Rich Repeat Containing 34; TERC= Telomeraz RNA komponent; OBFC1= Oligonucleotide/Oligosaccharide Binding Fold Containing 1; RTEL= Regulator of Telomere Elongation Helicase 1; İPF= İdiyopatik pulmoner fibrozis; İİP= İdiyopatik interstisyel pnömoni; KOAH= Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; HAPE= Yüksek irtifa akciğer ödemi

Astım GWAS ve KOAH GWAS çalışmaları tarafından şu ana kadar telomer ilişkili gen varyantı tanımlanmamış olmasına rağmen bir gen çalışması RTEL1 geni rs4809324 varyantıyla KOAH gelişimi arasında ek çalışmalar ile desteklenmesi gereken bir ilişki saptamıştır (112,125,126). Ayrıca RTEL1 geni rs6010621 varyantı ve Acylphosphatase 2 (ACYP2) genindeki bir varyant ile yüksek rakımlı bölgeye hızlı çıkış durumuna yanıt olarak gelişen pulmoner hipertansiyonun sebep olduğu akut pulmoner ödem tablosu olan yüksek irtifa akciğer ödemi (HAPE) gelişimi arasında bağlantı olduğu tespit edilmiştir (127-130).

## **TERT Geni**

### **Genom Lokalizasyonu ve İşlevi**

TERT geni 5. kromozomun kısa kolunda 15.33 (5p15.33) pozisyonunda ve 1,253,148 – 1,295,068 baz çiftleri arasında konumlanmış olup, 41923 baz ve 16 ekzona sahiptir. Bu genin kodladığı Telomeraz Revers Transkriptaz enzimi telomeraz enziminin katalitik alt ünitelerinden biridir. TERT, TERC ile birlikte telomeraz kompleksinin en önemli birimini oluşturur. Telomeraz kompleksinin revers transkriptaz aktivitesi bulunan bir protein kısmı ve telomer tekrarlarına kalıp görevi gören bir RNA bileşeni bulunur (131). İnkomplet DNA replikasyonu ile hücre döngüsünün her S fazında (DNA replikasyonu) telomerlerde küçük miktarlarda sekans kaybı meydana gelir ve telomerler her hücre bölünmesiyle kısalır. Kopyalanan hücrelerde telomer uzunluğunun korunması; hayati olan genetik bilgi kaybının ve genetik instabilitenin önlenmesi için önemlidir. Embriyonik ve kök hücrelerde bulunan telomeraz enzimleri RNA'ya bağımlı polimerazların alt grubu olan ribonükleoprotein polimerazdır ve telomer uçlarına TTAGGG tekrarlarının de novo ilavesiyle bu kaybı telafi etmeye çalışır (132). Herbir replikasyon döngüsü sonrasında kromozomların degradasyonu bu tekrarlayıcı DNA dizilerinin eklenmesiyle bir miktar önlenebilse de telomer kaybını tam olarak yerine koyamaz ve yaşla birlikte telomerler giderek kısalır. Telomer uzunluğu kritik bir eşiğin altına düştüğünde ise hücre yaşlanma ve apoptoz meydana gelir (131,133).

İnsan TERT (hTERT) geninin promoter bölgesi translasyon başlangıç noktasından önceki 330 baz çiftini ve genin ikinci ekzonundaki 37 baz çiftini içerir. Bu bölge GC nükleotidlerinden zengin olup TATA ile CAAT kutucuk yapılarını içermezler, ancak transkripsiyon bağlanma bölgeleri birden çoktur. Bu nedenle hücre işlemlerde çok sayıda faktör tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. hTERT'i aktive edebilen transkripsiyon faktörleri arasında c-Myc, Sp1, HF-1, AP2 gibi birçok onkogen varken, hTERT aktivitesini baskılayan p53, WT1, Menin gibi birçok tümör baskılayıcı gen de bulunmaktadır (134). Embriyonik kök hücrelerde rastlanan düşük yoğunluklu trimetile histonlar gibi promoter proksimalindeki histonların demetilasyonu şeklinde bir başka ekspresyon artırıcı etkisi bulunan bir regülasyon da bulunur. Bu tip bir düzenleme histon

asetilazın bölgeye çekilerek gen transkripsiyonuna izin verecek şekilde dizinin geri boşaltılmasını sağlar (135).

Telomerlerin korunması shelterin kompleksi (uçların korunması), telomeraz kompleksi (uzama) ve telomer capping kompleks (CST; Ctc1, Stn1, Ten1) arasındaki karmaşık etkileşimlere dayanır. Telomerlerin korunması yolağında görevli genlere ait nadir ve çok nadir varyantlar somatik hücrelerde telomerlerin erkenden kısalmasına neden olur. Bu yolla telomeraz enzim aktivitesi (TERT, TERC), telomeraz RNA biyogenezi (Nuclear Assembly Factor 1 Ribonucleoprotein, NAF1), maturasyon (PARN) işlemleriyle ilişkili çeşitli genler yer almaktadır. Özellikle TERT ve TERC genlerinde olmak üzere sık rastlanan bazı SNV'ları telomer kısalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Telomer ilişkili bir mutasyonun sık rastlanan bir SNV veya nadir/çok nadir rastlanan bir varyant olmasından bağımsız olarak, belli bir kısalma eşiğine ulaşıldığında ek olarak genomik dengesizlikler, DNA onarım hataları gibi durumlar da mevcutsa hücreler yaşlanma sürecine girer ve ölür. Yaşam boyu yüksek düzeyde bölünme gereksinimleri olan akciğer, kemik iliği, gastrointestinal sistem ve karaciğer gibi dokularda bu eşiğe çabuk ulaşılır ve organ disfonksiyonu gelişmeye başlayabilir (136).

### **TERT Geni Promotör Bölgesindeki g.1286401C>A Varyantı (rs2736100) ve İPF İlişkisi**

İnsan ömrü boyunca ortalama telomer uzunluğu çeşitli faktörlerden orantısız bir şekilde etkilenebilir ve bu da geniş bir hastalık yelpazesine yol açar. Telomer anormalliklerinin bir dizi İAH'nın patogenezinde rol oynadığı bilinse de bunlar arasında en iyi karakterize edilmiş olanı İPF'dir. Yapılan çalışmalarda ailesel İPF'si olan kişilerin %8'inde TERT veya TERC mutasyonları bulunmuştur. FİP vakalarının ise %37'sinde mutasyondan bağımsız olarak yaşa göre uyarlanmış telomer uzunluğu 10. percentilin altında saptanmıştır (38). Benzer mutasyonlar sporadik İPF hastalarında da belirlenmiş olup, Cronkhite ve arkadaşları sporadik İPF'li hastaların %23'ünün TERT veya TERC mutasyonu taşıdığını ve bu hastaların sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla telomer uzunluklarının 10. percentilin altında olduğunu saptamışlardır. Daha geniş çaplı sporadik İPF kohortlarında hastaların %25'inde telomer uzunluklarının 10. percentilin altında olduğu ve

hastaların %10'unda özellikle TERT geninde olmak üzere telomer ilişkili mutasyonların olduğu anlaşılmıştır (38,39,117,136-138). Sui ve arkadaşları kısalmış telomerlerin doku onarımını bozarak fibrozise katkıda bulunduğunu bildirmiştir. Telomer yıpranması sonucu oluşan kromozomal kısalma kontrol noktası inhibitörü olan p53'ü aktive eder. Aktive p53 mitokondriyal biyogenezi azaltır, reaktif oksijen ürünlerinin üretimini artırır ve sonuç olarak hücrel yaşlanma yolları aktive olur (139).

Dressen ve arkadaşları 3 uluslararası faz III klinik çalışmasından (International Study of Survival Outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Interferon- $\gamma$ -1b, INSPIRE; Clinical Studies Assessing Pirfenidone in IPF: Research of Efficacy and Safety Outcomes, CAPACITY; Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in IPF, ASCEND) 1510 sporadik İPF hastası ve 1874 non-İPF kontrol grubunun numunelerini değerlendirmişlerdir. MUC5B rs35705950 risk allelini taşıyan 1046 hastanın %3'ünde TERT varyantı da saptanırken; bu risk allelini taşımayan 464 hastada bu oranın %7 saptanması sporadik İPF içinde potansiyel bir alt fenotip olduğunu düşündürmektedir (111).

Telomer bakım genlerindeki genetik varyasyonların telomer kısalmasını hızlandırarak veya kısaltmaya engel olarak etki ettiği gösterilmiştir. Kısa telomerler hasar görmüş kromozomlara yol açabilirken, uzun telomerlerin ise yaşlanmayı ertelediği ve böylece hücrelerin tümörigenezisini kolaylaştıran genetik anormalliklere yol açtığı ileri sürülmektedir. Telomeraz aktivitesi ve telomer uzaması sınırsız hücre proliferasyonu sonrasında hücrelerin ölümsüzleşmesine ve kromozomların ölümcül instabilitesine sebep olur (140). TERT geni promotör bölgesindeki g.1286401C>A varyantı (rs2736100) hem telomer uzunluğu hem de İPF'nin yanı sıra diğer idiyopatik interstisyel pnömoniler, kardiyovasküler hastalıklar ve akciğer kanseri gibi çeşitli hastalıklar ile ilişkilidir (119,120). Yapılan çalışmalarda TERT genindeki bu tek nükleotid varyantı (rs2736100)'nın 'A' alleli için İPF; 'C' alleli için de akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (140). İPF için 'A' risk alleli, 'C' ise koruyucu alleldir (70). Rs2736100'deki homozigot koruyucu alleli (CC genotip)'ni taşıyan hastaların homozigot risk alleli (AA genotip)'ni taşıyan hastalara göre daha uzun telomerlere sahip olduğu bulunmuştur (111).

Telomer çalışmalarının çoğu periferik kan lökositlerinden izole edilen DNA'ya dayanırken Snetselaar ve arkadaşları telomerlerin uzunluğunu cerrahi biyopsi ile akciğer dokusundan incelemiştir. İPF'li hastaların fibrotik olmayan akciğer alanlarında ortalama telomer uzunluğu fibrotik akciğer alanlarına göre %56 daha uzun saptanmıştır. Bu nedenle telomer uzunluğundaki lokal değişikliklerin distal bölgelere yansımayaabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (141). Telomer uzunluğu tayini için optimal bölge ve hücre tipini belirlemek için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (92).

Telomer uzunluğunun amfizem yatkınlığıyla da ilişkili olduğu belirlenmiştir ve telomer-ilişkili mutasyonu bulunan ailelerde pulmoner fibroza amfizemin eşlik ettiği olgular bildirilmiştir. Ancak bu hastaların gerçek prevalansının ne olduğu bilinmemektedir (136). Sigara içmek İPF'nin risk faktörlerinden biridir ve duman maruziyetinin oksidatif hasara sebep olması nedeni ile telomer kısalmasıyla olan ilişkisi belgelenmiştir. Morla ve arkadaşları bu telomer kısalmasının sigara kullanımının dozuna bağlı olduğunu belirlemişlerdir (142,143). Tsakiri ve arkadaşları TERT veya TERC gen mutasyonu olan sigara içen hastaların ortalama ölüm yaşlarının 10 yıl daha erken olduğunu saptamışlardır (115).

## **2.1.5. Klinik**

### **2.1.5.1. Yakınmalar ve anamnez**

İdyopatik pulmoner fibroz hastalarında en belirgin yakınma efor dispnesidir. Efor dispnesi ile başvuran 50 yaş üzeri hastalarda ayırıcı tanılar içerisinde İPF mutlaka düşünülmelidir. Nefes darlığı sinsi başlangıçlı ve ilerleyicidir. Hastaların çoğunda en az 6 aydır devam eden ve giderek progrese olan nefes darlığı mevcuttur (1,22,144). Hastaların kliniğini ve dispne yakınmasını objektif olarak değerlendirebilmek adına periyodik olarak modified Medical Research Council (mMRC) dispne ölçeğinin hesaplanması önerilmektedir. Hastaların dispne yakınmalarında değişiklik hissetmeleri büyük ölçüde FVC düzeylerinde meydana gelen değişikliklerle ilişkilidir (145).

Öksürük oldukça sık görülen ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir yakınmadır. IPF hastalarının yaklaşık %80'inde inatçı, antitussif ilaçlara yanıt vermeyen, özellikle gündüz saatlerinde daha belirgin ve eforla tetiklenen kuru

öksürük şikâyeti bulunmaktadır (1,146). Kuru öksürük mevcudiyeti hastalık progresyonunun klinik şiddetinden bağımsız olarak öngörülmesini sağlar; ayrıca sağkalımla ilişkili süreyi de yaklaşık olarak işaret eder. İPF hastalarında mutlaka viral enfeksiyon, sinüzit ve GÖR gibi öksürük sebebi olabilecek veya semptomu şiddetlendirebilecek sekonder sebepler de öksürük oluşumuna katkıları açısından araştırılmalıdır (31,147).

Henüz İPF tanısı almamış bazı hastaların ilk başvurusu akut alevlenme tablosuyla olabilir. Bu tip hastalar bir süredir devam eden; ancak son zamanlarda progrese olan solunum sıkıntısı tarif ederler. Bu yakınmalara ateş ve influenza benzeri semptomlar eşlik edebilir. Bu nitelikte bir klinik tabloyla başvuran hastalarda İPF dışı akut interstisyel akciğer hastalıklarıyla ayırıcı tanı mutlaka yapılmalıdır (148).

İPF'nin akciğere sınırlı bir hastalık olması nedeni ile hastanın ateş ve sistemik belirtilerinin olması altta yatan olası bir bağ dokusu hastalığı (BDH), kronik hipersensitivite pnömonisi, ilaca bağlı akciğer toksisitesi gibi hastalıkların araştırılmasını gerektirmektedir. Anamnezde ön tanılara yönelik kullanılan ilaçlar, sigara tüketimi, aile öyküsü, mesleki ve çevresel maruziyetler sorgulanmalıdır. Anamnez tüm sistemlere yönelik ayrıntılandırılmalı, tüm sistem muayenesi yapılmalıdır. Hemoptizi İPF hastalarında beklenen bir bulgu değildir. Bu nedenle hemoptizi varlığında eklenen akciğer kanseri, pulmoner tromboemboli, pnömoni gibi hastalıkların araştırılması gerekmektedir (22,144,149). Hastalığın ileri evrelerinde halsizlik, çabuk yorulma şikâyeti belirgin hale gelebilir ancak öncelikle bu duruma neden olabilecek sekonder pulmoner hipertansiyon, obstrüktif uyku apne sendromu, kalp yetmezliği ve depresyon gibi komorbid hastalıklar düşünülmelidir (150).

### **2.1.5.2. Fizik muayene bulguları**

Fizik muayenede oskültasyon bulguları çok değerlidir. Her iki hemitoraksta özellikle tabanlarda duyulan ince ve velkro rallerin varlığı diğer belirtilerin gözlenmediği erken dönemlerde bile mümkün olduğundan erken tanı açısından çok önemlidir. Velkro ral ile UİP paterni arasında anlamlı bağlantı olduğu bildirilmiştir (148,151). Türk Toraks Derneği (TTD) UİP Kayıt Çalışması'nda velkro rallerin tespit edildiği İPF'li hasta oranı %92,2 olarak bulunmuş olmasına karşın, tanısı İPF olmayan kesin veya olası UİP paterni bulunan hastaların da %92,3'ünde bu oskültasyon bulgusu saptanmıştır. Bu nedenle hastalarda velkro ral duyulması UİP ihtimalini düşündürmeli; ancak İPF ya da İPF dışı hastalıklar açısından ayırıcı tanıya yardımcı olmayacağı bilinmelidir (4).

İnspeksiyonda çomak parmak bulgusu İPF'li hastaların %30-60'ında görülebilmektedir. Çomak parmak İPF'ye özgü bir fizik muayene bulgusu olmayıp çeşitli kronik akciğer hastalıkları, kalp hastalıkları ve otoimmün hastalıkların da bulgusu olabilir. İPF'li hastalarda çomak parmak rastlanma olasılığı İPF dışı hastalıklarla karşılaştırıldığında 2 kat daha yüksektir (148,149). TTD UİP Kayıt Çalışması'nda İPF hastalarında %36,4 oranında çomak parmak tespit edilmiş olup, İPF dışı UİP olgularında bu oran %15,4 olarak bulunmuştur (4).

Hastalığın zemininde herhangi bir BDH olup olmadığı araştırılırken tüm sistemleri kapsayacak bir değerlendirme yapılmalı, özellikle eklem ile cilt bulguları ayrıntılı olarak incelenmelidir. Hipoksemisi ağır düzeyde olan İPF hastalarında pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gelişebilir. Boyun ven dolgunluğu, hepatomegali, batında asit ve pretibial ödem gibi bulgular sağ kalp yetmezliğinin periferik muayene bulgularıdır (4,144,149).

### **2.1.6. Tanı**

#### **2.1.6.1. Laboratuvar testleri**

İPF tanısı için hiçbir laboratuvar test spesifik değildir bu nedenle laboratuvar testlerin amacı yeni tanı İAH'da ayırıcı tanıda yer alan hastalıkları dışlamaktır. İPF tanısında serolojik çalışmalar büyük oranda subklinik BDH'nın akciğer tutulumunun ekarte edilmesinde faydalıdır. Bu testlerin kapsamında hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C- reaktif protein (CRP), böbrek ve karaciğer

fonksiyon testleri, romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA) ve anti-cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) antikorları bulunmaktadır. CRP ve ESR inflamasyonun nonspesifik göstergeleridir (152). Bağı dokusu hastalığı olmadan İPF'li hastalarda %17-25 oranında ANA düşük titrelerde ( $\geq 1:40$ ) pozitif olabilirken, %5-18 oranında RF pozitifliği bulunabilir (153,154). ANA yüksek titrelerde pozitif veya BDH lehine klinik bir bulgu var ise ayrıntılı antikor incelemesi yapılmalıdır. Ön tanımlara yönelik; Sjögren sendromu için anti-SSA (anti-Sjögren sendromu antikor A) ve anti-SSB (anti-Sjögren sendromu antikor B), sistemik lupus eritematozus (SLE) için anti-sm (anti-Smith), anti-dsDNA, mikst BDH için anti-U1RNP (anti-U1 ribonükleoprotein) antikorları araştırılırken, anti-sentromer, antitopoizomeraz ve anti-U3RNP (anti-U3 ribonükleoprotein) antikorları sistemik skleroza yönelik, ANCA (anti-nötrofil sitoplazmik antikor) ise vaskülitler açısından araştırılır (1,155).

İPF şüpheli hastalarda HP için tarama panellerinin kullanımı spesifikite düşüklüğü nedeni ile belirsizdir. Tipik olarak HP için mesleki veya çevresel risk faktörü olan ya da İPF için atipik bulguların (genç yaş, HRCT'de sentrilobüler nodüller vb.) eşlik etmesi halinde HP serolojik testleri önerilmektedir (156).

### **Serum Biyobelirteçleri**

İPF'de rutin kullanıma uygun, klinik pratikte yer alabilecek bir biyobelirteç henüz belirlenmemiştir. Hastalık gelişme riskinin belirlenmesinde, hastalığın erken tanısında, prognozun öngörülmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde biyobelirteçlerin rolü önemlidir. İdeal bir biyobelirteç güvenilir, geçerli ve noninvaziv yöntemlerle elde edilebilir olmalıdır. İPF için üzerinde en çok durulan ve ciddi çalışmalar yürütülen biyobelirteçler arasında matriks metalloproteinaz (MMP-7 ve MMP-1), sürfaktan protein A ve D (SFTPA, SFTPD), endotelin-1, krebsvon den lungen-6 (KL-6) antijeni bulunmaktadır (4,34,157,158). Serum laktat dehidrogenaz (LDH) İPF'de hastalığın aktivitesi ve akut alevlenme ciddiyetini belirlemede yararlı bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. Özellikle akut fazda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde daha sensitiftir (159). Ek olarak serum KL-6'nın İAH aktivitesi için sensitif bir biomarkerdir. Fibrozis düzeyi ve gelecekteki alevlenmeler ile ilişkilendirilmiştir (160). Wakamasu ve ark. İPF hastalarında KL-

6'daki 51,8 U/ml/yıl üzerindeki değişikliklerin kötü prognozla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (161). SFTPA, SFTPD, MMP-7, kemokin ligand-18 gibi diğer epitelyal veya makrofaj ilişkili proteinler de azalmış sağkalımı öngörebilmektedirler. SFTPD düzeyi HRCT'deki buzlu cam alanları ile pozitif, FVC ile negatif korelasyon göstermektedir (162). Ancak bu serum biyobelirteçlerin yüksek yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç oranları nedeni ile İPF'yi diğer İAH'ndan ayırmada kullanımları henüz önerilmemektedir (152).

#### **2.1.6.2. Solunum fonksiyon testleri**

Akciğer volümleri ve difüzyon kapasitesi restriksiyon varlığını ve düzeyini belirlemede, pulmoner fonksiyon kaybının şiddetini takip etmede değerlidir. Spirometri ile ölçülen akciğer volümleri, özellikle FVC klinik tablo ve progresyonun güvenilir, tekrarlanabilir, önemli bir işaretişidir (23,162). Solunum fonksiyon testi genellikle restriktif paterndedir. Hafif İAH olan hastalarda ise akciğer volümleri korunmuş, FVC ve total akciğer kapasitesi normal sınırlarda olabilmektedir (163). İPF hastalarında en az altı aylık süreç içinde FVC'deki %10 ve üzerindeki düşüş bir yıllık mortalitenin güçlü şekilde öngörölmesini sağlar. FVC'deki mutlak değişikliğin minimal klinik önemli farkı (Minimal Clinically Important Difference, MCID) %2-6'dır. FVC değişikliği için her ne kadar mutlak değişiklik kullanılmaktaysa da, FVC'de %10 ve daha fazla bir düşüş saptandığında, göreceli değişiklik ile karşılaştırılabilir (25,162,164).

İPF için bir diğer önemli fizyolojik parametre karbon monoksit diffüzyon kapasitesi ( $DL_{CO}$ )'dir. Diffüz alveoler kapiller hasar ve alveol kaybı nedeni ile azalmış alveoler hacim (VA)  $DL_{CO}$ 'da düşmeye sebep olur. KCO ( $DL_{CO}/VA$ ) tipik olarak  $DL_{CO}$ 'dan daha az düşer çünkü İAH'nda homojen olmayan etkilenim nedeni ile kan akışı kısmen daha az etkilenmiş alanlara yönlendirilir (165).  $DL_{CO}$ 'da %15 ve üzerinde düşüş gözlenmesi İPF'de mortalite tahmininde kullanılabilen faydalı bir eşik değerdir. Buna ek olarak,  $\%FVC/\%DL_{CO} > 1.6$  olması  $DL_{CO}$ 'daki orantısız düşüşle ilişkilidir ve sekonder PH'a işaret eder. Vital kapasitenin 1500 ml altında olan hastalarda tek nefes yöntemiyle ölçülen DLCO gerçeği yansıtmayabilir. Ayrıca solunum yolu enfeksiyonu, anemi gibi durumlardan etkilenmesi nedeni ile FVC'ye göre daha az kullanışlı ve daha az güvenilirirdir (162).

## **6-Dakika Yürüme Testi**

6DYT kronik akciğer hastalıkları ve İPF’de kullanılan basit, güvenilir bir fizyolojik testtir. Fizyolojik fonksiyonlarla zayıf korelasyon göstermektedir. Test sırasında SaO<sub>2</sub> ölçümü yapılmalıdır; İPF hastalarında hafif egzersizle bile desatürasyon gözlenebilmektedir. 24 haftalık süre boyunca yürüme mesafesindeki 50 m üzerindeki düşüş yüksek mortalite riskini öngörmektedir (166). 6-dakika yürüme mesafesi (6DYM)’nin tahmini MCID’ı 24-45 m’dir. 6DYT sıklıkla sekonder PH gelişimi, egzersiz toleransı ve pulmoner vasküler direnç ile ilişkilidir (162).

### **2.1.6.3. Görüntüleme yöntemleri**

#### **Akciğer Grafisi**

Akciğer grafisi tipik olarak öksürük ve/veya progresif nefes darlığı olan bireylerde posterior anterior (PA) şeklinde çekilir. Akciğer grafisi hastalık yaygınlığının ve hacim kaybındaki seri değişikliklerin değerlendirilmesinde faydalıdır. Bu nedenle önceki grafilerin görülmesi de önemlidir. İPF hastalığının erken dönemlerinde genellikle akciğerlerin bilateral bazal ve periferlerinde dominant olmak üzere retiküler gölgelenmeler bulunur. İleri evrelerdeki kardiyotorasik oran ve bilateral hiler bölgedeki gölgelerin değişimi PH geliştiğine işaret etmektedir. İPF akut alevlenmeleri sıklıkla kalp yetmezliği ile karışmaktadır. Bu durumda yeni gelişen gölgelenmelerin dağılımı önemli olup İPF’de diffüz parankimal gölgeler varken kalp yetmezliğinde perihiler gölgelenmelere plevral effüzyon eşlik edebilir (162).

### **Yüksek Rezolüsyonlu Akciğer Tomografisi**

HRCT günümüzde İPF'den şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde kullanılan primer tanı aracıdır (49). İAH hastalarının HRCT taraması için teknik gereklilikler 2018 yılında Amerikan Toraks Derneği (ATS), Avrupa Solunum Derneği (ERS), Japon Solunum Derneği (JRS), ve Latin Amerika Toraks Derneği (ALAT) birlikte yayınladıkları kılavuzda tanımlanmıştır. Kılavuz submilimetrik kolimasyon,  $\leq 1.5$  mm ince kesitlerle görüntülerin rekonstrüksiyonu, supin pozisyonda tam inspirasyon ve ekspirasyon görüntüleri ile azaltılmış radyasyon dozunu (1-3 mSv, ancak  $<1$  mSv olmamalı) önermektedir. İPF'de görülen tipik HRCT bulgularına UİP paterni denir ve İPF tanısının temelini oluşturur. Kesin tanı için radyolojik bulguların klinik bulgularla entegrasyonu gerekir. UİP paterninde bal peteği görünümü, traksiyon bronşektazisi, traksiyon bronşiolektazisi ve retikülasyonlar sıkça görülmekte; bu alanlara buzlu cam alanları da eşlik edebilmektedir. Bal peteği kalın, belirgin duvarları olan, 3-10 mm (bazen daha büyük) boyutlarında kümelenmiş hava kistleri şeklinde tanımlanmaktadır. Subplevral alanda çoklu veya tek sıra kist tabakası şeklinde görülür, traksiyon bronşektazi ve bronşiolektazileri eşlik edebilir. UİP'de bronşektazi ve bronşiolektaziler periferik/subplevral alanda bronş ve bronşioollerin incelenerek devam etmemesi ve fibrozis ile çekintilere uğramasıyla meydana gelen hava yolu distorsiyonlarıdır. İPF'de 'pure' buzlu cam opasiteleri (GGO) ile retiküler patern üzerine oturmuş GGO'nin birbirinden ayırt edilmesi gerekmektedir. Çünkü 'pure' GGO İPF'ye özgü bir bulgu değildir ve İPF hastalarında varlığı akut alevlenmeyi düşündürmektedir. İnce retiküler patern üzerine oturmuş GGO ise fibrozisi temsil eder, İPF'li hastalarda görülebilir (152).

2018 yılında yayınlanan ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu'nda UİP radyolojik sınıflaması; UİP, olası UİP, belirsiz (indeterminate) UİP ve alternatif tanı grubu olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır (Tablo 2.5) (152):

**Tablo 2.5.** Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi görüntüleme paternleri (152)

| UİP                                                                                                                                                                                                                                                                            | Olası UİP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Subplevral ve bazal baskın yerleşim. Dağılım sıklıkla heterojendir*</li><li>• Bal peteği ± periferik traksiyon bronşektazi veya bronşiolektazi**</li></ul>                                                                             | <ul style="list-style-type: none"><li>• Subplevral ve bazal baskın yerleşim. Dağılım sıklıkla heterojendir</li><li>• Periferik traksiyon bronşektazi veya bronşiolektazisi ile birlikte retiküler patern</li><li>• Hafif düzeyde GGO olabilir</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Belirsiz UİP                                                                                                                                                                                                                                                                   | Alternatif tanı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Subplevral ve bazal baskın yerleşim</li><li>• Hafif GGO veya distorsiyon varlığıyla ince retikülasyon (erken UİP paterni)</li><li>• BT’de dağılımı veya özelliği spesifik bir etiyoolojiyi düşündürmeyecek akciğer fibrozisi</li></ul> | <p>Başka tanıları düşündürten aşağıdaki bulguların olması:</p> <p><b>BT özellikleri:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kistler</li><li>• Belirgin mozaik atenüasyon</li><li>• GGO baskın olması</li><li>• Yaygın mikronodüller</li><li>• Nodüller</li><li>• Konsolidasyon</li></ul> <p><b>Baskın yerleşim:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Peribronkovasküler</li><li>• Perilenfatik</li><li>• Üst veya orta lob</li></ul> <p><b>Diğer:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Plevral plaklar</li><li>• Dilate özefagus</li><li>• Distal klavikula erozyonu</li><li>• Yaygın lenfadenopati</li><li>• Plörezi, plevral kalınlaşma</li></ul> |

GGO= Buzlu cam opasiteleri; UİP= Usual interstisyel pnömoni

\* Dağılım bazen diffüz, bazen asimetrik olabilir.

\*\* Hafif GGO, retiküler patern, pulmoner ossifikasyon üzerine eklenebilir.

**UİP patern:** Bal peteği görünümü UİP paterninin ayırt edici bir özelliğidir ve kesin UİP diyebilmek için mutlaka bulunmalıdır. Traksiyon bronşektazi ve bronşiolektazileri eşlik edebilir. UİP’nin tipik dağılımı genellikle bilateral, bazallerde daha baskın olmak üzere periferik ve subplevral yerleşimlidir (152). Asimetrik hastalık vakaların %25’inde ortaya çıkabilir (167). Yapılan çalışmalarla radyolojik UİP’nin patolojik UİP tanısı için pozitif prediktif değeri %90-100 arasında değişmekte olduğu gösterilmiştir (168,169). Histopatolojik UİP’li hastaların önemli bir azınlığı ise UİP için HRCT kriterlerini yerine

getirmemektedir. UİP’li hastalarda mediastinal lenfadenopati ve nadiren fibroz alanları içerisinde küçük ossifiye pulmoner nodüller bulunabilir. Bazı hastalarda UİP amfizem birlikteliği olabilir (152).

**Olası UİP:** 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu’nda bal peteği içermeyen subplevral, bazal baskın retiküler anormalliklerden oluşan HRCT bulguları ‘muhtemel UİP’ kategorisine atanmıştır (1). Ancak 2011 yılından bu yana yapılan çalışmalarda HRCT’de ‘muhtemel UİP’ paternine sahip hastaların radyolojik bal peteği görünümü olmamasına rağmen histopatolojik UİP olma ihtimalinin yüksek olduğu bildirilmiştir (170). Periferik traksiyon bronşektazi veya bronşiolektazi içeren muhtemel UİP paterni, doğru klinik ile birlikte değerlendirildiğinde yüksek oranda histopatolojik olarak UİP’yi temsil etmektedir. Bu nedenle periferik bronşektazi veya bronşiolektazi ile subplevral, bazallerde baskın retiküler anormallikler ‘olası UİP’ olarak kabul edilmelidir. UİP paterninde olduğu gibi olası UİP’de de GGO görülebilmektedir. Radyolojik olarak olası UİP paterni olan hastaların histopatoloji gibi diğer faktörler de göz önüne alındığında birçoğunun İPF olduğu görülmektedir (152).

