



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİSLİ HASTALARDA  
PULMONER HİPERTANSİYONA GİDİŞİ SAPTAMADA COPEPTİN  
PROTEİNİN ETKİNLİLİĞİ

Dr. Ahmet YURTTAŞ

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2022



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİSLİ HASTALARDA  
PULMONER HİPERTANSİYONA GİDİŞİ SAPTAMADA COPEPTİN  
PROTEİNİN ETKİNLİLİĞİ

Dr. Ahmet YURTTAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ahmet URSAVAŞ

Bursa-2022

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	vii
TABLO LİSTESİ .....	xi
ŞEKİL LİSTESİ .....	xiv
ÖZET .....	xv
ABSTRACT .....	xviii

## İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.İdiyopatik Pulmoner Fibrozis .....	3
2.1.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Tanımı .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	4
2.1.3. Risk Faktörleri.....	8
2.1.3.1. Sigara.....	8
2.1.3.2. Mesleki Maruziyetler .....	9
2.1.3.2.1. Ağaç Tozları .....	9
2.1.3.2.2. Metal Tozları .....	10
2.1.3.2.3. Tarım .....	10
2.1.3.2.4. Kum Taş ve Silika .....	10
2.1.3.2.5. Çeşitli Maruziyetler .....	11
2.1.4. Genetik Faktörler .....	11
2.1.5. Klinik .....	16
2.1.6. Laboratuvar İncemeleri .....	17
2.1.7. Biyobelirteçler .....	17
2.1.8. Fonksiyonel Değerlendirme .....	20
2.1.9. Görüntüleme Yöntemleri .....	21
2.1.9.1. Akciğer Grafisi .....	21
2.1.9.2. Yüksek Rezolüsyonlu Akciğer Tomografisi.....	22
2.1.10. İnvaziv Tanı Yöntemleri .....	26
2.1.10.1. Fleksible Bronkoskopi.....	26
2.1.10.2. Bronkoalveolar Lavaj.....	26
2.1.10.3. Transbronşiyal Akciğer Biyopsisi.....	27
2.1.10.4. Transbronşiyal Kriyobiyopsisi.....	28
2.1.10.5. Cerrahi Akciğer Biyopsisi.....	28
2.1.11. Histopatolojik Bulgular.....	29

2.1.12. Tanı Algoritmaları.....	30
2.1.13. Tedavi.....	33
2.1.13.1. Antifibrotik Tedavi .....	34
2.1.13.2. İlaç Dışı Tedaviler.....	37
2.1.13.2.1. Uzun Süreli Oksijen Tedavisi.....	37
2.1.13.2.2. Mekanik Ventilasyon .....	37
2.1.13.2.3. Pulmoner Rehabilitasyon .....	38
2.1.13.2.4. Akciğer Nakli .....	38
2.1.13.2.5. Aşılama.....	41
2.1.14. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Alevlenme.....	41
2.1.15. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Akut Alevlenme Tedavisi.....	43
2.1.16. İzlem ve Prognoz.....	44
2.1.17. Komorbiditeler .....	47
2.1.17.1. Pulmoner Hipertansiyon .....	47
2.1.17.2. Kombine Pulmoner Fibrozis ve Amfizem .....	47
2.1.17.3. Akciğer Kanseri .....	49
2.1.17.4. Venöz Tromboembolizm .....	50
2.1.17.5. Gastroözefageal Reflü Hastalığı .....	50
2.1.17.6. Uyku İlişkili Bozukluklar .....	51
2.1.17.7. Kardiyak Problemler .....	52
2.1.17.8. Diyabetes Mellitus .....	52
2.2. Pulmoner Hipertansiyon .....	53
2.2.1. Tanım.....	53
2.2.2. Epidemiyoloji .....	54
2.2.3. Pulmoner Hipertansiyon Sınıflandırması .....	54
2.2.3.1. Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon .....	57
2.2.3.1.1. İdiyopatik Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon.....	59
2.2.3.1.2. Kalıtsal Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon .....	59
2.2.3.1.3. İlaçlara ve Toksinlere Bağlı Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon.....	59

2.2.3.1.4. Diğer Hastalıklarla İlişkili Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon.....	60
2.2.3.1.5. Uzun Dönem Kalsiyum Kanal Blokerleri Tedavisine Olumlu Yanıt Veren Pulmoner Hipertansiyon.....	61
2.2.3.1.6. Venöz ve Kapiller Tutulumun Belirgin Özelliklerini Taşıyan Pulmoner Hipertansiyon .....	62
2.2.3.1.7. Yenidoğan Kalıcı Pulmoner Hipertansiyon Sendromu.	63
2.1.3.2. Sol Kalp Hastalığına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon .....	65
2.1.3.3. Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı Pulmoner Hipertansiyon .....	66
2.1.3.4. Kronik Tromboembolik ve Diğer Pulmoner Arter Tıkanmalarına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon .....	75
2.1.3.5. Grup 5 Mekanizmaları Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü Pulmoner Hipertansiyon .....	78
2.2.4. Pulmoner Hipertansiyon Klinik Tanı .....	78
2.2.4.1. Elektrokardiyogram ve Ekokardiyografi .....	80
2.2.4.2. Göğüs Radyografisi .....	81
2.2.4.3. Bilgisayar Tomografi .....	82
2.2.4.4. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme .....	83
2.2.4.5. Solunum Fonksiyon Testleri ve Arter Kan Gazı .....	83
2.2.4.6. Kan Tetkikleri ve İmmünoloji .....	85
2.2.4.7. Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Vazoreaktivite Testi .....	86
2.2.5. Tanısal Algoritma .....	86
2.2.6. Pulmoner Hipertansiyonda Tedavi Yaklaşımları .....	88
2.2.6.1. Spesifik İlaç Tedavisi .....	88
2.2.6.2. Kalsiyum Kanal Blokerleri .....	88
2.2.6.3. Endotelin Reseptör Antagonistleri .....	88
2.2.6.4. Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörü ve Guanilat Siklaz Stimülatörleri.....	89
2.2.6.5. Prostaglandin Analogları ve Prostaglandin Reseptör Agonistleri .....	89
2.2.7. Destek Tedavi .....	89

2.2.7.1. Oral Antikoagölan Tedavisi .....	89
2.2.7.2. Diüretikler .....	90
2.2.7.3. Oksijen Tedavisi .....	90
2.2.7.4. Digoksin ve Diğer Kardiyovasköler İlaçlar .....	90
2.2.7.5. Anemi ve Demir Eksikliği .....	90
2.2.8. Kombine Tedaviler .....	90
2.2.9. Akciğer Transplantasyonu .....	91
2.3. Copeptin.....	92
2.3.1. Arjinin – Vazopressin .....	92
2.3.2. Hastalıklarla Copeptin İlişkisi .....	97
2.3.2.1. Kardiyak Hastalıklar .....	97
2.3.2.2. Böbrek Hastalıkları .....	98
2.3.2.3. Akciğer Hastalıkları .....	99
2.3.2.4. Santral Sinir Sistemi Hastalıkları .....	102
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	103
3.1. Araştırmanın Tipi .....	103
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer Ve Süresi .....	103
3.3. Çalışmaya Katılan Hastalar .....	103
3.4. Dahil Edilme Kriterleri .....	104
3.5. Hastaların Değerlendirilmesi .....	104
3.6. Değerlendirme Parametreleri .....	105
3.6.1. Solunum Fonsiyon Testleri Ölçümü .....	105
3.6.2. Altı Dakika Yürüme Testi .....	106
3.6.3. Gap İndeksi .....	106
3.6.4. Ekokardiyografi .....	106
3.6.5. Copeptin Düzeyinin Belirlenmesi .....	107
3.7. İstatiksel Analiz .....	108
4. BULGULAR .....	109
5. TARTIŞMA SONUÇ .....	134

6. TEŞEKKÜR.....	177
7. ÖZGEÇMİŞ.....	179



## KISALTMALAR

FPF	: Ailesel Pulmoner Fibrozis
AİP	: Akut İnterstisyel Pnömoni
AMI	: Akut Miyokard İnfarktüsü
ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
VA	: Alveoler Hacim
ATS	: American Torasik Derneği
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
Anti-CCP	: Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antikorları
ANCA	: Antinötrofil Sitoplazmik Antikorlar
ANA	: Antinükleer Antikor
Anti-Sm	: Anti-Smith
Anti-SSA	: Anti- Sjögren Sendromu Antikoru A
Anti-SSB	: Anti-Sjögren Sendromu Antikoru B
Anti-U1RNP	: Anti-U1 Ribonükleoprotein
AVP	: Arginin Vazopressin
ANP	: Atriyal Natriüretik Peptit
BPA	: Balon Pulmoner Anjiyoplasti
BLT	: Bilateral Akciğer Transplantasyonu
BT	: Bilgisayarlı Tomografisi
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
GGO	: Buzlu Cam Opasiteleri
CRP C	: Reaktif Protein
SLB	: Cerrahi Akciğer Biyopsisi
GAP indeksi	: Cinsiyet-Yaş-Fizyoloji
DİP	: Deskuamatif İnterstiyel Pnömoni
DPG	: Diastolik Pulmoner Gradyent
DPAH	: Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları

dPAB	: Diyastolik Pulmoner Arter Basın
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonlu
EKO	: Ekokardiyografi
EKG	: Elektrokardiyogram
EBUS-TBİA	: Endobronşiyal Ultrasonografi Eşliğinde İnce İğneAspirasyonu
ERS	: Avrupa Solunum Birliği
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktör
FGFR	: Fibroblast Büyüme Faktör Reseptör
GİS	: Gastrointestinal
GÖRH	: Gastroözefageal Reflü Hastalığı
GÖR	: Gastroözefageal Reflü
HP	: Hipersensitivite Pnömonisinde
HPVC	: Hipoksik Pulmoner Vazokonstriksiyon
HPA	: Hipotalamik Hipofiz-Adrenal
hTERT	: Human Telomerase Reverse Transkriptaze
İİP	: İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler
İPAH	: İdiyopatik PAH
İPF	: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığının
JRS	: Japon Solunum Derneği
KD	: Kalp Debisi
DLCO	: Karbon Monoksit Diffüzyon Kapasitesi
KPET	: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
KBDH	: Karma Bağ Dokusu Hastalığı
CFPE	: Kombine Pulmoner Fibrozis ve Amfizem
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KL-6	: Krebs von Den Lungen-6
KOP	: Kriptojenik Organize Pnömoni

KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KTEH	: Kronik Tromboembolik Hastalık
KTEPH	: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
LDH	: Laktik Dehidrogenaz
ALAT	: Latin Amerika Toraks Derneği
LAM	: Lenfanjiyomyomatozis
LİP	: Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
MMP-7 1	: Matriks Metalloproteinaz
MUC5B	: Müsin 5B
NO	: Nitrik Oksit
NSİP Pnömoni	: Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
NT-proBNP	: N-Terminal Ön Beyin Natriüretik Peptit
OSA	: Obstrüktif Uyku Apnesini
OSAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda
UİP	: Olağan İnterstisyel Pnömoni
OPAB	: Ortalama Pulmoner Arter Basıncı
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PA	: Posterior Anterior
PPV	: Pozitif Tahmin Değerleri
PPI	: Proton Pompa İnhibitörleri
PAH Hipertansiyon	: Pulmoner Arteryel Hipertansiyon
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
PKH	: Pulmoner Kapiller Hemanjiomatozis
PKUB	: Pulmoner Kapiller Uç Basıncı
PLHH	: Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositoz
PVR	: Pulmoner Vasküler Direnci
PVOH	: Pulmoner Ven-oklüzif Hastalık
rhTM	: Rekombinan İnsan Trombomodulini

RB İA	: Respiratuvar Bronşiyolit İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
SKK	: Sağ Kalp Kateterizasyonu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SVO	: Serebrovasküler Olay
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
sPAB	: Sitolik Pulmoner Arter Basıncı
SFT	: Solunum Fonksiyon Testleri
SAK	: Subaraknoid Kanama
SFTPA, SFTP	: Sürfaktan Protein A ve D
SLT	: Tek Akciğer Transplantasyonu
TLC	: Toplam Akciğer Kapasitesinde
TBLB	: Transbronşial Akciğer Biyopsisi
TBCB	: Transbronşial Kriyobiyopsi
TGF	: Transforming Growth Factor
TY	: Triküspit Yetersizliği
TYAH	: Triküspit Yetersizlik Akımı Hızı
TNF $\alpha$	: Tümör Nekrotizan Faktör $\alpha$
USOT	: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi
VEGF	: Vasculer Endothelial Growth Factor
VATS	: Video Eşliğinde Torakoskopik Cerrahi
PPHT	: Yenidoğanın Persistan Pulmoner Hipertansiyonu
YRBT	: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
FEV1/VC	: Zorlu Vital Kapasite 1s/Vital Kapasite
IL-1	: İnterlökin - 1
6DYM	: 6-Dakika Yürüme Mesafesi

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: ATS/ERS 2013 İdiopatik İnterstisyel Pnömoni Sınıflaması .....	4
Tablo 2 : İdiopatik Pulmoner Fibrozis Prevelans .....	5
Tablo 3 : İdiopatik Pulmoner Fibrozis İnsidans .....	5
Tablo 4 : İPF ile İlişkili Yaygın ve Nadir Genetik Varyantlar .....	13
Tablo 5 : Pulmoner Fibrozis Gelişiminde Genlerin Rolü .....	14
Tablo 6 : İPF’de Biyobelirteçler ve Özellikleri .....	19
Tablo 7 : UIP Radyolojik Sınıflanması .....	23
Tablo 8 : BAL Bulguları ve Ayırıcı Tanı .....	27
Tablo 9 : İPF Histopatolojik Tanı Kriterleri .....	31
Tablo 10 : İPF Tanısı için HRCT ve Histopatolojik Sınıflandırma Kombinasyonuna Göre Değerlendirme .....	34
Tablo 11 : Transplantasyon İçin Nakil Listesine Alınma Kriterleri .....	40
Tablo 12 : Akciğer Transplantasyonuna Kontrendikasyonlar .....	41
Tablo 13 : Kötü Prognoz Göstergeleri .....	45
Tablo 14 : İPF’li Hastalarda Kısa Sağkalım Belirleyicileri .....	46
Tablo 15 : Başlangıçta ve Takip Esnasında Mortalite Prediktörleri .....	47
Tablo 16 : GAP İndex .....	48
Tablo 17 : Pulmoner Hipertansiyon Hemodinamik Sınıflaması .....	55
Tablo 18 : Pulmoner Hipertansiyon Klinik Sınıflaması .....	56
Tablo 19 : DSÖ Fonksiyonel Sınıf Değerlendirmesi .....	58
Tablo 20 : Kalıtsal PAH Nedeni Olan Genlerin Kanıt Düzeylerine Göre Sınıflandırılması .....	59
Tablo 21 : PAH ile İlişkili İlaç ve Toksinler .....	60
Tablo 22 : Akut ve Uzun Süreli Yanıtın Tanımı .....	61

Tablo 23 : Venöz ve Kapiller Tutulumu Düşündürecek Bulgular .....	63
Tablo 24 : Grup 3 PH Düşündüren Klinik ve Laboratuar Bulguları .....	72
Tablo 25 : Pulmoner HT Şüphesi Olan Hastalarda Ekokardiyografik Olarak PHT Olasılığı .....	73
Tablo 26 : PHT BT bulguları .....	84
Tablo 27 : Kardiyak Mr Bulguları .....	85
Tablo 28 : Vazoreaktivite Testinde Kullanılan Ajanlar .....	89
Tablo 29 : AVP ve Copeptin Karşılaştırması .....	99
Tablo 30 : Sağlıklı Bireyler Ve Çeşitli Hastalıklarda Copeptin Düzeyi .....	100
Tablo 31 : Copeptinin Potansiyel Kullanım Alanları .....	106
Tablo 32 : Vaka ve kontrol gruplarının cinsiyet ve mesleklerinin dağılımı..... .....	116
Tablo 33 : Vaka ve kontrol gruplarının ek hastalık ve sigara içme sıklıklarının dağılımı.....	117
Tablo 34: Vaka ve kontrol gruplarının yaş, beden kitle indeksi, sigara içme süre ve miktarının dağılımı.....	118
Tablo 35: Vaka ve kontrol gruplarında semptomların dağılımı.....	119
Tablo 36: Vaka ve kontrol gruplarının akciğer grafisi ve toraks BT'de saptanan bulguların dağılımı.....	121
Tablo 37: İPF olgularının tedavi özelliklerinin dağılımı .....	123
Tablo 38: Vaka ve kontrol gruplarının solunum fonksiyonlarının dağılımı ..	125
Tablo 39: Vaka ve kontrol gruplarının 6DYT test sonucu, EF, TAPSE, PAB ve copeptin değerinin dağılımı .....	127
Tablo 40: İPF olgularının GAP indeksi, semptomdan tanıya süre ve ilaç kullanım sürelerinin dağılımı .....	129

Tablo 41: İPF olgularında PAB değerine göre copeptin düzeyinin dağılımı .....	130
Tablo 42: Copeptin düzeyi ile diğer parametreler arasında korelasyon ilişkisi.....	132
Tablo 43: Copeptin değerinin İPF olgularını ayırt etmede tanısal değeri .....	136
Tablo 44: Copeptin değerinin İPF olguları arasında PTH'yi ayırt etmede tanısal değeri.....	139

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil-1.</b> İPF Tanısal Algoritma .....	32
<b>Şekil-2.</b> İPF Akut Alevlenme Tanı Akış Şeması .....	43
<b>Şekil-3.</b> Parankimal Akciğer Hastalığına Bağlı PHT Patogenezi .....	68
<b>Şekil-4.</b> Akciğer Hastalıklarına Bağlı PHT Değerlendirilmesi .....	75
<b>Şekil 5.</b> KTEPH Gelişiminde Rol Alan Risk Faktörleri .....	77
<b>Şekil-6.</b> Pulmoner HT Tanısal Algoritması .....	90
<b>Şekil-7.</b> Copeptin Sentez ve Depolanması .....	96
<b>Şekil-8.</b> Copeptin Aminoasit Prekürsör Hali .....	97
<b>Şekil-9.</b> Copeptin Aminoasit Dizilimi .....	98
<b>Şekil-10.</b> Copeptin Aminoasit Dizilimi .....	98
<b>Şekil-11.</b> Vaka ve Kontrol Gruplarında Copeptin Düzeyinin Dağılımının Grafikselsel Gösterimi.....	128
<b>Şekil-12.</b> Vaka Grubunda PAB Değerine Göre Copeptin Düzeyinin Dağılımının Grafikselsel Gösterimi .....	131
<b>Şekil-13.</b> Vaka Grubunda Copeptin Düzeyi ile PAB Değeri Arasında Korelasyon Grafiği .....	134
<b>Şekil-14.</b> Copeptin Değerinin İPF Olgularını Ayırt Etmede Tanısal Değerini Gösteren ROC Eğrisi Grafiği .....	135
<b>Şekil-15.</b> Copeptin Değerinin İPF Olguları Arasında PHT'yi Ayırt Etmede Tanısal Değerini Gösteren ROC Eğrisi Grafiği .....	137



## ÖZET

**Giriş – Amaç:** Bu çalışmanın amacı idiyopatik pulmoner fibrozisli olgularında copeptin düzeyini kontrol grubu ile karşılaştırmak ve copeptin düzeylerinin idiyopatik pulmoner fibroziste pulmoner hipertansiyonu ön görmedeki etkinliğini değerlendirmektir.

**Materyal – Metod:** Haziran - Eylül 2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Kardiyoloji polikliniklerine rutin kontrol için başvuran 30 İPF olgusu ve 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Tüm olgulara ekokardiyografi, copeptin düzeyleri, DLCO ve 6DYT yapıldı.

**Bulgular:** İPF hastaların yaş ortalaması  $69.93 \pm 7.44$  yıl olarak saptanmış olup, %73.3'ü erkek idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İPF grubunun yaşı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ( $p = 0.003$ ). İPF olguları  $38.61 \pm 20.99$  paket-yıl sigara, kontrol grubu ortalama  $43 \pm 24.52$  paket-yıl sigara öyküsü mevcut idi. Gruplar arasında sigara içme miktarı bakımından anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). İPF grubunun 6DYT'de yürüdüğü mesafesi  $276.95 \pm 126.64$  metre, sağlıklı grubun 6DYT'de yürüdüğü mesafe  $402.5 \pm 137.89$  metre olup 6DYT mesafesi İPF grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa idi ( $p = 0.030$ ). İPF olgularının GAP indeksi ortalama  $3.97 \pm 1.54$  idi ve GAP indeksine göre Evre 2 idi. İPF olgularının pulmoner arter basıncı  $40.63 \pm 27.08$ , İPF olgularının 23'ünde (%76) sağ yüklenme bulguları mevcut olup kontrol grubu olgularının pulmoner arter basıncı  $25.5 \pm 7.59$ , 2'sinde (%6.7) sağ yüklenme bulguları mevcut idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, İPF olguları arasında pulmoner arter basıncı değeri ve sağ yükleme bulguları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıktaydı ( $p < 0.001$ ). İPF olgularının 9 (%30)'unda sistolik PAB değeri  $>40$  mmHg, kontrol grubunun 1 (%3.3)'inde sistolik PAB değeri  $>40$  mmHg idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, İPF olguları arasında daha fazla olgunun sistolik PAB değeri  $>40$  mmHg idi ( $p < 0.001$ ). Copeptin değer ortancası (min – max) İPF olgularında 293.4 (148 – 854), kontrol grubunda 194.4 (21.3 – 349.5) idi. Kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında, İPF grubunun pulmoner hipertansiyon ve copeptin değeri anlamlı düzeyde daha fazlaydı ( $p<0.001$ ). İPF olgularında copeptin düzeyinin dağılımı olgular arasında PAB değeri  $<40$  mmHg olanlarla,  $PAB>40$  mmHg olan olgular karşılaştırıldığında, copeptin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ( $p<0.001$ ). Copeptin düzeyi ile FVC (%) ve 6DYT testi yürüme mesafesi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde, copeptin ile PAB değeri arasında anlamlı düzeyde pozitif yönde korelasyon ilişkisi saptandı ( $r = 0.543$ ,  $p = 0.002$ ). Copeptin düzeyinin İPF'ye bağlı pulmoner hipertansiyonu ideal olarak  $226.71$  pmol/L kesim noktasında %80 sensitivite, %66.7 spesifite ile saptayabildiği belirlendi (AUC =  $0.813$  [%95 GA:  $0.709 - 0.918$ ],  $p<0.001$ ).

**Sonuç:** İPF olgularında copeptin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. İPF'li olgularda pulmoner hipertansiyonu göstermede copeptin düzeyleri değerli bir öngörme parametresi olup ileride klinik pratikte kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Copeptin, İdiyopatik Pulmoner Fibrozis, Pulmoner Hipertansiyon

## SUMMARY

### EFFECTIVENESS OF COPEPTIN PROTEIN IN DETECTING PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

**Purpose:** The aim of this study was to compare copeptin levels in patients who have idiopathic pulmonary fibrosis with the control group and to evaluate the effectiveness of copeptin levels in predicting pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

**Methods:** Between June and September 2021, 30 IPF cases and 30 healthy volunteers who applied to Bursa Uludag University Chest Diseases and Cardiology outpatient clinics for standart follow-up were included in the study. For all cases, we performed ECHO, copeptin levels, DLCO, and 6MWT.

**Results:** The mean age of the IPF patients was  $69.93 \pm 7.44$  years, 73.3% of them were male. Compared with the control group, the mean age of the IPF group was statistically higher than the control group ( $p = 0.003$ ). The history of smoking was  $38.61 \pm 20.99$  pack-year for IPF cases and  $43 \pm 24.52$  pack-year for the control group. There was no statistical significance of smoking history between groups ( $p > 0,05$ ). 6MWD was  $276,95 \pm 126,64$  meters in IPF cases and  $402,5 \pm 137,89$  meters in the control group. 6MWD of IPF patients was statistically significantly shorter than the control group ( $p = 0,030$ ). The mean GAP index of the IPF cases was  $3.97 \pm 1.54$  and it was Stage 2 according to the GAP index. In the IPF group, the mean pulmonary artery pressure was  $40.63 \pm 27.08$  mmHg with 23 cases (76%) having right-sided loading findings. In the control group, the mean pulmonary artery pressure was  $25.5 \pm 7.59$  with 2 cases (6.7%) having right-sided loading findings. Compared to the control group, IPF cases had statistically higher pulmonary artery pressures and right-sided loading findings ( $p < 0.001$ ). In 9 (30%) patients of the IPF group systolic PAB measured  $>40$  mmHg while only

one (3.3%) patient had systolic PAB >40 mmHg in the control group. Compared to the control group, the IPF group had statistically more cases with higher PAB >40 mmHg ( $p < 0.001$ ). The median (min – max) copeptin value was 293.4 pmol/L (148 – 854 pmol/L) in IPF cases and 194.4 pmol/L (21.3 – 349.5 pmol/L) in the control group. Pulmonary hypertension and copeptin levels were significantly higher in the IPF group compared to the control group ( $p < 0.001$ ). When PAP <40 mmHg was compared with those with PAP >40 mmHg in IPF cases, copeptin level was statistically significantly higher in cases with PAP >40 mmHg ( $p < 0.001$ ). There was a statistically significant negative correlation between copeptin level and FVC (%) and 6MWD, and a significantly positive correlation between copeptin and PAB value ( $r = 0.543$ ,  $p = 0.002$ ). It was determined that the copeptin level could ideally detect pulmonary hypertension due to IPF with a sensitivity of 80% and a specificity of 66.7% at the cut-off point of 226.71 pmol/L. (AUC = 0,813 [%95 GA: 0.709 – 0.918],  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Copeptin level in IPF cases is significantly higher than in the control group. Copeptin levels are a valuable predictive parameter in demonstrating pulmonary hypertension in patients with IPF, and it can be used in clinical practice in the future.

**Key words:** Copeptin, Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Pulmonary fibrosis

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF), akciğerlerde kalıcı hasara neden olan kronik, progresif bir akciğer hastalığıdır. Akciğerlerde sebebi bilinmeyen fibroze yol açan interstisyel pnömonilerin bir formudur. İdiyopatik interstisyel pnömoniler içinde daha kötü bir prognoza sahip olduğu için önemli bir grubu oluşturur. İPF progresyon gösteren sinsi ve fatal seyirli bir hastalıktır. Ciddi mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Tanı konulduktan sonra ortalama yaşam süresi 3- 5 yıldır.

Çoğu hastada uzun dönem boyunca belirtiler stabil kalsa da anlamlı sayıda hasta grubunda ilerleyici solunum yetmezliği gelişir. Bununla birlikte progresif nefes darlığı, öksürük, pulmoner fonksiyonel bozulma ve tekrarlayan enfeksiyonlara yol açabilmektedir.

Hastaların takiplerinde İPF hastalığının doğası gereği eşlik eden patolojiler ortaya çıkmaktadır. Bu komorbid hastalıklar; gastroözefageal reflü hastalığı, venöz tromboembolizm, kombine pulmoner fibrozis, amfizem, uyku ile ilişkili bozukluklar ve pulmoner hipertansiyondur.

Pulmoner hipertansiyon (PHT) birçok etyolojik nedenin sonucunda oluşan, kronik ve ilerleyici bir kardiyopulmoner hastalıktır. Pulmoner hipertansiyon (PHT), kronik ve ilerleyici bir kardiyopulmoner hastalıktır. Pulmoner hipertansiyon (PHT), pulmoner vasküler direnç artışına yol açan herhangi bir hastalık tarafından tetiklenebilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) PHT sınıflaması, varsayılan etiyojiye dayalı farklı kategorilerin kavramsallaştırılmasına yardımcı olur. DSÖ grup 3, akciğer hastalığı ile ilişkili PHT'dir.

PHT varlığı, her zaman altta yatan parankimal akciğer hastalığının ciddiyeti ile ilişkili değildir, patogeneizde rol oynayan başka faktörler de etkili olabilir. PHT sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen oPAB'nin 25 mmHg

ve PVR'nin 3.0 Woods ünitesi üzerinde olması ile hemodinamik olarak tanımlanır. Pulmoner arter basıncındaki artış prekapiller ya da postkapiller alanlardaki patolojilere yol açan çeşitli hastalıklar nedeniyle oluşur. Bozukluk düzeyinin ayırımı için pulmoner kapiller uç basınç (PKUB) ("wedge") ve kalp debisi (KD) ölçümü yapılmalıdır. Pulmoner arter basıncı yüksek ve PKUB ile KD normalse bu prekapiller PHT, PKUB da yükselmişse post kapiller PHT olarak tanımlanır.

PHT gelişiminden şüphe duyulan IPF hastalarının PKUB ve KD ölçümleri için sağ kalp kateterizasyonu ve EKO ya yönlendirilmeleri, tam olarak tanı almaları diğer branşlara refere edilmeleri ve zaman sertifikasını beraberinde getirir. İleri tetkikler için yönlendirilecek hastayı doğru ve zamanında seçmek klinisyenin ön görüşü doğrultusunda ilerlemektedir. Günümüzde IPF hastalarında PHT'ye gidişi ön görmede kullanılan bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Bu durumda tarama için bir biyobelirtecin olması, şüphe duyulduğu zaman hastayı doğru tespit edebilme ve yüksek bir prediktif değer ile PHT açısından tetkik edilmek üzere yönlendirme avantajı sağlar. Gereksiz hastaların öncelikli olarak tetkik edilmemesini zamandan tasarruf ve azalmış sağlık harcamaları olarak düşünmek yanlış olmaz.

Literatürde copeptinin KOAH'lı hastalarda akut alevlenmenin araştırılması, akut miyokart infarktüsünde tanıda, akut pulmoner embolizmde PHT ile birlikteliğinin saptanmasındaki yerini konu alan çalışmalar mevcuttur. IPF tanılı hastalarda PHT'ye gidişi ön görmede copeptin rolünü saptamayı amaçladığımız çalışmamız bu hasta grubunda copeptin biyomarker olarak kullanımı konu alan ilk çalışma olma niteliğindedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)

#### 2.1.1. İPF'nin Tanımı

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF); etiyolojisi bilinmeyen, sıklıkla yaşlı erişkinde ortaya çıkan, histopatolojik veya radyolojik olarak olağan interstisyel pnömoni (UİP) paterni ile karakterize, kronik progresif fibrotik bir akciğer hastalığıdır (1). Progresif dispne ve kötüleşen akciğer fonksiyonları ile yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir (1).

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) İPF'in de içinde bulunduğu geniş bir hastalık grubudur. Günümüzde nedeni bilinen DPAH, idiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP), granülomatöz DPAH ve diğerleri olmak üzere başlıca 4 ana gruba ayrılmaktadır (2). İİP; radyolojik ve histopatolojik özellikleri dikkate alınarak 2002'de American Thoracic Society (ATS) ve European Respiratory Society (ERS) tarafından yayınlanan ortak konsensüste 7 başlık altında toplanmıştır. Bunlar İPF, nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP), respiratuvar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB İAH), kriptojenik organize pnömoni (KOP), akut interstisyel pnömoni (AİP), lenfositik interstisyel pnömoni (LİP), deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)'dir. Ancak 2013'de yapılan güncelleme ile bu sınıflama; majör interstisyel pnömoniler, nadir idiyopatik interstisyel pnömoniler ve sınıflandırılmayan idiyopatik interstisyel pnömoniler olmak üzere 3 ana grupta toplanarak son halini almıştır (Tablo1) (3).

**Tablo 1: ATS/ERS 2013 İdiopatik İnterstisyel Pnömoni Sınıflaması (3)**

<b>Majör İİP</b>	İdiopatik pulmoner fibrozis İdiopatik nonspesifik interstisyel pnömoni Respiratuvar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı Deskuamatif interstisyel pnömoni Kriptojenik organize pnömoni Akut interstisyel pnömoni
<b>Nadir İİP</b>	İdiopatik lenfositik interstisyel pnömoni İdiopatik pleroparankimal fibroelastozis
<b>Sınıflandırılmayan İİP</b>	

### 2.1.2. Epidemiyoloji

İPF idiyopatik interstisyel pnömoniler içinde en sık görülen formudur (3). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda metodolojik farklılıklar olması nedeni ile veriler birbirinden farklıdır.

Araştırmacılar, İPF'nin toplumsal yükünü belirlemek ve hastalık gelişimi için olası maruziyetleri ve risk faktörlerini (ağırlıklı olarak vaka kontrol çalışmaları yoluyla) belirlemek için epidemiyolojik çalışmaları kullanmıştır (4). Coultas ve arkadaşları, Amerika Birleşik Devletleri'nde interstisyel akciğer hastalığının (İAH) prevalansını ve insidansını belirlemek için ilk bölgesel epidemiyolojik araştırmayı gerçekleştirdi. Coultas ve arkadaşları, Amerika Birleşik Devletleri'nde interstisyel akciğer hastalığının (İAH) prevalansını ve insidansını belirlemek için ilk bölgesel epidemiyolojik araştırmayı gerçekleştirdi. Bu araştırmacılar, birden fazla vaka bulma yöntemini (birinci basamak ve akciğer hekimi kayıtları, histopatoloji raporları, hastane taburcu teşhisleri, ölüm sertifikaları ve otopsi raporları dahil) kullanarak, New Mexico, Bernalillo ilçesinde yaklaşık bir buçuk milyon insanın bulunduğu nüfusa dayalı bir İAH kaydı oluşturdular. 1988'den 1993'e kadar olan verilere dayanarak, İPF'nin genel prevalansı 100,000 erkek başına 20,2 vaka ve 100,000 kadın başına 13,2 vaka idi. Bu veriler yaş ve cinsiyete göre katmanlara ayrıldığında, İPF prevalansı yaşla birlikte arttığı ve her yaş aralığında erkeklerde kadınlara göre daha yüksekti (Tablo 2) (5). İPF insidansı erkeklerde 100,000 kişi/yılda 10,7 ve kadınlarda 100,000 kişi/yılda 7,4 idi. Yine, yaş ve cinsiyete göre



sınıflandırıldığında, İPF insidansı genellikle artan yaşla birlikte arttı ve tipik olarak erkekler için kadınlara göre daha yüksekti (Tablo 3) .

**Tablo 2:** İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (Prevalans, 100,000 kişide) (5)

Yaş Aralığı	1988-1993		1996-2000	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
35-44	2.7	-	4.9	12.7
45-54	8.7	8.1	22.3	22.6
55-64	28.4	5	62.8	50.9
65-74	104.6	72.3	148.5	106.7
≥75	174.7	73.2	276.9	192.1

**Tablo 3 :** İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İnsidans, 100,000 kişide) (5)

Yaş Aralığı	1988-1993		1996-2000	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
35-44	4.0	-	1.1	5.4
45-54	2.2	4.0	11.4	10.9
55-64	14.2	10.0	35.1	22.6
65-74	48.6	21.1	49.1	36.0
≥75	101.9	57.0	97.6	62.2

Raghu ve meslektaşları, büyük bir ABD sağlık planlamasının talep sisteminden gelen verileri kullanarak 1996'dan 2000'e kadar İPF'nin yaygınlığını ve insidansını belirlediler (6). İPF için geniş bir tanım kullanarak (>18 yaş, İPF için kodlanmış bir veya daha fazla tıbbi karşılaşma ve bu İPF karşılaşmasından sonra herhangi başka bir İAH tipi için bir tanı koduyla tıbbi karşılaşma olmaması), bu araştırmacılar hastalığın prevalansını ve yıllık insidansını 100,000 kişide sırasıyla 42,7 ve 16,3 tahmin ettiler. Dar bir vaka tanımı (geniş tanım artı cerrahi akciğer biyopsisi, transbronşiyal biyopsi veya toraksın bilgisayarlı tomografisi [BT] için bir prosedür koduyla en az bir tıbbi görüşme) prevalans ve yıllık insidans 100,000 kişide 14,0 ve kişi başına 6,8'dir. Veri setlerinde hem prevalans hem de insidans

artan yaşla birlikte arttı ve oranlar erkeklerde kadınlardan daha yüksekti (Tablo 2 ve 3). Bu iki çalışmadan elde edilen sonuçlar, oranların zamanla arttığını göstermektedir; ancak, sınırlamaları bu çalışmalarını yalnızca hipotez üreten çalışmalar olarak sınırlandırmaktadır.

İkinci bir büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmada, Raghu ve meslektaşları 2001-2011 yılları arasında Medicare yararlanıcılarından oluşan rastgele %5'lik bir örnekleme IPF'nin yıllık insidansını ve prevalansını belirlemiştir (7). Yazarlar, İPF için 516.3 ve post-inflamatuvar pulmoner fibroz için 515 ICD-9 kodlarını kullanarak, İPF insidansının yıl başına 100,000 kişi- 93,7 vaka olarak bu zaman periyodu boyunca stabil olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte, yıllık kümülatif prevalansın 2001 yılında 100,000 kişi başına 202,2 vakadan 2011 yılında 100,000 kişi başına 494,2 vakaya çarpıcı bir şekilde artması dikkat çekiciydi. İstikrarlı insidans oranlarına rağmen artan kümülatif prevalansı muhtemelen açıklamak için, araştırmacılar, 2007'de teşhis edilen vakaların, değerlendirilen yıllarda daha önce teşhis edilenlerden daha uzun hayatta kalma sürelerine (4 yıl ve 3,3 yıl) sahip olduklarını bulmuşlardır. Bu çalışma özellikle 65 yaş ve üstü hastaları (Medicare yararlanıcıları) incelediğinden, karşılaştırma amacıyla daha genç bir popülasyondaki insidans ve prevalansı değerlendirmek üzere Raghu ve meslektaşları tarafından bir takip çalışması yapılmıştır (8). 18-64 yaş arası 89 milyondan fazla kişiyi kapsayan geniş bir hasta talepleri veri tabanı incelendi ve yıllık insidansın 2005'te 100,000 kişi-yılı başına 7,9 vakadan 2010'da 100,000 kişi-yılı başına 5,8 vakaya düştüğü bulundu. Bununla birlikte, kümülatif prevalansın, 2005 yılında 100,000 kişi başına 13,4 vakadan 2010 yılında 100,000 kişi başına 18,2 vakaya yükseldiği bulundu.

İPF'nin insidansını ve prevalansını belirlemek için elektronik veri tabanlarının kullanılmasının, vaka doğrulama yapılmadığında yanlış veriler sağlayabileceği endişesi nedeniyle, Esposito ve arkadaşları, İPF vakalarını tanımlamak için Health Core Entegre Araştırma Veri tabanını kullanan algoritmalar geliştirdiler (9). Algoritmaları için pozitif tahmin değerleri (PPV),

davalar karara bağlandıktan sonra belirlendi. Geniş tanımlı bir algoritma (önceki çalışmalarda kullanılanlara benzer bir ICD-9 kod tabanlı algoritma) kullanılarak, PPV 'nin yalnızca %44,4 olduğu bulundu, bu da önceki çalışmalarda fazla tahminin meydana geldiğini düşündürdü. Algoritmanın PPV'sini düzelttikten sonra, yazarlar İPF insidansını 100,000 kişi-yılda 14,6, prevalansı 100.000 kişide 58,7 olarak belirlediler.

Birleşik Krallık'tan yapılan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar da zaman içinde İPF insidansında bir artış olduğunu göstermektedir. Gribbin ve arkadaşları 1991'den 2003'e kadar Birleşik Krallık'ta geniş bir boylamsal genel uygulama veri tabanını analiz ettiler ve bu zaman periyodunda genel olarak İPF insidansının iki katından fazla arttığını buldular (10). İPF'nin genel kaba insidansı 100,000 kişi-yılı başına 4,6 idi ve İPF insidansındaki yıllık artış, cinsiyet, yaş ve coğrafi bölge için ayarlama yapıldıktan sonra %11 idi. Yukarıda açıklanan çalışmalarda olduğu gibi, bu araştırmacılar İPF insidansının erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu ve yaşla birlikte arttığını bulmuşlardır. Gözlemlenen eğilimlerin, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) taramasının rutin kullanımının yaygınlaşmasından mı, yoksa küresel olarak görünür uzlaşma açıklamalarından ve çok uluslu İPF ilaç denemelerinden kaynaklanan basit ve artan farkındalıktan mı kaynaklandığını belirleyemediler.

Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun 2007 ile 2009 arasındaki iki yıllık süre zarfında 32 merkez ve 52 araştırmacıdan elde edilen verilerle diffüz parankimal akciğer hastalığı bulunan 2245 hastanın ele alındığı çalışmada; ülkemizdeki İPF hastalarının insidansı 5/100.000 olarak tespit edilmiştir (11). Çalışılan 2245 hastanın %19,9'unun İPF olduğu ve sarkoidozdan sonra en sık ikinci hastalık olduğu saptanmıştır. Prevalans oranları 2002 yılından sonra çalışılmadığı için, İPF sağkalım süresinin yaklaşık 3 ile 5 yıl olduğu düşünülürse hastalık insidans verilerine göre prevalans 1,5-3.5/100.000 olarak hesaplanabilir (12).

### **2.1.3. Risk faktörleri**

İPF için risk faktörleri üzerine yapılan çalışmaların çoğu geriye dönüktür ve bir takım sınırlamalara neden olmaktadır. Hastalık durumu ve maruziyet aynı anda değerlendirildiği için zamansal bir ilişki kurulamaz. Ayrıca, hem maruz kalmayı hatırlama hem de tanısal yanlış sınıflandırmadan kaynaklanan sistematik ön yargılar mümkündür. Denekler geçmiş maruziyetleri kontrollerden farklı şekilde hatırladığında hatırlama yanlılığı ortaya çıkar ve net etki riskin abartılmasıyla sonuçlanır (13).

İdiyopatik pulmoner fibrozis her ne kadar etiyolojisi bilinmeyen bir hastalık olarak tanımlansa da gelişiminde bazı risk faktörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu risk faktörleri; yaş, sigara içilmesi, erkek cinsiyet, genetik faktörler, çevresel ve mesleki faktörler, kronik mikroaspirasyon, viral ve bakteriyel enfeksiyonlardır.

#### **2.1.3.1. Sigara**

Sigaranın 20 paket/yıl'dan fazla içilmesi; İPF (hem sporadik hem de ailesel) için en güçlü çevresel risk faktörüdür (1,14). İPF hastalarının %60-75'de sigara öyküsü mevcuttur (15).

Bir dizi vaka kontrol çalışmasında sigara içimi İPF ve ailesel pulmoner fibrozis (FPF) için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Baumgartner ve arkadaşları, sigara içmeyle ilişkili İPF riskinin kapsamlı bir analizini yapmıştır (16). 1989'dan 1993'e kadar 16 sevk merkezinden herhangi birinde 248 İPF hastasını yaş, cinsiyet ve coğrafya açısından eşleştirilmiş 491 olgudan oluşan kontrol grubuyla karşılaştırdılar. Ek analizler, daha önce sigara içilmesinin İPF gelişimi için %90 risk artışı ile ilişkili olduğunu, buna karşın aktif sigara içilmesinin yüksek bir risk ile ilişkili olmadığını ortaya koydu. Doz-yanıt ilişkisi tanımlanmadı; 20 paket-yıldan daha az geçmiş olan deneklerle karşılaştırıldığında, 21-40 paket-yılı sigara içenlerde İPF riski artarken, 40 paket-yıl üzerinde sigara içenlerde görülmedi. Bununla birlikte, eski

sigara içenler arasında, yakın zamanda sigarayı bırakmış olanlar, İPF gelişimi için en yüksek riske sahipti.

Miyake ve arkadaşları Japonya'da 102 İPF vakasını 59 olgudan oluşan kontrol ile karşılaştırdılar ve hiç sigara içmeyenlere kıyasla sadece 20 ile 40 paket-yıl sigara içenlerde İPF riskinin arttığını buldular (17).

Taşkar ve meslektaşları, yukarıdaki iki araştırmayı ile Birleşik Krallık ve Japonya'dan üç ek vaka kontrol çalışmasını içeren bir meta-analiz gerçekleştirdi (16–21). Herhangi bir dönemde sigara içmek, İPF gelişme riskinde %58'lik bir artışla ilişkilendirildi. Sigara içmenin yüksek prevalansı göz önüne alındığında, bu araştırmacılar, İPF vakalarının %49'unun, popülasyonda sigaranın tamamen ortadan kaldırılmasıyla önlenebileceğini belirlediler.

Meksika'da yapılan ve meta-analize dahil edilmeyen diğer iki vaka kontrol çalışmasının sonuçları da sigara içmenin İPF için bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (22,23).

### **2.1.3.2. Mesleki Maruziyetler**

Vaka kontrol çalışmaları ayrıca bir dizi toz ve/veya tozlu ortam ile İPF gelişimi arasında bir ilişki bulmuştur.

#### **2.1.3.2.1. Ağaç Tozları**

Beş vaka kontrol çalışmasından ikisinden (biri Birleşik Krallık'tan ve biri Japonya'dan) ve bu çalışmaların bir meta analizinden elde edilen sonuçlar, odun tozuna maruz kalma ile İPF arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (16–20). Bireysel çalışmalar arasındaki sonuçlardaki farklılıklar, ahşaba maruz kalma türündeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Bir vaka kontrol çalışmasında, İsveç'teki araştırmacılar hem huş ağacı hem de sert ağaç tozu ile İPF arasında bir ilişki buldular ancak köknar tozu ile bir ilişki tanımlanmadı (24).

#### **2.1.3.2.2. Metal Tozları**

1990 ve 2005 yılları arasında yayınlanan beş vaka kontrol çalışmasının meta-analizinde, araştırmacılar metal tozuna maruz kalma ile İPF gelişimi arasında önemli bir ilişki buldular (17–19,21,25,26). Baumgartner ve meslektaşları, metal tozuna maruz kalma ile İPF arasında bir doz-yanıt ilişkisi belirlediler. 5 yıldan az metal tozu maruziyeti olan denekler için hiçbir ilişki tespit edilmedi ancak 5 yıldan fazla metal tozuna maruz kalanlarda İPF gelişme riski iki kattan fazla arttığı gözlemlendi (25).

#### **2.1.3.2.3. Tarım (Tarım ve Hayvancılık)**

Hem çiftçilik hem de hayvancılık maruziyetleri, artan İPF riski ile ilişkilendirilmiştir. İki vaka kontrol çalışmasının her birinde (biri Amerika Birleşik Devletleri'nden ve biri Japonya'dan), araştırmacılar çiftçilik yapmak veya bir tarım bölgesinde ikamet etmek ile İPF arasında önemli bir ilişki buldular (18,21,25). Japon çalışmasında, tarımsal kimyasallara maruz kalma, İPF riskinin artmasıyla da ilişkilendirildi (21).

İki vaka kontrol çalışmasından elde edilen sonuçlar (biri Amerika Birleşik Devletleri'nden ve diğeri Birleşik Krallık'tan) çiftlik hayvanları ile İPF arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (18,19,25). ABD çalışmasında, araştırmacılar çiftlik hayvanlarına maruz kalma ile İPF arasında bir doz-yanıt ilişkisi gözlemledikler. 5 yıldan az maruz kalan denekler için hiçbir ilişki tanımlanmadı, ancak 5 yıldan fazla hayvancılığa maruz kalan deneklerde İPF riski üç kattan fazla arttığı gözlemlendi (25).

#### **2.1.3.2.4. Kum Taşı ve Silika**

Zıt sonuçlara sahip dört çalışmanın meta-analizinden elde edilen sonuçlar, İPF ile taş, kum ve silika tozlarına maruz kalma arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermektedir (17–19,25).

