

T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEDAVİ ALTINDA OLAN İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS
HASTALARINDA KL-6 DEĞERİ İLE GAP İNDEKSİ VE YAŞAM KALİTESİ
ARASINDA KORELASYON**

Dr. Shahriyar Maharramov

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2022



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEDAVİ ALTINDA OLAN İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS
HASTALARINDA KL-6 DEĞERİ İLE GAP İNDEKSİ VE YAŞAM KALİTESİ
ARASINDA KORELASYON**

Dr. Shahriyar Maharramov

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Funda Coşkun

BURSA-2022

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç.....	1
1.1. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları.....	3
1.1.1. Tanım.....	3
1.1.2. Sınıflama.....	3
1.2. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis.....	4
1.2.1. Epidemiyoloji.....	4
1.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	5
1.2.3. Patogenez.....	6
1.2.4. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları.....	7
1.2.5. Laboratuvar İncelemeleri.....	8
1.2.6. İPF'de Biyobelirteçler.....	9
1.2.7. Solunum Fonksiyon Testleri.....	11
1.2.8. Radyoloji.....	12
1.2.9. Bronkoalveoler Lavaj (BAL) Bulguları.....	13
1.2.10. Histopatoloji.....	13
1.2.11. Tanı Algoritması.....	14
1.2.12. Ayırıcı Tanı.....	16
1.2.13. Tedavi.....	17
1.2.14. Farmakolojik Tedavi.....	18
1.2.14.1. Pirfenidon.....	18

1.2.14.2. Nintedanib.....	19
1.2.15. İlaç Dışı Tedaviler.....	20
1.2.16. Akut Alevlenme.....	21
1.2.17. İzlem ve Prognoz Belirleyen Parametreler.....	23
1.2.18. GAP İndeksi.....	25
1.2.19. St.George's Solunum Anketi.....	26
1.2.20. Komorbiditeler.....	26
1.2.20.1. Pulmoner hipertansiyon.....	26
1.2.20.2. Kombine Pulmoner Fibrozis ve Amfizem.....	27
1.2.20.3. Akciğer Kanseri.....	27
1.2.20.4. Venöz Tromboemboli.....	28
1.2.20.5. Gastroözefageal Reflü Hastalığı.....	28
1.2.20.6. Uyku İlişkili Hastalıklar.....	28
1.2.20.7. Kardiyovasküler Hastalıklar.....	29
1.2.20.8. Diabetes Mellitus.....	29
1.3. Krebs Von Den Lungen (KL-6).....	30
2.Gereç ve Yöntem.....	31
2.1.Verilerin Toplanması.....	31
2.2.Analiz Yöntemi.....	32
2.2.1. Örneklerin hazırlanması.....	32
2.2.2. KL-6 Glikoprotein Tayini.....	32
2.2.3. İstatiksel Analiz.....	32
3. Bulgular.....	34

4. Tartışma ve Sonuç.....	39
5.Kaynaklar.....	44
6. Teşekkür.....	58
7. Özgeçmiş.....	60

KISALTMALAR

İAH:	İnterstisyel Akciğer Hastalığı
DPAH:	Diffüz Parankimal Akciğer Hastalığı
ERS:	Avrupa Solunum Derneği
ATS:	Amerikan Toraks Derneği
İİP:	İdiopatik İnterstisyel Pnömoni
İPF:	İdiopatik Pulmoner Fibrozis
OİP:	Olağan İnterstisyel Pnömoni
SPC:	Surfaktan Protein C
SPA:	Surfaktan Protein A
MUC5B:	Mucine SB Promotor Bölgesi
TERC:	Telomerase RNA component
TERT:	Telomerase Reverse Transcriptase
GÖR:	Gastroezofagial Reflü
TNA- α :	Tümör Nekroz Faktörü – α
TGF- β :	Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β
PDGF3:	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
FGF:	Fibroblast Büyüme Faktörü
VEGF:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
ANA:	Antinukleer Antikor
Anti-CCP:	Anti Cyclic Citrullinated Peptide

BDH: Bağ	Dokusu Hastalığı
SLE:	Sistemik Lupus Eritematozus
MMP-7/MMP-1:	Matriks Metalloproteinaz
KL-6:	Krebs Von Den Lungen-6
SFT:	Solunum Fonksiyon Testi
DLCO:	Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi
FVC:	Zorlu Vital Kapasite
FEV1:	Zorlu Ekspiratuar Völüm birinci saniye
VA:	Alveoler Völüm
6DYT:	Altı Dakika Yürüme Testi
PA:	Posterior Anterior
YRBT:	Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayar Tomografi
BAL:	Bronkoalveoler Lavaj
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
HFO:	Yüksek Akımlı Oksijen
NİMV:	Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
KKY:	Kronik Kalp yetmezliği
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
SGRQ:	St.George's Respiratory Questionnaire
SF-36:	Short Form 36
BNP:	Brain Natriüretik Peptid
PAH:	Pulmoner Arteryel Hipertansiyon
CEA:	Karsiyoembriyonik Antijen

TABLULAR

Tablo 1: ATS/ERS 2013 İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni Sınıflanması