**Belirsiz (indeterminate) UİP:** Atipik HRCT özelliklerinin yaklaşık %30 civarının histopatolojik olarak UİP/İPF paterni olduğu bilinmektedir (171). Bu nedenle HRCT’de fibrozis ile uyumlu olan; ancak UİP veya olası UİP kriterlerini karşılamayan ve açıkça alternatif bir tanıya yönlendirmeyen radyolojik bulgular ‘belirsiz UİP’ kategorisine atanmalıdır. Bu kategori erken veya olası UİP şüphesi olan, sınırlı subplevral GGO veya fibrozisin bariz özellikleri olmadan retikülasyonları olan hasta alt grubunu içermektedir. Bu gibi durumlarda subplevral opasitelerin dependent atelektazi sahalarını temsil etmediği prone HRCT görüntüleri ile doğrulanmalıdır (152).

**Alternatif tanı:** Fibrotik akciğer hastalığı olan bazı vakalarda İPF klinik şüphesi olmasına rağmen HRCT bulguları alternatif tanıları işaret etmektedir. Üst loblardaki bronkosentrik fibrozis, hipersensitivite pnömonisini düşündürten yaygın mozaik atenüasyon veya fibrotik NSİP düşündürten subplevral alanların korunduğu yaygın GGO vb bulgular ile alternatif tanıları gözden geçirilmelidir (152).

#### **2.1.6.4. Fleksible bronkoskopi**

##### **Bronkoalveolar Lavaj**

Bronkoalveolar lavaj (BAL) İPF tanısı ve yönetiminde sınırlı bir role sahiptir. Günümüzde İPF tanısı; teknikteki ilerlemeler sayesinde genellikle HRCT veya akciğer biyopsisi ile koyulmaktadır. İPF'li hastalarda BAL hücre sayısı genellikle total enflamatuar hücre sayısının birkaç kat üzerindedir (172,173). Bununla birlikte lavaj sıvısındaki çeşitli hücre tiplerinin yüzdeleri klinik parametreler ve solunum fonksiyon incelemeleri ile korelasyon göstermemektedir. Bu nedenle İPF hastalarında BAL'ın asıl amacı diğer olası tanıları ekarte etmektir. İPF şüpheli hastalarda yapılan BAL lenfosit yüzdesi %30'dan az ise İPF ile tutarlıdır, daha yüksek lenfosit yüzdeleri alternatif tanılara işaret eder (174). İPF akut alevlenmelerinin değerlendirilmesinde de BAL'ın rolü açık değildir ve enfeksiyonun dışlanmasında yararlı olmadığı bulunmuştur (175).

##### **Transbronşial Akciğer Biyopsisi**

Transbronşial akciğer biyopsisi (TBLB) fleksible bronkoskop ile forceps kullanılarak birkaç milimetre boyutlarında (0,58-20,88 mm<sup>2</sup>) akciğer doku örneği elde etmek için kullanılan bir biyopsi yöntemidir (176,177,178). Yapılan çalışmalar incelendiğinde TBLB ile İAH hastalarının yaklaşık dörtte üçünden yeterli doku örneği alınabildiği; tüm TBLB'lerin yaklaşık üçte birine spesifik bir tanı koyulabildiği, üçte ikisinin ise nondiyagnostik olduğu bulunmuştur. Bu spesifik tanıların da küçük örneklem ve işlemin dağınık histolojik özellikleri saptama yeteneğinin düşük olması nedeni ile güvenilirliği azdır (49,152). Mortalite oranları <%0.05 kadar nadir olsa da, kanama ve pnömotoraks işlemin başlıca komplikasyonları olarak sayılabilir (179). TBLB uygulama kararı hastaya özgü verilmeli ve UİP dışı tanı şüphesi olan hastalarla sınırlandırılmalıdır (152). UİP'nin histopatolojik tanısı için yamalı fibrozis alanlarının, fibroblastik odakların ve normal akciğer parankim alanları da içeren mikroskopik bal peteğinin tekrarlayan kombinasyonlarının gösterilmesi gerekmektedir. Bu nedenle TBLB doku örnek küçüklüğü nedeni ile kesin UİP tanısı koyabilmek için genellikle yeterli değildir. 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu'nda yeni saptanmış İAH olan ve klinik olarak İPF'den şüphelenilen, HRCT'de olası UİP, belirsiz UİP veya

alternatif tanı paterni bulunup doku biyopsisi gereken hastalar için herhangi bir TBLB önerisi bulunmamaktadır. TBLB örneklerinde UIP'nin moleküler tanısı için çalışmalar devam etmektedir ve henüz klinik kullanıma girmemiştir. 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu'nda moleküler tanı araçlarının kullanımı ile ilgili çalışmalar sonuçlandırıldığında TBLB için önerilerin tekrar gözden geçirileceği belirtilmiştir. Yeni saptanmış İAH olan, klinik olarak İPF'den şüphelenilen ve HRCT'de UIP paterni bulunan hastalara ise TBLB önerilmemektedir (152).

### **Transbronşial Kriyobiopsi**

Transbronşial kriyobiopsi (TBCB) cerrahi akciğer biyopsisi ve TBLB'ye alternatif bir tanısal yöntem olarak ortaya çıkmıştır. Kriyobiopsi ile TBLB'sinin yetersizliği, cerrahi akciğer biyopsisinin ise nispeten daha yüksek morbidite ve mortalite oranları aşmaya çalışılmıştır (180-182). Kriyobiopsiler özel tasarlanmış, ucu nitroz oksit ile -89°C'ye ani soğutularak ucuna tutturulmuş dokuyu donduran, fleksible bir prob ile elde edilir (177). TBCB ile İAH hastalarının yaklaşık %95'inden yeterli doku örneği alınabilmektedir. Elde edilen doku örnekleri (43-64 mm<sup>2</sup>), TBLB ile kıyaslandığında daha büyüktür, bu nedenle spesifik bir İAH tanı olasılığı daha yüksektir (176-178). Cerrahi biyopsi ile elde edilen doku örneklerinin daha büyük olması nedeni ile İPF için cerrahi biyopsinin tanısal verimi %85-92 arasında değişmekte iken TBCB'nin tanısal verimi %80'lerde kalmaktadır. TBCB ile doku örneklerinin plevral yüzeyden uzak, daha santral bölgelerden alınabilmesi ve İPF'nin yamalı tutulum göstermesi tanısal verimin düşmesine sebep olmaktadır. TBCB ile dört örnek yeterli gibi görünse de, en yüksek diyagnostik verim için optimum biyopsi sayısı bilinmemektedir. İşlemin %0,2 olan mortalite oranı çoğunlukla hastalık veya alevlenme ile ilişkilidir. Kanama, pnömotoraks, solunum yolu enfeksiyonları işlemin başlıca komplikasyonları olarak sayılabilir. Cerrahi akciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığında kanama ve uzamış hava kaçağı gelişme riski daha yüksektir. Tanısal verim ve komplikasyon oranı değişken olup, kriyobiopsiyi yapan doktorun deneyimi de önemlidir. 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu'nda yeni saptanmış İAH olan ve klinik olarak İPF'den şüphelenilen,

HRCT’de olası UIP, belirsiz UIP veya alternatif tanı paterni bulunup doku biyopsisi gereken hastalar için herhangi bir TBCB önerisi bulunmamaktadır. İPF’de TBCB’nin rolü dünya çapındaki deneyim dengesizliğinden dolayı henüz net değildir, bu nedenle tekniğin standardize edilmesi ve güvenlik profilinin belirlenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Yeni saptanmış İAH olan, klinik olarak İPF’den şüphelenilen ve HRCT’de UIP paterni bulunan hastalara ise TBCB önerilmemektedir (152).

#### **2.1.6.5. Cerrahi akciğer biyopsisi**

İPF’nin tanısında akciğer biyopsisi, klinik ve görüntüleme özelliklerine göre tanı konulamayan hasta grubunda eğer kontrendikasyonlar yoksa hala önemli bir tanı yöntemi olmaya devam etmektedir. Akciğer biyopsi uygulaması için geçerli olan altın standart yöntem cerrahi akciğer biyopsisi (SLB)’dir. SLB ile hastaların %100’ünden yeterli doku örneği alınabilmekte, %89’una ise kesin tanı koyulabilmektedir. Bu nedenle histopatolojik konfirmasyon gerektiren İPF şüpheli hastalarda cerrahi akciğer biyopsisi TBLB ve TBCB’ye göre öncelikli tercih edilmektedir (1,152). SLB video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) veya torakotomi şeklinde yapılmakta; bu prosedürler arasındaki seçim hastanın uygunluğu, göğüs cerrahının deneyimi ve tercihine göre yapılmaktadır. Torakotomiye kıyasla VATS yöntemiyle morbiditenin daha düşük; multilober biyopsi elde etme tekniğinin daha kolay olması VATS’nin öncelikli tercih edilmeye başlamasını sağlamıştır. Her iki teknik ile örnek yeterliliği ve tanı doğruluğu oranları benzerdir (179,183-185).

Cerrahi akciğer biyopsisinde morbidite ve mortalite önemlidir. Prosedürel mortalite oranı %1,7’dir. Erkek cinsiyeti, ileri yaş, komorbidite varlığı ve açık cerrahi mortalite açısından risk faktörleridir. Akciğer diffüzyon kapasitesinin öngörünenden %50 daha az olması da risk faktörü sayılmaktadır. Ciddi fizyolojik bozukluğu ve ciddi komorbiditeleri olan hastalarda SLB riski İPF’nin tanısının koyulmasının yararlarından daha ağır basabilir; bu nedenle biyopsi kararı multidisipliner yaklaşımla, hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak, hastaya özgü olmalıdır. Perioperatif solunum yolu enfeksiyonları %6,5 oranında gelişmekte; akut alevlenme, kanama, uzamış hava kaçağı, nöropatik ağrı ve

gecikmiş yara yeri iyileşmesi gibi potansiyel komplikasyonlar ise toplamda %6 oranında görülmektedir (152).

SLB ile alınan akciğer biyopsilerinin optimal sayısı, büyüklüğü ve yeri şüpheli tanıya ve hastalık sürecinin anatomik dağılımına bağlıdır. HRCT biyopsiye en uygun yerlerin seçilmesinde önemli bir rol oynar (186,187). Biyopsi alırken tamamen normal görünen parankim ve bal peteği alanlarından kaçınılmalıdır. Bal peteği alanlarından alınan biyopsi sonucu tanısal değeri son derece düşük olan son evre fibrozis ile uyumlu gelmektedir. Biyopsiler ılımlı tutulumu olan parankim alanlarından veya açıkça tutulumu olan bölgelere komşu akciğer parankiminden alınmalıdır (187,188). Patologların hastalığın paterni ve dağılımını değerlendirmesi için yeterli doku örneği olmalıdır. Biyopsiler birden fazla lobtan, plevral yüzeyden itibaren 3-5 cm derinlikte ve şişirildiğinde minimum 4 cm olacak şekilde alınmalıdır (179).

2018 ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu'nda yeni saptanmış İAH olan ve klinik olarak İPF'den şüphelenilen, HRCT'de olası UIP, belirsiz UIP veya alternatif tanı paterni bulunup doku biyopsisi gereken hastalar için SLB önerilmektedir. Yeni saptanmış İAH olan, klinik olarak İPF'den şüphelenilen ve HRCT'de UIP paterni bulunan hastalara ise SLB önerilmemektedir (152).

#### **2.1.6.6. Histopatolojik bulgular**

UIP spesifik bir morfolojik oluşumdur. Başlıca histolojik özellik ve tanı kriteri normal akciğer dokusu, interstisyel inflamasyon, fibroblastik odak ve bal peteği alanlarının iç içe girmesiyle heterojen bir görünüm oluşmasıdır. Uluslararası cemiyetler tarafından hazırlanan kılavuzlarda temel UIP paterni tanımlanmıştır. Histopatolojik olarak tipik UIP tanısı koyabilmek için aşağıdaki bulgular olmalıdır:

- Mimari distorsiyon ile birlikte yoğun fibrozis (destrüktif skarlaşma ve/veya bal peteği görünümü)
- Fibrozisin subplevral ve/veya paraseptal bölgelerde daha baskın olması
- Akciğer parankiminde yamalı tutulum gösteren fibrotik bölgeler,
- Fibroblastik odaklar

- UİP tanısı karşıtı özelliklerin (granülom, hiyalen membran, organize pnömoni, hava yolu merkezli ve yoğun inflamasyon vb) olmaması (1,152,162).

Histolojik değişiklikler parankimin en çok etkilenen periferik subplevral alanlardaki HRCT bulguları ile korelasyon göstermektedir. Dağınık yerleşimli fibroblast proliferasyon odakları (fibroblast odakları) UİP için tutarlı bir bulgu olmasına rağmen fibrotik bölgeler esasen dens kollajenden oluşmaktadır (189). UİP’de interstisyel enflamasyon genellikle hafif ve yamalıdır. Tip II pnömositlerin hiperplazisi ile ilişkili olarak lenfositler, plazma hücreleri ve histiyositler alveolar septaları infiltre eder. Bal peteği alanları yüzeyi sıklıkla bronşiyol epiteli ile kaplanan ve müsinle dolu fibrotik hava kistlerinden oluşmaktadır. Fibrozis ve bal peteği alanlarında düz kas hiperplazisi görülmektedir (149,190).

2018 ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu biyopsi histopatolojik bulgularının ‘UİP’, ‘olası UİP’, ‘belirsiz UİP’ ve ‘alternatif tanı’ olarak sınıflandırılmasını önermektedir (Tablo 2.6). Bu yaklaşımın avantajları; histopatolojik ve radyolojik sınıflamanın tutarlılık göstermesi, paternlerin klinik veriler eşliğinde multidisipliner yaklaşımla tartışılmasına olanak sağlamasıdır. Böylece tanının İPF olup olmadığına bakılmaksızın hasta için en uygun teşhisi koymayı kolaylaştırmaktadır (152).

**Tablo 2.6.** Histopatolojik patern ve özellikler (152)

| UİP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Olası UİP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>Yoğun fibrozis ve mimari distorsiyon (destrüktif skarlaşma ve/veya bal peteği)</li><li>Subplevral ve/veya paraseptal dağılım gösteren fibrozis</li><li>Akciğer parankiminin fibrozis ile yamalı tutulumu</li><li>Fibroblast odakları</li><li>Alternatif tanı bulgularının yokluğu</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>Kesin UİP/İPF tanısı koydurmayacak sayıda sütun 1'deki bazı histolojik özellikler mevcut</li></ul> <p style="text-align: center;"><b>Ve</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Alternatif tanı bulgularının yokluğu</li></ul> <p style="text-align: center;"><b>Veya</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Sadece bal peteği varlığı</li></ul> |
| Belirsiz UİP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Alternatif Tanı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Fibrozis ± mimari distorsiyon, UİP dışında bir paterni destekleyen özellikler veya başka bir nedene sekonder gelişen UİP'yi destekleyen özellikler*</li><li>Sütun 1'deki bazı histolojik özelliklerin yanında alternatif tanıya işaret eden özelliklerin olması</li></ul>                   | <ul style="list-style-type: none"><li>Tüm biyopsilerde İİP'lerin diğer histolojik paternlerinin olması (fibroblast odakları veya fibrozis alanlarının yokluğu)</li><li>Diğer hastalıklara işaret eden histolojik bulguların olması (hipersensitivite pnömonisi, langerhans hücreli histiositozis, sarkoidoz vb.)</li></ul>                                                                          |

İPF= İdiyopatik pulmoner fibrozis; İİP= İdiyopatik interstisyel pnömoni; UİP= Usual interstisyel pnömoni

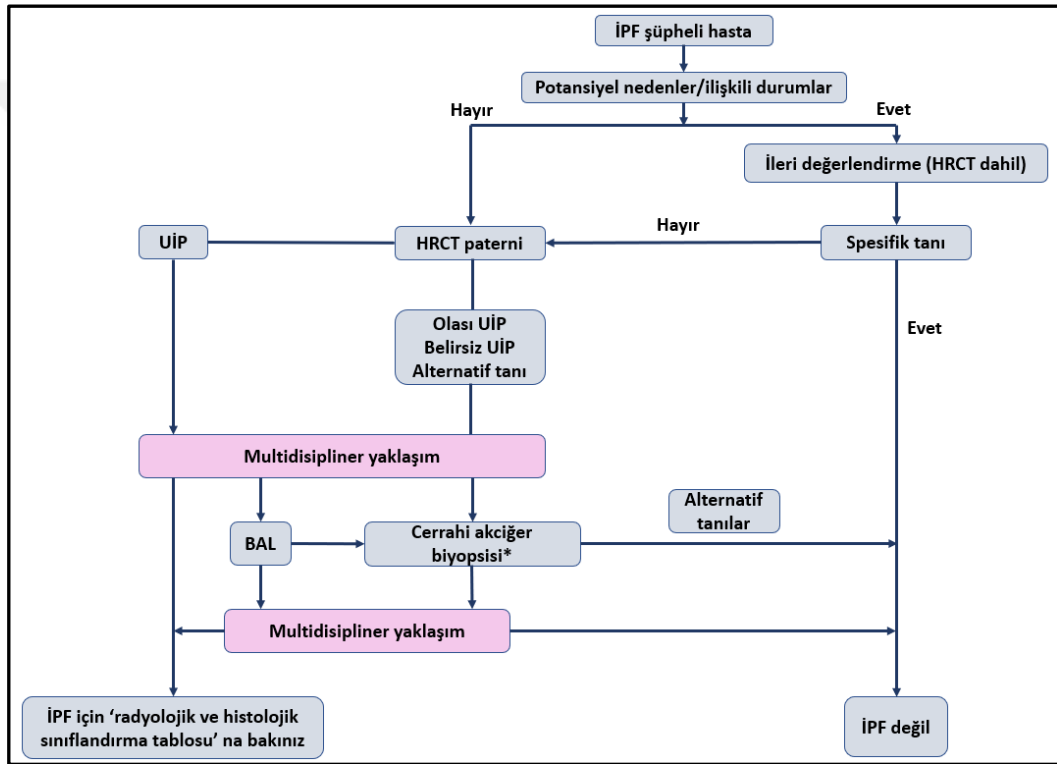
\* Granülomlar, hyalin membranlar (İPF akut alevlenme durumları hariç), belirgin hava yolu merkezli değişiklikler ve fibrozis, kronik fibröz plörit, organize pnömoni ilişkili interstisyel inflamasyon.

İPF hastalarında gözlenen UİP paterni ile sistemik bağ dokusu hastalığına bağlı UİP paterni birbirlerinden histolojik olarak ayıramaz çünkü foliküler bronşiolit olarak isimlendirilen ve peribronşiyolar lenfoid agregatlar olarak gözlenen lenfoid hiperplazi odakları romatoid artriti olan hastalarda daha sık bulunmasına rağmen İPF hastalarında da nadiren görülebilir (191).

İPF'nin akut alevlenme dönemlerinde yapılan biyopsilerde UİP görünümü üzerine diffüz alveolar hasarın eklendiği görülür. Yamalı görünüm oluşturan hasar alanlarında tipik olarak alveol septalarında kalınlaşma, fibroblast ve miyofibroblast birikimine bağlı şekil bozukluğu, minimal düzeyde inflamatuvar hücreler, tip 2 pnömositlerde atipik ve belirgin hiperplazi, hyalin membranlar, küçük damarlarda fibrin trombüsleri ve bronşiyol epitelinde skuamöz metaplazi şeklinde çeşitli histopatolojik bulgular gözlenir (192,193).

### 2.1.6.7. Tanı algoritmaları

İİP'lerin en sık görülen alt türü olan İPF'nin histopatolojik paterni UİP'dir. 2011 yılında ATS, ERS, JRS ve ALAT iş birliği yaparak İPF tanı ve tedavisi için klinik uygulama kılavuzu hazırlamışlardır ancak burada kullanılan tanı kriterlerinin klinik uygulamalarda önemli sınırlamalar oluşturduğu anlaşılmış olduğundan kılavuzun yenilenme gereksinimi belirmiştir. Bunun üzerine 2018 yılında kapsamında tanıya yönelik algoritma de bulunan yeni bir kılavuz hazırlanmıştır. İPF için tanısal algoritma Şekil 2.3'de belirtilmiştir (152).



Şekil 2.3. İPF için tanısal algoritma (152)

İPF= İdiyopatik pulmoner fibrozis; UİP= Usual interstisyel pnömoni; HRCT= Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi

\* Cerrahi akciğer biyopsisi intra-, peri- veya postoperatif komplikasyon riski yüksek hastalarda (örneğin; istirahatatta ağır hipoksemi varlığı ve/veya hematokrit ile düzeltilmiş diffüzyon kapasitesi <%25 olan ciddi pulmoner hipertansiyon hastaları) endike değildir. Bazı ailesel olgularda cerrahi akciğer biyopsisi gereksiz olabilir.

İleri yaş (>50 yaş) hastalarda sigara öyküsü, başka nedenlerle açıklanamayan ilerleyici dispne ve/veya radyolojik infiltratlar, bibazal velkro raller, çomak parmak varlığında İPF düşünülmelidir. İPF hastalığından şüphelenilen kişide öncelikle

potansiyel neden veya eşlik eden başka bir hastalık olup olmadığı araştırılmalıdır. İAH için potansiyel bir neden tespit edilirse HRCT ve ön tanılarına yönelik ileri değerlendirme tetkikleri yapılır, spesifik tanı araştırılır. Hipersensitivite pnömonisi, bağ doku hastalığı, pnömokonyoz, ilaç toksisitesi veya radyoterapi gibi iyatrojenik nedenler açısından değerlendirilir. Spesifik bir tanıya ulaşırsa hastanın İPF olmadığı kararına varılır. Spesifik tanıya ulaşılamadığında veya potansiyel neden ve eşlik eden ilişkili bir durum olmaması halinde hastanın HRCT paterninin değerlendirilmesi gereklidir. Bu aşamada elde edilen bütün radyolojik paternler (UİP paterni dahil) konusunda tecrübeli radyolog ve patoloğun da olduğu multidisipliner bir yaklaşımla klinik, radyolojik, patolojik değerlendirme yapılmalıdır. Bu tartışma sonucunda uyumlu klinik ile birlikte radyolojik ve histopatolojik paternlerin uygun bir kombinasyonu mevcut ise İPF tanısı koyulur (Tablo 2.7). Ek olarak BAL ve/veya cerrahi akciğer biyopsisi kararına varılarak, sonuçlarıyla İPF veya İPF dışı bir tanıya ulaşılabilir (152).

**Tablo 2.7.** İPF tanısı için HRCT ve histopatolojik sınıflandırma kombinasyonuna göre değerlendirme (152)

| İPF şüphesi  |                 | Histopatolojik patern           |                 |                 |                 |
|--------------|-----------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|              |                 | UİP                             | Olası UİP       | Belirsiz UİP    | Alternatif tanı |
| HRCT paterni | UİP             | İPF                             | İPF             | İPF             | İPF dışı tanı   |
|              | Olası UİP       | İPF                             | İPF             | İPF (Muhtemel)* | İPF dışı tanı   |
|              | Belirsiz UİP    | İPF                             | İPF (Muhtemel)* | Belirsiz**      | İPF dışı tanı   |
|              | Alternatif tanı | İPF (Muhtemel)* / İPF dışı tanı | İPF dışı tanı   | İPF dışı tanı   | İPF dışı tanı   |

İPF= İdiyopatik pulmoner fibrozis; UİP= Usual interstisyel pnömoni; HRCT= Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi

\* Aşağıdaki özelliklerden herhangi biri mevcut ise İPF muhtemel tanıdır:

- 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 lobta) bronşektazi/bronşiolektazi olması
- HRCT’de yoğun (>%30) retikülasyon ve yaş>70 olması
- BAL sıvısında artmış nötrofil ve/veya lenfosit düzeylerinin olmaması
- İPF tanısının multidisipliner yaklaşım ile koyulması

\*\* Belirsiz (indeterminate):

- Uygun/yeterli biyopsi olmadan İPF olması olası değildir.
- Uygun/yeterli biyopsi ile Multidisipliner tartışma ve/veya ek konsültasyon sonrasında daha spesifik bir tanıya yeniden sınıflandırılabilir.

### 2.1.7. Ayırıcı Tanı

İPF tanısının temel özelliği radyolojik ve/veya histopatolojik olarak UIP paterninin gösterilmesidir. Ancak UIP paterni İPF'ye spesifik bir bulgu değildir. İPF ayırıcı tanısında İİP'ler, romatolojik hastalıklar (romatoid artrit, sistemik skleroz vb.), kronik hipersensitivite pnömonisi, asbestozis, ilaç ilişkili akciğer hastalıkları gibi radyolojik ve/veya histopatolojik olarak UIP özelliklerine sahip olabilecek hastalıklar bulunmaktadır (194,195).

#### 2.1.7.1. İPF dışı diğer idiyopatik interstisyel pnömoniler

Akut interstisyel pnömoni, lenfositik interstisyel pnömoni ve kriptojenik organize pnömoni bu grubun içinde sayılabilir. İPF'den farklı olarak klinik prezentasyon akut veya subakut olup, radyolojik görüntülemelerde konsolidasyon belirgindir; ayrıca immünsüpresif tedaviye yanıt verirler (3,4).

Sigara içen, HRCT'de buzlu cam opasiteleri ve sentriasiner nodüller bulunan hastalarda respiratuar bronşiyolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı düşünülür. Klinik seyri değişken olan bu hastalıkta, sigara kullanımının bırakılması ile bazı hastalarda iyileşme gözlenirken; bazı hastalarda hastalık progresif fibrozise ilerler. Deskuamatif interstisyel pnömoni de sigarayla ilişkili olup, HRCT'de özellikle bazal bölgelerde buzlu cam ve retiküler opasitelerden oluşan yamalı tutulum görülmektedir. Sigara kullanımının bırakılması ile prognozun iyiye doğru yöneldiği ve tedavide kullanılan kortikosteroidlerin yüz güldürücü sonuçlara yol açtığı bilinmektedir (4).

NSİP, İPF ayırıcı tanısında sıklıkla görülen bir İİP türüdür. İdiyopatik olabileceği gibi, bağ dokusu hastalığı, ilaç reaksiyonu veya hipersensitivite pnömonisi gibi hastalıkların yansıması olabilir. HRCT'de retiküler patern ve traksiyon bronşektazilerine diffüz buzlu cam opasiteleri eşlik etmektedir. Erken dönemde bal peteği genellikle yoktur ancak hastalık ilerledikçe yaygınlaşıp artabilir. Subplevral alanın %21 oranında korunmuş olması ve başlangıç yaşının İPF'ye göre daha erken (40-50 yaş) olması NSİP'yi UIP'den ayıran en önemli farklılıklardır. NSİP'in fibrotik tipinde bazal bölgelerde bal peteği görüntüsü daha baskın olsa da ayırıcı tanı açısından cerrahi biyopsi ile histopatolojik değerlendirme

gerekmektedir. Hücresel ve fibrotik olarak iki tipi olan hastalığın prognozu özellikle fibrotik NSİP’de daha kötüdür (4,196).

#### **2.1.7.2. Bağ doku hastalıkları**

En yaygın görülen romatolojik hastalık olan romatoid artrit UİP paterni geliştirebilse de NSİP; RA dahil romatolojik hastalıklarda sıklıkla görülen interstisyel akciğer hastalığı tipidir. BDH’larının bazen ilk bulgusu akciğerlerde olabilir ve tam hastalık tablosu yıllar içinde gelişebilir. Radyolojik olarak görülen UİP’nin BDH veya İPF’ye sekonder olduğu ayırt edilemez. Ek olarak saptanan perikardiyal veya plevral effüzyon, özefagus anormallikleri BDH’a yönlendirebilir. Ayırıcı tanıda mutlaka klinik tablo ve serolojye ait bulgular da ele alınmalıdır. Kas güçsüzlüğü, artrit, raynaud fenomeni, sklerodaktili, ciltte kalınlaşma ve dijital ülserlerin gözlenmesi gibi sistemik bulgular bağ dokusu hastalığına yönelik incelemeyi gerektirir (3,4).

#### **2.1.7.3. Asbestoz**

Asbestozun ortaya çıkmasında mesleki veya çevresel maruziyetler sorumludur. Kaynakçılık, yıkım çalışmalarında veya gemilerde işçilik ve asbest madenciliği asbestozis açısından riskli meslek gruplarıdır. Asbestozis radyolojisi İPF’ye benzer ancak lineer kalsifikasyonlar içeren plevral plaklar asbest maruziyetinin göstergesidir. Asbestozis’in kesin tanısı uygun çevresel veya mesleki maruziyet ile birlikte doku incelemesinde asbest minerallerinin gösterilmesiyle koyulmaktadır (4,197).

#### **2.1.7.4. Kronik hipersensitivite pnömonisi**

Klinik ve radyolojik bulguları İPF ile oldukça benzeyen kronik fibrotik hipersensitivite pnömonisinden özellikle İPF risk faktörleri olmayan hastalarda UİP paterni bulunduğu şüphelenilmelidir. HRCT’de özellikle üst ve orta lob baskın bal peteği görünümünün olması, mozaik perfüzyon alanlarına hava hapsi alanlarının eşlik etmesi ve sentrilobüler nodüllerin varlığı kronik hipersensitivite pnömonisini düşündüren bulgulardır. Bunun yanı sıra anamnezde hipersensitivite nedeni olabilecek maruziyet öyküsünün bulunması, BAL incelemesinde lenfosit

oranının %20'den daha fazla olması ve doku incelemesinde lenfositik bronşiyolit, gevşek nonkazeifiye granülomlar ve/veya peribronşiyoler interstisyumda multinükleer dev hücrelerin görülmesi hastalığa ait diğer bulgulardır (4,198).

#### **2.1.7.5. İlaçlara bağlı pulmoner fibrozis**

İlaçlar akciğerlerde interstisyel pnömoninin NSİP, organize pnömoni, eozinofilik pnömoni, granümatöz pnömoni, UIP, DIP gibi her türlü histopatolojik formuna yol açabilir. İPF tanısına yönelik anamnezde kullanılan ilaçlar sorgulanmalı, özellikle pulmoner fibroze yol açtığı bilinen ilaçlardan siklofosfamid, karmustin, lomustin ve bleomisin gibi kemoterapötikler ile amiodaron, altın, sülfasalazin ve metotreksat kullanımı olup olmadığı öğrenilmelidir. Şüpheli ilacın kesilmesiyle regresyon saptanması ve ilacın tekrar başlanması gerektiği durumlarda da bulguların tekrarlaması ilaç ilişkili akciğer hastalığı lehinedir (4,199).

#### **2.1.8. Tedavi**

Günümüzde İPF hastalarında 'hastalıktan tamamen arındırılma' söz konusu olmadığı için ne yazık ki İPF'nin gerçek anlamda tedavisi henüz mevcut değildir. Yakın geçmişe kadar İPF'de birçok tedavi yöntemi uygulanmıştır ancak; azatiyoprin, siklofosfamid, prednizon gibi immünsüpresan ilaçlar, N-asetilsistein, glutatyon gibi antioksidan tedaviler, interferon gama, etanersept, imatinib, varfarin gibi ilaçların üçlü kombinasyonları şeklinde verilen tedavilerin etkisizliği ve hatta hastaya zarar verdiği bilinmektedir. Bu nedenle bahsi geçen bu ilaçların artık İPF tedavisinde yeri yoktur.

Her hastada İPF'nin seyri değişkenlik göstermektedir. Hastalıkla birlikte komplikasyon ve komorbiditelerinin de tedavisi gerekmektedir. Bu nedenle İPF hastalarında tedavi seçenekleri multidisipliner konseylerde tartışılmalı ve hasta için bireyselleştirilmelidir (4).