### **2.1.3.2.5. Çeşitli Maruziyetler**

Baumgartner ve arkadaşları, yaş ve sigara içimi için ayarlama yaptıktan sonra İPF ile kuaförlük veya kuş yetiştirme arasında bir ilişki buldular (25).

Son yıllarda yapılan bir derlemede; alüminyum, arsenik, kadmiyum, bakır, molibden, tungsten ve kobalt, uranyum ve vanadyum gibi mesleki ve çevresel olarak çok sayıda metale maruziyetin pulmoner fibrozis ile ilişki gösterdiği görülmüştür İngiltere’de başlanan ve halen devam etmekte olan İPF-JES (The IPF Job Exposure Study) vaka-kontrol çalışması İPF ve asbest arasındaki ilişki konusunda katkı sağlayacaktır. Fibrotik akciğer hastalığının altında yatan nedenlerin doğru tanımlanması hastalık yönetimi ve prognoz için oldukça önemlidir (27).

Gastroözefageal reflüye (GÖR) bağlı mikroaspirasyonlar İPF için bir risk faktörüdür. İPF’li hastalarda yapılan bir çalışmada asit reflü %87 olarak saptanmıştır (bunların sadece %47’de GÖR semptomları mevcut) (28). Son yıllarda yapılan metaanalizde (29) ve derlemede (30) İPF ile GÖR arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Viral enfeksiyonlardan özellikle Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, Kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virüs ve human herpes virüs 7’nin; İPF patogenezinde ve akut atak gelişiminde rolü oynadığı düşünülmüştür (31,32). Son yıllarda yapılan bir çalışmada akciğer mikrobiyomunun bozulması ile İPF progresyonu arasında ilişki saptanmıştır (28). Yine başka bir çalışmada akciğer mikrobiyomunun hastalık ilerlemesi ile korele olduğu ve bu konuda biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür (29).

### **2.1.4. Genetik Faktörler**

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), alveolar epitel hücreleri ve kapiller vasküler endotel hücreleri arasındaki boşluktaki anormallikler ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. İlerleyici bir akciğer fibrozunun aynı ailenin birden fazla üyesini etkileyebileceği gözlemi, bu hastalığın altında yatan patogeneizde

genetiğin rolünü göstermektedir. Bu alandaki son araştırmalar, ailesel pulmoner fibrozis (FPF) ile bağlantılı genlerin ve genetik varyantların daha derinden anlaşılmasına yol açmıştır. FPF'de önemli olan aynı genetik mekanizmalar, özellikle idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) olmak üzere sporadik İAH formlarıyla da ilgilidir. Bu içgörüler, başlangıçta nedeni bilinmeyen bir hastalığın moleküler temelini ortaya çıkarmaya başladı.

Famlyal İPF; aynı aileden iki veya daha fazla bireyde pulmoner fibroz varlığı ile karakterize edilir (33). FPF ailelerinde, İPF genellikle en yaygın tanıdır (33,34). FPF, genel popülasyonda yaygın değildir ve prevalansı milyonda 1,3-5,9 olarak tahmin edilmektedir (35). Karşılaştırıldığında, en yaygın İİP olan idiyopatik pulmoner fibrozisin (İPF) prevalansının 100,000 kişide 2 ile 42 arasında olduğu tahmin edilmektedir (6). İPF olgularının 0,5-2,2'sini oluşturmaktadır (36). Olguların %2-20'sinde pozitif bir aile öyküsü veya fibrotik İAH'lı başka bir birinci veya ikinci derece aile üyesinin ortaya çıktığı bildirilmiştir (22,35,37).

Daha erken yaşta ortaya çıkmakta klinik özellikleri sporadik İPF'ye benzemektedir. Otozomal dominant vertikal geçişlidir (33). Özellikle famlyal İPF'de sporadik İPF'ye göre sürfaktan protein gen mutasyonu ve hTERT (human telomerase reverse transcriptase) veya human telomerase RNA mutasyonları daha fazla olarak bulunmuştur (38-40). Sporadik İPF'de çeşitli gen polimorfizmlerinin sıklığının arttığı bildirilmiştir (1,41). Bunlar matrix metalloproteinaz 1, sürfaktan protein A-B, immünmodülatör genler, sitokinler (İL-1 (interlökin), IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, tümör nekrotizan faktör  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), enzimler ( $\alpha$  1 antitripsin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), pro fibrotik moleküller (transforming growth factor (TGF) ve koagülasyon yolağındaki enzimleri (plazminojen aktivatör inhibitörleri 1-2) içeren genlerdir. Tablo 4 ve Tablo 5'de genler ve patogenezi ilişkisi özetlenmiştir.



**Tablo 4:** İPF ile ilişkili Yaygın ve Nadir Genetik Varyantlar

	Gen Fonksiyonu	Gen	Risk Aleli
<b>İPF ile ilişkili yaygın varyantlar</b>	Havayolu müsin Üretimi	MUC5B	Rs35705950(42–50)
		MUC2	Rs7934606(42,50)
	Hücreler arası adezyon	DSP	RS2076295(44,45,50,51)
		DPP9	Rs12610495(44,45,50)
	Toll Like Reseptör Sinyali	TOLLIP	Rs111521887, Rs5743894 Rs2743890(44,45)
		TLR3	Rs3775291(L412F)(50)
			Rs1278769(44,45,50)
	Sitokin/Büyüme Faktör Sinyali	IL1RN	VNTR*2 (52)
		IL8	rs4073, rs2227307(53)
		IL4	rs2243250(54,55)
		TGFB1	rs1800470(56)
	Telomer Onarımı	TERT	rs2736100(44,45,50,57)
		OBFC1	rs11191865(44)
	Hücre döngüsü düzenlemesi	KIF15	rs78238620(45)
		MAD1L1	rs12699415(45)
		CDKN1A	rs2395655(58)
TP53		rs12951053, rs12602273(58)	
<b>İPF ile ilişkili nadir varyantlar</b>	Sümfaktan Üretimi/ Sekresyon	SFTPA1	T622C, W211R(59,60)
		SFTPA2	G231V, F198S(61)
		SFTPC	I73T, M71V, multiple others(62,63)
		ABCA3	S1261G, R288K(64)
	Telomer Onarımı	TERT	L55Q, R901W, T1110M, multiple others(39,65,66)
		TERC	98G>A, 37A>G, Çoklu diğerleri (39,65,66)
		TINF2	K280E, R282H, R282S(67)
		DKCI	T405A, Çoklu diğerleri (68)
		RTELI	R213W, T49M, F964L(69,70)
		PARN	A383V, Çoklu diğerleri (71)

Hem nadir hem de yaygın olan genetik varyantlar, pulmoner fibrozisin sporadik ve ailesel formları ile ilişkilidir. Çok sayıda ailesel çalışma ve daha büyük

genom çapında birkaç bağlantı ve ilişki çalışması, hem ailesel İPF kümelenmesi ile karakterize edilen ailesel interstisyel pnömoni (FİP) hem de sporadik İPF riski ile ilişkili nadir ve yaygın genetik varyantları tanımlamıştır. Bu varyantlar, aşağıda ayrıntılı olarak açıklanan MUC5B genindeki tek nükleotid polimorfizmini (SNP) ve ayrıca doğuştan gelen bağışıklık fonksiyonu (TOLLIP, TLR3, IL1RN, IL8, TGFB1) ve epitelyal bariyer fonksiyonu ile ilgili genleri içerir ( DSP, DPP9). Tanımlanan varyantlarda temsil edilen ek gen ontolojileri arasında telomer bakımı (TERT, TERC, OBFC1, TINF2, DKC1, RTEL1, PARN), sürfaktan üretimi (SFTPC, SFTPA2, ABCA3) ve hücre döngüsü düzenlemesi (KIF15, MAD1L1, CDKN1A) bulunur (43–50,72).

**Tablo 5:** Pulmoner Fibrozis Gelişiminde Genlerin Rolü (41)

Fibroblast aktivasyonu / myofibroblastik farklılaşma / epitelyal-mezankimal geçiş	TGF- $\beta$ 1 (fibroblastın myofibroblastta dönüşümü) ACE (fibroblast and makrofaj aktivasyonu)
Alveol epitel hasarı	ELMOD2 (antiviral cevap) HLA (immunogenetik ) TERC ve TERT (telomeraz disfonksiyonu) MUCB5 (mukozal konak defansının bozulması) SP-C (konak defansı) ABCA3 (sürfaktan metabolizması için önemli)
İnflamasyon	CR 1 ( İmmün kompleks klirensi) IgG reseptör Fc $\gamma$ RIIa ( 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)

Müsin 5B (MUC5B) geninin promotör bölgesindeki rs35705950 varyantı ilk olarak 2011 genom çapında bağlantı çalışmasında tanımlanmıştır ve İPF geliştirme riskinin yaklaşık 7 kat artmasıyla ilişkilidir (72). O zamandan beri bu MUC5B varyantı birden fazla bağımsız çalışmada doğrulandı ve hala İPF için genetik veya başka bir şekilde en önemli risk olarak kabul ediliyor (43–50).

Hastalık için en güçlü risk faktörü olmasının yanı sıra, rs35705950 risk aleli hem sağlıklı hem de İPF popülasyonlarında çarpıcı biçimde yaygındır (ortalama alel sıklığı sırasıyla %9 ve %38). İlginç bir şekilde, minör alellerin heterozigot taşıyıcıları olan İPF hastalarının taşıyıcı olmayanlara kıyasla paradoksal bir sağkalım yararına sahip oldukları rapor edilmiştir, ancak bu sonuç oy birliğiyle doğrulanmamıştır (73–76).

Günümüzde klinik pratikte erken İPF tespitinde rutin olarak genetik testlerin kullanımı önerilmemektedir ancak seçilmiş olgularda yapılabilir (77). İPF heterojen bir hastalıktır. Genetik ve moleküler alt tiplerinin tanımlanması; patogeneze, prognoz, tedavi ve sağkalım için temel ipuçları sağlayacaktır (78).

Genetik olarak yatkın bireyde endojen veya eksojen ajanların neden olduğu tekrarlayan mikro yaralanmalar; alveol ve bazal membranda hasara yol açar. Zarar gören bazal membrana tutunamayan tip 1 alveoler pnömositler hiperplastik ve hipertrofik epitelyal hücre yanıtını oluşturur. Proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımı ile başta fibroblastlar olmak üzere bölgeye göç eden hücreler aktive olur. TGF  $\beta$ , PDGF (platelet derived growth factor), FGF (fibroblast growth factor) ve VEGF (vasculer endothelial growth factor) gibi profibrinojenik moleküller salınır. Sonuçta fibroblastlar artar, miyofibroblastlara dönüşerek kollajen sentezler. Ekstraselüler matrix proteinleri artmıştır, yapım ve yıkım arasında dengesizlik vardır. Yeni sentezlenen kollajen ve mezankimal hücreler bir araya gelerek fibroblastik odakları oluşturur. Anormal kollajen birikimi gaz değişim ünitesi ve kapiller yüzey bozularak bal peteği akciğer gelişir (14,32,78–81). Yaşlanma ile genomik instabilite, telomer koruyucu fonksiyonların kaybı, epigenetik değişiklikler, proteostaz kaybı, mitokondriyal disfonksiyon kaybı, hücresel yaşlanma, kök hücre tükenmesi ve değişen hücre içi iletişim sonucu pulmoner fibrozis indüklenir (14).

### 2.1.5. Klinik

İPF, tarihsel olarak, önlenemez kronik bir ilerlemeyle kendini gösteren bir hastalık olarak tanımlanmıştır (1,82). En sık efor dispnesi ve kuru öksürük görülür. Yaklaşık 6 aydan daha fazla süredir nefes darlığı mevcuttur. Hastalık progresyonunu ve mortaliteye işaret eden önemli bir semptomdur. 50 yaş üzerinde dispne ile gelen hastada ayırıcı tanıda İPF mutlaka düşünülmelidir. Orta yaş ve genç hastalarda sarkoidoz, lenfanjiyomyomatozis (LAM), pulmoner langerhans hücreli histiyositoz (PLHH) gibi interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) daha yaygındır (83). İPF hastalarının yaklaşık %80'inde inatçı, antitussif ilaçlara yanıt vermeyen, özellikle gündüz saatlerinde daha belirgin ve eforla tetiklenen kuru öksürük şikâyeti bulunmaktadır (1,84). Kilo kaybı, ateş, artralji, miyalji, yorgunluk gibi sistemik semptomlar yaygın değildir, varlığında alternatif tanıları düşünülmelidir (83).

Hastanın sigara öyküsü, hobileri, çevresel ve mesleki maruziyetleri, ilaç kullanımı ayrıntılı sorgulanmalıdır. Sigara öyküsü İPF, RB-İAH, DİP ve PLHH'de ön planda iken hipersensitivite pnömonisinde (HP) nadirdir. Organik tozlar özellikle kuş ve küf maruziyeti HP açısından önemli ipucudur. Özellikle bağ doku hastalıkları yönünden sistemik inceleme yapılmalıdır. Eklem tutulumu, deri tutulumu, reynaud fenomeni varlığı önemli bulgu olabilir (83,85,86). Fizik muayenede; bibaziller inspiratuvar ince raller (velcro raller), çomak parmak (clubbing), siyanoz, pulmoner hipertansiyon (PHT) ve alternatif tanıyı düşündüren bulgular dikkatlice değerlendirilmelidir. İnce raller hastalık ilerledikçe akciğerlerin üst alanlarında da duyulabilir. Çomak parmak hastaların %50'de mevcuttur (83,86).

Sürekli ilerleyen hastalığı olan hastalarda (yani, her geçen yıl orta derecede kötüleşen akciğer fonksiyonu), nefes darlığı semptomları tipik olarak İPF tanısından 1-3 yıl önce gelir ve anti-fibrotik tedavi öncesi dönemde tanı anından itibaren medyan sağkalım 2 ile 3 yıl arasında değişir (1,82,87-90).

### **2.1.6. Laboratuvar İncelemeleri**

İPF tanısı için hiçbir laboratuvar test spesifik değildir bu nedenle laboratuvar testlerin amacı yeni tanı İAH'da ayırıcı tanıda yer alan hastalıkları dışlamaktır. Tam kan sayımı, C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, bağ dokusu antikorlarından romatoid faktör, antinökleer antikor (ANA), antinötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA), Romatoid Faktör (RF) ve anti-cyclic citrullinated peptide antikorları (anti-CCP) yapılmalıdır. Kronik hipoksemiye sekonder nadiren polisitemi olabilir. Sistemik inflamatuvar testlerden, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı artmış olabilir, hipergamaglobülinemi görülebilir, laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyi yükselebilir (91). Ancak bunlar nonspesifiktir. Bağ doku hastalığı olmadan İPF'li hastalarda %17-25 oranında ANA düşük titrelerde ( $\geq 1:40$ ) pozitif olabilirken, %5-18 oranında RF pozitifliği bulunabilir, yüksek titrede pozitiflik bağ dokusu hastalığını düşündürmelidir (92,93). ANA yüksek titrelerde pozitif veya bağ dokusu hastalığı şüphesi var ise ayrıntılı antikor incelemesi yapılmalıdır. Ön tanılara yönelik; Sjögren sendromu için anti-SSA (anti- Sjögren sendromu antikor A) ve anti-SSB (anti-Sjögren sendromu antikor B), sistemik lupus eritematozus (SLE) için anti-sm (anti-Smith), anti-dsDNA, mikst BDH için anti-U1RNP (anti-U1 ribonükleoprotein) antikorları araştırılırken, anti- sentromer, antitopoizomeraz ve anti-U3RNP (anti-U3 ribonükleoprotein) antikorları sistemik skleroza yönelik, ANCA (anti-nötrofil sitoplazmik antikor) ise vaskülitler açısından araştırılır (1,94).

### **2.1.7. Biyobelirteçler**

İPF'de rutin kullanıma uygun, klinik pratikte yer alabilecek bir biyobelirteç henüz belirlenmemiştir. Hastalık gelişme riskinin belirlenmesinde, hastalığın erken tanısında, prognozun öngörülmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde biyobelirteçlerin rolü önemlidir. İdeal bir biyobelirteç güvenilir, geçerli ve noninvaziv yöntemlerle elde edilebilir olmalıdır.

İPF için üzerinde en çok durulan ve ciddi çalışmalar yürütülen biyobelirteçler arasında matriks metalloproteinaz (MMP-7 ve MMP-1), sürfaktan protein A ve D (SFTPA, SFTPD), endotelin-1, krebs von den lungen-6 (KL-6) antijeni bulunmaktadır (12,95–97). Bu biyobelirteçlerden bazıları Japonya gibi ülkelerde klinik uygulamada rutin olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, dünya çapında çok az doktor şu anda günlük klinik İPF uygulamalarında biyobelirteçleri kullanmaktadır.

Yeni İPF biyobelirteçleriyle ilgili mevcut literatürde çeşitli sınırlamalar vardır. Tüm kaynaklardan elde edilen biyobelirteçler, birden fazla akciğer hastalığında yükselebilir ve genellikle İPF için spesifik değildir. Ayrıca, mevcut denemeler, küçük homojen İPF hasta popülasyonlarında biyobelirteçleri inceleme eğiliminde olmuştur ve biyobelirteçleri ileriye dönük bir şekilde değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT Uzlaşması Beyanı ve 2018 ATS/ERS/JRS/ ALAT Klinik Uygulama Kılavuzunun yayınlanmasından önce yayınlanan daha eski çalışmalarda, artık güncelliğini yitirmiş olan İPF için bir sınıflandırma kullanılmıştır. Gerçekten de, biyobelirteç çalışmalarına dahil edilen bazı İPF hasta kohortları, şimdi diğer İAH tipleri ile sınıflandıracağımız hastaları içermiş olabilir. Biyopsiler İPF'li tüm hastalar için mevcut olmadığından ve tüm hastalar göğüs hastalıkları uzmanları, radyologlar ve patoloğlardan oluşan bir panel tarafından çok disiplinli incelemeden geçmediğinden, yeni biyobelirteçleri tek, iyi tanımlanmış bir altın standartla karşılaştırmak zordur (98,99).

İPF hastalarında daha kapsamlı, büyük hasta sayıları ile yapılacak çalışmalar sayesinde tespit edilecek çoklu biyobelirteçlerin kombinasyonu gelecekte ümit vadeci görünmektedir. Tablo 6'da biyobelirteçler özetlenmiştir (100).

**Tablo-6: İPF’de Biyobelirteçler ve Özellikleri (100)**

Biomarker	IPF Hastalık Duyarlılığı Tanısı	Diğer ILD’lerden Ayrıcı Tanı	Hastalık Prognozu	Tedavi Cevabı
<b>Alveoler epitel disfonksiyon ile ilişkili</b>				
KL-6	+	-	+	-
SPA	+	+	+	-
SP-A genetik varyantları (SFTPA2)	+	-	-	-
SP-C genetik değişkenler (SFTPC)	+	-	-	-
SP-D	+	+	+	-
CA 19-9	+	-	+	-
CA-125	+	-	+	-
Mucin5B genetik çeşitleri (MUC5B)	+	-	+	-
CCK-18	+	+	-	-
Telomer uzunluğu ve mutasyonları (TERT, TERC)	+	-	+	-
<b>ECM remodeling ve fibroproliferasyon ile ilişkili</b>				
MMP-7	+	+	+	-
MMP-1	+	+	-	-
LOXL2	+	-	+	-
Fibrocytes	+	-	+	-
Periostin	+	+	+	-
Osteopontin	+	+	-	-
<b>İmmun disfonksiyon ile ilişkili</b>				
CCL-18	+	-	+	-
YKL-40	+	-	+	-
TLR3 genetik değişkenleri	+	-	+	-
Toll interacting protein genetic variants (TOLLIP)	+	-	+	+
S100A12	-	-	+	-
Anti-ISP70	+	-	+	-
a-Defensinler	+	-	+	-
CXCL13	+	-	+	-
Anti-vimentin Abs	+	-	+	-
CD4 + CD28 +	-	-	+	-
Treg’ler	+	-	+	-
Mikrobiyom	+	-	+	-
mtDNA	+	-	+	+
52 gen signature	+	+	+	+

CCL-18: CC Kemokine ligand 18, CK-18: Sitpkeratin 18, CXCL: CXC-motif ligand, ECM: ekstrasellular matriks, HSP: Heat şok protein, KL-6: Krebs von den Lungen-6, LOXL2: lysyl oksidaz like-protein-2, MMP: matriks metalloproteinase, MUC: musin, SP: Sürfaktan protein, mtDNA: Mitokondrial DNA, TOLLIP: Toll - interacting Protein, TLR: Toll-like Reseptör, Tregs: T-regülatör Hücreler.

### 2.1.8. Fonksiyonel Değerlendirme

Pulmoner fibrozis hem akciğerin mekanik özelliklerini hem de gaz değişimini etkiler. Mekanik zelliklerin bozulması, akciğer kompliyansının azalmasından kaynaklanır (yani, akciğerler "sertleşir" ve yüksek düzeyde elastik recoil sahiptir), bu da kısıtlayıcı anormalliklere yol açar. Saf kısıtlayıcı solunum kusuru, toplam akciğer kapasitesinde (TLC) ve zorlu vital kapasite 1s/vital kapasite (FEV1/VC) oranında normal zorlu ekspiratuar hacim bir azalma karakterize edilir (101).

Akciğer volümleri ve difüzyon kapasitesi restriksiyon varlığını ve düzeyini belirlemede, pulmoner fonksiyon kaybının şiddetini takip etmede değerlidir. Spirometri ile ölçülen akciğer volümleri, özellikle FVC klinik tablo ve progresyonun güvenilir, tekrarlanabilir, önemli bir işaretçisidir. Solunum fonksiyon testi genellikle restriktif paterndedir (102,103). Hafif İAH olan hastalarda ise akciğer volümleri korunmuş, FVC ve total akciğer kapasitesi normal sınırlarda olabilmektedir (104). İPF hastalarında en az altı aylık süreç içinde FVC'deki %10 ve üzerindeki düşüş bir yıllık mortalitenin güçlü şekilde öngörülmesini sağlar. FVC'deki mutlak değişikliğin minimal klinik önemli farkı (Minimal Clinically Important Difference, MCID) %2-6'dır. FVC değişikliği için her ne kadar mutlak değişiklik kullanılmaktaysa da, FVC'de %10 ve daha fazla bir düşüş saptandığında, göreceli değişiklik ile karşılaştırılabilir (103,105,106).

İPF için bir diğer önemli fizyolojik parametre karbon monoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO)'dir. Diffüz alveoler kapiller hasar ve alveol kaybı nedeni ile azalmış alveoler hacim (VA) DLCO'da düşmeye sebep olur. KCO (DLCO/VA) tipik olarak DLCO'dan daha az düşer çünkü İAH'nda homojen olmayan etkilenim nedeni ile kan akışı kısmen daha az etkilenmiş alanlara yönlendirilir (107). DLCO'da %15 ve üzerinde düşüş gözlenmesi İPF'de mortalite tahmininde kullanılabilen faydalı bir eşik değerdir. Buna ek olarak, %FVC/%DLCO >1.6 olması DLCO'daki orantısız düşüşle ilişkilidir ve sekonder PH'a işaret eder. Vital kapasitenin 1500 ml altında olan hastalarda tek nefes yöntemiyle ölçülen DLCO



gerçeği yansıtmayabilir. Ayrıca solunum yolu enfeksiyonu, anemi gibi durumlardan etkilenmesi nedeni ile FVC'ye göre daha az kullanışlı ve daha az güvenilirdir (103).

6-dakika yürüme testi kronik akciğer hastalıkları ve İPF'de kullanılan basit, güvenilir bir fizyolojik testtir. Fizyolojik fonksiyonlarla zayıf korelasyon göstermektedir. Test sırasında SaO<sub>2</sub> ölçümü yapılmalıdır; İPF hastalarında hafif egzersizle bile desatürasyon gözlenebilmektedir. 24 haftalık süre boyunca yürüme mesafesindeki 50 m üzerindeki düşüş yüksek mortalite riskini öngörmektedir (108). 6-dakika yürüme mesafesi (6DYM)'nin tahmini MCID'ı 24-45 m'dir. 6DYT sıklıkla sekonder PH gelişimi, egzersiz toleransı ve pulmoner vasküler direnç ile ilişkilidir (103).

## **2.1.9. Görüntüleme Yöntemleri**

### **2.1.9.1. Akciğer Grafisi**

Akciğer grafisi tipik olarak öksürük ve/veya progresif nefes darlığı olan bireylerde posterior anterior (PA) şeklinde çekilir. Akciğer grafisi hastalık yaygınlığının ve hacim kaybındaki seri değişikliklerin değerlendirilmesinde faydalıdır. Bu nedenle önceki grafilerin görülmesi de önemlidir. Sigaraya bağlı olarak eşlik eden üst lob baskın amfizem vakalarında, toplam akciğer hacmi normal olabilir. İPF hastalığının erken dönemlerinde genellikle akciğerlerin bilateral bazal ve periferlerinde dominant olmak üzere retiküler gölgelenmeler bulunur. Göğüs radyografisindeki ana patern, bilateral simetrik retikülasyon ve düzensiz lineer opasitelerdir (109). Traksiyon bronşektazisi de belirgin olabilir. Daha ileri vakalarda, baziler baskın kistik boşluklar olarak ortaya çıkan subplevral bal peteği belirgin olabilir (110). Bal peteği, lokal ileri pulmoner fibroz bölgelerini ifade eder ve UIP tanısı için oldukça spesifiktir (111). İleri evrelerdeki kardiyotorasik oran ve bilateral hiler bölgedeki gölgelerin değişimi PH geliştiğine işaret etmektedir. İPF akut alevlenmeleri sıklıkla kalp yetmezliği ile karışmaktadır. Bu durumda yeni gelişen gölgelenmelerin dağılımı önemli olup İPF'de diffüz

parankimal gölgeler varken kalp yetmezliğinde perihiler gölgelenmelere plevral effüzyon eşlik edebilir (103).

Radyografide pulmoner fibrozdan şüpheleniliyorsa, bir sonraki adım, yüksek rezolüsyonlu BT (YRBT) ile ileri değerlendirmedir.

### **2.1.9.2. Yüksek Rezolüsyonlu Akciğer Tomografisi**

HRCT günümüzde İPF'den şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde kullanılan primer tanı aracıdır (112). İAH hastalarının HRCT taraması için teknik gereklilikler 2018 yılında Amerikan Toraks Derneği (ATS), Avrupa Solunum Derneği (ERS), Japon Solunum Derneği (JRS), ve Latin Amerika Toraks Derneği (ALAT) birlikte yayınladıkları kılavuzda tanımlanmıştır. Kılavuz submilimetrik kolimasyon,  $\leq 1,5$  mm ince kesitlerle görüntülerin rekonstrüksiyonu, supin pozisyonda tam inspirasyon ve ekspirasyon görüntüleri ile azaltılmış radyasyon dozunu (1-3 mSv, ancak  $< 1$  mSv olmamalı) önermektedir. İPF'de görülen tipik HRCT bulgularına UİP paterni denir ve İPF tanısının temelini oluşturur. Kesin tanı için radyolojik bulguların klinik bulgularla entegrasyonu gerekir. UİP paterninde bal peteği görünümü, traksiyon bronşektazisi, traksiyon bronşiolektazisi ve retikülasyonlar sıkça görülmekte; bu alanlara buzlu cam alanları da eşlik edebilmektedir. Bal peteği kalın, belirgin duvarları olan, 3-10 mm (bazen daha büyük) boyutlarında kümelenmiş hava kistleri şeklinde tanımlanmaktadır. Subplevral alanda çoklu veya tek sıra kist tabakası şeklinde görülür, traksiyon bronşektazi ve bronşiolektazileri eşlik edebilir. UİP'de bronşektazi ve bronşiolektaziler periferik/subplevral alanda bronş ve bronşioollerin incelerek devam etmemesi ve fibrozis ile çekintilere uğramasıyla meydana gelen hava yolu distorsiyonlarıdır. İPF'de 'pure' buzlu cam opasiteleri (GGO) ile retiküler patern üzerine oturmuş GGO'nin birbirinden ayırt edilmesi gerekmektedir. Çünkü 'pure' GGO İPF'ye özgü bir bulgu değildir ve İPF hastalarında varlığı akut alevlenmeyi düşündürmektedir. İnce retiküler patern üzerine oturmuş GGO ise fibrozisi temsil eder, İPF'li hastalarda görülebilir (91). 2018 yılında yayınlanan

ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu'nda UİP radyolojik sınıflaması; UİP, olası UİP, belirsiz (indeterminate) UİP ve alternatif tanı grubu olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır (Tablo 7) (91).

**Tablo 7: UİP Radyolojik Sınıflanması (91)**

<b>UİP</b>	<b>Olası UİP</b>
<p>Subplevral ve bazal baskın yerleşim. Dağılım sıklıkla heterojendir*</p> <p>Bal peteği ± periferik traksiyon bronşektazi veya bronşiolektazi**</p>	<p>Subplevral ve bazal baskın yerleşim. Dağılım sıklıkla heterojendir</p> <p>Periferik traksiyon bronşektazi veya bronşiolektazisi ile birlikte retiküler patern</p> <p>Hafif düzeyde GGO olabilir</p>
<b>Belirsiz UİP</b>	<b>Alternatif tanı</b>
<p>Subplevral ve bazal baskın yerleşim</p> <p>Hafif GGO veya distorsiyon varlığıyla ince retikülasyon (erken UİP paterni)</p> <p>BT'de dağılımı veya özelliği spesifik bir etiyolojiyi düşündürmeyecek akciğer fibrozisi</p>	<p>Başka tanıları düşündürten aşağıdaki bulguların olması:</p> <p><b>BT özellikleri:</b> Kistler Belirgin mozaik atenüasyon GGO baskın olması Yaygın mikronodüller Nodüller Konsolidasyon</p> <p><b>Baskın yerleşim:</b> Peribronkovasküler Perilenfatik Üst veya orta lob</p> <p><b>Diğer:</b> Plevral plaklar Dilate özefagus Distal klavikula erozyonu Yaygın lenfadenopati Plörezi, plevral kalınlaşma</p>

GGO= Buzlu cam opasiteleri; UİP= Usual interstisyel pnömoni

\* Dağılım bazen diffüz, bazen asimetrik olabilir.

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

**UİP patern:** Bal peteği görünümü UİP paterninin ayırt edici bir özelliğidir ve kesin UİP diyebilmek için mutlaka bulunmalıdır. Bal peteği 3-10 mm çapında (nadiren daha büyük) kalın duvarlı subplevral kistik lezyonlardır, sıklıkla retiküler patern ve traksiyon bronşektazilerine eşlik eder. Bal peteği kistleri birbiri üzerine yaslanarak çok tabakalı yerleşim gösterir, bu özellik amfizem büllelerinden ayırımını sağlar. Buzlu cam opasiteleri yaygın değildir ve ince retiküler patern ile superimpozedir. Yaygın buzlu cam dansitesi İPF için tipik olmayıp akut atak durumunda izlenebilir. UİP'nin tipik dağılımı genellikle bilateral, bazallerde daha baskın olmak üzere periferik ve subplevral yerleşimlidir (91). Asimetrik hastalık vakaların %25'inde ortaya çıkabilir (113). Yapılan çalışmalarla radyolojik UİP'nin patolojik UİP tanısı için pozitif prediktif değeri %90-100 arasında değişmekte olduğu gösterilmiştir (91). Histopatolojik UİP'li hastaların önemli bir azınlığı ise UİP için HRCT kriterlerini karşılamamaktadır. UİP'li hastalarda mediastinal lenfadenopati ve nadiren fibroz alanları içerisinde küçük ossifiye pulmoner nodüller bulunabilir. Bazı hastalarda UİP amfizem birlikteliği olabilir (91).

**Olası UİP:** 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu'nda bal peteği içermeyen subplevral, bazal baskın retiküler anormalliklerden oluşan HRCT bulguları 'muhtemel UİP' kategorisine atanmıştır (1). Ancak 2011 yılından bu yana yapılan çalışmalarda HRCT'de 'muhtemel UİP' paternine sahip hastaların radyolojik bal peteği görünümü olmamasına rağmen histopatolojik UİP olma ihtimalinin yüksek olduğu bildirilmiştir (114). Periferik traksiyon bronşektazi veya bronşiolektazi içeren muhtemel UİP paterni, doğru klinik ile birlikte değerlendirildiğinde yüksek oranda histopatolojik olarak UİP'yi temsil etmektedir. Bu nedenle periferik bronşektazi veya bronşiolektazi ile subplevral, bazallerde baskın retiküler anormallikler 'olası UİP' olarak kabul edilmelidir. UİP paterninde olduğu gibi olası UİP'de de GGO görülebilmektedir. Radyolojik olarak olası UİP paterni olan hastaların histopatoloji gibi diğer faktörler de göz önüne alındığında birçoğunun İPF olduğu görülmektedir (91).

**Belirsiz (indeterminate) UİP:** Atipik HRCT özelliklerinin yaklaşık %30 civarının histopatolojik olarak UİP/İPF paterni olduğu bilinmektedir (115). Bu nedenle HRCT’de fibrozis ile uyumlu olan; ancak UİP veya olası UİP kriterlerini karşılamayan ve açıkça alternatif bir tanıya yönlendirmeyen radyolojik bulgular ‘belirsiz UİP’ kategorisine alınmalıdır. Bu kategori erken veya olası UİP şüphesi olan, sınırlı subplevral GGO veya fibrozisin bariz özellikleri olmadan retikülasyonları olan hasta alt grubunu içermektedir. Bu gibi durumlarda subplevral opasitelerin dependent atelektazi sahalarını temsil etmediği prone HRCT görüntüleri ile doğrulanmalıdır (91).

**Alternatif tanı:** Fibrotik akciğer hastalığı olan bazı vakalarda İPF klinik şüphesi olmasına rağmen HRCT bulguları alternatif tanılara işaret etmektedir. Üst loblardaki bronkosentrik fibrozis, hipersensitivite pnömonisini düşündürten yaygın mozaik atenüasyon veya fibrotik NSİP düşündürten subplevral alanların korunduğu yaygın GGO vb. bulgular ile alternatif tanıları gözden geçirilmelidir (91). NSİP’de düzensiz, çizgisel veya retiküler dansiteler, yamalı buzlu cam dansiteleri ve dağınık mikronodüller görülür, sıklıkla orta ve alt lob tutulumu olur. Subplevral alanın tutulmaması ve apikobazal gradyentin olmaması NSİP’i düşündürür. Ayrıca retikülasyonun eşlik etmediği buzlu cam alanlarının akciğerin %15’den fazlasını etkilemesi durumu da NSİP lehinedir ve buzlu cam alanları bal peteği bölgesine ilerlemez. Son dönem NSİP’de subplevral kistler görülmekle birlikte hem daha küçük çapta hem de daha az sayıdadır. NSİP’deki tutulum UİP’e göre daha homojendir (91,116,117). Kronik hipersensitivite pnömonisinde ise üst ve orta zon hâkimiyeti, daha yaygın buzlu cam dansitesi, mikronodüller, mozaik atenüasyon ve hava hapsi mevcuttur, bal peteği nispeten azdır. Plevral plaklar, parankime uzanan bantlar, subplevral kurvilineer çizgilerin olması asbestozis lehine bulgulardır. Sarkoidozda üst lob ve parahiler bölgede traksiyon bronşektazileri, bal peteği ve konglomere kitleler ve perilenfatik nodüller görülebilir (116,117).

### **2.1.10. İnvaziv Tanı Yöntemleri**

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

#### **2.1.10.1. Fleksible Bronkoskopi**

#### **2.1.10.2. Bronkoalveolar Lavaj**

Bronkoalveolar lavaj (BAL) İPF tanısı ve yönetiminde sınırlı bir role sahiptir. Günümüzde İPF tanısı; teknikteki ilerlemeler sayesinde genellikle HRCT veya akciğer biyopsisi ile koyulmaktadır (118). İPF hastalarında BAL'ın asıl amacı diğer olası tanıları ekarte etmektir. Tablo 8'de BAL bulguları özetlenmiştir (119). İPF şüpheli hastalarda yapılan BAL lenfosit yüzdesi %30'dan az ise İPF ile tutarlıdır, daha yüksek lenfosit yüzdeleri alternatif tanılara işaret eder (120).

**Tablo 8: BAL Bulguları ve Ayırıcı Tanı (119)**

BAL bulguları	Tanı
Lenfositoz: %25 üzerinde	Granülomatöz hastalıklar: Sarkoidoz Hipersensitivite pnömonisi Kronik berilyum hastalığı
Nötrofil yüksekliği: %50 üzerinde	Akut akciğer hasarı Pnömoni
Eozinofil: %25 üzerinde	Akut veya kronik eozinofilik pnömoni
Mast hücreleri %1 üzerinde Lenfosit %50 üzerinde Nötrofil %3 üzerinde	Akut hipersensitivite pnömonisi
Diğer hücre tiplerinde hiç veya çok az artışla birlikte, sigarayla ilişkili inklüzyonlar içeren makrofajların baskınlığı	Sigarayla ilişkili İAH (DİP, RBİLD veya PLHH)
CD4 / CD8 >4	Sarkoidoz
CD1a pozitif hücreler %5 üzerinde Makrofajlarda Birbeck granülleri (elektron mikroskobu)	PLHH
Ferruginous cisimcikleri	Asbest
Polarize mikroskop ile toz partiküller	Silikoz
Lipid yüklü makrofajlar(oil-red-O-stain)	Lipoid pnömoni / kronik mikroaspirasyon
Pozitif periyodik Asit-Schiff(PAS) boyaması ve amorf hücresiz birikim içeren sütlü sıvı	Pulmoner alveolar proteinozis

### 2.1.10.3. Transbronşial Akciğer Biyopsisi

Transbronşial akciğer biyopsisi (TBLB) fleksible bronkoskop ile forceps kullanılarak birkaç milimetre boyutlarında (0,58-20,88 mm<sup>2</sup>) akciğer doku örneği elde etmek için kullanılan bir biyopsi yöntemidir (121–123). İPF’de transbronşiyal biyopsinin tanı değeri; alınan örneğinin küçük boyutta olması ve ezilme artefaktlarının yüksek olması nedeni ile düşüktür (119). 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu’nda yeni saptanmış İAH olan ve klinik olarak İPF’ den şüphelenilen, HRCT’ de olası UİP, belirsiz UİP veya alternatif tanı paterni bulunup doku biyopsisi gereken hastalar için herhangi bir TBLB önerisi bulunmamaktadır (91). 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu’nda moleküler tanı araçlarının kullanımı ile ilgili çalışmalar sonuçlandırıldığında TBLB için önerilerin tekrar gözden geçirileceği belirtilmiştir. Yeni saptanmış İAH olan, klinik olarak İPF’ den şüphelenilen ve HRCT’de UİP paterni bulunan hastalara ise TBLB önerilmemektedir (91). Mortalite oranları <%0.05

kadar nadir olsa da, kanama ve pnömotoraks işlemin başlıca komplikasyonları olarak sayılabilir (86).

#### **2.1.10.4. Transbronşiyal Kriyobiyopsi**

Transbronşiyal kriyobiyopsi (TBCB) cerrahi akciğer biyopsisi ve TBLB'ye alternatif bir tanısal yöntem olarak ortaya çıkmıştır. Kriyobiyopsiler özel tasarlanmış, ucu nitroz oksit ile  $-89^{\circ}\text{C}$ 'ye ani soğutularak ucuna tutturulmuş dokuyu donduran, fleksible bir prob ile elde edilir (122,124–126). TBCB ile İAH hastalarının yaklaşık %95'inden yeterli doku örneği alınabilmektedir. Elde edilen doku örnekleri ( $43\text{-}64\text{ mm}^2$ ), TBLB ile kıyaslandığında daha büyüktür, bu nedenle spesifik bir İAH tanısı olasılığı daha yüksektir (121–123). Standart prosedür ve yaklaşım olmaması, literatürdeki heterojen komplikasyon oranına rağmen deneyimli merkezlerde yapıldığında güvenli bir yöntemdir ve tanı için yeterli doku örneği sağlamaktadır. İşlemin %0,2 olan mortalite oranı çoğunlukla hastalık veya alevlenme ile ilişkilidir. Kanama, pnömotoraks, solunum yolu enfeksiyonları işlemin başlıca komplikasyonları olarak sayılabilir. Cerrahi akciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığında kanama ve uzamış hava kaçağı gelişme riski daha yüksektir. Yeni saptanmış İAH olan, klinik olarak İPF'den şüphelenilen ve HRCT'de UIP paterni bulunan hastalara ise TBCB önerilmemektedir (91,124,127,128).

#### **2.1.10.5. Cerrahi Akciğer Biyopsisi**

İPF'nin tanısında akciğer biyopsisi, klinik ve görüntüleme özelliklerine göre tanı konulamayan hasta grubunda eğer kontrendikasyonlar yoksa hala önemli bir tanı yöntemi olmaya devam etmektedir. Akciğer biyopsi uygulaması için geçerli olan altın standart yöntem cerrahi akciğer biyopsisi (SLB)'dir. SLB video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) veya torakotomi şeklinde yapılmakta; bu prosedürler arasındaki seçim hastanın uygunluğu, göğüs cerrahının deneyimi ve tercihinine göre yapılmaktadır (1,91). SLB ile alınan akciğer biyopsilerinin optimal sayısı, büyüklüğü ve yeri şüpheli tanıya ve hastalık sürecinin anatomik dağılımına bağlıdır. HRCT biyopsiye en uygun yerlerin seçilmesinde önemli bir rol oynar



(6,129). Biyopsi alırken tamamen normal görünen parankim ve bal peteği alanlarından kaçınılmalıdır. Bal peteği alanlarından alınan biyopsi sonucu tanısıl değeri son derece düşük olan son evre fibrozis ile uyumlu gelmektedir. Biyopsiler ılımlı tutulumu olan parankim alanlarından veya açıkça tutulumu olan bölgelere komşu akciğer parankiminden alınmalıdır (6,129,130). Biyopsiler birden fazla lobtan, plevral yüzeyden itibaren 3-5 cm derinlikte ve şişirildiğinde minimum 4 cm olacak şekilde alınmalıdır (86).

2018 ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu'nda yeni saptanmış İAH olan ve klinik olarak İPF'den şüphelenilen, HRCT'de olası UİP, belirsiz UİP veya alternatif tanı paterni bulunup doku biyopsisi gereken hastalar için SLB önerilmektedir. Yeni saptanmış İAH olan, klinik olarak İPF'den şüphelenilen ve HRCT'de UİP paterni bulunan hastalara ise SLB önerilmemektedir (91).

#### **2.1.11. Histopatolojik Bulgular**

Histolojik değişiklikler parankimin en çok etkilenen periferik subplevral alanlardaki HRCT bulguları ile korelasyon göstermektedir. İPF'nin histopatolojik tanısı; akciğerde çatı hasarı oluşturan yamasal interstisyel fibrozis, bal peteği ve fibroblastik odaktan oluşan UİP'dir. Küçük büyütmede; remodeling, bal peteği ve heterojen tutulum nedeni ile yamasal fibrozis izlenir. Tipik olarak bu değişiklikler normal parankime komşu subplevral ve paraseptal interstisyumunda daha yoğundur (mekansal heterojenite). Bronş epiteli ve tip 2 pnömositlerin hiperplazisi sonucunda oluşan inflamasyon hafif düzeydedir. İnterstisyum yamasal olarak lenfosit ve plazma hücreleri ile infiltredir. Fibrotik zon yoğun kollajenden oluşur ve periferindeki aktif fibroblastların proliferasyon ile fibroblastik odakları meydana getirir (temporal heterojenite). Bal peteği sıklıkla mukus ve inflamatuvar hücreler ile dolu kistik fibrotik hava alanları ile karakterizedir. İnterstisyumdaki düz kas metaplazisi genellikle fibrozis ve bal peteği alanlarında görülür (131).

İPF hastalarında gözlenen UİP paterni ile sistemik bağ dokusu hastalığına bağlı UİP paterni birbirlerinden histolojik olarak ayrılamaz çünkü

foliküler bronşiolit olarak isimlendirilen ve peribronşiyolar lenfoid agregatlar olarak gözlenen lenfoid hiperplazi odakları romatoid artriti olan hastalarda daha sık bulunmasına rağmen İPF hastalarında da nadiren görülebilir (130).

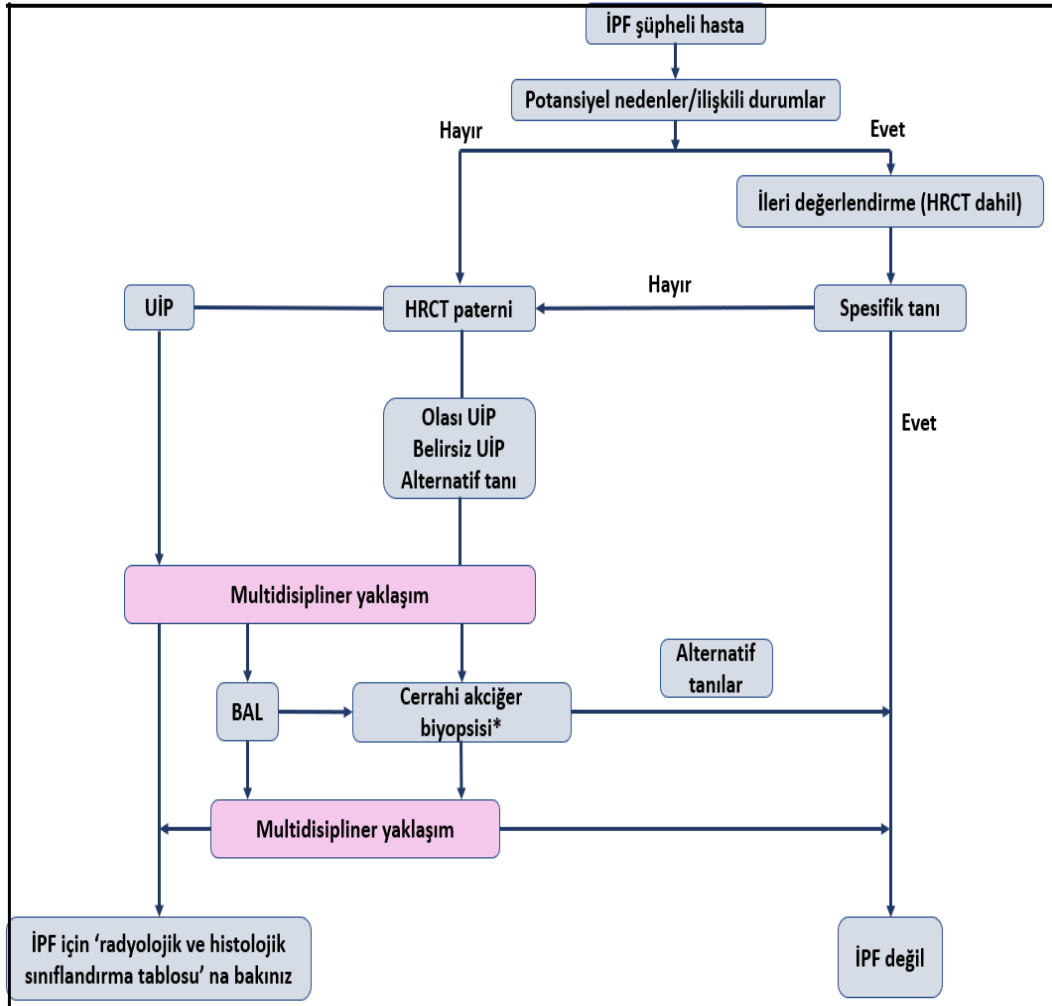
2018 ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu biyopsi histopatolojik bulgularının 'UIP', 'olası UIP', 'belirsiz UIP' ve 'alternatif tanı' olarak sınıflandırılmasını önermektedir (Tablo 9). Bu yaklaşımın avantajları; histopatolojik ve radyolojik sınıflamanın tutarlılık göstermesi, paternlerin klinik veriler eşliğinde multidisipliner yaklaşımla tartışılmasına olanak sağlamasıdır. Böylece tanının İPF olup olmadığına bakılmaksızın hasta için en uygun teşhisi koymayı kolaylaştırmaktadır (91).

