



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TORAKS BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE UİP (OLAĞAN
İNERSTİSYEL PNÖMONİ) PATERNİ OLUP ANTİFİBROTİK
TEDAVİ BAŞLANAN HASTALARDA TAKİP EDİLEN
PARAMETRELER VE PROGRESLERİ

Dr. Sena Melis SERT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

2025

BOLU



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TORAKS BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE UİP (OLAĞAN
İTERSTİSYEL PNÖMONİ) PATERNİ OLUP ANTİFİBROTİK
TEDAVİ BAŞLANAN HASTALARDA TAKİP EDİLEN
PARAMETRELER VE PROGRESLERİ**

Dr. Sena Melis Sert

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Suat KONUK

2025

BOLU

ETİK İLKELERE UYULDUĐUNA DAİR BEYAN

Bu tezin yazarken bilimsel ve etik kurallara uyduğumu, başkalarının eserinden yararlanırken o eserlere atıfta bulunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı ve bu tezin bir kısmı veya tamamının başka bir yerde tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Dr. Sena Melis SERT



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bana hep destek olan ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimlerinden yararlandığım tezimin her aşamasında bana yardımcı olan tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Suat KONUK'a

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve birikimlerinden yararlandığım değerli hocam Doç.Dr. Öğr. Üyesi Emine AFŞİN'e ve Doç.Dr. Öğr. Üyesi Emine ÖZSARI'ya

Rotasyon dönemlerinde tanıdığım tüm değerli hocalarıma,

Asistanlığım süresince beraber birçok zorluğu ve mutluluğu paylaştığımız bölümdeki arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteğini benden bir an bile esirgemeyen canım annem Süreyya İNCETAHTACI'ya ve aileme ,

Her zaman anlayışı ve güler yüzüyle yanımda olan en büyük destekçim, eşim Menaf Akın SERT 'e sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sena Melis SERT

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	iv
Şekiller Dizini.....	vi
Tablolar Dizini.....	vii
Özet.....	1
Abstract.....	3

1. GİRİŞ.....	5
---------------	---

2.GENEL BİLGİLER.....	7
-----------------------	---

2.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve UIP Paterni.....	7
2.1.1 Tanım.....	7
2.1.2. Sınıflandırma.....	7
2.1.3. Epidemiyoloji.....	8
2.1.4. Risk Faktörleri.....	9
2.1.4.1. Yaş.....	9
2.1.4.2. Erkek Cinsiyet.....	10
2.1.4.3. Sigara Kullanımı.....	10
2.1.4.4. Genetik.....	11
2.1.4.5. Çevresel ve Mesleksel Maruziyetler.....	12
2.1.4.6. Viral Ve Bakteriyel Enfeksiyonlar.....	12
2.1.4.7. Gastroözofageal Reflü.....	13
2.1.5. Patogenez.....	13
2.1.6. Klinik Bulgular.....	14
2.1.7. Laboratuvar Testleri.....	15
2.1.8. Biyobelirteçler.....	15
2.1.9. Fonksiyonel değerlendirme	15
2.1.10. Radyolojik Değerlendirme.....	17
2.1.11. İnvaziv İşlemler.....	19
2.1.11.1 Bronkoalveoler Lavaj.....	19
2.1.11.2. Transbronşiyal Akciğer Biyopsi.....	20

2.1.11.3. Transbronşiyal Kriyobiopsi.....	20
2.1.11.4. Açık Akciğer Biyopsi.....	20
2.1.12. Histopatoloji.....	20
2.1.13. Tanı Algoritmaları.....	21
2.1.14. Farmakolojik Tedaviler.....	23
2.1.14.1. Pirfenidon.....	24
2.1.14.2. Nintedanib.....	25
2.1.14.3. Antifibrotik Tedavinin Başlatılması ve İzlenmesinde Genel Öneriler.....	26
2.1.15. Nonfarmakolojik Tedaviler.....	27
2.1.15.1. Uzun Süreli Oksijen Tedavisi.....	27
2.1.15.2 Pulmoner rehabilitasyon.....	27
2.1.15.3. Mekanik Ventilasyon.....	27
2.1.15.4. Akciğer Transplantasyonu.....	28
2.1.16. İzlem Parametreleri ve Prognozu Belirleyen Parametreler.....	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1.Araştırmanın Yerinin Tanımı.....	31
3.2.Araştırmanın Tipi.....	31
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	31
3.4. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri	31
3.5. Çalışmanın Dışlama Kriterleri.....	32
3.6. Araştırmanın Değişkenleri.....	32
3.7. Laboratuvar Markerları.....	32
3.8. Radyolojik Tetkikleri.....	32
3.9. Solunum Fonksiyon Testi.....	33
3.10. Verilerin Toplanması.....	33
3.11. Araştırma Etiği ve İzinler.....	34
3.12. İstatiksel Analiz.....	34
3.13. Araştırmanın Kısıtlılıkları.....	35

4.BULGULAR.....	36
5.TARTIŞMA.....	47
6.SONUÇ.....	53
7.KAYNAKÇA.....	55



SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	Alanin Aminotransferaz
ANA	Antinükleer Antikor
ANCA	Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
ANTİ-CCP	Anti-Siklik Sitrülenmiş Peptid
ANTİ-SSA	Sjögren Sendromu Antikoru A
ANTİ-SSB	Sjögren Sendromu Antikoru B
ANTİU3RNP	Anti-Fibrillarin
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATS	American Thoracic Society
BAL	Bronkoalveoler Lavaj
BDH	Bağ Doku Hastalığı
BT	Bigisayarlı Tomografi
CMV	Sitomegalovirus
CRP	C-Reaktif Protein
DİP	Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni
DLCO	Karbonmonoksit Diffüzyon Kapasitesi
EBV	Epstein Barr Virüs
ECMO	Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu
FEV1	Force Expiratory Volume (Birinci saniyede ekspire edilen hava volümü)
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GÖRH	Gastro Özofageal Reflü Hastalığı
HBYS	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

HHV	Human Herpes Virüs
HP	Hipersensitivite Pnömonisi
IL	İnterlökin
İAH	İnterstisyel Akciğer Hastalığı
İİP	İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni
İMV	İnvaziv Mekanik Ventilasyon
İP	İnterstisyel Pnömoni
İPF	İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
KCFT	Karaciğer fonksiyon testi
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LAM	Lenfanjiyomiyomatozis
LHH	Langerhans Hücreli Histiyoitozis
LİP	Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Faktör-1
Mmrc	Modified Medical Research Council
MUC5B	Müsin 5B Promotor Bölge
NİMV	Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
NK	Natural Killer
NSİP	Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
ÖBS	Ölüm Bildirim Sistemi
PAAG	Posteroanterior Akciğer Grafisi
PDGF	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktör
PHT	Pulmoner Hipertansiyon
RB-İAH	Respiratuvar Bronşiyolitle İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı
RF	Romatoid Faktör
SFT	Solunum fonksiyon testi

SII	Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi
SPA	Surfaktan Protein A
SPB	Surfaktan Protein B
SPO2	Oksijen Saturasyonu
SPSS 25	Statistical Package for the Social Sciences, version 25
TERC	Telomerase Ribonucleic Acid Component
TERT	Telomerase Reverse Transcriptase
TGF	Transforming Growth Faktör
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TOLLIP	Toll-İnteracting Protein
TTD	Türk Toraks Derneği
UIP	Olağan İnterstisyel Pnömoni
USOT	Uzun Süreli Oksijen Tedavisi
VA	Alveoler Volüm
VATS	Video Destekli Torakoskopik Cerrahi
YRBT	Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
6 DYT	6 Dakika Yürüme Testi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 1	Tipik UIP Paterni Gösteren Akciğer YRBT	18
Şekil 2	Olası UIP Paterni Gösteren Akciğer YRBT	18
Şekil 3	Tipik UIP örneği gösteren akciğer biyopsisi, akciğerde heterojen fibrozis	21
Şekil 4	İPF Şüpheli Olguya Tanısal Yaklaşım	23
Şekil 5	Hastaların Meslekleri	37
Şekil 6	Hastaların Sigara İçme Özellikleri	37
Şekil 7	Hastaların Oskültasyon Bulguları	38
Şekil 8	Hastaların Komorbidite Durumları	38
Şekil 9	Hastaların Başvuru Semptomları	39
Şekil 10	Antifibrotik İlaç Yan Etkileri	39
Şekil 11	Radyolojik Progresyon	40
Şekil 12	MMRC Artışı	40
Şekil 13	Hastaların Malignite Durumları	40

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
Tablo 1	2023 TTD İAH Ve İİP Sınıflaması	8
Tablo 2	Pulmoner Fibrozis Gelişiminde Genlerin Rolü	11
Tablo 3	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografideki Paternler	22
Tablo 4	İPF Tedavisinde Pirfenidon ve Nintedanib Kullanımı ve Yan Etkileri	26
Tablo 5	Hastada Kötü Prognoz Göstergeleri	29
Tablo 6	Hastaların Yaşları	38
Tablo 7	Hastaların Sosyodemografik Özellikleri	38
Tablo 8	Hastaların Yaş Grubuyla Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması	41
Tablo 9	Katılımcılardan Mortalite Saptananların 6 DYT Mesafe Değişimleri	41
Tablo 10	Hastaların DLCO Değişimleri	41
Tablo 11	Hastaların Mortalite durumuyla FVC Değişimlerinin Karşılaştırılması	42
Tablo 12	Hastaların Cinsiyet, Antifibrotik İlaç Özellikleriyle Mortalitetlerinin Karşılaştırılması	42
Tablo 13	İki Antifibrotik İlacın hastalarda FVC Değişimlerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 14	Hastaların 6 DYT Sonrası SpO ₂ 'de Düşüş Durumuyla Mortalitetlerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 15	Hastaların İlk ve Son Sİİ Değerlerinin Karşılaştırılması	44
Tablo 16	Hastaların Sİİ Değişimleri	44
Tablo 17	Hastaların Yaş, DLCO ve FVC Değişimleriyle Sİİ Değişimlerinin Karşılaştırılması	45
Tablo 18	Hastaların Mortalite Sıklıklarıyla Antifibrotik ilaç başlangıcında Sİİ Değerlerinin Karşılaştırılması	45
Tablo 19	Hastaların İlk ve Son Platelet, Nötrofil ve Lenfosit Değerlerinin Karşılaştırılması	46

ÖZET

Amaç:İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), olağan interstisyel pnömoninin (UIP) radyolojik ve histolojik özellikleri ile ilişkili, nedeni bilinmeyen kronik, fibrozan interstisyel pnömonidir. İdiyopatik pulmoner fibrozis, önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olup birçok kanserden daha mortal seyredebilmektedir.Çalışmamızda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (YRBT) UIP paterni olan hastaların takipte kullanılan parametrelerini, bu parametreler ile hastalığın progresyonu arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmayı ,hastaların progresyonlarını saptamayı hedefledik. Ayrıca UIP paternine sahip bu hastalara dikkat çekmeyi, erken tanının progresyona olan etkisini ve mortalite istatistiklerinde tanı olarak gözden kaçmamasını hedefledik .

Gereç ve Yöntem: Araştırmamızı 01.01.2019/01.01.2024 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, toraks bilgisayarlı tomografide UIP paterni mevcut olup interstisyel akciğer hastalığı tanısı alan ve antifibrotik tedavi tarafımızca başlanan hastalar retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) veri tabanından taranarak bulundu.Hastaların dosyalarından yaşları, cinsiyetleri, başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları ,ek hastalıkları, sigara kullanımları, meslekleri, çeşitli maruziyetleri ile ilgili bilgiler kaydedildi.Kontrol takiplerde bakılan solunum fonksiyon testi (SFT), sistemik immün inflamasyon (SII) indeks, 6 dakika yürüme testi (6 DYT), laboratuvar değerleri yine hasta verisinden temin edildi.Tanı sonrası sağkalım süreleri ve yaşam kaliteleri değerlendirilerek not alındı. Hastaların ölüm bilgilerine sağlık bakanlığı ölüm bildirim sistemi (ÖBS)’den ulaşıldı.

Bulgular: : YRBT’de UIP paterni saptanan ve tarafımızca antifibrotik başlanan toplam 40 hasta dahil edildi.Hastalarının yaş ortalaması $68,2 \pm 7,19$ yıl olup %82,5’si (n=33) erkek, hastaların %40’ı işçi idi. %85,29’unda en az bir komorbidite mevcuttu.30 paket-yıl ve üzerinde sigara içenlerin oranı %45 belirlendi.Hastaların %90’ında nefes darlığı, %87.5’inde

öksürük,%57.5'inde balgam, %17.5'inde göğüs ağrısı mevcut idi. Çalışmaya dahil edilenlerin %87,5'inde dinlemekle ral, %7,5'inde ronküs duyulurken %5'inin normal olarak değerlendirildi.Pirfenidon kullanan 24, nintedanib kullanan 16 hasta mevcut idi.İki antifibrotik ilaç kullanımıyla FVC (Zorlu Vital Kapasite) değişimleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).Pirfenidon kullananlarda %25,nintedanib kullananlarda %12.5 mortalite saptandı.Hastaların %67.5'inde antifibrotik ilaç yan etkisi görüldü.En sık görülen yan etkiler sırasıyla ; kaşıntı (%28.57), bulantı-kusma (%17.86), ishal (%17.86), ciltte kızarıklık kaşıntı (%14.29), kilo kaybı (%14.29) olarak değerlendirildi.40 hastanın 8'i mortal seyretmiş olup bunların 3'ünde eşlik eden malignitesi mevcut.Hastaların %73,33'ünde malignite yokken($n=33$), %15,56'sında malignite var($n=7$), %11,11'inde($n=5$) ise 5 yıllık süreçte yeni oluşan akciğer malignitesi tespit edildi. 30 hastanın son nötrofil ölçümü ilk ölçümünden yüksekken 10 hastanın düşük olduğu belirlendi.İlk ve son ölçüm arasında lenfosit ve platelet sayıları açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmezken, nötrofil değerleri açısından istatistiksel anlamlı düzeyde fark mevcuttu ($p<0,001$).İlk ve son ölçüm SII indeks medyan değeri 532.61 iken 5 yıllık zaman zarfında 794.32 hesaplanmıştır.Son ölçümün istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$).Mortal seyredenlerin 5 yıldaki FVC kaybı %-20.71,mortal seyretmeyenlerde %-16.87 olarak hesaplandı. Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) kaybı 5 yılda ortalama -%21.51 idi.Mortalite saptanan hastaların 5 yılda,6 DYT'inde yürüme mesafesindeki azalma -%28,36 saptandı.6 DYT'inde SPO2'deki düşüş 5 birimden fazla olanların %35.71'i mortal seyretti.

Sonuç:UİP radyolojik paterni, İPF'de en sık görülür.Akciğer fonksiyonlarında ilerleyici düşüş ve yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir.Bu hastaların takibinde kullanılan parametreler SFT , DLCO, SPO2, 6 DYT, radyolojik görüntülemesi,laboratuvar değerleri prognoz hakkında bilgi verir. Tanı,tedavi ve prognostik belirteçler ile ilgili daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelime:UİP patern,prognoz,mortalite,takip parametreleri

ABSTRACT

Objective: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic, fibrosing interstitial pneumonia of unknown etiology characterized by the radiological and histopathological features of usual interstitial pneumonia (UIP). IPF is associated with significant morbidity and mortality, with outcomes often worse than many malignancies. This study aimed to identify the follow-up parameters used in patients with a UIP pattern on high-resolution computed tomography (HRCT), to assess the relationship between these parameters and disease progression, and to determine progression rates. Additionally, we aimed to highlight the importance of early diagnosis in these patients, its impact on progression, and to raise awareness regarding its recognition in mortality statistics.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed medical records from the Hospital Information Management System (HIMS) database for patients admitted to the Pulmonology Department of Bolu Abant İzzet Baysal University Training and Research Hospital between January 1, 2019, and January 1, 2024. Patients with a UIP pattern on thoracic HRCT, diagnosed with interstitial lung disease, and initiated on antifibrotic therapy were included. Data collected included demographic characteristics, presenting symptoms, physical examination findings, comorbidities, smoking history, occupational and environmental exposures. Follow-up data such as pulmonary function tests (PFTs), systemic immune-inflammation index (SII), six-minute walk test (6MWT), and laboratory results were also recorded. Survival times and quality of life after diagnosis were assessed, and mortality data were obtained from the national Death Notification System (DNS).