### 2.1.8.1. Farmakolojik tedavi

#### Antifibrotik Tedaviler

İPF'nin kesin tedavisi için kullanılabilecek herhangi bir farmakolojik ajan yoktur. Son yıllarda akciğer parankimindeki fibrozun progresyonunu engelleyen antifibrotik ilaçlar geliştirilmiştir. Bu antifibrotik ilaçlar fonksiyonel kaybı ve progresyonu yavaşlatarak, sağkalım süresini kısmen uzatabilmektedir (200).

Birçok kuruluş tarafından İPF tedavisinde pirfenidon ve nintedanib isimli iki ilaca onay verilmiş; uluslararası tedavi kılavuzunda antifibrotik tedavinin İPF hastalığında kullanılması önerilmiştir (14). Karaciğer hastalığı bulunmayan, pirfenidon veya nintedanibin ulaşılabilir olduğu bölgelerde yaşayan, fonksiyonel olarak hafif veya orta dereceli İPF hastalarına mevcut ajanla tedaviye başlanması önerilmektedir. Mevcut veriler pirfenidon ve nintedanib arasında kesin bir seçim yapmak için yeterli değildir. Eğer her iki antifibrotik ilaç mevcut ve ulaşılabilir ise seçimi yönlendirmek için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir ancak seçim yapılırken hasta tercih ve toleransları, özellikle nintedanib için diyare ve karaciğer test anormallikleri, pirfenidon için bulantı ve döküntü gibi advers etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. İleri evre İPF hastalarının (beklenen FVC<%50 ve/veya beklenen DLCO<%35) majör klinik çalışmaların dışında bırakılması sebebiyle bu hasta grubunun tedavi kararı net değildir ancak gözlemsel çalışmalar her iki ajanın da hastalık progresyonunu yavaşlatmada benzer sonuçlar verdiğini göstermektedir (201,202). İki ilacın da akciğer fonksiyonları açısından faydası birbirine benzerdir. Pirfenidonun aynı zamanda solunum komplikasyonları nedeniyle hastaneye yatış riskinde ve akut alevlenme ataklarında azalmaya da yol açtığı gösterilmiştir (14). Antifibrotik tedavinin birinci yılı sonunda yapılan değerlendirmede tedavi başlangıcındaki predikte değere göre FVC'de %10 veya daha fazla düşme var ise tedavi yanıtı düşülmelidir. Bu durumda antifibrotik ajan değiştirme, aynı ilaca devam etme veya antifibrotik ilaçları kesme konusu tartışmalıdır ve yeterli kanıt yoktur. Antifibrotik ilaçlardan birine yeterli yanıt oluşturulamadığında ya da kontrol altına alınamayan yan etkilerle karşılaşıldığında pirfenidon ve nintedanib etken maddeleri arasında tedavi geçişleri yapılabilir (4).

**Nintedanib:** Bir tirozin kinaz inhibitörü olan nintedanib; FGF, VEGF, PDGF gibi fibrojenik büyüme faktörlerinin reseptörlerini reversible şekilde bloke ederek fibroblast proliferasyonu ve hücre dışı matriks yapımını engeller (203). Faz II araştırması TOMORROW çalışmasında, günde iki defa 150 mg'lık dozlarla alınan nintedanibin FVC düşüşünü yavaşlattığı, akut alevlenme sıklığını azalttığı ve hayat kalitesini yükselttiği gösterilmiştir (204). Faz III araştırması olan INPULSIS I ve INPULSIS II çalışmalarında nintedanib tedavisi ile FVC'deki yıllık düşmeyi %50 oranında yavaşlattığı, akut alevlenmeleri ise %68 oranında azalttığı gösterilmiş; ancak sağkalım üzerine anlamlı bir etki bulunamamıştır. Anlamlı olmasa da nintedanib alan hasta grubunda solunumsal ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin daha az olduğu bildirilmiştir (205). Gözlemsel verilere dayanarak ileri evre İPF hastaları (beklenen FVC<%50 ve/veya beklenen DLCO<%35) ile daha az etkilenmiş İPF hastaları karşılaştırıldığında nintedanibin pulmoner fonksiyon testlerindeki kaybı benzer şekilde azalttığı gösterilmiştir. Ancak nintedanibin ileri evre İPF'li grupta yaşam kalitesi ve sağkalım süresi üzerine bir faydası gösterilememiş, tedavinin kesilmesini gerektirecek advers etkilerin ise daha sık görüldüğü bildirilmiştir (202,206,207).

Nintedanib dozu günde iki kez, on iki saatte bir 150 mg'dır. Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) (alanin aminotransferaz, ALT; aspartat aminotransferaz, AST; bilirübin) tedavi öncesinde değerlendirilmeli; orta veya ağır karaciğer yetmezliği (Child Pugh B veya C) olan hastalar nintedanib kullanmamalıdır. Tedavi başlangıcından itibaren karaciğer fonksiyon testleri ilk üç ay boyunca aylık, sonrasında her üç ayda bir değerlendirilmelidir. Takiplerde KCFT'de yükselme olması halinde ilaç doz modifikasyonu veya kesilmesi gerekebilir (208). Nintedanibin diyare, karın ağrısı, bulantı, kusma gibi yan etkileri bulunmaktadır. En sık görülen yan etki %62,5 oranında hafif-orta şiddette diyaredir. Tedaviye lopermid eklenerek bu yan etki kontrol altına alınamıyor ise günde iki kez 100 mg olmak üzere geçici olarak doz azaltılmalıdır. İlacın kesilmesini gerektirecek ağır diyareler %3,3 oranında görülmektedir (209-211). Nintedanib P-glikoprotein ve CYP3A4 (Sitokrom P450 3A4) inhibitörlerini indüklemektedir. Bu nedenle tam doz antikoagülasyonda kanama riskini arttıracığı için kullanılması önerilmemektedir. Ağır derecede böbrek yetmezliği olanlarda kullanımının güvenli

olup olmadığı bilinmemekte; ağır kalp ve damar hastalığı olanlarda ise dikkatli kullanılmalıdır (4).

**Pirfenidon:** TGF- $\beta$  inhibisyonu ile kollajen ve ekstraselüler matriks üretimini azaltarak, fibroblast proliferasyonunu bloke ederek etki eden bir antifibrotik ajandır. Yapılan randomize çalışmalar ve vaka serilerinden elde edilen verilere göre pirfenidon kullanan fonksiyonel olarak hafif veya orta dereceli İPF hastalarında hastalık progresyonunu yavaşlattığı ve mortalite üzerine olası faydaları gösterilmiştir. Bu nedenle pirfenidonun mevcut olduğu bir bölgede yaşayan ve fonksiyonel olarak hafif veya orta dereceli grupta olan İPF hastalarında pirfenidon kullanımı önerilmektedir (212,213).

Pirfenidonun etkinliğini araştıran ilk çift-kör, randomize, plasebo kontrollü prospektif klinik çalışmayı Japonlar yapmıştır. Bu çalışmada pirfenidon 600 mg/gün (3x200 mg) şeklinde başlanmış, 2 günde bir doz titre edilerek yükseltilmiş, Japon ırkının boy ve kilosuna uygun olarak belirlenmiş olan en yüksek doza (1800 mg/gün) ulaşılması hedeflenmiştir. 9 ay izlenen hastalarda İPF akut alevlenme sıklığının ve vital kapasite kaybının azaldığı gözlenmiştir. DLCO, total akciğer kapasitesi ve istirahat oksijenizasyonunda plasebo grubuyla İPF grubu arasında farklılık saptanmamıştır (214). Burada elde edilen olumlu sonuç üzerine CAPACITY 004, CAPACITY 006 ve ASCEND faz III çalışmalarının yolu açılmıştır. CAPACITY 004 ve 006 araştırmalarından elde edilen havuz analiz sonuçlarına göre 2403 mg/gün dozda pirfenidon kullanan hastaların tedavinin 72. haftasında FVC'deki kaybın daha yavaş, progresyonsuz sağkalımın plaseboya göre daha iyi olduğu saptanmıştır. Öte yandan pirfenidon ile tedavi alan grupta DLCO, dispne, 6DYT sırasında desatürasyon, klinik kötüleşmeye kadar geçen süre ve HRCT'de fibroz yaygınlığında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (215-217). ASCEND çalışmasında 2403 mg/gün pirfenidon kullanan hastaların tedavinin 52. haftasında FVC'deki düşüşün ve hastalık progresyonunun daha yavaş; egzersiz toleransının ve progresyonsuz sağkalım süresinin daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır (218). CAPACITY, ASCEND ve iki Japon çalışmasının verilerinin havuz analizlerinde pirfenidonun 1 yıllık tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %48, İPF'ye bağlı mortaliteyi %68 oranında azalttığı saptanmıştır (219,220).

Pirfenidon,  $FVC \geq \%50$ ,  $DLCO \geq \%30$  olan hafif ve orta düzeydeki İPF olgularında günlük 40 mg/kg (maksimum 2403 mg/gün) dozunda kullanılmaktadır. İlacın 267 mg kapsül, 200 mg'lık tablet formu ülkemizde bulunmaktadır. Tedaviye düşük doz ile başlanır ve haftalık titre edilerek tolere edilebilen doza yükseltilir. Etkili minimum dozun 1200 mg/gün olması nedeni ile bu dozun üzerinde kullanılmalıdır. Advers etkileri önlemek için yemeklerle birlikte alınmalıdır (4,213).

Pirfenidonun en sık görülen yan etkileri, cilt (döküntü %30, fotosensitivite %9) ve gastrointestinal sistemle (bulantı %36, diyare %26, dispepsi %19, iştahsızlık %13) ilişkilidir (221). Baş ağrısı, baş dönmesi gibi nörolojik bulgular, kabızlık, hiperpigmentasyon, halsizlik ve karaciğer toksisitesi de diğer yan etkileridir. Sıklıkla hafif veya orta şiddette olan bu yan etkiler ilacın kesilmesini gerektirmez. İlaçların yemek arasında alınması, aralıklarla alınması ve proton pompa inhibitör kullanımı gastrointestinal yan etkileri önleyebilir. Cilt yan etkileri ile ilgili olarak hastalar bilgilendirilmeli, koruyucu kıyafetler giyilmesi ve güneş kremi kullanılması önerilmelidir. İlaç ilişkili karaciğer toksisitesi KCFT'lerindeki hafif yükselmelerden ciddi veya ölümcül karaciğer hasarına kadar değişkenlik gösterebilir. İlaç yan etkileri doz ilişkilidir. Yönetilemeyen yan etki geliştiğinde doz modifikasyonu veya kesilmesi gerekmektedir. Güçlü veya ılımlı CYP1A2 (Sitokrom P450 1A2) inhibitörleri (fluvoksamin, siprofloksasin) kullanımında ilaç etkileşimi nedeniyle pirfenidon dozu azaltılmalıdır. Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi  $<30$  mL/dk) ve karaciğer yetersizliği olanlarda kullanılması önerilmemektedir. Tüm hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyonları ilk 3 ayda aylık, sonrasında 3 ayda bir kontrol edilmelidir (4,213).

Yapılan önemli çalışmalarda ileri evre İPF hastalarının çalışma dışı bırakılması nedeni ile bu hasta grubunda pirfenidon çalışmaları sınırlıdır. Daha sonraki çalışmalarda pirfenidonun FVC'deki düşüşü yavaşlattığı gösterilse de yaşam kalitesi ve sağkalım yararı açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (148,222).

### **Gelecekteki Potansiyel Tedavi Stratejileri**

Günümüzdeki İPF tedavisinin iyileştirici olmaması, kötü sağkalım süresi, hastalık ile ilişkili yeni genlerin tanımlanması, mevcut ilaçların yan etki ve toksisite profilleri nedeni ile daha etkili, daha az toksik, spesifik, kişiselleştirilmiş farmakolojik tedavi geliştirmeye büyük ilgi vardır (223,224). Gelecekte kullanılması öngörülen bazı potansiyel stratejilerden aşağıda bahsedilmiştir.

**Pirfenidon ve nintedanib kombinasyon tedavisi:** Günümüzde pirfenidon ve nintedanib kombinasyon tedavisinin daha fazla yararı olabileceği görüşüyle bu kombinasyonun etkinlik ve güvenliği araştırılmaktadır. INJOURNEY çalışmasında nintedanib kullanan hastaların tedavisine pirfenidon eklenerek 12 hafta, Flaherty ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise pirfenidon kullanan hastaların tedavisine nintedanib eklenerek 24 hafta takip edilmiştir. Her iki çalışmada benzer olarak kombinasyon tedavisi ile ilaçların advers olay profilleriyle paralel, yönetilebilir yan etkilerle karşılaşıldığı; güvenli ve tolere edilebilir olduğu sonucuna varılmıştır. Bu veriler doğrultusunda kombinasyon rejimlerinin etkinlik ve güvenliği açısından daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (225,226).

**Pentraxin 2:** Pentraxin 2 olarak adlandırılan serum amiloid P; monositlerin (profibrotik) fibrosit veya makrofajlara (proinflamatuvar) diferansiyasyonunu, ayrıca bağ dokusu sentezinin güçlü bir düzenleyicisi olan TGFβ-1'i inhibe eder. İPF hastalarının plazmasında pentraxin 2 konsantrasyonu sağlıklı bireylerden daha düşüktür (227). Randomize bir çalışmada İPF hastalarına 24 hafta boyunca her dört haftada bir rekombinant insan pentraxin 2 (10 mg/kg) veya plasebo verilmiş; pentaxin 2 alan grupta pulmoner fonksiyonlardaki kaybın daha yavaş olduğu gösterilmiştir (228).

**GLPG1690:** İPF hastalarının akciğer dokusunda ototaksin konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir. GLPG1690 yeni, potent ve selektif bir ototaksin inhibitörüdür. Küçük bir randomize faz IIa çalışmasında İPF hastalarına 12 hafta boyunca günde bir kez 600 mg GLPG1690 veya plasebo verilmiş; GLPG1690 alan grupta FVC düşüşünün daha az olduğu saptanmış; daha büyük, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (229).

**Pamrevlumab:** Pamrevlumab (FG-3019) fibrozisin patogenezinde önemli bir mediyatör olan CTGF (Bağ Dokusu Büyüme Faktörü)'nü hedef alması için özel olarak üretilmiş, intravenöz kullanılan bir insan monoklonal antikordur. Prospektif bir faz II çalışmasında 45 hafta boyunca intravenöz olarak verilen, yeni bir antifibrotik ajan olan FG-3019 grubundaki pulmoner fonksiyonlardaki değişiklikler ve ilacın güvenlik profili İPFE tedavisinde cesaret verici sonuçlar vermiştir (230).

**İmatinib:** İmatinib mesilat trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörlerine (PDGFRs), c-kit ve c-Abl'ye karşı aktivite gösteren bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Nintedanibden daha dar bir büyüme faktörü spektrumunu inhibe eder. PDGF'nün İPF'nin patogenezindeki rolü sebebiyle imatinib olası bir tedavi yöntemi olarak öngörülmesine rağmen Daniels ve arkadaşlarının hafif-orta şiddetli İPF hastalarıyla, 96 hafta süren, randomize, plasebo kontrollü yaptıkları çalışmada sağkalım ve pulmoner fonksiyonlar üzerine olumlu etki saptanmamıştır (231).

**Gen mutasyonları için spesifik tedavi:** Bir hastalık grubuna sebep olan mekanizmalar aydınlatıldığında, bu mekanizmalar spesifik ve yeni tedaviler için hedef haline gelmektedir. Potansiyel olarak telomer hedefli tedavi telomer gen mutasyonlarının neden olduğu çeşitli akciğer hastalıkları için kullanılabilir. Günümüzde bu ilaçlar henüz mevcut olmasa da İPF hastalarında eşsiz bir fırsat sağlayacağı düşünülmektedir (112). Ancak TERT SNV rs2736100 için 'A' allelinin kısa telomerler ve İPF; 'C' allelinin ise daha uzun telomerler ve akciğer kanseri ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde telomer uzunluğunu veya telomeraz aktivitesini etkileyen terapötik ajanların dikkatli kullanılması gerekeceği vurgulanmıştır (140). Antifibrotik ilaçların güvenliği ve etkinliği pulmoner fibrozun genetik formları olan hastalarda spesifik olarak değerlendirilmemiştir. İdiyopatik pulmoner fibroziste de diğer fibrotik İAH'nın telomer ilişkili formlarında olduğu gibi standart tedavinin etkinliği düşüktür. Telomer uzunluğu bağlamında günümüzde kullanılan ilaçlardan sadece pirfenidon tedavisine ilişkin veriler mevcuttur (112). Dressen ve arkadaşları tedavi başlangıç aşamasında daha kısa telomerlere sahip hastaların FVC düşüşünün daha hızlı olduğunu, pirfenidon ile tedavinin telomer uzunluğundan bağımsız olarak yararlı olduğunu göstermişlerdir (111). Androjenik özelliklere sahip sentetik bir seks hormonu olan danazol, telomer hastalığına bağlı pulmoner fibrozis hastalarında 2 yıllık tedavi süresince DLco, FVC ve radyolojik stabilizasyonu

sağlaması nedeni ile umut vermiştir. Danazol ile tedavi ayrıca vakaların %79’unda telomer uzaması ve hematolojik yanıt sağlamıştır (232). İn-vitro çalışmalar TERC, PARN veya DKC1 defisitinin posttranskripsiyonel manipülasyonlarla tersine çevrilerek potansiyel bir terapötik strateji geliştirilebileceğini göstermiştir (233,234).

#### **2.1.8.2. İlaç dışı tedaviler**

##### **Uzun Süreli Oksijen Tedavisi**

İPF hastalarının çoğunda oksijen tedavisi dispnenin rahatlatılması amacıyla tedavi protokollerinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. İstirahat halinde hipoksemi ve eforla olan desatürasyon (6DYT esnasında  $SaO_2 \leq \%88$ ) İPF prognozunu olumsuz etkileyen faktörlerdir. Hastanın yaşam kalitesini arttırmak, normal aktivitesinin korunmasını sağlamak ve hipoksemiye sekonder pulmoner hipertansiyonu önlemek veya geciktirmek amacıyla Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT) önerilmektedir. Sadece eforda hipoksemisi olan hastalarda kesin öneri olmamakla birlikte, kimi çalışmalarda egzersiz kapasitesini düzeltebildiği ileri sürülmektedir (4,200).

##### **Mekanik Ventilasyon**

Mekanik ventilasyon İPF’ye bağlı solunum yetmezliği olan hastaların büyük çoğunluğunda, hastane içi yüksek mortalite oranları nedeniyle önerilmemektedir. Bu nedenle ilk olarak yüksek akımlı oksijen ya da noninvaziv mekanik ventilasyon denenmelidir, ancak sonuç vermeyen hastalarda invaziv mekanik ventilasyon yapılabilir (155).

##### **Pulmoner Rehabilitasyon**

Kronik pulmoner hastalıkların tedavisinde pulmoner rehabilitasyonun kullanımını destekleyen verilerin çoğu KOAH çalışmalarından gelmektedir. İPF hastalarında yapılan sınırlı sayıda çalışmada da pulmoner rehabilitasyonu desteklemekte; uzun vadeli etkileri belirlenmemiş olmakla birlikte, kısa vadede egzersiz kapasitesi, dispne hissi ve yaşam kalitesinde iyileşme gösterilmiştir (235).

## Akciğer Transplantasyonu

Nakil bekleme listesindeki tanı grupları arasında en yüksek ölüm oranına sahip hastalık İPF'dir. Bu nedenle ilk tıbbi tedaviye yanıt değerlendirmesi bile yapılmadan nakil değerlendirmesi için erken sevk düşünülmelidir (236). Ancak tüm hastalar transplantasyona uygun değildirler. Skorumu sonucu transplantasyon açısından en uygun adaylar transplant varlığı ve yokluğundaki sağkalım olasılıklarına bağlı olarak belirlenir.

Uluslararası kılavuzlar transplantasyon başvuru zamanlaması için UIP'nin histopatolojik veya radyolojik bulgularının yanı sıra aşağıdaki bulguların da yol gösterici olduğunu belirtmektedir (237):

- DLCO predikte değerin  $<40\%$  olması
- FVC predikte değerin  $<80\%$  olması
- Akciğer hastalığına atfedilen dispne veya fonksiyonel sınırlama olması
- Sadece efor sırasında bile pulse oksimetre ile  $\text{SaO}_2 <89\%$  ölçülmesi

Transplantasyon için nakil listesine alınma kriterleri ise aşağıda belirtilmiştir (237):

- Altı aylık takip süresinde FVC'de  $\geq 10\%$  veya DLCO  $\geq 15\%$  azalma
- Altı aylık takip süresinde 6DYT'de oksijen desatürasyonu ( $\text{SaO}_2 <88\%$ ) veya yürüme mesafesinin  $<250$  m veya yürüme mesafesinde  $>50$  m düşme olması
- Sağ kalp kateterizasyonu veya transtorasik ekokardiyogramda PHT saptanması
- Solunum yetmezliği, akut alevlenme veya pnömotoraks nedeni ile hastaneye yatış

Hastaların transplantasyon sonrası sağkalım süreleri ortalama 4,5 yıldır. Tek akciğer transplantasyonu (SLT) İPF için standart prosedür olsa da bilateral akciğer transplantasyonu (BLT) giderek artmaktadır ve ilk izlenimler bu hasta grubunda daha uzun sağkalım süresine işaret etmektedir. SLT'nu takiben nativ akciğerin azalmış kompliyansı ve yüksek vasküler rezistansı ventilasyon ve perfüzyonun yeni akciğere yönelmesine sebep olmaktadır. Ayrıca nativ akciğerdeki kist, bül ve bronşektaziler ilerleyen dönemlerde enfeksiyon kaynağı olabilmektedir. Bütün

bunlar BLT'nun tercih edilme sebepleri arasındadır (200,238). TERT, TERC gibi telomeraz genlerinde mutasyon ve/veya kısa telomerleri olan İPF hastalarında transplantasyonu takiben artmış kemik iliği süpresyonu (lökopeni, trombositopeni), böbrek yetmezliği ve immünsupresan ilaçlara bağlı komplikasyon gelişme oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Potansiyel akciğer alıcılarında transplantasyon öncesi genetik varyant varlığının değerlendirilmesi akciğer alıcılarını belirlemek veya potansiyel komplikasyonlara hazırlıklı olmak adına bilgi sağlayabilir (85).

### **Eğitim**

İPF hastalarına tanı konulduktan sonra hasta ve yakınları hastalık hakkında bilgilendirilmeli ve hastanın tedaviye etkin olarak katılması sağlanmalıdır. Ayrıca aktif bir yaşam sürmesi için destek olunmalıdır. Hastanın eğitilmesi hastalıkla ve sağlık durumuyla baş etme gücünü ve becerisini geliştirmesi açısından önemlidir. İPF hastalarının eğitimi için değişik yollar izlenebilir. Bunların arasında pulmoner rehabilitasyon kapsamında grup içi eğitim, toplum temelli konferanslar, hasta destek grupları ve bireysel danışmanlık sayılabilir. İPF hastalarıyla ilgilenen hekimlerin hastaya doğru bilgi vermesi ve doğru bilgiye erişebilecekleri kaynakları öğretmeleri yerinde olacaktır (200).

### **Aşılama**

Pnömonokok ve influenza gibi solunum yolu infeksiyon etkenlerine karşı aşılama İPF hastalarında özellikle morbiditeyi azaltmak açısından tıbbi yaklaşım içine dahil edilmelidir (200).

### **Palyatif Bakım**

Palyatif bakım hastaların, ailelerinin ve hasta bakımını üstlenen kişilerin yaşam kalitesini düzeltmeyi hedefler. Semptomların tedavisini, psikososyal desteği, rehabilitasyon ve yaşamın sonuyla ilişkili planlamaları kapsar. İPF'li hastalardaki palyatif bakımla ilgili çerçeveler nadirdir ve genellikle hastalığın ileri dönemlerinde ele alınır, ancak hastalığın her döneminde palyatif bakımın önerilmesi konusunda fikir birliği artan sayıda sağlanmaya başlamıştır (200).

## **2.1.9. İPF’de Akut Alevlenme**

### **2.1.9.1. Tanımlama ve tanı kriterleri**

Mortalitesi yüksek olan İPF’nin zaman içinde solunum fonksiyonlarındaki beklenen düşüşün yanı sıra hastalık seyrinde akut (günler-haftalar içinde) solunumsal bozulma gelişebilir. Bu tablo, tanı kriterlerinin karşılanması halinde “İPF akut alevlenmesi” olarak isimlendirilir ve İPF’de görülme sıklığı %10-40 düzeylerindedir. Önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olan bu klinik durumun kısa dönemdeki mortalite oranları %50’yi bulabilmektedir (29,239,240).

İPF akut alevlenme tanımlamaları zamanla değişiklik göstermiştir; bunun en önemli nedeni enfeksiyon, kalp yetmezliği ya da pulmoner emboli kaynaklı semptom ve bulguların akut alevlenme kliniğine benzer özellikler göstermesi ve hastalarda özellikle enfeksiyon olasılığının net bir şekilde dışlanamamasıdır (241). Uluslararası Akut Alevlenme Çalışma Grubu (International Multidisciplinary Working Group) İPF akut alevlenmesinde idiyopatik olma şartını kaldırıp ‘idiyopatik’ ve ‘tetiklenmiş’ olmak üzere iki alt grup olarak tanımlamıştır. Güncellenen tanımlamaya göre İPF akut alevlenmesi, tipik olarak dispnede bir aydan kısa bir süre içinde gelişen ani kötüleşme ile birlikte radyografik olarak altta yatan UIP bulgularının üzerine yeni eklenmiş bilateral GGO ve/veya konsolidasyonun; yani diffüz alveoler anormalliklerin gösterilmesi ile karakterizedir. Ek olarak akut dispneye sebep olabilecek plevral effüzyon, pnömotoraks ve pulmoner tromboemboli gibi parankim dışı nedenlerin ve izole kalp yetmezliği, pulmoner konjesyon durumlarının dışlanması gerekmektedir (4,242).

Hastalarda enfeksiyon varlığı kanıtlanmaksızın öksürüğe eşlik eden balgam ve ateş de bulunabilir. Akut alevlenme tablosunun ortaya çıkmasında enfeksiyon, aspirasyon, yeni bir ilacın tedaviye eklenmesi, BAL, toraks veya toraks dışı cerrahi işlemler, kış mevsimi ve hava kirliliğinin tetikleyici faktör olabileceği düşünülmektedir. Akut alevlenme için tetikleyici bir neden saptanırsa ‘tetiklenmiş akut alevlenme’, saptanamaz ise ‘idiyopatik akut alevlenme’ olarak adlandırılır. BAL’ın enfeksiyon etkenlerinin ortaya koyulması açısından faydası olabilir ancak İPF akut alevlenmesinin stabil İPF’den farklı bir BAL bulgusu olmaması nedeni ile

alevlenme tanısına katkısı yoktur. İPF akut alevlenme dönemindeki hastalarda perioperatif riskler nedeni ile akciğer biyopsisi yapılması önerilmez. Biyopsi sırasında akut alevlenme döneminde olan hastaların biyopsi örneklerinde ise UIP paterni üzerine eklenmiş diffüz alveoler hasar bulguları mevcuttur (4,240,243).

#### **2.1.9.2. İPF akut alevlenme tedavisi**

İPF akut alevlenme tablosunun yönetimi için görüş birliği sağlayan çalışmalar mevcut değildir. Erken tedavi bu hasta grubunda önemli bir prognostik etkindir (244). Tedavi önerileri arasında en çok kabul göreni destek tedavisinin optimal şekilde verilmesi ve pulse steroid, ardından azalan dozlarda steroid tedavisine devam edilmesidir. Stabil İPF tedavisinde kortikosteroid tedavisine immünsüpresif ilaç eklemenin yeri yoktur; ancak akut alevlenmelerde siklosporin A, takrolimus, siklofosfamid (henüz kullanımını destekleyen bilimsel veriler olmamakla birlikte), azatioprin veya sivelestat kullanılabilmektedir. Ampirik antibiyotik kullanımı gerekli olduğunda tercih azitromisin, klaritromisin gibi makrolid grubu ve ko-trimoksazolden yana kullanılmalıdır. Gereksiz antibiyoterapiden kaçınmak gerekir. Son yıllarda çalışılmaya başlanan ve şiddetli alevlenmelerde sağkalım üzerine olumlu etkileri gösterilen yeni bir tedavi yöntemi de Polimiksin B eklenmiş fiber kolon ile direkt hemoperfüzyondur (245,246).

İPF akut alevlenmesindeki hasta hastaneye yatırılarak oksijen tedavisi verilmeli, gereğinde (özellikle cerrahi sonrası akut alevlenmelerde) noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tedavisi uygulanmalı, barotravma ve enfeksiyon riski nedeni ile invaziv mekanik ventilasyondan kaçınılmalıdır. İnvaziv mekanik ventilasyon transplantasyon için zaman kazanmak gerektiğinde akciğer koruyucu ayarlarla değerlendirilmelidir. Kortikoterapi 3 gün pulse (intravenöz metilprednizolon 0.5-1 g/gün) olmak üzere sonrasında orale geçilerek haftalar içinde azaltıp kesilecek şekilde uygulanır. Gerektiğinde Pneumocystis Jirovecii gibi fırsatçı enfeksiyonlar da göz önünde bulundurularak ko-trimoksazol dahil geniş spektrumlu, antibakteriyel ve antiviral ajanların verilmesi düşünülmelidir. Gastroözefageal reflü için proton pompa inhibitörleri (PPI), palyatif bakım için ise dispne, öksürük, ağrı ve anksiyeteye yönelik opioidler, benzodiazepinler

kullanılabilir. Yüksek akım nazal oksijen tedavisi kanıt düzeyi düşük olsa da önerilmektedir (247).

Tedavi sonuçları yüz güldürücü olmayan ve yüksek mortalite oranına sahip akut alevlenme tablosundan korunmak büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle İPF akut alevlenme için risk faktörü olarak bilinen cerrahi ve girişimsel işlemlerden mümkün olabildiğince uzak durulması, invaziv mekanik ventilasyonun akciğer koruyucu stratejiler ile uygulanması, enfeksiyon ve reflüden korunma tedbirlerinin uygulanması ve temiz hava ortamının sağlanması bu hasta grubunda oldukça önemlidir (4). Günümüzde kullanılan antifibrotik ajanların (pirfenidon, nintedanib) da İPF akut alevlenme sıklığını azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiş olup uygun hastalarda önerilmektedir (248,249).

#### **2.1.10. Komorbiditeler**

Progresif bir hastalık olan İPF'nin seyrinde komorbiditelerin önemi fazladır. Çalışmalar İPF hastalarında eşlik eden komorbidite oranının genel toplumdan daha yüksek olduğunu ve hastaların çoğunda en az iki komorbiditenin bulunduğunu göstermiştir. Komorbiditelerin İPF'nin semptomatik, fonksiyonel ve fizyolojik sonuçlarını etkilemesine ve mortaliteyi yükseltmesine rağmen İPF hastalarında komorbiditelerin nasıl taranması gerektiği konusunda standart bir öneri yoktur (1).

##### **2.1.10.1. Pulmoner hipertansiyon**

Pulmoner vasküler yatağın küçük damarlarını tutan pulmoner hipertansiyon (PH), progresif seyirli bir hastalık olup İPF hastalarında kötü prognoz ve artmış mortalite ile ilişkilidir. İPF'deki genel PH prevalansı gerek çalışma popülasyonlarındaki farklılıklar gerek ek komorbiditeler nedeniyle %36-86 arasında değişkenlik göstermektedir. Transplantasyon adayı olan İPF hastalarındaki PH prevalansının erken evre hastalığı olanlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir; ancak akciğer fibrozunun yaygınlığıyla PH şiddeti arasında bir bağlantı bulunamamıştır. Obstrüktif uyku apnesi, kardiyak diyastolik disfonksiyon veya pulmoner tromboemboli gibi komorbiditelerle de İPF hastalarında PH oranı artmaktadır (4,250,251).