Tablo 2: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis İçin Aday Moleküler Biyobelirteçler ve Klinik Rollerini Destekleyen Kanıtların Gücü

Tablo 3: OİP Radyolojik Sınıflama

Tablo 4: İPF Histopatolojik Tanı Kriterleri

Tablo 5: İPF Tanısı için YRBT ve Histopatolojik Sınıflandırma Kombinasyonuna Göre Değerlendirme

Tablo 6: İPF Ayırıcı Tanısında Düşünülmesi Gereken Hastalıklar

Tablo 7: İPF'de Kötü Prognoz Göstergeleri

Tablo 8: GAP İndeksi

Tablo 9: Olguların Yaş, Cinsiyet, Tanı Yöntemleri ve Sigara İçiciliğine Göre Dağılımı

Tablo 10: Olguların Klinik Özellikleri

Tablo 11: Olguların Spirometrik Özellikleri

Tablo 12: Olguların 6DYT'i ve GAP İndeksi

Tablo 13: Olguların SGRQ Skoru

Tablo 14: Olguların YRBT Bulguları

Tablo 15: Olguların Tedavi Durumu

Tablo 16: KL-6 Değeri ile Spirometri, GAP İndeksi Ve Yaşam Kalitesi Arasında Korelasyon

ŞEKİLLER

- Şekil 1.** İPF Patogenezi Evreleri
- Şekil 2.** İPF Tanı Algoritması
- Şekil 3.** İPF Akut Alevlenmesinde Tanı Algoritması

ÖZET

Giriş - Amaç: Bu çalışmanın amacı tedavi altında olan İPF'li hastalarda KL-6 değeri ile GAP indeksi ve hayat kalitesinin karşılaştırılmasıdır.

Materyal - Metod: Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen ATS/ERS 2018 İPF rehberine göre İPF tanılı ve tedavi altında olan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların KL-6 düzeyleri bakıldı, solunum fonksiyon testleri yapıldı, GAP indeksleri hesaplandı, SGRQ anketi uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya 36 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı $70,83 \pm 7,68$. Otuzaltı hastanın %83,3 (n: 30) erkek, %16,7 (n: 6) kadın idi. Hastaların %25 (n: 9)'inde patolojik tanı mevcutken, %75 (n: 27) klinik ve radyolojik olarak tanısı konulmuştu. Hastaların %13,9 (n: 5) aktif sigara içici, %41,7 (n: 15) hiç sigara içmemiş, %44,4 (n: 16) eski içici olarak tespit edildi. Hastaların YRBT bulgularına bakıldığında %55,6 (n: 20) hastada tipik OİP paterni, %44,4 (n: 16) hastada olası OİP paterni tespit edilmiştir. Hastalarımızda ortalama KL-6 değeri $187,37 \pm 167,13$ olarak saptanmıştır. Hastaların GAP indeksi ortalama $3,57 \pm 1,35$ olarak saptanmıştır. KL-6 değeri ile istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Hastaların SGRQ skoru toplam puan $53,87 \pm 15,00$ olarak saptanmıştır, hastaların semptom skoru $45,14 [15,15 - 74,32]$, aktivite skoru, $78,50 \pm 15,57$, etki skoru $41,92 \pm 16,87$ şeklinde saptanmıştır. KL-6 değeri ile SGRQ skoru korelasyonuna bakıldığında toplam skor arasında korelasyon saptanmasa da semptom skoru ve aktivite skoru arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: İPF hastalarında GAP indeksi prognostik parametre olarak kullanılmasına rağmen ve KL-6 prognostik biyobelirteç olarak gösterilse de çalışmamızda ikisi arasında ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmanın önemli bir sonucu SGRQ anketindeki parametrelerle korelasyonun saptanmış olmasıdır. Hastaların KL-6 değerinin yüksek olması yaşam kalitesinin daha düşük olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis, KL-6, SGRQ, GAP indeksi

SUMMARY

CORRELATION BETWEEN KL-6 VALUE, GAP INDEX AND QUALITY OF LIFE AMONG PATIENTS DIAGNOSED WITH IDIOPATIC PULMONARY FIBROSIS UNDER TREATMENT

Introduction - Aim: The purpose of this study is to compare the KL-6 value with the GAP index and the quality of life in patients diagnosed with IPF who are receiving treatment.

Methods: Patients diagnosed with IPF and being treated in the outpatient clinic of Bursa Uludag University Faculty of Medicine Chest Diseases Department according to the ATS/ERS 2018 IPF guideline were included in this study. Patients' KL-6 levels were checked, pulmonary function tests were performed, GAP indexes were calculated, and the SGRQ questionnaire was used.