**Tablo 9: İPF Histopatolojik Tanı Kriterleri**

<b>UIP</b>	<b>OLASI UIP</b>	<b>BELİRSİZ UIP</b>	<b>ALTERNATİF TANI</b>
Yapısal bozulmaya eşlik eden yoğun fibrozis (destrüktif skar ve/veya balpeteği)	1. Kolonda bahsedilen histopatolojik özelliklerin kesin bir UIP teşhisini engelleyecek ölçüde bulunması	UIP dışı paterni destekleyen ya da diğer sebeplere sekonder gelişen UIP'yi destekleyen yapısal bozulmanın eşlik ettiği veya etmediği fibrozis	Tüm biyopsilerde IIP'ye ait diğer histopatolojik bulguların varlığı (fibroblast odaklarının yokluğu ya da gevşek fibrosis olmaması)
Predominant subplevral ve/veya paraseptal fibrozis	Ve	1. kolonda bahsedilen özelliklere ek alternatif tanılara yönelik histopatolojik bulguların varlığı	Diğer hastalıklara yönelik histopatolojik özellikler (Hipersensitivite pnömonisi, Langerhans hücreli histiyositoz, Sarkoidoz, Lenfanjioleiyomyomatoz)
Akciğer parankiminin yamalı tutulumu (fibrozis ile)	Alternatif tanıyı düşündürür bulguların yokluğu		
Fibroblast odakları	Ya da		
Alternatif tanıyı düşündürür bulguların yokluğu	Yalnızca balpeteği		

## 2.1.12. Tanı algoritmaları

İİP'lerin en sık görülen alt türü olan İPF'nin histopatolojik paterni UİP'dir. 2011 yılında ATS, ERS, JRS ve ALAT iş birliği yaparak İPF tanı ve tedavisi için klinik uygulama kılavuzu hazırlamışlardır ancak burada kullanılan tanı kriterlerinin klinik uygulamalarda önemli sınırlamalar oluşturduğu anlaşılmış olduğundan kılavuzun yenilenme gereksinimi belirmiştir. Bunun üzerine 2018 yılında kapsamında tanıya yönelik algoritmada bulunan yeni bir kılavuz hazırlanmıştır. İPF için tanısal algoritma Şekil 1'de belirtilmiştir (91).



Şekil 1. İPF Tanısal Algoritma (91)

## **İPF 2018 Rehberine Göre Tanı Algoritması (Şekil 1) Yeni Saptanan İAH, Klinik Olarak İPF Şüphesi İçin Öneriler**

- Detaylı hikâye alınması ile potansiyel İAH yapan nedenlerin dışlanması; ilaç kullanımı, çevresel maruziyet (ev, iş, diğer ziyaret ettiği alanlar)
- Serolojik testler ile bağ doku hastalıkları dışlanması; CRP, sedimentasyon, ANA, RF, miyozit paneli, anti-CCP (diğer testlerin semptom ve bulgulara göre yapılması)
- YRBT paterni olası UİP, belirsiz UİP ve alternatif tanı ile uyumlu ise BAL ile hücre analizi yapılması
- YRBT paterni UİP ile uyumlu ise BAL yapılmaması
- YRBT paterni olası UİP, belirsiz UİP ve alternatif tanı ile uyumlu ise cerrahi akciğer biyopsisi yapılması
- YRBT paterni UİP ile uyumlu ise cerrahi akciğer biyopsisi yapılmaması
- YRBT paterni olası UİP, belirsiz UİP ve alternatif tanı ile uyumlu ise transbronşiyal biyopsi için lehinde veya aleyhinde öneri yok
- YRBT paterni UİP ile uyumlu ise transbronşiyal biyopsi yapılmaması
- YRBT paterni olası UİP, belirsiz UİP ve alternatif tanı ile uyumlu ise transbronşiyal kriyobiyopsi ilgili öneri yok (randomize kontrollü çalışma yapılması sonucunda)
- YRBT paterni UİP ile uyumlu ise transbronşiyal kriyobiyopsi yapılmaması
- Yeni saptanan İAH, klinik olarak İPF şüphesi varsa multidisipliner değerlendirme yapılması
- İPF'yi diğer İAH'dan ayırmak amacıyla serum MMP-7, SPD, CCL-18 veya KL6'nin ölçülmemesi

**Tablo-10:** İPF tanısı için HRCT ve histopatolojik sınıflandırma kombinasyonuna göre değerlendirme (91)

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

\*\*Belirsiz (indeterminate): Uygun/yeterli biyopsi olmadan İPF olması olası değildir. Uygun/yeterli biyopsi ile Multidisipliner tartışma ve/veya ek konsültasyon sonrasında daha spesifik bir tanıya yeniden sınıflandırılabilir.

Aşağıdaki özelliklerden herhangi biri mevcut ise İPF muhtemel tanıdır:

- 50 yaş üzeri erkek veya 60 yaş üzeri kadında orta-şiddetli (lingula da lob olarak sayılırsa dört veya daha fazla lobta hafif; iki veya daha fazla lobta) bronşektazi/bronşiolektazi olması
- HRCT'de yoğun (>%30) retikülasyon ve yaş>70 olması
- BAL sıvısında artmış nötrofil ve/veya lenfosit düzeylerinin olmaması
- İPF tanısının multidisipliner yaklaşım ile koyulması

### 2.1.13. Tedavi

Yakın geçmişte kadar İPF'de birçok tedavi yöntemi uygulanmıştır ancak; azatiyoprin, siklofosamid, prednizon gibi immünsüpresan ilaçlar, N-asetilsistein, glutatyon gibi antioksidan tedaviler, interferon gama, etanercept, imatinib, varfarin gibi ilaçların üçlü kombinasyonları şeklinde verilen tedavilerin etkisizliği ve hatta hastaya zarar verdiği bilinmektedir. Bu nedenle bahsi geçen bu ilaçların artık İPF tedavisinde yeri yoktur.

Her hastada İPF'nin seyri değişkenlik göstermektedir. Hastalıkla birlikte komplikasyon ve komorbiditelerinin de tedavisi gerekmektedir. Bu nedenle İPF hastalarında tedavi seçenekleri multidisipliner konseylerde tartışılmalı ve hasta için bireyselleştirilmelidir (12).

### **2.1.13.1. Antifibrotik tedavi**

**Pirfenidon:** Pirfenidon, İPF tedavisi için yakın zamanda onaylanmış, ağızdan temin edilebilen bir piridindir. 1-2 saat sonra en yüksek kan düzeyine ulaşan gastrointestinal sistem tarafından kolayca emilir ve 6 saat içinde idrar yoluyla elimine edilir (132). Bu küçük sentetik bileşik, şüphesiz, büyük ölçüde bilinmeyen birçok farklı etki mekanizmasına sahiptir. In vitro çalışmalardan ve pulmoner fibroz hayvan modellerinden elde edilen verilerle tanımlandığı gibi antifibrotik, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahiptir (133,134). TGF- $\beta$  gibi profibrotik büyüme faktörlerinin aktivitesini düzenler, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini inhibe eder, sitokinleri ve inflamatuvar hücreleri inhibe eder ve hidroksil radikallerini temizler (135).

Pirfenidonun etkinliğini araştıran ilk çift-kör, randomize, plasebo kontrollü prospektif klinik çalışmayı Japonlar yapmıştır. Bu çalışmada pirfenidon 600 mg/gün (3x200 mg) şeklinde başlanmış, 2 günde bir doz titre edilerek yükseltilmiş, Japon ırkının boy ve kilosuna uygun olarak belirlenmiş olan en yüksek doza (1800 mg/gün) ulaşılması hedeflenmiştir. 9 ay izlenen hastalarda İPF akut alevlenme sıklığının ve vital kapasite kaybının azaldığı gözlenmiştir. DLCO, total akciğer kapasitesi ve istirahat oksijenizasyonunda plasebo grubuyla İPF grubu arasında farklılık saptanmamıştır (133). Burada elde edilen olumlu sonuç üzerine CAPACITY 004, CAPACITY 006 ve ASCEND faz III çalışmalarının yolu açılmıştır. CAPACITY 004 ve 006 araştırmalarından elde edilen havuz analiz sonuçlarına göre 2403 mg/gün dozda pirfenidon kullanan hastaların tedavinin 72. haftasında FVC'deki kaybın daha yavaş, progresyonsuz sağkalımın plaseboya göre daha iyi olduğu saptanmıştır. Öte yandan pirfenidon ile tedavi alan grupta DLCO, dispne,

6DYT sırasında desatürasyon, klinik kötüleşmeye kadar geçen süre ve HRCT'de fibroz yaygınlığında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (136–138). ASCEND çalışmasında 2403 mg/gün pirfenidon kullanan hastaların tedavinin 52. haftasında FVC'deki düşüşün ve hastalık progresyonunun daha yavaş; egzersiz toleransının ve progresyonsuz sağkalım süresinin daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır (139). CAPACITY, ASCEND ve iki Japon çalışmasının verilerinin havuz analizlerinde pirfenidonun 1 yıllık tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %48, İPF'ye bağlı mortaliteyi %68 oranında azalttığı saptanmıştır (140,141).

Pirfenidon ülkemizde FVC %50 ve üzerinde, DLCO %30 ve üzerinde hafif ve orta düzey hastalarda 2400-2403 mg/gün dozunda kullanılmaktadır (267 mg kapsül ve 200 mg'lık tablet formu ülkemizde bulunmaktadır). Tedaviye düşük dozla (600-800 mg/gün) başlanır. Haftalık aralıklarla karaciğer fonksiyon testleri ve hemogram takibi ile her öğün bir kapsül veya tablet artırılarak, tolere edilebilen doza çıkılır. Etkili minimum doz 1200 mg/gün olduğundan bunun üzerinde kalmak gerekir (12,142). Yan etkileri; hafif-orta düzeyde gastrointestinal (GİS) intolerans (bulantı, kusma, dispepsi, ishal) ve fotosensitivitedir. GİS etkileri için, yemeklerle birlikte alınması, proton pompa inhibitörleri ve prokinetik ajanlar kullanılabilir. Fotosensitivite için koruyucu önlemler alınması önerilir (142–144). Kontrendikasyonları; kreatin klirensi 30ml/dakika altında olan ve karaciğer yetmezliği olan hastalardır. Takibinde karaciğer fonksiyon testlerine tedaviye başlamadan önce bakılmalı, ilk altı ay boyunca her ay ve daha sonra üç ayda bir tekrarlanmalıdır. ALT ve/veya AST'deki yükselmeler, dozun azaltılmasını veya kesilmesini gerektirebilir. Kuvvetli veya orta derecede CYP1A2 inhibitörlerinin (örneğin; fluvoxamin, siprofloksasin) kullanımında pirfenidon dozu azaltılmalıdır, ciddi yan etki durumunda ilaç kesilerek nintedanibe geçilmelidir (142–145).

**Nintedanib:** Fibroblast büyüme faktörü reseptörünü (FGFR), PDGF reseptörünü (PDGFR) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) reseptörünü (VEGFR) hedefleyen çoklu bir tirozin kinaz inhibitörüdür (146). Bu reseptörlerin adenosin trifosfat bağlayıcı cebine rekabetçi bir şekilde bağlanır ve

fibroblast proliferasyonu, migrasyonu, farklılaşması ve kollajen sekresyonuna müdahale eder. Nintedanib ayrıca, bleomisin ve silika kaynaklı akciğer fibrozunun fare modellerinde antifibrotik ve anti-inflamatuar aktivite gösterdi. 2-4 saat sonra elde edilen en yüksek kan konsantrasyonu ve 7 gün içinde kararlı durum plazma seviyeleri ile GI yolu tarafından hızla emilir ve fekal yolla atılır (147).

Faz II araştırması TOMORROW çalışmasında, günde iki defa 150 mg'lık dozlarla alınan nintedanibin FVC düşüşünü yavaşlattığı, akut alevlenme sıklığını azalttığı ve hayat kalitesini yükselttiği gösterilmiştir (147). Faz III araştırması olan INPULSIS I ve INPULSIS II çalışmalarında nintedanib tedavisi ile FVC'deki yıllık düşmeyi %50 oranında yavaşlattığı, akut alevlenmeleri ise %68 oranında azalttığı gösterilmiş; ancak sağkalım üzerine anlamlı bir etki bulunamamıştır. Anlamlı olmasa da nintedanib alan hasta grubunda solunumsal ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin daha az olduğu bildirilmiştir (148). Gözlemsel verilere dayanarak ileri evre İPF hastaları (beklenen FVC<%50 ve/veya beklenen DLCO<%35) ile daha az etkilenmiş İPF hastaları karşılaştırıldığında nintedanibin pulmoner fonksiyon testlerindeki kaybı benzer şekilde azalttığı gösterilmiştir. Ancak nintedanibin ileri evre İPF'li grupta yaşam kalitesi ve sağkalım süresi üzerine bir faydası gösterilememiş, tedavinin kesilmesini gerektirecek advers etkilerin ise daha sık görüldüğü bildirilmiştir (149–151).

Ülkemizde ilacın hem geri ödemesi hem de onayı vardır. Pozolojisi günde 2 kez 150 mg dır. Yan etkileri hafif-orta düzey GİS intoleransıdır (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı). İshal yan etkisi olursa; tedaviye loperamid eklenebilir. Eğer kontrol altına alınamazsa doz günde 2 kez 100 mg'a azaltılabilir. Takibinde; ilaca başladıktan sonra, ilk üç ay için her ay, daha sonra üç ayda bir karaciğer fonksiyon testi kontrolü yapılmalıdır. Karaciğer enzim yüksekliklerinde doz azaltılması veya kesilmesi gerekebilir. Orta derecede veya şiddetli karaciğer hasarı olan ve ağır böbrek yetmezliği olan hastalara nintedanib verilmemelidir. VEGFR inhibisyonu yaptığından antikoagülan ilaç kullananlarda verilmemelidir (12,142,152,153).



Antifibrotik tedavi alan hastaların takibinde her 6 ayda bir FVC değeri değerlendirilerek başlangıca göre FVC'de artış olan, stabil kalan ya da %10 altında FVC düşüşü olan hastalarda tedavi başarılı kabul edilerek tedaviye devam edilir. Eğer %10 üzerinde dş varsa tedavi yanıtızlığı kabul edilerek ilaç kesilir ve diğer antifibrotik ilaca geçilir (12). Her iki ilacın kombine kullanımı ile ilgili çalışmalar henüz tamamlanmamıştır.

### **2.1.13.2. İlaç Dışı Tedaviler**

#### **2.1.13.2.1. Uzun Süreli Oksijen Tedavisi**

İPF hastalarının çoğunda oksijen tedavisi dispnenin rahatlatılması amacıyla tedavi protokollerinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. İstirahat halinde hipoksemi ve eforla olan desatürasyon (6DYT esnasında  $SaO_2 \leq \%88$ ) İPF prognozunu olumsuz etkileyen faktörlerdir. Hastanın yaşam kalitesini arttırmak, normal aktivitesinin korunmasını sağlamak ve hipoksemiye sekonder pulmoner hipertansiyonu önlemek veya geciktirmek amacıyla Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT) nerilmektedir. Sadece eforda hipoksemisi olan hastalarda kesin öneri olmamakla birlikte, kimi çalışmalarda egzersiz kapasitesini dzeltebildiği ileri sürülmektedir (8,12).

#### **2.1.13.2.2. Mekanik Ventilasyon**

İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda mortalite çok yüksektir. İPF nedeniyle solunum yetmezliği olan hastaların çoğunluğuna mekanik ventilasyon uygulanmamalıdır (zayıf öneri, düşük kaliteli kanıt) (1). Bu nedenle ilk olarak yüksek akımlı oksijen ya da noninvaziv mekanik ventilasyon denenmelidir, ancak sonuç vermeyen hastalarda invaziv mekanik ventilasyon yapılabilir.

### **2.1.13.2.3. Pulmoner Rehabilitasyon**

Pulmoner rehabilitasyon, semptomları azaltmak, fonksiyonel durumu optimize etmek, günlük yaşam aktivitelerine katılımı artırmak ve duygusal esenliği iyileştirmek amacıyla egzersiz eğitimi, hastalığa özel eğitim ve psikososyal desteği birleştiren bir programdır. Pulmoner rehabilitasyon programları geleneksel olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalar için tasarlanmıştır (154). Pulmoner rehabilitasyonun tamamlanmasının birkaç faydalı etkiyi indüklediği gözlemlenmiştir: solunum hızını azaltmak (ekspirasyonu uzatarak), tidal hacmi ve oksijen satürasyonunu arttırmak, kalp kondisyonunu iyileştirmek, yağsız vücut kütleini arttırmak, kuadrisepslerde yorgunluk direncini, hücresel ve moleküler düzeyde iskelet kası fonksiyonunun etkinliği arttırmaktır. Bu etkiler, egzersiz kapasitesi, QOL ve dispnede istatistiksel olarak anlamlı ve klinik olarak anlamlı iyileşmelere dönüşür. KOAH'lı hastalarda pulmoner rehabilitasyonun yararlarını destekleyen veri zenginliği, IPF için etkinliğine ilişkin araştırmaları harekete geçirdi (155–158).

İPF'li hastaların çoğunluğu pulmoner rehabilitasyon ile tedavi edilmelidir (zayıf öneri, düşük kaliteli kanıt). Pulmoner rehabilitasyon, psikososyal yardım, hastalık hakkında bilgilendirme eğitim ve beslenme önerileri, İPF hastalarının yaşam kalitesini arttıran destek yaklaşımlarıdır (1,154).

### **2.1.13.2.4. Akciğer Nakli**

Nakil bekleme listesindeki tanı grupları arasında en yüksek ölüm oranına sahip hastalık İPF'dir. Bu nedenle ilk tıbbi tedaviye yanıt değerlendirmesi bile yapılmadan nakil değerlendirmesi için erken sevk düşünülmelidir (159). Ancak tüm hastalar transplantasyona uygun değildirler (Tablo-11 ve Tablo 12) . Skorlama sonucu transplantasyon açısından en uygun adaylar transplant varlığı ve yokluğundaki sağkalım olasılıklarına bağlı olarak belirlenir.

**Tablo 11:** Transplantasyon için nakil listesine alınma kriterleri (160)

Altı aylık takip süresinde FVC'de $\geq$ %10 azalma
Altı aylık takip süresinde DLCO $\geq$ %15 azalma
Altı aylık takip süresinde 6DYT'de oksijen desatürasyonu (SaO <sub>2</sub> <%88) veya yürüme mesafesinin <250 m veya yürüme mesafesinde >50 m düşmeolması
Sağ kalp kateterizasyonu veya transtorasik ekokardiyogramda pulmoner hipertansiyon (PHT) saptanması
Solunum yetmezliği, akut alevlenme veya pnömotoraks nedeni ile hastaneye yatış

**Tablo 12:**Akciğer transplantasyonuna kontrendikasyonlar (160)  
Mutlak kontrendikasyonlar

Uygun şekilde tedavi edilmiş melanom dışı cilt kanseri hariç son 2 yılda malignite öyküsü varlığı
Kombine transplantasyon yapılamadığı sürece, başka bir ana organ sisteminin (örneğin kalp, karaciğer veya böbrek) tedavi edilemeyen ileri derecede işlev bozukluğu
Şüpheli veya doğrulanmış uç organ iskemisi veya disfonksiyonu olan düzeltilmemiş aterosklerotik hastalık ve/veya revaskülarizasyona uygun olmayan koroner arter hastalığı
Düzeltilemeyen kanama diyatezi
Kötü kontrol edilen, yüksek derecede öldürücü ve/veya dirençli mikroplarla kronik enfeksiyon varlığı
Önemli göğüs duvarı veya omurga deformitesi
35 kg/m <sup>2</sup> 'den büyük vücut kitle indeksi
Mevcut tıbbi tedaviye uyumsuzluk veya tekrarlayan veya uzun süreli uyumsuzluk epizodları öyküsü
İşbirliği yapamama veya tıbbi tedaviye uyum sağlayamama ile ilişkili psikiyatrik veya psikolojik durum
Yeterli veya güvenilir bir sosyal destek sisteminin olmaması
Ciddi derecede sınırlı fonksiyonel durum
Madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı (ör. alkol, tütün veya narkotik)
<b>Göreceli kontrendikasyonlar</b>
Düşük fizyolojik rezerv ve/veya diğer nispi kontrendikasyonlarla birlikte 65 yaşından büyük olmak
Kritik veya stabil olmayan klinik durum (örn. şok, mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu)
30–35 kg/m <sup>2</sup> vücut kitle indeksi
İlerleyici veya şiddetli yetersiz beslenme
Akciğer rezeksiyonu ile birlikte kapsamlı göğüs cerrahisi öyküsü
Yüksek dirençli veya yüksek derecede virülen bakteri, mantar veya mikobakterilerle kolonizasyon
Şiddetli veya semptomatik osteoporoz
Mekanik ventilasyon ve/veya ekstrakorporeal yaşam desteği
Adayı akciğer transplantasyonundan sonra son organ hastalığı riskine sokmaya yetecek aterosklerotik hastalık yükü varlığı
Diabetes mellitus, sistemik hipertansiyon, epilepsi, santral venöz obstrüksiyon, peptik ülser hastalığı veya gastroözofageal reflü gibi son dönem organ hasarı ile sonuçlanmayan diğer tıbbi durumlar, transplantasyondan önce en uygun şekilde tedavi edilmeli

Hastaları transplantasyon sonrası sağ kalım süreleri ortalama 4,5 yıldır. Tek akciğer transplantasyonu (SLT) İPF için standart prosedür olsa da bilateral akciğer transplantasyonu (BLT) giderek artmaktadır ve ilk izlenimler bu hasta grubunda daha uzun sağ kalım süresine işaret etmektedir (161,162).

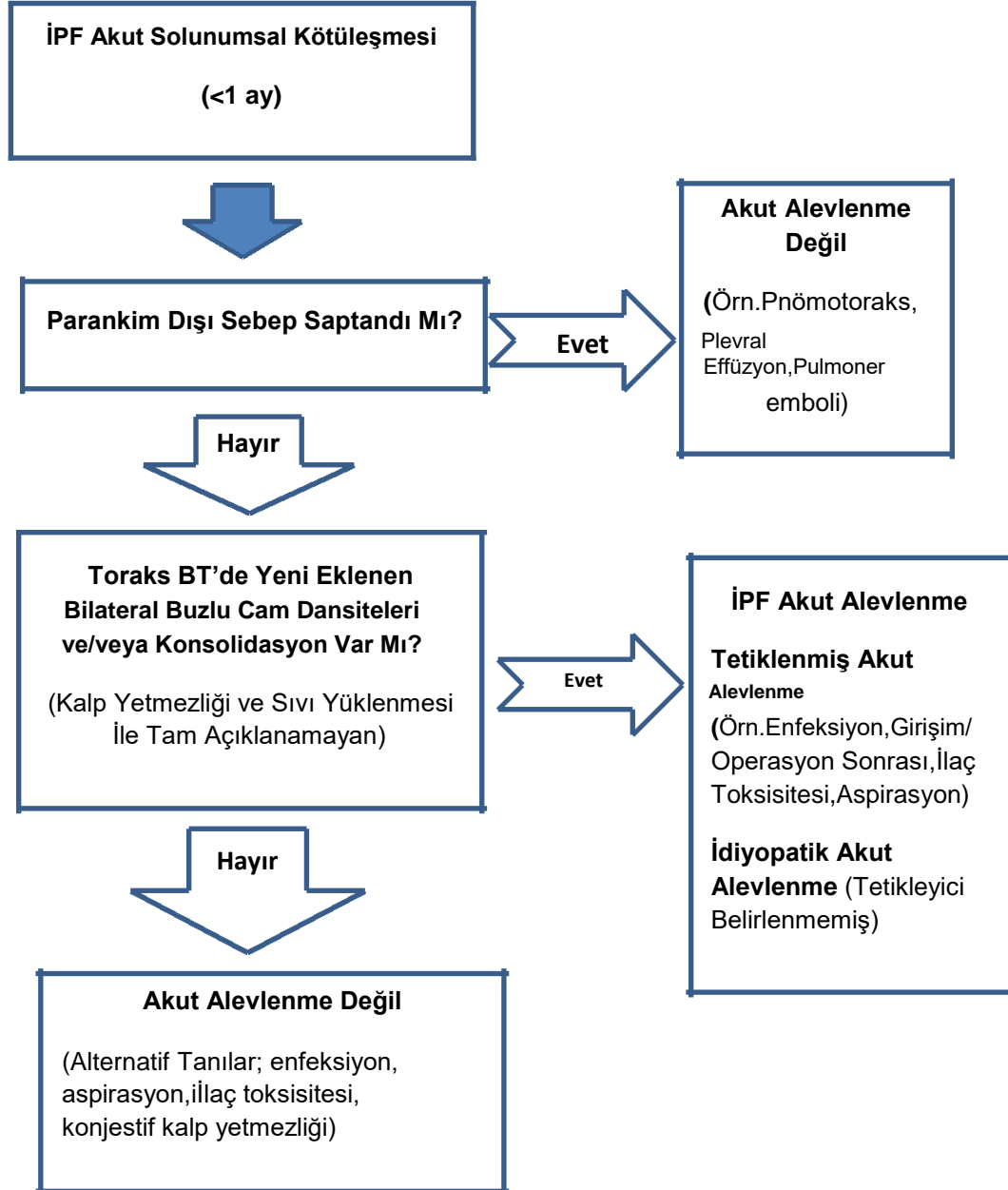
#### **2.1.13.2.5. Aşılama**

Pnömonokok ve influenza gibi solunum yolu infeksiyon etkenlerine karşı aşılama İPF hastalarında özellikle morbiditeyi azaltmak açısından tıbbi yaklaşım içine dahil edilmelidir (161). Covid-19 aşısı da önerilmektedir.

#### **2.1.14. İPF Akut Alevlenme**

Mortalitesi yüksek olan İPF'nin zaman içinde solunum fonksiyonlarındaki beklenen düşüşün yanı sıra hastalık seyrinde akut (günler-haftalar içinde) solunumsal bozulma gelişebilir. Bu tablo, tanı kriterlerinin karşılanması halinde "İPF akut alevlenmesi" olarak isimlendirilir ve İPF'de görülme sıklığı %10-40 düzeylerindedir. Önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olan bu klinik durumun kısa dönemdeki mortalite oranları %50'yi bulabilmektedir (163–165).

Önemli derecede mortalite ve morbidite nedenidir. Hastaların yaklaşık yarısı alevlenmede kaybedilmektedir. Uluslararası Akut Alevlenme Çalışma Grubu (International Multidisciplinary Working Group) İPF akut alevlenmesinde idiyopatik olma şartını kaldırıp 'idiyopatik' ve 'tetiklenmiş' olmak üzere iki alt grup olarak tanımlamıştır. Akut alevlenme için tetikleyici bir neden saptanırsa 'tetiklenmiş akut alevlenme', saptanamaz ise 'idiyopatik akut alevlenme' olarak adlandırılır. Güncellenen tanımlamaya göre İPF akut alevlenmesi, tipik olarak dispnede bir aydan kısa bir süre içinde gelişen ani kötüleşme ile birlikte radyografik olarak altta yatan UİP bulgularının üzerine yeni eklenmiş bilateral GGO ve/veya konsolidasyonun; yani diffüz alveoler anormalliklerin gösterilmesi ile karakterizedir. Ek olarak akut dispneye sebep olabilecek plevral effüzyon, pnömotoraks ve pulmoner tromboemboli gibi parankim dışı nedenlerin ve izole kalp yetmezliği, pulmoner konjesyon durumlarının dışlanması gerekmektedir (Şekil-2) (12,166).



**Şekil – 2.** İPF Akut Alevlenme Tanı Akış Şeması (12,66)

### 2.1.15. İPF akut alevlenme tedavisi

İPF akut alevlenme tablosunun yönetimi için görüş birliği sağlayan çalışmalar bulunmamaktadır. Erken tedavi bu hasta grubunda önemli bir prognostik etkidir (167). Tedavi önerileri arasında en çok kabul göreni destek tedavisinin optimal şekilde verilmesi ve pulse steroid, ardından azalan dozlarda steroid tedavisine devam edilmesidir. Kortikoterapi 3 gün pulse (intravenöz metilprednizolon 0.5-1 g/gün) olmak üzere sonrasında orale geçilerek haftalar içinde azaltıp kesilecek şekilde uygulanır. Gerektiğinde Pneumocystis Jirovecii gibi fırsatçı enfeksiyonlar da göz önünde bulundurularak ko-trimoksazol dahil geniş spektrumlu, antibakteriyel ve antiviral ajanların verilmesi düşünülmelidir (168–170).

Stabil İPF tedavisinde kortikoterapiye immünsüpresif ajan eklemenin yeri olmasa da siklosporin A, takrolimus, siklofosfamid (IV bolus, henüz destekleyen pek kanıt yok), azatiyopürin veya sivelestat uygulanmaktadır. Takrolimusun immün düzenleyici etkisi azalmadan yan etki riskini azaltmak amacıyla nanopartikül teknolojisi ile hazırlanan inhalasyona uygun formu hayvan modellerinde olumlu sonuçlar vermektedir. Polimiksin B eklenmiş fiber kolon ile direkt hemoperfüzyon, İPF-AE tedavisinde yeni çalışılmaya başlanan bir tedavi yöntemidir. Rekombinan İnsan Trombomodulini (rhTM)'nin siklosporin A ve/veya pulse ve idame oral kortikoterapiye eklenmesi İPF-akut alevlenmesinde düşük mortalite ilişkili olarak bulunmuştur. Prokalsitonin düzeyine bakılarak antibiyotik başlanmasına karar verilebilir. Destek tedavisi olarak oksijen, yüksek akım oksijen, NİMV (ventilatör desteğinin akciğer koruyucu strateji ile uygulanması) gerektiğinde ECMO uygulanmalıdır (12,165,168,171).

Tedavi sonuçları yüz güldürücü olmayan ve yüksek mortalite oranına sahip akut alevlenme tablosundan korunmak büyük önem taşımaktadır. Günümüzde kullanılan antifibrotik ajanların (pirfenidon, nintedanib) da İPF akut

alevlenme sıklığını azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiş olup uygun hastalarda önerilmektedir (172,173).

### 2.1.16. İzlem ve Prognoz

Kronik, progresif bir akciğer hastalığı olan İPF kötü prognoza sahip olup, median sağkalımın 3 ile 5 yıl arasında değiştiği bildirilmiştir. İPF hastalarının %20-25'i 10 yıldan daha uzun yaşamaktadır. İPF hastaları bu konuda deneyimli merkezlerce düzenli takip edilmelidir. Klinik, morfolojik ve fonksiyonel parametreler ile kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Hastada kötü prognoz göstergeleri Tablo 13'de gösterilmiştir (12,174).

**Tablo-13:** Kötü Prognoz Göstergeleri (12,174)

Klinik	Morfolojik	Fizyolojik
Demografik özellikler • İleri yaş (>50 yaş) • Erkek cinsiyet	HRCT • Fibrotik bulguların geniş ölçekte olması	Solunum fonksiyon testi • Düşük FVC (özellikle < %50)
Semptomlar • Nefes darlığının şiddeti • Öksürük	Cerrahi akciğer biyopsisi • Fibroblastik odakların yaygınlığı	Altı dakika yürüme testi (6DYT)'de yürüme mesafesinin < 250 metre (m) olması veya altı ay içinde > 50 m azalma Oda havasında (SpO2 <%90)
Fizik Muayene • Düşük beden kitle indeksi (<25 kg/m <sup>2</sup> )		
Komorbiditeler • Akciğer kanseri • Kardiyak hastalık • Pulmoner hipertansiyon		
Akut solunumsal kötüleşme • Akut alevlenme • Solunumsal nedenlerle hastane yatışı		

Yapılan çalışmalar ile erkek cinsiyet, ileri yaş (>50 yaş), sigara kullanım öyküsü, düşük vücut kitle indeksi (<25 kg/m<sup>2</sup>) ve şiddetli nefes darlığı İPF'de kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Fizyolojik değerlendirmelerdeki düşüklük, yüksek



rezolüsyonlu akciğer tomografisi (HRCT)'nde fibrozis bulgularının geniş ölçekte olması ve histolojik incelemede fibroblast odaklarının sayısında artış da kısa sağkalım belirleyicilerindedir (Tablo 14) (12,105,175,176).

**Tablo 14:** İPF'li hastalarda kısa sağkalım belirleyicileri (12,105,175,176)

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

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

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

**Tablo 15'**de başlangıçta ve takip esnasında mortalite prediktörleri özetlenmiştir.

**Tablo 15:** Başlangıçta ve takip esnasında mortalite prediktörleri (174)

<b>Mortalite Prediktörleri</b>	
<b>Başlangıç</b>	<b>6-12 Aylık Takipte</b>
Erkek cinsiyeti; yaş >70 yıl Tanı gecikmesi Dispne derecesi Kardiyovasküler komorbiditeler DLCO $\leq$ %40 SpO <sub>2</sub> < 6 DYT içinde %88 DYT < 250 m mesafe YRBT'de fibrozisin artması Pulmoner hipertansiyon Biyobelirteçler* Cerrahi akciğer biyopsisinde fibroblastik odakların artışı Çok boyutlu ölçekler*	Artan dispne derecesi Ataklar FVC'de $\geq$ %10 Düşüş % DLCO >%15 düşüş 6 DYT'de >50 m düşüş % FVC'de minimal klinik önemli farklılık %2-6 6 DYT 24–45 m'de minimal klinik önemli farklılık YRBT'de fibrozis artması Komplikasyonlar Biyobelirteçler* Boyuna çok boyutlu ölçekler

Cinsiyet-Yaş-Fizyoloji (GAP) indeksi hastalığın mortalite riskini saptamak amacıyla cinsiyet, yaş, FVC ve DLCO parametrelerinin kullanıldığı bir evreleme sistemi olup hastaların riski üç grupta incelenir. Artmış evreler hastalığın mortalitesinin daha yüksek olduğunu işaret eder. GAP indeksi bir yıllık mortalite hakkında fikir verse de akciğer fonksiyonlarındaki bozulmayı öngöremez (Tablo 16) (163,177,178).

**Tablo 16 : GAP İndex (163,177,178)**

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

### 2.1.17. Komorbiditeler

#### 2.1.17.1. Pulmoner hipertansiyon

Bir sonraki bölümde ayrıntılı şekilde anlatılacaktır.

#### 2.1.17.2. Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem

Akciğerlerin üst alanlarında amfizem ve bazallerde subplevral fibroz ile karakterize olan bu kombine patolojiye İPF'li olguların %8-33 kadarında rastlanır

(179). İzole İPF hastalarına göre hastalık seyri farklı değildir. Solunum fonksiyon testlerinde amfizeme bağlı hiperinflasyon nedeni ile akciğer volümleri psödo-normaldir ve FVC düşüşü izole İPF hastalarına göre daha yavaştır. Bu nedenle hastalık progresyonu için diğer parametreler (DLCO, oksijenizasyon, görüntüleme gibi) göz önünde bulundurulmalıdır (152,180).

CPFE fenotipinde pulmoner hipertansiyon ve akciğer kanseri insidansı, tek başına İPF'li hastalardan %50 daha fazladır. Şiddetli PH gelişen CPFE'li hastalarda 1 yıllık sağ kalım sadece %60 olan bu hastalarda PHT başlıca mortalite nedeni gibi görünmektedir. Benzer şekilde, CPFE ile ilişkili akciğer kanserinin prognozu kötüdür ve medyan sağkalım 10,8 aydır (181). Ayrıca kemoterapi, radyasyon ve cerrahi rezeksiyon ile artan akut alevlenme riski nedeniyle CPFE'de akciğer kanseri için tedavi seçenekleri sınırlıdır. Bu nedenle bu iki komplikasyon açısından CPFE'li hastaların daha yakın ve ayrıntılı değerlendirilmesine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (182).

CPFE, giderek artan bir şekilde İPF'nin ayrı bir fenotipi olarak kabul edilse de, yalnızca bu fenotipe sahip hastalarla sınırlı olan çalışmaların olmaması nedeniyle yerleşik bir tedavi kılavuzu yoktur. Sigarayı bırakmak, daha fazla ilerlemenin önlenmesi için çok önemlidir ve ek oksijen tedavisi, bağışıklamalar ve pulmoner rehabilitasyon gibi diğer destekleyici önlemler çoğu hasta için yararlı olacaktır (183–185). Hava yolu obstrüksiyonu ana bileşen gibi görünüyorsa bronkodilatörler düşünülmelidir. Antifibrotiklerin (pirfenidon veya nintedanib) etkinliğine ilişkin veriler sınırlıdır. Nintedanib'in INPULSIS çalışmalarından elde edilen çok sayıda CPFE hastasının bir alt grup analizi, ilacın hastalık ilerlemesini yavaşlatmada hala etkili olduğunu bulmuştur. Antifibrotik ilaçların kullanımı ise İPF komponentinin daha baskın olduğu hasta grubunda önerilmektedir (186).

### 2.1.17.3. Akciğer kanseri

İPF'li hastalarda akciğer kanseri gelişme riski genel popülasyona göre 5-7 kat daha yüksektir ve hastaların %3-22'sinde ortaya çıkmaktadır. İPF, akciğer kanseri ile komplike olduğunda mortalite oranları anlamlı derecede yükselmektedir (12). Pulmoner fibrozis, sigara içimi ve ilerleyen yaş gibi paylaşılan risk faktörlerinden bağımsız olarak akciğer kanseri için bir risk faktörü gibi görünmektedir (187). Tümör gelişimi çoğunlukla fibrozun olduğu alt bölgelerde ve nodüler lezyonlar şeklindedir. En sık epidermoid karsinom, daha sonra adenokarsinom görülmektedir. Tümörlerin bal peteği kistlerinin görüldüğü bölgelerden ve anormal derecelerde proliferasyon gösteren bronşiolardan kaynaklandığı ileri sürülmektedir (188).

Pulmoner fibrozda akciğer kanseri riskinin artmasının nedeni açık değildir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserini ve İPF'yi düzenleyen miRNA'ların anormal ekspresyonu ve büyüme faktörlerine yönelik tirozin kinaz inhibisyonunun önemli bir rolü ile birlikte önerilmiştir (189).

İPF'ye eşlik eden hemoptizi, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar olması halinde altta yatan malignite olasılığını düşünmek gerekmektedir (190). Bu özellikle önemlidir, çünkü İPF ve akciğer kanserli hastalarda hayatta kalma, tek başına İPF'li hastalardan önemli ölçüde daha kötüdür (191). Ayrıca, İPF'li hastalarda akciğer kanserlerinin tedavisi, cerrahi, kemoterapi ve radyasyon tedavisi ile ilişkili akut akciğer hasarına bağlı aşırı operatif mortalite ve pulmoner fibrozisin akut alevlenmeleri ile komplike hale geldiğinden çok zordur (192,193).

Amerika Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology) akciğer kanseri için yüksek riskli bireylere (55-74 yaş arası, 30 paket-yıl sigara içme öyküsü olan, halen içen veya son 15 yıl içerisinde bırakmış) yıllık düşük doz BT ile tarama önermektedir. İPF hastalarında ise yüksek insidans ve mortalite oranlarına rağmen akciğer kanseri taramasının rolü belirsizdir çünkü İPF hastaları çoğunlukla cerrahi rezeksiyon veya kemoterapi, radyoterapi gibi diğer primer

tedavi modalitelerini tolere edememektedirler. Akciğer kanseri taraması için kılavuz kriterlerini karşılayan ve potansiyel tedaviyi tolere edebileceği düşünülen İPF hastalarına düşük doz BT ile akciğer malignitesi açısından aralıklı taramanın makul olacağı düşünülmektedir; ancak izleme sıklığı henüz standartlaştırılmamıştır ve yıllık düşük doz BT protokollerinin İPF hastalarında uygun olup olmadığı bilinmemektedir (194).

#### **2.1.17.4. Venöz Tromboembolizm**

İPF hastaları genel popülasyona kıyasla daha yüksek venöz tromboembolik hastalık insidansına sahip olma eğilimindedir (195,196). Venöz tromboembolizm normal topluma göre İPF'li olgularda 0,34 daha fazla olarak hastaların %1-74'ünde görülür (195,196). VTE, İPF popülasyonundaki ölümlerin %0,4-3'ünden sorumludur (197,198).

Etiyopatogenezi bilinmemekle beraber, İPF hastalarının fazla hareket etmemesi ve hastalıkta görülen koagülasyon kaskadının anormal aktivasyonu gibi koşullar suçlanmaktadır (196). İPF ve venöz tromboz arasındaki bağlantı, İPF'de antikoagülan kullanımı için teorik bir gerekçe sundu. Bununla birlikte, plaseboya kıyasla doz ayarlı varfarinin randomize kontrollü bir denemesi, aslında varfarin alan grupta mortalitede bir artış gösterdi ve bu da çalışmanın erken sonlandırılmasına yol açtı (199). Ek olarak, İPF için antifibrotik tedavinin üç ana RKÇ'sinin plasebo kolundaki hastaların alt grup analizi, antikoagülan kullanan hastalarda İPF ile ilişkili ölüm riskinin arttığını göstermiştir (200). Tedavide antikoagülan kullanımı mortaliteyi olumsuz etkilemektedir (195).

#### **2.1.17.5. Gastroözefageal Reflü Hastalığı**

Gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) ile İPF arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. İPF'li olgularda GÖRH oranı %94'ler kadar yüksektir ve patolojik reflüsü olan hastaların %25-65'inde tipik GÖRH semptomları bulunmaktadır. Geçmiş yıllardaki çalışmaların Proton pompa inhibitörlerinin (PPI) yıllık FVC

kaybını azalttığı yönünde sonuçlar vermesi nedeni ile daha önceleri tüm İPF olgularına PPI verilmekteydi. Ancak son zamanlarda yapılan büyük çalışmaların alt grup analizlerinde PPI tedavisinin solunum fonksiyonlarına olumlu katkısının olmadığına dair sonuçlar bildirilmiştir. Bu nedenle sadece GÖRH semptomu olan İPF hastalarına PPI tedavisi verilmesi ve beslenme şeklinin değiştirilmesi önerilmektedir (6,12,201–203).

#### **2.1.17.6. Uyku ilişkili hastalıklar**

Uykuda düzensiz solunum, İPF'nin önemli bir komorbiditesi olarak kabul edilmiştir (204). İPF'li hastalarda uyku verimliliğinde azalma, anormal yavaş dalga ve hızlı göz hareketi (REM) uykusu ve ayrıca artan uyku bölünmesi de dahil olmak üzere uyku mimarisinde değişiklikler vardır (205). Kötü uykuya katkıda bulunan faktörler arasında gece öksürüğü, ilaçlar, gece desatürasyonları ve obstrüktif apneler bulunur (206–208). İPF hastalarında obstrüktif uyku apnesi prevalansı %59-90 olarak bildirilmiştir. İPF hastalarında apne-hipopne indeksi TLC ile korele gidiyor. Obstrüktif apnelere bağımsız olarak alveolar hipoventilasyon ve kötüleşen ventilasyon-perfüzyon uyumuna bağlı olarak ortaya çıkabilen gece desaturasyonu da çok yaygındır (209). Uykuda solunum bozukluğu, özellikle obstrüktif uyku apnesinin alveolar gerilme, oksidatif stres ve mikroaspirasyon yoluyla subklinik akciğer hasarına neden olduğu düşünülmüştür (207). Ne olursa olsun, uykuda solunum bozukluğu yaşam kalitesinde azalma ve ölüm riskinin artmasıyla ilişkilidir (205).

Uykuda solunum bozukluğunun yüksek prevalansı göz önüne alındığında, İPF'li tüm hastalarda uyku değerlendirmesi ve polisomnografik çalışma düşünülmelidir. Uykuda solunum bozukluğu tanısı konulduktan sonra, bu hastalar en iyi tedaviyi, öksürük, kloströfobi ve uykusuzluk gibi yardımcı klinik problemlerle mücadele ederken tedaviyi etkili bir şekilde uygulayabilen deneyimli merkezlere yönlendirilerek yönetilir. Obstrüktif uyku apnesi, yaşam kalitesini iyileştirdiği ve mortaliteyi azalttığı için CPAP ile tedavi edilmelidir (210). Benzer

şekilde, gece hipoksemisi tamamlayıcı oksijen tedavisi ile kolayca düzeltilir; bununla birlikte, hiçbir çalışma uzun süreli sağkalım üzerinde veya pulmoner hipertansiyon gelişimi üzerinde bir etkiyi doğrulamamıştır (210).

#### **2.1.17.7. Kardiyak Problemler**

Aritmiler, konjestif kalp yetmezliği (KKY), koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler olay (SVO) ve sistemik hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklar, genel popülasyona kıyasla İPF'li hastalarda önemli ölçüde daha yaygındır (196,204,211). Kalp hastalıkları, İPF'li hastalarda solunum yetmezliğinden sonra ikinci en sık ölüm nedenidir ve ölümlerin %10'unu oluşturur (212).

İPF'de en sık görülen kardiyak patoloji atriyal fibrilasyon iken diğer aritmiler %6-19 oranında görülmektedir. Nefes darlığındaki kötüleşmenin İPF ciddiyeti ile açıklanamadığı durumlarda mutlaka kardiyovasküler komorbiditeler açısından ileri inceleme yapılmalıdır (12).

#### **2.1.17.8. Diabetes Mellitus**

İPF hastalarında diabetes mellitus oranları %10-42 arasında bulunmuştur. Diyabetin İPF hastalarındaki patogenezi kesin olarak açıklanamamış olmakla birlikte hastalardaki reaktif oksijen türlerinin kan glikoz düzeylerinin artışına neden olarak diyabete yol açtığı düşünülmektedir. Konvansiyonel diyabet tedavisi verilmelidir (12).



## 2.2. Pulmoner Hipertansiyon

### 2.2.1. Tanım

Pulmoner hipertansiyon (PHT), pulmoner basıncın progresif yükselmesi ile ilişkili hayatı tehdit eden kardiyopulmoner bir hastalıktır. Uluslararası standartlar için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1973 yılında hastalığın nedenine bağlı olarak PHT tanısı için bir sınıflandırma yapmıştır (213). PHT için ilk tanı ve tedavi kılavuzu 1998 yılında yayınlanmıştır. En son güncellenen sınıflama ve kılavuz ise 2015 yılında yayınlanmıştır. Bu kılavuz Türk Kardiyoloji Derneği tarafından dilimize çevrilmiştir.