Prekapiller pulmoner hipertansiyon tanısı için ortalama pulmoner arter basıncının (mPAP)  $\geq 25$  mmHg, pulmoner arter wedge basıncının  $\leq 15$  mmHg, pulmoner vasküler rezistans artışının  $> 3$  wood ünite olmasının yanısıra kardiyak indeksin  $< 2.5$  L/min/m<sup>2</sup> olması gerekir (251). İPF hastalarının PH açısından ekokardiyografi (EKO) ile ne sıklıkta taranması gerektiği konusunda fikir birliği önerisi yoktur. Genel olarak kronik akciğer hastalığı olan hastalar için aşağıdaki bulgular olması halinde PH'dan şüphelenilmeli, transtorasik ekokardiyografi ile pulmoner arter sistolik basıncı daha ayrıntılı değerlendirilmelidir (4):

- Parankimal akciğer hastalığının veya altta yatan uyku bozukluğunun derecesi ile açıklanamayan dispne veya hipoksemi
- Akciğer volümlerindeki azalma ile spirometrik ölçümler ve difüzyon kapasitesi arasındaki orantısız düşüklük
- Eforla birlikte belirgin desatürasyon olması
- Egzersiz ile göğüs ağrısı (atipik, non-anjinal), senkop veya presenkop görülmesi
- S2'nin pulmonik komponentinde sertleşme, jugular venöz basınç artışı, periferik ödem bulguları
- Elektrokardiyogramda sağ aks sapması (sağ atriyal genişleme ve/veya sağ ventrikül hipertrofi) bulguları
- HRCT'de pulmoner arterlerin normalden geniş izlenmesi (ana pulmoner arter çapının  $> 29$  mm olması)

İPF hastalarında gelişen pulmoner hipertansiyonda spesifik tedavinin yeri olmadığı hatta bazı hastalarda klinik tabloda kötüleşmeye sebep olduğu bilinmektedir. Ancak FVC değeri %70'in üzerinde, sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ölçülen mPAP $>35$  mmHg olan hastaların tedavi değerlendirmesi açısından pulmoner arteriyel hipertansiyon merkezlerine yönlendirilmelidir (252).

### **2.1.10.2. Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem**

Akciğerlerin üst alanlarında amfizem ve bazallerde subplevral fibroz ile karakterize olan bu kombine patolojiye İPF'li olguların %8-33 kadarında rastlanır (253). İzole İPF hastalarına göre hastalık seyri farklı değildir. Solunum fonksiyon testlerinde amfizeme bağlı hiperinflasyon nedeni ile akciğer volümleri psödo-normaldir ve FVC düşüşü izole İPF hastalarına göre daha yavaştır. Bu nedenle hastalık progresyonu için diğer parametreler (DL<sub>CO</sub>, oksijenizasyon, görüntüleme gibi) göz önünde bulundurulmalıdır (254,255).

Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem (CPFE)'in koincidental olarak mı yoksa farklı bir antite olarak mı meydana geldiği bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlık ya da çevresel faktörlerin etken olabileceği düşünülmektedir. CPFE'li hastalar yüksek bir akciğer kanseri ve PH geliştirme insidansına sahiptir. Bu nedenle bu iki komplikasyon açısından CPFE'li hastaların daha yakın ve ayrıntılı değerlendirilmesine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (253,256). Hastaların %47'sinde pulmoner hipertansiyon gelişmekte ve İPF'dekine göre daha ağır klinik tabloya neden olmaktadır. Kombine pulmoner fibroz ve amfizem hastalarının 5 yıllık yaşam olasılığı %35-80 olup, PH geliştiğinde bu oran bir yıllık yaşam olasılığını %60'lara geriletmektedir (4,255,257).

Tedavide sigara kullanımının bırakılması, aşılama yapılması, oksijen desteği, pulmoner rehabilitasyon, bronkodilatör tedavi, uygun hastalarda akciğer transplantasyonu önerilmektedir. Antifibrotik ilaçların kullanımı ise İPF komponentinin daha baskın olduğu hasta grubunda önerilmektedir (4,252,258).

### **2.1.10.3. Akciğer kanseri**

İPF'li hastalarda akciğer kanseri gelişme riski genel popülasyona göre 5-7 kat daha yüksektir ve hastaların %3-22'sinde ortaya çıkmaktadır. İPF, akciğer kanseri ile komplike olduğunda mortalite oranları anlamlı derecede yükselmektedir. Akciğer kanseri gelişen İPF'li hastaların büyük çoğunluğunun ileri yaş, erkek cinsiyet ve sigara kullanım öyküsü bulunması artmış kanser riskini açıklayabilse de İPF kanser gelişimi için sigara içme geçmişinden bağımsız bir risk faktörüdür (4). İPF'ye eşlik eden hemoptizi, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar olması halinde altta yatan malignite olasılığını düşünmek gerekmektedir (259).

Tümör gelişimi çoğunlukla fibrozun olduğu alt bölgelerde ve nodüler lezyonlar şeklindedir. En sık skuamöz hücreli karsinom görülürken ikinci sıklıkta adenokarsinom görülmektedir. Tümörlerin bal peteği kistlerinin görüldüğü bölgelerden ve anormal derecelerde proliferasyon gösteren bronşiollerden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (251). İPF hastalarında akciğer kanserinin gelişmesindeki en olası mekanizmanın; genetik yatkınlık ile birlikte, fibrozisin lenfatik obstrüksiyona sebep olarak karsinojenlerin artması ve koruma mekanizmalarının bozulması olduğu düşünülmektedir (4). Son zamanlarda yapılan kanser çalışmalarının meta-analizlerinde uzun telomerlere sebep olduğu bilinen TERT alleli ile akciğer kanserinin pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. TERT SNV rs2736100 'C' allel varlığı da daha uzun telomerler ve artmış akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmiş olup; kanser hücrelerindeki uzun telomerlerin varlığını açıklamaktadır. Uzun telomer ve artmış telomerase aktivasyonu sonradan kazanılan onkogenik DNA değişiklikleri ile hücrelerin hayatta kalmasını kolaylaştırır ve tümörigenezisi teşvik eder (140).

Amerika Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology) akciğer kanseri için yüksek riskli bireylere (55-74 yaş arası, 30 paket-yıl sigara içme öyküsü olan, halen içen veya son 15 yıl içerisinde bırakmış) yıllık düşük doz BT ile tarama önermektedir (260). İPF hastalarında ise yüksek insidans ve mortalite oranlarına rağmen akciğer kanseri taramasının rolü belirsizdir çünkü İPF hastaları çoğunlukla cerrahi rezeksiyon veya kemoterapi, radyoterapi gibi diğer primer tedavi modalitelerini tolere edememektedirler. Akciğer kanseri taraması için kılavuz kriterlerini karşılayan ve potansiyel tedaviyi tolere edebileceği düşünülen İPF hastalarına düşük doz BT ile akciğer malignitesi açısından aralıklı taramanın makul olacağı düşünülmektedir; ancak izleme sıklığı henüz standartlaştırılmamıştır ve yıllık düşük doz BT protokollerinin İPF hastalarında uygun olup olmadığı bilinmemektedir (261).

#### **2.1.10.4. Venöz tromboembolizm**

Venöz tromboembolizm normal topluma göre İPF'li olgularda 0.34 daha fazla olarak hastaların %1-74'ünde görülür. Etyopatogenezi bilinmemekle beraber, İPF hastalarının fazla hareket etmemesi ve hastalıkta görülen koagülasyon kaskadının anormal aktivasyonu gibi koşullar suçlanmaktadır. Tedavide antikoagülan kullanımı mortaliteyi olumsuz etkilemektedir. Antifibrotik tedaviye antikoagülan ilaçların eklenmesi ise mortalite için bağımsız risk faktörüdür (4,28,262).

#### **2.1.10.5. Gastroözefageal reflü hastalığı**

Gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) ile İPF arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. İPF'li olgularda GÖRH oranı %94'ler kadar yüksektir ve patolojik reflüsü olan hastaların %25-65'inde tipik GÖRH semptomları bulunmaktadır. Geçmiş yıllardaki çalışmaların PPI'lerinin yıllık FVC kaybını azalttığı yönünde sonuçlar vermesi nedeni ile daha önceleri tüm İPF olgularına PPI verilmekteydi. Ancak son zamanlarda yapılan büyük çalışmaların post-hoc analizlerinde PPI tedavisinin solunum fonksiyonlarına olumlu katkısının olmadığına dair sonuçlar bildirilmiştir. Bu nedenle sadece GÖRH semptomu olan İPF hastalarına PPI tedavisi verilmesi ve beslenme şeklinin değiştirilmesi önerilmektedir (4,263-266).

#### **2.1.10.6. Uyku ilişkili hastalıklar**

İPF'li hastaların yaklaşık yarısında orta-şiddetli obstrüktif uyku apne sendromunun olduğu ve bu uyku sırasında yaşanan desatürasyon durumunun da artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. İPF hastalığında obstrüktif uyku apne sendromu insidansı 0,59-0,90 arasında değişmektedir. Uyku süre ve kalitesi bozulan hastalarda gündüz uyuklama, genel bir yorgunluk, bitkinlik ve halsizlik gözlenebilir. Obstrüktif apne sendromunun yanı sıra öksürük nöbetleri, kullanılan ilaçların etkileri ve hipoksi de uykunun yapısını bozmaktadır. Özellikle alveoler hipoventilasyon ve ventilasyon / perfüzyon dengesinin kötüleşmesi ile nokturnal desatürasyon oluşması yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyonları olumsuz etkilemektedir. CPAP (Devamlı Pozitif Hava Yolu

Basıncı) ve gerektiğinde eklenen oksijen destek tedavisiyle mortalite oranlarının azaldığı bildirilmiştir (4,267-269).

#### **2.1.10.7. Kardiyak problemler**

İPF hastalarının yaş grubunda disritmi, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler komorbiditeler yaygın olsa da İPF, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. İPF ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki net olmamakla birlikte lokal akciğer hasarı ve onarım bozukluğu, proteaz inhibitörlerinin artışı, pıhtılaşma sorunları, ateroskleroz varlığı, vasküler yatakta gelişen trombüsler ve hipoksi altta yatan iskemik kalp hastalığının ataklarına sebep olabileceği düşünülmektedir (4). Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalar telomer uzunluğunun TERT SNV rs2736100 ile ilişkili olduğunu, A allel varlığında telomerlerde kısalmaya sebep olarak İPF ve kardiyovasküler hastalık riskini artırdığını saptamışlardır (140).

İPF’de en sık görülen kardiyak patoloji atriyal fibrilasyon iken diğer aritmiler %6-19 oranında görülmektedir. Nefes darlığındaki kötüleşmenin İPF ciddiyeti ile açıklanamadığı durumlarda mutlaka kardiyovasküler komorbiditeler açısından ileri inceleme yapılmalıdır (4,270).

#### **2.1.10.8. Psikiyatrik problemler**

Özellikle dispne hissi ağır ve uyku kalitesi bozuk olan İPF hastalarında depresif semptomlar çok sık görülmektedir. İPF’de depresyon prevalansı %21-49, anksiyete prevalansı %27-31’dir. Antidepresan tedavi, davranış terapisi, uyku kalitesinin artırılması ve pulmoner rehabilitasyon İPF olgularında belirgin fayda sağlamaktadır (4).

#### **2.1.10.9. Diabetes mellitus**

İPF hastalarında diabetes mellitus oranları %10-42 arasında bulunmuştur. Diyabetin İPF hastalarındaki patogenezi kesin olarak açıklanamamış olmakla birlikte hastalardaki reaktif oksijen türlerinin kan glikoz düzeylerinin artışına neden olarak diyabete yol açtığı düşünülmektedir. Konvansiyonel diyabet tedavisi verilmelidir (4).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması ve Veri Toplama

Çalışmamızda, olgu ve kontrol grupları Kasım 2018 ile Ekim 2019 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları, Kardiyoloji ve İç Hastalıkları Anabilim Dalları polikliniklerine rutin kontrolleri için başvuran gönüllü olgulardan oluşturulmuştur. Olgu grubu İPF tanısı ile takip edilen veya yeni tanı alan 97 kişi, kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet açısından olgu grubuyla benzer özelliklere sahip 85 kişiden oluşmaktadır. 2018 ATS/ERS/ JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu (152)'na uygun olarak İPF tanı kriterlerini karşılayan, multidisipliner konseylerle tanı konulmuş, hastane elektronik veri kayıt sisteminde ayrıntılı klinik, fizyolojik, radyolojik ve/veya histopatolojik verileri olan İPF hastaları olgu grubuna dahil edilmiştir. İAH için bilinen nedeni ve İPF dışında klinik olarak önemli hastalığı (örn. Astım, KOAH, akciğer kanseri) olan hastalar çalışma dışı tutulmuştur. Kontrol grubu ise kendisinde ve ailesinde İPF tanısı olmayan, ayrıca bilinen bir malignite ve akciğer hastalığı (örn. astım, KOAH, herhangi bir İAH), solunumsal yakınması, İPF düşündürtecek fizik muayene bulgusu (örn. çomak parmak, velkro ral) olmayan sağlıklı bireylerden oluşturulmuştur.

Demografik ve klinik özelliklere ait veriler muayene sırasında ve hastane elektronik veri kayıt sisteminden retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastaların yaşı, tanı yaşı, cinsiyeti, sigara kullanım öyküsü, semptomları, fibrojenik çevresel maruziyetleri (örn. asbest, biomass, mesleki maruziyetler), komorbiditeleri, soygeçmişinde pulmoner fibrozis tanılı olgu mevcudiyeti, solunum fonksiyon testleri, radyolojik inceleme ile varsa akciğer biyopsisi patolojik değerlendirme sonuçları kaydedilmiştir. 3. dereceye kadar biyolojik ailesinin en az bir üyesinde de İPF tanısı olan İPF olguları ailesel; birinci veya ikinci derece aile bireyleri etkilenmemiş İPF olguları sporadik kabul edilmiştir (75). Hastaların tanı sırasındaki mortalite riskini saptamak amacıyla cinsiyet, yaş, FVC ve DL<sub>CO</sub> parametreleri geçmişe yönelik incelenerek GAP skoru hesaplanmıştır. Bununla birlikte UIP radyolojik sınıflaması; UIP, olası UIP, belirsiz UIP ve alternatif tanı grubu olmak üzere 2018 yılında yayınlanan ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama

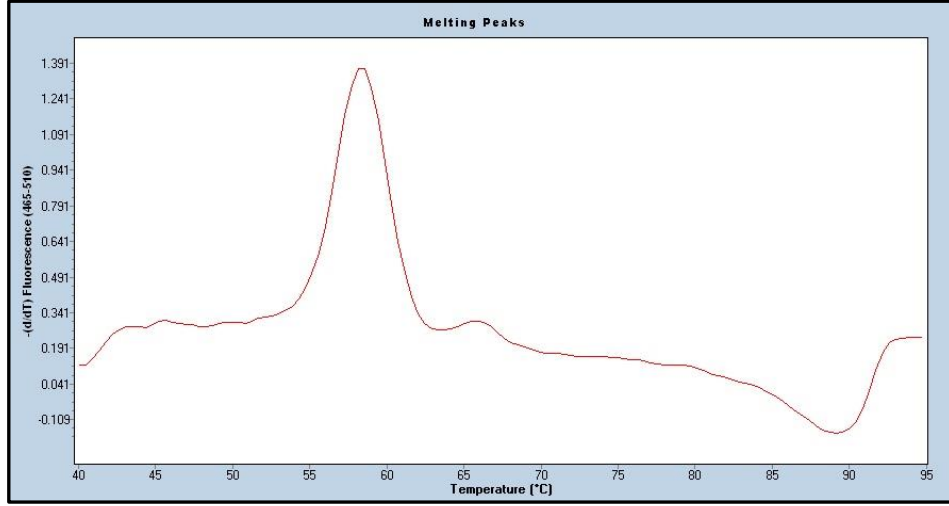
Kılavuzu'na göre yapılmıştır. Çalışmaya katılımları sırasında tüm gönüllülerden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

### 3.2. DNA Eldesi

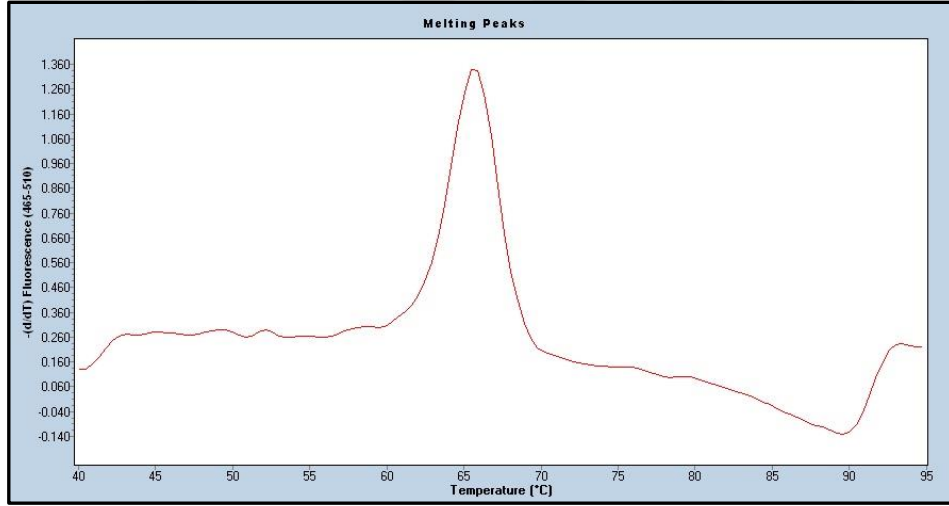
MUC5B ve TERT genleri varyant analizi amacıyla alınan periferik venöz kan örneklerinden silika kolon yöntemi (Exgene Blood SV Mini, GeneAll, Korea) ile genomik DNA eldesi gerçekleştirilmiştir. DNA konsantrasyonu spektrofotometrik olarak incelenmiş; örnekler -20°C'de dondurularak saklanmıştır.

### 3.3. Varyant Analizleri

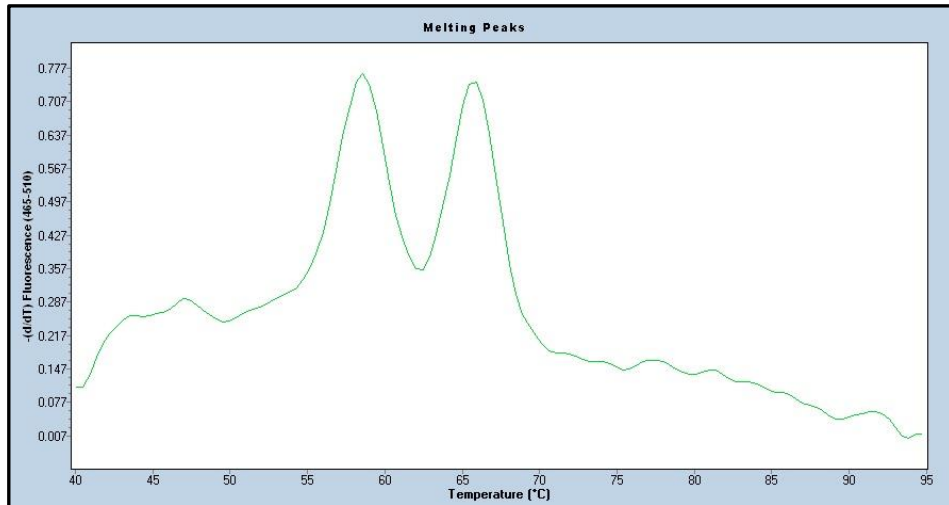
TERT (NC\_000005.10:g.1286401C>A, NM\_198253.2:c.1574-3777G>T, rs2736100) ve MUC5B (NC\_000011.10:g.1219991G>T, NM\_002458.2: c.-3133G>T, rs35705950) hedef varyant bölgeleri özgül primerler ile PCR yöntemiyle çoğaltılmıştır (LightSNiP Assay, TIB MOLBIOL, Germany). Allellere özgül floresan problemlerin erime eğrisi (melting curve) analizi ile haplotip değerlendirmesi gerçekleştirilmiştir. Kantitatif PCR analizleri Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Uygulama Merkezi'nde (SBAUM) yerleşik LightCycler 480 II (Roche Molecular Systems, Inc.) cihazı ve LightCycler480 SW1.5(Roche Molecular Systems, Inc.) programı ile gerçekleştirilmiştir. LightCycler 480 II cihazı ile; ddH<sub>2</sub>O, TERT hedef bölgesi primer-probları, FastStart DNA Master, MgCl<sub>2</sub> ve olguların DNA örneklerinden hazırlanan reaksiyon karışımının sıcaklığı 95°C'ye çıkarılarak DNA'daki denatürasyonun ardından amplifikasyon (sırasıyla 95°C, 60°C ve 72°C; 45 siklus) ve allellere özgül floresan problemlerin erime eğrisi analizi (40°C'den 75°C'ye sıcaklık artışı sırasında sürekli floresan ölçüm ile) gerçekleştirilmiştir. Erime piki TERT geni için homozigot A allel varlığında 57,84°C'de (Şekil 3.1), homozigot C allel varlığında 65,51°C'de (Şekil 3.2), heterozigot olgularda ise 57,84°C ve 65,51°C'de birlikte (Şekil 3.3) gözlenmiştir.



Şekil 3.1. TERT geni homozigot A allel varlığı



Şekil 3.2. TERT geni homozigot C allel varlığı



Şekil 3.3. TERT geni A ve C allel birlikteliği (heterozigot)

ddH<sub>2</sub>O, MUC5B hedef bölgesi primer-probları, FastStart DNA Master, MgCl<sub>2</sub>, olguların DNA örneklerinden hazırlanan reaksiyon karışımı da aynı aşamalardan geçirilerek allellere özgül floresan problemlerin erime eğrisi analizi yapılmıştır. Erime piki MUC5B geni için homozigot G allel varlığında 55,48°C’de, homozigot T allel varlığında 62,19°C’de, heterozigot olgularda ise 55,48°C ve 62,19°C’de birlikte gözlenmiştir. Böylelikle olguların TERT ve MUC5B genleri açısından genotipleri belirlenerek kaydedilmiştir. Teknik aksaklıklar ve fazladan MUC5B DNA haplotipleme kitlerinin olmaması nedeni ile çalışmaya alınan 97 İPF hastasının 96’sının; 85 kontrol grubunun ise 71’inin MUC5B geni varyant analiz sonuçları elde edildi.

### **3.4. Genotip-Fenotip Analizi**

Gönüllülerin yaş ve cinsiyet dağılımları incelenmiştir. İPF olgularının demografik, klinik, fizyolojik ve radyolojik verileri incelenerek değerlendirmeye dahil edilmiştir. TERT genindeki hedef varyantın varlığı ve dağılımının her iki çalışma grubunda karşılaştırılmasının yanında hedef varyant varlığı ve fenotipik özellikler arasındaki ilişki de araştırılmıştır.

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics 23 paket programı üzerinden yapılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için sıklıklar (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma) verilmiştir. Sayısal değişkenlerin normallik varsayımları Kolomogorov Smirnov testi ile incelenmiş ve normal dağılmadıkları görülmüştür ( $p<0,05$ ). Bu nedenle çalışmada parametrik olmayan istatistiksel yöntemlerden yararlanılmıştır.

İki bağımsız grup arasındaki farklılıklara Mann Whitney U; ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farklılıklara ise Kruskal Wallis Analizi ile bakılmıştır. İki bağımsız kategorik değişken arasındaki ilişkiler Ki Kare analizi ile yorumlanmıştır. Ki Kare analizinde beklenen değer varsayımı sağlanmadığında ise Fisher's Exact Test ile yorumlanmıştır. Analizler için  $p \leq 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.11.2018 tarihinde onay alınarak (Karar No: 816) yapılan çalışmamız; Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje Numarası: TTU-2019-4793).



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 82'si (%84,5) erkek, 15'i (%15,5) kadın olmak üzere 97 İPF hastası; 68'i (%80) erkek, 17'si (%20) kadın olmak üzere 85 sağlıklı, toplam 182 olgu alındı. Çalışmaya katılan İPF hastalarının yaş ortalaması  $67,6 \pm 8,6$ , kontrol grubunun ise  $67,5 \pm 6,1$  idi. İPF hastalarının 93'ünde (%95,9) sigara kullanım öyküsü bulunurken 4'ü (%4,1) hiç sigara kullanmamıştı. Kontrol grubunun ise 76'sının (%89,4) sigara kullanım öyküsü mevcut iken 9'u (%10,6) daha önce hiç sigara kullanmamıştı. İPF hastalarının sigara kullanım miktarları ortalama  $31,9 \pm 17,4$  paket/yıl; kontrol grubunun ise  $35,6 \pm 14,7$  paket/yıl idi (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** İPF hastaları ve kontrol grubunun demografik özellikleri

|                           | İPF (n=97)  |             | Kontrol (n=85) |             | Toplam (n=182) |             | Ki Kare  | p        |
|---------------------------|-------------|-------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------|----------|
|                           | Sayı        | Yüzde       | Sayı           | Yüzde       | Sayı           | Yüzde       |          |          |
| <b>Cinsiyet</b>           |             |             |                |             |                |             |          |          |
| Kadın                     | 15          | 15,5        | 17             | 20,0        | 32             | 17,6        | 0,643    | 0,423    |
| Erkek                     | 82          | 84,5        | 68             | 80,0        | 150            | 82,4        |          |          |
| <b>Sigara Öyküsü</b>      |             |             |                |             |                |             |          |          |
| Var                       | 93          | 95,9        | 76             | 89,4        | 169            | 92,9        | 2,854    | 0,091    |
| Yok                       | 4           | 4,1         | 9              | 10,6        | 13             | 7,1         |          |          |
|                           | <b>Ort.</b> | <b>S.S.</b> | <b>Ort.</b>    | <b>S.S.</b> | <b>Ort.</b>    | <b>S.S.</b> | <b>t</b> | <b>p</b> |
| <b>Yaş</b>                | 67,6        | 8,6         | 67,5           | 6,1         | 67,6           | 7,5         | 0,113    | 0,911    |
| <b>Sigara (Paket/Yıl)</b> | 31,9        | 17,4        | 35,6           | 14,7        | 33,4           | 16,4        | -1,188   | 0,237    |

Tablo 4.1'de de gösterildiği gibi İPF hastaları ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş ortalamaları, sigara kullanım öyküsü ve sigara kullanım miktarı (paket/yıl) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Çalışmaya alınan olguların TERT g.1286401C>A (rs2736100) varyant dağılımı açısından değerlendirmeleri yapıldı (Tablo 4.2). TERT geni açısından İPF hastalarının 30'u (%30,9) CC (wilde-type), 52'si (%53,6) CA (heterozigot), 15'i (%15,5) AA (mutant) genotipine sahipti. Kontrol grubu olgularının ise 30'u (%35,3) CC, 39'u (%45,9) CA, 16'sı (%18,8) AA genotipindeydi. Çalışmaya katılan olgular TERT geni rs2736100 risk alleli (A alleli) taşıyıp taşıyamalarına göre sınıflandırıldığında İPF hastalarının 30'u (%30,9) A risk alleli taşımazken (CC), 67'si (%69,1) en az bir A alleli (CA, AA) taşımaktaydı. Kontrol grubunun ise 30'u (%35,3) A risk alleli taşımazken 55'i (%64,7) en az bir A alleli taşımaktaydı.

**Tablo 4.2.** İPF hastaları ve kontrol grubunun TERT g.1286401C>A (rs2736100) varyant dağılımı

|             | İPF (n=97) |       | Kontrol (n=85) |       | Toplam (n=182) |       | Ki Kare | p     |
|-------------|------------|-------|----------------|-------|----------------|-------|---------|-------|
|             | Sayı       | Yüzde | Sayı           | Yüzde | Sayı           | Yüzde |         |       |
| <b>TERT</b> |            |       |                |       |                |       |         |       |
| CA          | 52         | 53,6  | 39             | 45,9  | 91             | 50,0  | 1,103   | 0,576 |
| AA          | 15         | 15,5  | 16             | 18,8  | 31             | 17,0  |         |       |
| CC          | 30         | 30,9  | 30             | 35,3  | 60             | 33,0  |         |       |
| <b>TERT</b> |            |       |                |       |                |       |         |       |
| CA+AA       | 67         | 69,1  | 55             | 64,7  | 122            | 67,0  | 0,291   | 0,532 |
| CC          | 30         | 30,9  | 30             | 35,3  | 60             | 33,0  |         |       |

Çalışmaya dahil edilen İPF ve kontrol grubunun TERT geni rs2736100 risk alleli (A alleli) taşıma durumları Tablo 4.2'de verilmiş olup İPF grubunda A allel frekansı hafif artmış olsa da aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Çalışmaya dahil edilen İPF olgularının tanı anındaki semptomlarının dağılımı Tablo 4.3'te verilmiştir. İPF olgularının tanı anında en çok görülen semptomu nefes darlığı olup %82,5'inde görülmekteydi. Olguların %74,2'sinde öksürük, %36,1'inde balgam, %9,3'ünde göğüs ağrısı, %3,1'inde ise hemoptizi şikâyeti vardı.