Results: The study included 36 patients as participants. The patients in the study had an average age of $70,83 \pm 7,68$. There were 83,3% (n: 30) males and 16,7% (n: 6) females among the 36 patients. While 25% (n: 9) of the patients were pathologically diagnosed with IPF, 75% (n: 27) were clinically and radiologically diagnosed. The patients were found to be 13,9% (n: 5) active smokers, 41,7% (n: 15) never smoked, and 44,4% (n: 16) former smokers. When the patients' HRCT findings were examined, a typical UIP pattern was found in 55,6% (n: 20) of them, and a possible UIP pattern was found in 44,4% (n: 16). The average KL-6 value of our patients was $187,37 \pm 167,13$. The patients' mean GAP index was found to be $3,57 \pm 1,35$. The KL-6 value had no statistical significance. The patients' total SGRQ score was $53,87 \pm 15,00$, their symptom score was 45,14 [15.15 - 74.32], their activity score was $78,50 \pm 15,57$, and their effect score was $41,92 \pm 16,87$. When the correlation

between KL-6 value and SGRQ score was examined, a negative correlation was found between the symptom score and the activity score.

Conclusions: Although the GAP index is used as a prognostic parameter in IPF patients and KL-6 is shown as a prognostic biomarker, no relationship was found between the two in our study. An important result of this study is the correlation with the parameters of the SGRQ questionnaire and KL-6 value. Patients with a high KL-6 value have a lower quality of life.

Key words: Idiopathic Pulmonary Fibrosis, KL-6, SGRQ, GAP index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF), esas olarak yaşlı erişkinlerde ortaya çıkan, akciğerlerle sınırlı olağan intrstisyel pnömoninin (OİP) histopatolojik ve/veya radyolojik paterni ile ilişkili, nedeni bilinmeyen, kronik, ilerleyici fibrozan interstisyel pnömoninin spesifik bir formu olarak tanımlanır. İPF'nin tanımı, çevresel maruziyet, ilaç veya sistemik hastalık ile ilişkili intrstisyel akciğer hastalıkları (İAH) dahil olmak üzere diğer interstisyel pnömoni formlarının dışlanmasını gerektirir

Hastalık gelişme riskinin saptanmasında, hastalığın erken tanısında, prognozun belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde biyobelirteçler önemlidir. İdeal biyobelirteç, noninvaziv yöntemlerle kolayca elde edilebilen, geçerli ve güvenilir olmalıdır. İPF'de birçok biyobelirteç üzerinde çalışmalar yürütülmektedir, ancak henüz rutin klinik pratikte uygulanabilecek bir biyobelirteç belirlenmemiştir. Matriks metalloproteinaz (özellikle MMP-7 ve MMP-1), sulfaktan protein A ve D, endotelin-1, Krebs von den lungen-6 (KL-6) antijeni yakın gelecekte kullanılacak biyobelirteçler olarak görülmektedir. KL-6 normal olarak alveolar tip II hücrelerde ve solunum bronşiyol epitel hücrelerinde üretilir ve terminal bronş epitelinin bazal hücrelerinde zayıf şekilde eksprese edilir. Serum KL-6'nın seri ölçümleri, hızlı ilerleyen İPF'li hastalarda yüksek doz steroid tedavisini takiben kısa vadeli prognozu öngörebilir.

İPF'li hastalarda yaşam kalitesi hem hastalar hem de hekimleri için bir endişe kaynağıdır. Hastalar, semptomlar ve tedavi yan etkilerinin yanı sıra hastalığın neden olduğu solunum yetmezliğinin ve fonksiyonel kısıtlılığı nedeniyle yaşam kalitesinde düşüş yaşarlar.

Bu çalışmamızın amacı tedavi altında olan İPF'li hastalarda KL-6 biyomarkerinin değerinin hastalığın ağırlık derecesi, GAP indeksi ve yaşam kalitesi olan ilişkisini araştırmaktır. Hipotezimiz KL-6 değerinin yüksekliğinin

hastalığın ağırlık derecesi ve yaşam kalitelerindeki bozulma ile ilişkili olduğudur.

1.1. İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI

1.1.1. Tanım

İAH, akciğeri diffüz olarak etkileyen, akciğer parankiminde inflamasyon, fibrozis ve yapısal bozulmaya neden olan, heterojen hastalık grubudur. Bu hastalıklarda esas etkilenen akciğer bölgesi alveollerin epitel hücreleri ve bazal membranları ile pulmoner kapillerlerin endotel hücreleri arasında kalan bağ dokusu ve fibroblastlardan zengin akciğer parankimidir. Buna bağlı olarak diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) terimi bu grup hastalıkları daha iyi tanımlamaktadır (1,2).

1.1.2. Sınıflama

Sınıflandırma klinik, radyolojik, histopatolojik ve serolojik özelliklere göre yapılmaktadır. İAH için Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından 2002 yılında bir sınıflama yapılmıştır (1). Bu sınıflama 2013 yılında güncellenmiş ve İİP'ler üç alt başlık altında toplanmıştır (Tablo 1) (3).

Tablo 1: ATS/ERS 2013 İdiyopatik İnterstiyel Pnömoni Sınıflaması

Majör İİP	İdiyopatik Pulmoner Fibrozis İdiyopatik nonspesifik interstiyel pnömoni Respiratuvar bronşiyolit ilişkili interstiyel akciğer hastalığı Deskuamatif interstiyel pnömoni Kriptojenik organize pnömoni Akut interstiyel pnömoni
Nadir İİP	İdiyopatik lenfositik interstiyel pnömoni İdiyopatik pleroparankimal fibroelastozis
Sınıflandırılmayan İİP	

1.2. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), halen etyolojisi bilinmeyen, kötü prognozlu, ileri derecede fibroz ile karakterize, kronik ve ilerleyici bir akciğer hastalığıdır. İdiyopatik interstisyel pnömoniler arasında en önemli grubu oluşturur.