Results: A total of 40 patients with a UIP pattern on HRCT who were initiated on antifibrotic therapy were included. The mean age was 68.2 ± 7.19 years, and 82.5% (n=33) were male; 40% were manual laborers. At least one comorbidity was present in 85.29% of patients, and

45% had a smoking history of ≥ 30 pack-years. The most frequent symptoms were dyspnea (90%), cough (87.5%), sputum production (57.5%), and chest pain (17.5%). On auscultation, crackles were detected in 87.5%, rhonchi in 7.5%, while 5% had normal findings. Twenty-four patients received pirfenidone and sixteen received nintedanib; there was no statistically significant difference in forced vital capacity (FVC) changes between the two antifibrotic agents ($p > 0.05$). Mortality was observed in 25% of pirfenidone users and 12.5% of nintedanib users. Antifibrotic-related adverse events were reported in 67.5% of patients, the most common being pruritus (28.57%), nausea/vomiting (17.86%), diarrhea (17.86%), rash with pruritus (14.29%), and weight loss (14.29%). Of the 40 patients, 8 died during follow-up, three of whom had concomitant malignancies. While 73.33% ($n=33$) had no malignancy, 15.56% ($n=7$) had an existing malignancy, and 11.11% ($n=5$) developed lung cancer within five years. Neutrophil counts increased in 30 patients but decreased in 10; no significant difference was observed in lymphocyte or platelet counts, whereas the change in neutrophil counts was statistically significant ($p < 0.001$). The median SII index increased from 532.61 at baseline to 794.32 over five years ($p < 0.05$). Mean FVC decline was -20.71% in deceased patients versus -16.87% in survivors. The mean five-year DLCO decline was -21.51%. Among deceased patients, the six-minute walk distance decreased by -28.36%, and 35.71% of those with a >5 -point decrease in SpO_2 during the 6MWT experienced mortality.

Conclusion: The UIP pattern is the most common radiological finding in IPF and is associated with progressive lung function decline and high mortality. Follow-up parameters including PFT, DLCO, SpO_2 , 6MWT, imaging, and laboratory values provide prognostic information. Further large-scale studies are warranted to refine diagnostic, therapeutic, and prognostic approaches in this patient population.

Keywords: UIP pattern, prognosis, mortality, follow-up parameters

1.GİRİŞ

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH); benzer klinik, radyolojik, fizyolojik ve patolojik ortak özelliklerin birlikte gruplandırıldığı, 150-200 kadar farklı histolojik özelliğin bulunduğu, nonhomojen bir grup hastalık kümesidir. İnterstisyum, alveoler epitelyal ve kapiller endotelyal hücreleri birbirinden ayıran alveoler duvarın bulunduğu bölgedir. İAH'da; alveoller, alveoler septa, respiratuvar bronşiyol, damarlar, lenfatikler ile akciğer parankiminde etkilenme olabilir (1,2). İlaçlar, inorganik (asbest, silika vb.) veya organik (kuş proteinleri, termofilik bakteriler vb.) tozlara maruziyet ile bağ doku hastalıkları sonucu gelişebileceği gibi idiyopatik de olabilmektedir(3).

İdiyopatik pulmoner fibrozis , idiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP) içinde en önemli grubu oluşturur (Şekil 1) (4). İPF, olağan interstisyel pnömoninin radyolojik ve histolojik özellikleri ile ilişkili, nedeni bilinmeyen kronik, fibrozan interstisyel pnömonidir. İleri yaştaki erişkinlerde ortaya çıkar, dispne ve akciğer fonksiyonlarında ilerleyici kötüleşme ile karakterizedir ve kötü prognoza sahiptir (5).

İPF kötü prognozlu, akciğer kapasitesinde düşüş, ileri derece fibroz, yüksek mortalite ile ilişkili İAH'ın en agresif formlarından birisidir. İPF'li hastalarda ortalama yaşam süresi 2-5 yıl arasında değişmektedir(6) . İPF yeterince tanınamayan ve yanlış teşhis edilen bir hastalık olduğundan, mortalite istatistiklerinde de tanı olarak gözden kaçması olağandır (7). İPF'den ölüm oranı, dünya çapında istikrarlı bir şekilde artmaktadır. İPF mortalitesindeki artışın nedeni; potansiyel vakaların daha iyi taranıp saptanması ve yeni vaka bulunması dahil olmak üzere çeşitli faktörler olabilir(8). İPF tanısındaki bir yıllık gecikme, progresyonsuz sağkalım, yaşam kalitesi ve hastaneye yatış oranlarını olumsuz etkilemektedir(9).

İPF'nin spesifik nedeni bilinmemekle birlikte, hastalığın gelişiminde rol aldığı düşünülen risk faktörleri belirlenmiştir. Bu risk faktörleri arasında genetik mutasyonlar ve sigara dumanı başta olmak üzere çevresel veya mesleki maruziyetler, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, kronik mikroaspirasyon, yaşlanma, hücreler ve moleküler düzeyde meydana gelen değişiklikler sayılabilir(10,11).

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi bulguları İPF tanısı koymanın temelini oluşturur. İPF'de 'UIP' paterni görülür ve tanı için diğer UIP'e sebep olabilecek nedenlerin dışlanması gerekir(12).

Biz de bu çalışmamızda YRBT'de UIP paterni olan hastaların takipte kullanılan parametrelerini, bu parametreler ile hastalığın progresyonu arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmayı ,hastaların progresyonlarını saptamayı hedefledik. Ayrıca UIP paternine sahip bu hastalara dikkat çekmeyi, erken tanının progresyona olan etkisini ve mortalite istatistiklerinde tanı olarak gözden kaçmamasını hedefledik .

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS VE UİP PATERNİ

2.1.1 Tanım

İdiyopatik pulmoner fibrozis ; etyolojisi saptanmayan, sıklıkla yaşlı erişkinde ortaya çıkan, histopatolojik veya radyolojik UİP paterni ile karakterize, kronik progresif fibrotik bir akciğer hastalığıdır(13).

İnterstisyel pnömonilerin (İP) hastalık değil de histolojik paternler olarak tanımlandığının bilinmesi önemli.Bu paternlerden her biri idiyopatik bir klinik sendromun sonucu olabilir ya da spesifik bir hastalıkla birlikte olabilir . Ne var ki, birçok farklı hastalık YRBT 'de ve patolojide UİP paternine sahip olabilir.Eğer idiyopatik ise ,UİP'nin İPF'yi temsil ettiği düşünülür(14).

2.1.2. Sınıflandırma

İPF,İdiyopatik interstisyel pnömoniler içinde en çok görüleni ve en ağır seyreden tipidir(15).İPF, idiyopatik interstisyel pnömoniler içinde en önemli gruptur (Tablo 1) (16).

Tablo 1. Türk Toraks Derneği (TTD) İnterstisyel akciğer hastalıkları ve idiyopatik interstisyel pnömoniler sınıflaması(16)



2.1.3. Epidemiyoloji

Hastalığın epidemiyolojik özellikleri ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. İPF'nin prevalans ve insidansı popülasyonun coğrafi mevki ve yaşına göre değişkenlik göstermektedir. İPF insidansının 100,000 'de 0.48-11.7 arasında olduğunu gösteren çalışmalar mevcut(17). İtalya'da 2014-2019 yılları arasında yapılan bir çalışmada ise ortalama insidans oranı 100.000'de 9.8 olarak bulunmuş ve yıllık %6 gibi önemli bir artma eğiliminde gözlenmiştir (18). Avrupa'da; her yıl 5000'den fazlası İngiltere'de olmak üzere yaklaşık 40.000 yeni vaka doğrulanmaktadır(19). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise İPF insidansı 100,000 de 5 olarak bulunmuştur(20).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 65’tir ve İPF 50 yaş üzeri erkeklerde en sık saptanan interstisyel akciğer hastalığıdır(21). TTD’nin “Olağan İnterstisyel Pnömoni-UIP” Kayıt Çalışması’nda 129 İPF tanısı almış hasta değerlendirildiğinde, yaş ortalaması 66.2 ± 8.4 yıl olarak bulunmuştur. Bu olguların sadece %4.7’si 50 yaşın altında, %82.9’u ise 60 yaşın üstünde . Olguların %83.7’si erkek olup, erkek/kadın oranı 5.14 saptanmıştır. Kadın olgular arasında 50 yaşın altında hiç hasta saptanmamıştır(22).

2.1.4. Risk Faktörleri

İPF’nin spesifik nedeni bilinmemekle beraber, hastalığın gelişiminde rol alan bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri arasında genetik mutasyonlar ve sigara dumanı başta olmak üzere çevresel veya mesleki maruziyetler, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, kronik mikroaspirasyon, yaşlanma, hücresel ve moleküler düzeyde meydana gelen değişiklikler sayılabilir(23,24)

2.1.4.1. Yaş

İPF ileri yaşın hastalığıdır. Hastaların ortalama tanı yaşı 66 olup yaşla beraber sıklığının arttığı görülmektedir. En yüksek prevalans oranları bazı çalışmalarda 65, bazılarında 75 yaşın üzerinde tespit edilmiştir(25, 26)

Yaşlanma, kök-progenitor hücre yenilenmesinde işlev bozukluğuna sebep olarak alveol epitel hücrelerinin hasarlı akciğerleri tamir edemez hale getirebilir.İnterlökin 6 (IL-6), interlökin 1 (IL-1) ,platelet kaynaklı büyüme faktörü beta (PDGF-β) gibi proinflamatuvar ve profibrotik mediatörler yaşlanan epitel hücreleri tarafından salgılanır. Yaşlanan fibroblastlar ise çevresel maruziyete dayanmak için daha güçlü anti-apoptotik yeteneğe sahiptir ve hücre dışı matriks bileşenlerini artırabilir(27). Genomik instabilite, telomer koruyucu fonksiyonların kaybı, epigenetik değişiklikler, proteostaz kaybı, mitokondriyal disfonksiyon kaybı, hücresel yaşlanma, kök hücre tükenmesi ve değişen hücre içi iletişim sonucu pulmoner fibrozis tetiklenir(28).

TTD'nin "Olağan İnterstisyel Pnömoni-UIP" Kayıt Çalışması'nda 129 İPF tanısı almış hasta değerlendirildiğinde, yaş ortalaması 66.2 ± 8.4 yıl olarak bulunmuştur. Bu olguların sadece %4.7'si 50 yaşın altında, %82.9'u ise 60 yaşın üstündedir. Olguların %83.7'si erkek olup, erkek/kadın oranı 5.14'tür. Kadın olgular arasında hiç 50 yaşın altında hasta saptanmamıştır(17).

2.1.4.2. Erkek Cinsiyet

Dünya genelinde ulusal ve uluslararası kayıtlar İPF vakalarının yaklaşık % 70'ini erkeklerin oluşturduğunu belirtilmiştir(29).Neden erkek cinsiyetinde daha sık görüldüğü net olmamakla birlikte, geçmişte erkeklerin tütün kullanımının daha yaygın olması ve mesleki maruziyetler gibi durumlara bağlanmıştır.Cinsiyet farklılığına yönelik yapılan araştırmalarda, spesifik olarak inhalasyon maruziyeti olan erkeklerin İPF geliştirme olasılığının kadınlara göre daha sık olduğu belirtilmiştir(30).

2.1.4.3. Sigara Kullanımı

Çevresel faktörler arasında sigara dumanının genetik olarak yatkın insanlarda alveol epiteline zarar vererek İPF gelişmesine sebep olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (31). Ayrıca sigara içenlerde ya da daha önce içme öyküsü olanlarda İPF gelişme riski hem yüksek hem de prognoz hiç sigara içmemişlere göre daha kötüdür. Sigara dışında metal tozuna, odun dumanı ya da talaşına maruz kalanlarda da İPF gelişme sıklığı artmış olarak bulunmuştur. Tarım ve hayvancılık, tekstil tozu, kum-taş ve silika maruziyetine yol açan iş kollarında da İPF sıklığının artmış olduğu bildirilmiştir(32,33).

İPF tanılı hastalarda % 41-83 arasında değişen sigara içme prevalansı saptanmıştır. Sigara dumanına in vitro olarak maruz kalan alveolar epitel hücreler, fibroblast benzeri bir fenotipe sahip olur(34).

2.1.4.4. Genetik

İPF gelişiminde genetik faktörlerin önemli rol oynadığı çok sayıda çalışmada saptanmıştır. Genetik mutasyonların başlıcaları surfaktan proteinler A ve C (SPA, SPC), müsin 5B promotor bölge (MUC5B) mutasyonları, telomer ile ilişkili değişiklikler [telomerase ribonucleic acid (RNA) component - TERC, telomerase reverse transcriptase - TERT]'dir(35). Bu mutasyonlara sadece ailevi İPF olgularında değil sporadik İPF olgularında da rastlanılması genetik yatkınlığı göstermektedir(36).Ancak tüm bu bulgulara rağmen günümüzde İPF tanısı konulan her hastaya genetik tarama yapılması önerilmez, sadece ailesel İPF ve erken yaşta gelişen hastalarda Toll-interacting protein (TOLLIP) mutasyonu olanlarda N-asetilsistein kullanımına için karar vermek ya da akciğer transplantasyonuna erken refere sağlamak amacı ile genetik tarama yapmak önerilir(31).

Pulmoner fibrozis gelişiminde genlerin rolü Tablo-2 de gösterilmiştir(37).

Tablo 2. Pulmoner Fibrozis Gelişiminde Genlerin Rolü

Alveol epitel hasarı	ELMOD2 (antiviral cevap) HLA (immunogenetik) TERC ve TERT (telomerez disfonksiyonu) MUCB5 (mukozal konak defansının bozulması) SP-C (konak defansı) ABCA3 (sürfaktan metabolizması için önemli)
Fibroblast aktivasyonu / myofibroblastik farklılaşma / epitelyal-mezankimal geçiş	TGF- β 1 (fibroblastın myofibroblastta dönüşümü) ACE (fibroblast and makrofaj aktivasyonu)
İnflamasyon	CR 1 (immün kompleks klirensi) IgG receptor Fc γ R1a (lökositlerden proinflamatuvar sitokin salınımı) İnterlökinler (sitokin ve kemokin)
Koagülasyon kaskadının bozulması/kontrol mekanizmasının yetersizliği	PAI-1 (fibrinolizis inhibisyonu) MMPs ve TIMPs (Ekstraselüler matriks substratlarının ayrışması)

2.1.4.5. Çevresel Ve Mesleksel Maruziyetler

Son yıllarda yapılan bir çalışmada; alüminyum, arsenik, kadmiyum, bakır, molibden, tungsten ve kobalt, uranyum ve vanadyum gibi mesleki ve çevresel olarak çok sayıda metale maruz kalmanın pulmoner fibrozis ile ilişki olduğu gösterilmiştir(38).

Amerika’da yapılan vaka-kontrol çalışmasında; tarım, hayvancılık, kuaförlük, kuş yetiştiriciliği, taş kesme-parlatma gibi metal tozu ile bitkisel toza maruz kalınan çeşitli meslek grupları İPF ile ilişkili tanımlamıştır. Bu çalışmada çok değişkenli lojistik regresyon analizinde kuş besleme (odds ratio, 4.7; 95% confidence interval, 1.6-14.1), bitkisel ve hayvansal tozlar (odds ratio, 4.7; 95% confidence interval, 2.1-10.4) ile İPF arasında güçlü ilişki saptanmıştır(39).

Fibrotik akciğer hastalığının altında yatan sebeplerin doğru tanımlanması hem hastalık yönetimi hem de prognoz için oldukça önem arz eder(40).

2.1.4.6. Viral Ve Bakteriyel Enfeksiyonlar

Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, İPF hastalarının mikrobiyotasının bileşiminde değişiklikler ve farklılıklar saptanmıştır. Bu durum tekrarlayan alveoler hasarın kalıcı olmasında rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir(41). İPF hastalarının akciğerlerindeki immün bozukluklar, inflamatuvar ve fibrotik mediatörler bakteriyel yük ile orantılıdır. Bu sebeple virüsler, mantarlar ve bakteriler İPF’nin patogenezinde potansiyel risk faktörü olarak rol oynarlar(42).

İPF patolojisinde ve akut atak gelişiminde viral enfeksiyonlardan özellikle Epstein Barr Virüs (EBV), sitomegalovirüs (CMV), kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virüs ve Human Herpes Virüs 7 (HHV 7)’nin; rol oynadığı düşünülmektedir(43). Viral enfeksiyonların nasıl İPF gelişmesine yol açtığının mekanizması tam olarak açıklanmasa da araştırmalar bunun epitelyal-mezenkimal geçişin aktive edilmesi, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β)

ekspresyonu artışı ve epigenetik yeniden programlanmanın tetiklenmesiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir(44).

2.1.4.7. Gastroözofageal Reflü

Epidemiyolojik çalışmalarda, gastro özofageal reflü (GÖR) prevalansının İPF'li hastalarda yüksek olduğu gösterilmiş. Aspirasyon materyalinin pulmoner fibrozis gelişimine sebep olup olmadığı kesin olmamakla birlikte hastalık gelişimini en azından bir grup hastada olumsuz etkilediği gözlemlenmiştir(45,46).

2.1.5. Patogenez

İPF, mikroyaralanmalara maruz kalan genetik olarak yatkın bireylerde tümör nekroz faktör alfa (TNF-a), IL-1 ve monosit kemoatraktan faktör-1 (MCP-1) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasıyla akciğer epitelinin bozulmuş rejenerasyonu ve anormal fibroblast-miyofibroblast aktivitesi sonucu profibrotik-antifibrotik dengesizlik sonucu ortaya çıkan epitel kaynaklı bir hastalık olarak kabul görmektedir(47).