**Tablo 4.3.** İPF olgularının tanı anı semptomları

|                      | Sayı (n=97) | Yüzde |
|----------------------|-------------|-------|
| <b>Nefes Darlığı</b> |             |       |
| Var                  | 80          | 82,5  |
| Yok                  | 17          | 17,5  |
| <b>Öksürük</b>       |             |       |
| Var                  | 72          | 74,2  |
| Yok                  | 25          | 25,8  |
| <b>Balgam</b>        |             |       |
| Var                  | 35          | 36,1  |
| Yok                  | 62          | 63,9  |
| <b>Göğüs Ağrısı</b>  |             |       |
| Var                  | 9           | 9,3   |
| Yok                  | 88          | 90,7  |
| <b>Hemoptizi</b>     |             |       |
| Var                  | 3           | 3,1   |
| Yok                  | 94          | 96,9  |

İPF hastalarının 38'inde (%39,2) asbest, mesleki (metal, odun, kömür, taş-kum, çözücüler, tarım ilacı vb.) ve diğer çevresel (biomass, hava kirliliği vb.) maruziyetler bulunmaktaydı. 27 hastada (%27,8) asbest maruziyeti, 10 hastada (%10,3) mesleki maruziyet, 10 hastada (%10,3) ise diğer çevresel maruziyetler bulunmaktaydı. Hastaların 74'ü (%76,3) en az bir komorbiditeye sahip olup 31'inde (%32) GÖRH semptomları vardı (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** İPF hastalarının çevresel maruziyet, komorbidite, GÖRH varlığı ve dağılımının incelenmesi

|                                      | Sayı (n=97) | Yüzde |
|--------------------------------------|-------------|-------|
| <b>Fibrojenik Çevresel Mazuriyet</b> |             |       |
| Var                                  | 38          | 39,2  |
| Yok                                  | 59          | 60,8  |
| <b>Asbest</b>                        |             |       |
| Var                                  | 27          | 27,8  |
| Yok                                  | 70          | 72,2  |
| <b>Mesleki Maruziyet</b>             |             |       |
| Var                                  | 10          | 10,3  |
| Yok                                  | 87          | 89,7  |
| <b>Diğer Çevresel Maruziyet</b>      |             |       |
| Var                                  | 10          | 10,3  |
| Yok                                  | 87          | 89,7  |
| <b>En Az Bir Komorbidite</b>         |             |       |
| Var                                  | 74          | 76,3  |
| Yok                                  | 23          | 23,7  |
| <b>GÖRH Varlığı</b>                  |             |       |
| Var                                  | 31          | 32,0  |
| Yok                                  | 66          | 68,0  |

Tablo 4.5 incelendiğinde fibrojenik çevresel maruziyetler ile TERT g.1286401C>A (rs2736100) varyantı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.5.** İPF hastalarında TERT geni varyant dağılımı ile fibrojenik çevresel maruziyet ilişkilerinin incelenmesi

|                                      | CA+AA (n=67) |       | CC (n=30) |       | Ki Kare            | p     |
|--------------------------------------|--------------|-------|-----------|-------|--------------------|-------|
|                                      | Sayı         | Yüzde | Sayı      | Yüzde |                    |       |
| <b>Fibrojenik Çevresel Mazuriyet</b> |              |       |           |       |                    |       |
| Var                                  | 25           | 37,3  | 13        | 43,3  | 0,315              | 0,575 |
| Yok                                  | 42           | 62,7  | 17        | 56,7  |                    |       |
| <b>Asbest</b>                        |              |       |           |       |                    |       |
| Var                                  | 16           | 23,9  | 11        | 36,7  | 1,686              | 0,194 |
| Yok                                  | 51           | 76,1  | 19        | 63,3  |                    |       |
| <b>Mesleki Mazuriyet</b>             |              |       |           |       |                    |       |
| Var                                  | 6            | 9,0   | 4         | 13,3  | 0,413 <sup>F</sup> | 0,494 |
| Yok                                  | 61           | 91,0  | 26        | 86,7  |                    |       |
| <b>Diğer Çevresel Mazuriyet</b>      |              |       |           |       |                    |       |
| Var                                  | 8            | 11,9  | 2         | 6,7   | 0,183 <sup>F</sup> | 0,719 |
| Yok                                  | 59           | 88,1  | 28        | 93,3  |                    |       |

F: Fisher's Exact Test (Ki Kare analizinin beklenen değer varsayımı sağlanmadığında kullanılmıştır).

İPF hastalarının 3. dereceye kadar aile öyküsü incelendiğinde 28 (%28,9) hastanın en az bir aile üyesinde daha akciğer hastalığı (pulmoner fibrozis, astım, KOAH, akciğer kanseri vb.) bulunmakta; bunların 5'i (%5,2) ise idiyopatik pulmoner fibrozis tanısı ile takip edilmekteydi. Böylelikle İPF olgularının 5'i (%5,2) ailesel İPF olarak sınıflandırılırken 92'si (%94,8) sporadik İPF olarak sınıflandırıldı (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** İPF hastalarının aile öyküsü, ailesel ve sporadik olarak sınıflandırılması

|                                 | Sayı (n=97) | Yüzde |
|---------------------------------|-------------|-------|
| <b>Ailede Akciğer Hastalığı</b> |             |       |
| Var                             | 28          | 28,9  |
| Yok                             | 69          | 71,1  |
| <b>Ailesel/Sporadik</b>         |             |       |
| Ailesel                         | 5           | 5,2   |
| Sporadik                        | 92          | 94,8  |

Çalışmaya dahil edilen İPF hastalarının radyolojik görüntüleme sonuçları ve cerrahi akciğer biyopsi durumu Tablo 4.7’de verilmiş olup HRCT bulguları değerlendirildiğinde olguların 4’ünde (%4,1) belirsiz UİP, 24’ünde (%24,7) muhtemel UİP, 69’unda (%71,1) UİP paterni bulunmaktaydı. Hastaların 28’ine (%28,9) cerrahi akciğer biyopsisi uygulanmış; 1 (%3,6) olgunun histopatolojik sonucu muhtemel UİP, 27 (%96,4) olgunun ise UİP şeklinde raporlanmıştı.

**Tablo 4.7.** İPF hastalarının radyolojik bulguları ve cerrahi akciğer biyopsi durumu

|                                              | Sayı (n=97) | Yüzde |
|----------------------------------------------|-------------|-------|
| <b>HRCT Bulgusu</b>                          |             |       |
| Belirsiz UİP                                 | 4           | 4,1   |
| Muhtemel UİP                                 | 24          | 24,7  |
| UİP                                          | 69          | 71,1  |
| <b>Cerrahi Akciğer Biyopsisi</b>             |             |       |
| Var                                          | 28          | 28,9  |
| Yok                                          | 69          | 71,1  |
| <b>Cerrahi Akciğer Biyopsisi Tanı (n=28)</b> |             |       |
| Muhtemel UİP                                 | 1           | 3,6   |
| UİP                                          | 27          | 96,4  |

Çalışmaya katılan İPF hastalarının tanı anındaki yaşı, mMRC dispne skoru, GAP skoru, fizyolojik parametreler ve istirahat sırasındaki SpO<sub>2</sub> (%) ortalama değerleri Tablo 4.8’de verilmiştir. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 65,8±8,74, mMRC dispne skoru ortalaması 1,49±0,96, GAP skoru ortalaması 3,3±1,49, FEV<sub>1</sub> (%PRED) ortalaması 83,87±19,29, FVC (%PRED) ortalaması 72,09±16,26, FEV<sub>1</sub>/FVC (%PRED) ortalaması 90,81±6,35, DLCOcorrected (%PRED) ortalaması 59,81±15,84, 6DYM ortalaması 339,77±107,21 metre, 6DYT’deki en düşük SpO<sub>2</sub> (%) ortalaması 91,89±4,29, istirahat halindeki SpO<sub>2</sub> (%) ortalaması 95,64±2,81 olarak hesaplandı.

**Tablo 4.8.** Çalışmaya alınan İPF hastalarının tanı yaşı, mMRC Dispne Skoru, GAP skoru ve solunum fonksiyon testleri değerlerinin dağılımı

|                                      | Ortalama | Standart Sapma |
|--------------------------------------|----------|----------------|
| <b>Tanı Yaşı</b>                     | 65,80    | 8,74           |
| <b>mMRC Dispne Skoru</b>             | 1,49     | 0,96           |
| <b>GAP skoru</b>                     | 3,30     | 1,49           |
| <b>FEV<sub>1</sub> (%PRED)</b>       | 83,87    | 19,29          |
| <b>FVC (%PRED)</b>                   | 72,09    | 16,26          |
| <b>FEV<sub>1</sub>/FVC (%PRED)</b>   | 90,81    | 6,35           |
| <b>DLCOcorrected (%PRED)</b>         | 59,81    | 15,84          |
| <b>6DYM (metre)</b>                  | 339,77   | 107,21         |
| <b>6DYT min SpO<sub>2</sub> (%)</b>  | 91,89    | 4,29           |
| <b>İstirahat SpO<sub>2</sub> (%)</b> | 95,64    | 2,81           |

TERT geni açısından İPF hastalarının genotipleri CC (WT), CA (HET) ve AA (MUT) şeklinde sınıflandırılarak hastaların tanı yaşı, mMRC dispne skoru, GAP skoru, solunum fonksiyon testleri, eforla ve istirahat halindeki SpO<sub>2</sub> (%) değerleri arasındaki ilişki araştırıldı ve her üç grup arasında incelenen parametreler bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** İPF hastalarının tanı yaşı, mMRC Dispne Skoru, GAP skoru ve solunum fonksiyon testleri değerleri ile TERT genotiplerinin karşılaştırılması

|                                      | CA (n=52)<br>Medyan<br>(Min.-Mak.) | AA (n=15)<br>Medyan<br>(Min.-Mak.) | CC (n=30)<br>Medyan<br>(Min.-Mak.) | K.W.  | p     |
|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------|-------|
| <b>Tanı Yaşı</b>                     | 66,5 (42-81)                       | 68 (52-79)                         | 66 (51-84)                         | 0,380 | 0,827 |
| <b>mMRC Dispne Skoru</b>             | 1 (0-3)                            | 2 (0-3)                            | 2 (0-4)                            | 0,785 | 0,675 |
| <b>GAP skoru</b>                     | 3 (0-8)                            | 3 (2-5)                            | 4 (1-8)                            | 4,230 | 0,121 |
| <b>FEV<sub>1</sub> (%PRED)</b>       | 85,2 (46,7-139,7)                  | 79,3 (50-101,4)                    | 83,6 (38,2-122,8)                  | 1,145 | 0,564 |
| <b>FVC (%PRED)</b>                   | 74,9 (39,2-110,2)                  | 65 (42,7-94,7)                     | 74,25 (36,9-102,3)                 | 1,856 | 0,395 |
| <b>FEV<sub>1</sub>/FVC (%PRED)</b>   | 91,62 (63-99,2)                    | 90,2 (64-98)                       | 92,6 (79,7-99,7)                   | 2,839 | 0,242 |
| <b>DLCOcorrected (%PRED)</b>         | 60 (32-95)                         | 55,5 (31-75)                       | 62 (32-90)                         | 1,845 | 0,397 |
| <b>6DYM (metre)</b>                  | 360 (60-480)                       | 360 (60-480)                       | 360 (60-540)                       | 0,342 | 0,843 |
| <b>6DYT min SpO<sub>2</sub> (%)</b>  | 93 (84-98)                         | 93 (79-97)                         | 94 (79-98)                         | 0,063 | 0,969 |
| <b>İstirahat SpO<sub>2</sub> (%)</b> | 97 (88-98)                         | 96 (91-98)                         | 96 (82-98)                         | 0,111 | 0,946 |

K.W.= Kruskal Wallis analizi

TERT g.1286401C>A (rs2736100) varyantı allel varlığı ile İPF hastalarının tanı yaşı, mMRC dispne skoru, GAP skoru, pulmoner fonksiyon testleri, eforla ve istirahat halindeki SpO<sub>2</sub>(%) değerleri arasındaki ilişki ise Tablo 4.10’da verilmiştir. A risk allelini taşımayan (CC) hasta grubunda bu alleli taşıyan (CA+AA) hasta grubuna göre GAP skoru anlamlı seviyede daha yüksek bulundu (p<0,05). Her iki grup arasında diğer parametreler bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

**Tablo 4.10.** İPF hastalarının tanı yaşı, mMRC Dispne Skoru, GAP skoru ve solunum fonksiyon testleri değerleri ile TERT geni varyantlarının karşılaştırılması

|                                      | CA+AA (n=67)<br>Medyan<br>(Min.-Mak.) | CC (n=30)<br>Medyan<br>(Min.-Mak.) | M.U.<br>(Z) | P             |
|--------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-------------|---------------|
| <b>Tanı Yaşı</b>                     | 67(42-81)                             | 66(51-84)                          | -0,219      | 0,827         |
| <b>mMRC Dispne Skoru</b>             | 1(0-3)                                | 2(0-4)                             | -0,589      | 0,556         |
| <b>GAP skoru</b>                     | 3(0-8)                                | 4(1-8)                             | -2,054      | <b>0,040*</b> |
| <b>FEV<sub>1</sub> (%PRED)</b>       | 82 (46,7-139,7)                       | 83,6 (38,2-122,8)                  | -0,554      | 0,579         |
| <b>FVC (%PRED)</b>                   | 74,8 (39,2-110,2)                     | 74,3 (36,9-102,3)                  | -1,292      | 0,196         |
| <b>FEV<sub>1</sub>/FVC (%PRED)</b>   | 91,34 (63-99,2)                       | 92,6 (79,7-99,7)                   | -1,588      | 0,112         |
| <b>DLCOCorrected (%PRED)</b>         | 56 (31-95)                            | 62 (32-90)                         | -0,634      | 0,526         |
| <b>6DYM (metre)</b>                  | 360 (60-480)                          | 360 (60-540)                       | -0,535      | 0,592         |
| <b>6DYT min SpO<sub>2</sub> (%)</b>  | 93 (79-98)                            | 94 (79-98)                         | -0,182      | 0,856         |
| <b>İstirahat SpO<sub>2</sub> (%)</b> | 96 (88-98)                            | 96 (82-98)                         | -0,319      | 0,750         |

M.U.(Z)= Mann Whitney U testi

TERT genotipleri (CA, AA, CC) ile cinsiyet ve sigara kullanma durumları da ayrıntılı değerlendirildi. Kadın ve erkeklerde risk alleli dağılımının benzer olduğu görüldü. Sigara kullanma durumu ile de her üç genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Ailesel İPF olgularının 1’i AA, 4’ü CA genotipine sahipken CC genotipine sahip ailesel İPF olgusuna rastlanmadı. Ancak ailesel ve sporadik İPF olgularının allel dağılımlarının benzer olduğu, grupların allel dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p>0,05) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** İPF hastalarının cinsiyet, sigara ve ailesel/sporadik durumları ile TERT genotiplerinin karşılaştırılması

|                         | CA (n=52) |       | AA (n=15) |       | CC (n=30) |       | Ki Kare            | P     |
|-------------------------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|--------------------|-------|
|                         | Sayı      | Yüzde | Sayı      | Yüzde | Sayı      | Yüzde |                    |       |
| <b>Cinsiyet</b>         |           |       |           |       |           |       |                    |       |
| Kadın                   | 8         | 15,4  | 4         | 26,7  | 3         | 10,0  | 2,135 <sup>F</sup> | 0,369 |
| Erkek                   | 44        | 84,6  | 11        | 73,3  | 27        | 90,0  |                    |       |
| <b>Sigara Öyküsü</b>    |           |       |           |       |           |       |                    |       |
| Var                     | 51        | 98,1  | 14        | 93,3  | 28        | 93,3  | 1,947 <sup>F</sup> | 0,470 |
| Yok                     | 1         | 1,9   | 1         | 6,7   | 2         | 6,7   |                    |       |
| <b>Ailesel/Sporadik</b> |           |       |           |       |           |       |                    |       |
| Ailesel                 | 4         | 7,7   | 1         | 6,7   | 0         | 0,0   | 2,404 <sup>F</sup> | 0,288 |
| Sporadik                | 48        | 92,3  | 14        | 93,3  | 30        | 100,0 |                    |       |

F: Fisher's Exact Test (Ki Kare analizinin beklenen değer varsayımı sağlanmadığında kullanılmıştır.)

İPF olguları TERT rs2736100-A varyantı mevcudiyetine göre sınıflandırıldığında kadınların 3'ü (%10) A risk alleli taşımazken (CC), 12'si (%17,9) en az bir risk alleli (CA+AA) taşımaktaydı. Erkeklerde ise 27 (%90) olgu CC genotipindeyken 55 (%82,1) olgu en az bir A alleli (CA+AA) taşımaktaydı. En az bir A risk alleli taşıyan grupta, taşımayan gruba göre kadınların oranının hafif artmış olduğu gözlemlendi; ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Olgular sigara kullanım durumlarına göre değerlendirildiğinde A allelini taşıyanların (CA+AA) 65'inde (%97) sigara kullanım öyküsü varken, 2'sinde (%3) yok idi. Bu alleli taşımayan (CC) olguların 28'inde (%93,3) sigara kullanım öyküsü bulunmakta, 2'sinde (%6,7) bulunmamaktaydı. Olguların TERT geni varyant dağılımı ile sigara kullanım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ailesel ve sporadik İPF olgularının allel dağılımları incelendiğinde CA veya AA genotipindeki 67 olgunun 5'i (%7,5) ailesel, 62'si (%92,5) sporadikti. CC genotipindeki 30 olgunun tümünün (%100) sporadik olduğu görüldü. Ailesel ve sporadik İPF olgularının allel dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** İPF hastalarının cinsiyet, sigara ve ailesel/sporadik durumları ile TERT geni varyantlarının karşılaştırılması

|                         | CA+AA (n=67) |       | CC (n=30) |       | Ki Kare            | p     |
|-------------------------|--------------|-------|-----------|-------|--------------------|-------|
|                         | Sayı         | Yüzde | Sayı      | Yüzde |                    |       |
| <b>Cinsiyet</b>         |              |       |           |       |                    |       |
| Kadın                   | 12           | 17,9  | 3         | 10,0  | 1,061 <sup>F</sup> | 0,380 |
| Erkek                   | 55           | 82,1  | 27        | 90,0  |                    |       |
| <b>Sigara Öyküsü</b>    |              |       |           |       |                    |       |
| Var                     | 65           | 97,0  | 28        | 93,3  | 0,658 <sup>F</sup> | 0,585 |
| Yok                     | 2            | 3,0   | 2         | 6,7   |                    |       |
| <b>Ailesel/Sporadik</b> |              |       |           |       |                    |       |
| Ailesel                 | 5            | 7,5   | 0         | 0,0   | 1,081 <sup>F</sup> | 0,320 |
| Sporadik                | 62           | 92,5  | 30        | 100,0 |                    |       |

F: Fisher's Exact Test (Ki Kare analizinin beklenen değer varsayımı sağlanmadığında kullanılmıştır.)

Çalışmaya alınan olguların MUC5B c.-3133G>T (rs35705950) varyant dağılımı açısından da değerlendirmeleri yapıldı (Tablo 4.13). GG (wilde-type) genotipine sahip olgularda İPF hastalarının oranı %36,4 idi. GT (heterozigot) genotipine sahip olguların 13'ünün (%20) kontrol grubunda, 52'sinin (%80) İPF grubunda; TT (mutant) genotipine sahip olguların 2'sinin (%14,3) kontrol grubunda, 12'sinin (%85,7) İPF grubunda olduğu saptandı. Olgular MUC5B geni rs35705950 risk alleli (T alleli) taşıyıp taşıyamalarına göre sınıflandırıldığında; GG genotipine sahip bireylerin 32'sinin (%36,4), GT+TT genotipine sahip bireylerin ise 64'ünün (%81) İPF grubundan olduğu görüldü.

**Tablo 4.13.** İPF hastaları ve kontrol grubunun MUC5B c.-3133G>T (rs35705950) varyant dağılımı

|              | Kontrol<br>(n=71) |       | İPF (n=96) |       | O.R.   | %95 C.I.     | Ki<br>Kare | p                   |
|--------------|-------------------|-------|------------|-------|--------|--------------|------------|---------------------|
|              | Sayı              | Yüzde | Sayı       | Yüzde |        |              |            |                     |
| <b>MUC5B</b> |                   |       |            |       |        |              |            |                     |
| GG           | 56                | 63,6  | 32         | 36,4  | -      | -            | 34,110     | <b>0,000</b><br>*** |
| GT           | 13                | 20,0  | 52         | 80,0  | 7,000  | 3,316-14,775 |            |                     |
| TT           | 2                 | 14,3  | 12         | 85,7  | 10,500 | 2,209-49,902 |            |                     |
| <b>MUC5B</b> |                   |       |            |       |        |              |            |                     |
| GG           | 56                | 63,6  | 32         | 36,4  | -      | -            | 33,956     | <b>0,000</b><br>*** |
| GT+TT        | 15                | 19,0  | 64         | 81,0  | 7,467  | 3,669-15,194 |            |                     |

\*\*\*: p<0,001 (Fark olan oranlar kalına boyanmıştır.)

Çalışmaya dahil edilen İPF ve kontrol grupları incelendiğinde MUC5B geni rs35705950 risk alleli (T alleli) taşıma durumları ve risk allel sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p<0,05). Buna göre; MUC5B için GG genotipine sahip grupta İPF hastalarının oranı (%36,4), GT+TT grubundaki İPF hastalarının oranından (sırasıyla %80, %85,7) anlamlı seviyede daha düşük idi (p<0,001). Olgular risk alleli taşıyıp taşımamalarına göre sınıflandırıldığında ise en az bir risk alleli taşıyan grupta (GT+TT) İPF hastalarının oranı (%81), GG genotipine sahip gruptaki hastaların oranından (%36,4) istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek idi (p<0,001). GG genotipine sahip bireylerle karşılaştırıldığında; bir risk alleli taşıyan olgularda (GT) hastalık riskinin 7 kat (OR 7, 95 % CI 3.316-14.775, p<0.001), iki risk alleli taşıyan olgularda (TT) ise 10,5 kat daha fazla olduğu saptandı (OR 10.5, 95 % CI 2,209-49,902, p<0.001). En az bir risk alleli taşıyanlarda (GT+TT) ise hiç taşımayanlara göre İPF gelişim riskinin 7,467 kat daha fazla olduğu görüldü (OR 7.467, 95 % CI 3,669-15,194, p<0.001) (Tablo 4.13).

İPF olgularında TERT rs2736100 ile MUC5B rs35705950 varyantları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; 5 olgunun her iki gen için risk allelleri bakımından homozigot olduğu görülürken, 11 olgunun hiç risk alleli taşımadığı görüldü. Her iki genin varyant dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** İPF olgularında TERT rs2736100 ile MUC5B rs35705950 varyantları arasındaki ilişkinin incelenmesi

|             | MUC5B<br>GG (n=32) |       | MUC5B<br>GT (n=52) |       | MUC5B<br>TT (n=12) |       | Ki Kare            | p     |
|-------------|--------------------|-------|--------------------|-------|--------------------|-------|--------------------|-------|
|             | Sayı               | Yüzde | Sayı               | Yüzde | Sayı               | Yüzde |                    |       |
| <b>TERT</b> |                    |       |                    |       |                    |       |                    |       |
| CA          | 18                 | 34,6  | 29                 | 55,8  | 5                  | 9,6   | 6,501 <sup>F</sup> | 0,147 |
| AA          | 3                  | 21,4  | 6                  | 42,9  | 5                  | 35,7  |                    |       |
| CC          | 11                 | 36,7  | 17                 | 56,7  | 2                  | 6,7   |                    |       |

F: Fisher's Exact Test (Ki Kare analizinin beklenen değer varsayımı sağlanmadığında kullanılmıştır.)

MUC5B geni açısından İPF hastalarının genotipleri GG, GT ve TT şeklinde sınıflandırılarak hastaların tanı yaşı, mMRC dispne skoru, GAP skoru, solunum fonksiyon testleri, eforla ve istirahat halindeki SpO<sub>2</sub> (%) değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.15'te verilmiştir. GG grubunda tanı yaşı 62 iken, GT grubunda 68 idi. GT genotipindeki bireylerin ortalama FVC (%PRED) değeri %71,4 iken TT genotipindeki bireylerde %83,2; FEV<sub>1</sub>/FVC (%PRED) değerleri ise sırasıyla %92,8 ve %88,7 bulundu.

**Tablo 4.15.** İPF hastalarının tanı yaşı, mMRC Dispne Skoru, GAP skoru ve solunum fonksiyon testleri değerleri ile MUC5B genotiplerinin (GG, GT, TT) karşılaştırılması

|                                      | <b>GG (n=32)</b><br><b>Medyan</b><br><b>(Min.-Mak.)</b> | <b>GT (n=52)</b><br><b>Medyan</b><br><b>(Min.-Mak.)</b> | <b>TT (n=12)</b><br><b>Medyan</b><br><b>(Min.-Mak.)</b> | <b>K.W.</b> | <b>p</b>      |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------|---------------|
| <b>Tanı Yaşı</b>                     | <b>62(42-81)</b>                                        | <b>68(44-84)</b>                                        | 68,5(52-79)                                             | 8,650       | <b>0,013*</b> |
| <b>mMRC Dispne Skoru</b>             | 1(0-3)                                                  | 1,5(0-4)                                                | 2(0-3)                                                  | 1,350       | 0,509         |
| <b>GAP skoru</b>                     | 3(0-5)                                                  | 3(1-8)                                                  | 3(1-5)                                                  | 1,761       | 0,415         |
| <b>FEV<sub>1</sub> (%PRED)</b>       | 81,1(46,7-122,8)                                        | 81,3(38,2-139,7)                                        | 93,2(60-115,3)                                          | 2,310       | 0,315         |
| <b>FVC (%PRED)</b>                   | 73,4(39,2-102,3)                                        | <b>71,4(36,9-110,2)</b>                                 | <b>83,2(63,1-94,7)</b>                                  | 7,001       | <b>0,030*</b> |
| <b>FEV<sub>1</sub>/FVC (%PRED)</b>   | 91,75(78,3-98,9)                                        | <b>92,8(63-99,7)</b>                                    | <b>88,7(64-94,8)</b>                                    | 6,994       | <b>0,030*</b> |
| <b>DLCOcorrected (%PRED)</b>         | 56(31-92)                                               | 62(32-86)                                               | 55(37-95)                                               | 1,948       | 0,378         |
| <b>6DYM (metre)</b>                  | 360(90-480)                                             | 360(60-540)                                             | 360(120-450)                                            | 0,059       | 0,971         |
| <b>6DYT min SpO<sub>2</sub> (%)</b>  | 93(84-98)                                               | 94(79-98)                                               | 94(79-98)                                               | 0,978       | 0,613         |
| <b>İstirahat SpO<sub>2</sub> (%)</b> | 97(87-98)                                               | 96(82-98)                                               | 96,5(92-98)                                             | 0,287       | 0,866         |

K.W. Kruskal Wallis, \*: p<0,05 (Fark olan oranlar kalına boyanmıştır.)

GG, GT ve TT grupları arasında tanı yaşı, FVC (%PRED), FEV<sub>1</sub>/FVC (%PRED) değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Buna göre; genotipi GT olan hasta grubunun ortalama tanı yaşı, genotipi GG olan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek idi. TT grubunda ortalama FVC (%PRED) değeri GT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek iken; ortalama FEV<sub>1</sub>/FVC (%PRED) değerinin anlamlı seviyede daha düşük olduğu saptandı (Tablo 4.15).

İPF'li olgular genotipleri bakımından GG ve GT+TT olarak sınıflandırıldığında en az bir risk alleli taşıyan olguların tanı yaşı ortalaması 68 iken, GG grubunun 62 idi. GT+TT grubunda GG grubuna göre tanı yaşının istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu saptandı (p<0,05) (Tablo 4.16). Her iki grup arasında diğer parametreler bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).

**Tablo 4.16.** İPF hastalarının tanı yaşı, mMRC Dispne Skoru, GAP skoru ve solunum fonksiyon testleri değerleri ile MUC5B geni varyantlarının karşılaştırılması

|                                      | <b>GG (n=32)</b><br><b>Medyan</b><br><b>(Min.-Mak.)</b> | <b>GT+TT (n=64)</b><br><b>Medyan</b><br><b>(Min.-Mak.)</b> | <b>M.U.</b><br><b>(Z)</b> | <b>p</b>       |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------|
| <b>Tanı Yaşı</b>                     | <b>62(42-81)</b>                                        | <b>68(44-84)</b>                                           | -2,941                    | <b>0,003**</b> |
| <b>mMRC Dispne Skoru</b>             | 1(0-3)                                                  | 2(0-4)                                                     | -1,009                    | 0,313          |
| <b>GAP skoru</b>                     | 3(0-5)                                                  | 3(1-8)                                                     | -0,895                    | 0,371          |
| <b>FEV<sub>1</sub> (%PRED)</b>       | 81,1(46,7-122,8)                                        | 85,2(38,2-139,7)                                           | -0,552                    | 0,581          |
| <b>FVC (%PRED)</b>                   | 73,4(39,2-102,3)                                        | 75,4(36,9-110,2)                                           | -0,155                    | 0,876          |
| <b>FEV<sub>1</sub>/FVC (%PRED)</b>   | 91,75(78,3-98,9)                                        | 91,6(63-99,7)                                              | -0,719                    | 0,472          |
| <b>DLCOcorrected (%PRED)</b>         | 56(31-92)                                               | 61(32-95)                                                  | -0,701                    | 0,483          |
| <b>6DYM (metre)</b>                  | 360(90-480)                                             | 360(60-540)                                                | -0,238                    | 0,812          |
| <b>6DYT min SpO<sub>2</sub> (%)</b>  | 93(84-98)                                               | 94(79-98)                                                  | -0,904                    | 0,366          |
| <b>İstirahat SpO<sub>2</sub> (%)</b> | 97(87-98)                                               | 96(82-98)                                                  | -0,535                    | 0,592          |

M.U.: Mann Whitney U, \*\*: p<0,01 (Fark olan oranlar kalına boyanmıştır.)

İPF olgularının MUC5B rs35705950-T varyantı varlığı ile cinsiyet, sigara kullanma ve ailesel/sporadik durumları da Tablo 4.17’de ayrıntılı verilmiş olup; kadınların 2’si (%13,3) T risk alleli taşımazken (GG), 13’ü (%86,7) en az bir risk alleli (GT+TT) taşımaktaydı. Risk alleli taşıyan grupta taşımayanlara göre kadınların oranında artış görülse de bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Erkeklerde ise 30 (%37) olgu GG genotipindeyken, 51 (%63) olgu en az bir risk alleli taşımaktaydı. Sigara kullanım öyküsü bulunan İPF olgularının 30’u (%32,3) GG genotipindeyken, 63’ü (%67,7) en az bir T risk alleli taşımaktaydı. Olguların MUC5B geni varyant dağılımı ile sigara kullanım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). 5 ailesel İPF olgusunun allel dağılımları incelendiğinde 1 (%20) olgunun GG genotipinde, 4 (%80) olgunun ise en az bir risk alleleline sahip olduğu görüldü. Ancak ailesel ve sporadik İPF olgularının MUC5B allel dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.17).

**Tablo 4.17.** İPF hastalarının cinsiyet, sigara ve ailesel/sporadik durumları ile MUC5B geni varyantlarının karşılaştırılması

|                         | GG (n=32) |       | GT+TT (n=64) |       | Ki Kare            | p     |
|-------------------------|-----------|-------|--------------|-------|--------------------|-------|
|                         | Sayı      | Yüzde | Sayı         | Yüzde |                    |       |
| <b>Cinsiyet</b>         |           |       |              |       |                    |       |
| Kadın                   | 2         | 13,3  | 13           | 86,7  | 3,200              | 0,074 |
| Erkek                   | 30        | 37,0  | 51           | 63,0  |                    |       |
| <b>Sigara Öyküsü</b>    |           |       |              |       |                    |       |
| Var                     | 30        | 32,3  | 63           | 67,7  | 0,387 <sup>F</sup> | 0,534 |
| Yok                     | 2         | 66,7  | 1            | 33,3  |                    |       |
| <b>Ailesel/Sporadik</b> |           |       |              |       |                    |       |
| Ailesel                 | 1         | 20,0  | 4            | 80,0  | 0,026 <sup>F</sup> | 0,662 |
| Sporadik                | 31        | 34,1  | 60           | 65,9  |                    |       |

F: Fisher's Exact Test (Ki Kare analizinin beklenen değer varsayımı sağlanmadığında kullanılmıştır)

Olgular TERT g.1286401C>A ve/veya MUC5B c.-3133G>T varyantlarını taşıyıp taşıyamamalarına göre 3-4 (AA+GT, CA+TT, AA+TT), 2 (AA+GG, CC+TT, CA+GT), 1 (CA+GG, CC+GT) ve 0 (CC+GG) olarak, taşıdıkları risk allel sayısına göre sınıflandırılmış; genlerin birlikte olan etkileri de araştırılmıştır (Tablo 4.18). TERT geni homozigot AA ve MUC5B geni homozigot TT olgu sayısının azlığı nedeni ile 3 ve 4 risk alleli taşıyan olgular birleştirilmiştir. Risk alleli sayısı 0 olan grupta İPF hastalarının oranı %35,5 iken, 1 olan grupta %57,4, 2 olan grupta %59,6, 3-4 olan grupta ise %88,9 idi. Risk alleli sayısı 3-4 olan grupta İPF hastalarının oranı, risk alleli sayısı 0 olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olup; hastalık riski 14,545 kat daha fazladır (OR 14.545, 95 % CI 2.811-75.271, p<0.01).