2015 PHT kılavuzuna göre “PHT, birçok klinik durumu bir arada bulunduran kardiyovasküler ve solunum sistemi hastalıklarını daha da karmaşık hale getirebilecek bir fizyopatolojik bozukluktur” olarak tanımlanmaktadır. PHT tek başına bir tanı değildir, sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile dinlenme halinde ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (OPAB) 25 mmHg (milimetreciva) veya daha yüksek olduğu hemodinamik bir durumdur (214). Sağlıklı bireylerde istirahatte pulmoner arter basıncı  $14 \pm 3,3$  mmHg aralığında beklenmekte olup normalin üst sınırı 20,6 mmHg'dır, 21-24 mmHg basınç değerleri “borderline pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) olarak tanımlanır (215). Bu sınırdaki basınç artışının özellikle skleroderma ve ailesel PAH hastalarında prognostik önemi olduğu ortaya konduğu için risk grubunda olan bu hastaların yakın takibi önerilmektedir (216). Bununla birlikte 6. Pulmoner Hipertansiyon Dünya Sempozyumu'nda sağlıklı bireylerde normal basınç aralığına ilişkin kanıtlar nedeniyle PHT tanımı için OPAB >20 mmHg değerinin sınır olarak alınması önerilmiştir. Şu andaki kılavuzlar ile kabul edilen PH tanımına girmediği için prognozu etkileyebilecek anormal basınç artışı olduğu halde tedavisiz bırakılan hastalar olduğu vurgulanmıştır (217). Güncel literatürde OPAB değeri 20-24

mmHg arasında bulunan hastalarda PAH spesifik tedavinin etkisine ilişkin kanıt yeterli olmadığından bu grupta PAH spesifik tedavi önerilmemektedir (214).

### **2.2.2. Epidemiyoloji**

Epidemiyolojik olarak tüm PHT gruplarının görülme sıklığını içeren dolayısıyla toplumda PHT'un gerçek prevalansını yansıtan net veri bulunmamaktadır. PHT'ın sıklığı ve sağ kalımını belirlemek için birçok uluslararası kayıt çalışması yapılmıştır (214,218). Bu çalışmalar ışığında PHT insidansının yılda 5-10 vaka/milyon, prevalansının 15-60 vaka/milyon olduğu ortaya konmuştur (214).

Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışma verilerine göre; primer PHT'nin ortalama yıllık prevalansı bir milyonda 9,6 olgu, sekonder PHT'nin ortalama yıllık prevalansı bir milyonda altı olgu olarak belirtilmiştir. Olguların çoğunluğu 45 yaş ve üstü olup primer PHT prevalansı kadın erkek oranının 2,2:1 olduğu gösterilmiştir (219). Son 30 yılda yaşam beklentisi belirgin ölçüde artmış olup bunun temel sebebi; etkili tedavi seçeneklerinin uygulanmasıyla sağ kalım oranı artmıştır (220). 1980'de %40 olan 3 yıllık sağkalım oranı şu an %70-80 civarındadır.

### **2.2.3. Pulmoner Hipertansiyonun Sınıflandırılması**

Pulmoner hipertansiyon klinik tablolar, hemodinamik bulgular, patolojik özellikler ve tedavi stratejilerine göre 5 farklı gruba ayrılmıştır (Tablo 17- Tablo 18) (214). En son güncelleme 2018 Nice Dünya Sempozyumu'nda gerçekleştirilmiştir (217).

**Tablo 17** : Pulmoner Hipertansiyon Hemodinamik Sınıflaması (214,217)

Tanım	Özellik	Klinik Gruplar
PH	oPAB >20 mmHg	Hepsi
Pre-kapiller PH	oPAB >20 mmHg PKUB ≤15 mmHg PVD ≥3 WU	1, 3, 4 ve 5
İzole post-kapiler PH	oPAB >20 mmHg PKUB >15 mmHg PVD <3 WU	2 ve 5
Kombine prekapiller ve postkapiller PH	oPAB >20 mmHg PKUB >15 mmHg PVD ≥3 WU	2 ve 5

oPAB: ortalama pulmoner arter basıncı; PKUB: pulmoner kapiller uç basıncı; PVD: pulmoner vasküler direnç; WU: Wood Unitesi; # Grup 1: PAH;  
Grup 2: sol kalp hastalığına sekonder PH; Grup 3: akciğer ve/veya hipoksiye bağlı PH; Grup 4: pulmoner arter oklüzyonuna bağlı PH; Grup 5: belirsiz ve/veya multifaktoriyel nedenlere bağlı PH

**Tablo 18 : Pulmoner Hipertansiyon Klinik Sınıflaması**

<b>1. Pulmoner arteryel hipertansiyon</b>
1.1. İdiyopatik (IPAH) 1.2. Kalıtsal 1.3. İlaçlara ve toksinlere bağlı (Tablo 18) 1.4. Diğer hastalıklarla ilişkili 1.4.1. Bağ dokusu hastalığı 1.4.2. HIV enfeksiyonu 1.4.3. Portal hipertansiyon 1.4.4. Doğuştan kalp hastalığı 1.4.5. Şistozomiyazis 1.5. Uzun dönem kalsiyum kanal blokerleri tedavisine olumlu yanıt veren 1.6. Venöz ve kapiller tutulumun (PVOD, PCH) belirgin özelliklerini taşıyan 1.7. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
<b>2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon</b>
2.1. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu 2.2. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu 2.3. Kapak hastalıkları 2.4. Doğuştan/edinsel sol kalp giriş/çıkış yolu tıkanmaları ve doğuştan kardiyomyopatiler 2.5. Doğuştan/edinsel pulmoner ven darlığı
<b>3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon</b>
3.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı 3.2. İntersitisyel akciğer hastalığı 3.3. Mikst restriktif ve obstrüktif yapıda diğer akciğer hastalıkları 3.4. Uykuda solunum bozuklukları 3.5. Alveoler hipoventilasyon bozuklukları 3.6. Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalma 3.7. Gelişimsel akciğer hastalıkları
<b>4. Pulmoner arter obstrüksiyonuna bağlı pulmoner hipertansiyon</b>
4.1. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon 4.2. Diğer pulmoner arter tıkanmaları 4.2.1. Sarkom veya anjiosarkom 4.2.2. Diğer malign tümörler (böbrek, uterus, testis germ hücreli tümörü, diğer) 4.2.3. Non-malign tümörler (uterin leiomyom) 4.2.4. Arteritler (bağ dokusu hastalığı olmaksızın) 4.2.5. Doğuştan pulmoner arter darlıkları 4.2.6. Parazitler (hidatidoz)
<b>5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon</b>
5.1. Hematolojik bozukluklar: Kronik hemolitik anemi, Myeloproliferatif bozukluklar 5.2. Sistemik ve metabolik bozukluklar: Pulmoner langerhans hücreli histositoz, Gaucher hastalığı, Glikojen depo hastalıkları, Nörofibromatozis, Sarkoidoz 5.3. Diğer: Kronik böbrek yetmezliği, Fibrozan mediastinit 5.4. Kompleks konjenital kalp hastalıkları

PVOD: Pulmoner veno-okluzif hastalık, PCH: Pulmoner kapiller hemajiomatozis

Klinik sınıflamanın temel ilkesi fizyopatolojik mekanizmaları, klinik bulguları, hemodinamik özellikleri ve tedavileri benzer olan hastalıkları, aynı ana başlıklar altında toplamaktır. Pulmoner hipertansiyon, ortalama pulmoner arter basıncının 25 mm Hg ve üzerinde olan tüm hastalıkları kapsayan, bir üst hemodinamik tanımlamadır. Bu hastalıklar yukarıda sözü edilen ilkeler doğrultusunda beş ana başlıkta toplanmıştır: Bunlar: 1. Grup: PAH; 2. Grup: Sol kalp hastalıklarına bağlı PHT; 3. Grup: Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PHT; 4. Grup: Pulmoner arter tıkanmasına bağlı PHT ve 5. Grup: Mekanizması net bilinmeyen ve/veya birçok faktörün etkisi ile oluşan PHT'dir.

### **2.2.3.1. Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon**

Pulmoner hipertansiyon, istirahatte sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının  $\geq 25$  mmHg bulunması olarak tanımlanır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ise hemodinamik olarak pulmoner arteriyel uç basıncın (PKUB)  $\leq 15$  mmHg ve pulmoner vasküler direncin (PVR)  $> 3$  WU bulunduğu prekapiller pulmoner hipertansiyondur. PAH tanısı için akciğer hastalıkları, tromboembolik PH gibi diğer prekapiller PH nedenleri ekarte edilmiş olmalıdır (214). PAH tanımında PVR kriterinin bulunması, PAH patofizyolojisinde vasküler direncin önemini belirtiyor olmasının yanı sıra hastalık tanısının konması için sağ kalp kateterizasyonu yapılmasının zorunlu olduğunu vurgulamaktadır (216).

PAH insidansının yılda 5-10 vaka/milyon, prevalansının ise yılda 15-60 vaka/milyon olduğu ortaya konmuştur (214). PAH kayıt çalışmalarında tüm PAH nedenleri arasında en sık görülen idiopatik PAH olup bağ doku hastalığı ile komplike PAH (BDH-PAH) sıklığının ikinci sırada yer aldığı görülmektedir. BDH-PAH tüm vakaların yaklaşık %25 kadarını oluştururken, altta yatan BDH arasında sistemik skleroz %75 ile ilk sırada yer almaktadır. Bunu SLE (%8-19), karma bağ dokusu hastalığı (KBDH) (%8-9), romatoid artrit (RA) (%3-5), polidermatomyozit (%4) ve Sjögren (%1) takip etmektedir (221).

PHT mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Tüm klinik gruplarda pulmoner hipertansiyon varlığı sağ kalımı olumsuz etkiler. Bununla birlikte son 30 yılda PAH hastalarında yaşam beklentisi ilk kayıt çalışmalarına göre belirgin artmıştır. İlk kayıt çalışmalarında üç yıllık sağ kalım %40 olarak bildirilirken yakın zamanda yapılan kayıt çalışmalarında %70-80 oranında bulunmaktadır (222,223).

PAH hastalarında hastalığın ciddiyeti, iyileşmekte olan, stabil veya progrese hastalık olup olmadığı konusunda bilgi veren ayrıntılı bir klinik değerlendirme, en önemli değerlendirme araçlardan biridir. Takipte egzersiz kapasitesinde değişme, göğüs ağrısı, hemoptizi veya senkop gibi yakınmaların eklenmesi, sağ kalp yetmezliği bulgularının izlenmesi hastalık progresyonu açısından önemlidir (214).

Hastaların fonksiyonel değerlendirilmesi için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo 19). PAH risk değerlendirmesinde fonksiyonel sınıf önemli bir parametre olup tanı anında veya takipte fonksiyonel sınıf III ve/veya IV bulunan hastaların mortalite riskleri yüksektir (214).

**Tablo 19 : DSÖ Fonksiyonel Sınıf Değerlendirmesi (214)**

Fonksiyonel Sınıf	
<b>Sınıf 1</b>	Pulmoner hipertansiyona bağlı fiziksel aktivite kısıtlanması olmayan hastalar. Olağan fiziksel aktiviteler nefes darlığı, halsizlik, göğüs ağrısı veya bayılma hissine neden olmaz.
<b>Sınıf 2</b>	Pulmoner hipertansiyona bağlı hafif derecede fiziksel aktivite kısıtlanması olan hastalar. Hasta dinlenirken rahattır fakat olağan fiziksel aktiviteler sırasında nefes darlığı, halsizlik, göğüs ağrısı veya bayılma hissi gelişir
<b>Sınıf 3</b>	Pulmoner hipertansiyona bağlı belirgin fiziksel aktivite kısıtlanması olan hastalar. Hasta dinlenirken rahattır fakat olağan düzeyden daha hafif fiziksel aktiviteler sırasında nefes darlığı, halsizlik, göğüs ağrısı veya bayılma hissi gelişir.
<b>Sınıf 4</b>	Pulmoner hipertansiyonu olan herhangi bir fiziksel aktiviteyi yerine getiremeyen hastalar. Nefes darlığı ve/veya halsizlik istirahatte bile bulunabilir. Genellikle sağ kalp yetmezliği bulguları mevcuttur.

PAH tanısı için altın standart sağ kalp kateterizasyonudur. Bu şekilde PHT tanısı doğrulanabilir, pre-post kapiller PHT ayrımı yapılabilir ve vazoreaktivite değerlendirilebilir. Tanı doğrulandıktan sonra, PHT gelişiminden sorumlu olan asıl

etyolojiye göre klinik sınıflama, fonksiyonel ve hemodinamik etkilenmeye göre PHT ağırlığı ve risk değerlendirmesi yapılmalıdır (214).

### 2.2.3.1.1. İdiyopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

İdiyopatik PAH (İPAH), açık bir neden olmadan ortaya çıkan PAH'dır. Daha önce primer pulmoner hipertansiyon şeklinde adlandırılan idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon milyonda bir hasta prevalansına sahip nadir bir hastalıktır (224). Ailede pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) öyküsü ve tanımlanan bir risk faktörü olmadan ortaya çıkan sporadik bir hastalıktır (225).

### 2.2.3.1.2. Kalıtsal Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Kalıtsal PAH görülen bireylerin %80'inde BMPR-2 genine rastlanmaktadır. Ayrıca, hastaların %5'inde nadir görülen mutasyonlar ise aktivin reseptör benzeri kinaz tip 1, endoglin ve öncül karşıtı dekapentaplejik 9'dur. Bireylerin yaklaşık %20'sinin PAH ile ilişkili olduğu bilinen genlerde mutasyonları bulunmamaktadır (Tablo 20) (214,225).

**Tablo-20:** Kalıtsal PAH Nedeni Olan Genlerin Kanıt Düzeylerine Göre Sınıflandırılması (226)

PAH Neden Olan Genler	
Kanıt düzeyi yüksek olanlar	Kanıt düzeyi düşük olanlar
BMPR2; EIF2AK4; TBX4; ATP13A3; GDF2; SOX17; AQP1; ACVRL1; SMAD9; ENG; KCNK3; CAV1	SMAD4; SMAD1; KLF2; BMPR1B; KCNA5

### 2.2.3.1.3. İlaçlara ve Toksinlere Bağlı Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Klinik öykü, PAH gelişimi için kesin veya olası risk faktörleri olan ilaçları veya toksinleri tanımlamalıdır. Pulmoner arteriyel hipertansiyona neden olan

ilaçlar “kesin” ve “olası” olarak iki grupta toplanmıştır (Tablo 21). Güçlü bilimsel kanıtlarla PAH’a neden olduğu bilinen ilaçlar “kesin”, olgu bildirimlerine ve PAH yaptığı kesinleşmiş ilaçlarla benzer etki mekanizmalarına sahip olan ilaçlar “olası” olarak sınıflandırılmıştır (227–231).

**Tablo 21:** PAH ile ilişkili ilaç ve Toksinler (227–231)

<b>Kesin</b>	<b>Olası</b>
Aminoreks Fenfluramine Deksfenfluramine Benfluoreks Meta-amfetaminler Dasatinib Toksik kanola yağı	Kokain Fenilpropanolamine L-triptofan Sarı kantaron otu Amfetaminler İnterferon-a ve b-alkilleyen ajanlar Bosutinib Hepatit C virüsünü doğrudan etkileyen ajanlar Lenflunomide Indirubin (Çin bitkisi Quing-Dai)

#### **2.2.3.1.4. Diğer Hastalıklarla İlişkili Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon**

Sklerodermaya bağlı PAH prevalansı %7-12 arasındadır (232). Diğer konnektif doku hastalıklarında PAH prevalansı net değildir ve daha az görülmektedir. Sklerodermayla ilişki PAH hastalarının prognozu diğer PAH alt gruplarına göre daha kötüdür (221,233). Son verilerde, sklerodermada erken tanı ve erken müdehalenin uzun dönem sonuçlarını iyileştirebileceğini belirtilmiştir (234).

HIV enfeksiyonu ile ilişkili PAH prevalansı son on yılda sabit kalmıştır ve %0.5 civarında olduğu tahmin edilmektedir (235). Yüksek derecede aktif antiretroviral ve PAH spesifik ilaçların geliştirilmesiyle HIV-PAH mortalite oranında belirgin iyileşme meydana gelmiştir (236).



Portopulmoner hipertansiyon olarak bilinen portal hipertansiyon PAH hastalarının %2-6'sında görülmektedir (237). Uzun süreli prognoz sirozun şiddeti ve kardiyak fonksiyonlarla ilişkilidir (238).

Konjenital kalp hastalığına sahip yetişkinlerin %10'unda PAH görüldüğü tahmin edilmektedir (239).

Şistozomiyazis 200 milyon bireyde görülmekte ve bunların %10'unda hepatosplenik şistozomiyazis gelişmektedir (240). Şistozomiyazise bağlı PAH ile portopulmoner hipertansiyonun hemodinamik özellikleri benzerdir.

#### **2.2.3.1.5. Uzun Dönem Kalsiyum Kanal Blokerleri Tedavisine Olumlu Yanıt Veren Pulmoner Hipertansiyon**

Pulmoner arteriyel hipertansiyon sınıflamasında önemli bir diğer yenilik ise, önceki kılavuzlarda yer almayan "1.5" sıra numarası ile "Kalsiyum kanal bloker (KKB)'lerine uzun süre yanıt veren PAH" başlığının eklenmesi olmuştur (217). PAH hastalarının küçük bir kısmı, tipik olarak idiyopatik veya kalıtsal PAH, KKB tedavisine yanıt verir. Bu grup, vazoreaktivite testi yapıldıktan ve hastalar en az 1 yıl süreyle KKB tedavisine yanıt verene kadar sınıflandırılmaz. Bu tedaviye uzun dönem cevap kriterleri ise, tedavi ile bir yıl boyunca fonksiyonel sınıf I-II olarak stabil seyir ve akut vazoreaktivite değerlendirmesinde saptanan hemodinamik bulguların benzer veya daha iyi bulunması olarak tanımlanmıştır (217). Nitrik oksit, epoprostenol, iloprost veya adenozin ile yapılan akut vazoreaktivite testi, sadece IPAHA, kalıtsal PAH ve ilaç veya toksinlere bağlı PAH hastalarında önerilmektedir (Tablo 22). IPAHA hastalarında vazoreaktivite pozitifliğinin %12.5 civarında olduğu ve bu hastaların %6.8'inin kalsiyum kanal blokerleri ile uzun dönem tedaviye olumlu yanıt verdiği bildirilmiştir (241).

**Tablo 22 : Akut ve Uzun Süreli Yanıtın Tanımı (241)**

İdiyopatik, kalıtsal ve ilaçlara bağlı PAH hastalarında akut vazoreaktivite*	oPAB'ın en az $\geq 10$ mmHg azalarak, kesin oPAB'ın $\leq 40$ mmHg'ya inmesi, artan ya da değişmeyen kalp debisi
KKB'lere uzun süreli yanıt	NYHA fonksiyonel sınıf I veya II ve en az 1 yıl süre ile yalnızca KKB tedavisi altında, akut testle elde edilen hemodinamik düzelmenin korunması veya daha da iyileşmesi

PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon; oPAB: ortalama pulmoner arter basıncı; KKB: kalsiyum kanal blokeri. NYHA: New York Heart Association; \*: akut vazoreaktivite testi için önerilen ilk seçenek ilaç inhaler nitrik oksit (10–20 ppm), ancak iv epoprostenol, iv adenozin ya da inhale iloprost alternative olarak kullanılabilir.

### **2.2.3.1.6. Venöz ve Kapiller Tutulumun (PVOD, PCH) Belirgin Özelliklerini Taşıyan Pulmoner Hipertansiyon**

Pulmoner veno-oklüzif hastalık, pulmoner venüllerin yeniden şekillenmesi ile karakterize nadir görülen bir PH türüdür. PAH ile benzer klinik özellikleri olsa da pulmoner veno-oklüzif hastalık kötü prognoza sahiptir ve PAH tedavisi sonrası yaşamı tehdit eden pulmoner ödeme sebep olabilir. Bu nedenle iki farklı durumu ayırt etmek önemlidir (242).

Önceki sınıflamalarda pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOH) ve pulmoner kapiller hemanjiomatozis (PKH), PAH sınıflaması içinde ama ayrı bir alt başlık olarak yer almıştır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon yapan hastalıkların bir kısmında, sistemik sklerozda olduğu gibi, hem venüller hem de kapillerler tutulabilmektedir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve PVOH/PKH'yi oluşturan nedenlerin çoğu aynıdır, hemodinamik ve klinik bulguları çok benzemektedir. Belirgin venöz/kapiller tutulum, prognozu da ileri derecede bozmaktadır. PAH nedeni olan pek çok hastalıkta belirgin venöz ve kapiller etkilenme izlenmesi nedeniyle pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOH) ve pulmoner kapiller hemanjiomatozun (PKH) ayrı bir alt başlık olmaktan çıkarılmıştır ve nedenlerden biri olarak “1.6” sıra numarasında “Belirgin venöz ve kapiller tutulum (PVOH/PKH) bulguları olan PAH” başlığı ile yer verilmiştir. Ancak, bu hastalığın PAH'a

benzerliklerinin yanı sıra, ayrıştığı önemli bir nokta vardır ki bu PAH'a özgül ilaçlara verdiği yanıtıdır. Bu hastalar PAH'a özgül ilaçlardan çok yararlanmazlar, hatta bu ilaçlar verildiğinde akciğer ödemi gelişerek klinikleri daha da kötüleşebilir. Bu yüzden ayırıcı tanı çok önemlidir. Bunun için gerekli özellikler Tablo 23'de gösterilmiştir (217).

**Tablo 23 :** Venöz ve Kapiller (pulmoner veno-oklusif hastalık ve pulmoner kapiller hemanjiomatoz) Tutulumu Düşündürecek Bulgular (217)

<b>Akciğer fonksiyon testi</b>	DLCO düşer (genellikle <%50) Ağır hipoksi
<b>YÇBT</b>	Septal kalınlaşma Sentrilobüler buzluca görüntüsü/nodüller Büyümüş mediastinal lenf bezleri
<b>PAH tedavisine yanıt</b>	Akciğer ödemi olasılığı
<b>Genetik özellikler</b>	Biallelik EIF2AK4 mutasyonu
<b>Mesleksi maruziyet</b>	Organik çözücü (trichloroethylene)
DLCO: Karbon monoksit difüzyon kapasitesi; YÇBT: yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon.	

### 2.2.3.1.7. Yenidoğanın Kalıcı PH Sendromu

Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHT) birçok duruma ikincil ya da idiyopatik olabilen morbidite ve mortaliteler ile ilişkili bir durumdur. Doğumdan kısa süre sonra ventilasyon, oksijenizasyon ve pulmoner kan akımında artış pulmoner vasküler rezistans (PVR) azalmaya yol açar. Postnatal PVR'deki azalmanın olmadığı yenidoğanın PPHT olarak adlandırılan ciddi bir medikal durum ile sonuçlanır (243). Acil olarak tanı konulup tedavi edilmezse %10-20'ye kadar yüksek oranda önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

PPHN esas olarak zamanında veya geç preterm bebeklerde  $\geq 34$  gebelik haftasında ortaya çıkar. Pulmoner vaskülatürdeki üç tip anormallik bozukluğun

altında yatmaktadır: az gelişmişlik, kötü gelişme ve uyumsuzluğa bağlıdır (244–248).

PPHN'nin kesin tanısı ekokardiyografi ile konur. Ekokardiyografi, parankimal akciğer hastalığı ile açıklanamayan aralıksız siyanozlu herhangi bir bebekte yapısal kalp hastalığını dışlamak ve PPHN tanısını doğrulamak için gerekli bir testtir.

PPHN tanısı koymada gerek yapısal kalp hastalıklarını dışlamak gerekse pulmoner arter basıncının ölçülmesi için yapılan EKO veya pulmoner arter kateterizasyonu gibi invaziv olan konvansiyonel yöntemlerin yanında tanı koymaya yardımcı olabilecek “copeptin” gibi biyomerkerların rolü gündem konusudur.

PAH'lı hastalarda düşük kalp debisi vardır ve etkili dolaşım hacmini korumak için vücuttan bir telafi mekanizması olarak sempatik sinir sistemi ve nörohumoral refleksler aktive edilir, bu da reninanjiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonuna ve arginin vazopressin (AVP) salınımına yol açar (249–253). AVP, antidiüretik ve vazokonstriktör özelliklere sahip arka hipofiz bezi tarafından salgılanan ve böylece vücudun su dengesini ve hemodinamiklerini düzenleyen bir hormondur. 39 amino asit uzunluğunda bir peptit olan copeptin, vazopressin ile sentezlenir ve eşmolar miktarlarda salınır. Kararlılığı ve daha uzun yarı ömrü, AVP'den daha kolay ölçülmesini sağlar. Bu nedenle, copeptin, AVP sekresyonu için bir yedek biyobelirteç olarak kullanılır (254–256). Copeptinin yetişkinlerde çeşitli kardiyovasküler patolojilerde prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (257–259). Özellikle, PH'lı erişkinlerde dolaşımdaki copeptin düzeylerinin yükseldiği rapor edilmiştir (257,258). Akut ve kronik ventriküler disfonksiyonda artar. PAH hastalarını, RV disfonksiyonunu, sonucu ve prognozu değerlendirmek için arginin vazopressin seviyeleri için bir vekil olarak kullanılır (259–261).

Copeptin proteini ile ilgili en son Gahenn ve ark. tarafından yapılan 25 hastadan oluşan pulmoner arteriyel hipertansiyon olan konjenital kalp hastalıklı

grup 1 hastaların olduğu ve 25 hasta konjenital kalp hastalığı olmayan grup 2 hastaları ve 25 sağlıklıdan oluşan grup 3 hasta ile pulmoner hipertansiyon ve coceptin arasındaki ilişki incelenmiştir (262). Bu çalışma, PAH-KKH'li pediyatrik hastalarda plazma coceptin düzeylerinin yükseldiğini bildiren ilk çalışmadır.

### **2.1.3.2. Sol Kalp Hastalığına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon**

Sol kalp hastalıkları pulmoner hipertansiyonun en sık sebebi olup vakaların %48-80'inden sorumludur (263). PHT korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (EF) kalp yetmezliği hastalarının %50-60'ında, azalmış EF olanların ise %60 kadarında görülebilir. Bu hastalarda PHT varlığı prognozu olumsuz etkiler (264).

Sol kalp hastalığında pulmoner hipertansiyon, sol kalp dolum basıncı artışının geriye doğru pulmoner dolaşıma pasif olarak yansması sonucu gelişen postkapiller pulmoner hipertansiyondur. Hemodinamik olarak ortalama PAB  $\geq 25$  mmHg ve pulmoner kapiller uç basıncın (PKUB)  $>15$  mmHg bulunması olarak tanımlanır. Güncellenmiş ESC/ERS PH kılavuzunda izole postkapiller PH ile kombine prekapiller ve postkapiller PH ayırıcı tanısı için diastolik pulmoner gradient (DPG) ve PVR değerlerinin birlikte kullanılması önerilmektedir. DPG diastolik PAB ile ortalama pulmoner kapiller uç basınç arasındaki farkı ifade etmektedir (214). Sağlıklı bireylerde PKUB diastolik pulmoner arter basıncına yakın olup DPG değerinin 0-2 mmHg olması beklenir (265). Bu nedenle oPAB  $\geq 25$  mmHg, PKUB  $>15$  mmHg, DPG  $\geq 7$  mmHg ve/veya PVR  $\geq 3$  WU bulunursa kombine pre-postkapiller PH düşünülmelidir (214).

Tedaviye karar verebilmek için prekapiller PH ile postkapiller PH ayırımının iyi yapılması gerekmektedir. Sol kalp hastalığı açısından orta olasılıklı olarak değerlendirilen grupta sağ kalp disfonksiyonu bulguları veya PAH/KTEPH açısından risk faktörleri varsa sağ kalp kateterizasyonu yapılması önerilmektedir. Sol kalp hastalığı açısından orta-yüksek olasılıklı olarak değerlendirilen bir hastada PKUB 13-15 mmHg aralığında bulunursa sıvı yüklenmesi ile (5 dakika

içerisinde 500 ml serum fizyolojik) provakasyon düşünölmelidir. Sıvı yüklenmesi sonrası PKUB >18 mmHg bulunması anormal olarak değörlendirilir (265).

Sol kalp hastalığına bağılı PHT tedavisinin temelini altta yatan hastalığın etkin tedavisi oluşturmaktadır. Bu tedavi sistolik kalp yetmezliğinin optimal tedavisini ve gerekirse kapak hastalığıının cerrahi tedavisini içörmektedir. Bazı hastalar nitrat ve hidralazin gibi non spesifik vazodilatörlerden de yarar görebilir. Bu grup hastalarda PAH spesifik tedavinin yeri yoktur. Bununla birlikte kombine prekapiller ve postkapiller PHT hastalarının uzman merkezlere yönlendirilmeleri, bu hastaların klinik çalışmalara katılmalarının sağlanması ve tedavide PAH spesifik tedavinin yerinin saptanması ağıısından önemlidir (214).

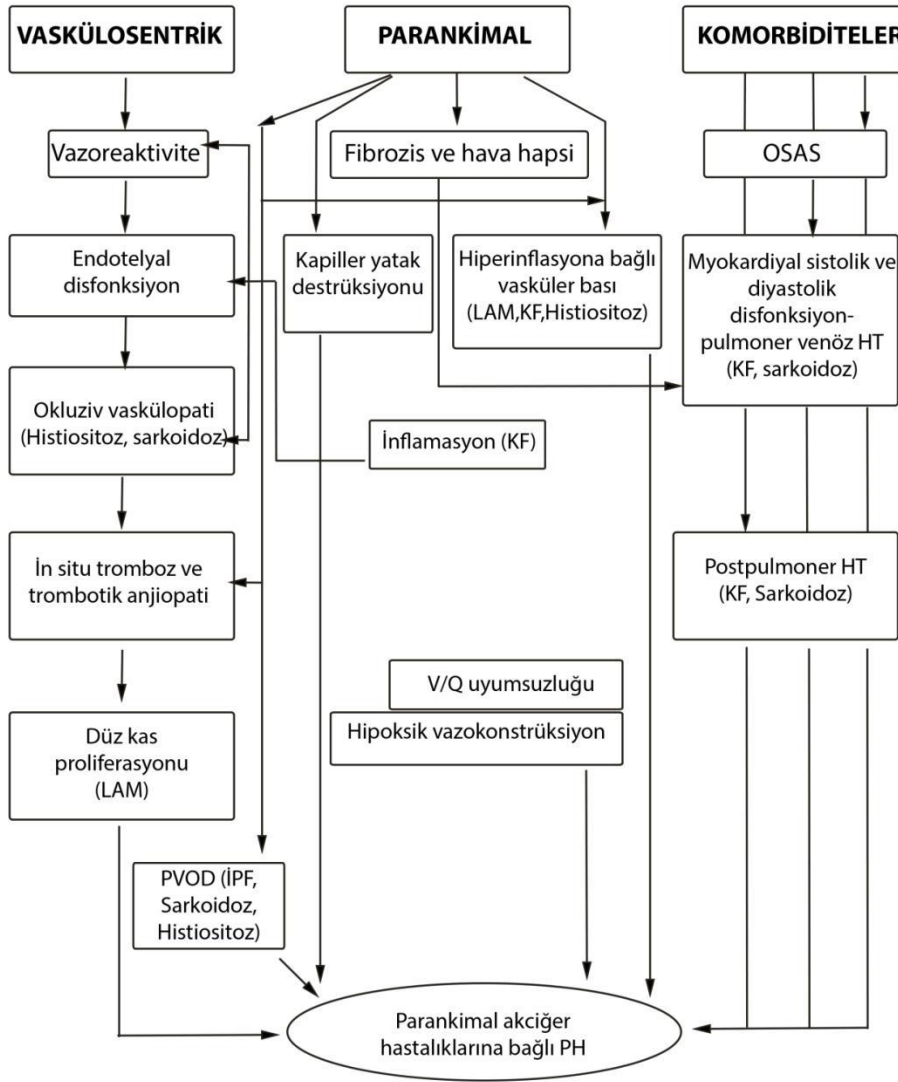
### **2.1.3.3. Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağılı Pulmoner Hipertansiyon**

Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağılı pulmoner hipertansiyon grup 3 olarak tanımlanmaktadır. Yaygın akciğer hastalığına (örneğin, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, interstisyel akciğer hastalığı veya overlap sendromları) veya hipoksemiye neden olan durumlara (örneğin, obstrüktif uyku apnesi, alveolar hipoventilasyon bozuklukları) bağılı pulmoner hipertansiyonu (PHT) olan hastalar, grup 3 PHT olarak sınıflandırılır (Tablo 16).

Kronik akciğer hastalığı ve/veya hipoksemisi olan hastalarda PHT 'nin doğru tahminlerini belirlemek, altta yatan akciğer hastalığıının tipi ve şiddetindeki heterojenlik ve PHT tanımlarındaki çalışma farklılıkları (örneğin; ortalama pulmoner arter basıncı [oPAP] > 20 mmHg veya ≥25 mmHg) ve ayrıca PHT değörlendirmek için kullanılan teknikler (ekokardiyografi veya sağ kalp kateterizasyonu [SKK] ) nedeniyle zor olmuştur.

Genel olarak, grup 3 PHT'deki hastaların çoğunda oPAP'de (20 ila 35 mmHg) hafif ila orta dereceli yükselmeler vardır. KOAH hastalarında hafif pulmoner hipertansiyon sık görölrken, ciddi PHT %1-5 civarındadır. İdiopatik

interstisyel pnömonilerde PHT sıklığı %30-50 civarındadır ve ileri hastalıkta sıklık artmaktadır. Kombine fibrozis amfizem birlikteliği olan hastaların %50'sinde PHT olup, olguların 2/3'ü ciddi PHT'a sahiptir. OSAS'lı hastaların ise %27-47'sinde PHT bildirilmiştir (266).



**Şekil 3.** Parankimal akciğer hastalıklarına bağlı PHT patogenezi (267)

Grup 3 PHT etiyolojileri arasında en güçlü kanıt, pulmoner vasküler yatağın yeniden şekillenmesiyle birlikte hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon

(HPVC) lehindedir. Verilerin çoğu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAHA) olan hastalardan elde edilmiştir, ancak bu mekanizmalar muhtemelen grup 3 PHT'li tüm hastalarda yaygındır. Bununla birlikte, hastalığa özgü diğer mekanizmalar da muhtemelen PHT gelişiminde rol oynamaktadır.

**Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon:** HPVC, hipoksik alveollere kan akışını sınırlamak ve ventilasyon-perfüzyon eşleşmesini korumak için tasarlanmış normal bir düzenleyici mekanizmadır. Hem alveolar hipoksi hem de periferik arteriyel hipoksemi HPVC'ye katkıda bulunabilir. Pulmoner vasküler basınç üzerindeki etkisi hipoksi süresine bağlıdır.

Kısa süreli hipoksi (saatler ile günler), düz kas hücrelerinde mitokondriyal sinyalleme ve iyon kanalları tarafından yönlendiriliyor gibi görünen ve oksijen tedavisi ile tamamen tersine çevrilebilen ani prekapiller arteriyol vazokonstriksiyonuna neden olur (268–270). Bu tip HPVC, aralıklı hipoksemi (örn.; obstrüktif uyku apnesi) veya akut hipoksemik solunum yetmezliği gelişen hastalarda görülebilir; ikincisinde, pulmoner basınçlardaki akut artış, altta yatan PHT'ye bağlı olarak yanlış yorumlanabilir, ancak bunlar sıklıkla altta yatan hipoksemi nedeninin tedavisinden sonra geri döner.

Kronik hipoksi (günlerden haftalara kadar) çeşitli mekanizmalarla pulmoner vazokonstriksiyona neden olur ve kısa süreli hipoksinin aksine genellikle kısmen geri dönüşümlüdür (271,272). Örnek olarak; bir çalışmada oksijen desteği ile hipokseminin düzeltilmesi pulmoner vasküler direnci ve ortalama pulmoner arter basıncını minimal azalttığı bildirilmiştir (273). Kronik hipoksinin vazokonstriksiyona neden olduğu mekanizmalar şunları içerir:

1. Endojen vazodilatör, nitrik oksit, azalan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) üretimi ve artan hemoglobin aracılı inaktivasyon nedeniyle azalır (274,275).
2. Voltaj kapılı potasyum kanalının alfa alt biriminin üretimi veya tam transmembran proteininin aktivitesi azalır, bu da istirahat membran potansiyelinin değişmesine neden olur. Sonuç olarak hücre içi serbest kalsiyum artar ve pulmoner arter düz kasları



kasılır (241,276,277).

3. Sitozolik fosfolipaz A2 (cPLA2) aktivitesi artar, bu da fosfolipid membranlardan araşidonik asit salgılar. Araşidonik asit daha sonra siklooksijenazlar ve lipoksijenazlar tarafından prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienler dahil olmak üzere bir dizi farklı vazoaktif eikosanoidlere metabolize edilebilir.
4. Endotelin-1'in artan ekspresyonu vazokonstriksiyon, düz kas hücresi proliferasyonu ve matris birikimi ile sonuçlanır (278–286).

**Vasküler yeniden şekillenme:** Zamanla vasküler yeniden şekillenmenin kanıtı patolojik olarak görülebilir. İlk değişiklikler arteriollerin distal neomuskularizasyonunu, intimal kalınlaşmayı ve medial hipertrofiyi içerir. Anormal kollajen matrisi daha sonra adventisya içinde birikir (287,288). Sonunda, bu obliteratif yeniden şekillenmenin daha az periferik kan damarına yol açtığı ve sonuç olarak PHT'de görülen periferik vasküler direncin arttığı düşünülmektedir (289,290). Her bireyin hastalığının geri dönüşümlü olma derecesinin değişen derecesi, KOAH'lı hastalarda şiddetli PHT'a ilerlemenin neden tahmin edilemediğini kısmen açıklayabilir (291).

**Diğer mekanizmalar:** Genetik polimorfizmler, KOAH'lı hastalarda PHT prevalansındaki önemli değişkenliği açıklayabilir. Örnek olarak, LL serotonin taşıyıcı gen polimorfizmi taşıyan hipoksemik KOAH'lı hastalar, LS veya SS varyantı olanlara göre daha yüksek ortalama pulmoner arter basıncına (oPAP) sahiptir (sırasıyla 23 mmHg ve 22 mmHg'ye karşı 34 mmHg) (292).

Nitrik oksit, prostasiklin, tromboksan, C-reaktif protein, tümör nekroz faktörü alfa, TGF - Beta ve vasküler endotelyal büyüme faktörü de KOAH veya interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ile ilişkili PHT'de önemli roller oynayabilir (281,286,293–296).

İAH ile ilişkili PHT'nin altında yatan ek mekanizmalar şunları içerir (279,297,298):

- Progresif parankimal fibrozise bağlı vasküler yıkım

- Vasküler inflamasyon
- Perivasküler fibrozis
- Trombotik anjiyopati
- Endotel disfonksiyonu

Farklı interstisyel akciğer hastalıkları arasında ek anormallikler de olabilir. İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ile ilişkili PHT hastaları, vasküler yeniden şekillenmeyi destekleyen anormal gen ekspresyon profilleri ile karakterize anormal bir vasküler fenotipe sahip olabilir (299).

Akciğer hastalığının semptomlarının birçoğunun kendisi PHT semptomlarını taklit ettiğinden (örneğin, efor dispnesi, yorgunluk, letarji) pulmoner bozukluğu olan hastalarda PHT'nin saptanması için yüksek bir şüphe gereklidir. Herhangi bir akciğer hastalığına pulmoner HT eklendiğinde egzersiz kapasitesi azalır ve hipoksemi belirginleşir. Altta yatan hastalık şiddeti ile uyumsuz nefes darlığı, fizik muayenede sert P2, sağ kalp yetmezliği bulguları, EKG de sağ aks deviasyonu, BNP/ NT-ProBNP yüksekliği, nispeten korunmuş solunum fonksiyonlarına rağmen düşük DLCO seviyesi pulmoner hipertansiyonu akla getirmelidir. Solunum fonksiyon testine göre klinik semptomları beklenenden ağır olan hastalar, eşlik eden sol kalp hastalığı ya da PHT açısından özellikle EKO ile değerlendirilmelidir (214). Tanının kesinleştirilmesinde altın standart sağ kalp kateterizasyonudur. Fakat kateter yapılması hastanın tedavisi veya hastalık yönetimi açısından bir değişikliğe neden olmayacaksa SKK yapılması önerilmez (214,300). Klinik, radyolojik ve fonksiyonel bazı bulgular, kronik akciğer hastalığı olan kişilerde eşlik eden PHT varlığından şüphelenmemizi sağlayabilir (Tablo 24).

**Tablo 24:** Grup 3 PHT Düşündüren Klinik ve Laboratuar Bulguları (214,300)

	<b>Bulgu</b>
Klinik	Nefes darlığı (altta yatan akciğer hastalığı şiddeti ile orantısız), sert P2, sağ kalp yetersizliği bulguları
SFT	Nispeten korunmuş FVC/FEV1 değerleri (KOA: FEV1 >%60, İAH: FVC > %70) ve düşük DLCO (< %40)
EKG	Sağ aks deviasyonu
Radyoloji	Parankimde hafif etkilenme, pulmoner arter genişlemesi, toraks BT'de ana pulmoner arter/aort çap oranı >1
Biyobelirteç	BNP ve/veya NT-proBNP yüksekliği
Egzersiz test	6DYM'nde azalma, egzersizde desatürasyon, KPET'nde korunmuş ventilasyon rezervi

### **Doppler Ekokardiyografi**

Altta yatan akciğer hastalığı ve/veya uykuda solunum bozukluğu için etiyojisi bilinmeyen PHT şüphesi olan hastaları araştırmak rutin olsa da, altta yatan akciğer hastalığı, hipoksemi ve/veya OSA'yı bilen klinisyenler için PHT'yi araştırmak için kılavuzlar vardır. Ekokardiyografi (EKO), PHT tanısından şüphelendiren ilk testlerden biridir. PHT'nin kalp üzerine etkilerini değerlendirmede ve pulmoner arter basıncını tahmin etmekte kullanılır. Kolay uygulanabilen ve non invazif bir test olan EKO ile pulmoner HT olasılığı değerlendirilir.

Kolay uygulanma ve ulaşılabilirlik, girişimsel olmaması, yinelenebilme gibi avantajlarıyla EKO ön plana çıkmaktadır. Transtorasik EKO, PHT tanısında, kalp üzerindeki etkilerini görüntüleme, etiyojistik alt tiplerini saptama, tedavinin takibi ve prognoz değerlendirmesinde girişimsel olmayan en önemli görüntüleme yöntemidir (301). Ekokardiyografi, sürekli dalga doppler ölçümlerinden PAB'yi tahmin etmek için kullanılır. Bununla birlikte, son zamanlardaki kılavuz önerileri, pulmoner hipertansiyonun ekokardiyografik değerlendirmesinin PAB'yi tahmin etmek yerine PHT olasılığını belirlemekle sınırlı olması gerektiğini göstermiştir.

Pulmoner hipertansiyonun ekokardiyografik olasılığını değerlendirmenin ilk adımı, zirve triküspit yetersizlik akımı hızı (TYAH) ölçmektir. Bu iyi kalitede bir sinyaldeyse ve 3,4 m/s'den fazlaysa, PHT olma olasılığı yüksektir. Zirve TYAH değeri 2,8 m/s'nin altındaysa ve eşlik eden diğer bulgular yok ise PHT olasılığı düşüktür. Apikal 4 boşluk penceresinden renkli doppler inceleme ile triküspit yetersizliği (TY) saptanarak sürekli dalga doppler ile zirve TYAH değerlendirilir (Tablo 25). Ekokardiyografi ile PAB ölçümünde en sık kullanılan yöntem TY akım hızı üzerinden sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) hesaplanmasıdır. Zirve TYAH kullanılmadığında veya güvenilir olmadığı durumlarda, diyastolik PAB (dPAB) ve ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) ölçümleri kullanılabilir. Diyastolik PAB pulmoner yetersizlik akımı diyastol sonu akım hızı ve oPAB pulmoner yetersizlik erken diyastolik akım hızı ile Bernoulli denklemi kullanılarak hesaplanabilir.

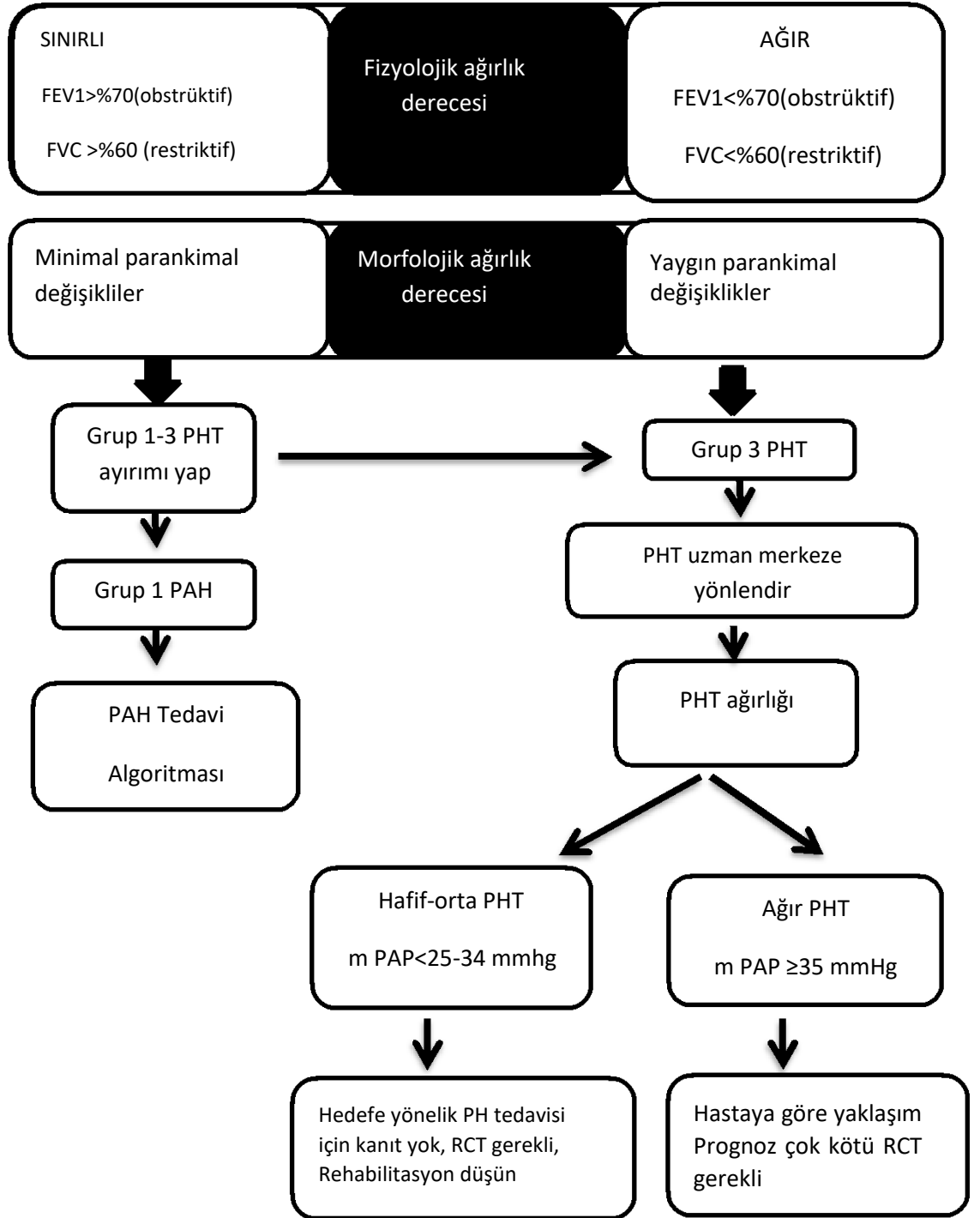
**Tablo 25:** Pulmoner HT şüphesi olan hastalarda ekokardiyografik olarak PHT olasılığı (301)

Zirve triküspit yetersizlik akım hızı (m/s)	Diğer EKO PHT bulguları	Ekokardiyografik olarak PHT olasılığı
≤2.8 ya da ölçülemeyen	Yok	Düşük
≤2.8 ya da ölçülemeyen	Var	Orta
2.9–3.4	Yok	
2.9–3.4	Var	Yüksek
>3.4	Gerekli Değil	

Ekokardiyografi PHT'li hastalarda etiyoloji ve prognoz hakkında da önemli bilgiler vermektedir. PHT'nin etiyolojik alt tiplerinin ayırımında özellikle sol kalp hastalıklarına bağlı PHT'yi saptamada oldukça önemli bir role sahiptir. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik yetersizliği, kalp kapak hastalıkları, kardiyomyopatiler EKO ile rahatlıkla tanınabilir. Doğumsal kalp hastalıklarına bağlı olarak gelişen PHT varlığında EKO intrakardiyak şantların belirlenmesinde de yararlı olmaktadır.