1.2.1. Epidemiyoloji

Hastalığın epidemiyolojik özellikleri ile ilgili olarak az sayıda araştırma yapılmıştır. Araştırmalar arasında metodolojik farklılıklar olduğundan veriler birbirinden farklıdır.

Hastalığın insidansının araştırıldığı ilk çalışma Coultas'ın New Mexico'da yaptığı araştırma olup, İPF tanı kriterlerinin günümüzdekine en yakın haliyle belirlendiği 2002 rehberinden sonra yayınlanmış araştırmaları dikkate almak daha doğru olacaktır. Bu çalışmalara göre İPF insidansı 100,000'de 0,48-11,7 arasında bulunmuştur(4).

2002 yılında yayınlanan ATS/ERS uluslararası idiyopatik interstisyel pnömoniler sınıflandırma rehberi ve sonrası yayınlanmış çalışmalar epidemiyolojik veriler açısından daha değerli bulunmaktadır. 2000 yılından sonra yapılan epidemiyolojik çalışmaların değerlendirildiği (Amerika, Asya, Avrupa ve Avustralya'dan toplam 13 derleme) bir çalışmada İPF prevalansı 0,5-27,9/100000, insidansı 0,22-8,8/100000 arasında değiştiği bildirilmiştir (5).

Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun yaptığı, 2007-2009 yılları arasındaki hastaların değerlendirildiği araştırmada İPF insidansı ülkemizde 100,000'de 5 olarak bulunmuştur (5) Bu araştırmada 32 merkezden 52 araştırmacı, 2245 diffüz parankimal akciğer hastalığı olgusu kaydetmiştir. Bu olguların %19,9'u İPF tanısı almış ve sarkoidozdan sonra en sık ikinci hastalık olarak bulunmuştur (6).

Birleşik Krallık'ta yapılan epidemiyolojik çalışmalar, İPF insidansının son on yılda arttığını göstermektedir. Ağırlıklı olarak erkekleri etkileyen vakaların çoğu 60 yaşından sonra teşhis edilir ve insidans yaşla birlikte artar (7,8).

1.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

İPF'nin spesifik nedeni bilinmemekle birlikte, hastalığın gelişiminde farklı risk faktörlerin rol oynadığı bildirilmiştir. Risk faktörleri arasında genetik mutasyonlar, ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, çevresel ve mesleki maruziyetler, kronik mikroaspirasyonlar, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar rol oynamaktadır.

Ortalama 75 yaş üzeri prevalansın arttığı görülmektedir (9). Türk Toraks Derneği'nin Olağan İnterstisyel Pnömoni (OİP) Kayıt Çalışması'nda 129 İPF tanısı almış hasta değerlendirildiğinde, yaş ortalaması $66,2 \pm 8,4$ yıl olarak bulunmuştur. Bu olguların %4,7'si 50 yaş altında, %82,9'u ise 60 yaşın üstündedir. Olguların %83,7'si erkek olup, erkek/kadın oranı 5,14'tür. Kadın olguların arasında hiç 50 yaşın altında hasta saptanmamıştır (10).

İPF hastalarının %60-75'inde sigara öyküsü mevcuttur (11). Sigara kullanımı ile İPF gelişme riski artmaktadır. Hastaların büyük kısmında 20 paket-yıl sigara öyküsü bulunmaktadır (12). OİP Kayıt Çalışması'nın verilerine göre ülkemizde değerlendirilen İPF hastalarının %79,8'inin sigara öyküsü mevcuttur (ortalama $34,3 \pm 24,5$ paket-yıl). Ancak hastaların sadece %7,8'i tanı anında sigara kullanmaktaydı. Diğerleri ortalama $12,1 \pm 9,5$ yıl önce sigarayı bırakmıştı. Sigara alışkanlığı cinsiyete göre değerlendirildiğinde; erkeklerin %88'inde sigara öyküsü varken kadınlarda bu oran %38,1'dir (10).

Ailevi İPF'de surfaktan protein C (SPC) ve surfaktan protein A (SPA), mucine 5B promotor bölgesi (MUC5B) ve telomerase RNA component (TERC) telomerase reverse transcriptase'da (TERT) saptanan mutasyonların, sporadik İPF'li hastalardan bazılarında da saptanması genetik yatkınlık ihtimalini düşündürmektedir (13,14).

Gastroezofajial reflüye (GÖR) bağı kronik aspirasyonlar pulmoner fibrozisin gelişiminde rol oynamaktadır. Bir çok çalışmalarda İPF'li hastalarda gastroezofageal reflü prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir (15).

Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, Kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virüs ve human herpes virüs 7, İPF'nin gelişmesinde veya alevlenmesinde rol oynayan viral etken olarak bildirilmiştir (16,17).