**Tablo 4.18.** Olguların TERT ve MUC5B genleri risk alleli sayılarının incelenmesi

|                           | Kontrol (n=71) |       | İPF (n=96) |       | O.R.   | %95 C.I.     | Ki Kare | p     |
|---------------------------|----------------|-------|------------|-------|--------|--------------|---------|-------|
|                           | Sayı           | Yüzde | Sayı       | Yüzde |        |              |         |       |
| <b>Risk Alleli Sayısı</b> |                |       |            |       |        |              |         |       |
| 0                         | 20             | 64,5  | 11         | 35,5  | -      | -            | 13,513  | 0,004 |
| 1                         | 26             | 42,6  | 35         | 57,4  | 2,448  | 1,001-5,893  |         |       |
| 2                         | 23             | 40,4  | 34         | 59,6  | 2,688  | 1,086-6,652  |         |       |
| 3-4                       | 2              | 11,1  | 16         | 88,9  | 14,545 | 2,811-75,271 |         |       |

\*\*: p<0,01 (Fark olan oranlar kalına boyanmıştır.)

Tablo 4.19 incelendiğinde risk alleli sayısı 3-4 olan grupta ortalama FVC (%PRED) değeri %82,9 iken risk alleli sayısı 1 olan grupta %66,4 olup; iki grup arasında ortalama FVC (%PRED) değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ). Buna göre risk alleli sayısı 3-4 olan grupta ortalama FVC (%PRED) değeri anlamlı seviyede daha yüksek idi.

**Tablo 4.19.** İPF hastalarının tanı yaşı, mMRC Dispne Skoru, GAP skoru ve solunum fonksiyon testleri değerleri ile TERT ve MUC5B genleri risk alleli sayılarının karşılaştırılması

|                                      | 0 (n=11)<br>Medyan<br>(Min.-Mak.) | 1 (n=35)<br>Medyan<br>(Min.-Mak.) | 2 (n=34)<br>Medyan<br>(Min.-Mak.) | 3-4(n=16)<br>Medyan<br>(Min.-Mak.) | K.W.   | p                 |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------|-------------------|
| <b>Tanı Yaşı</b>                     | 64(53-73)                         | 65(42-84)                         | 67,5(44-81)                       | 67,5(52-79)                        | 3,341  | 0,342             |
| <b>mMRC Dispne Skoru</b>             | 1(0-3)                            | 2(0-4)                            | 1,5(0-3)                          | 1,5(0-3)                           | 2,822  | 0,420             |
| <b>GAP skoru</b>                     | 3(1-5)                            | 4(0-8)                            | 3(1-8)                            | 3(1-4)                             | 3,838  | 0,279             |
| <b>FEV<sub>1</sub> (%PRED)</b>       | 91,5(47,9-122,8)                  | 77,4(38,2-116,6)                  | 82,8(47,1-139,7)                  | 93,3(60-115,3)                     | 6,012  | 0,111             |
| <b>FVC (%PRED)</b>                   | 85,6(39,2-102,3)                  | <b>66,4(36,9-98,7)</b>            | 73,7(40,1-110,2)                  | <b>82,9(60-94,7)</b>               | 10,996 | <b>0,012</b><br>* |
| <b>FEV<sub>1</sub>/FVC (%PRED)</b>   | 91,5(83,8-98,9)                   | 92(78,3-99,7)                     | 92,3(63-99,2)                     | 89,3(64-98)                        | 3,785  | 0,286             |
| <b>DLCOCorrected (%PRED)</b>         | 72(43-90)                         | 59,5(32-92)                       | 58(31-86)                         | 56(37-95)                          | 2,977  | 0,395             |
| <b>6DYM (metre)</b>                  | 360(150-480)                      | 360(60-540)                       | 360(60-450)                       | 360(60-480)                        | 1,187  | 0,756             |
| <b>6DYT min SpO<sub>2</sub> (%)</b>  | 94(84-98)                         | 93(84-97)                         | 92,5(79-98)                       | 94(79-98)                          | 1,257  | 0,739             |
| <b>İstirahat SpO<sub>2</sub> (%)</b> | 97(87-98)                         | 96(82-98)                         | 96(92-98)                         | 96,5(91-98)                        | 3,324  | 0,344             |

K.W. Kruskal Wallis, \*:  $p<0,05$  (Fark olan oranlar kalına boyanmıştır.)

İPF hastalarının cinsiyet, sigara ve ailesel/sporadik durumları ile TERT ve MUC5B genleri risk alleli sayılarının karşılaştırılması yapıldığında sigara öyküsü bulunmayan grupta risk alleli sayısı 0 olanların oranı (%66,7), sigara öyküsü bulunan gruptaki risk alleli sayısı 0 olanların oranından (%9,7) istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). 5 ailesel İPF olgusunun tümünün MUC5B ve TERT genleri açısından en az bir risk alleli taşıdığı saptandı. Ancak bu durum ve diğer parametreler ile risk allel sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.20).

**Tablo 4.20.** İPF hastalarının cinsiyet, sigara ve ailesel/sporadik durumları ile TERT ve MUC5B genleri risk alleli sayılarının karşılaştırılması

|                         | 0 (n=11) |             | 1 (n=35) |       | 2 (n=34) |       | 3-4 (n=16) |       | Fisher's<br>Exact | p             |
|-------------------------|----------|-------------|----------|-------|----------|-------|------------|-------|-------------------|---------------|
|                         | Sayı     | Yüzde       | Sayı     | Yüzde | Sayı     | Yüzde | Sayı       | Yüzde |                   |               |
| <b>Cinsiyet</b>         |          |             |          |       |          |       |            |       |                   |               |
| Kadın                   | 0        | 0,0         | 4        | 26,7  | 6        | 40,0  | 5          | 33,3  | 4,893             | 0,142         |
| Erkek                   | 11       | 13,6        | 31       | 38,3  | 28       | 34,6  | 11         | 13,6  |                   |               |
| <b>Sigara Öyküsü</b>    |          |             |          |       |          |       |            |       |                   |               |
| Var                     | <b>9</b> | <b>9,7</b>  | 35       | 37,6  | 33       | 35,5  | 16         | 17,2  | 5,963             | <b>0,034*</b> |
| Yok                     | <b>2</b> | <b>66,7</b> | 0        | 0,0   | 1        | 33,3  | 0          | 0,0   |                   |               |
| <b>Ailesel/Sporadik</b> |          |             |          |       |          |       |            |       |                   |               |
| Ailesel                 | 0        | 0,0         | 1        | 20,0  | 1        | 20,0  | 3          | 60,0  | 4,861             | 0,105         |
| Sporadik                | 11       | 12,1        | 34       | 37,4  | 33       | 36,3  | 13         | 14,3  |                   |               |

F: Fisher's Exact Test (Ki Kare analizinin beklenen değer varsayımı sağlanmadığında kullanılmıştır.)

## 5. TARTIŞMA

İdiyopatik interstisyel pnömonilerin en sık görülen formu olan İPF alveoler interstisyumun progresif fibrozisi ile karakterize, kronik, akciğere sınırlı bir hastalıktır. Progresif dispne ve kötüleşen akciğer fonksiyonları ile yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bu hastalık temel olarak ileri yaş erişkinlerde görülmektedir. Median sağkalım 3 ile 5 yıl arasında değişmektedir. İPF gelişiminde genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulsa da hastalığın akciğer nakli dışında küratif tedavi olanaklarının bulunmaması etyopatogenezin aydınlatılmasına yönelik çalışmaların önemini arttırmaktadır (1).

İPF hastalığına ait gerçek insidans ve prevalans değerleri sürekli değişen tanı kriterleri, spesifik olarak belirlenen ve kullanılan tanı kodlarının bulunmaması ve çeşitli çalışmalara ait tasarımlardaki heterojenite nedeniyle bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde İPF insidansı ve prevalansı sırasıyla 14.6/100,000 ve 58.7/100,000 bulunmuştur. Bir başka derlemede ABD ve Avrupa ülkelerinde prevalans değerlerinin sırasıyla 14.0-27.9 ve 1.25-23.4/100,000 olduğu bildirilmiştir (2). Ülkemizde ise 2007 ile 2009 arasında Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun yapmış olduğu, 2245 DPAH hastasının ele alındığı çalışmada İPF hastalarının insidansı 5/100.000 olarak tespit edilmiştir (19). Bu farklılığa popülasyonlar arası yaş dağılımındaki farklılıklar, etnik ve genetik değişikliklerin de katkıda bulunabileceğini düşünmek yerinde olur. Çalışmamızda, örneklem grubumuza baktığımızda yaş ortalaması  $67,6 \pm 8,6$  olan 97 İPF hastası ve benzer şekilde yaş ortalaması  $67,5 \pm 6,1$  olan 85 kişilik kontrol grubu bulunmaktadır. İPF hastalarının 82'si (%84,5) erkek olup, 15'i (%15,5) kadındır. Literatürdeki benzer çalışmalar incelendiğinde, yaş ortalamasının 60 ile 80 arasında olduğu ve erkek hastaların kadınlara göre anlamlı derecede fazla sayıda olduğu anlaşılmış olup bulgularımız literatür ile uyumludur (4,12,13). Çalışmamız bir prevalans ya da insidans çalışması olmamasına rağmen örneklem grubumuzun demografik verilerinin literatür ile uyumlu olması, hasta popülasyonumuzun geneli temsil etmesi ve daha güvenilir sonuç elde edilmesi açısından çalışmamızın gücünü arttırmaktadır.

İPF'nin spesifik bir nedeni bulunamamakla birlikte genetik predispozisyonu (telomeraz mutasyonu/eksikliği vb.) olan kişilerde sebebi bilinen veya bilinmeyen ajanların neden olduğu tekrarlayan mikrot travmaların alveoler epitel ve bazal membranı hasara uğratarak profibrotik sitokin salınımına yol açmasının İPF'nin patogenezi sürecindeki başlangıç olduğu düşünülmektedir (53). Bu nedenle genetik yatkınlık, ileri yaş, erkek cinsiyetin yanında sigara kullanımı, kronik mikroaspirasyonlar, viral enfeksiyonlar, çevresel ve mesleki maruziyetler hastalık gelişimindeki risk faktörleri olarak tanımlanabilir (43-45). İPF gelişimi ve progresyonunda rol aldığı düşüncesiyle ilgili tartışmalar devam etse de gastroözofageal reflü ve buna bağlı olarak gelişen mikroaspirasyon İPF hastalarında %80 civarında rastlanan bir komorbiditedir (67). Çalışmamızda İPF olgularının %32'sinde GÖRH semptomları mevcuttu, ancak GÖRH tanısına yönelik testlerin yapılmamış olması nedeni ile asemptomatik hastaların, dolayısıyla GÖRH olan olguların gerçek oranı öngörülememektedir.

Çevresel faktörlerle ilgili olarak sigara dumanı maruziyeti bu hastalığın gelişimi ile ilişkili en güçlü risk koşulu olarak tanımlanmıştır. Birkaç klinik ve epidemiyolojik çalışmada sporadik veya ailesel İPF'nin sigara içenlerde anlamlı olarak daha yaygın olduğu ve sigara dumanı maruziyetinin kısa telomerlerle ilişkisi olduğu açıkça gösterilmiştir (112,271-273). Çalışmamızda ise İPF hastalarının 93'ünde (%95,9) sigara kullanım öyküsü bulunurken kontrol grubunun 76'sının (%89,4) sigara öyküsü bulunmaktaydı. Bu oranlar literatürü destekler nitelikte olsa da aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Hastaların sigara kullanım miktarları ise ortalama  $31,9 \pm 17,4$  paket/yıl; literatürle uyumlu bir şekilde 20 paket/yıl'ın üzerindeydi (274). Ancak sigara kullanım miktarı açısından sağlıklı grup ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). İPF olgularında TERT ve MUC5B genleri varyant dağılımının sigara kullanım öyküsünden etkilenme durumu araştırıldığında; TERT geni için A risk allelini taşıyan (CA+AA) olguların %97'inde, risk allelini taşımayan (CC) olguların %93'ünde sigara kullanım öyküsü olduğu; MUC5B geni için ise sigara kullanım öyküsü bulunan İPF olgularının %32,3'ünün GG genotipindeyken %67,7'sinin en az bir T risk alleli taşıdığı (GT+TT) görüldü. Her iki genin varyant

dağılımı ile sigara kullanım durumları bakımından aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

İnhalasyon yoluyla alınan asbest, mesleki (metal, odun, kömür, taş-kum, çözücüler, tarım ilacı vb.) ve diğer çevresel (biomass, hava kirliliği vb.) maruziyetlerin de genetik yatkınlığı olan bireylerde profibrojenik olabileceği düşünülmektedir. Özellikle metal tozuna maruziyetin İPF gelişimiyle ilişkili olduğu, nikel partiküllerinin fibrinolitik kaskadı inhibe ederek pulmoner fibrozu teşvik ettiği yönünde çalışmalar mevcuttur (273-275). Çalışmamızda İPF olgularının %27,8'inde asbest, %10,3'ünde mesleki, %10,3'ünde ise diğer çevresel maruziyetler olmak üzere %39,2'sinde fibrojenik çevresel maruziyet bulunmaktaydı. İPF hastalarının TERT g.1286401C>A (rs2736100) varyant dağılımına göre fibrojenik çevresel maruziyet varlığı incelendiğinde risk allelini taşıyan olguların (CA+AA) %37,3'ünde maruziyet öyküsü bulunurken, risk alleli taşımayan (CC) olguların %43,3'ünde maruziyet öyküsü bulunmaktaydı. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı seviyede olmasa da ( $p>0.05$ ) risk alleli taşımayan grupta fibrojenik çevresel maruziyet oranının daha fazla olması İPF gelişimindeki katkısıyla ilgili; risk alleli taşıyan grupta daha az olması risk alleli taşıyan bireylerin daha duyarlı olma ihtimalini düşündürmektedir. Olguların çevresel maruziyet oranları yüksek olsa da bireylerin maruziyetlerini zararlı olarak nitelendirmemeleri ve genellikle uğraşılan son mesleğe yönelik maruziyetlerin söylenmesi ülkemizde gerçekte mesleki maruziyet oranlarının daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca anamnezlerin hastane veri arşivlerinden retrospektif olarak incelenmesi nedeniyle maruziyetlerin konsantrasyon ve süresinin objektif değerlendirilememiş olması da çalışmamızın sınırlılıkları arasında yer almaktadır.

Yapılan çalışmalarla akciğer fibrozunun gelişimiyle ilişkilendirilmiş birçok genetik mutasyon ve varyant saptanmıştır. Hem sporadik hem de ailesel İİP olgularında yürütülen genom-boyu assosiasyon çalışmaları (GWAS) bazı aday genlerin belirlenmesini sağlamış; hastalık gelişimindeki genetik yatkınlığın önemini açığa çıkarmıştır (76). İİP hastalarının %35'inde genetik yatkınlık tespit edilmiştir (70). Çoğu İPF olgusu sporadiktir; ancak ailesel İPF olguları da mevcuttur (1). FPF, İPF'li hastaların %5'inden daha azını oluşturmaktadır (75).

Çalışmamızda İPF hastalarının 5'inin (%5,2) ailesel, 92'sinin (94,8) sporadik olduğu görülmüştür ve bu bulgular literatür ile uyumludur. Ancak hastaların %28,9'unun aile öyküsünde en az bir akciğer hastalığı olan olgu bulunmaktadır. İPF hastalarının doğru tanıdan önce astım, KOAH gibi tanılarla takip edildiği (22) ve geçmişte ülkemizde akraba evliliklerinin fazla olduğu göz önünde bulundurulursa çalışmamızdaki ailesel olguların sayıca artabileceği düşünülebilir.

Telomerler kromozom uçlarının korunmasını sağlayan heksanükleotid yapıda terminal başlıklardır (109). Telomer anormalliklerinin bir dizi İAH'nın patogeneğinde rol aldığı bilinse de bunlar arasında en bilineni İPF'dir. Telomer bakım genlerindeki genetik varyasyonların telomer kısalmasını hızlandırarak veya kısaltmaya engel olarak etki ettiği gösterilmiştir. Kısa telomerler hasar görmüş kromozomlara yol açabilirken, uzun telomerlerin ise yaşlanmayı ertelediği ve böylece hücrelerin tümörigenezisini kolaylaştıran genetik anormalliklere yol açtığı ileri sürülmektedir (140). Cronkhite ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ailesel İPF'si olan kişilerin %8'inin, sporadik İPF'li hastaların %23'ünün TERT veya TERC mutasyonu taşıdığı ve bu hastaların sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla telomer uzunluklarının 10. persentilin altında olduğu saptanmıştır (38). TERT geni promotör bölgesindeki g.1286401C>A varyantı (rs2736100) hem telomer uzunluğu hem de İPF'nin yanı sıra diğer İİP'ler, akciğer kanseri gibi çeşitli hastalıklar ile ilişkilidir (119,120). Yapılan çalışmalarda TERT genindeki bu SNV'nin A alleli için İPF; C alleli için de akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (140). İPF için A risk alleli, C ise koruyucu alleldir (70). Rs2736100'deki homozigot koruyucu alleli (CC genotip)'ni taşıyan hastaların homozigot risk alleli (AA genotip)'ni taşıyan hastalara göre daha uzun telomerlere sahip olduğu bulunmuştur (111).

Mushiroda ve ark.'nın 159 İPF hastası ve 934 kişilik kontrol grubu ile yapmış olduğu GWA çalışmasında TERT geni rs2736100 SNV'nin hastalık riski ile ilişkisi olduğu, A allelinin İPF riskini arttırdığı saptanmıştır ( $p=2.9 \times 10^{-8}$ , OR=2.11) (276). Fingerlin ve ark. 6 kohort GWA çalışmasını ele aldıkları meta analizde içlerinde FİP ve İPF olgularının da olduğu 1616 İİP, 4683 kişilik kontrol grubunu incelemişlerdir. Bu meta analizde TERT geni rs2736100 SNV'nin FİP ve İPF ile ilişkili olduğu; bu hastalık gruplarında A risk allel frekansının anlamlı düzeyde

artmış olduğu gözlenmiştir ( $p_{meta}=1.7 \times 10^{-19}$ ) (88). Wei ve ark.'nın 84 İPF hastasının da içinde bulunduğu 227 İAH, 689 kişilik kontrol grubu ile yaptığı çalışmada rs2736100-A frekansının diğer İAH (NSİP, DİP, RB-İAH, COP, HP) olgularında artmış olduğu görülmüştür (OR=1.72, 95%CI: 1.22–2.42,  $p=1.64 \times 10^{-3}$ ). İPF grubunda ise rs2736100 SNV frekansı kontrol grubu ile benzer saptanmıştır (OR=1.08, 95%CI: 0.78–1.49,  $p>0.05$ ). Hatta rs2736100 ile ilgili olarak İPF’de A allel frekansında azalma eğilimi varken, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (OR=0.75; 95%CI: 0.51–1.11,  $p>0.05$ ) (119). Çalışmamızda da olguların TERT g.1286401C>A (rs2736100) varyant dağılımı açısından değerlendirmeleri yapıldığında İPF hastalarının 30’u (%30,9) A risk alleli taşımazken (CC), 67’si (%69,1) en az bir risk alleli (CA, AA) taşımaktaydı. Kontrol grubunun ise 30’u (%35,3) A risk alleli taşımazken 55’i (%64,7) en az bir risk alleli taşımaktaydı. İPF olgularında A allel frekansı kontrol grubuna göre hafif artmış olsa da, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Çalışmamız İPF olgu sayısı ve sonuç olarak Wei ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzeşmektedir. Bu durum hastalığın düşük prevalansı nedeniyle çalışmamızın da en büyük sınırlılığı olan örneklem sayımızın düşüklüğü veya etnik farklılık ile ilişkili olabilir.

Günümüzde İPF gelişimi için bilinen en güçlü risk faktörü MUC5B geni promotör bölgesindeki c.-3133G>T (rs35705950) varyantıdır ve İPF geliştirme riskinin %30-35’ini açıklamaktadır (99). İPF’de MUC5B’nin önemi ilk olarak; Seibold ve arkadaşlarının FPF’i bulunan 82 ailede 2011 yılında yapmış olduğu çalışmada 11p15 kromozomal bölgesindeki 3.4 Mb’lık bir bölge ile İPF arasındaki bağlantının bulunmasıyla gösterilmiştir. Bu bölgede bulunan müsin genlerindeki varyasyon 83 FİP, 492 İPF hastası ile 322 kişilik kontrol grubunda değerlendirilmiştir. MUC5B geni promotör bölgesindeki bu SNV’nin hem ailesel hem sporadik İPF gelişme riskini arttırdığı saptanmıştır (90). Daha sonra da birçok bağımsız GWAS çalışmalarıyla bu ilişki desteklenmiştir (41,70,89).

Allen ve ark. 2017 yılında 2158 İPF hastası ve 5195 kontrol grubu ile yaptığı iki aşamalı metaanalizde MUC5B rs35705950 varyantının İPF riskini arttırdığını (OR 2.89, 95% CI 2.56-3.26,  $p=1.12 \times 10^{-66}$ ), minör allel frekansını (MAF) ise %14,3 saptamışlardır (OR 4.11, 95% CI 3.31-5.11,  $p=1.86 \times 10^{-37}$ ) (89). Lee ve

ark.'nın 2015 yılında yapmış olduğu metaanalizde MUC5B rs35705950-T varyantı ile İPF ve BDH-İAH arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla 2859 İPF hastası ve 6901 kişilik kontrol grubunu içeren 12 İPF çalışması; 903 BDH-İAH hastası ve 3306 kişilik kontrol grubunu içeren 4 BDH-İAH çalışmasını incelemiştir. MUC5B rs35705950-T varyantı ile İPF gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanırken (OR 3.768, 95 % CI 2.935–4.836,  $p < 1.0 \times 10^{-8}$ ) bu varyant ile BDH-İAH arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (OR 1.130, 95% CI 0.937-1.363,  $p = 0.200$ ). İPF olgularını etnik kökenlerine göre sınıflandırdıklarında ise T risk allelinin hem Avrupalılar hem Asyalılar'da İPF gelişimi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir (sırasıyla; OR 3.728, 95 % CI 2.858–4.863,  $p < 1.0 \times 10^{-8}$ ; OR 4.334, 95 % CI 2.186–8.594,  $p = 2.6 \times 10^{-6}$ ) (101).

Zhu ve ark. 2015 yılında 2733 İPF hastası ve 5044 kontrol grubu içeren 7 tam metin makalede sunulan 6'sı Kafkas (2285 İPF, 3634 kontrol), 3'ü Asya (448 İPF, 1410 kontrol) popülasyonundan 9 çalışmayı metaanalizlerine dahil etmişler ve MUC5B rs35705950 varyantı ile İPF duyarlılığı arasında güçlü bir ilişki bulmuşlardır. Çalışmada rs35705950 minör T alleli ve İPF duyarlılığı arasındaki ilişki Kafkas popülasyonunda Asya popülasyonuna göre daha belirgin olmakla birlikte Asya popülasyonunda homozigot TT genotipi saptanmamıştır. Minör T alleli, G alleli ile karşılaştırıldığında artmış İPF riski ile ilişkilendirilmiştir (OR 4.85, 95% CI 3.79 6.21,  $P = 5.88 \times 10^{-36}$ ). Ayrıca TG (TG ve GG: OR 6.20, 95% CI 5.14–7.48,  $P = 1.70 \times 10^{-81}$ ) ve TT (TT ve GG: OR 11.29, 95% CI 5.69–22.40,  $P = 4.22 \times 10^{-12}$ ) genotiplerinin GG genotipine kıyasla allel dozuna bağlı olarak İPF riskinde artış meydana geldiği görülmüştür (277).

Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak MUC5B rs35705950 varyantı ile İPF duyarlılığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. MUC5B için GG genotipine sahip grupta İPF hastalarının oranı (32 kişi, %36,4), GT (52 kişi, %80) ve TT (12 kişi, %85,7) genotipine sahip gruptaki İPF hastalarının oranından anlamlı seviyede daha düşük saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). Olgular risk alleli taşıyıp taşıyamalarına göre sınıflandırıldığında ise en az bir risk alleli taşıyan grupta (GT+TT) İPF hastalarının oranı (%81) GG grubuna göre (%36,4) istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). GG genotipine sahip bireylerle karşılaştırıldığında; bir risk alleli taşıyan olgularda (GT) hasta olma riskinin 7 kat (OR 7, 95 % CI 3.316-

14.775,  $p<0.001$ ), iki risk alleli taşıyan olgularda (TT) ise risk alleli dozuna bağlı olarak 10,5 kat daha fazla olduğu saptandı (OR 10.5, 95 % CI 2,209-49,902,  $p<0.001$ ). En az bir risk alleli taşıyan olgularda (GT+TT) ise İPF gelişim riskinin 7,467 kat daha fazla olduğu görüldü (OR 7.467, 95 % CI 3,669-15,194,  $p<0.001$ ).

Wei ve ark.'nın yaptığı, 227 İAH ve 689 kontrol grubunun bulunduğu çalışmada TERT (rs2736100), MUC5B (rs35705950) ve iki varyant arasındaki ilişkiler test edilmiştir. MUC5B rs35705950 varyantı ile İPF arasında hastalık riskini arttırdığı yönde güçlü bir ilişki saptanırken (OR=3.20, 95%CI: 2.21–4.63,  $p=1.16\times 10^{-10}$ ) buna karşılık TERT rs2736100 varyantı ile İPF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (OR=1.08, 95%CI: 0.78–1.49,  $p>0.05$ ). Wei ve ark. ayrıca bu iki risk allelinin İPF duyarlılığı üzerindeki kombine etkisini de araştırmışlar; risk allel sayısı ile İPF duyarlılığı arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir. Hiç risk alleli taşımayan gruba göre 2 risk alleli taşıyanlarda İPF riskinin 2,47 kat (OR 2.47, 95% CI 1.19-5.12,  $p=0.016$ ), 3-4 risk alleli taşıyan grupta ise 4,17 kat (OR 4.17, 95% CI 1.68–10.36,  $p=3.15\times 10^{-3}$ ) daha fazla olduğu bulunmuştur (119). Çalışmamızda İPF olgularında TERT rs2736100 ile MUC5B rs35705950 varyantları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde her iki genin varyant dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı, allellerin birbirinden bağımsız dağıldığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). Olgular TERT g.1286401C>A ve/veya MUC5B c.-3133G>T varyantlarını taşıyıp taşıyamalarına göre 3-4 (AA+GT, CA+TT, AA+TT), 2 (AA+GG, CC+TT, CA+GT), 1 (CA+GG, CC+GT) ve 0 (CC+GG) risk alleli taşıyanlar şeklinde sınıflandırılmış; TERT geni homozigot AA ve MUC5B geni homozigot TT olgu sayısının azlığı nedeni ile 3 ve 4 risk alleli taşıyan olgular birleştirilmiştir. Hiç risk alleli taşımayan grup ile karşılaştırıldığında; risk alleli sayısı 3-4 olan grupta İPF riskinin 14,545 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (OR 14.545, 95% CI 2,811-75,271,  $p=0.004$ ). Her iki çalışmada İPF gelişim riski artmış görülmekle birlikte oransal fark; etnik kökenlerin risk allellerinden farklı düzeyde etkilenmeleri ile açıklanabilir. Çalışmamızda MUC5B geni için GG genotipine sahip bireylerle karşılaştırıldığında TT grubunun 10,5 kat, GT+TT grubunun ise 7,467 kat artmış İPF riskine rağmen; risk alleli sayısı 3-4 olan grupta İPF riskinin 14,545 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum istatistiksel olarak karşılaştırmaya elverişli olmasa da, tek başına TERT rs2736100

varyantının İPF gelişimi ile ilişkisi çalışmamızda saptanmamış olmasına rağmen MUC5B rs35705950 varyantı ile birlikte hastalık riskini arttırmış olma ihtimalini düşündürmektedir. İPF gelişiminde MUC5B rs3570595 ile TERT rs2736100 varyantları birlikte sinerjik etki gösteriyor olabilir. Bu nedenle İPF patogenezinde rol aldığı düşünülen genlerin tek tek incelenmesinin yanında kombine etkilerinin de daha fazla çalışma ile araştırılması gerektiği düşüncesindeyiz.

İPF hastalarında TERT g.1286401C>A varyant dağılımı ile hastalığın başlama yaşı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; en az bir risk alleli taşıyan olguların tanı yaşlarının ortalaması 67, risk alleli taşımayan olguların ise 66 saptanmıştır ( $p>0.05$ ). A risk alleli taşıyan grupta en genç tanı alan hasta 42 yaşında iken, risk alleli taşımayan grupta 50 yaşın altında olgu saptanmamıştır. MUC5B c.-3133G>T varyant dağılımı ile tanı yaşı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; en az bir risk alleli taşıyan olguların tanı yaşlarının ortalaması 68, risk alleli taşımayanlarda ise 62 olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). MUC5B rs35705950 varyantına sahip olguların daha geç yaşta tanı almış olmaları, bu varyantın İPF’ de iyi prognoz göstergesi olmasıyla açıklanabilir.

Ailesel ve sporadik İPF olgularının TERT geni allel dağılımları incelendiğinde sporadik olguların 62’si en az bir risk alleli taşıırken 30’u taşımamaktaydı. Ailesel olgularda ise 5 olgunun hepsi en az bir risk alleli (CA+AA) taşımaktaydı. Ailesel 5 İPF olgusunun MUC5B geni açısından allel dağılımları incelendiğinde 1 (%20) olgunun GG genotipinde, 4 (%80) olgunun ise en az bir risk alleli taşıdığı görülmüştür. Ancak ailesel ve sporadik İPF olgularının MUC5B ve TERT genleri allel dağılımları ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Kadın ve erkeklerde TERT geni A risk allelinin etkisinin farklılık gösterip göstermemesine yönelik yapılan incelemede; CC genotipine sahip hastaların %10’unun, CA veya AA genotipindeki hastaların %17,9’unun kadın olduğu görülmüştür. A risk alleli taşıyan bireylerde kadınların yüzdesinde hafif artış gözlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Olgular MUC5B rs35705950 varyantı açısından incelendiğinde kadınların %13,3’ü T risk alleli taşımazken, %86,7’si en az bir T risk alleli taşımaktaydı. T risk alleli taşıyan grupta taşımayanlara göre kadınların oranında artış gözlenirse de bu artış istatistiksel

olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). Ancak İPF hastalığında kadın prevalansının düşük olmasına rağmen her iki gen için risk alleli taşıyan gruplarda kadınların oranında artış olması, bu risk allellerinden kadınların daha fazla etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Ulaşabildiğimiz kadarıyla TERT ve MUC5B gen varyantları ile kadın cinsiyet arasındaki olası ilişkiyi tanımlayan bir veri literatürde yer almamaktadır. Olgu sayısının artırılması ile cinsiyet ilişkili dağılım özellikleri daha güvenilir bir şekilde incelenebilir.