## Ek Testler

Spesifik pulmoner etiyolojileri belirlemek ve diğer PHT etiyolojilerini dışlamak için PHT şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinin bir parçası olarak birkaç ek tanı testi yapılabilir. Ek testler arasında gece oksimetri (gece hipoksemisini saptamak için), polisomnografi (sadece şüphelenildiğinde obstrüktif uyku apnesini (OSA) saptamak için), ventilasyon/perfüzyon (V/Q) taraması ve/veya BT pulmoner arteriyografi (tromboembolik hastalığı veya pulmoner arteri saptamak için) obstrüksiyonlar;Grup 4 PHT), altı dakikalık yürüme testi (6DYT; Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfını belirlemek için (Tablo 3)), kardiyopulmoner egzersiz testi (grup 3'ü grup 2 PHT'den ayırt etmeye yardımcı olabilir) ve laboratuvar çalışmaları (örn. , arteriyel kan gazı, N-terminal ön beyin natriüretik peptit (NT-proBNP) seviyesi, HIV serolojisi, karaciğer fonksiyon testleri ve bağ dokusu hastalığı taraması) bulunur. Akciğer hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyonun değerlendirilmesi Şekil 4'te verilmiştir.



**Şekil 4.** Akciğer Hastalıklarına Bağlı PHT Değerlendirilmesi

Grup 3 PHT'de PAH spesifik tedavinin yeri kısıtlı, etkisi tartışmalıdır. Yayınlanmış randomize kontrollü çalışmalar, genel olarak az sayıda hasta içermektedir ve hastalığı düzelttiğine dair kanıtlar bulunamamıştır. Bu nedenle Grup 3 PHT'li hastalarda PAH spesifik tedavilerin kullanımını önerilmemektedir (214,302). Grup 3 PHT'li ve PAH spesifik tedaviden yarar görebilecek hastaların belirlenmesi için gelecek çalışmalar gereklidir. Bu nedenle şiddetli PHT'si olan hastaların pulmoner HT uzman merkezlerine yönlendirilmeleri ve klinik çalışmalara kayıt yapılması önerilmektedir (303).

#### **2.1.3.4. Kronik Tromboembolik PHT ve Diğer Pulmoner Arter Tıkanmalarına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon**

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), akut veya tekrarlayan tromboemboliler sonucu pulmoner arterin tam veya kısmi tıkanması; ilerleyen süreçte organize veya fibrotik rezidü trombüse bağlı pulmoner arter obstrüksiyonu, vasküler dirençte artış ve pulmoner hipertansiyon gelişimi ile karakterizedir (304). Pulmoner vasküler yataktaki yüksek rezistansa karşı çalışan sağ ventrikülde progresif sağ ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu gelişir (305).

Akut pulmoner emboliden sağ kurtulan hastaların %4 kadarına daha sonra kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanısı konur (214). Kayıt çalışmalarında, genel popülasyonda KTEPH prevalansı milyonda 3-30 olarak bulunmuştur (306).

Pulmoner vasküler yeniden şekillenme ile birleşen pulmoner arter tıkanıklıklarının kalıcılığı, pulmoner hemodinamiyi giderek bozar. Bu koşullar altında, yüksek pulmoner arter basıncı (PAP) ve pulmoner vasküler direnç (PVR) sağ kalbe yük biner ve telafi edici sağ kalp yeniden şekillenmesine neden olur. Tedavi olmadan, bu değişiklikler, KTEPH'de sonucun ana belirleyicisi olan sağ kalp yetmezliğine yol açar (214,307–309). KTEPH genellikle pulmoner emboli

atağını izlese de öncesinde VTE öyküsü olmayan hastalarda da KTEPH görülebileceği unutulmamalıdır (310).

KTEPH gelişimi için bazı risk faktörleri tespit edilmiştir ve birçoğu doğrudan trombofili ile ilişkili değildir (Şekil-5) (305,311). Yetersiz antikoagülan tedavi, büyük trombüs kitlesi, tamamen gerilemeyen trombüs materyali ve tekrarlayan venöz tromboemboli atakları KTEPH oluşumundaki önemli etkenler arasındadır (312). Splenektomi, ventrikülo-atriyal şantlar, inflamatuvar barsak hastalığı ve kronik osteomyelit KTEPH için en sık saptanan önemli klinik risk faktörleridir ve bu riskler sonucu oluşmuş KTEPH'in prognozu kötüdür (311).

<p>Klinik risk faktörleri Geçirilmiş PTE</p> <p>&gt;70 yaş ya da çok genç yaş Büyük perfüzyon defektleri İdiyopatik PTE</p> <p>sPAB &gt;50 mmHg (EKO ile)</p>	<p>Medikal risk faktörleri Miyeloproliferatif hastalıklar</p> <p>Enfekte ventrikülo-atriyal şant Splenektomi</p> <p>Kanser İnflamatuvar barsak hastalığı Tekrarlayan VTE</p> <p>Kronik osteomyelit</p>
<p>Trombotik risk faktörleri Antifosfolipid sendromu / Lupus antikoagülanı</p> <p>Faktör VIII artışı Disfibrinojenemi</p>	<p>Genetik risk faktörleri</p> <p>"0" dışı kan grubu</p> <p>HLA polimorfizmi</p> <p>Anormal endojen fibrinolizis</p>

**Şekil-5.** KTEPH Gelişiminde Rol Alan Risk Faktörleri

KTEPH tanısı, klinik, radyolojik ve hemodinamik incelemeler ile konulur (313). V/Q sintigrafisinde perfüzyon defektleri saptanan, toraks görüntülemesi ya da pulmoner anjiografisinde kronik trombüs bulguları olan hastalarda en az 3 ay etkin antikoagülasyon sonrası SKK'de oPAB  $\geq 25$  mmHg, PVR  $\geq 3$  Wood Ünitesi olması ve PKUB  $\leq 15$  mmHg bulunması KTEPH tanısını doğrular (310). Kronik tromboembolik hastalık (KTEH) kavramı ise KTEPH ile benzer semptomları olan



ve perfüzyon defektleri saptanan fakat istirahatte PHT tespit edilmeyen hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır (314).

KTEPH patofizyolojisi, hasta karakteristikleri ve tedavi açısından diğer pulmoner hipertansiyon gruplarından ayrılan bir subgruptur. KTEPH'nin pulmoner arteriyel hipertansiyonun potansiyel olarak tedavi edilebilen tek alt tipi olduğu ve cerrahi pulmoner endarterektominin (PEA) tercih edilen tedavi olduğu unutulmamalıdır (214). Ameliyatın mümkün olmadığı hastalarda, riociguat ve balon pulmoner anjiyoplasti (BPA) ile bir dizi tıbbi tedavi düşünülmelidir (214,310). Her iki terapötik yaklaşım da pulmoner hemodinamiyi eski haline getirmeyi ve böylece hastaların dayanıklılığını ve yaşam kalitesini optimize etmek için sağ kalp iyileşmesini sağlamayı amaçlar. Bireyselleştirilmiş risk sınıflandırması ve tedavi yanıtının değerlendirilmesini içeren yapılandırılmış bir teşhis çalışması, günlük klinik uygulamada zorludur ancak optimal bir sonuç için çok önemlidir (214).

Hemodinamik koşulların ve kardiyak stresin noninvaziv biyobelirteçleri bu bağlamda değerli bilgiler sağlayabilir (315–318). Atriyal natriüretik peptit (ANP), kardiyak (özellikle atriyal) duvar stresi üzerine salınır ve diüretik, vazodilatör ve doku koruyucu etkilere sahiptir (319). Ayrıca, dolaşımdaki vazopressinde bir artış, sistemik stres, hipotansiyon ve plazma ozmolalitesindeki bir artış tarafından tetiklenir ve periferik vazokonstriksiyon ve sodyumsuz sıvının renal yeniden emilmesi yoluyla hemodinamikleri etkiler (320). Her iki biyobelirteç de laboratuvar ölçümlerinin tekrarlanabilirliğini sınırlayan ve dolayısıyla kalp hastalıkları bağlamında araştırmalarını engelleyen düşük plazma protein stabilitesi ile karakterize edilir (320,321). Orta bölge pro-atriyal natriüretik peptit (NT-proANP) ve copeptin, sırasıyla ANP ve vazopressinin yan ürünleridir (320,321). Daha yüksek plazma stabiliteyi, olgun proteinler için vekiller olarak geçerli bir eşmolar ölçüme izin verir. ANP ve NT-proANP seviyeleri, kalp yetmezliği, akut pulmoner emboli ve pulmoner hipertansiyondaki hastalık şiddeti ve sonucu ile ilişkilidir (321–325). Copeptin, akut kardiyovasküler hastalığın, özellikle akut koroner sendromun tanısız incelemede önem kazanmıştır (326). Ek olarak, copeptin,

akut pulmoner embolide sonucun güçlü bir belirleyicisi olarak tanımlandı (327,328). KTEPH'li hastalarda NT-proANP ve copeptin ilişkisine ilişkin veriler, hayvan modelleri, küçük alt gruplar ve karma pulmoner hipertansiyon kohortlarıyla sınırlıdır (257,323,324,329,330).

Günümüzde KTEPH tanısında kullanım endikasyonu olan tek ilaç çözünür guanilat siklaz stimülatörü riociguat olup KTEPH hastalarında egzersiz kapasitesinde, fonksiyonel sınıfta ve hemodinamik verilerde düzelme ile birlikte PVR ve NT-proBNP seviyelerinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (312). Bu tedavi seçeneklerinin yanında tüm KTEPH hastalarına ömür boyu antikoagülan tedavi önerilmektedir. Ayrıca hastalarda genel medikal önlemler ile semptomatik iyileşme sağlanabilir. Kalp yetmezliği olan ve hipoksemisi olan hastalara oksijen desteği ve kalbin ön yükünü azaltmak için diüretik verilebilir (214).

#### **2.1.3.5. Grup 5 Mekanizmaları Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü Pulmoner Hipertansiyon**

Grup 5 PHT heterojen bir hastalık grubudur. Nedeni genellikle multifaktöriyeldir ve pulmoner vasküler yapı üzerinde doğrudan etkilerin yanı sıra prekapiller ve postkapiller basınç artışına sekonder olabilir. Bu bozukluklarda PHT'nin gerçek insidansı genellikle bilinmemektedir. Ancak, çalışmalar PHT'nin yaygın olabileceğini, artan morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Grup 5 PHT tedavisini araştıran çalışmalar nadirdir ve sınırlı sayıda hasta içerir. PAH tedavilerinin yararı gösterilememiştir. Genel olarak tedavi altta yatan bozukluğun tedavisine yöneliktir (112).

#### **2.2.4. Pulmoner Hipertansiyon Klinik Tanı**

Semptomlar spesifik değildir ve temelde ilerleyici sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilidir. Semptomlar genelde efor ile artış gösterir ve nefes darlığı, yorgunluk, halsizlik, göğüs ağrısı ve senkopu içerir. Kuru öksürük ve egzersize bağlı bulantı ve kusma nadir olarak görülen semptomlardandır. İstirahatte semptomların görülmesi hastalığın ilerlediğini gösterir. Abdominal

distansiyon ve ayak bileği ödemi sağ ventrikül yetersizliğinin ilerlemesiyle beraber ortaya çıkar (214).

Bu semptomlar dışında PHT yaşam kalitesi, hastalık seyri ve mortaliteyi etkileyen en önemli sorunlardan biri egzersiz intoleransıdır. Egzersiz intoleransının kardiyovasküler, solunum ve iskelet-kas sistemini etkileyen patofizyolojik mekanizmaları vardır. Egzersiz kapasitesini kısıtlayan en belirgin kardiyovasküler mekanizmalardan biri sağ ventrikül disfonksiyonudur (331). Egzersiz esnasında sağ ventrikül, kardiyak debi ve atım hacmini düzenleyebilmek için hipertrofik hale gelir. Hastalık ilerledikçe sağ ventrikül genişleyerek ventrikuloarteriyel ayrılma meydana gelir. Böylece egzersiz esnasında kardiyak debiyi arttırmada yetersizlik ortaya çıkar (332). Yine kardiyak debi yetersizliğine bağlı olarak, egzersizle tetiklenen sistemik vasküler dirençteki azalma karşısında sistemik kan basıncı korunamadığından kişilerde egzersiz sırasında senkop görülür (333).

Solunum sisteminde, PHT'li bireylerde hiperventilasyon ve ventilatuar yetersizlik görülür (333). Ventilatuar yetersizlik, anaerobik eşikte azalmış VO<sub>2</sub> ve artmış dakika VE/CO<sub>2</sub> (karbondioksit için ventilatuar ekivalanı) eğimi ile bozulmuş kan akımı ve azalmış pulmoner vasküler perfüzyonun ölü boşluk artışına sebep olmasıyla ortaya çıkar. Ölü boşluk artışını kompanse edebilmek için ventilasyon artışı görülür. Kardiyak debi yetersizliği düşük iş yükünde yetersiz oksijen dağılımıyla laktik asidoza ve bazı durumlarda egzersize bağlı hipoksemiye neden olur (334). Arteriyel hipoksemi, düşük kalp debisi nedeniyle artan sistemik arteriyel-venöz oksijen farkından dolayı azalmış düşük miks venöz oksijen içeriği ile açıklanır (331).

Fizik muayene tamamen normal bulunabileceği gibi hastalığın ileri evresinde sağ kalp yetmezliği gelişen hastalarda pretibial ödem, asit, juguler venöz dolgunluk ve yüzde pletore görülebilir. Kardiyak muayenede S2 pulmoner komponentinde sertleşme (en sık bulgu), sağ ventriküler S3 ve triküspit

yetersizliğine bağlı sol alt sternal kenarda pansistolik üfürüm tespit edilebilir (335). Solunum sistemi muayenesi genellikle normaldir ancak grup 2 (sol kalp yetmezliğine bağlı) PHT'de konjesyona bağlı raller işitilebileceği gibi, grup 3 (akciğer hastalıklarına bağlı ) PHT'de hava yolu darlığı eşlik ediyorsa ronküs, parankimal hastalıklara bağlı olarak velkro raller işitilebilir. Sklerodaktili, raynoud fenomeni ve dijital ülserlerin varlığı sklerodermayı akla getirmelidir (214).

#### **2.2.4.1. Elektrokardiyogram ve Ekokardiyografi**

Elektrokardiyogram (EKG) PHT için destekleyici bir testtir ancak problemsiz bir EKG PHT'yi dışlamaz. Hastalık şiddeti arttıkça sağ atriumda anormallikler veya sağ ventrikül hipertrofisi görülebilir (336). P pulmonale, sağ eksen sapması, sağ ventrikül hipertrofisi, sağ dal bloğu, QTc uzaması gibi bulgular izlenebilir. QRS genişlemesi ve QTc uzaması ağır hastalığı akla getirmelidir. İleri evre hastalıkta supraventriküler aritmiler ve atriyal flutter görülebilir (214).

Transtorasik EKO, PHT tanısında, kalp üzerindeki etkilerini görüntüleme, etiyolojik alt tiplerini saptama, tedavinin takibi ve prognoz değerlendirmesinde girişimsel olmayan en önemli görüntüleme yöntemidir (301). Pulmoner hipertansiyonun ekokardiyografik olasılığını değerlendirmenin ilk adımı, zirve triküspit yetersizlik akımı hızı (TYAH) ölçmektir. Bu iyi kalitede bir sinyaldeyse ve 3,4 m/s'den fazlaysa, PHT olma olasılığı yüksektir. Zirve TYAH değeri 2,8 m/s'nin altındaysa ve eşlik eden diğer bulgular yok ise PHT olasılığı düşüktür. Apikal 4 boşluk penceresinden renkli doppler inceleme ile triküspit yetersizliği (TY) saptanarak sürekli dalga doppler ile zirve TYAH değerlendirilir.

Ekokardiyografi ile PAB ölçümünde en sık kullanılan yöntem TY akım hızı üzerinden sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) hesaplanmasıdır. Pulmoner darlık olmadığı durumda sağ ventrikül sistolik basıncının sPAB'a eşit olduğu kabul edilerek TY hızından Bernoulli eşitliği kullanılarak ve tahmini sağ atriyum basıncı eklenerek sPAB hesaplanır. Sağ atriyum basıncı (SğAB), inferior vena kavanın (İVK) çapı ve çaptaki solunum sırasındaki değişkenlik temelinde ekokardiyografik

olarak tahmin edilebilir. İnferyor vena kava çapı normalde 1,2-1,3 cm olup, inspiyum ile %50'den fazla küçülme gösterir. Sağ atriyum basıncı arttığında İVK çapı artar ve solunumla kollaps azalır veya kaybolur. İnspiyum ile %50'den fazla daralan < 2,1 cm'lik İVK çapı ortalama 3 mmHg'lik (0-5 mmHg aralığı) normal bir sağ atriyum basıncına işaret ederken, inspiyum ile <%50 sessiz solunumla <%20 daralan >2,1 cm olan bir İVK çapı ortalama 15 mmHg'lik (10-20 mmHg aralığı) yüksek bir sağ atriyum basıncına işaret eder.

Zirve TYAH kullanılmadığında veya güvenilir olmadığı durumlarda, diyastolik PAB (dPAB) ve ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) ölçümleri kullanılabilir. Diyastolik PAB pulmoner yetersizlik akımı diyastol sonu akım hızı ve oPAB pulmoner yetersizlik erken diyastolik akım hızı ile Bernoulli denklemi kullanılarak hesaplanabilir.

Günlük klinik pratikte, PHT şüphesi varlığında sağ kalp kateterizasyonuna yönlendirilecek hastaları belirlemede, etiyolojik alt tiplerini belirlemede, tedavinin takibi ve prognoz değerlendirilmesinde EKO, kolay ulaşılabilen, kolay uygulanabilir ve girişimsel olmayan bir görüntüleme yöntemi olarak önemli bir role sahiptir.

#### **2.2.4.2. Göğüs Radyografisi**

PHT'dan kuşkulanılan bir hasta değerlendirildiğinde, yaklaşık %90'ında akciğer grafisi bulgusu mevcuttur (214,337). Artmış pulmoner vasküler basınç, büyük pulmoner arterlerde genişlemeye, daha distalde kalan arter ve arteriol dallarında intimal kalınlaşmaya ve düz kas hipertrofisine neden olur, akciğer periferinde pulmoner damarlar izlenemez ve buna ayrıca budanmış ağaç görünümü denilir. Santral pulmoner arter çapı PH açısından uyarıcı olmalıdır. Sağ hilusta interlober arter çapının kadınlarda 15 mm, erkeklerde ise 16 mm üzerinde olması PHT lehine değerlendirilir (338).

PHT etiyolojisine bağlı olarak sağ ve/veya sol atriumda genişleme olabilir. Özellikle sol kalp ilişkili PHT, öncelikle sol atriyal genişleme ve pulmoner venöz basınçta artışla ortaya çıkar. Pulmoner hipertansiyon ileri döneminde ise artmış

sağ ventrikül iş yükü ve triküspit yetersizliği gelişir, triküspit yetersizliğine sekonder sağ atriyal büyüme görülebilir. Genel olarak, radyografik anormallik derecesi ile PHT şiddeti ilişkili değildir (214).

### 2.2.4.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

PHT etiyojisi araştırılırken en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerinden birisi de bilgisayarlı tomografidir (214). Bilgisayarlı tomografi incelemesi vasküler, parankimal, kardiyak ve mediastinal anormallikler hakkında bilgi veren, kolay uygulanabilen bir tetkiktir. Pulmoner arterde veya sağ ventrikülde genişleme PHT açısından yol göstericidir. Özellikle Grup 3 PHT etiyojinde yer alan, akciğerin parankimal hastalıklarını değerlendirmede ince kesitli ve volümetrik olarak çekilmiş BT'ler tercih edilmelidir. Hastalarda PE, anevrizma, arteriyovenöz malformasyon, malignite kuşkusu varsa kontrastlı tetkikler tercih edilmelidir (Tablo 26) (214,339).

**Tablo 26** : PHT BT bulguları (214,339)

<b>Ekstravasküler kardiyak bulgular</b>	<b>Kardiyak bulgular</b>	<b>Parankimal bulgular</b>	<b>Mediastinal bulgular</b>
-Pulmoner trunkus çapının artması -Pulmoner trunkus çapının asendan aorta çapına oranında artış -Genişlemiş pulmoner arterler -Santral pulmoner arterlerde mural kalsifikasyon Geçirilmiş pulmoner emboli bulgusu -Lobuler pulmoner arterlerin 3 veya daha fazlasında genişleme  -Karina-crossover işareti	Sağ ventrikül hipertrofisi  İnterventriküler septumda düzleşme  Sağ ventrikül genişlemesi	Sentrilobuler buzlu cam nodülleri  Neovaskülarizasyon	Bronşial arter hipertrofisi

#### 2.2.4.4. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntülemesi

Kardiyak manyetik rezonans hem anatomik hem fonksiyonel değerlendirmeye olanak sağlayan, tekrarlanabilir bir yöntemdir. Sağ ventrikül boyutları, şekil ve işlevi, duvar hareket anormallikleri, ventrikül hacimleri, ejeksiyon fraksiyonu ve miyokard kitlesi değerlendirilebilir.

Tanıda  $\geq 29$  mm APA çapı veya APA/asendan aort çapı oranı  $>1$  olması anlamlıdır. Sağ ventrikül/sol ventrikül çapı  $>1$  olması sağ ventrikül dilatasyonunu, sağ ventrikül duvar kalınlığının  $>4$  mm olması sağ ventrikül hipertrofisini gösterir. Septumda düzleşme ve sistolde sol ventriküle doğru eğilme izlenir. Sonuç olarak, sol ventrikül D şeklinde olur ve sağ ventrikül ilerleyici olarak konsantrik hale gelir **(Tablo 27)** (338,340).

Ayrıca son yıllarda, kardiyak MR verileri ile sağ kalp kataterizasyon gerek duyulmadan pulmoner arter basınçlarını modelleyen pek çok çalışma yapılmıştır (341).

**Tablo 27** : Kardiyak MR Bulguları (338,340)

- Sol ve sağ ventrikül sistol ve diyastol-sonu hacimleri
- Sağ ve sol ventrikülün vücut yüzey alanına indeksli olarak hacmi ve atım hacmi
- Sağ ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
- Ventriküler kitle indeksi
- İnterventriküler septal açısı
- Maksimum ve minimum pulmoner arter alanları
- Pulmoner arter ortalama hızı (kontrast madde ile)
- Siyah kan yavaş akımı

MR, radyasyon içermemesi açısından avantajlı olması yanısıra pahalı oluşu, pacemaker cihazı ve bazı metalik implant olan hastalarda ve kloströfobik hastalarda kullanılamaması nedeniyle bazı dezavantajlara sahiptir.

#### 2.2.4.5. Solunum Fonksiyon Testleri ve Arter Kan Gazı

Pulmoner hipertansiyon tanı algoritmasında etiyolojiyi belirlemek için ilk

planda yapılması önerilen tetkikler arasında solunum fonksiyon testleri (SFT) ve arter kan gazları bulunmaktadır. Burada amaç, öncelikle hipoksi ve/veya kronik akciğer hastalıklarına bağlı PHT'yi (Grup 3 PHT) dışlamaktır (101). Solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazı bulguları, altta yatan hava yolu ya da akciğer parankim hastalığının tabloya katkısı konusunda fikir verir. PHT hastalarında genellikle hastalığın ağırlık derecesine bağlı olarak akciğer volümlerinde hafif azalma mevcuttur (214).

Hipoksiye bağlı PHT nedeni olan KOAH tanısı, SFT'de; geri dönüşsüz hava yolu obstruksiyonunun varlığı ile konur. Artmış rezidüel volüm, DLCO'da azalma ve geri dönüşsüz hava yolu obstrüksiyonunun bir arada görüldüğü durumlarda hipoksiye bağlı PHT'nin nedeni olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) düşünülür. DLCO'da düşüş ile beraber akciğer hacminde azalma görülmesi interstisyel akciğer hastalığı varlığını gösterebilir. Amfizem ve akciğer fibrozunun birlikte olduğu durumlarda spirometri bulguları yalancı olarak normal olabilir, ancak DLCO hemen her zaman düşüktür (101,342,343). Amfizem ve interstisyel akciğer hastalığının ciddiyeti yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi kullanılarak belirlenebilir. Karbon monoksit difüzyon kapasitesi azalması PHT olgularında en sık rastlanılan solunum fonksiyon bozukluğudur.

İstirahatte alveoler hiperventilasyon nedeniyle, PaO<sub>2</sub> normal ya da hafif düşüktür, PaCo<sub>2</sub> ise azalmıştır (344). İstirahatta hipoksemi olmayan olgularda egzersiz sırasında veya uykuda hipoksemi gelişebileceği unutulmamalıdır. Egzersiz sırasında hipoksemiye değerlendirmek amacıyla 6DYT yapılmalıdır.

Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), açıklanamayan dispne ve egzersiz kısıtlılığının metabolik, kardiyovasküler ve pulmoner bileşenleri arasında ayırım yapılmasını sağlayan bir testtir (345). Düşük zirve oksijen alımı (VO<sub>2</sub>), azalmış kardiyak rezerv ve korunmuş ventilasyon rezervi PHT'yi gösterebilir. Pulmoner hipertansiyon tanısı için spesifik olmamakla birlikte, sağ kalp kateterizasyonu yapılacak hastayı belirlemeye yardımcı olabilir. Kardiyopulmoner egzersiz testi ayrıca PHT tanısı konulanlarda egzersiz sınırlamasının şiddetini belirlemek için de yararlıdır (346,347).



#### **2.2.4.6. Kan Tetkikleri ve İmmünoloji**

Kan tetkikleri PHT tanısı koydurmaz fakat PHT tiplerinin etyolojisinin aydınlatılmasında yardımcıdır. Bütün hastalarda rutin biyokimya tetkikleri, hemogram ve tiroid fonksiyon testleri istenmelidir. Altta yatan bağ dokusu hastalığını değerlendirmek için romatolojik belirteçler bakılmalı, HIV için serolojik inceleme yapılmalıdır. KTEPH şüpheli hastalarda lupus antikoagülanı, anti kardiyolipin antikör ve trombofili paneli bakılmalıdır. N-terminal pro-beyin natriüretik peptit (NT-pro BNP), PHT hastalarında yükselmiş bulunabilir ve risk öngörmede faydalıdır (214,335).

Pulmoner arter basıncının ölçülmesi için yapılan EKO veya pulmoner arter kateterizasyonu gibi invaziv olan konvansiyonel yöntemlerin yanında tanı koymaya yardımcı olabilecek "copeptin" gibi biyomarkırın rolü gündem konusudur. Antidiüretik hormon olarak da bilinen arginin vazopressin (AVP), hipotalamik hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin anahtar hormonlarından biridir. 39 amino asitlik bir peptit olan Copeptin, pro-AVP'nin C-terminal kısmıdır ve prekürsör peptidin işlenmesi sırasında AVP ile birlikte salınır (348). Copeptin ve AVP, hemodinamik veya ozmotik uyarılar üzerine nörohipofizden salgılanır.

Copeptin, serum ve plazmada ex vivo olarak stabil olan ve bu nedenle geriye dönük analizler için uygun olan AVP salımı için yerleşik bir vekil belirteçtir. Copeptinin çeşitli kardiyovasküler patolojilerde prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Kronik sol kalp yetmezliğinde, artan kopeptin seviyeleri hiponatremi ile korele idi ve bağımsız olarak aşırı mortalite ile bağlantılıydı. Sol kalp hastalığı ile karşılaştırıldığında, pulmoner hipertansiyonu ve sağ kalp disfonksiyonu olan hastalarda nörohumoral eksen daha az çalışılır. PHT'li hastalar artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi, yüksek endotelin, norepinefrin renin ve aldosteron seviyeleri gösterir ve AVP sisteminin de aktive olması muhtemeldir. PHT hastalarında yüksek plazma hacmi ve düşük serum sodyum konsantrasyonları aşırı mortalite ile ilişkilidir.

### 2.2.4.7. Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Vazoreaktivite Testi

Sağ kalp kateterizasyonu (SKK) pulmoner hipertansiyonun tanısı ve sınıflandırılması için altın standarttır (349). Ekokardiyografide orta veya yüksek olasılıklı hastalarda, diğer non-invazif çalışmalarda belirsiz olgularda ve yüksek klinik şüphe sahip hastalarda PHT tanısı için kullanılır. Sağ kalp kateterizasyonunda, pulmoner arter basınçları (sistolik ve diyastolik pulmoner arter basıncı, OPAB, sağ atrial basınç, pulmoner kapiller kama basıncı, sağ ventrikül basıncı) ölçülmektedir (214). SKK ayrıca, prognozu belirlemede ve tedaviye yanıtı öngörmeye PHT'nin şiddetini değerlendirmede yardımcı olur (350).

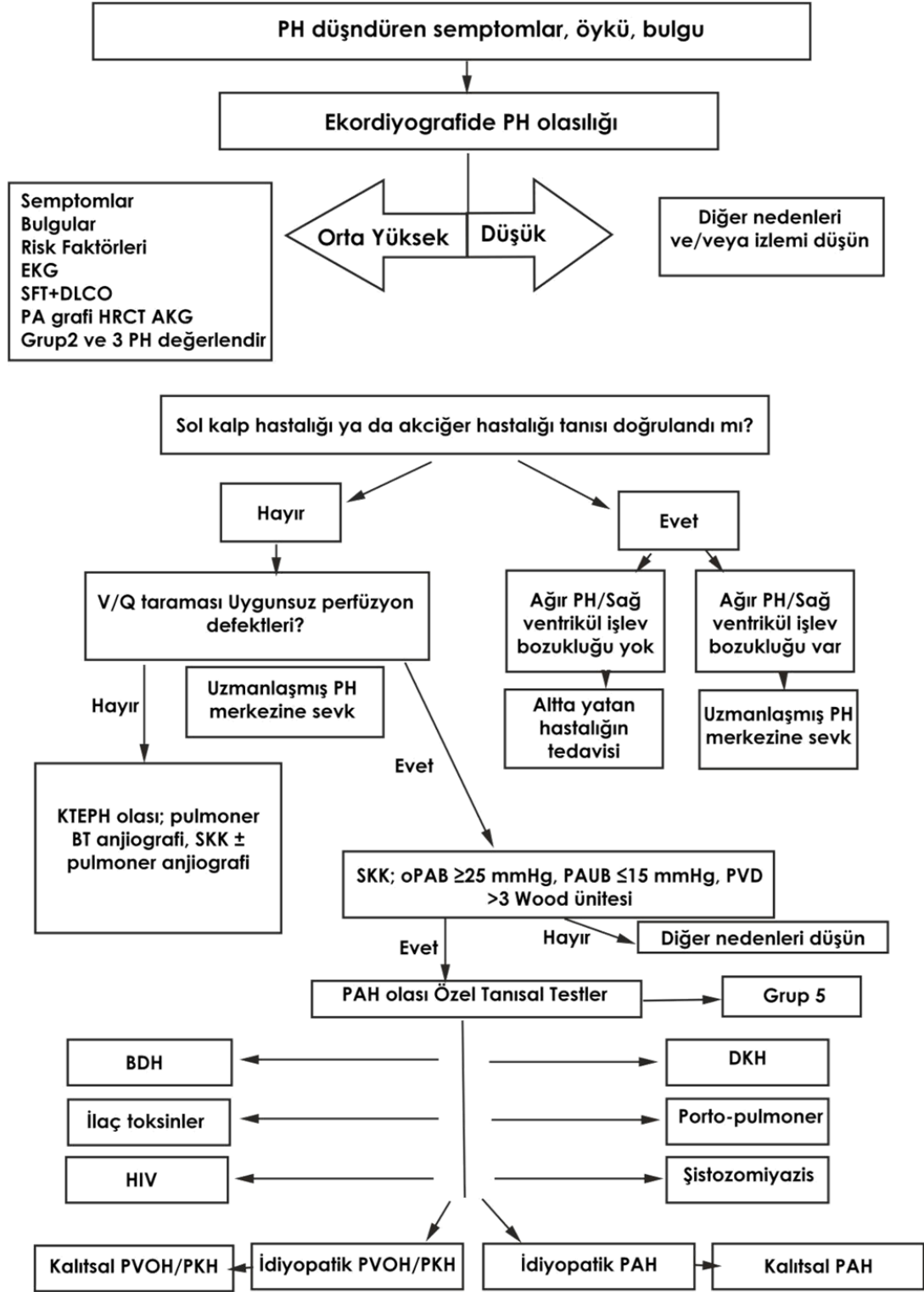
Yüksek doz kalsiyum kanal bloker kullanımına uygun hastaların belirlenmesi için sağ kalp kateterizasyonu esnasında pulmoner vazoreaktivite testi yapılır. Pozitif akut yanıt; kalp debisinin arttığı ya da değişmediği durumlarda, ortalama PAB'in  $\geq 10$  mmHg azalarak, mutlak ortalama PAB'in  $\leq 40$  mmHg değerine ulaşması olarak tanımlanır. İPAH'lı hastaların ancak %10'unda vazoreaktivite testi pozitif bulunmaktadır. Vazoreaktif saptanan olgulara yüksek doz kalsiyum kanal blokeri tedavisi başlanmalıdır. Vazoreaktivite testi için standart uygulama inhale nitrik oksit (NO) kullanımındır. Ancak iv epoprostenol, iv adenozin ya da inhale iloprost da kullanılabilir (Tablo 28). Bu testin sadece idiyopatik PAH, kalıtsal PAH ve ilaçlara bağlı PAH olan hastalara uygulanması önerilmektedir (214).

**Tablo 28:** Vazoreaktivite Testinde Kullanılan Ajanlar (214)

İlaç	Uygulama şekli	Yarılanma ömrü	Doz	Süre
Nitrik oksit	İnhale	15-30sn	10-20 ppm	5 dk
Epoprostenol	İntra venöz	3dk	2-12 ng/kg/dk	10 dk
Adenozin	İntra venöz	5-10sn	50-350 µg/kg/dk	2 dk
İloprost	İnhale	30sn	dk	5-20sn

### 2.2.5. Tanısal Algoritma

Pulmoner HT tanısal algoritması klinik PHT kuşkusu ve EKO ile PHT uyumlu bulguların saptanmasıyla başlar (**Şekil 6**).



Şekil – 6. Pulmoner HT Tanısal Algoritması (214)

### **2.2.6. Pulmoner Hipertansiyonda Tedavi Yaklaşımları**

PHT'nin genel tedavisi semptomatik olup hastalığın türüne ve şiddetine göre değişir ve bireylerin genel ihtiyaçlarına göre şekillenir. PHT'nin tamamen tedavi edilmesi mümkün değildir. Uygulanan tedavilerin amacı, hastalığın progresyonunu engellemek ve sağ kalp yetmezliği semptomlarının ortaya çıkmasını önlemektir. PHT'ye özel tedavi farklı ilaçların kombinasyonu ile yapılabilir. Tedavi PHT konusunda uzman olan bir merkezde uygulanmalıdır (222).

#### **2.2.6.1. Spesifik İlaç Tedavisi**

#### **2.2.6.2. Kalsiyum Kanal Blokerleri**

SKK esnasında akut vazodilatör testine olumlu cevap veren oldukça az sayıda idiyopatik PAH'lı bireylerde kalsiyum kanal blokerleri kullanılmaktadır. En sık kullanılan kalsiyum kanal blokerleri nifedipin, diltiazem, amlodipindir (351). İlaç kullanımına düşük doz ile başlanır. İlaç dozu yavaşça artırılır ve kişinin tolerasyonuna göre en yüksek doz verilir. Hipotansiyon ve alt ekstremitte periferik ödeme durumunda doz artışı durdurulur. Kalsiyum kanal blokeri kullanan bireyler güvenlik ve etkinlik açısından tedavi sonrası 3-4 ayda bir sağ kalp kateterizasyonu da tekrarlanmak üzere yeniden değerlendirilmelidir (214).

#### **2.2.6.3. Endotel Reseptör Antagonistleri**

Endotelin-1, pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde, endotelin-A ve endotelin-B reseptörlerine bağlanarak vazokonstriktör ve mitojenik etki oluşturur. PAH'lı bireylerde endotelin-1 plazma seviyesi yüksek bulunmuştur ve kötü prognozla ilişkilidir. Ambrisentan, bosentan ve masitentan endotel reseptör antagonistlerindedir. Bosentan endotelin-A ve B reseptörlerine bağlanır. Ambrisentan ise sadece endotelin-A reseptörüne bağlanarak vazodilatasyon meydana getirir (214,352).

#### **2.2.6.4. Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörü ve Guanilat Siklaz Stimülatörü**

Sildenafil, tadalafil, vardenafil ve riociguat bu grup ilaçlardandır. Sildenafil, tadalafil ve vardenafil kullanımı ile PAH'lı bireylerde egzersiz kapasitesi, semptomlar, hemodinamik değerler ve prognozda iyileşme meydana gelmiştir (214).

#### **2.2.6.5. Prostaglandin Analogları ve Prostaglandin Reseptör Agonistleri**

Prostaglandin, vasküler endotelde üretilen vazodilatör, antiinflamatuvar, antitrombotik ve antiproliferatif bir maddedir. Prostaglandin metabolik yollarının bozulması, PAH'lı bireylerde prostaglandin ekspresyonunun azalmasına neden olur ve bu hastalığın gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Beraprost, epoprostenol, iloprost, treprostinil ve prostaglandin analoglarından, seleksipag ise prostaglandin reseptör agonistlerindedir (353).

#### **2.2.7. Destek Tedavi**

##### **2.2.7.1. Oral Antikoagülan Tedavisi**

İdiyopatik PAH hastalarında vasküler trombotik lezyon görülme prevalansı yüksektir (354). İmmobilite ve kalp yetmezliği gibi tromboembolizm için spesifik olmayan risk faktörü oluşturan durumlar nedeniyle PAH'lı bireylerde antikoagülan kullanımının gerekli olduğu belirtilmiştir. PAH'lı bireyler uzun süre intavenöz prostaglandin kullanımı sonrası, kateterle ilişkili tromboz riskinden dolayı kontrendike değilse antikoagülan uygulanır. Yeni oral antikoagülanların PAH'taki rolü bilinmemektedir (214). Antikoagülan tedavisi, kalp yetmezliği, arteriyel veya venöz tromboembolizm veya hemoptizi olmayan atriyal aritmiler gibi spesifik endikasyonları olan hastalar için kullanılabilir (355).

### **2.2.7.2. Diüretikler**

Dekompanse sağ kalp yetmezliği; sıvı tutulumu, artan santral venöz basıncı, hepatik tıkanıklığı, assit ve periferik ödeme neden olur. PHT için diüretik kullanımı ile ilgili veriler azdır. Genellikle, loop diüretikler, mineralokortikoid reseptör antagonistleri ile birlikte kullanılır. Hiperhidrasyon belirtileri olan hastalarda diüretikler endikedir (214,222).

### **2.2.7.3. Oksijen Tedavisi**

PHT'li bireylerde oksijen tedavisinin pulmoner vasküler basıncı düşürdüğü gösterilse de, uzun süreli oksijen tedavisinin yararlı olduğuna dair bir veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, PHT'li bireylerde KOAH ile benzer öneriler uygulanmaktadır. Kronik hipoksemi ( $PaO_2 < 60$  mm Hg) durumunda oksijen tedavisi uygulanması gerekir ve PHT'nin kötü prognozunu önler (214,236). Noktürnal hipoksemi ve egzersize bağlı hipoksemi durumlarında önlem alınması gerekir (222).

### **2.2.7.4. Digoksin ve Diğer Kardiyovasküler İlaçlar**

Digoksin kullanımının PHT ve sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda kardiyak debiyi arttırdığı ve dolaşımdaki norepinefrini azalttığı gösterilmiştir (356). Digoksin atrial taşiaritmisi olan PHT'li bireylerde kullanılabilir (214).

### **2.2.7.5. Anemi ve Demir Eksikliği**

Demir eksikliği PAH'lı bireylerde yaygın olarak görülmektedir. Demir eksikliğinin kansızlıktan bağımsız olarak egzersiz kapasitesinde azalma ve yüksek mortalite oranı ile ilgili olabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle, PAH'lı bireylerde kandaki demir düzeyi takip edilmeli ve eğer düşükse önlem alınmalıdır (214).

### **2.2.8. Kombine Tedaviler**

Kombine tedaviler hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi hastalıkların tedavisinde başarılı şekilde uygulanmıştır. PAH tedavisi için hastalığa neden olduğu bilinen üç ayrı sinyal yolu spesifik ilaçlar (prostasiklin yolu, endotelin yolu, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü ve guanilat siklaz uyarıcılar) ile ele alınabilir. Monoterapinin yetersiz kaldığı durumlarda ikinci, üçüncü ilaçlar tedaviye dahil

edilebilir (214). Kombine tedaviler, monoterapiye göre klinik kötüleşme ile ilgili riskin azaltılmasında önemli rol oynamaktadır (357).

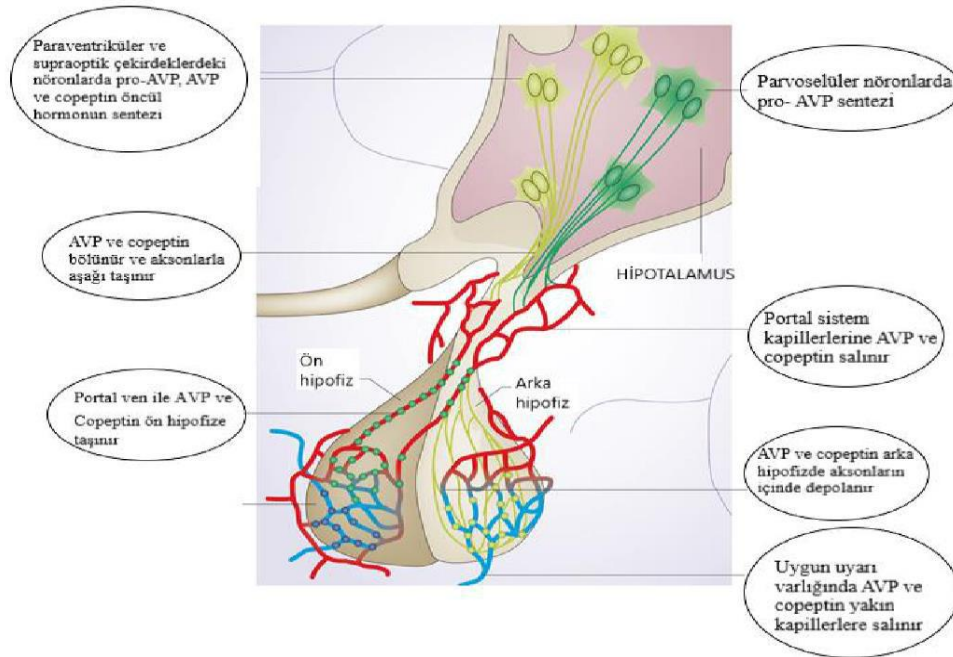
### **2.2.9. Akciğer Transplantasyonu**

Şiddetli PHT için ilaç tedavileri geliştirilmesinden sonra transplantasyon oranı azalmıştır (358). Medikal tedavi uygulanan bireylerde uzun dönem sonuçlar net olmadığından özellikle DSÖ-FS III-IV olan bireyler için akciğer transplantasyonu halen bir seçenek olarak göz önünde bulunmaktadır (160). PAH'a bağlı transplantasyon sonrası yüksek düzeyde yaşam kalitesi ile 5 yıllık sağ kalım oranı %45-50 civarındadır (358).

## 2.3 COPEPTİN

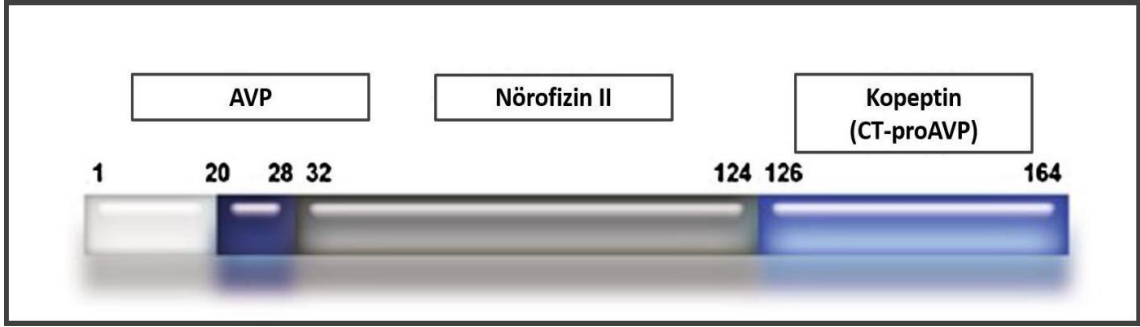
### 2.3.1 Arjinin-vazopresin (AVP)

İnsan vücudu herhangi bir stres faktörü ile karşılaştığında hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks stimüle olarak adrenal stres hormonu olan kortizolün plazma konsantrasyonlarında artış meydana gelir. Arjinin vazopresin (AVP) en önemli hipotalamik stres hormonlarından birisidir ve birçok stres faktörü tarafından uyarılmaktadır. Antidiüretik hormon olarak da bilinen AVP plazma osmolalitesindeki değişikliklere veya arteriyel hipovolemiye cevaben hipotalamustan salınan bir peptittir ve ozmotik hemostazı kontrol eder. C terminali ve iki sistein aminoasidi arasında disülfid köprüsü olan, dokuz aminoasitlik grubundan oluşmaktadır. Sinyal peptidi, nörofizin II ve kopeptinden oluşan 164 aminoasitlik pre-provazopresin hipotalamusun paraventricüler ve supraoptik nükleusunda sentezlenir. Nörofizin II, copeptin ve AVP birlikte hipofizin arkasında veziküllerde depolanır (Şekil -7) (359).