Güncel kabul gören genel görüş farklılaşan miyofibroblastlar ve hücre dışı matriksin aşırı birikmesi anormal doku onarımını tetikleyerek dokuda skar oluşması ve irreversible akciğer fonksiyon kaybıyla sonuçlanır(48).

Miyofibroblastlar aktif olarak kollajen sentezler. Kollajen sentezinin artması ve yıkımının azalması sonucunda aşırı ve anormal kollajen depolanması gerçekleşmiş olur. Yeni sentezlenen kollajen ve mezenkimal hücreler bir araya gelerek fibroblastik odakları oluşturur. İlerleyici ve anormal kollajen depolanması, gaz değişim ünitesi ve kapiller yüzeyin normal yapısını bozarak tamir ve rejenerasyon potansiyeli olmayan bal peteği akciğeri oluşumu ile sonuçlanır(49).

2.1.6. Klinik Bulgular

İPF kronik progresif bir hastalık olup semptomlar zaman içerisinde ortaya çıkar. En sık semptom efor dispnesi ve kuru öksürüktür. Nefes darlığı, yaklaşık 6 aydan daha fazla süredir mevcut olup hastalık progresyonunu ve mortalitesine işaret eden önemli bir semptomdur. 50 yaş üzerinde dispne ile gelen her hastada ayırıcı tanıda İPF akılda tutulmalıdır. Öksürük inatçıdır ve oldukça rahatsız edici seviyelere ulaşabilir. Kilo kaybı, ateş, artralji, miyalji, yorgunluk gibi sistemik semptomlar yaygın değildir, olması halinde alternatif tanılar akla getirilmelidir(50). İPF’de hemoptizi olması beklenen bir semptom değildir. Hemoptizi olması üzerine eklenen akciğer kanseri, pnömoni, pulmoner emboli gibi komplikasyonları düşündürmelidir(51).

Bazen hastaların ilk başvurusu İPF alevlenmesi kliniği ile olur; hasta günler veya haftalar içinde ortaya çıkan solunum sıkıntısı tariflerken, üstüne ateş ve influenza benzeri belirtiler de eşlik edebilir. Hasta bu tablo ile başvurduğunda İPF alevlenmesinin diğer akut İAH ile ayırıcı tanısının yapılması oldukça önemlidir(52).

Fizik muayenede; bibaziller inspiratuvar ince raller (velcro raller), çomak parmak (clubbing), siyanoz, pulmoner hipertansiyon (PHT) ve alternatif tanıları düşündüren bulgular dikkatlice değerlendirilmelidir. Hastalık ilerledikçe , ince raller akciğerin apekslerine doğru da duyulabilir. Çomak parmak hastaların %50’sinde vardır(51,53).

Özet olarak İPF tanısı için klinik inceleme önemlidir. İPF tanısall yaklaşımına klinik olasılığı katmak için öneriler sunulmuştur. Bu önerilere göre hastanın 60 yaşın üzerinde olması, hastanın cinsiyetinin erkek olması, hastanın sigara içiyor veya içip bırakmış olması İPF olasılığını artırırken, yaşın 50’nin altında olması, hastanın kadın olması olasılığı azaltmaktadır. Fizik incelemede velcro raller ve çomak parmak İPF olasılığını artırırken, squak varlığı olasılığı düşürmektedir(54).

2.1.7. Laboratuvar Testleri

Laboratuvar testleri, idiyopatik pulmoner fibrozisde genellikle bağ doku hastalığı(BDH) ayırıcı tanısını yapmaya yöneliktir. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile birlikte bağ dokusu antikorlarından romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA) ve anti-siklik sitrüllemiş peptid antikorları (anti-CCP) rutin olarak değerlendirilmelidir. İPF'li hastaların yaklaşık %20'sinde ANA düşük titrelerde pozitifdir. Eğer BDH düşündürülen klinik bulgular varsa, ya da ANA yüksek titrede pozitif ise ayrıntılı antikor incelemesi ve romatolojik değerlendirme düşünülmelidir. Bu amaçla mikst BDH için anti-U1 ribonükleoprotein antikorları, Sjögren sendromu için, Sjögren sendromu antikoru A ve B (anti-SSA ve anti-SSB), sistemik skleroz için anti-sentromer, antitopoizomeraz ve anti-fibrilların (anti-U3RNP), vaskülitler için ise anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA)'lar bakılmalıdır (55, 56).

2.1.8. Biyobelirteçler

İPF'de biyobelirteçler ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen rutin kullanıma girmiş bir belirteç henüz tayin edilememiştir. Hastalık riskinin saptanması, prognoz ve tedaviye yanıtın takibinde bize yön verecek noninvaziv, ulaşması kolay, güvenilir ve doğru testlere ihtiyaç vardır. İPF hastalarında daha kapsamlı, fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar sayesinde tespit edilecek çoklu biyobelirteçlerin kombinasyonu gelecekte ümit vadeci gözükmemektedir(57).

2.1.9. Fonksiyonel Değerlendirme

Erken dönemde solunum fonksiyon testleri normalken hastalık progresyonuyla restriktif bozukluk ortaya çıkar. Total akciğer kapasitesinde, fonksiyonel rezidüel kapasitede ve rezidüel volümde düşme izlenir. Sonuçta akciğer kompliyansı bozulur. Zorlu vital kapasitede azalmayla birlikte zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniyede (FEV1)'deki azalma ile FEV1/FVC oranı (Tiffenau oranı) aynı kalır. Beraberinde hava yolu hastalığı varsa hem

restriktif hem de obstrüktif bozukluk görülebilir. Gaz değişim bozukluğunun göstergesi olan DLCO azalmıştır ve en erken bozulan parametrelerden biridir. DLCO/VA (her 1 litre akciğer volümüne düşen diffüzyon kapasitesi) oranı sabit iken DLCO'nun düşmesi obstrüktif hastalıklardan ayıran önemli bir bulgudur. Arter kan gazı hastalığın başlangıcında genellikle normal olabilir , hafif hipoksemi ve respiratuvar alkaloz da beraberinde görülebilir. Hastalarda solunum iş yükünün artmasına bağlı takipne ve hiperventilasyon da olabilir. Hipokseminin nedeni ventilasyon perfüzyon dengesizliğidir(58). Beraberinde amfizemi olan hastalarda obstrüksiyon, interstisyum ve vasküler tutulumun göstergesi olarak da DLCO belirgin düşer ancak amfizem varlığı İPF'li hastalarda vital kapasitedeki düşmeyi maskeleyebilir(70).

6 DYT hastaların pulmoner, kardiyovasküler ve nöromusküler sistemleri hakkında bilgi vermekle birlikte egzersiz kapasitelerini değerlendirmek için kolay, uygulanması kolay, tekrarlanabilir ve güvenilir bir testtir. 6 DYT, fonksiyonel kapasitenin ölçümünde, egzersiz toleransını değerlendirmede, pulmoner rehabilitasyona cevabın, hastalığın seyrinin değerlendirilmesinde ve pulmoner sorunun neden olduğu maluliyeti değerlendirmede önem arz etmektedir. Test sırasında solunum kısıtlılığı ortaya çıksa da, hastaların yürüme hızlarını azaltarak testi tamamlayabilme avantajı vardır (59). Standart protokolü 30 metrelik kesintisiz bir koridorda veya açık alanda yapılmakta, her 3 metreye işaret konulmaktadır. 6 dakika içinde yürünebilen mesafe 400-700 m arası değişmektedir.

6 DYT günlük yaşam kapasitelerini göstermesi açısından da önem arz etmekte ve test sırasında ölçülen değişkenler, örneğin yürünen mesafe ve desatürasyon, İPF'li hastalarda güçlü mortalite belirleyicisidir(60,61).

2.1.10. Radyolojik Değerlendirme

Posteroanterior akciğer grafisinde (PAAG) alt zonlarda bilateral retiküler imaj en sık görünümdür. Fibrozis ilerledikçe retiküler patern kabalaşır. Akciğer volümleri fibrozis nedeniyle azalmıştır olup seri grafilere zaman içinde volüm azalması izlenir. Mediastinal lenfadenopati ortalama %80 civarındadır. Plevral efüzyon ve kalınlaşma çok nadir görülür(62)

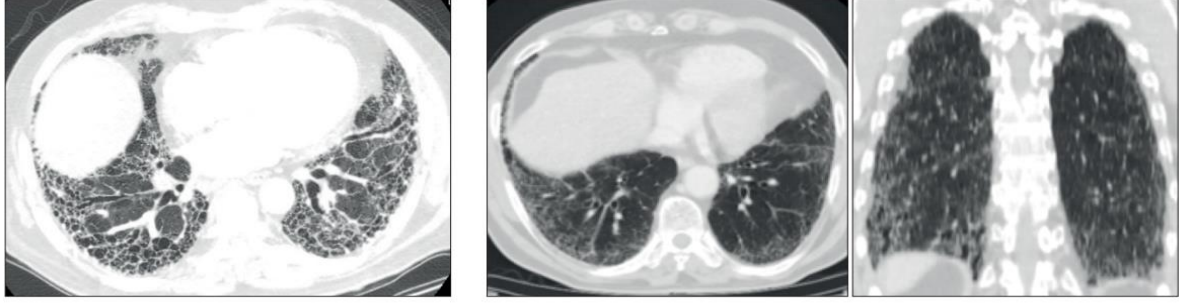
İPF kuşkusu olan her hastaya akciğerin yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisi çekilmelidir. İPF’de görülen tomografik bulgulara UIP paterni denir ve dört alt grupta incelenir(12).

1- Kesin UIP paterni:

Kesin UIP paterninde fibrozis daha çok bazallerde ve subplevral bölgelerdedir. Fibrozis çoğunlukla heterojendir ve fibrozisin yanı sıra sağlam akciğer alanları da görülür. Fibrozis bilateral akciğerde asimetrik olabilir. Minimal buzlu cam ve pulmoner ossifikasyonlar görülebilir. Kesin UIP için bal peteği görünümü spesifikdir. Beraberinde traksiyon bronşektazi/bronşiolektazileri, ince retikülasyonlar, interlobuler septal kalınlaşmalar da görülebilir (Şekil 1). Tomografide kesin UIP paterni olan hastalarda radyolojik-histopatolojik UIP ile uyum %90’ların üzerinde saptanmıştır.

2- Olası UIP paterni:

Bal peteği izlenmez, ancak kesin UIP’nin yukarıda belirtilen diğer özelliklerini taşır. Tomografide olası UIP paterni olan hastalarda radyolojik-histopatolojik UIP ile uyum %70-90 civarındadır (Şekil 2).



Şekil 1. Tipik UİP paterni gösteren akciğer YRBT **Şekil 2.** Olası UİP paterni gösteren akciğer YRBT

Yapılan çalışmalarda YRBT’de kesin ve olası UİP paterni ile histopatolojik UİP paterni arasında uyum oldukça yüksek bulunmuş , bu nedenle klinik bulgular uyumluysa (erkek hasta, ileri yaş, sigara öyküsü, velkro ralleri gibi) kesin ve olası UİP görünümü olan hastalarda akciğer biyopsisine gerek kalmadan sadece tomografi bulgularıyla İPF tanısı konulabilir(63,64).

3- UİP için belirsiz bulgular:

Akciğer fibrozisi subplevral yoğunluk göstermeden tüm akciğerlerde yaygın görülür ve spesifik bir tanı için özel bir bulgu yoktur.

4- Diğer İAH’nı düşündüren bulguların varlığı:

- a. Ağırlıklı olarak orta ve üst zon tutulumu (fibrotik HP, sarkoidoz, BDH)
- b. Subplevral alan korunmuş ,peribronkovasküler tutulum (nonspesifik interstisyel pnömoni - NSİP)
- c. Perilenfatik tutulum (sarkoidoz)
- d. Korunmuş subplevral alanlar (NSİP)
- e. Yaygın buzlu cam görünümü (HP(hipersensitivite pnömonisi), respiratuar bronşiyolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı-RB-İAH, ilaç toksisitesi, alevlenme)
- f. Yaygın mikronodüller (HP, RB-İAH, sarkoidoz)

g. Kistik lezyonlar (lenfanjiyomiyomatozis-LAM, lenfositik interstisyel pnömoni-LİP, deskuamatif interstisyel pnömoni-DİP, Langerhans hücreli histiyositozis-LHH)

h. Yaygın mozaik atenüasyon ve hava hapsi (HP)

i. Konsolidasyon ve bronkopnömoni

j. Dilate özofagus, plevral plak

UİP paterni İPF dışında fibrotik HP, BDH ile ilişkili interstisyel pnömoniler, asbest maruziyeti gibi diğer kronik fibrotik İAH'da da görülebilir. Bu nedenle İPF tanısı,tomografide UİP paterni olan bir hastada ancak tüm diğer nedenler ekarte edildikten sonra konur(64,65).

YRBT'de UİP paterni üzerinde yeni gelişen bilateral buzlu cam dansiteleri ve/veya konsolidasyon izlendiğinde İPF akut alevlenme düşünülür(66).

2.1.11. İnvaziv İşlemler

İnterstisyel akciğer hastalıkları tanısında kullanılan invaziv tanı yöntemleri; bronkoalveoler lavaj, transbronşiyal biyopsi, transbronşiyal kriyobiyopsi, transtorasik biyopsi, endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonu , video eşliğinde torakoskopik cerrahi (VATS) ve cerrahi biyopsidir.

2.1.11.1 Bronkoalveoler Lavaj

İPF'de bronkoalveoler lavaj (BAL) bulgularının tanısız önemi yoktur; nötrofil ve eozinofil artışı ataklarda olabilir ve genellikle eozinofil sayısı %10 altındadır(64,65).

ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzunda, klinik İPF'yi düşündürüp; YRBT paterni olası UİP veya UİP için belirsiz ise, eozinofilik pnömoni, sarkoidoz veya enfeksiyon gibi alternatif tanıları ekarte etmek için BAL sıvısının hücresel analizi öneriliyor(67).

2.1.11.2. Transbronşiyal Akciğer Biyopsi

Alınan transbronşiyal biyopsi örneğin, küçük boyutta olması ve ezilme artefaktlarının yüksek olması nedeniyle İPF’de transbronşiyal biyopsi ile tanı gelme olasılığı oldukça düşüktür(64,65).

2.1.11.3. Transbronşiyal Kriyobiopsi

Güncellenen American Toracic Society/European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Association (ATS/ERS/JRS/ALAT) 2022 Rehberinde İPF tanı algoritmasında, YRBT’de belirsiz tipte UIP paterni olan olgularda histopatolojik tanı için cerrahi biyopsiye alternatif olarak deneyimli merkezlerde transbronşiyal kriyobiopsi alınabileceği koşullu olarak tavsiye edilmiş(12).Bu nedenle işlemin deneyimli uzmanlarca ve komplikasyonlara müdahale etme olanaklarının bulunduğu büyük merkezlerde yapılması gerekmektedir(55).

2.1.11.4. Açık Akciğer Biyopsi

İPF tanısı için biyopsi şartsa altın tanı yöntemi, torakoskopik veya torakotomi ile cerrahi biyopsidir(55). En az iki veya üç farklı lobdan çok sayıda biyopsi alınmalıdır. Hastanede yatış süresi ve komplikasyon oranının daha az olması nedeni ile VATS açık akciğer biyopsisine tercih edilebilir bir yöntemdir(68).

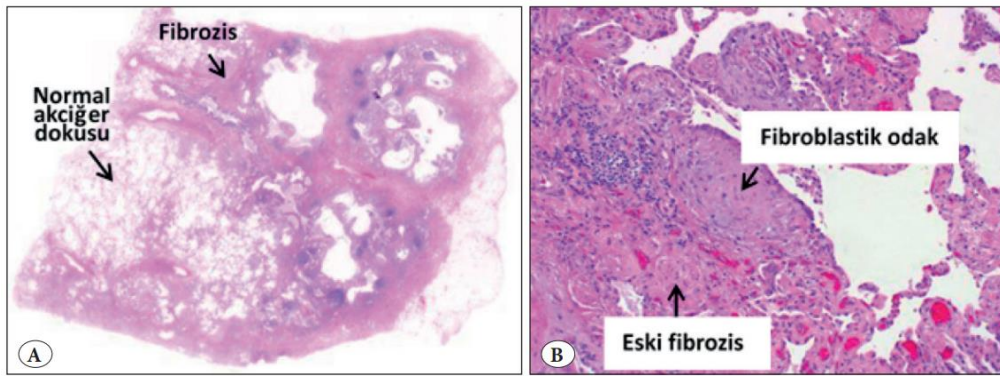
2.1.12. Histopatoloji

UIP histopatolojik görüntüsü aşağıdaki bulguları içermektedir(Şekil 3)(12).

- 1-Akciğer yapısını bozan yama tarzında yoğun fibrozisin varlığı
- 2- Fibrozisin özellikle subplevral ve paraseptal bölgelerde olması
- 3- Fibroblastik odakların olması

4-Diğer tanıları düşündürecek granülom, hyalen membran, organize pnömoni, hava yolu merkezli fibrozis ve yoğun inflamasyon gibi spesifik bulguların olmaması gerekir. Bu bulgular var ise histopatolojik görüntü için UIP değil denilebilir.