İPF hastalarının bazal fizyolojik durumları erken mortalite açısından güçlü bir belirteçtir; FVC, total akciğer kapasitesi ve DLCO değerlerinin düşük olması daha kötü bir prognozla ilişkilendirilmiştir. GAP skoru hastalığın mortalite riskini saptamak amacıyla cinsiyet, yaş, FVC ve DLCO parametrelerinin kullanıldığı bir evreleme sistemi olup, artmış evreler hastalığın mortalitesinin daha yüksek olduğuna işaret eder (29,32,33). Wei ve arkadaşları MUC5B ve TERT genotiplerinin pulmoner fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştırmış; rs35705950-T alleleline sahip İAH olgularının daha yüksek FEV1pre, FEV1/FVCpre ve FEV1/FVCpost değerlerine sahip olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ , her bir test için). TERT geni rs2736100 varyantı ile pulmoner fonksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (277). Çalışmamızda hastalığın şiddeti, mortalite riski ile ayrı ayrı ve birlikte TERT rs2736100 ve MUC5B rs35705950 varyantlarının dağılımı arasındaki ilişki de araştırılmış olup; literatürle uyumlu bir şekilde MUC5B için iki risk alleli taşıyan olgularda (TT) ortalama FVC (%PRED) değeri 1 risk alleli taşıyan olgulara (GT) göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Ortalama FEV1/FVC (%PRED) değeri ise bu grupta istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır ( $p<0,05$ ). TERT rs2736100 varyantı ile mMRC dispne skoru, FEV1 (%PRED), FVC (%PRED), FEV1/FVC (%PRED), DLCOcorrected (%PRED), 6DYM, 6DYT min SpO<sub>2</sub> (%), istirahat halindeki SpO<sub>2</sub> (%) ile risk allel dağılımı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). TERT rs2736100 ve MUC5B rs35705950 varyantlarının dağılımı birlikte değerlendirildiğinde; risk alleli sayısı 3-4 olan grupta ortalama FVC (%PRED) değeri %82,9 iken, risk alleli sayısı 1 olan grupta %66,4 saptanmış olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı seviyededir ( $p<0,05$ ). Bu durumun, literatürde daha

iyi prognoz, pulmoner fonksiyonlar ve daha uzun sağkalım ile ilişkilendirilen MUC5B rs35705950 varyantının paradoksal etkisi olabileceği düşünceindeyiz.

Öte yandan TERT geni A risk allelini taşımayan hasta grubunda bu alleli taşıyan hasta grubuna göre mortalite belirleyicilerinden olan GAP skoru anlamlı seviyede daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bu durum TERT geni rs2736100-A allelinin, İPF gelişimi için bilinen en güçlü genetik risk faktörü olan MUC5B rs35705950 varyantında olduğu gibi paradoksal etki gösteriyor olma ihtimali ile açıklanabilir. MUC5B rs35705950-T alleli İPF gelişim riskini arttırıyor olmasına rağmen, İPF hastalarında daha uzun sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (37,92). Çalışmamız literatürden farklı bir şekilde tek başına TERT geni rs2736100-A allelinin İPF gelişimi üzerinde etkisi olmadığı yönünderse de A alleli varlığı İPF hastalarında daha düşük mortalite riski ile ilişkili olabilir. Ulaşılabildiğimiz kadarıyla TERT geni rs2736100 varyantı ile sağkalım arasındaki olası ilişkiyi tanımlayan bir veri literatürde yer almamaktadır. Bu bulgular ışığında daha geniş olgu serileriyle daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Sonuç olarak; İPF progresif seyreden, mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. İnsidans ve prevalansı giderek yükselmekte olan bu hastalığın etyopatogenezine yönelik ilgi ve çalışmalar artmakta, literatürde hastalık gelişimine genetik zemin üzerinde çevresel maruziyetlerin birlikte etkisinin olduğu vurgulanmaktadır. Çalışmamızda İPF'li olgularda MUC5B ve TERT allellerinin dağılım özellikleri, hastalık üzerindeki tek tek ve birlikte oluşturdıkları etkilerinin araştırılması planlandı. İPF hastaları ile kontrol grubunun TERT geni rs2736100-A allelinin dağılım sıklığı İPF grubunda hafif artmış olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu alleli taşıyan İPF'li olgularımızda İPF'de mortalite riskini öngörmek için kullanılmakta olan GAP skorunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu. Çalışmamız ayrıca literatürle uyumlu olarak MUC5B rs35705950 varyantı ile İPF riski arasında anlamlı ve güçlü bir ilişki ortaya koymuştur. GG genotipine sahip bireylerle karşılaştırıldığında; bir risk alleli taşıyan olgularda hastalık riskinin 7 kat, iki risk alleli taşıyan olgularda ise risk alleli dozuna bağlı olarak 10,5 kat daha fazla olduğu bulundu. Ortalama FVC (%PRED) değerleri ise TT genotipindeki olgularda GT genotipindeki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı.

MUC5B rs35705950-T alleli taşımayan olgularla karşılaştırıldığında, en az bir T risk alleli taşıyan İPF olgularının istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha geç yaşta tanı aldıkları görüldü. Ulaşabildiğimiz kadarıyla toplumumuzda İPF için TERT rs2736100 ve MUC5B rs35705950 varyantlarının dağılımına ait veriler bulunmamakta, bu nedenle ulusal verilerle karşılaştırma yapılamamaktadır. Çalışmamız, sınırlılıkları bulunmakla birlikte özellikle Türk toplumuna ait ilk verileri oluşturması açısından literatüre katkı sağlamaktadır. Gelecekte daha geniş kapsamlı olgu serilerinin incelendiği çalışmalarla İPF ile ilişkili genetik varyantların tanımlanmasının İPF'nin gelişimi, hastaların fenotipik özellikleri, tanısı, prognozu, kişiselleştirilmiş tedavi de dahil tüm hasta yönetimine katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya MUC5B ve TERT allellerinin İPF'li olgulardaki dağılım özelliklerini belirlemek, genlerin hastalık üzerindeki ayrı ayrı ve birlikte oluşturdıkları etkileri incelemek amacıyla 97 İPF hastası, yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikler gösteren 85 sağlıklı birey (kontrol grubu) dahil edilmiştir;

- İPF hastalarının yaş ortalaması  $67,6 \pm 8,6$  olup, olguların 82'si (%84,5) erkek, 15'i (%15,5) kadındı. Kontrol grubunun ise yaş ortalaması  $67,5 \pm 6,1$  olup 68'i (%80) erkek, 17'si (%20) kadındı. Hasta popülasyonumuzun demografik verileri literatür ile uyumlu idi.
- İPF hastalarının %95,9'unda sigara kullanım öyküsü bulunurken kontrol grubunun %89,4'ünde sigara öyküsü bulunmaktaydı. Sigara kullanım miktarları ise İPF olgularının ortalama  $31,9 \pm 17,4$  paket/yıl, kontrol grubunun ortalama  $35,6 \pm 14,7$  paket/yıl idi. İPF olgularında TERT ve MUC5B genleri allel dağılımlarının sigara içme durumlarından benzer şekilde etkilendiği görüldü.
- Çalışmamızda İPF olgularının %39,2'sinde fibrojenik çevresel maruziyet bulunmaktaydı. İPF hastalarının TERT g.1286401C>A (rs2736100) varyant dağılımına göre fibrojenik çevresel maruziyet varlığı incelendiğinde A risk allelini taşıyan olguların %37,3'ünde maruziyet öyküsü mevcutken, risk alleli taşımayan olguların %43,3'ünde vardı. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı seviyede olmasa da risk alleli taşımayan olguların daha yüksek oranda maruziyet öyküsünün bulunması İPF gelişimindeki katkısı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.
- 5 ailesel İPF olgusunun tümü MUC5B ve TERT genleri açısından en az bir risk alleli taşımaktaydı; ancak olguların ailesel/sporadik olma durumları ile TERT ve MUC5B genleri allel dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

- Olguların TERT g.1286401C>A (rs2736100) varyant dağılımı açısından değerlendirmeleri yapıldığında İPF hastalarının %30,9'u A risk alleli taşımazken, %69,1'inin en az bir risk alleli taşıdığı gözlemlendi. Kontrol grubunun ise %35,3'ü A risk alleli taşımazken %64,7'si en az bir risk alleli taşımaktaydı. İPF olgularında A allel frekansının kontrol grubuna göre hafif artmış olduğu gözlemlense de anlamlı seviyede değildi. Bu durum çalışmamızın bir sınırlılığı olan örneklem sayısının azlığı veya etnik farklılık ile ilişkili olabilir.
- Olguların MUC5B rs35705950 varyantı taşıma durumları ve risk alleli sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. GG genotipine sahip bireylerle karşılaştırıldığında; bir risk alleli taşıyan olgularda (GT) hasta olma riskinin 7 kat, iki risk alleli taşıyan olgularda (TT) ise 10,5 kat daha fazla olduğu saptandı. En az bir risk alleli taşıyan olgularda (GT+TT) ise hastalık riskinin 7,467 kat daha fazla olduğu görüldü.
- TERT ve MUC5B genleri açısından risk alleli sayısı 3-4 olan grupta İPF hastalarının oranı (%88,9), risk alleli sayısı 0 olan gruptaki İPF hastalarının oranına (%35,5) göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha fazla olup; bu grupta hastalık riski 14,545 kat daha fazla saptanmıştır.
- TERT geni CC genotipine sahip hastaların %10'unun, CA veya AA genotipindeki hastaların %17,9'unun kadın olduğu görülmüştür. Olgular MUC5B rs35705950 varyantı açısından incelendiğinde kadınların %13,3'ü T risk alleli taşımazken, %86,7'si en az bir T risk alleli taşımaktaydı. Risk alleli taşıyan gruplarda kadınların yüzdesinin risk alleli taşımayan gruba göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı seviyede olmasa da kadınların risk allellerinden daha fazla etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.
- İPF'li olgular MUC5B genotipleri bakımından GG ve GT+TT olarak sınıflandırıldığında en az bir risk alleli taşıyan olguların tanı yaşı ortalaması 68 iken, GG grubunun 62 idi. GG grubu ile karşılaştırıldığında

GT+TT grubunun tanı yaşı istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek saptandı.

- İPF hastalarının bazal fizyolojik durumları ile TERT geni allel dağılımları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. MUC5B geni allel dağılımları incelendiğinde; TT grubunun ortalama FVC (%PRED) değeri GT grubuna göre anlamlı seviyede daha yüksek iken; ortalama FEV1/FVC (%PRED) değeri anlamlı seviyede daha düşük idi. Olgular TERT ve MUC5B geni allel dağılımı açısından birlikte değerlendirildiğinde ise risk alleli sayısı 3-4 olan grupta risk alleli sayısı 1 olan gruba göre ortalama FVC (%PRED) değeri anlamlı seviyede daha yüksek saptandı.
- TERT rs2736100-A risk allelini taşımayan hasta grubunda bu alleli taşıyan hasta grubuna göre mortalite belirleyicilerinden olan GAP skoru anlamlı seviyede daha yüksek bulundu.
- Çalışmamız, sınırlılıkları bulunmakla birlikte özellikle Türk toplumuna ait ilk verileri oluşturması açısından literatüre katkı sağlamaktadır.

Toplumumuzda, TERT ve MUC5B genleri varyant dağılımı ile İPF arasındaki olası ilişkileri tanımlamak için daha geniş olgu serileriyle daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısındayız.

## 7. ÖZET

### İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Tanılı Hastalarda MUC5B ve TERT Genleri Varyantlarının İncelenmesi

**Amaç:** İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış, hastalık gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı düşünülen bir hastalıktır. Çalışmamızda İPF’li olgularda MUC5B ve TERT allellerinin dağılım özellikleri, hastalık üzerindeki tek tek ve birlikte oluşturdıkları etkileri, hastalığın fenotipik ve klinik özellikleri arasındaki ilişkinin belirlenmesini amaçladık.

**Yöntem:** Bu çalışma, Kasım 2018 ile Ekim 2019 tarihleri arasında hastaneye başvuran İPF hastaları ve sağlıklı kontrol grubu üzerinde gerçekleştirildi. 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu’na uygun olarak İPF tanı kriterlerini karşılayan, multidisipliner konseylerle tanı konulmuş İPF hastaları olgu grubuna dahil edildi. İAH için bilinen nedeni ve İPF dışında klinik olarak önemli hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu ise kendisinde ve ailesinde İPF tanısı olmayan, ayrıca bilinen bir malignite ve akciğer hastalığı, solunumsal yakınması olmayan bireylerden oluşturuldu. Olguların demografik, klinik, fizyolojik, radyolojik ve patolojik verileri muayene sırasında veya hastane elektronik veri kayıt sisteminden elde edildi. UIP radyolojik sınıflaması 2018 yılında yayınlanan ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu’na göre yapıldı. Olguların periferik kan örneklerinden silika kolon yöntemi (Exgene Blood SV Mini, GeneAll, Korea) ile genomik DNA eldesi gerçekleştirildi. DNA konsantrasyonu spektrofotometrik olarak incelendi. TERT (NC\_000005.10: g.1286401C>A, NM\_198253.2: c.1574-3777G>T, rs2736100) ve MUC5B (NM\_002458.2: c.-3133G>T, rs35705950) hedef varyant bölgeleri PCR yöntemiyle çoğaltıldı (LightSNiP Assay, TIB MOLBIOL, Germany). Allellere özgül floresan probın erime eğrisi (melting curve) analizi ile haplotip değerlendirmesi gerçekleştirildi. Kantitatif PCR analizleri LightCycler 480 II (Roche) cihazı ve LightCycler480 SW1.5 (Roche) programı ile gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 82'si (%84,5) erkek, 15'i (%15,5) kadın olmak üzere 97 İPF hastası; 68'i (%80) erkek, 17'si (%20) kadın olmak üzere 85 sağlıklı toplam 182 olgu alındı. İPF hastalarının yaş ortalaması  $67,6 \pm 8,6$ , kontrol grubunun ise  $67,5 \pm 6,1$  idi. Çalışmamızda İPF hastalarının %5,2'si ailesel, %94,8'i sporadik idi. İPF hastalarının %30,9'u A risk alleli taşımazken, %69,1'inin en az bir risk alleli taşıdığı gözlemlendi. Kontrol grubunun ise %35,3'ü A risk alleli taşımazken %64,7'si en az bir risk alleli taşımaktaydı. İPF olgularında, kontrol grubuna göre A allel frekansının hafif artmış olduğu gözlemlense de istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak MUC5B rs35705950 varyantı ile İPF duyarlılığı arasında anlamlı bir ilişki bulundu. GG genotipine sahip bireylerle karşılaştırıldığında; bir risk alleli taşıyan olgularda (GT) hasta olma riskinin 7 kat (OR 7, 95 % CI 3.316-14.775,  $p < 0.001$ ), iki risk alleli taşıyan olgularda (TT) ise risk alleli dozuna bağlı olarak 10,5 kat daha fazla olduğu saptandı (OR 10.5, 95 % CI 2,209-49,902,  $p < 0.001$ ). TERT ve MUC5B geni birlikte değerlendirildiğinde; risk alleli sayısı 3-4 olan grubun İPF riski hiç risk alleli taşımayan gruba göre 14,545 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (OR 14.545, 95% CI 2,811-75,271,  $p = 0.004$ ). İPF'li olgular MUC5B genotipleri bakımından GG ve GT+TT olarak sınıflandırıldığında en az bir risk alleli taşıyan olguların tanı yaşı ortalaması 68 iken, GG grubunun 62 idi. GG grubu ile karşılaştırıldığında GT+TT grubunun tanı yaşı istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek saptandı ( $p < 0,05$ ). Literatürle uyumlu bir şekilde MUC5B için iki risk alleli taşıyan olgularda (TT) ortalama FVC (%PRED) değeri 1 risk alleli taşıyan olgulara (GT) göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı ( $p < 0,05$ ). Ortalama FEV1/FVC (%PRED) değeri ise bu grupta istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptandı ( $p < 0,05$ ). İPF hastalarının bazal fizyolojik durumu, hastalık başlangıç yaşı, ailesel/sporadik durumları ile TERT geni allel dağılımları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak A risk allelini taşımayan grupta bu alleli taşıyan gruba göre GAP skoru anlamlı seviyede daha yüksek bulundu ( $p = 0,040$ ).

**Sonuçlar:** Bu çalışma, literatürle uyumlu olarak MUC5B rs35705950 varyantı ile İPF riski arasında anlamlı ve güçlü bir ilişki ortaya koymuştur. Toplumumuzdaki İPF olgularında ise TERT geni varyant dağılımlarının kontrol grubuna göre farklılık olmadığı ayrıca TERT geni allelleri ile incelenen fenotipik özellikler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Çalışmamız, sınırlılıkları bulunmakla birlikte özellikle Türk toplumuna ait ilk verileri oluşturması açısından literatüre katkı sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** İdiyopatik Pulmoner Fibrozis, MUC5B, TERT



## 8. ABSTRACT

### **Analysis of MUC5B and TERT Gene Variants in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis**

**Background:** Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a disease whose etiopathogenesis is not fully elucidated and it is thought that genetic and environmental factors play a role in the development of the disease. In our study, we aimed to determine the distribution characteristics of MUC5B and TERT alleles, their effects on the disease individually and together, and the relationship between the phenotypic and clinical characteristics of the patients with IPF.

**Methods:** This study was performed on IPF patients and healthy control group admitted to the hospital between November 2018 and October 2019. IPF patients diagnosed with multidisciplinary councils meeting IPF diagnostic criteria in accordance with the 2018 ATS / ERS / JRS / ALAT Clinical Practice Guidelines were included in the case group. Patients with known cause of ILD and clinically significant disease other than IPF were excluded from the study. The control group consisted of individuals with no known malignancy, pulmonary disease and respiratory complaints without a diagnosis of IPF in the patient and his / her family. Demographic, clinical, physiological, radiological and pathological data of the cases were obtained during the examination or from the hospital electronic data recording system. Radiological classification of UIP was performed according to ATS / ERS / JRS / ALAT Clinical Practice Guide published in 2018. Genomic DNA was obtained from the peripheral blood samples by silica column method (Exgene Blood SV Mini, GeneAll, Korea). TERT (NC\_000005.10: g.1286401C>A, NM\_198253.2: c.1574-3777G>T, rs2736100) and MUC5B (NM\_002458.2: c.-3133G>T, rs35705950) target variant regions were amplified by PCR method. Haplotype evaluation was performed by melt curve analysis of alleles-specific fluorescent probes. Quantitative PCR analysis was performed with LightCycler 480 II (Roche) instrument and LightCycler480 SW1.5 (Roche) program.

**Results:** A total of 182 patients, 97 IPF patients and 85 control groups, were included in the study. 82 (84.5%) of the IPF patients were male and 15 (15.5%) were female. In the control group, 68 (80%) were male and 17 (20%) were female. The mean age of IPF patients was  $67.6 \pm 8.6$  years and the control group was  $67.5 \pm 6.1$  years. In our study, 5.2% of IPF patients were familial and 94.8% were sporadic. While 30.9% of IPF patients do not carry A risk allele, 69.1% were observed to have at least one risk allele. Whereas 35.3% of the control group did not carry A risk allele, 64.7% carried at least one risk allele. Although the A allele frequency was slightly increased in IPF cases compared to the control group, it was not statistically significant. In our study, a significant relationship was found between the MUC5B rs35705950 variant and IPF sensitivity in accordance with the literature. Compared to individuals with GG genotype; It was found that the risk of being ill was 7 times in patients carrying one risk allele and 10.5 times higher in patients carrying two risk alleles depending on the risk allele dose (respectively OR 7, 95 % CI 3.316-14.775,  $p < 0.00$ ; OR 10.5, 95 % CI 2,209-49,902,  $p < 0.001$ ). When the TERT and MUC5B gene are evaluated together; The group with a risk allele of 3-4 was found to have 14.545 times higher IPF risk than the group without any risk allele (OR 14.545, 95% CI 2,811-75,271,  $p = 0.004$ ). When the patients with IPF were classified as GG and GT + TT in terms of MUC5B genotypes, the mean age of diagnosis of the patients carrying at least one risk allele was 68, while the GG group was 62. Compared to the GG group, the age of diagnosis of the GT + TT group was found to be statistically significantly higher ( $p < 0,05$ ). Consistent with the literature, the mean FVC(%PRED) value was found to be statistically significantly higher in patients carrying two risk alleles (TT) for MUC5B than in those carrying 1 risk allele (GT) ( $p < 0,05$ ). Mean FEV1 / FVC (% PRED) value was found statistically significantly lower in this group ( $p < 0,05$ ). There was no significant relationship between basal physiological status, disease onset age, familial / sporadic status and TERT gene allele distributions of IPF patients. However, in the group that did not carry the A risk allele, the GAP score was found to be significantly higher than the group carrying this allele ( $p = 0,040$ ).

**Conclusions:** This study revealed a significant and strong correlation between MUC5B rs35705950 variant and IPF risk in accordance with the literature. In IPF cases in our society, it was determined that there was no difference in the distribution of variants of the TERT gene compared to the control group. In addition, there was no significant relationship between the TERT gene alleles and the phenotypic properties examined. Although our study has its limitations, it contributes to the literature especially in terms of creating the first data of Turkish society.

**Key Words:** Idiopathic Pulmonary Fibrosis, MUC5B, TERT



## 9. KAYNAKLAR

- 1) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(6): 788-824.
- 2) Rivera-Ortega P, Molina-Molina M. Interstitial lung diseases in developing countries. *Annals Global Health* 2019; 85(1): 4, 1-14.
- 3) Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;6(188):733-748.
- 4) Okumuş NG, Bingöl Z. Türk Toraks Derneği İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. 2018. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
- 5) Leslie KO. Historical Perspective: A pathological approach to the classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2005; 128: 513-9.
- 6) American Thoracic Society, The European Respiratory Society Joint Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 2(161): 646-64.
- 7) American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(2): 277-304.
- 8) Richeldi L, Rubin AS, Avdeev S, Udwadia ZF, Xu ZJ. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Medicine* 2015; 13: 237.
- 9) 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: 187-95.
- 10) Harari S, Madotto F, Caminati A, Conti S, Cesana G. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis in Northern Italy. *PLOS One* 2016; 11(2): e0147072.
- 11) Olson AL, Gifford AH, Inase N, Fernandez Perez ER, Suda T. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180077.
- 12) Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smith CJP, Jenkins RG, Fogarty A, Hubbard RB. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax* 2011; 66: 462-7.
- 13) Raghu G, Chen SY, Hou Q, Yeh WS, Collard HR. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. *Eur Res J* 2016; 48(1): 179-86.

- 14) Wakwaya Y, Brown KK. Idiopathic pulmonary fibrosis: Epidemiology, Diagnosis and Outcomes. *Am J Med Sci* 2019; 357(5): 359-69.
- 15) GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385(9963): 117-71.
- 16) Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 126, 355-61.
- 17) Esposito DB, Lanes S, Donneyong M, Holick CN, Lasky JA, Lederer D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in United States Automated Claims. Incidence, prevalence and algorithm validation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(10): 1200-7.
- 18) Martinez JB, Pereira CA. How many patients with idiopathic pulmonary fibrosis are there in Brazil? *J Brasil Pneu* 2015; 41(6): 560-1.
- 19) Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, Akkoclu A, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J* 2014; 8: 55-62.
- 20) Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest* 2011; 140: 221.
- 21) Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomasetti S, Lee JS. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Int Med* 2012; 156(10): 684-91.
- 22) Oldham JM, Noth I. Idiopathic pulmonary fibrosis: Early detection and referral. *Respir Med* 2014; 108(6): 819-29.
- 23) Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(4): 459-66.
- 24) Mura M, Porretta MA, Bargagli E, Sergiacomi G, Zompatori M, Sverzellati N, Taglieri A, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J* 2012; 40(1): 101-9.
- 25) Ley B, Bradford ZB, Vittinghoff E, Weycker D, DuBois RM, Collard HR. Predictors of mortality poorly predict common measures of disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(6): 711-8.
- 26) Navaratnam V, Hubbard RB. The Mortality Burden of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the United Kingdom. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(2): 256-8. doi:10.1164/rccm.201902-0467le
- 27) Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, Norris JM, Wilson CG, Brown KK. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 277-84.

- 28) Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, Gribbin J, Fogarty AW. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1257-61.
- 29) Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431-40.
- 30) Ley B, Bradford WZ, Weycker D, Vittinghoff E, du Bois RM, Collard HR. Unified baseline and longitudinal mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45(5): 1374-81.
- 31) Ryerson CJ, Abbritti M, Ley B, Elicker BM, Jones KD, Collard HR. Cough predicts prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2011; 16: 969-75.
- 32) Lee SH, Kim SY, Kim DS, Kim YW, Chung MP, Uh ST, et al. Predicting survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis using GAP score: a nationwide cohort study. *Respir Res* 2016; 17(1): 131.
- 33) Salisbury ML, Xia M, Zhou Y, Murray S, Tayob N, Brown KK, Wells AU, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Gender-Age-Physiology Index Stage for Predicting Future Lung Function Decline. *Chest* 2016; 149(2): 491-8.
- 34) Ley B, Brown KK, Collard HR. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 307(9): 681-91.
- 35) Herazo-Maya JD, Noth I, Duncan SR, Kim S, Ma SF, Tseng GC, et al. Peripheral blood mononuclear cell gene expression profiles predict poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Transl Med* 2013; 5(205): 205ra136.
- 36) Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J, Noth I, Devine MS, Glazer CS, et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. *Lancet Respir Med* 2014; 2(7): 557-65.
- 37) Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, Ma SF, Garcia JGN, Richards TJ, et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA* 2013; 309(21): 2232-9.
- 38) Cronkhite J, Xing C, Raghu G, Chin KM, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(7): 729-37. 10.1164/rccm.200804-550OC
- 39) Alder JK, Chen JJL, Lancaster L, Danoff S, Su SC, Cogan JD, et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *PNAS* 2008; 105(35): 13051-6.
- 40) Dai J, Cai H, Li H, Zhuang Y, Min H, Wen Y, et al. Association between telomere length and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2015; 20: 947-52.
- 41) Noth I, Zhang Y, Ma SF, Flores C, Barber M, Huang Y, Broderick SM, et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respiratory Medicine* 2013; 1(4): 309-17.
- 42) Kaur A, Mathai SK, Schwartz DA. Genetics in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis, prognosis and treatment. *Front Med* 2017; 4: 154.

- 43) Sack C, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: Unmasking cryptogenic environmental factors. *Eur Respir J* 2018; 54(2): 1801699.
- 44) Marshall RP, McAnulty RJ, Laurent GJ. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: is there a fibrosis gene? *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29(1): 107-20.
- 45) Naik PK, Moore BB. Viral infection and aging as cofactors for the development of pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2010; 4: 759.
- 46) Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 157–79.
- 47) Ley B,, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol* 2013; 5: 483–92.
- 48) Herrera J, Henke CA, Bitterman PB. Extracellular matrix as a driver of progressive fibrosis. *J Clin Invest* 2018; 128(1): 45-53.
- 49) Kropski JA, Blackwell TS. Progress in understanding and treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Med* 2019; 70: 211-24.
- 50) Mathai SK, Newton CA, Schwartz DA, Garcia CK. Pulmonary fibrosis in the era of stratified medicine. *Thorax* 2016; 71: 1154–60.
- 51) Puttur F, Gregory LG, Lloyd CM. Airway macrophages as the guardians of tissue repair in the lung. *Immunol Cell Biol* 2019; 97(3): 246-57.
- 52) Barrat SL, Creamer A, Hayton C, Chaudhuri N. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): An Overview. *J Clin Med* 2018; 6: 7(8): E201.
- 53) Meyer K, Decker C. Role of pirfenidone in the management of pulmonary fibrosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2017; 13, 427–37. doi:10.2147/tcrm.s81141
- 54) Liang J, Zhang Y, Xie T, Liu N, Chen H, Geng Y, et al. Hyaluronan and TLR4 promote surfactant-protein-C-positive alveolar progenitor cell renewal and prevent severe pulmonary fibrosis in mice. *Nat Med* 2016; 22(11): 1285-93.
- 55) Chilosi M, Poletti V, Murer B, Lestani M, Cancellieri A, Montagna L, et al. Abnormal re-epithelialization and lung remodeling in idiopathic pulmonary fibrosis: the role of deltaN-p63. *Lab Invest* 2002; 82(10): 1335-45.
- 56) Selman M, King TE, Pardo A, Am Thorac Soc, Eur Respir Soc, Am Coll Chest Physic. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134(2): 136-51.
- 57) Funke M, Geiser T. Idiopathic pulmonary fibrosis: the turning point is now. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: 1-13.
- 58) Bueno M, Lai YC, Romero Y, Brands J, St Croix CM, Kamga C, et al. PINK1 deficiency impairs mitochondrial homeostasis and promotes lung fibrosis. *J Clin Invest* 2015; 125(2): 521–38.
- 59) Bueno M, Brands J, Voltz L, Fiedler K, Mays B, St. Croix C, Sembrat J, et al. ATF3 represses PINK1 gene transcription in lung epithelial cells to control mitochondrial homeostasis. *Aging Cell* 2018; 17: e12720.

- 60) Yu G, Tzouvelekis A, Wang R, Herazo-Maya JD, Ibarra GH, Sriveastava A, et al. Thyroid hormone inhibits lung fibrosis in mice by improving epithelial mitochondrial function. *Nat Med* 2018; 24(1): 39-49.
- 61) Zacharias WJ, Frank DB, Zepp JA, Morley MP, Alkhaleel F, Kong J, Zhou S, et al. Regeneration of the lung alveolus by an evolutionary conserved epithelial progenitor. *Nature* 2018; 555(7695): 251-5.
- 62) Xie T, Liang J, Liu N, Huan C, Zhang Y, Liu W, Kumar M, et al. Transcription factor TBX4 regulates myofibroblast accumulation and lung fibrosis. *J Clin Invest* 2016; 126(8): 3063-79.
- 63) Xi Y, Kim T, Brumwell AN, Driver I, Wei Y, Tan V, Jackson J, et al. Local lung hypoxia determines epithelial fate decisions during alveolar regeneration. *Nature Cell Biology* 2017; 19(8): 904-14.
- 64) Xie T, Wang Y, Deng N, Huang G, Taghavifar F, Geng Y, Liu N, et al. Single-cell deconvolution of fibroblast heterogeneity in mouse pulmonary fibrosis. *Cell Reports* 2018; 22(13): 3625-40.
- 65) Raghu G, Collins BF, Xia D, Schmidt R, Abraham JL. Pulmonary fibrosis associated with aluminum trihydrate (Corian) Dust. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2154-6.
- 66) Mookherjee N, Piyadasa H, Ryu MH, Rider CF, Ezzati P, Spicer V, et al. Inhaled diesel exhaust alters the allergen-induced bronchial secretome in humans. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701385.
- 67) Fahim A, Dettmar PW, Morice AH, Hart SP. Gastroesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: A prospective study. *Medicina (Kaunas)* 2011; 47(4): 200-5.
- 68) Fastres A, Felice F, Roels E, Moermans C, Corhay JL, Bureau F, et al. The lung microbiome in idiopathic pulmonary fibrosis: A promising approach for targeted therapies. *Int J Mol Sci* 2017; 18(12): 2735.
- 69) Ekström M, Gustafson T, Boman K, Nilsson K, Tornling G, Murgia N, et al. Effects of smoking, gender and occupational exposure on the risk of severe pulmonary fibrosis. *BMJ Open* 2014; 4: e004018.
- 70) Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, Peljto AL, Brown KK, Steele MP, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nature Genetics* 2013; 45(6): 613-20.
- 71) Yang IV, Pedersen BS, Rabinovich E, Hennessy CE, Davidson EJ, Murphy E, et al. Relationship of DNA methylation and gene expression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(11): 1263-72.
- 72) Yang IV, Coldren CD, Leach SM, Seibold MA, Murphy E, Lin J, et al. Expression of cilium-associated genes defines novel molecular subtypes of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2013; 68(12): 1114-21.
- 73) Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 356(13): 1317-26.