1.2.3. Patogenez

Genetik olarak yatkın bireylerde, bilinen ve bilinmeyen ajanların neden olduğu tekrarlayan mikro-yaralanmalar alveoler epitel ve bazal membranı hasara uğratarak, burada bulunan hücreleri aktive edip tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-1 (İL-1) ve monocyte chemoattractan protein-1 (MCP-1) gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salgılanmasına neden olur. Salgılanan bu mediyatorler interstisyumda bulunan veya dolaşımdan buraya göç eden başta fibroblastlar olmak üzere diğer hücreleri aktive ederek doku hasarının sürmesine neden olur (17). Bu arada dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF3), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi profibrojenik moleküller endotelial, epitelyal ve inflamatuvar hücrelerden salgılanır. Bu değişiklikler sonucunda fibroblastların sayısı artarak, bir bölümü de myefibroblastlara dönüşerek aktif olarak kollajen sentezler. Kollajen sentezinin artması ve yıkımının azalması sonucunda aşırı ve anormal kollajen depolanması meydana gelir. Yeni sentezlenen kollajen ve mezenkimal hücreler bir araya gelerek fibroblastik odakları oluşturur. İlerleyici kollajen depolanması, gaz değişimi ünitesi ve kapiller yüzeyin mimarisini bozarak bal peteği akciğeri oluşumu ile sonuçlanır (Şekil 1) (18,19).



Şekil 1. İPF Patogenezi Evreleri(18)

1.2.4. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

İPF kötü prognozlu olup, progresif seyir eden akciğer hastalığıdır. İPF tanısı genellikle geç konulmaktadır ve tanı anından sonra sağkalım süresi genellikle 3-5 yıldır (20).

Fizik muayenede her iki hemitoraksta bazallerde velkro raller duyulur. Velkro raller semptomların olmadığı dönemde bile saptana bilir (21,22). Türk Toraks Derneği OİP kayıt Çalışması'nda İPF hastalarının %92,2'sinde velkro raller saptanmıştır. Velkro ral duyulması OİP saptanması ile bağlantılı bulunmuştur.

Çomak parmak İPF'de sık olup, %30-60 gibi oranlar bildirilmektedir (21,22). Türk Toraks Derneği OİP kayıt çalışmasında çomak parmak %36,4 olarak bulunmuştur.

Ağır hipoksemisi olan İPF hastalarında pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği geliŒe bilir. Bu hastalarda hepatomegali, peritibial ödem, boyun ven dolgunluğu gibi sağ kalp yetmezliği bulguları göröle bilir (22).

İPF'de semptom ve bulgular sinsi Şekilde baŒlar. Efor ve öksürük üzerine açıklanmayan nefes darlığı olan 50 yaŒ üstü herhangi bir yetiŒkinde, İPF düşünölmelidir (12). Bu hastalıkta dispne, genellikle 6 ay ve daha uzun süre boyunca sinsi Şekilde ortaya çıkma eğlimindedir ve sürekli ilerler (1). Hastaların %80'inden fazlası, güçten düşürücü ve antitussif ilaçlara dirençli olabilen, balgam içermeyen, genellikle inatçı kuru öksürük bildirmektedir (23,24).

İPF akciğer ile sınırlı bir hastalık olduğu için sistemik yakınmalar çok görölmemektedir, ancak kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, miyalji, artralji gibi genel semptomlar nadir olarak görölebilmektedir.

İPF'de hemoptizi beklenen bir bulgu olmadığu için, hemoptizi olması eklenen akciğer kanseri, pnömoni, pulmoner emboli gibi komplikasyonları akla getirmelidir (22).

1.2.5. Laboratuvar İncelemeleri

Laboratuvar tahlilleri genellikle İPF'li hastaları belirlemede çok az yardımcıdır. Altta yatan bağ dokusu hastalığını (BDH) dışlamak için serolojik testler yapılmalıdır (12). Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile birlikte bağ dokusu antikörlerinden romatoid faktör, antinukleer antikor (ANA) ve anti-cyclic citrullinated peptide antikörleri (anti-CCP) rutin olarak bakılmalıdır. İPF'li hastalarda yaklaşık %20'sinde ANA düşük titrelerde pozitif olabilir. Bağ dokusu hastalığı düşöndüren klinik bulgular varsa ya da ANA yüksek titrede pozitif ise ayrıntılı antikor incelenmesi yapılmalıdır. Bunlar(12,25):

- Sistemik skleroz (SSc) için anti-sentromer, anti-Scl-70/topoizomeraz-1, anti-U3RNP, anti-RNA polimeraz III ve anti-Th/To,

- Sistemik lupus eritematozus (SLE) için anti-dsDNA, Sm, kompleman düzeyleri,
- Sjögren sendromu için anti-SSA/Ro ve anti-SSB/La,
- İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler (İM) için miyozit paneli (anti-Jo-1, anti-PL7, anti-PL12, anti-Mi-2, anti-Ku, anti-PM-Scl),
- Mikst BDH için anti-U1RNP,
- Vaskülitler için PR3-ANCA, MPO-ANCA

1.2.6. İPF’de Biyobelirteçler

Moleküler biyobelirteçler İPF’de çeşitli şekillerde kullanılabilir. Bunlar İPF geliştirme riski taşıyan hastaların belirlenmesini (yatkınlık biyobelirteçleri), İPF tanısının konulması (tanı veya tarama biyobelirteçleri), İPF’li hastanın prognozunun belirlenmesi, hastalık şiddetinin evrenmesi ve progresyonun izlenmesi (prognostik biyobelirteçler), tedaviye yanıt verme olasılığını gösterenler (terapötik biyobelirteç) şeklinde sıralanabilir (26,27). Şu anda, bu kullanımların herhangi biri için İPF için yaygın klinik kullanımda olan hiçbir moleküler biyobelirteç yoktur.