Eğer bu dört histopatolojik özelliğin hepsi birlikte var ise buna “kesin UIP” paterni denir. Ancak eğer bu özelliklerden birkaçı varsa ve diğer tanıları düşündürecek spesifik bulgular yok ise o zaman “olası UIP” denir.



Şekil 3. Tipik UIP örneği gösteren akciğer biyopsisi. Akciğerde heterojen fibrozis. A) Özellikle subplevral alanlarda lokalize, akciğerin yapısını bozan, yoğun fibrozis mevcut. Akciğerde fibrotik alanlar ile birlikte normal akciğer dokusu görülmekte (spatial heterojenite), B) Eski fibrozis alanları ile birlikte fibroblastik odaklar (temporal heterojenite) görülmektedir.

2.1.13. Tanı Algoritmaları

İPF tanısı için şu basamaklar uygulanmalıdır: hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile etiyolojisi belirlenebilen İAH dışlanmalıdır. İPF düşünülen bir olgunun değerlendirilmesinde ilk aşama ayrıntılı bir anamnez alınmasıdır. Hastalığının ortaya çıkış şekli ve gelişme hızı, hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara öyküsü, aile öyküsü, önceden aldığı tanılar , BDH, romatolojik hastalığı düşündüren semptomlar, kullandığı ilaçlar, radyoterapi, çevresel ve mesleki maruziyetler (asbest, silika), hobiler, hayvan besleyicisi beslemediği sorgulanmalıdır(69).

İPF hastalarına rutin olarak spirometri, akciğer volümleri, DLCO , istirahat ve egzersizde saturasyon ölçümleri yapılmalıdır(70).

Güncellenen ATS/ERS/JRS/ ALAT 2022 Tanı ve Tedavi Rehberinde YRBT bulguları dört kategoriye ayrılmıştır. Bu kategoriler tipik UIP paterni, olası UIP paterni, belirsiz UIP paterni ve alternatif tanı paterni olarak tanımlanmıştır(12)(Tablo 3).

Tablo 3. Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografideki Paternler

UIP*	Olası UIP**	Belirsiz UIP***	Alternatif tanı****
• Subplevral ve bazal alanlarda yerleşim. • Sıklıkla heterojen (fibroze eşlik eden normal akciğer alanları) • Bazen difüz • Asimetrik olabilir • Bal peteği ± traksiyon bronşektazi ve bronşiolektazi • İnterlobüler septada irregüler kalınlaşma olması • Hafif buzlu cam, retiküler patern, pulmoner ossifikasyon üzerine eklenebilir	• Subplevral ve bazal alanlarda yerleşim. • Sıklıkla heterojen (fibroze eşlik eden normal akciğer alanları) • Retiküler patern + periferik traksiyon bronşektazisi veya bronşiolektazi • Hafif düzeyde buzlu cam olabilir • Subplevral korunma yok	• Subplevral dominans olmadan difüz dağılım. • Dağılımı veya özelliği spesifik bir etiyolojiye düşündürmeyecek akciğer fibrozisi	• Kistler • Belirgin mozaik görünümü veya 3 dansite bulgusu • Buzlu camın baskın olması • Yaygın mikronodüller • Sentrilobuler nodüller • Konsolidasyon • Peribronkovasküler tutulum ve subplevral korunma olması • Perilenfatik dağılımın baskın olması • Üst veya orta lobda dağılımın baskın olması • Plevral plaklar, dilate özefagus, distal klavikula erozyonu, aşırı LAP, plörezi, plevral kalınlaşma

*Tipik UIP paterni >%90 histopatolojik UIP paterni ile uyumludur.

**Olası UIP paterni %70-89 histopatolojik UIP paterni ile uyumludur.

***Belirsiz UIP paterni %51-69 histopatolojik UIP ile uyumludur

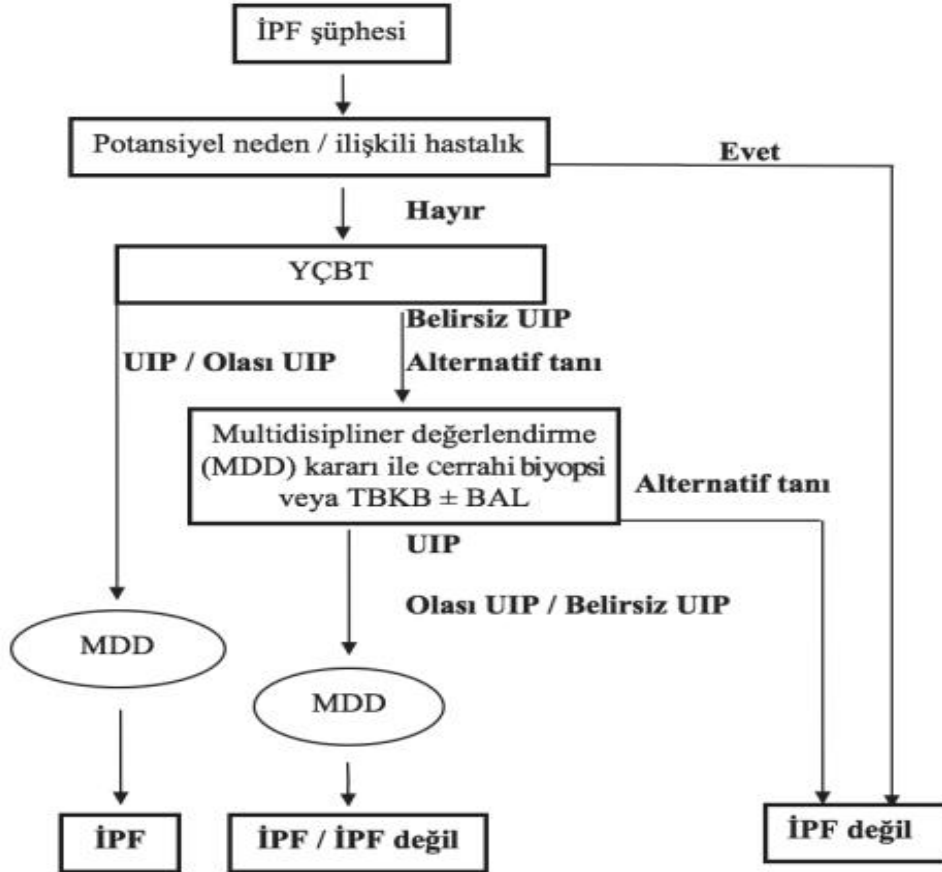
****Alternatif tanı paterni <%50 histopatolojik UIP ile uyumludur

Her ne kadar YRBT’de tipik ve olası UIP paterni iki ayrı kategoriye ayrılmış olsa da tanı yaklaşımında olası UIP paterni olan olgulara da tıpkı tipik UIP paterni olan olgulardaki gibi histopatolojik inceleme gerekmez. Tipik klinik prezantasyonu olan hastalarda (>50 yaşta, progresif dispne ve öksürük) YRBT’de tipik veya olası UIP paterni varlığında UIP’in diğer olası nedenleri düşünülmüyorsa multidisipliner bir yaklaşımla biyopsi olmaksızın klinik - radyolojik olarak İPF tanısı konulabilir(63,64,68,71).

YÇBT bulguları belirsiz olan veya İPF için atipik olan olgularda veya atipik klinik özellikleri; genç yaş (<50 yaş), çevresel veya meslek maruziyetinin olmaması, dispne

olmaması, SFT'nin normal değerlerde olması, BAL'da lenfositöz hakimiyeti olması durumunda kesin tanı için biyopsi gerekebilir(12,68,72).

Şekil 4. İPF Şüpheli Olguya Tanısal Yaklaşım.ATS/ERS/JRS/ALAT İPF / PPF Tanı ve Tedavi Rehberinden 10 nolu şekilden uyarlanmıştır(12).



2.1.14.Farmakolojik Tedaviler

Tedavi kavramı hastalıkların azaltılması ya da tamamen iyileştirilmesi anlamına gelir; ancak devam eden çok sayıda klinik araştırmaya rağmen günümüzde İPF'nin gerçek anlamda bir tedavisi bulunmamaktadır (73).

İPF klinik seyri kişiden kişiye değişebilen nonhomojen bir hastalıktır. Bazı hastalar yıllar boyunca stabil kalabilirken, bazılarında hastalık yavaş ilerler, bazılarında ise hızla ilerleyebilir(74). Hastalığın kendisi kadar komplikasyonları ve komorbiditelerinin de tedavisi oldukça önemlidir. Bu nedenle tedavi seçenekleri her hasta için özgünleştirilmeli ve

multidisipliner konseylerde alınan kararlar doğrultusunda yönetilmelidir. Farmakolojik tedavinin beraberinde tüm hastalar için nonfarmakolojik yönetim stratejileri düşünülmeli ve komorbiditelerin tedavisi de yönetim planında yer almalıdır(73).

Son yıllarda İPF tedavisindeki en önemli gelişme iki antifibrotik etken ilacın klinik uygulamaya girmesidir. Pirfenidon ve nintedanibin İPF hastalarında hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya, akciğer fonksiyon kaybını azaltmaya ve sağkalımı iyileştirmeye yardımcı olduğu gösterilmiş ve bu iki ilaç farmakolojik tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır(75,76).

2.1.14.1. Pirfenidon

Pirfenidon, antifibrotik ve antiinflamatuvar bir ilaçtır; ancak etki mekanizması tam olarak çözülememiş olmakla birlikte TGF- β yolağını inhibe ederek, fibroblastların proliferasyonunu ve miyofibroblastlara dönüşümünü engelleyerek etki ettiği varsayılmaktadır(77,78).

Plasebo kontrollü Faz III CAPACITY ve ASCEND çalışmaları ile pirfenidonun İPF'li hastalarda FVC düşüşünde yaklaşık %50 azalma, egzersiz toleransında artış ve progresyon olmadan sağkalım süresinde uzama ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve ilaç İPF tedavisinde kullanım onayı almıştır(79,80).

Dünyada ve ülkemizde pirfenidon, $FVC \geq \%50$, $DLCO \geq \%30$ olan hafif ve orta düzeydeki İPF olgularında 2400- 2403 mg/gün dozunda kullanılmakta. Ülkemizde ilacın 267 mg tablet ve 200 mg'lık tablet formları kullanılırken, içilen tablet sayısını azaltmak üzere 801 mg, 600 mg ve 400mg'lık formları da kullanılmaya başlanmıştır. Tedaviye düşük dozla (800- 801 mg/gün) başlanıp haftalık karaciğer fonksiyon testleri ile her öğün bir tablet artırılarak, tolere edilebilen hedef doza çıkılır. Hedef doza 267 mg'lık tablet formunda; günde 3 x 3 ile, 200 mg'lık tablet formunda 4 x 3 dozaj ile ulaşılır. Hastanın tolere edebildiği etkili minimum doz ile tedaviye devam edilmesi önerilir. İlacın doz şeması, yan etkileri ve yan etki yönetimi Tablo 4'te özetlenmiştir.

Pirfenidonun en sık görülen yan etkileri; deri(%28-51; döküntü ve fotosensitivite) ve gastrointestinal sistem (%5- 36; hazımsızlık, iştahsızlık, bulantı, kusma, diyare) yan etkileridir. Baş ağrısı,baş dönmesi gibi nörolojik bulgular, halsizlik ve karaciğer toksisitesi görülebilen yan etkiler olup bu yan etkiler genelde hafif ya da orta şiddette olup ilacın kesilmesini gerektirmez. Hastalar tedavi öncesinde ilaç yan etkileri hakkında bilgilendirilmelidir(73,81).

2.1.14.2. Nintedanib

Fibrogenetik büyüme faktörlerinin gelişimine aracılık eden çoklu tirozin kinazlar için bir reseptör blokeridir, fibroblast proliferasyonunu ve ekstrasellüler matriks üretimini önler. Yapılan randomize çalışmalardan faz II TOMORROW çalışmasında FVC kaybını düşürmüş, akut atak gelişimini önlemiş,yaşam kalitesini düzeltmiştir(82).

Nintedanib, günde iki kez 150 mg'lık bir dozla (300 mg/ gün) oral olarak uygulanır. Nintedanibin en sık görülen yan etkileri ishal, mide bulantısı, iştah kaybı, karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem yan etkileri ve karaciğer fonksiyon testlerindeki artıştır. Bu yan etkiler arasında en sık karşılaşılanı diyaredir (~%62), ancak nadiren tedavinin tamamen kesilmesine sebep olur(73).

Nintedanibin %90'ından fazlası safra/feçes yoluyla metabolize edildiği için bilinen karaciğer hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır.Ağır böbrek yetersizliği olanlarda güvenli olup olmadığı bilinmediğinden kullanımı önerilmemektedir(73).Nintedanib ayrıca kanama ve kardiyovasküler olay riskinde artış ile ilişkilidir; bu sebeple tam doz antikoagülan alan ve ciddi kardiyovasküler komorbiditeleri olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır(83).

Tablo 4. İPF Tedavisinde Pirfenidon ve Nintedanib Kullanımı ve Yan Etkileri

	Pirfenidon	Nintedanib
Etki mekanizması	Bilinmiyor	Tirozin kinaz inhibitörü
Etkinlik kanıtı çalışmaları	CAPACITY ve ASCEND	TOMORROW ve INPULSIS
İlaç formu	Tablet (200, 267, 400, 600, 801 mg)	Kapsül (150 mg)
Doz titrasyonu	Haftalık aralar ile doz titrasyonu	Doz titrasyonu yok
Günlük doz	267 mg tablet ile başlayıp; • İlk hafta 3x1 • İkinci hafta 3x2 • Üçüncü hafta 3x3 *Titrasyon sonrası ilaç sayısını azaltmak için 801 mg tablet ile 3x1 olarak devam edilebilir 200 mg tablet ile başlayıp • İlk hafta 4x1 • İkinci hafta 4x2 • Üçüncü hafta 4x3 *Titrasyon sonrası ilaç sayısını azaltmak için 600 mg tablet ile 4x1 olarak devam edilebilir	150 mg kapsül Günde iki kez
Yan etkiler	Mide bulantısı, dispepsi, anoreksi, halsizlik, fotosensitivite, döküntü	İshal, mide bulantısı, iştahsızlık, karın ağrısı
Yan etkilerin yönetimi	Yavaş doz titrasyonu, yemekle birlikte alınan doz, antiemetik kullanımı, güneşten kaçınma	İshal önleyici ajanların kullanımı, geçici doz azaltma
Uyarılar	• Ağır böbrek yetersizliği (kreatinin klirensi <30 mL/dk) ve karaciğer yetersizliği olanlarda kullanılmamalı • İlaç etkileşimi (fluvoksamin, siprofloksasin, omeprazol)	• Karaciğer yetersizliği olanlarda kullanılmamalı • Tam doz antikoagülan ilaç alan hastalarda kullanılmamalı (kanama riski) • Ağır kalp ve damar hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalı

2.1.14.3. Antifibrotik Tedavinin Başlatılması ve İzlenmesinde Genel Öneriler

İPF’li hastalarda hastalığın progresyonu tahmin edilemez ve hastadan hastaya değişkenlik gösterir,ancak tüm hastalarda takiplerde akciğer fonksiyonlarında düşüş yaşanır (84). Ağır İPF hastalarında antifibrotik ilaçların kullanımını destekleyen kanıtlar azdır ve ülkemizde bu ilaçların ağır grupta kullanım endikasyonu yoktur.

Antifibrotik ilaç kullanan hastalar, tedavinin devam kararı için altı ayda bir SFT ile ölçüm yapılmalıdır.Tedavinin birinci yılı sonunda, tedavi başlangıcına göre FVC’de artış elde edilen, stabil kalan ya da %10’dan daha az kayıp gösteren olgularda tedavi başarılı kabul edilip ilaca devam edilir(85).

Antifibrotik tedavi devamı için belli bir süre yoktur. Antifibrotik tedavi altında akciğer fonksiyonlarında gerileme olan hastalarda aynı antifibrotiğe devam edilmesinin, diğer ilaca geçilmesinin ya da kombinasyon tedavisinin etkilerini değerlendirecek ileri çalışmalara ihtiyaç var(86). Antifibrotik ilaçlardan biri ile tedavi altındayken hastada istenilen yanıt alınamaması ya da ciddi yan etkiler ortaya çıkması durumunda diğer etken maddeye geçiş yapılabilir(73).

İPF'li hastalara solunum fonksiyonlarını iyileştirmek amacıyla antasit ilaçlarla tedavi önerilmemektedir. Hem İPF hem de gastro özofageal reflü hastalığı (GÖRH) olanlarda, GÖRH'na özgü kılavuzlara göre, GÖRH ile ilişkili sonuçları iyileştirmek amacıyla antasit ilaçların uygun olabileceği belirtilmiştir(5).

2.1.15.Nonfarmakolojik Tedaviler

2.1.15.1. Uzun Süreli Oksijen Tedavisi(USOT)

İstirahat hipoksemisi olan İPF hastalarında 2011 ATS/ ERS/JRS/ALAT tanı ve yönetimi kılavuzlarına göre USOT önerilir(55). İstirahat hipoksemisi olmasa da eforla satürasyonu düşen İPF hastalarında da oksijen tedavisinin dispne skorlarını azalttığı ,egzersiz kapasitesini ve dayanıklılık süresini artırdığı bildirilmiştir(87,88).