Şekil – 7. Copeptin Sentez ve Depolanması (359)

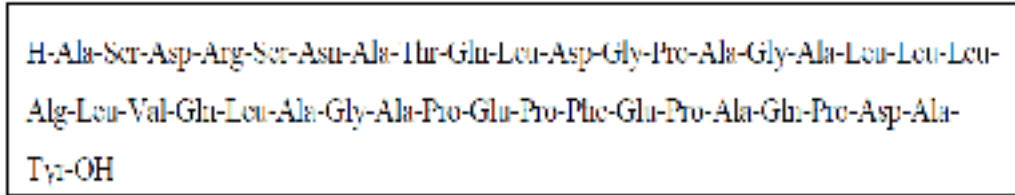




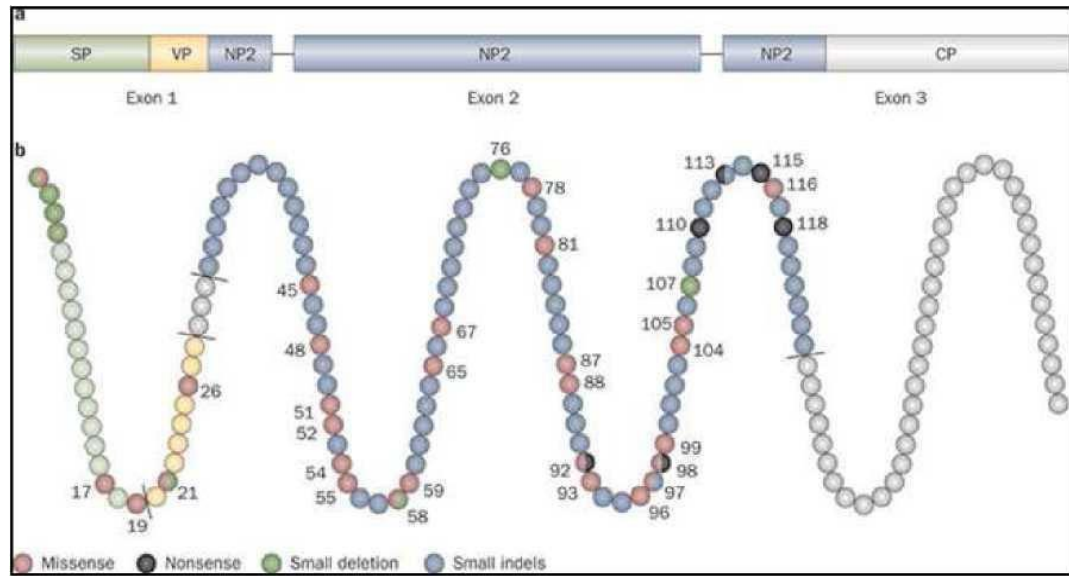
**Şekil – 8.** Copeptin Aminoasit Prekürsör Hali (348)

Plazma ve serumda bulunan AVP stabil değildir, yarı ömrü çok kısadır (16-20 dk arasında) ve klerensi hızlıdır. Ek olarak, bazı rezidü prohormonlara bağlanabilmektedir (360). AVP vazopresin reseptörü eksprese eden tüm hücre tiplerine ve platelete bağlanabilmektedir. Hedef dokuda böyle bir bağlanma, vazopresinin kan akımında bulunmasına ve plazmada ölçülmesine engel değildir, ancak sonuçları etkilemektedir. Kanın santrifüjünden sonra plazma ayrıldığında, bazı plateletlerin plazmayı kontamine etmesine de bağlı olarak AVP ölçümleri olduğundan yüksek sonuçlar verebilmektedir (359,361). Bu nedenle AVP'nin klinik olarak kullanımı sınırlanmaktadır. Araştırmacıların AVP yerine vazopressin konsantrasyonunu daha iyi yansıtabilecek daha stabil molekülleri araştırmaktadır. AVP daha büyük bir prekürsör peptid olan preprovasopressin'den copeptin ile birlikte ve eşit miktarda salgılanır. Bu nedenle, copeptin dolaşımında bulunan AVP seviyesi için güvenilir bir aracı belirteç görevi görebilir (362). İnsülin ve C- peptid arasındaki ilişkiye benzer şekilde, copeptinin AVP ile birlikte sentezlenmesi nedeniyle copeptin insan plazma ve serumunda vazopressin konsantrasyonunu yansıtmaktadır (363). Uzun süre stabil kalması nedeniyle su homeostazisi ilişkili durumların araştırılmasında yeni bir hedef haline gelmiş, 2006 yılında Morgenthaler ve ark. tarafından copeptin ölçümü için bir yöntem tariflenmiştir (255).

Copeptin ilk defa Holwerda tarafından 1972'de tanımlanan lösinden zengin kor segmentine sahip glikozillenmiş 39 aminoasitlik uzun bir peptiddir. AVP ve copeptin 164 aminoasit içeren aynı prekürsör peptid olan preprovazopressinden oluşurlar; ki bu peptid AVP, nörofizin 2, sinyal peptidi ve copeptini içerir. Boyut çıkarma kromatografide moleküler ağırlığı 5 kDa'dur. Copeptin hormonunun aminoasit dizilimi şekil 9'da gösterilmiştir (362).



**Şekil - 9.** Copeptin Aminoasit Dizilimi (362)



**Şekil – 10.** Copeptin Aminoasit Dizilimi (364)

Copeptin ex-vivo ortamda serum ve plazmada oda sıcaklığında 7 gün ve 4°C'de 14 gün stabil kalabilir (256). AVP ölçümü ile ilişkili zorluklar ve copeptin ölçümüne ilişkin avantajlar tablo 29'da verilmiştir. Sağlıklı insanlarda plazmada ortalama copeptin düzeyi 4,2 pmol/L (1-13,8 mmol/L aralığında) düzeyinde bildirilmiştir. Bu değer kadınlarda daha düşük (3,7 & 5,2 mmol/L) ifade edilmiştir,

ancak farklı yaş gruplarında benzer düzeyler bildirilmiştir. Tablo 30'da çeşitli çalışmalarda bildirilmiş sağlıklı bireylerde ve çeşitli hastalıklarda copeptin düzeyleri özetlenmiştir (255).

**Tablo 30:Copeptin Ölçümü avantajları ve Çeşitli Hastalıklarda Değerleri**

<b>AVP ölçümündeki zorluklar</b>	<b>Copeptin ölçümü avantajları</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dolaşımdaki AVP'nin %90'dan fazlası PLT'lere bağlıdır ve gerçekte salınan AVP miktarlarının normalden daha az bulunmasına neden olur.</li> <li>2. Plazma örneklerinden PLT'lerin tam olarak uzaklaştırılmaması veya kan örneklerinin uzunsüre muhafaza edilmesi AVP seviyelerinin normalden daha yüksek bulunmasına neden olur.</li> <li>3. Sekrete edildikten sonra, AVP hızlıca dolaşımdan temizlenir, ortalama yarı ömrü 24 dk seviyesindedir.</li> <li>4. -20 0C'de muhafaza edildiğinde dahi AVP plazmada stabil değildir.</li> <li>5. Sandwich-immunoassay testlerinde AVP peptidi küçük olduğu için ölçülemez, bunun yerine daha az sensitif testlerle ölçülebilir</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Copeptin testleri için 50 µL serum veya plazma yeterliyken, AVP için 1mL'nin üzerinde gereklidir.</li> <li>• Ölçüm sırasında protez eklenmesi gibi pre-analitik prosedürlere ihtiyaç bulunmamaktadır.</li> <li>• Yaklaşık 3 saat içerisinde sonuç alınabilir, ancak AVP ölçümlerinde inkübasyon periyodları nedeniyle 12-24 saat içerisinde sonuç alınabilir.</li> <li>• Copeptin ölçümü sandwich immunoassay ile yapıldığı için, sensitivitesi yüksektir, 1,7 pmol/L analitik saptama limite sahiptir.</li> <li>• Laboratuvarlar arası copeptin konsantrasyon farklılık %20'yi geçmemektedir.</li> <li>• Osmolariteden bağımsız şekilde, sağlıklı popülasyonun %97'sinin plazma veya serumunda bu testle kopeptin saptanabilirken, AVP orta veya düşük osmolaritede plazmada saptanamamaktadır.</li> <li>• Copeptin testinin en önemli avantajı serum ve plazmada oldukça stabil olmasıdır, iki haftaya kadar copeptin stabilitesini koruyabilmektedir.</li> </ul>

**Tablo 30 Devamı**

<b>Klinik durum</b>	<b>Sayı</b>	<b>Copeptin konsantrasyonu Median (min-max) veya ortalama <math>\pm</math> SD</b>
<b>Sağlıklı bireyler</b>		
Sağlıklı kontroller	359	4,2 (1-13,8)
Sağlıklı kontroller	700	3,8 (0,44-44,3)
Sağlıklı kontroller	50	5,0 (3,5-8,3)
Sağlıklı kontroller	70	6,0 $\pm$ 3,0
<b>Elektrolit bozuklukları</b>		
Su kısıtlaması	24	4,6 $\pm$ 1,7'den 9,2 $\pm$ 5,2'ye artış
Hiperozmolar infüzyon	24	4,9 $\pm$ 3,0'dan 19,9 $\pm$ 4,8'e artış
Hipo-ozmolar infüzyon	24	6,2 $\pm$ 2,4'den 2,4 $\pm$ 2,1'e azalma
İnsülin stres testi	29	3,7 $\pm$ 1,5'den 11,1 $\pm$ 4,6'ya artış
<b>Sepsis ve Yoğun bakım</b>		
Sepsis	25	52 $\pm$ 30
Sepsis	22	50,0 (8,5-268)
Ciddi sepsis	15	73,6 (15,3-317)
Septik şok	16	171,5 (35,1-504)
Septik şok	35	375 (59-1572)
Kardiyak cerrahi sonrası	96	101 $\pm$ 82
Hemorajik şok	4	269 (241-456)
<b>Kardiyak hastalıklar</b>		
Ağır kalp yetmezliği	268	24 ay sağkalanlarda 20,8 $\pm$ 20,7 Ölenlerde 33,8 $\pm$ 27,9
Akut kalp yetmezliği	137	12 ay sağkalanlarda 21 (8-45) Ölenlerde 46 (19-126)
Miyokardiyal enfarktüs sonrası	980	12 ay sağkalanlarda 6,5(0,3-267) Ölenlerde 18,5 (0,6-441,0)
<b>Alt solunum yolu hastalıkları</b>		
Toplumdan kazanılmış pnomoni	373	30,5 (18,2-58,9) Ölenlerde 70,0 (28,8-149) Sağkalanlarda 24,3 (10,8-43,8)
Toplumdan kazanılmış pnomoni	589	Hospitalizasyon 20,9 (10,1-38,1) Ayaktan 5,4 (3,0-12,6) Sağkalanlar 12,4 (4,9-22,6) Ölenler 44,2 (32,0-83,4)
Toplumdan kazanılmış pnomoni	173	Ölenler 24,9 (8,2-105,0) Sağkalanlar 8,1 (5,3-16,2)
KOAH akut alevlenme	167	Ölenlerde 42,0 (13,5-103,2)

## **2.3.2 Hastalıklarla Copeptin İlişkisi**

### **2.3.2.1 Kardiyak Hastalıklar**

Akut Miyokard Infarktüsü (AMI) geçiren ve copeptin düzeyi yüksek olan hastaların ölüm riskinin, düşük olanlara göre dön kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Organizma AMİ gibi endojen strese maruz kalırsa, bu durum AVP sistemini aktive eder ve copeptin kardiyak hücrelerin nekrozundan bağımsız olarak dolaşıma salınır (365). Ayrıca, AMİ kaynaklı sol ventrikülün doluş bozukluklarının gelişmesi veya baroreseptörlerdce daha sonradan arka hipofiz bezinden AVP'ye ve dolayısıyla copeptin salgılanmasına neden olan doğrudan hasara yol açar (366). Göğüs ağrısı başladıktan sonra 3-4 saat içinde copeptin seviyesi yükselir, birinci günde pik değere ulaşır. İkinci gün yavaş yavaş düşmeye başlayarak 3-5 gün sonra normal seviyeye döner. Patofizyolojik açıdan, miyokardiyal iskemiden sadece bir gün sonra azalan copeptin yoğunluğu AMİ'den sonra ortaya çıkan stress tablosunda düzelmeye dikkat çekebilir (367). 2009 yılında yapılan bir çalışmada copeptin miyokardiyal enfarktüs için ek bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir (368). Bu çalışmada akut miyokardiyal enfarktüs hastalarında copeptin düzeyi göğüs ağrısı yapan diğer nedenlerden daha yüksek bulunmuştur. Copeptin ile troponin birlikteliği için miyokardiyal enfarktüs tanısında daha belirleyici bulunmuştur. Çalışmada farklı copeptin eşik değerlerinin ( 9 pmol/L, 14 pmol/L, 20 pmol/L, 24 pmol/L) miyokardiyal enfarktüsü için pozitif prediktif değeri (PPV) hesaplanmıştır. Copeptin için bildirilen PPV %34,9 ila %57,9 arasında değişmekleiydi. Bu nedenle, tek başına copeptin akut miyokardiyal enfaktüsten şüphelenilen hastaların tanısında kullanılmamalıdır (369). Tek başına BNP ve copeptinin ayrı ayrı değerlendirilmesindense, her iki belirtecinde birlikte kullanımın daha yararlı olabileceği önerilmiştir. Her iki belirteçinden göz önüne alınması mevcut klinik tablonun prognostik seyrini öngörmede katkı sağlayabilir (370). Bu çalışmaların sonuçlarıyla Wilson ve arkadaşları National Academy of Clinical Biochemistry tarafından copeptinin

güçlü kardiyak biyomarkerler arasına alınmasına sağlamışlardır (371). Copeptinin araştırıldığı diğer bir kardiyak hastalık kalp yetmezliğidir. Kalp yetmezliği tanısında, takibinde ve prognozunun belirlenmesinde birçok biyomarker kullanılmasına rağmen, hastaların %50'den fazlası saptanamamaktadır. Vazopressin periferal vasküler kaslar ve koroner damarların kontraksiyonunu artırarak periferik direnci ve kardiyak çıkışı arttırmaktadır. Sonuç olarak miyokardın ihtiyacı ve oksijen kaynağı arasında bir dengesizlik oluşmaktadır. Yüksek ozmolarite nedeniyle kalp yetmezliği hastalarında AVP konsantrasyonu artış göstermektedir Kalp yetmezliğinde AVP salınımı başlıca kardiyak çıkışın azalmasıyla indüklenmektedir. Ayrıca arterlerin yetersiz dolumu sonucunda karotiste ve aort'daki baroreseptörlerin aktivasyonu da AVP'yi stimüle etmektedir Kalp yetmezliği hastalarında sıkça izlenen hiponatremi AVP salınımı arttıran diğer bir nedendir (368).

Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda artan AVP konsantrasyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiş ve hastaların prognozunun tayininde takip parametresi olarak copeptin kullanılmasının uygun olacağı önerilmiştir. Yüksek copeptin seviyeleri olan hastaların uzun dönem takiplerindeki prognozunun, düşük plazma copeptin seviyesi olan hastalara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. Stoiser ve arkadaşları plazma copeptin değerleri ile brain Natriüretik Peptit (BNP) (kalp yetmezliği takibinde kullanılan standart biyomarker) ölçümlerinin birlikte değerlendirmesinin prognostik takipte daha faydalı olacağını önermişlerdir (372,373).

### **2.3.2.2 Böbrek Hastalıkları**

En sık herediter böbrek hastalıklarından olan otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında, AVP'nin intraselüler cAMP'yi indükleyerek kist oluşumuna etkisi olduğu, böylece kistin büyümesine ve kronik böbrek hastalığına progresyona neden olabileceği düşünülmektedir (374,375).

Yapılan çalışmalarda başlangıçta yüksek olan plazma copeptin düzeylerinin miyokard infarktüsü ve son dönem böbrek yetmezliği gelişimi ile ilişkili olduğu görülmüştür (259,376). Hollanda genel nüfusunda kesitsel bir çalışmada

copeptin ve albuminüri arasında ilişki gözlenmiştir (377). Kronik böbrek hastalığı olanlarda yüksek serum copeptin düzeyleri renal hasarın progresyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Böbrek nakli olan hastalarda, yüksek copeptin düzeyi ortalama 3,6 yıl sonra böbrek greft fonksiyonunda hızlı düşüşe neden olduğu belirtilmektedir (376,378). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında vasopressin ve copeptin artışı cAMP oluşumunu stimule etmektedir (379). cAMP artışı da hücrel proliferasyonu uyararak ve kistlerin büyümesine neden olarak böbrek boyutlarında artışa ve böbrek fonksiyonlarında da azalmaya neden olmaktadır (380,381).

Malyszko ve ark çalışmalarında, hemodiyaliz hastalarında, özellikle de "New York Heart Association" (NYHA) sınıfı daha yüksek olan hastalarda copeptin seviyelerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (379). Geniş ölçekli başka bir çalışmada copeptin mikroalbuminüri ile korele bulunması, vazopressinin üriner albümin atılımında etkili olmasına bağlanmıştır (260). Enhorning ve ark'ı mikroalbuminürinin diyabetes mellitus ve hipertansiyondan bağımsız şekilde copeptin seviyeleriyle ilişkili olduğunu ifade etmiştir (378).

### **2.3.2.3 Akciğer Hastalıkları**

KOAH akut alevlenmesi olan hastalarda ise copeptin düzeyinin çok değişkenli analizde yaş, eş-morbidite, hipoksemi ve akciğer fonksiyonel bozukluğundan bağımsız olarak uzun süreli klinik çalışmalar için öngörücü olduğu gösterilmiştir. Hipoksemi AVP seviyesini artırıp vazokonstriktör etki yapacağı düşünülmüştür. KOAH hastalarında copeptin düzeylerinin yükselmesi kötü klinik prognozla ilişkilendirilmiştir. Stolz ve ark'nın çalışmasında ise CRP'ye kıyasla akut alevlenmelerin belirlenmesinde daha üstün bir belirleyici olduğu görülmüştür. Aynı zamanda hipoksemi, komorbidite ve sağ kalım ile ilişkili olduğu görülmüştür (382).

Alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) olanlarda plazma copeptin seviyelerinin, sağlıklı kişilere göre artmış olduğu ve Toplum Gelişen Pnömoni (TGP) tanısı alan hastalarda copeptin seviyelerinin daha da yüksek olduğu

gösterilmiştir. Pnömoni ağırlığını gösteren Pneumonia Severity Index (PSI)'nin artmasıyla orantılı olarak copeptin seviyelerinin de arttığı gösterilmiştir Aynı zamanda, pnömoniye bağlı ölen hastaların başlangıç plazma copeptin seviyeleri, diğer hastalara göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (383).

Müller ve ark'ı kontrol grubuna kıyasla alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda copeptin düzeyinin arttığını (toplumdan kazanılmış pnomoni grubunda en yüksek) ifade etmiştir (384). Pnomoni şiddetiyle copeptin düzeyinin artış gösterdiği ve ölen hastalarda ilk copeptin düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Krüger ve ark'ının çalışmasında pnomoninin şiddetini gösteren CRB-65 skoruyla copeptinin ilişkili olduğunu, ancak copeptinin hospitalizasyon için CRB-65 skorundan daha iyi bir belirleyici olduğunu belirtmiştir (385). Hastaların başvurudan önce, antibiyotik tedavisi kullanmayanlarda copeptin düzeyleri, kullananlardan daha yüksek bulunmuştur (386). Copeptinin toplumdan kazanılmış pnomoni hastalarında yüksek riskli olanların belirlenmesi ve erken klinik kötüleşmenin potansiyel bir göstergesi olabilir (386).

Obstrüktif uyku apne sendromunda (OSAS) yakın zamanda incelenen copeptinin hastalık şiddetiyle ve OSAS kaynaklı kardiyovasküler komplikasyonlarda belirleyici olduğu görülmüştür . Ülkemizde Akkoyun ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada ise OSAS'ı olan prehipertansif hastalarda hipertansif olmayan OSAS hastalarına kıyasla copeptin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle copeptin düzeylerinin OSAS şiddetiyle ilişkili olduğu söylenebilir (387).



**Tablo-31:** Copeptinin Potansiyel Kullanım Alanları

Hastalık	Tanısal biyomarker	Prognostik biyomarker
Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı	+	-
Akut miyokardiyal enfarktüs	+	+
Kalp yetmezliği	+/-	+
Hipertansiyon	-/+	-
Preeklampsi	+/-	+
İnme	-	+
Anevrizmal subaraknoid hemoraji	-	+
İntraserebral hemoraji	-	+
Diyabetes mellitus	-	+
Metabolik sendrom	-	+
Alt solunum yolu enfeksiyonu	+	-
Toplumdan kazanılmış pnomoni	+	+
Ventilatör ilişkili pnomoni	-	+
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	-	+
Uyumsuz ADH sendromu	+	-
Diyabetes insipidus	+	-
Akut pankreatit	+/-	+

#### **2.3.2.4 Santral Sinir Sistemi Hastalıkları**

Copeptin seviyesi kafa travması, skemik stroke ve anevrizmal subaraknoid kanama (SAK) gibi santral sinir sistemi (SSS) hastalıklarında artış göstermektedir, yüksek kan copeptin düzeyleri kötü prognoz ve mortalite belirteçidir (388).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Tipi

ATS/ERS ALAT 2018 İPF rehberine göre İPF tanısı konulmuş 30 olgu ile 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışma kesitsel olgu kontrol olarak planlanmıştır.

#### 3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Süresi

Bursa Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği ve Bursa Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği Haziran 2021 ile Eylül 2021 tarihleri arasında yapıldı.

#### 3.3. Çalışmaya Katılan Hastalar

Çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.06.2021 tarihli, 2011-KAEK-26/359 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamızda, olgu ve kontrol grupları Haziran 2021 ile Eylül 2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Kardiyoloji polikliniklerine rutin kontrolleri için başvuran gönüllü olgulardan oluşturulmuştur. Olgu grubu 2018 ATS/ERS/ JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzuna uygun olarak İPF tanı kriterlerini karşılayan, hastane elektronik veri kayıt sisteminde ayrıntılı klinik, fizyolojik, radyolojik ve/veya histopatolojik verileri olan İPF hastaları olgu grubuna dahil edilmiştir. Takip edilen veya yeni İPF tanısı alan 30 kişiyle, kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet açısından olgu grubuyla benzer özelliklere sahip 30 kişiden oluşmaktadır. Veriler çalışmaya alınan hastalarla ve sağlıklı grupla yüz yüze görüşülerek toplanmış olup, görüşme her bir hasta için yaklaşık 120-180 dakika sürmüştür. Hastalar çalışmanın içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

### **3.4. Dahil Edilme Kriterleri**

2018 ATS/ERS/ JRS/ALAT Klinik Uygulama Rehberi'ne uygun olarak İPF tanı kriterlerini karşılayan, hastane elektronik veri kayıt sisteminde ayrıntılı klinik, fizyolojik, radyolojik ve/veya histopatolojik verileri olup çalışmaya katılmayı kabul eden İPF hastaları çalışmaya dahil edildi.

#### **3.4.1. Dışlama Kriterleri**

- 1- İPF dışı idiyopatik interstisyel pnömoniler, otoimmün hastalıklar, ilaçlar, mesleki ve çevresel nedenler (çevresel maruziyet, ilaçlar, bağ doku hastalıkları).
- 2- Herhangi bir malignite varlığı
- 3- Aktif enfeksiyon varlığı
- 4- Pulmoner Emboli öyküsü (Son 3 ay içinde)
- 5- Kronik Renal Yetmezliği varlığı
- 6- Akut Miyokard İnfarktüsü (son 1 yıl içinde)

### **3.5. Hastaların Değerlendirilmesi**

Demografik ve klinik özelliklere ait veriler muayene sırasında ve hastane elektronik veri kayıt sisteminden retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastaların yaşı, tanı yaşı, cinsiyeti, sigara kullanım öyküsü, semptomları, fibrojenik çevresel maruziyetleri (örn. asbest, biomass, mesleki maruziyetler), komorbiditeleri soygeçmişinde pulmoner fibrozis tanılı olgu mevcudiyeti, solunum fonksiyon testleri, radyolojik inceleme ile varsa akciğer biyopsisi patolojik değerlendirme sonuçları kaydedilmiştir. Hastaların tanı sırasındaki mortalite riskini saptamak amacıyla cinsiyet, yaş, FVC ve DLCO parametreleri geçmişe yönelik incelenerek GAP skoru hesaplandı. Bununla birlikte UİP radyolojik sınıflaması; UİP, olası UİP, belirsiz ve alternatif tanı grubu olmak üzere. 2018 yılında yayınlanan ATS/ERS/JRS/ALAT klinik uygulama Kılavuzuna göre yapılmıştır. Hastaların muayene solunum fonksiyon testi için geldikleri aynı gün Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde Çalışmaya katılımları sırasında tüm gönüllülerden yazılı

bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

### **3.6. Değerlendirme Parametreleri**

Hastalar egzersiz kapasitesi, solunum fonksiyonları, dispne şiddeti, öksürük ve çomak parmak bulgusu bulgusu not edildi. Fonksiyonel egzersiz kapasitesini değerlendirmek amacıyla 6DYT, solunum fonksiyonlarını değerlendirmek için spirometri ve DLCO, mevcut hastalık durumunu değerlendirmek için GAP indeksi ve kardiyolojik açıdan değerlendirmek için hastalara ekokardiyografi (EKO) uygulandı.

#### **3.6.1. Solunum Fonksiyon Testlerinin Ölçümü**

Solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesinde spirometrik ölçüm yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Hastaların spirometri ve DLCO testleri Bursa Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde deneyimli personel tarafından yapıldı. Ölçümler, katılımcılar en az 15 dakika oturur durumda istirahat ettirilerek ve rahat oturur durumda uygulandı. Yapılacak test katılımcılara anlatıldı ve gösterildi. Carefusion Masterscope isimli spirometri cihazı kullanarak spirometri ölçümü yapıldı, test yapılmadan önce buruna klips takılarak burun kapatıldı. Ağızlık, diş ve dudaklar arasına yerleştirildikten sonra ağızlık içinden hava kaçağı olmadan rahat bir şekilde soluk alıp vermesi istendi. Sonra derin bir inspiyum yaptırılarak ardından hızla ve olabildiğince güçlü ekspiyum yaptırılıp ardından yine derin bir inspiyum yaptırılarak spirometrik test tamamlandı. Bu uygulama üç kez tekrarlanarak en iyi performans kaydedildi. Sonuçta FEV1, FVC. FEV1/FVC değerleri elde edildi. spirometrik testi'nin ardından yine hastanemiz spirometrik laboratuvarında Viasys SensorMedics Carefusion Vmax DLCO cihazı kullanılarak hastaların karbonmonoksit (CO) diffüzyon kapasitesine bakıldı. Tek soluk (single-breath) yöntemi ile yapılan test öncesinde en az 30 dk içinde bronkodilatör herhangi bir ilaç kullanmamış olmalarına dikkat edildi. Bu testte; hasta 90 derece dik oturur pozisyonda ve burnu klipsli olarak, cihazın ağız parçasından tital volüm seviyesinde solunum yapmaktayken önce yavaş bir

ekspirasyon ile rezidüel volüm seviyesine kadar soluk vermesi sağlandı, ardından total akciğer kapasitesine kadar % 0,3 CO içeren gaz karışımından hızlı bir İnspirasyon yaptırılarak hastanın 10 saniye soluğunu tutması sağlandı. Bu aşamaların ardından tekrar cihazın içine ekspirasyon yaptırılan hastanın soluk havası bir analizörden geçirilmek suretiyle CO konsantrasyonları ölçülerek; inspire edilen hava ile ekspire edilen havadaki CO konsantrasyonları arasındaki farktan kana transfer edilen CO miktarı hesaplandı.

### **3.6.2. Altı Dakika Yürüme Testi**

ATS Rehberinde belirtilen yönergelerle göre 6DYT 1976 yılında ilk olarak Mc Gavin ve Copper tarafından sağlıklı kişilerde tanımlanmış olup daha sonrasında İPF'li hastalarda yürüyüş testi olarak kullanılmıştır. Hastalar 6 dakika boyunca tek bir gözlemci tarafından yürütüldü. Altı dakika boyunca hastaların kendi yürüme tempolarında olabildiğince hızlı yürümleri istendi Test sırasında nefes darlığı hissetmeleri durumunda istedikleri zaman yavaşlayabilecekleri veya durup dinlenebilecekleri anlatıldı. 6 dakikalık yürüme testinin başlangıç ve bitimlerinde aynı pulsoksometre cihazı ile oksijen saturasyonlarına (Sat O<sub>2</sub>, %) bakıldı. Test sonunda altı dakikada yürünen mesafe kaydedildi.

### **3.6.3. GAP İndeksi**

İPF'ye bağlı mortaliteyi belirlemede klinik ve fizyolojik değişkenlere dayalı GAP modeli (cinsiyet, yaş, FVC, DLCO) kullanılabilir. Artmış evreler hastalığın mortalitesinin daha yüksek olduğunu işaret eder. En yaygın olarak kullanılan modeldir. Prognoz, terapötik seçenekler, palyatif yaklaşımlar gibi konularda yardımcı olur. GAP indeksi bir yıllık mortalite hakkında fikir verse de, akciğer fonksiyonlarındaki bozulmayı öngöremez.

### **3.6.4. Ekokardiyografi**

Tüm hastalara ve sağlıklı gruba GE Vivid S5 cihazı (GE Healthcare) ile

ekokardiyografi tetkiki uygulanmıştır. Hastaların rutin olarak kalp boşlukları, sol ventrikül arka duvar ve interventriküler duvar kalınlıkları, sol ventrikül sistolik fonksiyonları (ejeksiyon fraksiyonu) ve kalp kapaklarının anatomik ve fonksiyonel özellikleri değerlendirilmiştir. Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin standartlarına uygun olarak her iki atriyum çapı ve alanları, sağ ventrikül sistolik ve diyastolik çapları, end sistolik ve end diyastolik alanları, triküspit annuler plane sistolik excursion (TAPSE), sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) değerleri ölçülmüştür. SVEF biplan Simpson methodu ile hesaplanmıştır.

### **3.6.5. Copeptin Düzeyinin Belirlenmesi**

Tüm hastalardan ve sağlıklı kişilerden gerekli laboratuvar incelemeleri için yaklaşık 2 saatlik açlık sonrası karı örnekleri alındı. İPF hasta grubu ve Kontrol hastaları antekübital venden alınan kan örnekleri alındı. Serum copeptin düzeyi ölçümleri için 5cc kan düz biyokimya tüplerine alındı ve 20 dakika 1000 g'de santrifüj edildi. Serum örnekleri -20 °C'de analiz gününe kadar saklandı.

Copeptin düzeyleri, (Human Copeptin; Katalog no: CEA365Hu Cloud-Clone Corp., USA), Elisa yöntemiyle kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Bu yöntem rekombinant ve doğal insan copeptinini tanıyabilmektedir. İnsan copeptinin ve analogları arasında çapraz reaksiyon veya interferans izlenmemektedir. Human Copeptin elisa kitinin ölçüm aralığı: 15.6-1000 pg/mL, Intra-Assay: CV değeri <10%, Inter-Assay: CV değeri <12 % idi. Numuneler 1/3 oranında sulandırdığından konsantrasyon başlığındaki standartlar hariç R1'den sonraki tüm rakamlar 3 ile çarpılacaktır. Numunelerdeki değerler arasında varyasyonlar fazla olduğundan numunelerin tümü duplike olarak çalışılmış ve ortalamaları alınmıştır. Dünya genelinde tüm laboratuvarların kendi standartını kendi belirlemesi önerildiğinden kitin Assay geçerlilik deneyleri yeniden yapılmıştır. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA), absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçları pg/mL olarak belirtildi.

### 3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmada analizler SPSS 21.0 paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca değerleri ile gösterilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan sürekli sayısal değişkenlerin ikili gruplar arasında karşılaştırmasında bağımsız örneklemeler (student) t testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerin ikili gruplar arasında karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki sürekli değişken arasında korelasyon ilişkisi Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Copeptin düzeyinin İPF olgularını saptamadaki yeri ROC analizi ile değerlendirilmiştir. İdeal kesim noktasının belirlenmesinde Youden İndeksi kullanılmış ve bu değere karşılık gelen sensitivite ve spesifite değerleri sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak, p değerinin 0,05'in altında olması sınır kabul edilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde idiopatik pulmoner fibrozis (İPF) tanısıyla takipli 30 hasta ve akciğer hastalıkları bakımından sağlıklı 30 kontrol grubunun klinik sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmada İPF grubunun %73,3'ü, kontrol grubunun %50'si erkekti. Gruplar arasında cinsiyet ve meslek dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo – 32,33).

**Tablo 32:** Vaka ve kontrol gruplarının cinsiyet ve mesleklerinin dağılımı.

Değişkenler	İPF Grubu (n = 30)		Kontrol (n = 30)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<b>Cinsiyet</b>					
Erkek	22	73,3	15	50,0	0,063
Kadın	8	26,7	15	50,0	
<b>Meslek</b>					
Emekli	10	33,3	11	36,7	0,051
Ev hanımı	8	26,7	10	33,3	
Çiftçi	4	13,3	0	0,0	
Şoför	4	13,3	0	0,0	
Memur	1	3,3	3	10,0	
Serbest meslek	2	6,7	0	0,0	
Marangoz	1	3,3	0	0,0	
Hemşire	0	0,0	1	3,3	
Mühendis	0	0,0	2	6,7	
Öğretmen	0	0,0	1	3,3	
Öğrenci	0	0,0	2	6,7	

Ki-kare testi kullanılmıştır.

**Tablo 33:** Vaka ve kontrol gruplarının ek hastalık ve sigara içme sıklıklarının dağılımı.

Değişkenler	İPF Grubu (n = 30)		Kontrol (n = 30)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<b>Ek hastalık</b>					
Hipertansiyon	16	53,3	15	50,0	0,796
Diabetes mellitus	10	33,3	8	26,7	0,573
Koroner arter hastalığı	7	23,3	8	26,7	0,766
Konjestif kalp yetmezliği	0	0,0	5	16,7	0,052
KOAH	6	20,0	2	6,7	0,129
Bronşektazi	0	0,0	1	3,3	-
<b>Sigara</b>					
Hiç içmemiş	12	40,0	20	66,7	0,062
Halen içen	1	3,3	2	6,7	
Bırakmış	17	56,7	8	26,7	

Ki-kare testi kullanılmıştır.

İPF olguları ve kontrol grubu arasında ek hastalıkların dağılımı ve sigara içme durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ) (Tablo-33)

**Tablo 34:** Vaka ve kontrol gruplarının yaş, beden kitle indeksi, sigara içme süre ve miktarının dağılımı

Değişkenler	İPF Grubu (n = 30)		Kontrol (n = 30)		p
	Ort ± SS	Median	Ort ± SS	Median	
Yaş (yıl)	69,93 ± 7,44	70	60,63 ± 14,19	64,5	<b>0,003</b>
Boy uzunluğu (cm)	162,13 ± 10,14	164	164,67 ± 9,84	165	0,330
Vücut ağırlığı (kg)	76,23 ± 14,69	77	79,27 ± 14,18	79,5	0,419
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,01 ± 4,84	28,86	29,07 ± 6,36	27,72	0,967
Sigara paket/yıl	38,61 ± 20,99	35	43 ± 24,52	32,5	0,689*
Sigara içme süresi (yıl)	9,18 ± 5,95	8	8,5 ± 7,33	6	0,511*

\*Mann Whitney U testi kullanılmıştır, diğer analizlerde bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İPF grubunun yaşı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ( $p = 0,003$ ). Gruplar arasında BKİ, sigara içme miktarı ve süresi bakımından anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo-34).

**Tablo 35:** Vaka ve kontrol gruplarında semptomların dağılımı

Değişkenler	İPF Grubu (n = 30)		Kontrol (n = 30)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<b>Semptom</b>					
Nefes darlığı	29	96,7	23	76,7	<b>0,023</b>
Öksürük	25	83,3	7	23,3	<b>&lt;0,001</b>
Balgam	23	76,7	6	20,0	<b>&lt;0,001</b>
Halsizlik	19	63,3	5	16,7	<b>&lt;0,001</b>
Göğüs ağrısı	15	50,0	6	20,0	<b>0,015</b>
Eklem ağrısı	15	50,0	2	6,7	<b>&lt;0,001</b>
Yaygın kas ağrısı	8	26,7	1	3,3	<b>0,011</b>
İshal	4	13,3	0	0,0	0,112
İştahsızlık	1	3,3	1	3,3	1,0
Burun akıntısı	0	0,0	2	6,7	0,150
Ateş	0	0,0	1	3,3	0,313
Bulantı	1	3,3	0	0,0	0,313
<b>Selofan ral</b>	30	100,0	0	0,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>Çomak parmak</b>	23	76,7	1	3,3	<b>&lt;0,001</b>
<b>EKO'da Sağ Yükleme Bulguları</b>	23	76,7	2	6,7	<b>&lt;0,001</b>

<b>Sistolik Pulmoner arter basıncı</b>					
<40 mmHg	21	70,0	29	96,7	<b>&lt;0,001</b>
>40 mmHg	9	30,0	1	3,3	

Ki-kare testi kullanılmıştır.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, İPF olguları arasında nefes darlığı, öksürük, balgam, halsizlik, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, yaygın kas ağrısı, selofan ral, çomak parmak ve sağ yükleme bulguları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıktaydı ( $p<0,05$ ). Ayrıca kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, İPF olguları arasında daha fazla olgunun Sistolik PAB değerı >40 mmHg idi ( $p<0,001$ ) (Tablo-35).

**Tablo 36:** Vaka akciğer grafisi ve toraks BT'de saptanan bulguların dağılımı

<b>Değişkenler</b>	<b>İPF Grubu (n = 30)</b>	
	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
<b>PA AC grafisinde</b>		
İnfiltrasyon yok	1	3,3
Unilateral tutulum	1	3,3
Bilateral tutulum	28	93,3
<b>Görüntülemeye saptanan bulgular</b>		
Üst lob tutulumu	5	16,7
Alt lob tutulumu	30	100,0
Bal peteği görünümü	21	70,0
Mozaik atenüasyon	1	3,3
Buzlu cam	5	16,7
Retiküler görünüm	27	90,0
Konsolidasyon	1	3,3
Lenf nodu	9	30,0
Traksiyon bronşektazisi	23	76,7
Nodül	6	20,0

<b>UIP paterni</b>		
Tipik UIP	19	63,3
Olası UIP	6	20,0
Non determinete UIP	4	13,3
Non IPF	1	3,3

Ki-kare testi kullanılmıştır.



**Tablo 37 : İPF olgularının tedavi özelliklerinin dağılımı**

<b>Değişkenler</b>	<b>İPF Grubu (n = 30)</b>	
	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
<b>Tanı yöntem</b>		
Biyopsi	15	50,0
Klinik radyolojik	15	50,0
<b>Tedavi</b>		
Pirfenidon	15	50,0
Nintedanib	6	20,0
Pirfenidon yan etkisi/ Nintedanib	4	13,3
Nintedanib yan etkisi/ Pirfenidon	1	3,3
Tedavi almıyor	4	13,3
<b>Yan etkiyle ilaç değişimi</b>		
Yok	21	80,8
Var	5	19,2
<b>Hastane yatış öyküsü</b>		

Yok	19	63,3
Var	11	36,7

İPF olgularının %50'sine biyopsi, %50'sine klinik radyolojik olarak tanı konuldu, %53,3'ü pirfenidon, %33,3'ü nintedanib kullanıyorken, %13,3'ü herhangi tedavi almıyordu. Olguların %19,2'sinde ilaç yan etkisi nedeniyle ilaç değiştirilirken, %36,7'sinde hastaneye yatış öyküsü vardı (Tablo 36,37).

**Tablo 38:** Vaka ve kontrol gruplarının solunum fonksiyonlarının dağılımı

Değişkenler	İPF Grubu (n = 30)		Kontrol (n = 30)		p
	Ort ± SS	Median	Ort ± SS	Median	
FEV1 (%)	85,37 ± 23,93	85	87,82 ± 25,43	91	0,714
FEV1 (mL)	2066,3 ± 816,12	1940	2343,93 ± 833,56	2475	0,218
FVC (%)	83,11 ± 26,23	80	94,79 ± 22,86	95	0,084
FVC (mL)	2549,63 ± 1090,55	2230	3096,43 ± 828,64	3285	<b>0,041</b>
FEV1/FVC	82,56 ± 8,89	82	77,21 ± 14,23	76	0,102
Düzeltilmiş DLCO	45,88 ± 15,69	45	67,75 ± 23,55	71	<b>&lt;0,00</b> 1
Düzeltilmiş DLCO (%)	47,19 ± 15,71	45,5	70,25 ± 22,87	71,5	<b>&lt;0,00</b> 1
Düzeltilmiş DLCO/VA	74,62 ± 21,61	73,5	92 ± 22,13	93	<b>0,007</b>
Düzeltilmiş DLCO/VA (%)	76,12 ± 23,19	73,5	95,21 ± 22,45	94	<b>0,005</b>

\*Mann Whitney U testi kullanılmıştır, diğer analizlerde bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır.

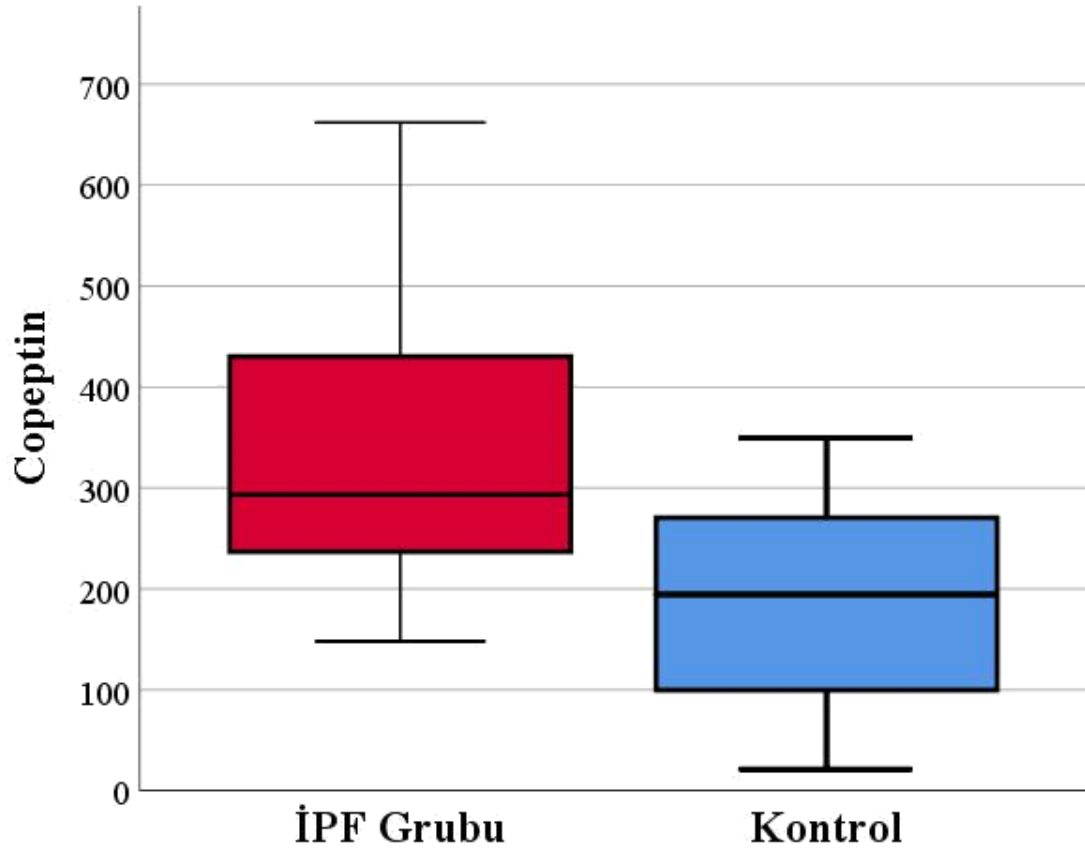
Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, İPF olgularının FVC (mL), düzeltilmiş DLCO ve düzeltilmiş DLCO/VA değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ( $p < 0,05$ ) (Tablo-38).

**Tablo 39:** Vaka ve kontrol gruplarının 6DYT test sonucu, EF, TAPSE, PAB ve copeptin değerinin dağılımı

Değişkenler	İPF Grubu (n = 30)		Kontrol (n = 30)		p
	Ort ± SS	Median	Ort ± SS	Median	
6DYT mesafe (m)	276,95 ± 126,64	280	402,5 ± 137,89	445	<b>0,030</b>
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	61,27 ± 4,73	60	57,3 ± 12,51	60	0,649*
TAPSE (mm)	20,11 ± 5,76	22	20,33 ± 1,63	20,5	0,642*
Pulmoner arter basıncı (mmHg)	40,63 ± 27,08	33,5	25,5 ± 7,59	24,5	<b>&lt;0,001*</b>
Copeptin (pmol/L)	354,26 ± 160,98	293,35	184,17 ± 99,06	194,39	<b>&lt;0,001*</b>

\*Mann Whitney U testi kullanılmıştır, diğer analizlerde bağımsız örneklemler t testi kullanılmıştır.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, İPF grubunun 6DYT’de yürüdüğü mesafe istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa (p = 0,030), PAB ve copeptin değeri anlamlı düzeyde daha fazlaydı (p<0,001) (Tablo-39).



**Şekil 11.** Vaka ve Kontrol Gruplarında Copeptin Düzeyinin Dağılımının Grafikselsel Gösterimi

Copeptin değeri ortancası (min – max) İPF olgularında 293,4 (148 – 854), kontrol grubunda 194,4 (21,3 – 349,5) idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, İPF grubunun copeptin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ( $p < 0,001$ ) (Şekil-11).

**Tablo 40:** İPF olgularının GAP indeksi, semptomdan tanıya süre ve ilaç kullanım sürelerinin dağılımı

Değişkenler	İPF Grubu (n = 30)	
	Ort ± SS	Median
GAP indeksi	3,97 ± 1,54	4
Semptomdan tanıya süre(Ay)	5,97 ± 3,83	6
Pirfenidon süresi(Ay)	30,52 ± 18,01	26
Nintedanib süresi(Ay)	18,14 ± 9,34	24

İlaç kullanım süre ortalaması pirfenidon kullanan olgularda  $30,52 \pm 18,01$  ay, nintedanib kullanan olgularda  $18,14 \pm 9,34$  ay idi (Tablo-40).