Matriks metalloproteinaz (özellikle MMP-7 ve MMP-1), SPA ve sulfaktan protein D (SPD), endotelin-1, krebs von den Lungen (KL-6) antijen yakın gelecekte kullanılacak biyobelirteçler olarak görülmektedir (27–29). Tablo 2, her aday biyobelirteç için klinik bir rolü destekleyen kanıt düzeyini göstermektedir (27).

Tablo 2: İdiyopatik pulmoner fibrozis için aday moleküler biyobelirteçler ve klinik rollerini destekleyen kanıtların gücü (27).

Biyobelirteçler	Yatkınlık	Diagnoz	Prognoz	Tedavi
Genetik				
SPC	±			
SPA2	±			
MUC5B	±		+	
TERT/TERC	±			
Telomer Uzunluğu	±		±	
ELMOD2	±			
TOLLIP	±		±	
TLR3	-		±	
Kan Proteinleri				
SPA		±	±	-
SPD		±	±	-
KL6/MUC1		±	±	-
α-defensinler			±	
cCK18		±		
CCL18			±	
YKL40			±	
Anti-HSP70 İgG			±	
CXCL13			±	
MMP7		±	+	
MMP1		±	±	
OPN			±	
Periostin			±	
Kan Hücreleri				
CD28% CD4 T hücreleri			±	
Treg'ler			±	
Semaforin 7a+				
Anahtar: +,Potansiyel rolü destekleyen tutarlı veya güçlü kanıtlar; ±, potansiyel rolü desteklemek için çelişkili veya yetersiz kanıt; -, potansiyel bir role karşı tutarlı veya güçlü kanıtlar; boş, kanıt yok.				

1.2.7. Solunum Fonksiyon Testleri

İAH şüphesi olan tüm hastalarda tüm solunum fonksiyon testleri (Spirometri, akciğer hacimleri, karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)), istirahat ve ambulator nabız oksimetresi bakılmalıdır. Bu testler akciğer tutulum paternini belirlemede, bozukluğun ciddiyetini değerlendirmede, tedavi yanıtı ve prognozu belirlemede yardımcı olur. İPF'li hastalarda hastalığın erken evresinde solunum fonksiyon testleri normal olup, hastalığın ilerlemesi ile restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu meydana gelir (30). Bu hastalarda zorlu vital kapasitede (FVC) ve zorlu ekspiratuar volüm birinci saniye (FEV₁) azalmış, tiffenau oranı değişmez veya artmış olarak izlenir. Akım volüm halkası küçülmüş olur (31).

Alveole-kapiller membranda fibrozis sonucu meydana gelen destrüksiyona bağlı en erken bozulan parametre DLCO'dur. DLCO akciğer volümlerinde azalma nedeniyle de düşebilir. DLCO hafif-orta seviyede düşük ise mutlaka İPF araştırılmalıdır. DLCO'nun azalması ile birlikte DLCO/VA (total difüzyonun alveoler volüme oranı)'nın değişmemesi obstrüktif hastalıklardan ayırım için önemli bir bulgudur (30,31). DLCO değeri < %40 olan hastalarda mortalite belirgin olarak artar (12). Bazal değerine göre FVC'de %10 veya DLCO değerinde %15 değişiklik anlamlı olarak kabul edilir (32).

Arter kan gazı erken dönemde normaldir. İlerleyen dönemde hipoksi ve buna bağlı takipne geliştiğinde solunumsal alkaloz görülebilir (30).

Altı dakika yürüme testi (6DYT) invaziv olmayan, basit, ucuz bir test olup hastalığın seyrini izlemede ve oksijen tedavisine ihtiyacı belirlemede sıkça kullanılmaktadır. Prosedürün standardizasyonu olmaması nedeniyle prognostik değeri sınırlıdır. Bazı çalışmalarda 6DYT sırasında desaturasyonun artmış mortalite riski için belirteç olduğu gösterilmiştir (33,34).

1.2.8. Radyoloji

Hastaların değerlendirilmesi klasik olarak akciğer grafisine dayanılarak yapılmaktadır. İPF'li hastaların posterior anterior (PA) akciğer grafisinde akciğer völümleri azalmış, alt zonlarda daha belirgin periferik retiküler interstisiyel gölgelenmeler mevcuttur (10).

İPF düşünülen her hastada akciğerin yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisi (YRBT) çekilmelidir. YRBT interstisiyel akciğer hastalıklarının değerlendirilmesi, ayırıcı tanısının yapılması, biyopsi planlanıyor ise en uygun alanın seçimi, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (35).

Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği tarafından 2018 yılında yayınlanan İPF tanı rehberinde kullanılacak olan YRBT'nin teknik gereksinimleri belirtilmiştir. Aynı rehberde OİP paterni için kullanılan radyolojik sınıflama da belirtilmiştir (36).