2.1.15.2 Pulmoner rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon, eğitim ve beslenme önerileri, hastalık hakkında bilgi verilmesi ve psikososyal destek İPF hastalarının yaşam kalitesini artıran destek yaklaşımlardan biridir(89).

2.1.15.3. Mekanik Ventilasyon

İnvaziv mekanik ventilasyon (İMV) uygulanan hastalarda mortalite oldukça yüksektir. İPF nedeniyle solunum yetmezliği olan hastaların çoğunluğuna mekanik ventilasyon tercih edilmemelidir. Solunum yetmezliği gelişen hastalarda önce noninvaziv mekanik ventilasyon

(NİMV) uygulanmalı, klinisyen entübasyon kararını yüksek mortalite riskini göz önünde bulundurarak hastayı dikkatle değerlendirdikten sonra karar vermelidir(13).

2.1.15.4. Akciğer Transplantasyonu

İPF progresif ve farmakolojik olarak tam kür sağlanamayan bir hastalık olduğundan , orta ve şiddetli İPF'li tüm hastalarda kontrendike bir durum yoksa akciğer nakli düşünülmelidir(90).

Transplantasyon kriterleri şunlardır (91):

- a. Altı aydan daha uzun bir sürede FVC'de $\geq\%10$ ya da DLCO $\geq\%15$ azalma,
- b. Oksijen desatürasyonu (arteriyel oksijen saturasyonu $<\%88$)
- c. 6 dakika yürüme mesafesi 50 metre azalması
- d. Altı aydan daha uzun bir sürede yürüme mesafesinin >50 metre azalması
- e. Pulmoner hipertansiyonun eklenmesi,
- f. İPF alevlenmesi, fonksiyonel kötüleşme ya da pnömotoraks nedeniyle hastaneye yatış

Klinisyen ve transplantasyon ekibi birlikte hareket etmeli; preoperatif dönemde bekleme listesindeki hastaların pulmoner rehabilitasyon, oksijen tedavisi,ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO) desteği, komorbidite ve postoperatif komplikasyonları birlikte yönetmelidirler(92).

2.1.16. İzlem Parametreleri ve Prognozu Belirleyen Parametreler

İPF ve diğer fibrotik İAH'de hastaların düzenli aralıklarla takip edilmesi, progresif hastalık varlığını saptamak ve hastalık yönetiminde kararlarımızı yönlendiren bulgulara erişim önemlidir. Takipte hangi parametrelerin hangi sıklıkta kullanılması gerektiğini öneren kanıta dayalı klinik uygulama rehberi yoktur(93).Hastada kötü prognoz göstergeleri Tablo 5'te gösterilmiştir(94,95).

Tablo 5.Hastada kötü prognoz göstergeleri

Klinik	Morfolojik	Fizyolojik
Demografik özellikler • İleri yaş (>50 yaş) • Erkek cinsiyet	HRCT • Fibrotik bulguların geniş ölçekte olması	Solunum fonksiyon testi • Düşük FVC (özellikle <%50) • Düşük DLCO (özellikle <%35) • FVC'de 6-12 ayda %10 veya daha fazla düşüş • DLCO'da 6-12 ayda %15 veya fazla düşüş • Komposit fizyolojik indeks (FEV₁, FVC ve DLCO'yu içeren karma skorlama sistemi)
Semptomlar • Nefes darlığının şiddeti • Öksürük	Cerrahi akciğer biyopsisi • Fibroblastik odakların yaygınlığı	Altı dakika yürüme testi • Kısa yürüme mesafesi (özellikle <250 m) • Yürüme mesafesinde altı ayda 50 m veya fazla azalma • Desatüre olma (SpO₂ <%90)
Fizik Muayene • Düşük beden kitle indeksi (<25 kg/m²)		
Komorbiditeler • Akciğer kanseri • Kardiyak hastalık • Pulmoner hipertansiyon		
Akut solunumsal kötüleşme • Akut alevlenme • Solunumsal nedenlerle Hastane yatışı		

Dokularda toksik, mekanik ve enfektif hasar sonucu ölü hücrelerden salınan hasarla ilişkili moleküller ve istilacı organizmalardan salınan patojen ilişkili moleküller karmaşık bir inflamatuvar yanıtı tetikler(96).Bu moleküler tetikleyiciler ; makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller ve lenfositler, doğal lenfoid hücreler, natürel killer hücreleri (NK), epitel ve endotel hücreleridir(97,98).Kombine indekslerin, sistemik inflamasyonda görevli birden fazla kan elemanını içermesi nedeniyle kronik inflamasyonu daha iyi yansıtacağı düşünülmektedir. Sistemik inflamasyonda nötrofillerin uyarılması, hem nötrofil sayısını artırır hem de trombosit yapımını uyararak IL-1 mediatörlerin serbestleşmesini sağlar (99).

Patofizyolojik olarak nötrofil ve trombosit sayısında artış olurken lenfosit sayısında düşme olur(100).Yeni bir inflamasyonla ilişkili belirteç olan sistemik immün-inflamasyon (SII) indeksi hesaplaması şu şekilde yapılır : $SII = \text{trombosit sayısı} \times \text{nötrofil} / \text{lenfosit sayısı}$ (101).SII indeksi şimdiye kadar neoplazi riski açısından değerlendirilmiş ancak İPF ile ilgili çalışmalar çok yeni ve az sayıdadır(102).Daha yüksek bir SII çoğunlukla daha kuvvetli bir inflamatuvar yanıtı ve hastaların daha zayıf bağışıklık yanıtını temsil eder(103).SII indeksin artan değerleri, kanser gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak yorumlanır(103,104).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Yerinin Tanımı

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2003 yılında hizmet vermeye başlamıştır. Hastanede 380 tescilli yatak sayısı bulunmaktadır. Göğüs Hastalıkları servisi 13 yataklıdır ve 2. basamak 6 yatak kapasiteli yoğun bakımına sahiptir.

3.2.Araştırmanın Tipi

Bu araştırma retrospektif kohort tipinde bir araştırmadır.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini 01.01.2019/01.01.2024 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran, toraks bilgisayarlı tomografide UIP paterni mevcut olup interstisyel akciğer hastalığı tanısı alan ve antifibrotik tedavi tarafımızca başlanan hastalar dahil edildi.

3.4. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

01.01.2019/01.01.2024 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran , 18 yaş üzeri, asemptomatik veya öksürük, dispne veya diğer solunumsal semptomlar ile göğüs hastalıkları polikliniğine başvurmuş, öncesinde bilinen İAH tanısı olmayan,2022 İPF ve progresif fibrozis ATS/ERS/JRS/ALAT klinik uygulama kılavuzu UIP HRCT modellerine göre radyolojik olarak UIP paterni olup tarafımızca antifibrotik tedavi başlanan hastalar araştırmaya dahil edildi .

3.5. Çalışmanın Dışlama Kriterleri

- Antifibrotik tedavi altında ilaç yan etkisinden dolayı ilaç değişimi ya da tedavisi sonlanan hastalar
- 18 yaş altı hastalar
- Belirtilen tarihlerde hastanemiz göğüs hastalıkları poliklinik başvurusu öncesinde farklı bir merkezde klinik ve radyolojik olarak İAH tanısı almış ve antifibrotik tedavi başlanmış olan hastalar, çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.6. Araştırmanın Değişkenleri

- Bağımsız değişkenler; Cinsiyet, yaş
- Bağımlı değişkenler; Radyolojik bulgu, Solunum Fonksiyon Testi, Altı Dakika Yürüme Testi, Karbonmonoksit Diffüzyon Kapasitesi,USOT gereksinimi,antifibrotik ilaç yan etkisi,komorbidite,SII indeks,mortalite

3.7. Laboratuvar Markerları

- Karaciğer Fonksiyon Testleri (aspartat aminotransferaz (AST) ,alanin aminotransferaz (ALT),bilirubin)
- Hemogram (platelet,nötrofil,lenfosit)

3.8. Radyolojik Tetkikleri

Akciğer grafisi; hastaların radyolojik değerlendirmeleri Posterio-Anterior ve lateral akciğer grafileri üzerinden yapılmış olup poliklinik hekimi tarafından uygun teknikle değerlendirilmiş ve epikriz notlarına bulgular not edilmiştir.

Bilgisayarlı tomografi; UIP paternini gördüğümüz ilk BT bulguları ve takipte progresyon açısından kontrollerde çekilen BT bulguları poliklinik hekimi tarafından uygun teknikle değerlendirilmiş ve epikriz notlarına bulgular not edilmiştir.

3.9. Solunum Fonksiyon Testi

Hastalara yapılmış olan solunum fonksiyon testleri, karbonmonoksit difüzyonu ölçümleri , 6 dakika yürüme testi değerlendirildi. Spirometrik testler ATS (American Thoracic Society) kriterlerine uygun olarak yapıldı ; test öncesi hastaya bilgi verilerek sabah kahvaltısından yaklaşık 2-4 saat sonra hasta kendini rahat hissettikten sonra dik oturur pozisyonda ve burun kısıpacı kullanılarak usulüne uygun şekilde yapıldı. Ölçümler sonucunda FEV1/FVC % 70'in altında ise obstrüktif tipte bozukluk, FEV1/FVC oranı normal veya yüksek iken FVC %80'in altında ise restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu var olarak kabul edildi.

DLCO değerlendirmesinde ise beklenen yüzde 140'ın üzerinde olduğunda 'yüksek' , 81-140 arasında 'normal', 76-80 arasındayken 'sınırdaki düşük', 61-75 arasındayken 'hafif derecede düşük', 41-60 arasındayken 'orta derecede düşük', 40'ın altındayken 'ileri derece düşük' olarak değerlendirildi.

3.10. Verilerin Toplanması

Araştırmanın verileri, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan araştırma görevlisi doktor tarafından, retrospektif olarak, hastane bilgi yönetim sistemi veri tabanından J84,J84.1,J84.9 tanı kodları ile ve hasta dosyalarından taranarak bulundu.

Hastaların dosyalarından yaşları, cinsiyetleri, başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları ,ek hastalıkları, sigara kullanımları, meslekleri, çeşitli maruziyetleri ile ilgili bilgiler kaydedildi. SII şu şekilde hesaplandı: $SII = \text{trombositler} \times \text{nötrofiller/lenfositler}$, veriler

herhangi bir tedaviden önce, kabul sırasında hastaların veri çizelgelerinden elde edildi. 5 yıllık tedavi sonrası SII indeksleri yine hasta verisinden temin edildi . Tarafımızca antifibrotik tedavi başlanıp takibimizde kalan hastalara ilaç yan etkisi değerlendirme amaçlı düzenli aralıklarla KCFT (Karaciğer Fonksiyon Testi) ve biyokimya değerleri kontrol edildi. Takibimizde kalmış olan hastalara uygulanan tedaviler, tedavi yanıtları, semptomlardaki değişiklikler ,tanı sonrası sağkalım süreleri ve yaşam kaliteleri değerlendirilerek not alındı. Hastaların ölüm bilgilerine Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sisteminden ulaşıldı.

3.11. Araştırma Etiği ve İzinler

Araştırma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 09/10/2024 tarihli toplantısında 2024/250 protokol numarası ile etik onay alınmıştır. Ayrıca araştırmanın yapılabilmesi için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliğinden izin alınmıştır.

3.12. İstatiksel Analiz

Araştırmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences, version 25) istatistik programı kullanıldı. Normal dağılım Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortanca,minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma ile gösterildi.Kategorik değişkenlersayı ve yüzde olarak verildi. Sürekli değişkenlerdeiki bağımsız grubun karşılaştırılmasında veriler normal dağılım göstermediğinden Mann Whitney U testi kullanıldı. Araştırmada yer alan sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon(Korelasyon katsayısı:0-0.20, zayıf korelasyon; 0.21-0.40, düşük/orta korelasyon; 0.41-0.60, orta korelasyon; 0.61-0.80, önemli/güçlü korelasyon ve 0.81-1.0, mükemmele yakın korelasyon) analizi kullanılarak değerlendirildi. Hastaların başlangıçta ve sonda ölçülen sistemik inflamasyon indeksi ve diğer laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında Paired t

testi ve Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.13. Araştırmanın Kısıtlılıkları

- Tek merkezli çalışma olması
- Belirlenen kriterlere sahip olan hasta sayısının az olması
- Çalışma devam ederken bazı hastaların kaybı 5 yıllık takipteki değerlendirmeyi etkilemiştir.



4.BULGULAR

Çalışmaya BT’de UIP paterni olan toplam 40 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilenlerin yaş ortalaması 68,2 , ortalanca yaşı 69 olarak hesaplandı. Hastaların %82,5’i erkekti

Tablo 6. Hastaların Yaşları

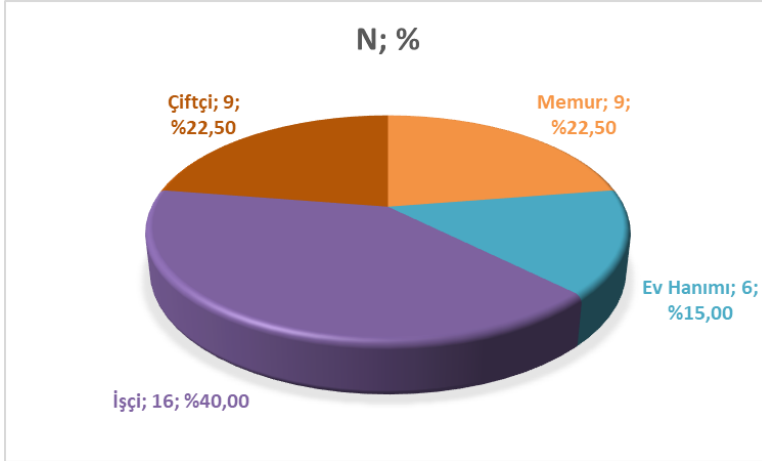
	Ortanca (Minimum- maksimum)	Ortalama±standart sapma
Yaş	69 (54-81)	68,2±7,19

Hastaların %20’sinde mortalite saptandı. %60’ında antifibrotik ilaç olarak pirfenidon, %40’ında nintedanib tercih edildi.

Tablo 7. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

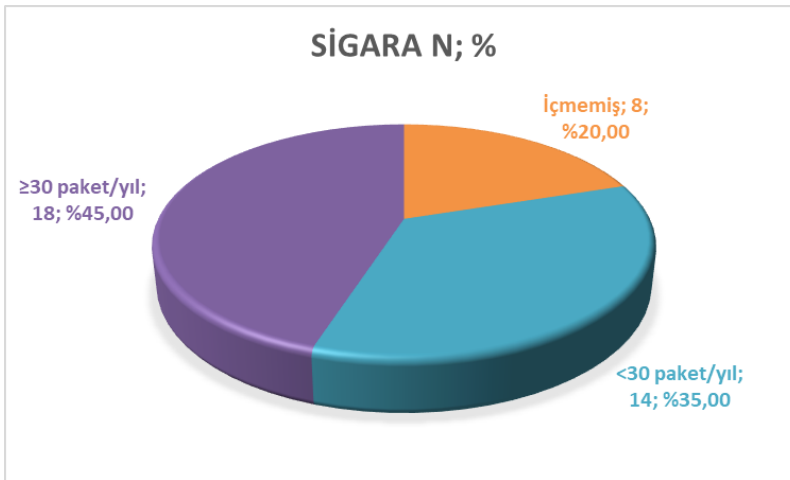
		N (%)
Cinsiyet	Kadın	7 (17,5)
	Erkek	33 (82,5)
Mortalite	Var	8 (20)
	Yok	32 (80)
Antifibrotik ilaç	Pirfenidon	24 (60)
	Nintedanip	16 (40)

Çalışmaya dahil edilenlerin %40'ı işçi, %22,50'si memur, %22,50'si çiftçi, %15'i ev hanımıydı. hastaların %62.5'unun İAH için risk faktörü olduğu bilinen mesleksel maruziyeti mevcuttu.



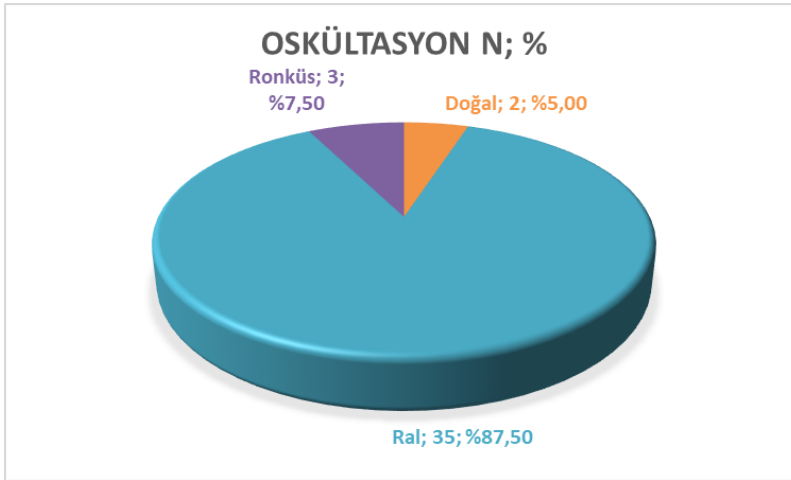
Şekil 5. Hastaların Meslekleri

Hastaların %20'si nonsmoker, %45'i ≥ 30 paket/yıl üzerinde, %14'ü 30 paket/yıl altında sigara tüketmişti.