- 74) Javaheri S, Lederer DH, Pella JA, Mark GJ, Levine BW. Idiopathic pulmonary fibrosis in monozygotic twins. The importance of genetic predisposition. *Chest* 1980; 78: 591-4.
- 75) Bennett D, Mazzei MA, Squitieri NC, Bargagli E, Refini RM, Fossi A, et al. Familial pulmonary fibrosis: Clinical and radiological characteristics and progression analysis in different high resolution-CT patterns. *Respir Med* 2017; 126: 75-83.
- 76) Lorenzo-Salazar JM, Ma SF, Jou J, Hou PC, Guillen-Guio B, Allen RJ, et al. Novel idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility variants revealed by deep sequencing. *ERJ Open Res* 2019; 5(2): 00071.
- 77) Moore C, Blumhagen RZ, Yang IV, Walts A, Powers J, Walker T, Bishop M, et al. Resequencing study confirms host defense and cell senescence gene variants contribute to the risk of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(2): 199-208.
- 78) van Moorsel CH, Ten Klooster L, van Oosterhout MF, de Jong PA, Adams H, Wouter van Es H, et al. SFTPA2 Mutations in Familial and Sporadic Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(10): 1249-52.
- 79) Vicary GW, Vergne Y, Santiago-Cornier A, Young LR, Roman J. Pulmonary Fibrosis in Hermansky-Pudlak Syndrome. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(10): 1839-46.
- 80) Suzuki T, Li W, Zhang Q, Karim A, Novak EK, Sviderskaya EV, et al. Hermansky-Pudlak syndrome is caused by mutations in HPS4, the human homolog of the mouse light-ear gene. *Nat Genet* 2002; 30(3): 321-4.
- 81) Snetselaar R, van Moorsel CH, Kazemier KM, van der Vis JJ, Zanen P, van Oosterhout MFM, et al. Telomere length in interstitial lung diseases. *Chest* 2015; 148(4): 1011-8.
- 82) Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet* 2012; 13(10): 693-704.
- 83) George G, Rosas IO, Cui Y, McKane C, Hnninghake GM, Camp PC, et al. Short telomeres, telomeropathy, and subclinical extrapulmonary organ damage in patients with interstitial lung disease. *Chest* 2015; 147(6): 1549-57.
- 84) Calado RT, Regal JA, Kleiner DE, Schrupp DS, Peterson NR, Pons V, et al. A spectrum of severe familial liver disorders associate with telomerase mutations. *PLoS One* 2009; 4(11): e7926.
- 85) Petrovski S, Todd JL, Durheim MT, Wang Q, Chien JW, Kelly FL, Frankel C, et al. An exome sequencing study to assess the role of rare genetic variation in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(1): 82-93.
- 86) Stuart BD, Choi J, Zaidi S, Xing C, Holohan B, Chen R, et al. Exome sequencing links mutations in PARN and RTEL1 with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening. *Nat Genet* 2015; 47: 512-7.
- 87) Wang Y, Kuan PJ, Xing C, Cronkhite JT, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 52-9.

- 88) Fingerlin TE, Zhang W, Yang IV, Ainsworth HC, Russell PH, Blumhagen RZ, et al. Genome-wide imputation study identifies novel HLA locus for pulmonary fibrosis and potential role for auto-immunity in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *BMC Genet* 2016; 17(1): 74.
- 89) Allen RJ, Porte J, Braybrooke R, Flores C, Fingerlin TE, Oldham JM, et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 869-80.
- 90) Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 364(16): 1503-12.
- 91) Lawson WE, Grant SW, Ambrosini V, Womble KE, Dawson EP, Lane KB, et al. Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF. *Thorax* 2004; 59(11): 977–80. 10.1136/thx.2004.026336
- 92) Barros A, Oldham J, Noth I. Genetics of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med Sci* 2019; 357(5): 379-83.
- 93) Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ, Anstrom KJ, Raghu G, Schwartz DA, et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to NAcetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(12): 1475-82.
- 94) Mathai SK, Pedersen BS, Smith K, Russell P, Schwartz MI, Brown KK, et al. Desmoplakin Variants Are Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(10): 1151-60.
- 95) Desseyn JL, Buisine MP, Porchet N, Aubert JP, Laine A. Genomic organization of the human mucin gene MUC5B. cDNA and genomic sequences upstream of the large central exon. *J Biol Chem* 1998; 273(46): 30157-64.
- 96) Troxler RF, Offner GD, Zhang F, Iontchev I, Oppenheim FG. Molecular cloning o a novel high molecular weight mucin (MG1) from human sublingual gland. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217(3): 1112-9.
- 97) Roy MG, Livraghi-Butrico A, Fletcher AA, McElwee MM, Evans SE, Boerner RM, et al. Muc5b is required for airway defense. *Nature* 2014; 505(7483): 412-6.
- 98) Parker D, Prince A. Innate immunity in the respiratory epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 45: 189-201. 10.1165/rcmb.2011-0011RT
- 99) Evans CM, Fingerlin TE, Schwarz MI, Lynch D, Kurche J, Warg L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: A genetic disease that involves mucociliary dysfunction of the periphereal airways. *Physiology Reviews* 2016; 96(4): 1567-91.
- 100) Molyneaux PL, Cox MJ, Willis-Owen SA, Mallia P, Russell KE, Russell AM, et al. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 906-13.
- 101) Lee MG, Lee YH. A meta-analysis examining the association between the MUC5B rs35705950 T/G polymorphism and susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. *Inflamm Res* 2015; 64(6): 463-70.

- 102) Putman RK, Rosas IO, Hunninghake GM. Genetics and early detection in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 770-8.
- 103) Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1146-52.
- 104) Kropski JA, Lawson WE, Young LR, Blackwell TS. Genetic studies provide clues on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Disease Models & Mechanisms* 2012; 6(1): 9–17. doi:10.1242/dmm.010736
- 105) Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y, Gao W, Dupuis J, Latourelle JC, et al. MUC5B promoter polymorphism and interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2013; 368(23): 2192-200.
- 106) Borie R, Crestani B, Dieude P, Nunes H, Allanore Y, Kannengiesser C, et al. The MUC5B variant is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with systemic sclerosis interstitial lung disease in the European Caucasian population. *PLoS One* 2013; 8(8): e70621.
- 107) Juge PA, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2018; 379(23): 2209-19.
- 108) Stock CJ, Sato H, Fonseca C, Banya WAS, Molyneaux PL, Adamali H, et al. Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis. *Thorax* 2013; 68(5): 436–41. 10.1136/thoraxjnl-2012-201786
- 109) Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science* 2015; 350(6265): 1193-8.
- 110) Bilgili H, Białas AJ, Górski P, Piotrowski WJ. Telomere Abnormalities in the Pathobiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med* 2019; 8(8): 1232. doi:10.3390/jcm8081232
- 111) Dressen A, Abbas AR, Cabanski C, Reeder J, Ramalingam TR, Neighbors M, et al. Analysis of protein-altering variants in telomerase genes and their association with MUC5B common variant status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a candidate gene sequencing study. *Lancet Respiratory Medicine* 2018; 6(8): 603-14.
- 112) Hoffman TW, van Moersel CHM, Borie R, Crestani B. Pulmonary phenotypes associated with genetic variation in telomere-related genes. *Curr Opin Pulm Med* 2018; 24(3) 269-80. doi:10.1097/mcp.0000000000000475
- 113) Armanios M. Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis. *Mutat Res* 2012; 730(1-2): 52-8.
- 114) Armanios M, Chen JL, Chang YP, Brodsky RA, Hawkins A, Griffin CA, et al. Haploinsufficiency of telomerase reverse transcriptase leads to anticipation in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(44): 15960-4.

- 115) Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, Xing C, Raghu G, Weissler JC, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(18): 7552–7.
- 116) Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein AL, Godwin JD, Raghu G, Glazer CS, et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PLoS One* 2010; 5(5): e10680.
- 117) Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J* 2016; 48(6): 1710–20.
- 118) Ley B, Swigris J, Day B, Stauffer JL, Raimundo K, Chou W, Collard HR. Pirfenidone Reduces Respiratory-related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(6): 756–61. doi:10.1164/rccm.201701-0091oc
- 119) Wei R, Li C, Zhang M, Jones-Hall YL, Myers JL, Noth I, et al. Association between MUC5B and TERT polymorphisms and different interstitial lung disease phenotypes. *Transl Res* 2014; 163(5): 494–502.
- 120) Nie W, Zang Y, Chen J, Xiu Q. TERT rs2736100 polymorphism contributes to lung cancer risk: a meta-analysis including 49,869 cases and 73,464 controls. *Tumour Biol* 2014; 35: 5569–74.
- 121) Codd V, Nelson CP, Albrecht E, Mangino M, Deelen J, Buxton JL, et al. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat Genet* 2013; 45(4): 422–7, 427e1–2.
- 122) Bojesen SE, Pooley KA, Johnatty SE, Beesley J, Michailidou K, Tyrer JP, Edwards SL, et al. Multiple independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer. *Nat Genet* 2013; 45(4): 371–84; 384.e1–2.
- 123) Cao JL, Yuan P, Abuduwufuer A, Lv W, Yang YH, Hu J. Association between the TERT genetic polymorphism rs2853676 and cancer risk: meta-analysis of 76,108 cases and 134,215 controls. *PLoS One* 2015; 10: e0128829. \*\*This study demonstrates an increased risk of cancer associated with an RTEL1 SNP.
- 124) McKay JD, Hung RJ, Han Y, Zong X, Carreras – Torres R, Christiani DC, Caporaso NE, et al. Large-scale association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci and heterogeneity in genetic susceptibility across histological subtypes. *Nat Genet* 2017; 49(7): 1126–32.
- 125) Hobbs BD, de Jong K, Lamontagne M, Bosse Y, Shrine N, Artigas MS, et al. COPDGene Investigators; ECLIPSE Investigators; LifeLines Investigators; SPIROMICS Research Group; International COPD Genetics Network Investigators; UK BiLEVE Investigators; International COPD Genetics Consortium. Genetic loci associated with chronic obstructive pulmonary disease overlap with loci for lung function and pulmonary fibrosis. *Nat Genet* 2017; 49(3): 426–32.
- 126) Ramasamy A, Kuokkanen M, Vedantam S, Gajdos ZK, Couto Alves A, Lyon HN, et al. Genome-wide association studies of asthma in population-based cohorts

- confirm known and suggested loci and identify an additional association near HLA. *PLoS One* 2012; 7(9): e44008.
- 127) Rong H, He X, Zhu L, et al. Association between regulator of telomere elongation helicase1 (RTEL1) gene and HAPE risk: a case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8222.
  - 128) He Y, Zhang X, Li X, Du J, He X, Zhang Z, et al. Telomere length-related gene ACYP2 polymorphism is associated with the risk of HAPE in Chinese Han population. *J Gene Med* 2016; 18(9): 244–9.
  - 129) Zhu L, Liu L, He X, Yan M, Du J, Yang H, et al. Association between genetic polymorphism of telomere-associated gene ACYP2 and the risk of HAPE among the Chinese Han population: a case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(13): e6504.
  - 130) Bhagi S, Srivastava S, Singh SB. High-altitude pulmonary edema: review. *J Occup Health* 2014; 56(4): 235-43.
  - 131) Poole JC, Andrews LG, Tollefsbol TO. Activity, function, and gene regulation of the catalytic subunit of telomerase (hTERT). *Gene* 2001; 269: 1-12.
  - 132) Kipling D. Telomerase: Immortality enzyme or oncogene? *Nat Genet* 1995; 9(2): 104–6.
  - 133) Blasco MA. Mice with bad ends: mouse models for the study of telomeres and telomerase in cancer and aging. *EMBO J* 2005; 24(6): 1095-103.
  - 134) Kyo S, Takakura M, Fujiwara T, Inoue M. Understanding and exploiting hTERT promoter regulation for diagnosis and treatment of human cancers. *Cancer Science* 2008; 99(8): 1528-38.
  - 135) Bryce LA, Morrison N, Hoare SF, Muir S, Keith WN. Mapping of the gene for the human telomerase reverse transcriptase, hTERT, to chromosome 5p15.33 by Fluorescent in situ hybridization. *Neoplasia* 2000; 2(3): 197-201.
  - 136) Courtwright AM, El-Chemaly S. Telomeres in interstitial lung disease: The short and the long of it. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16(2): 175-81.
  - 137) Leon AD, Cronkhite JT, Katzenstein ALA, Godwin JD, Raghu G, Glazer CS, et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PLOS One* 2010; 5(5): e10680.
  - 138) Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, Gazal S, Revy P, Wemeau-Stervinou L, Debray MP, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602314.
  - 139) Sui B, Hu C, Jin Y. Mitochondrial metabolic failure in telomere attrition-provoked aging of bone marrow mesenchymal stem cells. *Biogerontology* 2016; 17: 267–79.
  - 140) Snetselaar R, van Oosterhout MFM, Grutters JC, van Moorsel CHM. Telomerase Reverse Transcriptase Polymorphism rs2736100: A Balancing Act between Cancer and Non-Cancer Disease, a Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5: 41. doi:10.3389/fmed.2018.00041

- 141) Snetselaar R, Batenburg AA, Oosterhout MFM, Kazemier KM, Roothaan SM, Peeters T, et al. Short telomere length in IPF lung associates with fibrotic lesions and predicts survival. *PLOS One* 2017; 12(12): e0189467.
- 142) Morla M. Telomere shortening in smokers with and without COPD. *Eur Respir J* 2006; 27(3): 525–8. doi:10.1183/09031936.06.00087005
- 143) 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): 160. doi:10.1186/s12931-017-0642-6
- 144) Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, Swigris JJ, Taniguchi H, Wells AU. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nature Reviews Disease Primers* 3, 2017; Article No:17074.
- 145) Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(2): 1382-9.
- 146) Van Manen MJ, Birring SS, Vancheri C, Cottin V, Renzoni EA, Russell AM, Wijsenbeek MS. Cough in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2016; 25(141): 278-86.
- 147) Lechtzin N, Hilliard ME, Horton MR. Validation of the cough quality-of-life questionnaire in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013; 143(6): 1745-9.
- 148) Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2017; 389(10082): 1941-52.
- 149) Wells AU, Nirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63(Suppl V): v1-v58.
- 150) Guenther A, Krauss E, Tello S, Wagner J, Paul B, Kuhn S, et al. The European IPF registry (eurlPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2018; 19(1): 141.
- 151) Sellarés J, Hernández-González F, Lucena CM, Paradelo M, Brito-Zeron P, Prieto-Gonzales S, et al. Auscultation of Velcro Crackles is Associated With Usual Interstitial Pneumonia. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(5): e2573.
- 152) Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(5): 44-68.
- 153) Moua T, Maldonado F, Decker PA, Daniels CE, Ryu JH. Frequency and implication of autoimmune serologies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(3): 319-26.
- 154) Lee JS, Kim EJ, Lynch KL, Elicker B, Ryerson CJ, Katsumoto TR, et al. Prevalence and clinical significance of circulating autoantibodies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2013; 107(2): 249-55.

- 155) Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D, Barazzone-Argiroffo C, Benden C, Boehler A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Switzerland: Diagnosis and Treatment. *Respiration* 2017; 93: 363-78.
- 156) Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(6): 680-9.
- 157) Hambly N, Shimbori C, Kolb M. Molecular classification of idiopathic pulmonary fibrosis: Personalized medicine, genetics and biomarkers. *Respirology* 2015; 20: 1010-22.
- 158) Guiot J, Moermans C, Henket M, Corhay JL, Louis R. Blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2017; 195: 273-80.
- 159) Kishaba T, Tamaki H, Shimaoka Y, Fukuyama H, Yamashiro, S. Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2014; 192(1): 141-9.
- 160) Fujimoto K, Taniguchi H, Johkoh T, Kondoh Y, Ichikado K, Sumikawa H, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality. *Eur Radiol* 2012; 22(1): 83-92.
- 161) Wakamatsu K, Nagata N, Kumazoe H, Oda K, Ishimoto H, Yoshimi M, et al. Prognostic value of serial serum KL-6 measurements in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 2017; 55(1): 16-23.
- 162) Kishaba T. Evaluation and management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Investigation* 2019; 57(4): 300-11.
- 163) Boros PW, Enright PL, Quanjer PH, Borsboom GJ, Wesolowski SP, Hyatt RE. Impaired lung compliance and DLCO but no restrictive ventilatory defect in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2010; 36(6): 1315-22.
- 164) Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2012; 67(5): 407–11.
- 165) Hughes JM, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity [DL(CO)] in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(2): 132-9.
- 166) du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Six-Minute-Walk Test in idiopathic pulmonary fibrosis test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(9): 1231–87.
- 167) Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, Freynet O, Naggara N, Carton Z, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax* 2011; 66: 226–31.
- 168) Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE Jr, Lynch J, Hegele R, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 193-6.

- 169) Johkoh T, Müller NL, Cartier Y, Kavanagh PV, Hartman TE, Akira M, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology* 1999; 211: 555–60.
- 170) Chung JH, Chawla A, Peljto AL, Cool CD, Groshong SD, Talbert JL, et al. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest* 2015; 147: 450-9.
- 171) Yagihashi K, Huckleberry J, Colby TV, Tazelaar HD, Zach J, Sundaram B, et al.; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet). Radiologic-pathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2016; 47: 1189-97.
- 172) Fireman E, Vardinon N, Burke M, Spizer S, Levin S, Endler A, et al. Predictive value of response to treatment of T-lymphocyte subpopulations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1998; 11(3): 706-11.
- 173) Watters LC, Schwarz MI, Cherniack RM, Waldron JA, Dunn TL, Stanford RE, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Pretreatment bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135(3): 696-704.
- 174) Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(11): 1043-7.
- 175) Petrosyan F, Culver DA, Reddy AJ. Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 70.
- 176) Babiak A, Hetzel J, Krishna G, Fritz P, Moeller P, Balli T, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration* 2009; 78(2): 203-8.
- 177) Fruchter O, Fridel L, El Raouf BA, Abdel-Rahman N, Rosengarten D, Kramer MR. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy. *Respirology* 2014; 19(5): 683-8.
- 178) Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, Dubini A, Ryu JH, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One* 2014; 9(2): e86716.
- 179) Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell NK, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63(5): 1-58.
- 180) Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, Wells AU, Colby TV, Tomassetti S, et al. Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure. *Respiration* 2018; 95(3): 188-200.
- 181) Raparia K, Aisner DL, Allen TC, Beasley MB, Borczuk A, Cagle PT, et al. Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease Diagnosis: A

- Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 2016. (Epub ahead of print).
- 182) Johansson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ. Diagnostic Yield and Complications of Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease. A Systematic Review and Metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(10): 1828-38.
  - 183) Tiitto L, Heiskanen U, Bloigu R, Paakkö P, Kinnula V, Kaarteenaho-Wilk R. Thoracoscopic lung biopsy is a safe procedure in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Chest* 2005; 128(4): 2375-80.
  - 184) Ravini M, Ferraro G, Barbieri B, Colombo P, Rizzato G. Changing strategies of lung biopsies in diffuse lung diseases: the impact of video-assisted thoracoscopy. *Eur Respir J* 1998; 11(1): 99-103.
  - 185) Zegdi R, Azorin J, Tremblay B, et al. Videothoracoscopic lung biopsy in diffuse infiltrative lung diseases: a 5-year surgical experience. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1170.
  - 186) Qureshi RA, Ahmed TA, Grayson AD, Soorae AS, Drakeley MJ, Page RD. Does lung biopsy help patients with interstitial lung disease? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(4): 621-6.
  - 187) Raghu G. Interstitial lung disease: a diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(3): 909-14.
  - 188) Blanco M, Obeso GA, Durán JC, Rivo JE, Garcia-Fontan E, Pena E, et al. Surgical lung biopsy for diffuse lung disease. Our experience in the last 15 years. *Rev Port Pneumol* 2013; 19(2): 59-64.
  - 189) Cool CD, Groshong SD, Rai PR, Henson PM, Steward JS, Brown KK. Fibroblast foci are not discrete sites of lung injury or repair: the fibroblast reticulum. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(6): 654-8.
  - 190) Meyer KC. Idiopathic pulmonary fibrosis: A historical perspective. In *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide, Respiratory Medicine 9*, KC Meyer and SD Nathan (eds). 2013, Chapter 1: 1-8.
  - 191) Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, Colby TV. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(7): 705-11.
  - 192) Collard HR, Tino G, Noble PW, Shreeve MA, Michaels M, Carlson B, Schwarz MI. Patient experiences with pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007; 101(6): 1350-4.
  - 193) Meyer KC. Idiopathic pulmonary fibrosis: A historical perspective. In *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide, Respiratory Medicine 9*, KC Meyer and SD Nathan (eds). 2013, Chapter 3: 35-54.
  - 194) Lee HL, Ryu JH, Wittmer MH, Hartman TE, Lymp JF, Tazelaar HD, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest* 2005; 127(6): 2034-41.
  - 195) Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest* 2011; 140(5): 1292-9.

- 196) Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. Lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 691-7.
- 197) Kamp DW. Asbestos-induced lung diseases: an update. *Transl Res* 2009; 153(4): 143-52.
- 198) Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(6): 690-9.
- 199) Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71: 301-26.
- 200) Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701209.
- 201) Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S, Stansen W, Huggins JT, Raghu G. First Data on Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Forced Vital Capacity of  $\leq 50\%$  of Predicted Value. *Lung* 2016; 194(5): 739-43.
- 202) Harari S, Caminati A, Poletti V, Confalonieri M, Gasparini S, Lacedonia D, Luppi F, et al. A Real-Life Multicenter National Study on Nintedanib in Severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration* 2018; 95(6): 433-40.
- 203) Sheu CC, Chang WA, Tsai MJ, Liao SH, Chong IW, Kuo PL. Gene expression changes associated with nintedanib treatment in idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts: A next-generation sequencing and bioinformatics study. *J Clin Med* 2019; 8(3): 308.
- 204) Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365(12): 1079-87.
- 205) Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2071-82.
- 206) Yoon HY, Park S, Kim DS, Song JW. Efficacy and safety of nintedanib in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2018; 19(1): 203.
- 207) Bonella F, Kreuter M, Hagmeyer L, Neurohr C, Keller C, Kohlhaeufel MJ, et al. Insights from the German Compassionate Use Program of Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration* 2016; 92(2): 98-106.
- 208) 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> (Accessed on November 10, 2014).
- 209) Milger K, Kneidinger N, Neurohr C, Reichenberger F, Behr J. Switching to nintedanib after discontinuation of pirfenidone due to adverse events in IPF. *Eur Respir J* 2015; 46(4): 1217-21.

- 210) Fujimoto, Kobayashi T, Azuma A. Idiopathic pulmonary Fibrosis: treatment and prognosis. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine* 2015; 9(s1): 179-85 doi: 10.4137/CCrpM.s23321.
- 211) King CS, Nathan SD. Practical considerations in the pharmacologic treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 479-89.
- 212) Scotton CJ, Chambers RC. Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus. *Chest* 2007; 132(4): 1311-21.
- 213) 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> (Accessed on August 12, 2019).
- 214) Conte E, Gili E, Fagone E, Fruciano M, Lemmolo M, Vancheri C. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- $\beta$ -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharmaceu Sci* 2014; 58: 13-9.
- 215) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. for the members of the Research Group for Diffuse Lung Diseases in Japan; and Ganesh Raghu. Double-blind, Placebo-controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(9): 1040-47.
- 216) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35(4): 821-9.
- 217) Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377(9779): 1760-9.
- 218) King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2083-92.
- 219) Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016; 47(1): 243-53.
- 220) Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med* 2017; 5(1): 33-41.
- 221) Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, King TE Jr, Leff JA, et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2014; 19(5): 740-7.
- 222) Tzouveleakis A, Ntoliou P, Karampitsakos T, Tzilas V, Anevlavis S, Bouros E, et al. Safety and efficacy of pirfenidone in severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A real-world observational study. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 46: 48-53.
- 223) Lota HK, Wells AU. The evolving pharmacotherapy of pulmonary fibrosis. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 79.

- 224) Selman M, Pardo A, Richeldi L, Cerri S. Emerging drugs for idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011; 16(2): 341-62.
- 225) Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, et al. Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Results of the INJOURNEY trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(3): 356-63.
- 226) Flaherty KR, Fell CD, Huggins JT, Nunes H, Sussman R, Valenzuela C, et al. Safety of nintedanib added to pirfenidone treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2018; 52(2): 1800230.
- 227) Murray LA, Chen Q, Kramer MS, Hesson DP, Argentieri RL, Peng X, et al. TGF-beta driven lung fibrosis is macrophage dependent and blocked by Serum amyloid P. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43(1): 154-62.
- 228) Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ, Brown AW, Golden JA, Ho LA, et al. Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319(22): 2299-307.
- 229) Maher TM, van der Aar EM, Van de Steen O, Allamassey L, Desrivot J, Dupont S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, to treat idiopathic pulmonary fibrosis (FLORA): a phase 2a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6(8): 627-35.
- 230) Raghu G, Scholand MB, de Andrade J, Lancaster L, Mageto Y, Goldin J, et al. FG-3019 anti-connective tissue growth factor monoclonal antibody: results of an open-label clinical trial in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016; 47(5): 1481-91.
- 231) Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR, et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(6): 604-10.
- 232) Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, Biancotto A, Weinstein B, Chen C, et al. Danazol treatment for telomere diseases. *N Engl J Med* 2016; 374(20): 1922–31. \*This study reports on the effect of danazol in patients with telomere syndromes.
- 233) Shukla S, Schmidt JC, Goldfarb KC, Cech TR, Parker R. Inhibition of telomerase RNA decay rescues telomerase deficiency caused by dyskerin or PARN defects. *Nat Struct Mol Biol* 2016; 23(4): 286–92.
- 234) Boyraz B, Moon DH, Segal M, Muosieyiri MZ, Aykanat A, Tai AK, et al. Posttranscriptional manipulation of TERC reverses molecular hallmarks of telomere disease. *J Clin Invest* 2016; 126(9): 3377–82.
- 235) Ferreira A, Garvey C, Connors GL, Hilling L, Rigler J, Farrell S, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009; 135(2): 442-7.
- 236) Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugiere O, Marrash-Chahla R, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126(2): 469-75.

- 237) Weiss ES, Allen JG, Merlo CA, Conte JV, Shah AS. Lung allocation score predicts survival in lung transplantation patients with pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2009; 88(6): 1757-64.
- 238) Date H, Tanimoto Y, Goto K, Yamadori I, Aoe M, Sano Y, et al. A new treatment strategy for advanced idiopathic interstitial pneumonia: living-donor lobar lung transplantation. *Chest* 2005; 128(3): 1364-70.
- 239) Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *Eur Respir J* 2015; 46: 512-20.
- 240) Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, Lee JS, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(3): 265-75.
- 241) Hambly N, Cox G, Kolb M. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: tough to define; tougher to manage. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700811.
- 242) Tanizawa K, Collard HR, Ryerson CJ. IPF: definition, severity and impact of pulmonary exacerbations. In: Burgel P-R, Contoli M, López-Campos JL, eds. *Acute Exacerbations of Pulmonary Diseases (ERS Monograph)*. Sheffield, Eur Respir Soc 2017; 58-65.
- 243) Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 372-8.
- 244) Spagnolo P, Wuyts W. Acute exacerbations of interstitial lung disease: lessons from idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2017; 23(5): 411-7.
- 245) Juarez MM, Chan AL, Norris AG, Morrissey BM, Albertson TE. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis-a review of current and novel pharmacotherapies. *J Thorac Dis* 2015; 7(3): 499–519.
- 246) Oishi K, Aoe K, Mimura Y, Murata Y, Sakamoto K, Koutoku W, et al. Survival from an Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis with or without Direct Hemoperfusion with a Polymyxin B-immobilized Fiber Column: A Retrospective Analysis. *Int Med* 2016; 55(24): 3551–9.
- 247) Braunlich J, Beyer D, Mai D, Hammerschmidt S, Seyfarth HJ, Wirtz H. Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration* 2013; 85(4): 319-25.
- 248) Collard HR, Richeldi L, Kim DS, Taniguchi H, Tschöepe I, Luisetti M, et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601339.
- 249) Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, Ikeda N, Tsuboi M, Asato Y, et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study). *Respiratory Research* 2016; 17(1): 90.

- 250) Sherner J, Collen J, King CS, Nathan SD. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiology, diagnosis and therapeutic implications. *Curr Respir Care Rep* 2012; 1: 233-42.
- 251) Cano-Jiménez E, Hernández González F, Pelоче GB. Comorbidities and Complications in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med Sci (Basel)* 2018; 6(3): 71.
- 252) King CS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir Med* 2017; 5(1): 72-84.
- 253) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-93.
- 254) Cottin V, Hansell DM, Sverzellati N, Weycker D, Antoniou KM, Atwood M, et al. Effect of Emphysema Extent on Serial Lung Function in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(9): 1162-71.
- 255) Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, Abbritti M, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013; 144(1): 234-40.
- 256) Koo HJ, Do KH, Lee JB, Alblushi S, Lee SM. Lung Cancer in Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(9): e0161437.
- 257) Suzuki A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 2017; 55(2): 94-103.
- 258) Jankowich MD, Rounds SIS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Chest* 2012; 141(1): 222-231.
- 259) Antoniou KM, Tomassetti S, Tsitoura E, Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2015; 21(6): 626-33. doi:10.1097/mcp.0000000000000217
- 260) Bjegovich-Weidman M, Leh S, Malone D, Mendoza-Ayala R, Barry-Weers AM, Dlouhy L, et al. Implementation of a Low-Dose Computerized Tomography (LDCT) Lung Cancer Screening Program (LCSP) Across A Large Integrated Health System. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1537.
- 261) National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 395-409.
- 262) Sprunger DB, Olson AL, Huie TJ, Fernandez-Perez ER, Fischer A, Solomon JJ, et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2012; 39(1): 125-32.
- 263) Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford Z, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 810-6.
- 264) Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(12): 1390-4.

- 265) Lee JS. The Role of Gastroesophageal Reflux and Microaspiration in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Clin Pulm Med* 2014; 21(2): 81-5.
- 266) Gao F, Hobson AR, Shang ZM, Pei YX, Gao Y, Wang JX, et al. The prevalence of gastro-esophageal reflux disease and esophageal dysmotility in Chinese patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 26.
- 267) Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, Schiza S, Amfilochiou A, Polychronopoulos V, Panagou P, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep Breathing* 2010; 14(4): 387-90.
- 268) Troy LK, Corte TJ. Sleep disordered breathing in interstitial lung disease: A review. *World J Clin Cases* 2014; 2(12): 828-34.
- 269) Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, Papadogiannis G, Giannarakis I, Varouchakis G, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breathing* 2015; 19(1): 385-91.
- 270) Zisman DA, Kawut SM. Idiopathic pulmonary fibrosis. A shot through the heart? *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1192-3.
- 271) Ekert JE, Murray LA, Das AM, Sheng H, Giles-Komar J, Ryczyn MA. Chemokine (C-C motif) ligand 2 mediates direct and indirect fibrotic responses in human and murine cultured fibrocytes. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2011; 4(1): 23.
- 272) Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg* 2005; 49: 259-65.
- 273) Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiologic approaches to occupational exposures. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 670-5.
- 274) Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, Stidley CA, Hunt WC, Colby TV, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. *Am J Epidemiol* 2000; 152(4): 307-15.
- 275) Andrew A, Barchowsky A. Nickel-induced plasminogen activator inhibitor-1 expression inhibits the fibrinolytic activity of human airway epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 168: 50-7.
- 276) Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Takahashi A, Nukiwa T, Kudoh S, Ogura T, et al. A genome-wide association study identifies an association of a common variant in TERT with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Genet* 2008; 45(10): 654-6. doi:10.1136/jmg.2008.057356
- 277) Zhu Q-Q, Zhang X-L, Zhang S-M, Tang S-W, Min H-Y, Yi L, et al. Association Between the MUC5B Promoter Polymorphism rs35705950 and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medicine* 2015; 94(43), e1901. doi:10.1097/md.0000000000001901