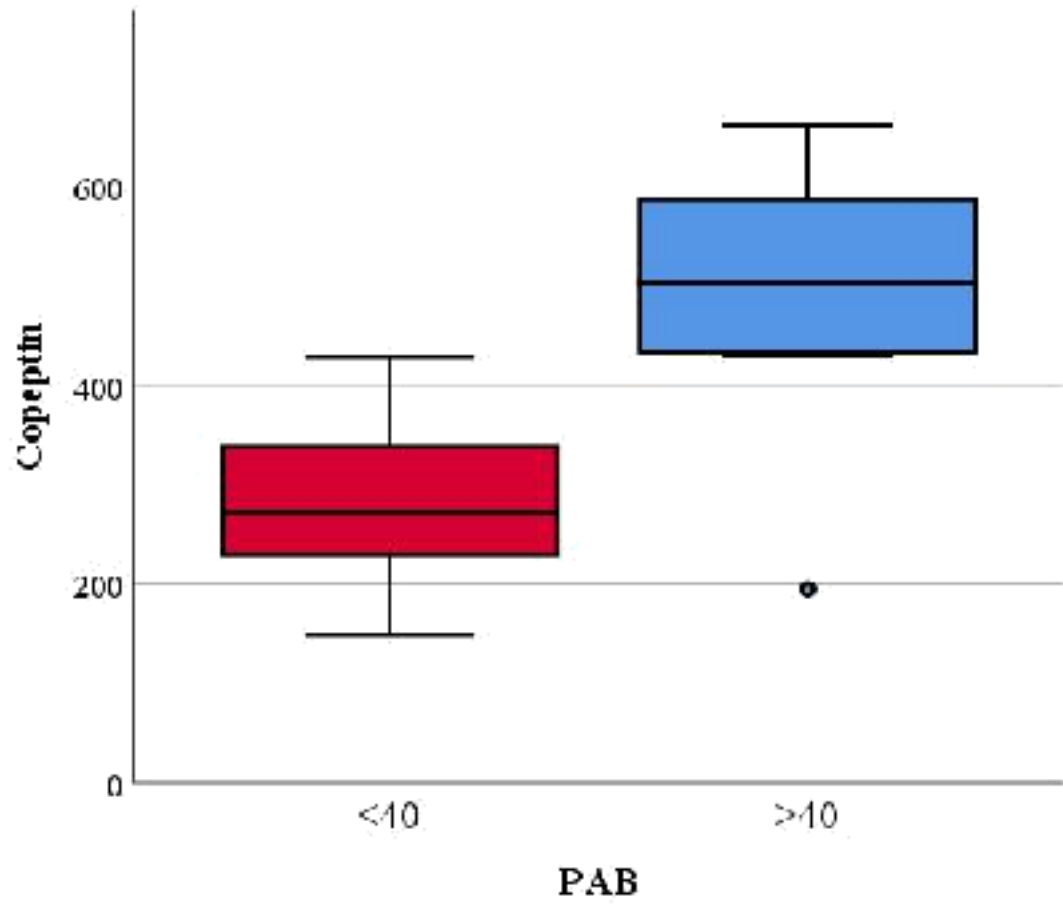
**Tablo 41:** İPF olgularında PAB değerine göre copeptin düzeyinin dağılımı

Parametre	Pulmoner arter basıncı (mmHg)				p
	<40 (n = 21)		>40 (n = 9)		
	Ort ± SS	Median	Ort ± SS	Median	
Copeptin (pmol/L)	282,64 ± 81,45	272,02	521,38 ± 180,2	503,77	<b>&lt;0,001</b>

Mann Whitney U testi kullanılmıştır

Olgular arasında PAB değeri <40 mmHg olanlarla karşılaştırıldığında, PAB>40 mmHg olan olguların copeptin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (p<0,001) (Şekil-12) (Tablo-41).





**Şekil 12.** Vaka Grubunda PAB Değerine Göre Copeptin Düzeyinin Dağılımının Grafikselle Gösterimi

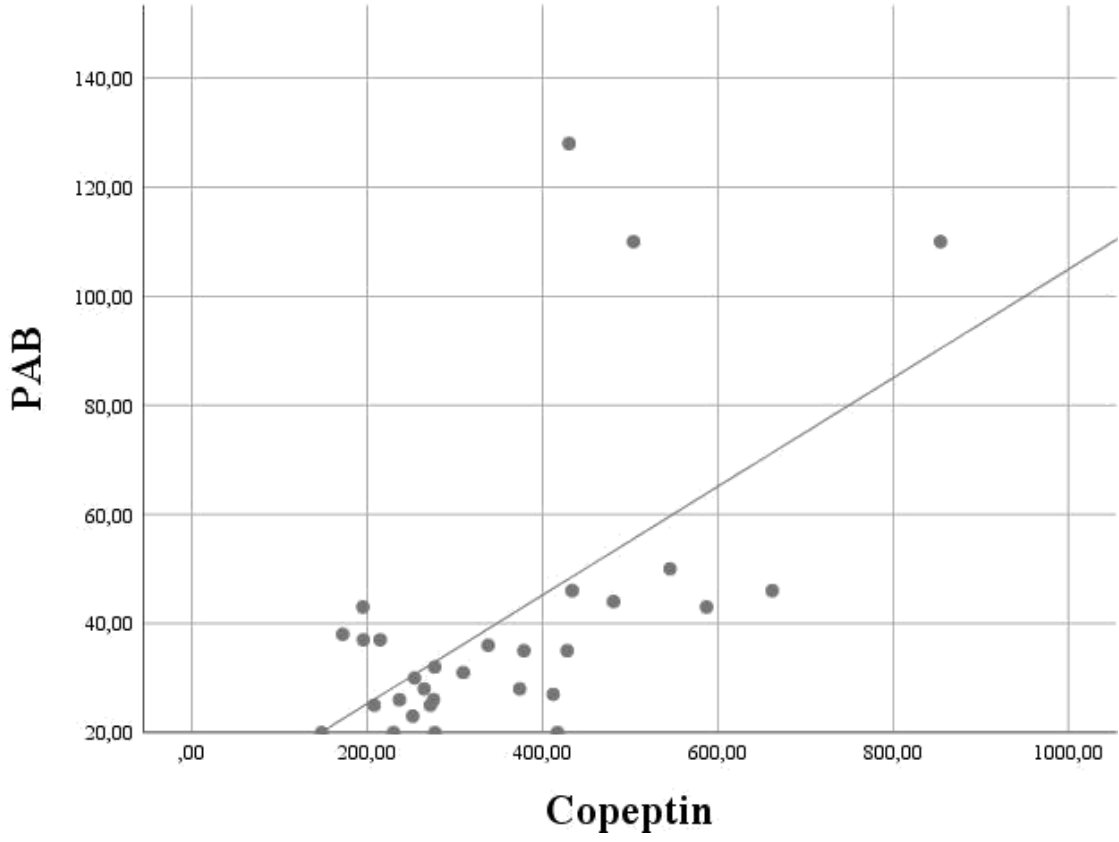
**Tablo 42:** Copeptin düzeyi ile diğer parametreler arasında korelasyon ilişkisi

Değişkenler	Copeptin (pmol/L)	
	r	p
Yaş (yıl)	-0,001	0,994
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0,108	0,570
Sigara paket/yıl	0,162	0,519
Sigara içme süresi (yıl)	0,078	0,767
FEV1/FVC	0,307	0,120
FEV1 (%)	-0,351	0,072
FEV1 (mL)	-0,202	0,312
FVC (%)	-0,442	<b>0,021</b>
FVC (mL)	-0,272	0,169
Düzeltilmiş DLCO	-0,165	0,422
Düzeltilmiş DLCO (%)	-0,231	0,256
Düzeltilmiş DLCO/VA	-0,058	0,777
Düzeltilmiş DLCO/VA (%)	-0,056	0,786
6DYT mesafe (m)	-0,538	<b>0,017</b>
GAP indeksi	0,241	0,199
Semptomdan tanıya süre	-0,267	0,161
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	-0,183	0,333

TAPSE	-0,354	0,137
Pulmoner arter basıncı (mmHg)	0,543	<b>0,002</b>
Pirfenidone kullanım süresi	0,093	0,660
Nintedanib kullanım süresi	0,400	0,374

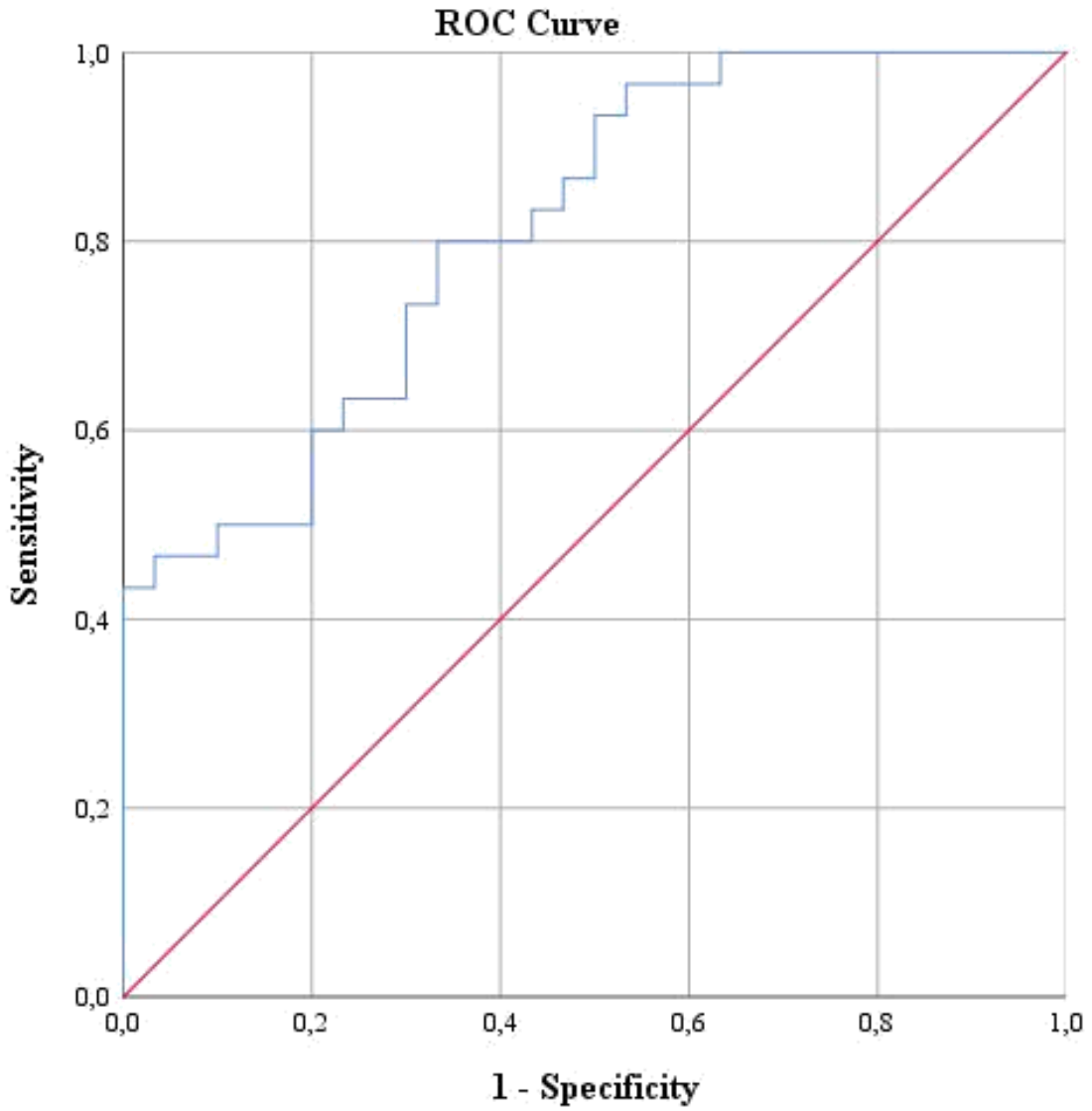
\*Spearman korelasyon testi kullanılmıştır

Copeptin düzeyi ile FVC (%) ve 6DYT testi yürüme mesafesi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde, copeptin ile PAB değeri arasında anlamlı düzeyde pozitif yönde korelasyon ilişkisi saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo-42).



**Şekil 13.** Vaka Grubunda Copeptin Düzeyi ile PAB Değeri Arasında Korelasyon Grafiği

Olguların copeptin düzeyi ile PAB değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde korelasyon ilişkisi saptandı ( $r = 0,543$ ,  $p = 0,002$ )(Şekil 13).

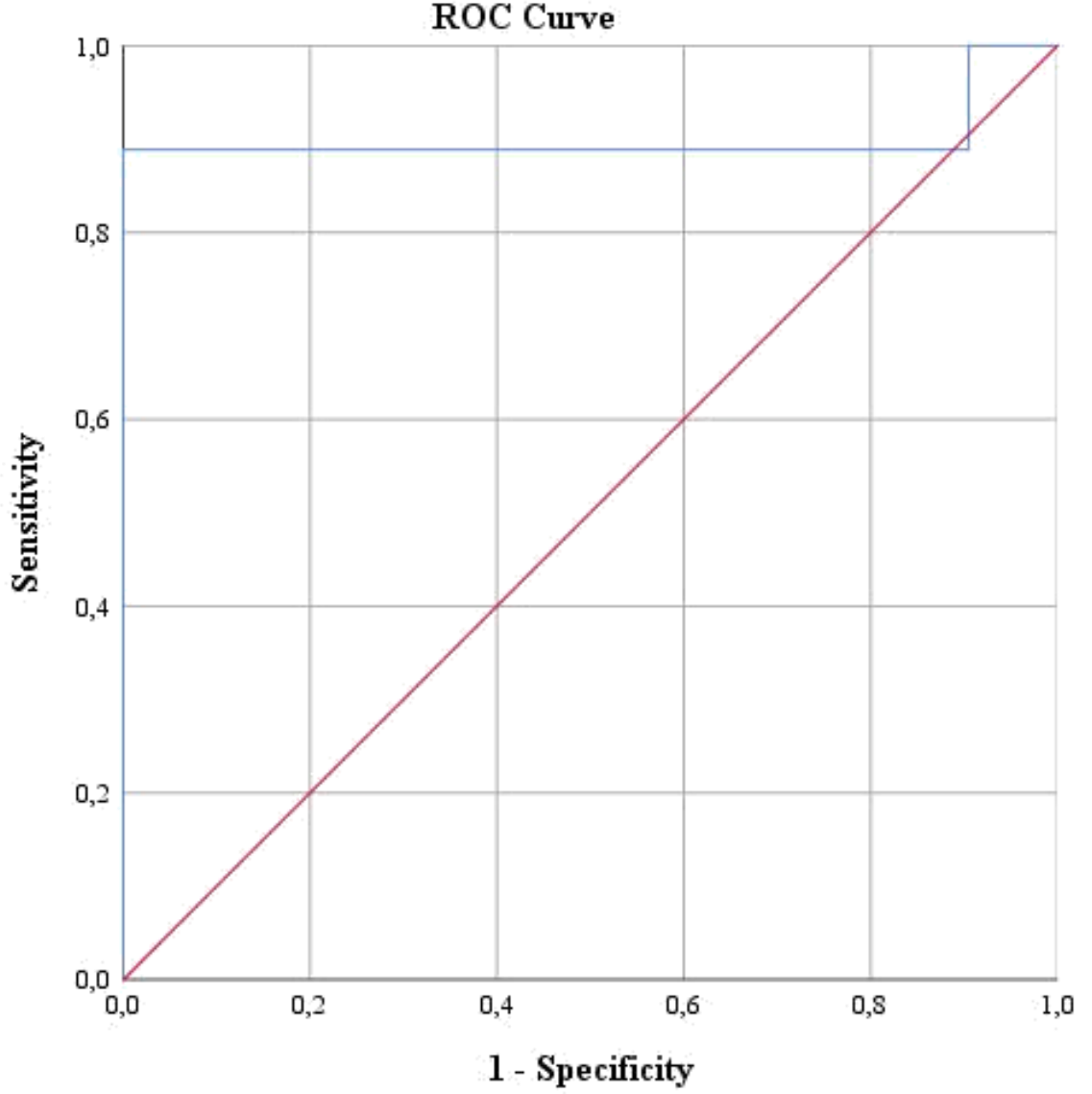


**Şekil 14.** Copeptin Değerinin İPF Olgularını Ayırt Etmede Tanısal Değerini Gösteren ROC Eğrisi Grafiği

Copeptin düzeyinin İPF'yi ideal olarak 226,71 pmol/L kesim noktasında %80 sensitivite, %66,7 spesifite ile saptayabildiği belirlendi (AUC = 0,813 [%95 GA: 0,709 – 0,918],  $p < 0,001$ ) (Şekil-14) (Tablo-43).

**Tablo 43:** Copeptin değerinin İPF olgularını ayırt etmede tanısal değeri

<b>Değişkenler</b>	<b>Copeptin</b>
Cut-off	226,71 pmol/L
AUC (%95GA)	0,813 (0,709 - 0,918)
Sensitivite	80,00
Spesifite	66,80
LR(+)	2,402
LR(-)	0,300
PPV	70,59
NPV	76,92
Accuracy	73,33
<b>p</b>	<0,001



**Şekil 15.** Copeptin Değerinin İPF Olguları Arasında PHT'yi Ayırt Etmede Tanısal Değerini Gösteren ROC Eğrisi Grafiği

Copeptin düzeyinin İPF olguları arasında pulmoner hipertansiyon varlığını ideal olarak 429,15 pmol/L kesim noktasında %88,9 sensitivite, %100 spesifite ile saptayabildiği belirlendi (AUC = 0,899 [%95 GA: 0,713 – 1,0], p = 0,001) (Şekil 15) (Tablo-44).

**Tablo 44:** Copeptin değerinin İPF olguları arasında PTH'yi ayırt etmede tanısal değeri

<b>Değişkenler</b>	<b>Copeptin</b>
Cut-off	429,15 pmol/L
AUC (%95GA)	0,899 (0,713 – 1,0=
Sensitivite	88,89
Spesifite	100,0
LR(+)	-
LR(-)	0,111
PPV	100,0
NPV	95,5
Accuracy	96,7
<b>p</b>	0,001



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İdiyopatik interstisyel pnömonilerin en sık görülen formu olan İPF alveoler intersitisyumun progresif fibrozisi ile karakterize, kronik, akciğere sınırlı bir hastalıktır. Progresif dispne ve kötüleşen akciğer fonksiyonları ile yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bu hastalık temel olarak ileri yaş erişkinlerde görülmektedir (1). Median sağkalım 3 ile 5 yıl arasında değişmektedir (12). İPF hastalarının %20-25'i 10 yıldan daha uzun yaşamaktadır.

İPF hastalığına ait gerçek insidans ve prevalans değerleri sürekli değişen tanı kriterleri, spesifik olarak belirlenen ve kullanılan tanı kodlarının bulunmaması ve çeşitli çalışmalara ait tasarımlardaki heterojenite nedeniyle bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde İPF insidansı ve prevalansı sırasıyla 14,6/100,000 ve 58,7/100,000 bulunmuştur . Bir başka derlemede ABD ve Avrupa ülkelerinde prevalans değerlerinin sırasıyla 14,0-27,9 ve 1,25-23.4/100,000 olduğu bildirilmiştir. Nüfus çalışmaları, ileri yaşla birlikte İPF insidansının ve prevalansının arttığını ve vakaların çoğunun 50-70 yaş aralığında teşhis edildiğini göstermiştir. Ulusal ve uluslararası kayıtlardan İPF vakaların yaklaşık % 70'ini erkeklerin oluşturduğu belirtilmektedir (389). Bu farklılığa popülasyonlar arası yaş dağılımındaki farklılıklar, etnik ve genetik değişikliklerin de katkıda bulunabileceğini düşünmek yerinde olur. Türk Toraks Derneği'nin UIP Kayıt Çalışması'nda 129 İPF tanısı almış hastanın yaş ortalamasını  $66,2 \pm 8,4$  yıl olarak belirtilmiştir (12). Garcia-Sancho Figueroa ve ark. Meksika'da yapılan vaka-kontrol çalışmasında, İPF'li hastaların yaş ortalaması 62,6 yıl olduğu ve hastaların %73,2'sinin erkek olduğunu ifade edilmiştir (23). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 69,93 yıl olarak saptanmış olup, %73,3'ü erkek idi. Bulgularımız literatür ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamız bir prevalans ya da insidans çalışması olmamasına rağmen örneklem grubumuzun demografik

verilerinin literatür ile uyumlu olması, hasta popülasyonumuzun geneli temsil etmesi ve daha güvenilir sonuç elde edilmesi açısından çalışmamızın gücünü arttırmaktadır.

Çevresel faktörlerle ilgili olarak sigara dumanı maruziyeti bu hastalığın gelişimi ile ilişkili en güçlü risk koşulu olarak tanımlanmıştır. Sigara içmenin İPF gelişme riski ile ilişkili olduğu ve sigara içenlerin içmeyenlere göre % 60 daha yüksek İPF gelişme riskine sahip olduğu gösterilmiştir (16–21). İPF tanılı hastalarda sigara içme sıklığı % 60-75 arasında değişmektedir (15). Yirmi paket-yıldan daha fazla sigara içmenin İPF patogenezinde rolü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (17). Sigara içme öyküsü olanlarda hem IPF gelişme riski yüksektir hem de prognoz, sigara içmemiş IPF'lilere göre daha kötüdür (16,390,391). Çalışmamızda ise İPF hastalarının 18'inde (%60) sigara kullanım öyküsü bulunurken kontrol grubunun 10'unun (%33,4) sigara öyküsü bulunmaktaydı. Bu oranlar literatürü destekler nitelikte olsa da İPF olguları ve kontrol grubu arasında sigara içme durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda İPF olguları 38,61 paket-yıl, kontrol grubu ortalama 43 paket-yıl öyküsü mevcut olup; sigara içme miktarı ve süresi bakımından anlamlı fark yoktu.

İPF ilerleyici bir hastalık olup, komorbidite ve akut alevlenmeler hastalığın gidişatı ile ilgili önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar IPF'de komorbiditelerin genel popülasyondan belirgin olarak daha yüksek olduğunu ve olgulara çoğunlukla ikiden fazla sayıda komorbiditenin eşlik ettiğini göstermiştir. Raghu ve ark. 1990'dan 2015'e kadar 126 çalışmayı değerlendirdikleri metaanalizinde, 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 saptanmıştır (204). İPF hastalarında en sık görülen komorbiditeler; HT %53,3'ünde, DM % 33,3'ünde , KAH % 23,3 olarak saptandı. Çalışmamız literatür bulguları ile benzerlik göstermektedir.

ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzunun 2018 rehberinde açıklanamayan nefes darlığı, öksürük semptomları ve selofan raller ile çomak parmak bulgularının İPF'de sık olduğunu belirtmektedir. Hastalarda efor dispnesi ve kronik öksürük sık görülen semptomlardır (91). TTD'nin çalışmasında İPF'li hastaların %85,3'ünde dispne, %80'inde öksürük semptomları bulunmaktadır (11). Çalışmamızda İPF hastalarının %96,7'sinde nefes darlığı, %83,3'ünde öksürük, %76,7' sinde balgam, %63,3'ünde , halsizlik %50,0'sinde ise göğüs ağrısı semptomu mevcuttu.

Çomak parmak İPF'de %30-60 oranlarda bulunmaktadır (83,86). İPF hasta grubunun %76,7'sinde çomak parmak saptandı ve hastaların %100,0'ünde oskültasyon bulgusu olarak selofan ral duyuldu. TTD'nin çalışmasında İPF'li hastaların %92'sinde selofan ral bildirilmiş olup bizim verilerimiz ile uyumludur ancak, çomak parmak varlığı %38,7'sinde bildirilmiştir ve bizim hasta grubumuzda çomak parmak varlığı daha yüksek oranda bulunmaktaydı (12,392). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, İPF olguları arasında nefes darlığı, öksürük, balgam, halsizlik, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, yaygın kas ağrısı, selofan ral, çomak parmak ve sağ yükleme bulguları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıktaydı.

Radyolojik değerlendirme interstisiyel akciğer hastalıklarında önemlidir ve YRBT bulguları İPF tanısının temelini oluşturur. 2018 yılında yayınlanan ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu'nda UİP radyolojik sınıflaması; UİP, olası UİP, belirsiz (indeterminate) UİP ve alternatif tanı grubu olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. İPF'de 'UIP paterni' görülmektedir ve tanı için UIP yapan diğer nedenlerin dışlanması gerekmektedir. YRBT'de subplevral, bazal ağırlıklı septal kalınlaşmanın eşlik ettiği bal peteği, traksiyon bronşektazileri varlığının UIP paterni için tipik olduğu belirtilmiştir (91). Araştırmamızda literatür ile uyumlu olarak radyolojik değerlendirme yapılan hastalarda hakim paternin UIP olduğu (%63,3), 6 hastanın 'Olası UIP' (%20,0), 4 hastanın 'Indeterminate UIP' (%13,3) ve 1 hastanın UIP uyumsuz patern (%3,3) olduğu tespit edilmiştir. YRBT'nin tanı için yeterli olmadığı durumlarda akciğer biyopsisi ve histopatolojik inceleme gereklidir. Çalışmamızda yer alan hastaların 15'i (%50) klinik ve radyolojik olarak

tanı konulurken, 15'i (%50) cerrahi biyopsi ile tanı konulmuştur. İPF tanısı için akciğer biyopsisine %20-30 oranında ihtiyaç duyulduğunu bildirilmiştir (136,138,393,394). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, İPF olguları arasında akciğerde bilateral tutulum, alt lob tutulumu, bal peteği görünümü, retiküler görünüm, traksiyon bronşektazi ve UIP paterni istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıktaydı.

İPF'li hastalarda solunum fonksiyon testi tipik olarak restriktif tipte solunum yetmezliği görülür ancak hastalığın erken evresinde normal olabilir (102,103). FEV1 ve FVC değerleri azalma, FEV1/FVC normal veya yüksek bulunur, aynı zamanda total akciğer kapasitesi ve DLCO'da azalma izlenir. FVC ve DLCO hastalığın takibinde kullanılır. FVC'de kayıp olmasının, hastalık progresyonu ve azalmış sağkalım süresi ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (103–106). Hastaların ortalama FEV1/FVC (%beklenen değer) 82,56, FVC (L) %83,11 ve Düzeltilmiş DLCO % beklenen değer 47,19 ve Düzeltilmiş DLCO/VA % beklenen değer 76,12 olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, İPF olgularının FVC (mL), düzeltilmiş DLCO ve düzeltilmiş DLCO/VA değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü. Çalışmamız literatür bulguları ile benzerlik göstermektedir.

6DYT, İPF'li hastalarda fonksiyonel egzersiz kapasitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan basit bir testtir. İPF'ye bağlı mortaliteyi belirlemede klinik ve fizyolojik değişkenlere dayalı GAP indeksi (cinsiyet, yaş, FVC, DLCO) kullanılabilir. Artmış evreler hastalığın mortalitesinin daha yüksek olduğunu işaret eder (108). Prognoz, terapötik seçenekler, palyatif yaklaşımlar gibi konularda yardımcı olur. Bizim hasta grubumuzda 6DYT mesafesi ortalama 276,95 metre idi. İPF grubunun 6DYT'de yürüdüğü mesafe istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa idi. Bizim çalışmamızda GAP indexi ortalama 3,97 idi ve GAP indexine göre Evre 2 idi.

İPF hastalığının klinik seyri hastadan hastaya farketmektedir. Bazılarında hızlı, bazılarında daha yavaş seyredebilir. Bu nedenle her hasta için multidisipliner yaklaşım uygulanmaktadır. İPF tedavisinde son yıllardaki en büyük gelişme

antifibrotik ilaçların geliştirilmesidir. Antifibrotik ilaçlar hastalığın progresyonunu yavaşlatarak sağkalım süresini arttırmaktadırlar . Nintedanib ve pirfenidon en sık kullanılan ilaçlardır. Çalışmamızda yer alan hastaların 26'sı (%86.7) antifibrotik ilaç kullandığı gözlenmiştir. Bu hastaların %53,3'ü pirfenidon, %33,3'ü nintedanib kullanırken, %13,3'ü herhangi tedavi almıyordu. İlaç kullanım süre ortalaması pirfenidon kullanan olgularda 30,52, nintedanib kullanan olgularda 18,14 idi. Olguların %19,2'sinde ilaç yan etkisi nedeniyle ilaç değiştirildiği izlenildi.

Hastaların takiplerinde İPF hastalığının doğası gereği eşlik eden patolojiler ortaya çıkmaktadır. Bu komorbid hastalıklar; gastroözefageal reflü hastalığı, venöz tromboembolizm, kombine pulmoner fibrozis, amfizem, uyku ile ilişkili bozukluklar ve pulmoner hipertansiyondur (204). PHT gelişiminden şüphe duyulan İPF hastalarının PKUB ve KD ölçümleri için sağ kalp kateterizasyonu ve EKO ya yönlendirilmeleri, tam olarak tanı almaları diğer branşlara refere edilmeleri gerekmektedir. Ekokardiyografi (EKO), PHT tanısından şüphelendiren ilk testlerden biridir. PHT'nin kalp üzerine etkilerini değerlendirmede ve pulmoner arter basıncını tahmin etmekte kullanılır. Kolay uygulanabilen ve non invazif bir test olan EKO ile PHT olasılığı değerlendirilir. Pulmoner hipertansiyon; sıklığı %36-86 (106,107) olup özellikle EKO'da sağ ventrikül sistolik basıncının artması, sağ kalp boşluklarında genişleme ve sağ ventrikül disfonksiyonu durumlarında düşünülmelidir. Çalışmalarda %53 ile %83 arasında oranları (ekokardiyografik sistolik PAP [sPAP] > 35 mmHg veya RHC'de ortalama PAP > 25 mmHg'ye göre) mevcuttur (395–397). Yakın tarihli bir çalışma, kalp yetmezliği (KY) hastalarının yalnızca %7'sinde PHT olduğunu (ancak ekokardiyografide sPAP kesme değeri  $\geq 45$  mmHg kullandığını) buldu (398).

Hastalarımızın EKO bulgularında; Sağ yükleme bulguları 23(%76,7) hastada mevcut, Ejeksiyon Fraksiyonu (%) ortalama 61,27, Sistolik Pulmoner arter basıncı (mmHg) ortalama 40,63 ve TAPSE (mm) değerleri ortalama 20,11 idi. Ayrıca İPF hastalarının kendi içinde Sistolik Pulmoner Arter Basıncı >40 mm Hg ve <40 mm Hg şeklinde ayrıldığında; Sistolik Pulmoner Arter Basıncı < 40 mm Hg 21 (%70,0) hasta ve Sistolik Pulmoner Arter Basıncı > 40 mm Hg 9

(%30,0) hasta idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, IPF olguları arasında sistolik PAB ve sağ yükleme bulguları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıktaydı. Ayrıca kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, IPF olguları arasında daha fazla olgunun sistolik PAB değeri >40 mmHg idi.

Copeptin, AVP öncülünün kararlı bir parçasıdır. Copeptinin ölçümü, rutin uygulamada doğrudan belirlenemeyen AVP plazma konsantrasyonlarını güvenilir bir şekilde değerlendirmek için klinik olarak uygun bir yöntem gibi görünmektedir. Literatürlere baktığımızda; Copeptin vazopressinerjik sistemdeki birincil (örn. elektrolit bozuklukları) veya ikincil (örn. kardiyovasküler dengesizlik, kronik kalp yetmezliği, sepsis) bozukluklarının patogeneze katkıda bulunduğu hastalıklarda özellikle yararlı olacağı görülmektedir.

Literatürde copeptin proteinin akciğer hastalıklarında çalışmalarına baktığımızda; KOAH akut alevlenmesi olan hastalarda ise copeptin düzeyinin çok değişkenli analizde yaş, eş-morbidite, hipoksemi ve akciğer fonksiyonel bozukluğundan bağımsız olarak uzun süreli klinik çalışmalar için öngörücü olduğu gösterilmiştir. Hipoksemi AVP seviyesini artırıp vazokonstriktör etki yapacağı düşünülmüştür. KOAH hastalarında copeptin düzeylerinin yükselmesi kötü klinik prognozla ilişkilendirilmiştir. Stolz ve ark. hastaneye yatış gerektiren kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) akut alevlenmesi ile acil servise başvuran 167 hastada, hastane içi ve uzun vadeli sonuç için potansiyel bir prognostik parametre olarak copeptin düzeylerini değerlendirdi. Hastalar başvuru anında, 14 gün ve 6 ay sonra klinik, laboratuvar ve akciğer fonksiyon parametreleri açısından değerlendirilmiş olup; başvuru sırasında yüksek dolaşımdaki copeptin seviyeleri, uzun süreli hastanede kalış ve uzun süreli klinik başarısızlık ile önemli ölçüde ilişkiliydi (399).

Müller ve arkadaşlarının 545 hastada yaptığı çalışmada, 373 hastanın pnömoni, 60 hastanın KOAH alevlenme, 59 akut bronşit, 13 astım alevlenmesi dahil edilmiştir. Alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda copeptin seviyeleri, pnömoniyeye kıyasla çok daha anlamlı yüksek düzeylerde olduğunu göstermişlerdir. Yeni bir biyobelirteç olan copeptin değerinin mortaliteyi tahmin

etmede %58 duyarlılığa ve % 80 özgüllüğe sahip olduğunu bulmuşlardır (384).

Müller ve ark'ı kontrol grubuna kıyasla alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda copeptin düzeyinin arttığını (toplumdan kazanılmış pnomoni grubunda en yüksek) ifade etmiştir. Pnomoni şiddetiyle copeptin düzeyinin artış gösterdiği ve ölen hastalarda ilk copeptin düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (384). Krüger ve ark'ının çalışmasında pnomoninin şiddetini gösteren CRB-65 skoruyla copeptinin ilişkili olduğunu, ancak copeptinin hospitalizasyon için CRB-65 skorundan daha iyi bir belirleyici olduğunu belirtmiştir. Hastaların başvurudan önce, antibiyotik tedavisi kullanmayanlarda copeptin düzeyleri, kullananlardan daha yüksek bulunmuştur (400). Copeptinin toplumdan kazanılmış pnomoni hastalarında yüksek riskli olanların belirlenmesi ve erken klinik kötüleşmenin potansiyel bir göstergesi olabilir.

Martin Dress ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı, çok merkezli prospektif kör bir çalışmada KOAH alevlenmesi ile acil servise gelen hastalarda prognozu tahmin etmek için proadrenomellin ve copeptin değerlerinin incelemişlerdir. Yapılan bu çalışmada Copeptin seviyesi klinik risk skoru ile arttığını bulmuşlardır ve copeptinin erken sonuç göstergesi olarak kullanılabileceğini önermişlerdir (401).

Stolz ve ark'nın çalışmasında ise CRP'ye kıyasla akut alevlenmelerin belirlenmesinde daha üstün bir belirleyici olduğu görülmüştür. Aynı zamanda hipoksemi, komobidite ve sağ kalım ile ilişkili olduğu görülmüştür. Alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) olanlarda plazma copeptin seviyelerinin, sağlıklı kişilere göre artmış olduğu ve Toplum Gelişen Pnömoni (TGP) tanısı alan hastalarda copeptin seviyelerinin daha da yüksek olduğu gösterilmiştir. Pnömoni ağırlığını gösteren Pneumonia Severity Index (PSI)'nin artmasıyla orantılı olarak copeptin seviyelerinin de arttığı gösterilmiştir Aynı zamanda, pnömoniye bağlı ölen hastaların başlangıç plazma copeptin seviyeleri, diğer hastalara göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (402).

Wyzgal ve arkadaşları ile Öztürk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda akut pulmoner emboli (PE) hastalarında copeptin düzeyinin kontrol grubuna göre

anlamli yüksek olduğu saptanmıştır (403,404). Kalkan ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada akut dispne veya ggs ağrısı ile gelen hastalar çalışılmış ve akut PE tanısı alan hastaların copeptin düzeyleri akut PE tanısı almayan hastalardan anlamli yüksek bulunmuştur (405). Ayrıca yine bu çalışmada copeptinin PE tanısı için AUC değeri 0,84, sensitivitesi %68,1, spesifitesi %83,7 olarak bildirilmiştir.

Ülkemizde Akkoyun ve ark'ı tarafından çalışmada ise OSAS'ı olan prehipertansif hastalarda hipertansif olmayan OSAS hastalarına kıyasla copeptin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (406). Bu nedenle copeptin düzeylerinin OSAS şiddetiyle ilişkili olduğu söylenebilir .

Bizim hasta grubumuzda copeptin ortalama 354,26 idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, İPF grubunun PAB ve copeptin değeri anlamli düzeyde daha fazlaydı. Copeptin değer ortancası İPF olgularında 293,4, kontrol grubunda 194,4 idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, İPF grubunun copeptin düzeyi istatistiksel olarak anlamli düzeyde daha fazlaydı. Çalışmamızda İPF olgularında PAB değerine göre copeptin düzeyinin dağılımı Olgular arasında PAB değerine <40 mmHg olanlarla karşılaştırıldığında, PAB>40 mmHg olan olguların copeptin düzeyi istatistiksel olarak anlamli düzeyde daha fazlaydı .

Çalışmamızda copeptin düzeyi ile diğer parametreler arasında korelasyon ilişkisi bakıldığında; Copeptin düzeyi ile FVC (%) ve 6DYT testi yürüme mesafesi arasında istatistiksel olarak anlamli düzeyde negatif yönde, copeptin ile PAB değerine arasında anlamli düzeyde pozitif yönde korelasyon ilişkisi saptandı. Vaka grubunda copeptin düzeyi ile PAB değerine arasında korelasyon grafiği bakıldığında; olguların copeptin düzeyi ile PAB değerine arasında istatistiksel olarak anlamli düzeyde pozitif yönde korelasyon ilişkisi saptandı. Yani copeptin düzeyi arttıkça PAB değerine de anlamli düzeyde artmaktaydı. Copeptin düzeyinin İPF'yi ideal olarak 226,71 kesim noktasında %80 sensitivite, %66,7 spesifite ile saptayabildiği belirlendi.

Copeptin düzeyi ile İPF ve PHT ilişkisini araştıran ilk çalışmadır.

Yaptığımız çalışmada en önemli kısıtlılık hasta sayısı ve kontrol grubunun



sayısı az olması olup buna rağmen, copeptin değerleri ile pulmoner hipertansiyon hastalığının şiddeti ile artış göstermiştir. Çalışma döneminde COVID 19 pandemisi devam etmekte ülkemiz de bu pandemiden oldukça etkilenmiştir. Merkezimiz referans merkezi olduğu için hastalarımızın çoğu çevre illerden sevk edilen hastalar olup COVID 19 salgını nedeniyle kontrol süreci olumsuz etkilenmiştir. Pandemi sürecinde iller arası seyahatin zorlaşması, poliklinik hizmetlerinin kısıtlanması, hastalarımızın COVID 19 sırasında vefat etmesi ve en çok da hastaların salgından korktukları için hastaneye gelmek istememeleri nedeniyle çalışmamızda İPF hasta sayımızın az olmasına neden olmuştur.

Çalışmamızda bahsedilecek diğer bir kısıtlılık ise çalışmanın sonucu ile ilgili olan kısıtlılıktır. Her ne kadar EKO sağ ventrikül yüklenme bulgularını ve sistolik basıncı göstermede duyarlı olsa da %100 duyarlı değildir. Hastanın pulmoner hipertansiyonu olsa bile EKO tamamen normal olabilir. Pulmoner hipertansiyondan şüphelenen hastalarda altın standart sağ kalp kataterizasyonu olup bizim hastalarımızda ve sağlıklı grupta yapılamamış olması diğer bir kısıtlılık noktasıdır.

Sonuç olarak copeptin proteini çalışmamızda pulmoner hipertansiyon hastalığının şiddeti ile artış göstermiştir. Bu konuda daha önce yapılmış başka bir çalışma olmayıp daha çok çalışma ile verilerin sınanması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An Official ATS / ERS / JRS / ALAT Statement : Idiopathic Pulmonary Fibrosis : Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. 2011;183:788–824.
2. International S, Consensus M. American Thoracic Society American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. 2002;165:277–304.
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. American Thoracic Society Documents An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. 2013;188:733–48.
4. Frérot M, Lefebvre A, Aho S, Callier P, Astruc K, Aho Glélé LS (2018) What is epidemiology? Changing definitions of epidemiology 1978-2017. PLoS ONE 13(12): e0208442. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208442>
5. Coultas, Z.umwalt, R. Black, et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med. 1994;150:967–72.
6. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(7):810– 6.
7. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: Incidence, prevalence, and survival, 2001-11. Lancet Respir Med. 2014;2(7):566–72. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70101-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70101-8)
8. Raghu G, Chen SY, Hou Q, Yeh WS, Collard HR. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. Eur Respir J. 2016;48(1):179–86. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01653-2015>
9. Esposito DB, Lanes S, Donneyong M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in United States automated claims incidence, prevalence, and algorithm validation. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(10):1200–7.
10. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. Thorax. 2006;61(11):980–5.

11. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J*. 2014;8(1):55–62.
12. Okumuş G, Bingöl Z. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Derneği*. 2018;2.
13. Raphael K. Recall bias: A proposal for assessment and control. *Int J Epidemiol*. 1987;16(2):167–70.
14. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Pathogenesis and management. *Respir Res*. 2018;19(1):1–18.
15. Ohno S, Nakaya T, Bando M, Sugiyama Y. Idiopathic pulmonary fibrosis - Results from a Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records. *Respirology*. 2008;13(6):926–8.
16. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, et al. Waldron JA. Cigarette smoking: A risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Pneumologie*. 1997;51(8):868.
17. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg*. 2005;49(3):259–65.
18. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(4):293–8.
19. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *Br Med J*. 1990;301(6759):1015–7.
20. Hubbard R, Lewis S, Richards K, et al. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet*. 1996;347(8997):284–9.
21. Iwai K, Mori T, Yamada N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(3):670–5.
22. García-Sancho C, Buendía-Roldán I, Fernández-Plata MR, et al. Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2011;105(12):1902–7.
23. García-Sancho Figueroa MC, Carrillo G, Pérez-Padilla R, et al. Risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case-control study. *Respir Med*. 2010;104(2):305–9.
24. Gustafson T, Dahlman-Höglund A, Nilsson K, et al. Occupational exposure

- and severe pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2007;101(10):2207–12.
25. Abramson MJ, Murambadoro T, Alif SM, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Australia: Case-control study. *Thorax.* 2020;75(10):864–9.
  26. Baumgartner KB, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. Collaborating centers. *Am J Epidemiol.* 2000;152(4):307–15.
  27. Trethewey SP, Walters GI. The role of occupational and environmental exposures in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: A narrative literature review. *Med.* 2018;54(6).
  28. O'Dwyer DN, Ashley SL, Gurczynski SJ, Xia M, Wilke C, Falkowski NR, et al. Lung microbiota contribute to pulmonary inflammation and disease progression in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(9):1127–38.
  29. 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(7):548–56.
  30. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2006;27(1):136–42.
  31. Molyneaux PL, Maher TM. The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):376–81.
  32. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2003;41(6):2633–40.
  33. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(9):1146–52.
  34. Meyer K, Raghu G, Collard HR, Garcia CK. But Uniformly Progressive. 2017;48(6):1710–20.
  35. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax.* 2002;57(4):338–42.
  36. Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WOC, et al. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax.* 2000;55(2):143–6.

37. Kropski JA, Blackwell TS, Loyd JE. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45(6):1717–27. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00163814>
38. Thomas AQ, Lane K, Phillips J, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1322–8.
39. Armanios MY, Chen JJ-L, Cogan JD, et al. Telomerase Mutations in Families with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2007;356(13):1317–26.
40. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):729–37.
41. Santangelo S, Scarlata S, Zito A, et al. Genetic background of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2013;13(4):389–406.
42. Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et al. A Common. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1503–12.
43. Zhang Y, Noth I, Garcia JGN, Kaminski N. A Variant in the Promoter of MUC5B and Idiopathic Pulmonary Fibrosis NT5E Mutations and Arterial Calcifications. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1576–7.
44. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, et al. Loci for Pulmonary Fibrosis. *Nat Genet*. 2013;45(6):613–20.
45. Allen RJ, Guillen-Guio B, Oldham JM, et al. Genome-wide association study of susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(5):564–74.
46. Stock CJ, Sato H, Fonseca C, et al. Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis. *Thorax*. 2013;68(5):436–41.
47. Borie R, Crestani B, Dieude P, et al. The MUC5B Variant Is Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis but Not with Systemic Sclerosis Interstitial Lung Disease in the European Caucasian Population. *PLoS One*. 2013;8(8):1–6.
48. Peljto AL, Selman M, Kim DS, et al. The MUC5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican cohort but is rare among Asian ancestries. *Chest*. 2015;147(2):460–4.

49. Horimasu Y, Ohshimo S, Bonella F, et al. MUC5B promoter polymorphism in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2015;20(3):439–44.
50. Moore C, Blumhagen RZ, Yang I V., 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.
51. Mathai SK, Pedersen BS, Smith K, et al. Desmoplakin Variants Are Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(10):1151–60.
52. Korthagen NM, Van Moorsel CHM, Kazemier KM, et al. IL1RN genetic variations and risk of IPF: A meta-analysis and mRNA expression study. *Immunogenetics*. 2012;64(5):371–7.
53. Ahn MH, Park BL, Lee SH, et al. A promoter SNP rs4073T>A in the common allele of the interleukin 8 gene is associated with the development of idiopathic pulmonary fibrosis via the IL-8 protein enhancing mode. *Respir Res*. 2011;12(1):73. <http://respiratory-research.com/content/12/1/73>
54. Vasakova M, Sterclova M, Matej R, et al. IL-4 polymorphisms, HRCT score and lung tissue markers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Immunol*. 2013;74(10):1346–51. doi: 10.1016/j.humimm.2013.07.011
55. Kishore A, Žižková V, Kocourková L, et al. Association study for 26 candidate loci in idiopathic pulmonary fibrosis patients from four European populations. *Front Immunol*. 2016;7(JUL):1–8.
56. Xin L, Jiang M, Su G, et al. The association between transforming growth factor beta1 polymorphism and susceptibility to pulmonary fibrosis: A meta-analysis (MOOSE compliant). *Med (United States)*. 2018;97(37):1–8.
57. Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Takahashi A, Nukiwa T, Kudoh S, Ogura T, et al. A genome-wide association study identifies an association of a common variant in TERT with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Genet*. 2008;45(10):654–6.
58. Korthagen NM, van Moorsel CHM, Barlo NP, Kazemier KM, Ruven HJT, Grutters JC. Association between variations in cell cycle genes and idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2012;7(1):3–8.
59. Takezaki A, Tsukumo SI, Setoguchi Y, Ledford JG, Goto H, Hosomichi K, et al. A homozygous SFTPA1 mutation drives necroptosis of type II alveolar epithelial cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Exp Med*. 2019;216(12):2724–35.

60. Doubková M, Staňo Kozubík K, Radová L, Pešová M, Trizuljak J, Pál K, et al. A novel germline mutation of the SFTPA1 gene in familial interstitial pneumonia. *Hum Genome Var.* 2019;6(1):4–9.
61. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, Cronkhite JT, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Genetic Defects in Surfactant Protein A2 Are Associated with Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer. *Am J Hum Genet.* 2009;84(1):52–9. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.11.010
62. Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE, et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2001;344 (8):573–579. doi:10.1056/nejm200102223440805
63. Lawson WE, Grant SW, Ambrosini V, et al. Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF. *Thorax.* 2004;59(11):977–80.
64. Campo I, Zorzetto M, Mariani F, et al. A large kindred of pulmonary fibrosis associated with a novel ABCA3 gene variant. *Respir Res.* 2014;15(1):1–15.
65. Alder JK, Chen JJL, Lancaster L, et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(35):13051–6.
66. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(18):7552–7.
67. Alder JK, Stanley SE, Wagner CL, et al. Exome sequencing identifies mutant TINF2 in a family with pulmonary fibrosis. *Chest.* 2015;147(5):1361–8.
68. Kropski JA, Mitchell DB, Markin C, et al. A novel dyskerin DKC1 mutation is associated with familial interstitial pneumonia. *Chest.* 2014;146(1):1–7.
69. Cogan JD, Kropski JA, Zhao M, et al. Rare variants in RTEL1 are associated with familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(6):646–55.
70. Kannengiesser C, Borie R, Ménard C, et al. Heterozygous RTEL1 mutations are associated with familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015;46(2):474–85. doi: 0.1183/09031936.00040115
71. Stuart BD, Choi J, Zaidi S, et al. Exome sequencing links mutations in PARN and RTEL1 with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening. *Nat Genet.* 2015;47(5):512–7. doi: 10.1038/ng.3278
72. Brown KK, Loyd JE, Fingerlin TE, et al. NIH Public Access.