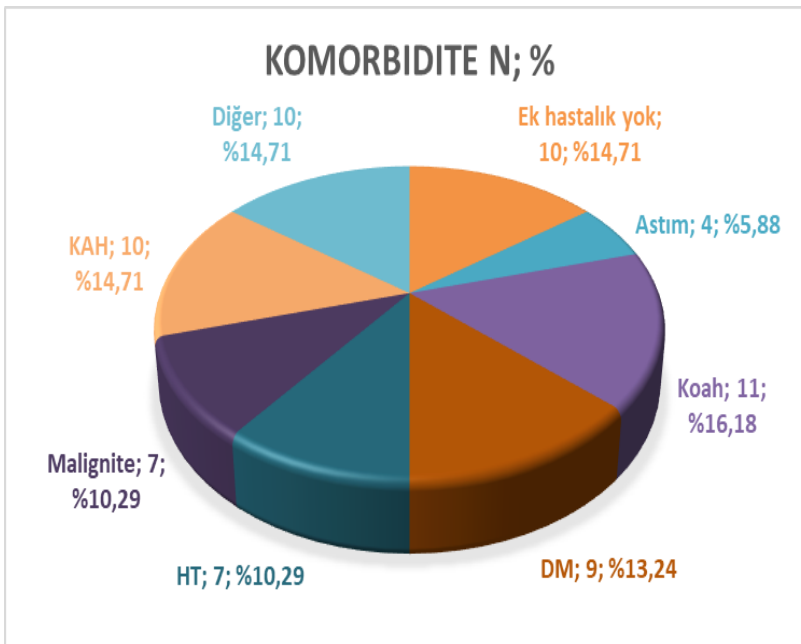
Şekil 6. Hastaların Sigara İçme Özellikleri

Çalışmaya dahil edilenlerin %87,5'inde dinlemekle ral, %7,5'inde ronküs duyulurken %5'inin doğal olarak değerlendirildi.



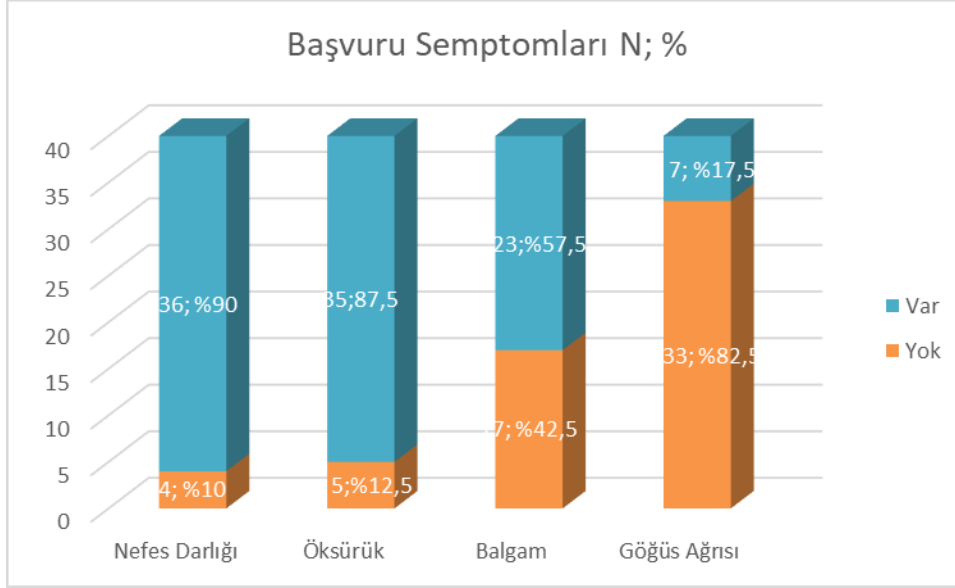
Şekil 7. Hastaların Oskültasyon Bulguları

Hastaların komorbiditeleri değerlendirildiğinde %16,18'inde koah, %14,71'inde koroner arter hastalığı, %13,24'ünde diyabet, %10,29'unda hipertansiyon ve malignite olduğu belirlendi.



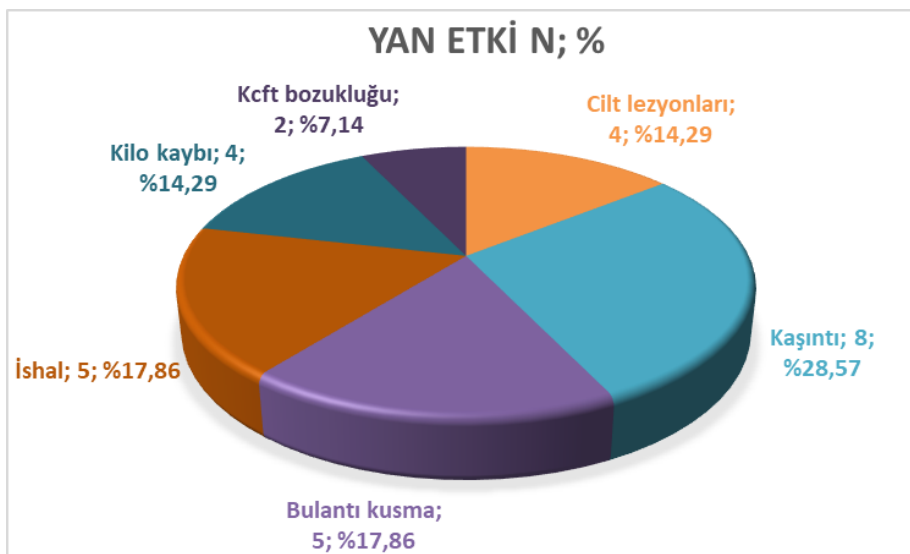
Şekil 8. Hastaların Komorbidite Durumları

Hastaların başvuru semptomları değerlendirildi. %90'ında nefes darlığı, %87,5'inde öksürük %57,5'inde balgam, %17,5'inde göğüs ağrısı, olduğu gözlemlendi.



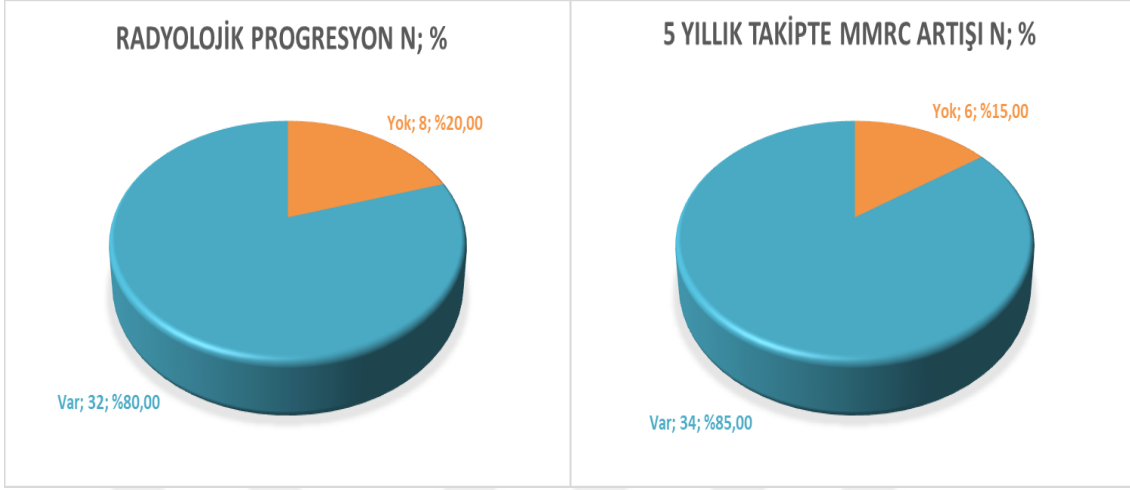
Şekil 9. Hastaların Başvuru Semptomları

Hastaların %60'ında antifibrotik ilaç olarak Pirfenidon, %40'ında Nintedanip tercih edildi. Hastaların %67,5'inde yan etki görüldüğü tespit edildi. Hastaların yan etkileri değerlendirildiğinde; sık görülen yan etkiler sırasıyla kaşıntı (%28,57), bulantı-kusma (%17,86), ishal (%17,86), cilt lezyonları(%14,29), kilo kaybı (%14,29) olarak değerlendirildi.



Şekil 10. Antifibrotik İlaç Yan Etkileri

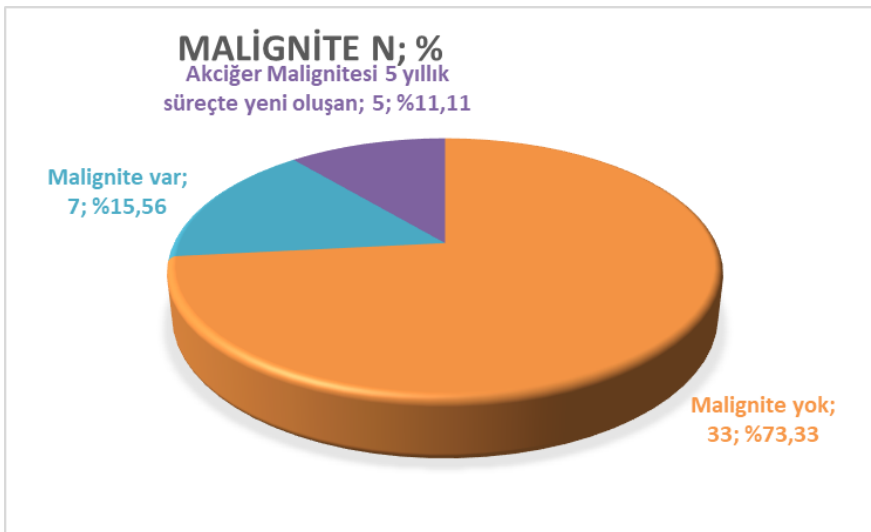
Çalışmaya dahil edilenlerin %80'inde radyolojik progresyon,%85'inde Modified Medical Research Council (MMRC) artışı tespit edildi. %20'sinde mortalite saptandı. Hastaların %32,5'unda 5 yıllık süreçte USOT gereksinimi olduğu belirlendi.



Şekil 11. Radyolojik Progresyon

Şekil 12. MMRC Artışı

40 hastanın 8'i mortal seyretmiş olup bunların 3'ünde eşlik eden malignitesi mevcut. Hastaların %73,33'ünde malignite yokken (n=33), %15,56'sında malignite var (n=7), %11,11'inde (n=5) ise 5 yıllık süreçte yeni oluşan akciğer malignitesi tespit edildi.



Şekil 13. Hastaların Malignite Durumları

Hastaların yaş grubuyla mortalite sıklıkları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 8. Hastaların Yaş Grubuyla Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması

		Mortalite		
		Var	Yok	P
		N (%)	N (%)	
Yaş Grubu	60 yaş ve altı	3 (50)	3 (50)	^a 0,082
	60 yaş üstü	5 (14,71)	29 (85,29)	

^aFisher's Exact

Mortalite saptanan hastaların 6 DYT mesafe değişim ortalaması -%28,36, ortanca değeri ise -%24,41 olarak bulundu.

Tablo 9. Katılımcılardan Mortalite Saptananların 6 DYT Mesafe Değişimleri

	Ortanca (Minimum- maksimum)	Ortalama±standart sapma
6 DYT Mesafe Değişimi (%)	-24,41 (-57,14--15,79)	-28,36±13,49

Hastaların 5 yılda DLCO değişim ortalaması -%21,51, ortanca değeri ise -%19,76 olarak bulundu.

Tablo 10. Hastaların DLCO Değişimleri

	Ortanca (Minimum- maksimum)	Ortalama±standart sapma
DLCO Değişimi (%)	-19,76 (-42,31--1,43)	-21,51±10,74

Hastaların mortalite durumuyla FVC değişim oranları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 11. Hastaların Mortalite durumuyla FVC Değişimlerinin Karşılaştırılması

		FVC Değişimi (%)		P
		Ortanca (Minimum-maksimum)	Ortalama±standart sapma	
Mortalite	Var	-18,96 (-32,69--10,53)	-20,71±7,52	^a 0,176
	Yok	-14,68 (-48,72--1,12)	-16,87±12,14	

^aMann Whitney U

Hastaların cinsiyet ve kullanılan antifibrotik ilaç değişkenleriyle mortalite sıklıkları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 12. Hastaların Cinsiyet, Antifibrotik İlaç Özellikleriyle Mortalitelerinin Karşılaştırılması

		Mortalite		P
		Var	Yok	
		N (%)	N (%)	
Cinsiyet	Kadın	1 (14,29)	6 (85,71)	^a 1,00
	Erkek	7 (21,21)	26 (78,79)	
Antifibrotik ilaç	Pirfenidon	6 (25)	18 (75)	^a 0,439
	Nintedanip	2 (12,5)	14 (87,5)	

^aFisher's Exact

Hastaların antifibrotik ilaç değişkenliği ile FVC değişimleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 23. İki Antifibrotik İlacın hastalarda FVC Değişimlerinin Karşılaştırılması

	Antifibrotik İlaç		
	Ortanca(Minimum-maksimum)	Ortalama±standart sapma	p
FVC Değişimi Pirfenidon (%)	-16,23 (-42,86--1,12)	-16,33±9,85	^a 0,525
Nintedanip	-17,19 (-48,72--4,41)	-19,59±13,48	

^aMann Whitney U

6 DYT sonrası SpO₂'de 5 birimden fazla düşüş yaşanması durumuyla mortalite sıklıkları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 14. Hastaların 6 DYT Sonrası SpO₂'de Düşüş Durumuyla Mortalitelerinin Karşılaştırılması

		Mortalite		P
		Var	Yok	
		N (%)	N (%)	
6 DYT Sonrası SpO ₂ 'de 5 Birimden Fazla Düşüş	Yok	3 (11,54)	23 (88,46)	^a 0,102
	Var	5 (35,71)	9 (64,29)	

^aFisher's Exact

Çalışmaya dahil edilen hastaların antifibrotik ilaç başlangıcındaki SII (sistemik inflamasyon indeksi) değeri 5. yıl ya da son ölçümündeki (exitus olmadan önceki son değer) değeriyle karşılaştırıldığında 27 hastanın değerinde artış 13 hastanın değerinde ise düşüş olduğu gözlemlendi. Son ölçümün istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Tablo 15. Hastaların İlk ve Son SII Değerlerinin Karşılaştırılması

	Ortanca (Minimum- maksimum)	Ortalama±stand art sapma	P
SII (5. yıl ya da exitus zamanında)	794,32 (156,07-3372,26)	1146,21±899,76	^a0,01*
SII (Antifibrotik ilaç başlangıcı)	532,61 (205,77-5178,95)	747,33±836,03	

^aWilcoxon işaretli sıralar testi, * $p<0,05$

Hastaların SII değişim ortalaması %94,72, ortanca değeri ise %50,2 olarak bulundu.

Tablo 16. Hastaların SII Değişimleri

	Ortanca (Minimum- maksimum)	Ortalama±stand art sapma
SII Değişimi (%)	50,2 (-70,78-573,68)	94,72±156,24

Hastaların yaşları DLCO ve FVC değişim değerleriyle SII değişim değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 17. Hastaların Yaş, DLCO ve FVC Değişimleriyle SII Değişimlerinin Karşılaştırılması

		SII Değişimi (%)
Yaş	R	-0,166
	P	0,305
	N	40
DLCO Değişimi (%)	R	-0,078
	P	0,633
	N	40
FVC Değişimi (%)	R	-0,224
	P	0,164
	N	40

Spearman korelasyon analizi

Hastaların mortalite sıklıklarıyla antifibrotik ilaç başlangıcındaki SII değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 18. Hastaların Mortalite Sıklıklarıyla Antifibrotik ilaç başlangıcında SII Değerlerinin Karşılaştırılması

		SII (Antifibrotik ilaç başlangıcı)		
		Ortanca (Minimum-maksimum)	Ortalama±standart sapma	P
Mortalite	Var	530,89 (285,86-5178,95)	1090,44±1658,71	^a 0,973
	Yok	534,09 (205,77-2400)	661,55±469,13	

^aMann Whitney U

Hastaların antifibrotik ilaç başlangıcında ve 5. yıl ya da exitus olmadan önceki stabil zamanında platelet ve lenfosit sayılarında istatistiksel anlamlı düzeyde değişim gözlenmedi ($p>0,05$). 30 hastanın son nötrofil ölçümü ilk ölçümünden yüksekken 10 hastanın düşük olduğu belirlendi. İlk ve son ölçüm arasında nötrofil değerleri açısından istatistiksel anlamlı düzeyde fark mevcuttu ($p<0,001$).