Tablo 3: OİP Radyolojik Sınıflama(36).

OİP	Olası OİP	Belirsiz OİP	Alternatif Tanı
<ul style="list-style-type: none">• Subplevral ve bazal alanlarda yerleşim. Sıklıkla heterojen (bazen diffüz, /bazen asimetrik)• Balpeteği ve traksiyon bronşektazi ve bronşiolektazi• Hafif buzlu cam, retiküler patern, pulmoner ossifikasyon üzerine eklenebilir.	<ul style="list-style-type: none">• Subplevral ve bazal alanlarda yerleşim. Sıklıkla heterojen (bazen diffüz, /bazen asimetrik)• Retiküler patern ve periferik traksiyon bronşektazi ve bronşiolektazi• Hafif düzeyde buzlu cam	<ul style="list-style-type: none">• Subplevral ve bazal alanlarda yerleşim• Hafif buzlu cam veya distorsiyona bağlı olabilecek ince retikülasyon (erken OİP patern)• Dağılımı veya özelliği spesifik bir etiyoloji düşündürmeyecek akciğer fibrozisi	<ul style="list-style-type: none">• Kistler• Belirgin mozaik görünüm• Buzlu camın baskın olması• Yaygın mikronödüller• Sentrilobuler nódüller• Konsolidasyon• Peribronkovasküler, perilenfatik dağılımın baskın olması• Üst veya orta lobda baskın olması• Plevral plaklar, dilate özefagus, distal klavikula erozyonu, aşırı LAP, plörezi, plevral kalınlaşma

1.2.9. Bronkoalveoler Lavaj (BAL) Bulguları

Bronkoalveolar lavaj (BAL), hipersensitivite pnömonisi veya eozinofilik pnömoni gibi inflamatuvar bozuklukların teşhisine yardımcı olabilirken, İPF'li hastaları belirlemede çok az yardım sağlar (37). BAL'da lenfosit yüzdesi > %20 ise hipersensitivite pnömonisinden şüphelenilmelidir (38).

1.2.10. Histopatoloji

İPF'nin doku tanısı için transbronşiyal akciğer biyopsisi hastalığın yamalı tutulum göstermesi sebebiyle genellikle yeterli olmaz. İPF tanısı için doku tanısı gerek varsa altın standart yöntem torakoskopik veya torakotomi ile cerrahi biyopsidir (12).

Radyolojik olarak kesin OİP paterni olmayan şüpheli İPF vakalarında kesin tanı koymak için cerrahi akciğer biyopsisi yapılması gerekir. Cerrahi biyopsiler genellikle video torakoskopi aracılığı ile orta lob ve lingula dışındaki (bu bölgelerde nonspesifik fibroz daha fazla olduğundan) biri radyolojik olarak normal görülen bölgeden, diğeri hafif veya orta hastalık görünen bölgeden olmak üzere birden fazla lobdan alınmalıdır. Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği tarafından 2018 yılında yayınlanan İPF tanı rehberinde OİP için kullanılan histopatolojik sınıflama belirtilmiştir (Tablo 4) (36).

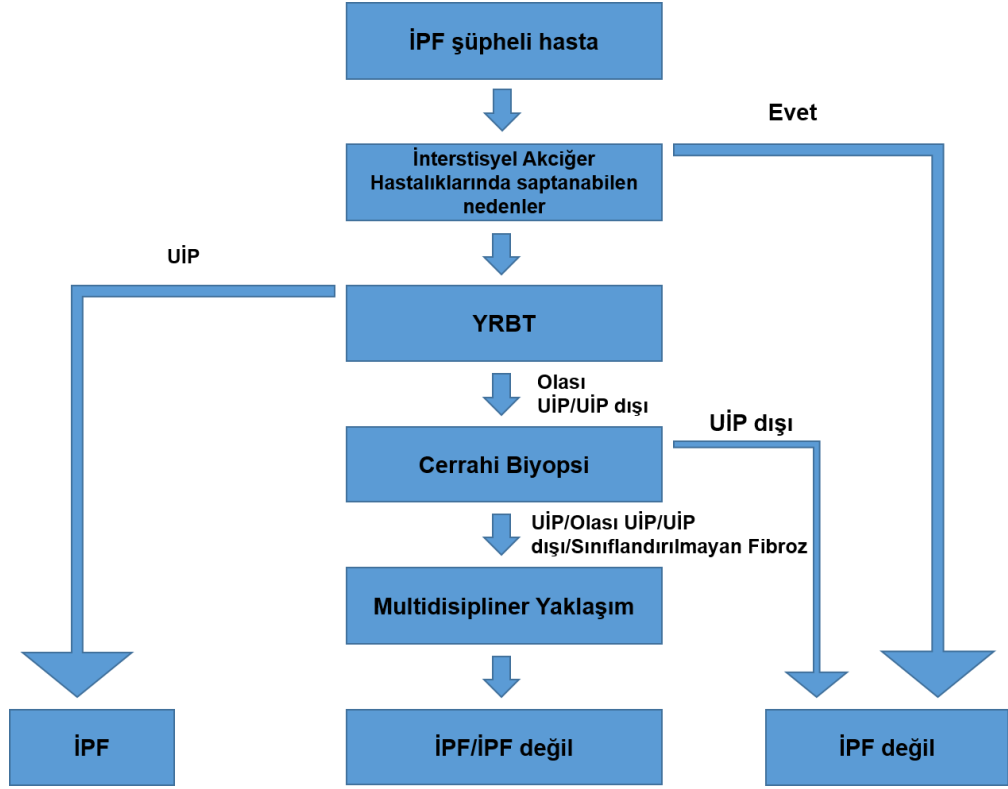
Tablo 4: İPF Histopatolojik Tanı Kriterleri (36)