2012;364(16):1503–12.

73. Williams, Jalilianhasanpour, Matin, et al. Individual differences in corticolimbic structural profiles linked to insecure attachment and coping styles in motor functional. HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2019;176(3):139–48.
74. Michalski JE, Schwartz DA. Genetic risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: Insights into immunopathogenesis. *J Inflamm Res.* 2020;13:1305– 18.
75. Dudbridge F, Allen RJ, Sheehan NA, et al. Adjustment for index event bias in genome-wide association studies of subsequent events. *Nat Commun.* 2019;10(1). doi:10.1038/s41467-019-09381-w
76. Van Der Vis JJ, Snetselaar R, Kazemier KM, et al. Effect of Muc5b promoter polymorphism on disease predisposition and survival in idiopathic interstitial pneumonias. *Respirology.* 2016;21(4):712–7.
77. Schwartz DA. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is a Complex Genetic Disorder. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2016;127:34–45.
78. Ohgiya M, Matsui H, Tamura A, Kato T, et al. The evaluation of interstitial abnormalities in group B of the 2011 global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) classification of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Intern Med.* 2017;56(20):2711–7.
79. Funke-Chambour M, Geiser T. Idiopathic pulmonary fibrosis: The turning point is now! *Swiss Med Wkly.* 2015;145(May):1–13.
80. King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2011;378(9807):1949–61.
81. Barratt S, Creamer A, Hayton C, Chaudhuri N. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): An Overview. *J Clin Med.* 2018;7(8):201.
82. Directors AB of, Committie EE. American Thoracic Society Idiopathic Pulmonary Fibrosis : Diagnosis and Treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:646–64.
83. J, Fishman J, Kotloff R, Pack A, Senior R, editors. Fishman’s pulmonary diseases and disorders. 5th edition. New York: McGraw-Hill; 2015.
84. Van Manen MJG, Birring SS, Vancheri C, Cottin V, Renzoni EA, Russell AM, et al. Cough in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2016;25(141):278–86. doi:10.1183/16000617.0090-2015
85. Martinez FJ, Chisholm A, Collard HR, Flaherty KR, Myers J, Raghu G, et



- al. Future Approaches. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):61–71.
86. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: The British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63(SUPPL. 5).
  87. Nicholson AG, Colby T V., Dubois RM, Hansell DM, Wells AU. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2213–7.
  88. King TE, Schwarz MI, Brown K, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(6):1025–32.
  89. King TE, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: Scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(7):1171–81.
  90. Rudd RM, Prescott RJ, Chalmers JC, Johnston IDA. British Thoracic Society Study on cryptogenic fibrosing alveolitis: Response to treatment and survival. *Thorax*. 2007;62(1):62–6.
  91. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44–68.
  92. Lee JS, Kim EJ, Lynch KL, et al. Prevalence and clinical significance of circulating autoantibodies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2013;107(2):249–55.
  93. Moua T, Maldonado F, Decker PA, et al. Frequency and implication of autoimmune serologies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(3):319–26. doi:10.1016/j.mayocp.2013.11.018
  94. 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(5):363–78.
  95. Ley B, Brown KK, Collard HR. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2014;307(9):L681–91.
  96. Hambly N, Shimbori C, Kolb M. Molecular classification of idiopathic pulmonary fibrosis: Personalized medicine, genetics and biomarkers. *Respirology*. 2015;20(7):1010–22.
  97. Guiot J, Moermans C, Henket M, Corhay JL, Louis R. Blood Biomarkers in

- Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung*. 2017;195(3):273–80.
98. van den Blink B, Wijsenbeek MS, Hoogsteden HC. Serum biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(6):515–20. doi:10.1016/j.pupt.2010.08.001
  99. Spagnolo P, Tzouvelekis A, Maher TM. Personalized medicine in idiopathic pulmonary fibrosis: Facts and promises. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(5):470–8.
  100. Ohshimo S, Ishikawa N, Horimasu Y, Hattori N, Hirohashi N, Tanigawa K, et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2014;108(7):1031–9. doi:10.1016/j.rmed.2014.04.009
  101. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948–68.
  102. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(4):459–66.
  103. Kishaba T. Evaluation and management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir Investig*. 2019;57(4):300–11. doi:10.1016/j.resinv.2019.02.003
  104. Boros PW, Enright PL, Quanjer PH, et al. Impaired lung compliance and DL, CO but no restrictive ventilatory defect in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2010;36(6):1315–22.
  105. Mura M, Porretta MA, Bargagli E, Sergiacomi G, Zompatori M, Sverzellati N, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: A 3-year prospective study. *Eur Respir J*. 2012;40(1):101–9.
  106. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2012;67(5):407–11.
  107. Hughes JMB, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):132–9.
  108. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: Test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1231–7.
  109. Mathieson R, Muller L, Staples A. Thoracic Radiology Chronic Diffuse Infiltrative Comparison of Diagnostic of CT and Chest Radiography. *Thorac Radiol*. 1989;(171):111–6.

110. Arakawa H, Honma K. Honeycomb lung: History and current concepts. *Am J Roentgenol.* 2011;196(4):773–82.
111. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, et al. Radiologic Findings Are Strongly Associated with a Pathologic Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonia. *Chest.* 2003;124(4):1215–23.
112. Rooks, M.G and Garrett. HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2017;176(3):139–48. doi: 10.1038/nri.2016.42
113. Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: Lessons from asymmetrical disease. *Thorax.* 2011;66(3):226–31.
114. Johkoh T, Müller NL, Cartier Y, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: Diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology.* 1999;211(2):555–60.
115. Yagihashi K, Huckleberry J, Colby T V., et al. Radiologic-pathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2016;47(4):1189–97. doi:10.1183/13993003.01680-2015
116. Mueller-Mang C, Grosse C, Schmid K, et al. What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics.* 2007;27(3):595–615.
117. Misumi S, Lynch DA. Idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia: Imaging diagnosis, spectrum of abnormalities, and temporal progression. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(4):307–14.
118. Fireman E, Vardinon N, Burke M, et al. Predictive value of response to treatment of T-lymphocyte subpopulations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 1998;11(3):706–11.
119. Kebbe J, Abdo T. Interstitial lung disease: The diagnostic role of bronchoscopy. *J Thorac Dis.* 2017;9(Suppl 10):S996–1010.
120. Ohshimo S, Bonella F, Cui A, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(11):1043–7.
121. Babiak A, Hetzel J, Krishna G, et al. Transbronchial cryobiopsy: A new tool for lung biopsies. *Respiration.* 2009;78(2):203–8.
122. Fruchter O, Fridel L, El Raouf BA, et al. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy. *Respirology.* 2014;19(5):683– 8.
123. Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, Colby T V., Dubini A, Ryu JH, et al.

- Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One*. 2014;9(2):1–7.
124. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, et al. Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure. *Respiration*. 2018;95(3):188–200.
  125. Johannson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ. Diagnostic yield and complications of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease: A systematic review and metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(10):1828–38.
  126. Raparia K, Aisner DL, Allen TC, et al. Transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis: A perspective from members of the pulmonary pathology society. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(11):1281–4.
  127. Colella S, Haentschel M, Shah P, Poletti V, Hetzel J. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Interstitial Lung Diseases: Best Practice. *Respiration*. 2018;95(6):383–391. doi.org/10.1159/000488910
  128. Sethi J, Ali MS, Mohananeey D, Nanchal R, et al. Are transbronchial cryobiopsies ready for prime time? A systematic review and meta-analysis. *J Bronchol Interv Pulmonol*. 2019;26(1):22–32.
  129. Qureshi RA, Ahmed TA, Grayson AD, Soorae AS, Drakeley MJ, Page RD. Does lung biopsy help patients with interstitial lung disease? *Eur J Cardiothoracic Surg*. 2002;21(4):621–6.
  130. Blanco M, Obeso GA, Durán JC, Rivo JE, García-Fontán E, Peña E, et al. Surgical lung biopsy for diffuse lung disease. Our experience in the last 15 years. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(2):59–64.
  131. Morris DG. Pulmonary Fibrosis: Prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Encycl Respir Med Four-Volume Set*. 2006;(2):557–64.
  132. Hilberg O, Simonsen U, du Bois R, Bendstrup E. Pirfenidone: Significant treatment effects in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Respir J*. 2012;6(3):131–43.
  133. Conte E, Gili E, Fagone E, Fruciano M, Iemmolo M, Vancheri C. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- $\beta$ -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharm Sci*. 2014;58(1):13–9. doi:10.1016/j.ejps.2014.02.014
  134. Kakugawa T, Mukae H, Hayashi T, et al. Pirfenidone attenuates expression of HSP47 in murine bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*.

2004;24(1):57–65.

135. Misra HP, Rabideau C. Pirfenidone inhibits NADPH-dependent microsomal lipid peroxidation and scavenges hydroxyl radicals. *Mol Cell Biochem.* 2000;204(1–2):119–26.
136. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):1040–7.
137. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010;35(4):821–9.
138. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760–9. doi:10.1016/S0140-6736(11)60405-4
139. 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.
140. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: Analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J.* 2016;47(1):243–53. doi:10.1183/13993003.00026-2015
141. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2017;5(1):33–41.
142. Hayton C, Chaudhuri N. Managing Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Which Drug for Which Patient? *Drugs and Aging.* 2017;34(9):647–53.
143. Spagnolo P, Tzouvelekis A, Bonella F. The management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Med.* 2018;5(JUL):1–13.
144. States U. FDA approves Esbriet® (pirfenidone) for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in the United States. 2014;(October):1–4.
145. Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2014;19(5):740–7.
146. Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, et al. BIBF 1120: Triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res.* 2008;68(12):4774–82.

147. Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, et al. *New England Journal*. 2011;1079–87.
148. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal Med*. 2014;370(22):2071–82.
149. Harari S, Caminati A, Poletti V, , et al. A Real-Life Multicenter National Study on Nintedanib in Severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2018;95(6).
150. Richeldi L, Kolb M, Jouneau S, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):1–11.
151. Bonella F, Kreuter M, Hagemeyer L, et al. Insights from the German Compassionate Use Program of Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2016;92(2):98–106.
152. King CS, Nathan SD. Practical considerations in the pharmacologic treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(5):479–89.
153. LLC FKU. Highlights of Prescribing Full Prescribing Information : 6 Adverse Reactions Contents \* 1 Indications and Usage 2 Dosage and Administration 7 Drug Interactions 8 Use in Specific Populations 3 Dosage Forms and Strengths 4 Contraindications 5 Warnings and P. Irinotecan full Prescr Inf FDA. 2012;79(7):2–3.
154. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease. *Chest*. 2009;135(2):442–7.
155. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: Enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(11):1373–86.
156. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on quadriceps fatigability during exercise. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(4):930–5.
157. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):896–901.
158. Bianchi R, Gigliotti F, Romagnoli I, , et al. Impact of a rehabilitation program on dyspnea intensity and quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2011;81(3):186–95.

159. Thabut G, Mal H, Castier Y, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(2):469–75.
160. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2015;34(1):1–15. doi:10.1016/j.healun.2014.06.014
161. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J.* 2017;50(4). doi:10.1183/13993003.01209-2017
162. Date H, Tanimoto Y, Goto K, Yamadori I, Aoe M, Sano Y, et al. A new treatment strategy for advanced idiopathic interstitial pneumonia: Living-donor lobar lung transplantation. *Chest.* 2005;128(3):1364–70. doi:10.1378/chest.128.3.1364
163. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):431–40.
164. Steven M. Singer, Marc Y. Fink VVA. HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2019;176(3):139–48.
165. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Page 1 of 79. 2016;1–79.
166. Contoli M, López-campos JL. ed. Acute Exacerbations of Pulmonary Diseases. ERS Monograph. 2017. doi: 10.1183/2312508X.erm7717
167. Spagnolo P, Wuyts W. Acute exacerbations of interstitial lung disease: Lessons from idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(5):411–7.
168. Juarez MM, Chan AL, Norris AG, Morrissey BM, Albertson TE. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis-A review of current and novel pharmacotherapies. *J Thorac Dis.* 2015;7(3):499–519.
169. Oishi K, Aoe K, Mimura Y, Murata Y, et al. Survival from an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with or without direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column: A retrospective analysis. *Intern Med.* 2016;55(24):3551–9.
170. Bräunlich J, Beyer D, Mai D, et al. Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients.

Respiration. 2013;85(4):319–25.

171. Agarwal R, Jindal SK. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. *Eur J Intern Med.* 2008;19(4):227–35.
172. Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study). *Respir Res.* 2016;17(1):1–8. doi: 10.1186/s12931-016-0398-4
173. Collard HR, Richeldi L, Kim DS, Taniguchi H, Tschoepe I, Luisetti M, et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2017;49(5). doi:10.1183/13993003.01339-2016
174. Fernández Fabrellas E, Peris Sánchez R, Sabater Abad C, Juan Samper G. Prognosis and Follow-Up of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med Sci.* 2018;6(2):51.
175. Fibrosis P, Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic. *Ann Intern Med.* 2012;156:684–91.
176. Thannickal VJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: Preface. Vol. 27, *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* 2006. 567–568 p.
177. Salisbury ML, Xia M, Zhou Y, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Gender-age-physiology index stage for predicting future lung function decline. *Chest* . 2016;149(2):491–8. doi:10.1378/chest.15-0530
178. Lee SH, Kim SY, Kim DS, Kim YW, Chung MP, Uh ST, et al. Predicting survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis using GAP score: A nationwide cohort study. *Respir Res.* 2016;17(1):1–9. doi:10.1186/s12931-016-0454-0
179. Dias OM, Baldi BG, Costa AN, Carvalho CRR. Combinação de fibrose pulmonar e enfisema: Uma doença cada vez mais reconhecida. *J Bras Pneumol.* 2014;40(3):304–12.
180. Vincent Cottin , David M Hansell , Nicola Sverzellati et al. Effect of Emphysema Extent on Serial Lung Function in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Nov 1;196(9):1162-1171.
181. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J.* 2010;35(1):105–11.



182. King CS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):72–84.
183. Torrisi SE, Palmucci S, Stefano A, et al. Assessment of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis using quantitative HRCT indexes. *Multidiscip Respir Med*. 2018;13(1):1–8.
184. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: A distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26(4):586–93.
185. Suzuki A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2017;55(2):94–103. doi: 10.1016/j.resinv.2016.11.004
186. Raghu G, Crestani B, Bailes Z, et al. Anti-acid therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the INPULSIS® trials. *Respiratory Research* (2018) 19:167 doi:10.1186/s12931-018-0866-0
187. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis: A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):5–8.
188. Cano-Jiménez E, Hernández González F, Peloché G. Comorbidities and Complications in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med Sci*. 2018;6(3):71.
189. Antoniou KM, Tomassetti S, Tsitoura E, Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: A clinical and pathogenesis update. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(6):626–33.
190. Fulton BG, Ryerson CJ. Managing comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Gen Med*. 2015;8:309–18.
191. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2015;147(1):157–64. doi:10.1378/chest.14-0359
192. Kumar P, Goldstraw P, Yamada K, et al. Pulmonary fibrosis and lung cancer: Risk and benefit analysis of pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(6):1321–7.
193. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: A cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(12):1348–57.
194. Aberle DR, Adams AM BC, Black WC, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening - The National Lung Screening Trial Research Team. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395–409.

195. John R. Giudicessi, BA and Michael J Ackerman et al. Determinants of incomplete penetrance and variable expressivity in heritable cardiac arrhythmia syndromes. *Transl Res.* 2013 January ; 161(1): 1–14. doi:10.1016/j.trsl.2012.08.005.
196. Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, et al. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(12):1257–61.
197. Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, et al. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Causes and assessment. *Am J Med.* 1990;88(4):396–404.
198. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(3):277–84.
199. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(1):88–95.
200. Kreuter M, Wijsenbeek MS, Vasakova M, et al. From the authors. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1524–6. doi:10.1183/13993003.01482-2016
201. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(12):1390–4.
202. Lee JS. The role of gastroesophageal reflux and microaspiration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Pulm Med.* 2014;21(2):81–5.
203. Gao F, Hobson AR, Shang ZM, et al. The prevalence of gastroesophageal reflux disease and esophageal dysmotility in Chinese patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Gastroenterol.* 2015;15(1):1–8.
204. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: A systematic literature review. *Eur Respir J.* 2015;46(4):1113–30. doi:10.1183/13993003.02316-2014
205. Milioli G, Bosi M, Poletti V, Tomassetti S, Grassi A, Riccardi S, et al. Sleep and respiratory sleep disorders in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Med Rev.* 2014;26:57–63. doi:10.1016/j.smrv.2015.03.005
206. Pihtili A, Bingol Z, Kiyani E, et al. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath.* 2013;17(4):1281–8.
207. Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep Breath.*

2010;14(4):387–90.

208. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009;136(3):772–8.
209. Troy LK. Sleep disordered breathing in interstitial lung disease: A review. *World J Clin Cases*. 2014;2(12):828.
210. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath*. 2015;19(1):385–91.
211. Dalleywater W, Powell HA, Hubbard RB, et al. Risk factors for cardiovascular disease in people with idiopathic pulmonary fibrosis: A population-based study. *Chest*. 2015;147(1):150–6. doi:10.1378/chest.14-0041
212. King TE, Albera C, Bradford WZ, et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Implications for the design and execution of clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(7):825–31.
213. Zolty R. Pulmonary arterial hypertension specific therapy: The old and the new. *Pharmacol Ther*. 2020;214:107576. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107576
214. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119.
215. Kovacs G, Avian A, Tscherner M, et al. Characterization of Patients With Borderline Pulmonary Arterial Pressure. *Chest*. 2014;146(6):1486–93. doi:10.1378/chest.14-0194
216. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272:11– 9. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.083
217. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01913-2018
218. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a. *Eur Respir J*. 2012;39(4):945–55.
219. Pektaş MB, Pektaş A, Emren SV, et al. An Epidemiological Study Of Pulmonary Hypertension In Turkish Adults. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp*

- Derg. 2015;6(24):24–31.
220. Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):306–22. doi:10.1016/S2213-2600(15)00543-3
  221. Thakkar V, Lau EMT. Connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(1):22–38. doi:10.1016/j.berh.2016.03.004
  222. Hoepfer MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(5):73–84.
  223. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: Epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 SUPPL.). D51-9. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.023
  224. Cajigas HR, Awdish R. Classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev*. 2016;21(3):229–37.
  225. Montani D, Günther S, Dorfmüller P, , et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):1–28.
  226. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, , et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01899-2018
  227. Zamanian RT, Hedlin H, Greuenwald P, , et al. Features and Outcomes of Methamphetamine-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):788–800.
  228. Hickey PM, Thompson AAR, Charalampopoulos A, et al. Bosutinib therapy resulting in severe deterioration of pre-existing pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1514–6.
  229. Coirier V, Lescoat A, Chabanne C, et al. Pulmonary arterial hypertension in four patients treated by leflunomide. *Jt Bone Spine*. 2018;85(6):761–3. doi:10.1016/j.jbspin.2017.12.014
  230. Nishio M, Hirooka K, Doi Y. Chinese herbal drug natural indigo may cause pulmonary artery hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(25):1992. doi:10.1093/eurheartj/ehw090
  231. Weatherald J, Chaumais MC, Savale L, et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. *Eur Respir J*. 2017;50(1). doi:10.1183/13993003.00217-2017

232. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(12):3792–800.
233. D Mukerjee, D St George, B Coleiro et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088–1093
234. Humbert M, Yaici A, De Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: Clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3522–30.
235. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(1):108–13.
236. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 SUPPL.):D34-41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
237. Colle IO, Moreau R, Godinho E, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: A prospective study. *Hepatology.* 2003;37(2):401–9.
238. Lv Y, Han G, Fan D. Portopulmonary hypertension. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(7):795–806.
239. Engelfriet PM, Duffels MGJ, Möller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart.* 2007;93(6):682–7.
240. Hovnanian A, Hoette S, Fernandes CJC, et al. Schistosomiasis associated pulmonary hypertension. *Int J Clin Pract.* 2010;64(SUPPL. 165):25–8.
241. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005;111(23):3105–11.
242. Boucly A, Girerd B, Bourlier D., et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Rev Mal Respir.* 2018;35(2):160–70. doi:10.1016/j.rmr.2017.11.005
243. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: Practice variation and outcomes. *Pediatrics.* 2000;105(1 I):14–20.

244. Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(3):F223-8. doi:10.1136/adc.2009.180091.
245. Steinhorn RH. *PanVascular Medicine.* *PanVascular Med.* 2013;1–27.
246. Levin DL. Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in congenital left-sided diaphragmatic hernia. *J Pediatr.* 1978;92(5):805–9.
247. Geggel RL, Murphy JD, Langleben D, et al. Congenital diaphragmatic hernia: Arterial structural changes and persistent pulmonary hypertension after surgical repair. *J Pediatr.* 1985;107(3):457–64.
248. Murphy JD, Rabinovitch M, Goldstein JD, et al. The structural basis of persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. *J Pediatr.* 1981;98(6):962–7.
249. De Man FS, Tu L, Handoko ML, et al. Dysregulated renin-angiotensin-aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(8):780–9.
250. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, et al. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation.* 2004;110(10):1308–12.
251. James KB, Stelmach K, Armstrong R, et al. Plasma Volume and Outcome in Pulmonary Hypertension. *Texas Hear Inst J.* 2003;30(4):305–7.
252. Sparapani S, Millet-Boureima C, Oliver J, et al. The biology of vasopressin. *Biomedicines.* 2021;9(1):1–32.
253. Antunes-Rodrigues J, De Castro M, Elias LLK, et al. Neuroendocrine Control of Body Fluid Metabolism. *Physiol Rev.* 2004;84(1):169–208.
254. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem.* 2006;52(1):112–9.
255. Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, et al. Changes in plasma copeptin, the C-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3973–8.
256. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(2):43–9.
257. Nickel NP, Lichtinghagen R, Golpon H, et al. Circulating levels of copeptin predict outcome in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res.* 2013;14(1):1–9.

258. J.A. Ribeiro Agostinho, R. Placido, I. Goncalves et al. Prognostic value of NT-proBNP, adrenomedullin, copeptin and proenkephalin in patients with pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, Volume 38, Issue suppl\_1, August 2017, ehx504.P3534, doi:10.1093/eurheartj/ehx504.P3534
259. Kelly D, Squire IB, Khan SQ, Quinn P, et al. C-Terminal Provasopressin (Copeptin) is Associated With Left Ventricular Dysfunction, Remodeling, and Clinical Heart Failure in Survivors of Myocardial Infarction. *J Card Fail*. 2008;14(9):739–45. doi:10.1016/j.cardfail.2008.07.231
260. Kim JS, Yang JW, Chai MH, et al. Copeptin in hemodialysis patients with left ventricular dysfunction. *Yonsei Med J*. 2015;56(4):976–80.
261. Xu L, Liu X, Wu S, Gai L. The clinical application value of the plasma copeptin level in the assessment of heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: A cross-sectional study. *Med (United States)*. 2018;97(39).
262. Gaheen R, El Amrousy D, Hodeib H, Elnemr S. Plasma copeptin levels in children with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur J Pediatr*. 2021; Sep;180(9): 2889 - 2895. doi:10.1007/s00431-021-04060-9.
263. Rosenkranz S, Lang IM, Blindt R, Bonderman D, Bruch L, Diller GP, et al. Pulmonary hypertension associated with left heart disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272:53–62. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.080
264. Franco V. Management of Pulmonary Hypertension: Associated with Left Heart Disease. *Heart Fail Clin*. 2018;14(4):545–51. doi:10.1016/j.hfc.2018.06.009
265. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01897-2018
266. Harari S, Elia D, Humbert M. Pulmonary Hypertension in Parenchymal Lung Diseases: Any Future for New Therapies? *Chest*. 2018;153(1):217–23.
267. Shlobin OA, Brown AW, Nathan SD. Pulmonary Hypertension in Diffuse Parenchymal Lung Diseases. *Chest*. 2017;151(1):204–14. doi:10.1016/j.chest.2016.08.002
268. Weissmann N, Ebert N, Ahrens M, et al. Effects of Mitochondrial Inhibitors and Uncouplers on Hypoxic Vasoconstriction in Rabbit Lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;29(6):721–32.
269. Evans AM. Membrane Receptors, Channels and Transporters in Pulmonary

Circulation. Humana Press 2010;661:57–76.

270. Klinger JR. Group III Pulmonary Hypertension: Pulmonary Hypertension Associated with Lung Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatments. *Cardiol Clin.* 2016;34(3):413–33. doi:/10.1016/j.ccl.2016.04.003
271. Eddahibi S, Hanoun N, Lanfumey L, et al. Attenuated hypoxic pulmonary hypertension in mice lacking the 5- hydroxytryptamine transporter gene. *J Clin Invest.* 2000;105(11):1555–62.
272. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(12):5510–4.
- 273.** Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group Hospitals US. of Internal Medicine. *Ann Intern Med.* 1982;97(3):391–8.
274. McQuillan LP, Leung GK, Marsden PA, Kostyk SK, Kourembanas S. Hypoxia inhibits expression of eNOS via transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 1994;267(5 36-5):1921–7.
275. Defouilloy C, Teiger E, Sediame S, et al. Polycythemia impairs vasodilator response to acetylcholine in patients with chronic hypoxemic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 PART I):1452–60.
276. Wang J, Juhaszova M, Rubin LJ, Yuan XJ. Hypoxia inhibits gene expression of voltage-gated K<sup>+</sup> channel  $\alpha$  subunits in pulmonary artery smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1997;100(9):2347–53.
277. Post JM, Hume JR, Archer SL, Weir EK. Direct role for potassium channel inhibition in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Physiol - Cell Physiol.* 1992;262(4 31-4).
278. Moncada S. The New England Journal of Medicine . No other uses without permission.. All rights reserved. *N Engl J Med.* 1993;29(328 (17)):1230–5.
279. Hopkins N, McLoughlin P. The structural basis of pulmonary hypertension in chronic lung disease: Remodelling, rarefaction or angiogenesis? *J Anat.* 2002;201(4):335–48.
280. Margaret R. Maclean Endothelin- and serotonin: Mediators of primory and secondory pulmonary hypertension? *J Lab Clin Med* 1999;134:105-14
281. Tuder RM, Cool CD, Yeager M, Taraseviciene-Stewart L, Bull TM, Voelkel NF. The pathobiology of pulmonary hypertension: Endothelium. *Clin Chest*



- Med. 2001;22(3):405–18.
282. Kirchengast M, Luz M. Endothelin receptor antagonists: Clinical realities and future directions. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005;45(2):182–91.
  283. Braun-Moscovici Y, Nahir AM, Balbir-Gurman A. Endothelin and pulmonary arterial hypertension. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34(1):442–53.
  284. Trakada G, Nikolaou E, Pouli A, Tsiamita M, Spiropoulos K. Endothelin-1 levels in interstitial lung disease patients during sleep. *Sleep Breath.* 2003;7(3):111–8.
  285. Yamakami T, Taguchi O, Gabazza EC, et al. Arterial endothelin-1 level in pulmonary emphysema and interstitial lung disease. Relation with pulmonary hypertension during exercise. *Eur Respir J.* 1997;10(9):2055–60.
  286. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 2004;109(2):159–65.
  287. Nakamura M. Chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Nippon rinsho Japanese J Clin Med.* 2001;59(6):1181–5. doi:10.1378/chest.106.1.236
  288. Tozzi CA, Poiani GJ, Harangozo AM, Boyd CD, Riley DJ. Pressure-induced connective tissue synthesis in pulmonary artery segments is dependent on intact endothelium. *J Clin Invest.* 1989;84(3):1005–12.
  289. Christensen CC, Ryg MS, Edvardsen A, Skjønsberg OH. Relationship between exercise desaturation and pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J.* 2004;24(4):580–6.
  290. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. “Natural history” of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(2):219–24.
  291. Weitzenblum E, Schrijen F, Mohan-Kumar T, Colas des Francs V, Lockhart A. Variability of the pulmonary vascular response to acute hypoxia in chronic bronchitis. *Chest.* 1988;94(4):772–8.
  292. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, et al. Polymorphism of the Serotonin Transporter Gene and Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Circulation.* 2003;108(15):1839–44.
  293. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;130(2):326–33.
  294. Broekelmann TJ, Limper AH, Colby T V., McDonald JA. Transforming

growth factor  $\beta$ 1 is present at sites of extracellular matrix gene expression in human pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(15):6642–6.

295. Koyama S, Sato E, Haniuda M, et al. Decreased level of vascular endothelial growth factor in bronchoalveolar lavage fluid of normal smokers and patients with pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):382–5.
296. Morrell NW, Yang X, Upton PD, et al. Altered growth responses of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with primary pulmonary hypertension to transforming growth factor- $\beta$ 1 and bone morphogenetic proteins. *Circulation*. 2001;104(7):790–5.
297. Mura M, Anraku M, Yun Z, et al. Gene expression profiling in the lungs of patients with pulmonary hypertension associated with pulmonary fibrosis. *Chest*. 2012;141(3):661–73.
298. Shlobin OA, Nathan SD. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Diffus Lung Dis A Pract Approach Second Ed*. 2012;9781441997:121–35.
299. Gagermeier J, Dauber J, Yousem S, Gibson K, Kaminski N. Abnormal vascular phenotypes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and secondary pulmonary hypertension. *Chest*. 2005;128(6 SUPPL.):601S. doi:10.1378/chest.128.6\_suppl.601S
300. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2020;53(1). doi:10.1183/13993003.01914-2018
301. Eroğlu S. Pulmoner hipertansiyon ekokardiyografik olarak nasıl değerlendirilir? *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2015;43(1):109–16.
302. Tomic R, Hertz MI. Secondary pulmonary arterial hypertension: to treat or not to treat? *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23(3):324–9.
303. Opitz I, Ulrich S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema patients: Prevalence, therapeutic options and pulmonary circulatory effects of lung volume reduction surgery. *J Thorac Dis*. 2018;10(3):S2763–74.
304. Isabelle O, Silvia U. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly*. 2018;148(51–52):0–17.
305. Tüsad Pulmoner Tromboemboli Kitabı 2019; 4(D6-D94)
306. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary

- hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143). doi:10.1183/16000617.0111-2016
307. Matthews DT, Hemnes AR. Current concepts in the pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2016;6(2):145–54.
  308. Mulchrone A, Kellihan HB, Forouzan O, Hacker TA, Bates ML, Francois CJ, et al. A Large Animal Model of Right Ventricular Failure due to Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Focus on Function. *Front Cardiovasc Med.* 2019;5(January):1–11.
  309. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):1–14. do:10.1183/16000617.0112-2016
  310. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272(xxxx):69–78. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.079
  311. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2015.
  312. Kayıkçioğlu M, Rubin LJ. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2005;33(7):423–32.
  313. Elwing JM, Vaidya A, Auger WR. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Update. *Clin Chest Med.* 2018;39(3):605–20. doi:10.1016/j.ccm.2018.04.018
  314. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01915-2018
  315. Kriebbaum SD, Wiedenroth CB, Keller et al. Dynamics of high-sensitivity cardiac troponin T during therapy with balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One.* 2018;13(9). e0204683.
  316. Kriebbaum SD, Wiedenroth CB, Wolter JS, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for monitoring after balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Hear Lung Transplant.* 2018;37(5):639–46. doi:10.1016/j.healun.2017.12.006
  317. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as an Indicator of Disease Severity in a Heterogeneous Group of Patients With Chronic Precapillary Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol.* 2006;98(4):525–9.

318. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2013;99(19):1415–20.
319. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019;111:18–25. doi:10.1016/j.peptides.2018.05.012
320. Bolognani D, Cabassi A, Fiaccadori E, et al. Copeptin (CTproAVP), a new tool for understanding the role of vasopressin in pathophysiology. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(10):1447–56.
321. Von Haehling S, Jankowska EA, Morgenthaler NG, et al. Comparison of Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide With N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Predicting Survival in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(20):1973–80.
322. Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O, et al. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. *Respir Med*. 2005;99(10):1286–91.
323. Kaiser R, Grotemeyer K, Lepper P, et al. Associations of circulating natriuretic peptides with haemodynamics in precapillary pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2015;109(9):1213–23. doi:10.1016/j.rmed.2015.02.014
324. Kolditz M, Seyfarth HJ, Wilkens H, et al. MR-proADM Predicts Exercise Capacity and Survival Superior to Other Biomarkers in PH. *Lung*. 2015;193(6):901–10.
325. Öner Ö, Deveci F, Telo S, Kuluöztürk M, Balin M. MR-proADM and MR-proANP levels in patients with acute pulmonary embolism. *J Med Biochem*. 2019;39(3):328–35.
326. Möckel M, Searle J, Hamm C, et al. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): A randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J*. 2015;36(6):369–76.
327. Hellenkamp K, Pruszczyk P, Jiménez D, et al. Prognostic impact of copeptin in pulmonary embolism: A multicentre validation study. *Eur Respir J*. 2018;51(4):1702037. doi: 10.1183/13993003.02037-2017.
328. Hellenkamp K, Schwung J, Rossmann H, et al. Risk stratification of normotensive pulmonary embolism: Prognostic impact of copeptin. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1701–10. doi:10.1183/13993003.00857-2015

329. Hori Y, Uchide T, Saitoh R, et al. Diagnostic utility of NT-proBNP and ANP in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. *Vet J*. 2012;194(2):215–21. doi:10.1016/j.tvjl.2012.03.022
330. Silva Marques J, Martins SR, Calisto C, Gonçalves S, Almeida AG, De Sousa JC, et al. An exploratory panel of biomarkers for risk prediction in pulmonary hypertension: Emerging role of ct-proet-1. *J Hear Lung Transplant*. 2013;32(12):1214–21. doi:10.1016/j.healun.2013.06.020
331. Tran DL, Lau EMT, Celermajer DS, Davis GM, Cordina R. Pathophysiology of exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. *Respirology*. 2018;23(2):148–59.
332. Sharma T, Lau EMT, Choudhary P, Torzillo PJ, Munoz PA, Simmons LR, et al. Dobutamine stress for evaluation of right ventricular reserve in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;45(3):700–8. doi:10.1183/09031936.00089914
333. O'Donnell DE, Ora J, Webb KA, Laveneziana P, Jensen D. Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;167(1):116–32.
334. Dumitrescu D, Sitbon O, Weatherald J, Howard LS. Exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145):1–9. doi:10.1183/16000617.0039-2017
335. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1–12. doi:10.1183/13993003.01904-2018
336. Barnett CF, Alvarez P, Park MH. Pulmonary Arterial Hypertension: Diagnosis and Treatment. *Cardiol Clin*. 2016;34(3):375–89. doi:10.1016/j.ccl.2016.04.006
337. Peña E, Dennie C, Veinot J, Muñiz SH. Pulmonary hypertension: How the radiologist can help. *Radiographics*. 2012;32(1):9–32.
338. Goerne H, Batra K, Rajiah P. Imaging of pulmonary hypertension: An update. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(3):279–96.
339. Aluja Jaramillo F, Gutierrez FR, Díaz Telli FG, et al. Approach to pulmonary hypertension: From CT to clinical diagnosis. *Radiographics*. 2018;38(2):357–73.
340. Swift AJ, Rajaram S, Marshall H, et al. Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension. *Eur Radiol*. 2012;22(3):695–702.

341. Johns CS, Kiely DG, Rajaram S, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension with cardiac MRI: Derivation and validation of regression models. *Radiology*. 2019;290(1):61–8.
342. Trinkmann F, Gawlitza J, Künstler M, et al. Small Airway Disease in Pulmonary Hypertension—Additional Diagnostic Value of Multiple Breath Washout and Impulse Oscillometry. *J Clin Med*. 2018;7(12):532.
343. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):1028–35.
344. Hoepfer MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;29(5):944–50.
345. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(13):1618–
- 36.
346. Farina S, Correale M, Bruno N, et al. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2018;27(148):1–10. doi:10.1183/16000617.0134-2017
347. Paolillo S, Farina S, Bussotti M, et al. Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(5):960–71.
348. Land H, Schütz G, Schmale H, Richter D. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature*. 1982;295(5847):299–303.
349. D’Alto M, Dimopoulos K, Coghlan JG, et al. Right Heart Catheterization for the Diagnosis of Pulmonary Hypertension: Controversies and Practical Issues. *Heart Fail Clin*. 2018;14(3):467–77. doi:10.1016/j.hfc.2018.03.011
350. Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterisation: Best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2015;24(138):642–52. doi:10.1183/16000617.0062-2015
351. Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1898–907.
352. Bhogal S, Mukherjee D, Banerjee S, et al. Current Trends and Future Perspectives in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Probl Cardiol*. 2018;43(5):191–216. doi:10.1016/j.cpcardiol.2017.10.002
353. Del Pozo R, Hernandez Gonzalez I, Escribano-Subias P. The prostacyclin

- pathway in pulmonary arterial hypertension: a clinical review. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(6):491–503. doi:10.1080/17476348.2017.1317599
354. Soulen RL. Primary pulmonary hypertension: Natural history and the importance of thrombosis. *Invest Radiol.* 1985;20(5):549.
  355. Grünig E, Benjamin N, Krüger U, Kaemmerer H, Harutyunova S, Olsson KM, et al. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272:30–6. doi:/10.1016/j.ijcard.2018.08.085
  356. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest.* 1998;114(3):787–92.
  357. Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):291–305. doi:10.1016/S2213-2600(16)00027-8
  358. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fifth Official Adult Heart Transplant Report-2008. *J Hear Lung Transplant.* 2008;27(9):943–56.
  359. Bichet DG, Arthus MF, Barjon JN, Lonergan M, Kortas C. Human platelet fraction arginine-vasopressin. Potential physiological role. *J Clin Invest.* 1987;79(3):881–7.
  360. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2 - Clinical physiology. *Crit Care.* 2004;8(1):15– 23.
  361. De Bree FM, Burbach JPH. Structure-function relationships of the vasopressin prohormone domains. *Cell Mol Neurobiol.* 1998;18(2):173–91.
  362. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides.* 2005;26(12):2500–4.
  363. Holwerda DA. A Glycopeptide from the Posterior Lobe of Pig Pituitaries: 1. Isolation and Characterization. *Eur J Biochem.* 1972;28(3):334–9.
  364. Barat C, Simpson LR, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: Inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry.* 2004;43(25):8191–203.

365. Meune C, Zuily S, Wahbi K, Claessens YE, et al. Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: A pilot study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(1):4–10. doi:10.1016/j.acvd.2010.11.002
366. Lippi G, Plebani M, Di Somma S, , et al. Considerations for early acute myocardial infarction rule-out for emergency department chest pain patients: The case of copeptin. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(2):243–53.
367. Dobsa L, Edozien KCC. Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. *Biochem medica.* 2013;23(2):172–90. <http://view.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23894863>
368. Möckel M, Searle J. Copeptin-Marker of acute myocardial infarction. *Curr Atheroscler Rep.* 2014;16(7):1–8.
369. Łukaszyk E, Małyszko J. Copeptin: Pathophysiology and potential clinical impact. *Adv Med Sci.* 2015;60(2):335–41. doi:10.1016/j.advms.2015.07.002
370. Narayan H, Dhillon OS, Quinn PA, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a prognostic marker after acute non-ST elevation myocardial infarction: Leicester acute myocardial infarction peptide II (LAMP II) study. *Clin Sci.* 2011;121(2):79–89.
371. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, , et al. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. *J Am Dent Assoc].* 2008;139(1 SUPPL.):S3–9, S11–24. doi:10.14219/jada.archive.2008.0346
372. Stoiser B, Mörtl D, Hülsmann M, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(11):771–8.
373. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, et al. Comparative Evaluation of B-Type Natriuretic Peptide, Mid-Regional Pro-A-type Natriuretic Peptide, Mid-Regional Pro-Adrenomedullin, and Copeptin to Predict 1-Year Mortality in Patients With Acute Destabilized Heart Failure. *J Card Fail.* 2007;13(1):42– 9.
374. Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Med.* 2012;10. doi:10.1186/1741-7015-10-7
375. Hanaoka K, Guggino WB. cAMP regulates cell proliferation and cyst formation in autosomal polycystic kidney disease cells. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(7):1179–87.



376. Velho G, Bouby N, Hadjadj S, et al. Plasma copeptin and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and albuminuria. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3639–45.
377. Boertien WE, Meijer E, Zitteema D, et al. Copeptin, a surrogate marker for vasopressin, is associated with kidney function decline in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(11):4131–7.
378. Meijer E, Boertien WE, Zietse R, Gansevoort RT. Potential deleterious effects of vasopressin in chronic kidney disease and particularly autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*. 2011;34(4):235–44.
379. Meijer E, Bakker SJL, Halbesma N, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with microalbuminuria in a large population cohort. *Kidney Int*. 2010;77(1):29–36.
380. Zitteema D, van den Berg E, Meijer E, et al. Kidney function and plasma copeptin levels in healthy kidney donors and autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(9):1553–62.
381. Bankir L, Bouby N, Ritz E. Vasopressin: A novel target for the prevention and retardation of kidney disease? *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(4):223–39. doi:10.1038/nrneph.2013.22
382. Boeck L, Eggimann P, Smyrnios N, et al. The Sequential Organ Failure Assessment score and copeptin for predicting survival in ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*. 2012;27(5):523.e1-523.e9. doi:10.1016/j.jcrc.2011.07.081
383. Ding Z, Wang K, Li J, et al. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clin Genet*. 2019;95(1):53–62.
384. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(2):145–52.
385. Krüger S, Papassotiriou J, Marre R, , et al. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: Results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med*. 2007;33(12):2069–78.
386. Krüger S, Ewig S, Kunde J, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) in patients with community-acquired pneumonia - Influence of antibiotic pre-treatment: Results from the German competence network CAPNETZ. *J*

- Antimicrob Chemother. 2009;64(1):159–62.
387. Selcuk OT, Eyigor M, Renda L, et al. Can we use serum copeptin levels as a biomarker in obstructive sleep apnea syndrome? *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2015;43(6):879–82. doi:10.1016/j.jcms.2015.03.031
  388. Urwyler SA, Schuetz P, Fluri F, et al. Prognostic value of copeptin: One-year outcome in patients with acute stroke. *Stroke.* 2010;41(7):1564–7.
  389. Tran T, Šterclová M, Mogulkoc N, et al. The European MultiPartner IPF registry (EMPIRE): Validating long-term prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2020;21(1):1–9.
  390. Jensen K, Nizamutdinov D, Guerrier M, et al. General mechanisms of nicotine-induced fibrogenesis. *FASEB J.* 2012;26(12):4778–87.
  391. Huzen J, Wong LSM, van Veldhuisen DJ, et al. Telomere length loss due to smoking and metabolic traits. *J Intern Med.* 2014;275(2):155–63.
  392. Benan M, Nesrin M, Oguz U, et al. Evaluation of patients with fibrotic interstitial lung disease: Preliminary results from the turk-uip study. *Turkish Thorac J.* 2021;22(2):102–9.
  393. Hunninghake GW, Bridget Zimmerman M, Schwartz DA, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(2):193–6.
  394. Guenther A, Krauss E, Tello S, et al. The European IPF registry (eurIPFreg): Baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2018;19(1):1–10.
  395. H. T. Stridor caused by bolus obstruction of the oesophagus. *Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 1988;113(9):341–3.
  396. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, Andrus BW. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2010;106(2):284–6. doi:10.1016/j.amjcard.2010.02.039
  397. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: A community study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(3):222–31.
  398. Damy T, Goode KM, Kallvikbacka-Bennett A, et al. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2280–90.
  399. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation

of COPD. *Chest*. 2007;131(4):1058–67.

400. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(11):1426–34.
401. Dres M, Hausfater P, Foissac F, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin and copeptin to predict short-term prognosis of COPD exacerbations: A multicenter prospective blinded study. *Int J COPD*. 2017;12:1047–56.
402. Karakioulaki M, Stolz D. Biomarkers in pneumonia-beyond procalcitonin. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1–18.
403. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):553–60.
404. Deveci F, Öner Ö, Telo S, et al M. Prognostic value of copeptin in patients with acute pulmonary thromboembolism. *Clin Respir J*. 2019;13(10):630–6.
405. Kalkan AK, Ozturk D, Erturk M, et al. The diagnostic value of serum copeptin levels in an acute pulmonary embolism. *Cardiol J*. 2016;23(1):42– 50.
406. Akkoyun DC, Akyuz A, Tulubas F, et al. The serum copeptin levels in obstructive sleep apnea patients with prehypertensive. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(9):1721–8.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sayın Prof. Dr. Mehmet KARADAĞ'a teşekkürlerimi ve sonsuz saygımı sunarım.

Göğüs Hastalıkları eğitimim süresince değerli katkıları olan, çalışma hayatındaki akıl hocam ve çalışmamın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ahmet URSAVAŞ'a teşekkürlerimi ve sonsuz saygımı sunarım.

Göğüs Hastalıkları eğitimim süresince çalışma hayatındaki özverisi, ne zaman ihtiyacımız olsa yardımımıza koşan, analitik düşünme becerisini örnek almayı hedeflediğim saygıdeğer hocam Doç. Dr. N. Funda Coşkun teşekkürlerimi ve sonsuz saygımı sunarım.

Göğüs Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum değerli hocam Prof. Dr. Esra UZASLAN'a teşekkürlerimi ve sonsuz saygımı sunarım.

Göğüs Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bana her aşamada yardımcı olan, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen Doç. Dr. Ezgi DEMİRDÖGEN'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Göğüs Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bana her aşamada yardımcı olan, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen Doç. Dr. Aslı Görek Dilektaşlı'ya sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Göğüs Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince değerli vaktilerini esirgemeyerek her fırsatta yardımcı olan çok kıymetli

Göğüs Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince katkıları olan değerli Dr. Öğr. Üyesi Özge Aydın GÜÇLÜ'ye, Uzm. Dr. Nilüfer Aylin Acet'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamda ve bütün kardiyoloji imkanları olarak yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Sümeyye GÜLLÜLÜ'ye, Kardiyoloji rotasyonda bulunduğum süre zarfında hekimlik duruşu ve görüşü olarak örnek aldığım, bilgi ve tecrübesini bizden esirgemeyen Prof. Dr. Osman Akın KAYA'ya ve bütün kardiyoloji asistan, hemşire ve personeline sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Yanına her gittiğimde tezimin biyokimyasal aşamasında yardımını esirgemeyen her türlü yardımı sağlayan, biyokimya analizlerinde bir an olsun yalnız bırakmayan, emekleri için minnettar olduğum çok kıymetli; Prof. Dr. Melehat DİRİCAN'a ve Prof. Dr. Arzu YILMAZTEPE ORAL'e ve ayrıca kendi doğum gününde dahi tezim için etkileyici katkıları için ayrıca teşekkür ederim.

Maddi ve manevi her zaman yanımda olup beni destekleyen ve bu hayattaki en büyük şansım olan, tüm çalışmam boyunca beni destekleyen canım eşime ayrıca teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

\_\_\_\_\_ tarihinde doğdu. İlk ve orta-okulunu 1997-2002 yılları arasında Fatsa Atatürk İlköğretim Okulu ve 2002-2005 yıllarında Fatsa Atatürk İlkokulunda okudu. Lise öğretimini 2005-2008 yılları arasında Fatsa Lisesinde tamamladı. 2008 yılında Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandı ve 2015 yılında mezun oldu. Eylül 2015-Eylül 2017 arasında Ordu Korgan Devlet Hastanesi pratisyen hekim olarak çalıştıktan sonra uzmanlık eğitimini için Ekim 2017'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında asistan olarak çalışmaya başladı.