Tablo 19. Hastaların İlk ve Son Platelet, Nötrofil ve Lenfosit Değerlerinin Karşılaştırılması

	Ortanca (Minimum- maksimum)	Ortalama±standart sapma	P
Plt ($10^3/\mu\text{l}$) /5. yıl	249,5 (71-430)	246,23±91,35	^a 0,820
Plt ($10^3/\mu\text{l}$) /0.yıl	247,5 (151-357)	248,75±49,56	
Nötrofil ($10^3/\mu\text{l}$) /5. yıl	6,23 (3,15-23,59)	7,91±4,83	^b <0,001*
Nötrofil ($10^3/\mu\text{l}$) /0.yıl	4,6 (1,73-9,67)	5,23±2,1	
Lenfosit ($10^3/\mu\text{l}$) /5. yıl	1,94 (0,57-4,67)	2,02±0,87	
Lenfosit ($10^3/\mu\text{l}$) /0.yıl	2,21 (0,38-4,6)	2,27±0,95	^b 0,143

^aPaired t test, * $p<0,001$

^bWilcoxon işaretli sıralar testi

4.TARTIŞMA

İdiyopatik pulmoner fibrozis; etyolojisi saptanmayan, sıklıkla yaşlı erişkinde ortaya çıkan, histopatolojik veya radyolojik olarak olağan interstisyel pnömoni paterni ile karakterize, kronik progresif fibrotik bir akciğer hastalığıdır(13). İnterstisyel pnömonilerin hastalık değil de histolojik paternler olarak tanımlandığının bilinmesi önemli.Bu paternlerden her biri idiyopatik bir klinik sendromun sonucu olabilir ya da spesifik bir hastalıkla birlikte olabilir . Ne var ki, birçok farklı hastalık YRBT 'de ve patolojide UIP paternine sahip olabilir.Eğer idiyopatik ise ,UIP'nin İPF'yi temsil ettiği düşünülür(14). Çalışmamızda, kliniğimizde YRBT'de UIP paterni olan ve tarafımızca antifibrotik ilaç tedavisi başlanan 40 hastanın takipte kullanılan parametrelerini ve progreslerini değerlendirdik.

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 68.2 yıl olarak saptanmış olup, %82.5'u erkek idi.TTD'nin “Olağan İnterstisyel Pnömoni-UIP” Kayıt Çalışması'nda 129 İPF tanısı almış hasta değerlendirilmiş, yaş ortalaması 66.2 ± 8.4 yıl olarak hesaplanmıştır.Bu olguların sadece %4.7'si 50 yaşın altında, %82.9'u ise 60 yaşın üstündedir. Olguların %83.7'si erkek olup, erkek/kadın oranı 5.14'tür. 50 yaşın altında hiç kadın hasta saptanmamıştır(105). Çalışmamızdaki hastaların yaş ve cinsiyet oranları literatürlerle benzerdi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda 30 paket-yıl ve üzerinde sigara içenlerin oranı %45 olarak saptanmıştır. Çevresel faktörler arasında sigara dumanının genetik olarak yatkın insanlarda alveol epiteline zarar vererek İPF gelişmesine sebep olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (31). Ayrıca sigara içenlerde ya da daha önce içme öyküsü olanlarda İPF gelişme riski hem yüksek hem de prognoz hiç sigara içmemişlere göre daha kötüdür(32,33).İPF tanılı hastalarda % 41-83 arasında değişen sigara içme prevalansı saptanmıştır. Sigara dumanına in vitro olarak maruz kalan alveolar epitel hücreler,fibroblast benzeri bir fenotipe sahip olur(34). Çalışmamızdaki

hastaların sigara kullanım sıklığı ve miktarı literatürle uyumluydu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Çalışmaya dahil edilenlerin %40'ı işçi, %22,50'si memur, %22,50'si çiftçi, %15'i ev hanımıydı. Hastaların %62.5'unun İAH için risk faktörü olduğu bilinen mesleksel maruziyeti mevcuttu. Amerika'da yapılan vaka-kontrol çalışmasında; tarım, hayvancılık, kuaförlük, kuş yetiştiriciliği, taş kesme-parlatma gibi metal tozu ile bitkisel toza maruz kalınan çeşitli meslek grupları İPF ile ilişkili tanımlanmıştır(39).

Hastaların komorbiditeleri değerlendirildiğinde %16,18'inde koah, %14,71'inde koroner arter hastalığı, %13,24'ünde diyabet, %10,29'unda hipertansiyon ve malignite olduğu belirlenmiş olup %85,29'unda en az bir komorbidite saptandı. Raghu ve ark. (2015) 1990'dan 2015'e kadar 126 çalışmayı değerlendirdikleri literatür taramasında, İPF ile ilişkili komorbiditeler; pulmoner hipertansiyon %34, kronik obstrüktif akciğer hastalığı %18, akciğer kanseri %15, obstrüktif uyku apnesi %6, pulmoner emboli %2, kardiyovasküler hastalık %27, metabolik hastalık %24 olarak tespit edilmiştir(106). Çalışmamız literatür ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların başvuru semptomları değerlendirildiğinde %90'ında nefes darlığı, %87,5'inde öksürük, %57,5'inde balgam, %17,5'inde göğüs ağrısı olduğu gözlemlendi. İPF kronik progresif bir hastalık olup semptomlar zaman içerisinde ortaya çıkar(50). TURK-UIP çalışmasında da İPF tanılı olgularda en sık görülen semptomlar dispne (%85.3) ve öksürük (%80) olarak saptanmıştır(107). Çalışmamızda da en sık görülen semptomlar nefes darlığı ve öksürük olarak tespit edilmiş olup literatürle benzerdir.

Çalışmaya dahil edilenlerin %87,5'inde dinlemekle ral, %7,5'inde ronküs duyulurken %5'i doğal olarak değerlendirildi. Her ne kadar İPF'ye özgü olmasa da, velcro çıtırtıları erken tanı için önemli fizik muayene bulgularından biridir ve genellikle İPF kesin tanısı konmadan çok önce mevcuttur(108).

Son yıllarda İPF tedavisindeki en önemli gelişme iki antifibrotik etken ilacın klinik uygulamaya girmesidir. Pirfenidon ve nintedanibin İPF hastalarında hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya, akciğer fonksiyon kaybını azaltmaya ve sağkalımı iyileştirmeye yardımcı olduğu gösterilmiş ve bu iki ilaç farmakolojik tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır(75,76).

Plasebo kontrollü Faz III CAPACITY ve ASCEND çalışmaları ile pirfenidonun İPF'li hastalarda FVC düşüşünde yaklaşık %50 azalma, egzersiz toleransında artış ve progresyon olmadan sağkalım süresinde uzama ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve ilaç İPF tedavisinde kullanım onayı almıştır(79,80).Çalışmamıza plasebo grubu; tedavi almamış hastalar dahil edilmediğinden bu açıdan değerlendirilememiştir.Nintedanib için yapılan randomize çalışmalardan faz II TOMORROW çalışmasında FVC kaybını düşürmüş, akut atak gelişimini önlemiş,yaşam kalitesinde düzelme sağladığı gösterilmiştir(82).

Çalışmamızda 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzu rehberliğinde, hastaların %60'ına (n=24) pirfenidon, %40'ına (n=16) nintedanib tedavisi başlanmıştır . Pirfenidon kullananlarda 5 yıllık süreçte ortalama FVC'de %-16.33, nintedanibte %-19.59 azalma görülmüş olup iki ilacın da FVC'deki azalmaya etkisinin benzer olduğunun söyleyebiliriz.Pirfenidon kullananlarda %25, nintedanib kullananlarda %12.5 mortalite saptanmış olup pirfenidon kullananlarda mortalite yüzdesi daha fazla olmakla birlikte her iki antifibrotik ilaç değişkenleriyle mortalite sıklıkları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Pirfenidon tedavisi alan gruptaki hastalarda mortalite görülme sıklığı nintedanib tedavisi alan gruba göre daha yüksek tespit edilmiş. Bu da çalışmamızda pirfenidon tedavisi alan grupta başlangıç radyolojik tutulumun daha fazla olabileceği sorusunu akla getirmiştir. Benzer radyolojik yaygınlıkta tutulumu olan hastalarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.Pirfenidon ve nintedanib ile daha fazla korunmuş ve daha az korunmuş akciğer fonksiyonuna sahip hastaları karşılaştıran klinik araştırmalar, başlangıç FVC değerlerine bakılmaksızın tüm hastalarda benzer akciğer fonksiyonu kaybı ve her iki grupta da antifibrotik ilaçların benzer

etki ettiği gösterilmiştir(109,110).Bu veriler ışığında bulgularımızın literatür ile benzerlik gösterdiğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızda hastaların %67.5'inde yan etki görüldüğü tespit edildi. Görülen yan etkiler değerlendirildiğinde; sık görülen yan etkiler sırasıyla kaşıntı (%28.57), bulantı-kusma (%17.86), ishal (%17.86), cilt lezyonları (%14.29), kilo kaybı (%14.29) olarak görüldü.Pirfenidonun en sık görülen yan etkileri; deri(%28-51; döküntü ve fotosensitivite) ve gastrointestinal sistem (%5- 36; hazımsızlık, iştahsızlık, bulantı, kusma, diyare) ; nintedanibin en sık görülen yan etkileri ishal, mide bulantısı, iştah kaybı, karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem yan etkileri ve karaciğer fonksiyon testlerindeki artıştır(73,81). Çalışmamız literatür ile benzerlik göstermektedir.

40 hastanın 8'i mortal seyretmiş olup bunların 3'ünde eşlik eden malignitesi mevcut.Hastaların %73,33'ünde malignite yokken(n=33), %15,56'sında malignite var(n=7), %11,11'inde(n=5) ise 5 yıllık süreçte yeni oluşan akciğer malignitesi tespit edildi.2022 yılında Avrupa'da çok merkezli retrospektif yapılan bir çalışmada 7 Avrupa ülkesinde 3.178 İPF hastası üzerinde yapılan bu çalışmada, hastaların %10,2'sinde akciğer kanseri geliştiği saptanmıştır.İPF tanısından sonraki 10 yıl içinde, hayatta kalan hastaların %26,6'sında akciğer kanseri teşhis edilmiştir(111).

Çalışmamızda mortal seyredenlerin 5 yıldaki FVC kaybı ortalama %-20.71 ,mortal seyretmeyenlerde %-16.87 olarak hesaplanmıştır. Hastaların DLCO kaybı ortalaması -%21.51, ortanca değeri ise -%19.76 olarak bulundu. Ocak 2010 ile Aralık 2020 arasında üçüncü basamak bir hastanede yeni İPF tanısı konulan 319 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada tanıdan sonraki ilk yıl boyunca, FVC ve DLCO'da sırasıyla 101 (%31,7) ve 64 (%20,1) hastada önemli düşüşler gözlenmiş(112).Bizim çalışmamızda da FVC ve DLCO'da anlamlı düşüş saptanmış olup mortal seyredenlerin FVC kaybının daha fazla olduğunu görüyoruz.Bununla birlikte FVC kaybı ve mortalite arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) .

5 yılda 6 DYT sonrası SpO₂'de 5 birimden fazla düşüş olmayanlar ile mortalite saptanmayan hasta yüzdesi en fazla olup %88.46'dır. Saturasyonda düşüş saptanan 14 hastanın 5'i ise mortal seyretmiş. Mortalite saptanan hastaların 5 yılda 6 DYT'inde yürünen mesafedeki azalma -%28,36 olarak hesaplanmıştır. 2024 yılında yayımlanan bir çalışmada, 6DYT sırasında en düşük SpO₂ değeri %86'nın altında olan İPF hastalarının 2 yıllık sağkalım oranının %37,1 olduğu, %86 ve üzeri olanların ise %80,0 olduğu bildirilmiştir(113).Bizim çalışmamızdaki verilerle de 6 DYT sırasında desaturasyonun artması ve yürüne mesafesindeki azalma,bu hastalarda artmış mortalite riski ile ilişkilidir şeklinde yorumlayabiliriz.

Hastaların antifibrotik ilaç başlangıcında ve 5. yıl ya da exitus olmadan önceki stabil zamanında platelet ve lenfosit sayılarında istatistiksel anlamlı düzeyde değişim gözlenmedi ($p>0,05$). 30 hastanın son nötrofil ölçümü ilk ölçümünden yüksekken 10 hastanın düşük olduğu belirlendi. İlk ve son ölçüm arasında nötrofil değerleri açısından istatistiksel anlamlı düzeyde fark mevcuttu ($p<0,001$). 1 Ocak 2016-1 Ocak 2023 tarihleri arasında İstanbul'da İPF tanısı almış 155 hasta retrospektif olarak incelenmiş , bazal nötrofil sayısının fonksiyonel parametrelerle negatif korelasyon gösterdiğini ve hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu sonucuna varmışlar.Nötrofilleri artan kişilerde ölüm oranı daha yüksek saptanmış(114).Bizim çalışmamızda da benzer sonuç görülmüştür ve nötrofilin hastalığın gidişatı hakkında belirleyici rolü olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ilk ve son ölçüm SII (sistemik inflamasyon indeksi) değeriyle karşılaştırıldığında 27 hastanın değerinde artış , 13 hastanın değerinde ise düşüş olduğu gözlemlendi.Antifibrotik ilaç başlangıcında(yeni tanı) SII indeks medyan değeri 532.61 iken 5 yıllık zaman zarfında 794.32 hesaplanmıştır.Son ölçümün istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$).Son ölçümün hastalığın ilerleyici doğasıyla uyumlu bir inflamatuvar yanıtı yansıttığını düşünüyoruz.SII indeksi şimdiye kadar neoplazi riski açısından değerlendirilmiş ancak İPF ile ilgili çalışmalar çok yeni ve az

sayıdadır(102).Retrospektif olarak tasarlanan 2005-2023 yılları arasında radyolojik olarak UIP paterni saptanan hastalarda yapılan bir çalışmada SII değerinin İPF hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüş ve İPF hastalarında mortalitenin bağımsız göstergesi olabileceği gösterilmiştir(115). Ancak, SII için henüz evrensel olarak kabul edilmiş bir referans aralık bulunmamakta olup, çalışmalarda genellikle sağlıklı bireylerde 150–700 arası değerlerin normal kabul edildiği görülmektedir. Bu bağlamda çalışmamızda 5 yıl sonunda ulaşılan 794.32’lik medyan değer, artmış sistemik inflamasyonu işaret etmektedir. Bu biyobelirtecın zaman içindeki değişimi yoluyla prognostik bilgi sağlanabilir ve kolay ulaşılabilir olması avantajdır.Daha büyük hasta örneklerinde yapılacak sonraki çalışmalara emsal olabilecek çalışmalardan biri olduğunu düşünüyoruz.

5.SONUÇ

Bu tez çalışmasında , bilgisayarlı tomografide UİP paterni olan hastaların klinik ve fonksiyonel parametrelerini , bu parametreler ile hastalığın progresyonu arasındaki ilişkiyi , tedavide kullanılan iki antifibrotik ilacın (nintedanib ve pirfenidon) hastalığın gidişatına olan etkisini karşılaştırmıştır.

Çalışma kapsamında BT’de UİP paterni olan 40 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 68.2 olup %82.5’u (n=33) erkek, 30 paket-yıl ve üzerinde sigara içenlerin oranı %45’ti. Hastalarının %85,29’unda en az bir komorbidite saptanmış olup en sık KOAH görülmüştür. Fizik muayene bakılarında en sık ral duyulmuş olup en sık semptom nefes darlığı ve öksürüktür. Hastaların %67.5’inde antifibrotik ilaç yan etkisi görülürken en sık yan etkiler ; kaşıntı ,bulantı-kusma ,ishal ,ciltte lezyon ,kilo kaybı olarak sıralanmıştır.

Çalışmaya dahil edilenlerin %80’inde radyolojik progresyon,%85’inde MMRC artışı oldu.Hastaların %32,5’unda 5 yıllık süreçte USOT gereksinimi oldu. Hastaların %73,33’ünde malignite yokken, %15,56’sında malignite var, %11,11’inde ise 5 yıllık süreçte yeni oluşan akciğer malignitesi tespit edildi.40 hastanın 8’i mortal seyretmiş olup bunların 3’ünde eşlik eden malignitesi de mevcut saptandı.

Mortal seyredenlerin 5 yıldaki FVC kaybı %-20.71, mortal seyretmeyenlerde %-16.87 olarak hesaplandı. DLCO kaybı ortalaması 5 yılda -%21.51 azalma izlendi. Mortalite saptanan hastaların 5 yılda 6 DYT’inde yürünen mesafedeki azalma -%28,36 saptandı.6 DYT’inde SPO2’deki düşüş 5 birimden fazla olanların %35.71’i mortal seyretti.

30 hastanın son nötrofil ölçümü ilk ölçümünden yüksekken 10 hastanın düşük olduğu belirlendi. İlk ve son ölçüm arasında nötrofil değerleri açısından istatistiksel anlamlı düzeyde fark mevcuttu ($p<0,001$).Antifibrotik ilaç başlangıcında (yeni tanı) SII indeks medyan değeri

532.61 iken 5 yıllık zaman zarfında 794.32 hesaplanmıştır. Son ölçümün istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Sonuç olarak, UIP paterni gösteren hastalarda hem fonksiyonel hem radyolojik ilerleme sıklığı ve antifibrotik tedaviye rağmen belirgin morbidite ve mortalite oranları mevcuttur. Semptomlardaki artış, FVC, DLCO ve 6 DYT değerlerinde düşüş, oksijen desaturasyonu ve inflamatuvar belirteçlerdeki artış, hastalık progresyonu ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Klinik ve radyolojik progresyon görülme oranı açısından pirfenidon ve nintedanib alan iki grup arasında benzerlik görülmektedir. SII indeksini, daha kötü fonksiyonel statüye sahip hastaların belirlenmesinde yararlı bilgiler sağlayabilir, ancak uzun vadeli takipte biyobelirteç olarak prognostik değerlerini belirlemek için çok merkezli, prospektif klinik çalışmalar gereklidir.

6.KAYNAKÇA

- 1) Harari S, Caminati A. Update on diffuse parenchymal lung disease. *European Respiratory Review* 2010; 19: 97-108.
- 2) Eickelberg O, Selman M. Update in diffuse parenchymal lung disease 2009. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010; 181: 883-8.
- 3) Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King Jr 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. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013; 188: 733-48
- 4) Cottin V, Valenzuela C. Diagnostic approach of fibrosing interstitial lung diseases of unknown origin. *La Presse Médicale* 49(2):104021.
- 5) Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(9):e18-e47.
- 6) Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis--a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. *BMC Pulm Med*, 2013; 13:53.
- 7) Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, et al. Increasing global mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the twenty-first century. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:1176–85.

- 8) Mannino DM, Etzel RA, Gibson Parrish R. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979-1991:An analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1548–52.
- 9) Hoyer N, Prior TS, Bendstrup E, Shaker SB. Diagnostic delay in IPF impacts progression-free survival, quality of life and hospitalisation rates. *BMJ Open Resp Res* 2022;9:e001276.
- 10) Sgalla G, Iovene B, Calvello M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis:pathogenesis and management. *Respiratory Research* 2018;19:32-50.
- 11) Mei G, Liu Z, Zuo H, Yang Z, Qu J. Idiopathic fibrosis: An update on Pathogenesis. *Front Pharmacol* 2022;12.
- 12) Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(9):e18-e47.
- 13) 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: 788-824
- 14) Yüksek Çözünürlüklü Akciğer BT-Temeller /Brett M.Elicker ve W.Richard Webb
- 15) 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: 277-304.
- 16) Okumuş NG, Bingöl Z. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) ve Progresif Pulmoner Fibrozis (PPF) Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. 2023.

- 17) Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J* 2015;46:795-806.
- 18) Iommi M, Bonifazi M, Faragalli A, et al. Occurrence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Italy: Latest Evidence from Real-World Data. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(5):2510.
- 19) Navaratnam V, Fleming KM, West J, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax* 2011;66:42–7.
- 20) Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J* 2013; 8:55-62.
- 21) Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, et al; Turkish Interstitial Lung Diseases Group. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J* 2013; 8: 55-62
- 22) Musellim B, Mogulkoc N, Uzun O, et al. Evaluation of Patients with Fibrotic Interstitial Lung Disease: Preliminary results from the Turk-UIP Study. *Turk Thorac J* 2021 Mar;22(2):102-9.
- 23) Sgalla G, Iovene B, Calvello M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respiratory Research* 2018;19:32-50.
- 24) Mei G, Liu Z, Zuo H, Yang Z, Qu J. Idiopathic fibrosis: An update on Pathogenesis. *Front Pharmacol* 2022;12.
- 25) Nalysnyk L, Cid-Rufaza J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012;21:355-61.
- 26) Maffessanti M, Dalpiaz G. Diffuse lung diseases; clinical features, pathology, HRCT. 1st ed. Milan, Springer-Verlag, 2006;66-70.

- 27) Moore C, Blumhagen RZ, Yang IV, et al. Resequencing Study Confirms that 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.
- 28) Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res* 2018; 19: 32.
- 29) Jo HE, Glaspole I, Grainge C, Goh N, Hopkins PM, Moodley Y, Reynolds PN, Chapman S, Walters EH, Zappala C. Baseline characteristics of 72 idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur Respir J* 2017, 49(2).
- 30) Ekstrom M, Gustafson T, Boman K, Nilsson K, Tornling G, Murgia N, Toren K: Effects of smoking, gender and occupational exposure on the risk of severe pulmonary fibrosis: a populationbased case-control study. *BMJ Open* 2014, 4(1):e004018.
- 31) Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:242-8.
- 32) Pardo A, Selman M. The Interplay of the Genetic Architecture, Aging, and Environmental Factors in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol Biol* 2021;64:163–72.
- 33) Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. Collaborating Centers. *Am J Epidemiol* 2000;152:307-15.
- 34) Checa M, Hagood JS, Velazquez-Cruz R, Ruiz V, Garcia-De-Alba C, Rangel-Escareno C, Urrea F, Becerril C, Montano M, Garcia-Trejo S. Cigarette Smoke Enhances the Expression of Profibrotic Molecules in Alveolar Epithelial Cells. *PLoS One* 2016, 11(3):e0150383.

- 35) Noth I, Zhang Y, Ma SF, et al: Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2013;1:309- 17.
- 36) Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA* 2013;309:2232-9.
- 37) Santangelo S, Scarlata S, Zito A, Chiurco D, Pedone C, Incalzi RA. Genetic background of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2013; 13: 389-406.
- 38) Assad N, Sood A, Campen MJ, Zychowski KE. Metal-Induced Pulmonary Fibrosis. *Curr Environ Health Rep* 2018; 5: 486-98.
- 39) Paolocci G, Folletti I, Toren K, Ekstrom M, Dell'Omo M, Muzi G, et al. Occupational risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Southern Europe: A case-control study. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 75.
- 40) Trethewey SP, Walters G. The Role of Occupational and Environmental Exposures in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Narrative Literature Review. *Medicina (Kaunas)* 2018; 54: 108.
- 41) Lipinski JH, Moore BB, O'Dwyer DN. The Evolving Role of the Lung Microbiome in Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol Physiol* 2020;319(4):675–82.
- 42) Huang Y, Ma S-F, Espindola MS, et al. Microbes are associated with host innate immune response in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:208–19
- 43) Han MK, Zhou Y, Murray S, Tayob N, Noth I, Lama VN, Moore BB, White ES, Flaherty KR, Huffnagle GB. Lung microbiome and disease progression 74 in idiopathic

pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study. *Lancet Respir Med* 2014, 2(7):548–556.

44) Han MLK, Zhou Y, Murray S, et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study. *Lancet. Respir Med* 2014;2: 548–56.

45) Savarino E, Carbone R, Marabotto E, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2013;42:1322-31.

46) Lee JS. The role of gastroesophageal reflux and microaspiration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Pulm Med* 2014;21:81-5.

47) 59. SGALLA, Giacomo, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respiratory research*, 2018, 19: 1-18.

48) Betensley A, Sharif R, Karamichos D. A systematic review of the role of dysfunctional wound healing in the pathogenesis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Med* 2017;6:2-19.

49) Richeldi L. Collard H. R., Jones M. G. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lancet* 2017;389: 1941–52.

50) Tighe RM, Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: Grippi M, Elias J, Fishman J, Kotloff R, Pack A, Senior R, editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 5th edition. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 842-58.

51) Wells AU, Hirani N. British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group. Interstitial Lung Disease Guideline. *Thorax* 2008;63(Suppl V):v1-v58.

52) Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher T. Interstitial lung disease. *Lancet* 2022;400:769-86.

- 53) Wells AU, Hirani N, British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group. Interstitial Lung Disease Guideline. *Thorax* 2008; 63: v1-v58.
- 54) Cottin V, Tomasesetti S, Valenzuela C, et al. Integrating Clinical Probability into the Diagnostic Approach to Idiopathic Pulmonary Fibrosis An International Working Gr
- 55) Raghu G, Collard HR, Egan J, et al. An Official ATS/ERS/ JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management; *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
- 56) Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Switzerland: Diagnosis and Treatment Position Paper of the Swiss Working Group for Interstitial and Rare Lung Diseases of the Swiss Respiratory Society. *Respiration* 2017;93:363-78.
- 57) Drakopanagiotakis F, Wujak L, Wygrecka M, Markart P. Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis *Matrix Biol* 2018; 68-69: 404-21.
- 58) Tighe RM, Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: Grippi M, Elias J, Fishman J, Kotloff R, Pack A, Senior R, editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 5th edition. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 842-58.
- 59) Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain [review]. *Chest* 2001; 119: 256-70.
- 60) Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*, 2018; 6:138.
- 61) Gruden JF, Panse PM, Gotway MB. Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonitis in the Absence of Honeycombing: Evaluation of Specific CT Criteria With Clinical Follow-Up in 38 Patients. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206:472.

- 62) <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/582096>
- 63) Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society white paper. *Lancet Respir Med* 2018;6:138–53.
- 64) Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J, et al. The 2018 diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis guidelines: surgical lung biopsy for radiological pattern of probable usual interstitial pneumonia is not mandatory. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1089–92.
- 65) Brix N, Rasmussen F, Poletti V, Bendstrup E. Eosinophil alveolitis in two patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med Case Rep* 2016;19:61-4.
- 66) Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 372-78.
- 67) King Jr TE. Clinical manifestations and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. UpToDate [online serial]. Waltham, MA: UpToDate. 2018.
- 68) Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e44-e68.
- 69) Patti MG, Tedesco P, Golden J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J Gastrointest Surg* 2005;9:1053-6.
- 70) Akagi T, Matsumoto T, Harada T, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009;103:1209-15.
- 71) Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:433.

- 72) Quadrelli S, Molinari L, Ciallella L, et al. Radiological versus histopathological diagnosis of usual interstitial pneumonia in the clinical practice: does it have any survival difference? *Respiration* 2010;79:32.
- 73) Türk Toraks Derneği İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu, 2018.
- 74) Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2015;109(6):661-70.
- 75) Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 year. *Eur Respir J Eur Respir J* 2017;50. pii: 1701209.
- 76) Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ERS/ JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(2):e3-19.
- 77) Oliveira DS, AraújoFilho JA, Paiva AFL, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: review of the latest American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Radiol Bras* 2018;51(5):321-7.
- 78) Conte E, Gili E, Fagone E, et al. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- β -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharm Sci* 2014;58:13-9.
- 79) Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patient with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377(9779):1760–9.
- 80) King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2083–92.

- 81) Zang C, Zheng Y, Wang Y, Li L. The effects and safety of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Med Res* 202;26(1):129.
- 82) 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: 1079-87.
- 83) Lederer DJ; Martinez, F.J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2018;378:1811–23.
- 84) Maher TM, Strek ME. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. *Respir Res* 20, 205 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1161-4>.
- 85) Hunninghake GW, Kalica AR. Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:915.
- 86) Torrisi SE, Pavone M, Vancheri A, Vancheri C. When to start and when to stop antifibrotic therapies. *EurRespir Rev* 2017;26(145):170053.
- 87) Frank RC, Hicks S, Duck AM, et al. Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit? *The European Respiratory Journal* 2012;40(1):269-70.
- 88) Arizono S, Furukawa T, Taniguchi H, et al. Supplemental oxygen improves exercise capacity in IPF patients with exertional desaturation. *Respirology* 2020;25(11):1152-9.
- 89) Ferreira A, Garvey C, Connors GL, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009;135:442-7.
- 90) Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17074.

- 91) Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2021;30(161):210017.
- 92) George PM, Patterson CM, Reed AK, Thillai M. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 271-82.
- 93) Ley B, Bradford WZ, Vittinghoff E, et al. Predictors of Mortality Poorly Predict Common Measures of Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(6):711.
- 94) Türk Toraks Derneği. Türk Toraks Derneği İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) Tanı Ve Uzlaş Raporu. Ankara; Bilimsel Tıp Yayınevi, 2018
- 95) Fernández Fabrellas E, Peris Sánchez R, Sabater Abad C, Juan Samper G. Prognosis and Follow-Up of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med Sci (Basel)* 2018; 6: pii: E51.
- 96) Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity*. 2016;44(3):450–62.
- 97) Heukels P, Moor CC, Von Der Thüsen JH, Wijssenbeek MS, Kool M. Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment. *Respiratory Medicine*. 2019;147:79–91.
- 98) Reynolds HY, Fulmer JD, Kazmierowski JA, Roberts WC, Frank MM, Crystal RG. Analysis of cellular and protein content of broncho-alveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Invest*. 1977;59(1):165–75.
- 99) Nishimura S, Nagasaki M, Kunishima S, Sawaguchi A, Sakata A, Sakaguchi H, et al. IL-1 α induces thrombopoiesis through megakaryocyte rupture in response to acute platelet needs. *J Cell Biol*. 2015;209(3):453–66. 200. Yáñez A, Coetzee SG, Olsson A, Muench DE, Berman BP, Hazelett DJ, et al. Granulocyte-monocyte progenitors and monocyte-dendritic

cell progenitors independently produce functionally distinct monocytes. *Immunity*. 2017; 47(5):890- 902.e4.

100) Ruta VM, Man AM, Alexescu TG, Motoc NS, Tarmure S, Ungur RA, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index— biomarkers in interstitial lung disease. *Medicina*. 2020; 56(8):381

101) Zhang Y., Chen B., Wang L., Wang R., Yang X. Sistemik immün-inflamasyon indeksi akciğer kanseri sağ kalımını tahmin etmek için ümit verici bir noninvaziv belirteçtir. *Tıp*. 2019;98 doi: 10.1097/MD.00000000000013788.

102) Zhong JH, Huang DH, Chen ZY. Prognostic role of systemic immuneinflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*.2017; 8(43):75381–8.

103) Gürol G., Çiftci İ.H., Terizi HA, Atasoy AR, Özbek A., Köroğlu M. Bakteriyemi veya sepsis'te nötrofil-lenfosit oranları için standardize edilmiş kesme değerleri var mıdır? *J. Microbiol. Biotechnol*. 2015;25:521–525. doi: 10.4014/jmb.1408.08060.

104) Zhong, JH; Huang, DH; Chen, ZY Katı tümörlerde sistemik immün-inflamasyon indeksinin prognostik rolü: Sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Oncotarget* 2017 , 8 , 75381–75388.

105) Musellim B, Mogulkoc N, Uzun O, et al. Evaluation of Patients with Fibrotic Interstitial Lung Disease: Preliminary results from the Turk-UIP Study. *Turk Thorac J* 2021 Mar;22(2):102-9.

106) Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *European Respiratory Journal*. 2015.46(4):1113-1130.

- 107) Musellim B, Mogulkoc N, Uzun O, et al. Evaluation of Patients with Fibrotic Interstitial Lung Disease: Preliminary results from the Turk-UIP Study. *Turk Thorac J* 2021 Mar;22(2):102-9.
- 108) Cottin V, Cordier JF. Velcro çıtırtıları: İdiyopatik pulmoner fibrozun erken teşhisinin anahtarı. *Eur Respir J* 2012; 40: 519–521.
- 109) Albera C, Costabel U, Fagan EA, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *EurRespir J* 2016;48(3):843-51.
- 110) Kolb M, Richeldi L, Behr J, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017;72:340-6.
- 111) Karampitsakos T, Spagnolo P, Mogulkoc N, Wuyts WA, Tomassetti S, Bendstrup E, Molina-Molina M, Manali ED, Unat ÖS, Bonella F, Kahn N, Kolilekas L, Rosi E, Gori L, Ravaglia C, Poletti V, Daniil Z, Prior TS, Papanikolaou IC, Aso S, Tryfon S, Papakosta D, Tzilas V, Balestro E, Papiris S, Antoniou K, Bouros D, Wells A, Kreuter M, Tzouvelekis A. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective multicentre study in Europe. *Respirology*. 2023 Jan;28(1):56-65.
- 112) Lee H, Kim SY, Park YS, Choi SM, Lee JH, Park J. Prognostic implication of 1-year decline in diffusing capacity in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep*. 2024 Apr 17;14(1):8857.
- 113) Bloem AEM, Dolk HM, Wind AE, van der Vis JJ, Kampen MJ, Custers JWH, Spruit MA, Veltkamp M. Prognostic value of the 6-min walk test derived attributes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2025 Jan;236:107862

- 114) Ay D, Başlılar Ş, Kulah G, Kaan Saylan B, Kalbaran Kismet G, Okutan O. Blood Cell Counts and Inflammatory Indexes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Cureus*. 2025 Jan 31;17(1):e78319.
- 115) Koyun GB, Berk S, Dogan OT. The importance of SII and FIB-4 scores in predicting mortality in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Clin Biochem*. 2024 Oct;131-132:110789.
- 116) Fest J, Ruiter R, Ikram MA, Voortman T, van Eijck CHJ, Stricker BH. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study. *Sci Rep*. 2018; 8:10566.