OİP	<ul style="list-style-type: none">• Yapısal distorsiyonla(destruktif skarlaşma ve/veya bal peteği) birlikte yoğun fibrozis• Fibrozisin subplevral ve/veya paraseptal dağılımı baskın• Fibrozis akciğer parankiminde yamalı dağılımı• Fibroblast odakları• Alternatif tanı özellikleri olmamalı.
Olası OİP	<ul style="list-style-type: none">• İlk kolondaki özelliklerden bazıları var ancak OİP dedirtmiyor ve• Alternatif tanı olmamalı veya• Tek başına bal peteği varlığı
Belirsiz OİP	<ul style="list-style-type: none">• Yapısal distorsiyonla birlikte veya değil fibrozis. Hem OİP hem de OİP dışı özellikler mevcut.• İlk kolondaki özellikler mevcut ancak diğer bulgular alternatif tanıyı işaret ediyor
Alternatif Tanı	<ul style="list-style-type: none">• Tüm biyopsilerde İİP'lerin diğer özellikleri(örneğin fibroblast odak yokluğu veya fibrozis yokluğu)• Hipersensivite pnömoniti, Langerhans hücre histiyozitozu, sarkoidoz ve lenfanjioleiomyomatozis gibi diğer tanıların bulgularının olması

1.2.11. Tanı Algoritması

İPF, idiyopatik interstisyel pnömonilerin en sık görülen alt grubudur. Tanı için aşağıdaki basamaklar uygulanmalıdır (12,39–41) (Şekil 2).

- İleri yaş (50 yaş üzeri) hasta, sigara öyküsü, nedeni açıklanmayan efor dispnesi, bilateral velcro raller, çomak parmak varlığında İPF düşünülmelidir.
- Hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile interstisyel akciğer hastalığının etiyojisi açıklanırsa İPF dışlanmalıdır.
- Tanı için YRBT çekilmelidir.
- Kesin tanı için multidisipliner olarak klinik, radyolojik ve patolojik değerlendirme yapılmalıdır.



Şekil 2. İPF Tanı Algoritması (36).

Tipik klinik bulgularla, OİP diğer nedenleri dışlandıktan sonra YRBT’de OİP paterni saptanması ile biyopsi olmaksızın İPF tanısı konulabilir (42,43).

Klinik-radyolojik ve laboratuvar bulguları İPF için yeterli değilse cerrahi biyopsi veya kriyobiyopsi gerekmektedir (12,44).

Nedeni bilinen interstisyel akciğer hastalıkları dışlandıktan sonra histopatolojik bulgularının ve YRBT bulguların kombinasyonu ile İPF tanısına yaklaşılabılır (Tablo 5).

Tablo 5: İPF tanısı için YRBT ve histopatolojik sınıflandırma kombinasyonuna göre değerlendirme (36).

Klinik olarak şüphelenilen İPF		Histopatoloji Paterni			
		OİP	Olası OİP	Belirsiz OİP	Alternatif tanı
YRBT paterni	OİP	İPF	İPF	İPF	İPF değil
	Olası OİP	İPF	İPF	İPF (olası)	İPF değil
	Belirsiz OİP	İPF	İPF (olası)	Belirsiz	İPF değil
	Alternatif tanı	İPF olası/İPF değil	İPF değil	İPF değil	İPF değil

1.2.12. Ayırıcı Tanı

İPF tanısı radyolojik ve/veya patolojik olarak OİP paterninin gösterlimesidir. Ancak OİP, sadece İPF'ye spesifik bir bulgu değildir. İPF'nin ayırıcı tanısı, romatizmal hastalıklar (romatoid artrit, sistemik skleroz), hipersensitivite pnömonisi (45), asbestoz ve bazı ilaca bağlı akciğer hastalıkları gibi OİP'nin histopatolojik özelliklerine sahip diğer hastalıkları içerir (46,47) (Tablo 6).

Tablo 6: İPF ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar

Hastalık	Ayırıcı bulgu	Ayırıcı araştırmalar
Nonspesifik interstisiyel pnömoni	<ul style="list-style-type: none">BDH ile daha fazla ilişkili; bu yüzden hastalarda cilt, eklem ve diğer sistemik bulgular görülür.	<ul style="list-style-type: none">YRBT'de daha fazla buzlu cam, bal peteği yokluğu/azlığıBDH'ye sekonder ise otoantikörlerin pozitifliği
BDH ile ilişkili interstisiyel akciğer hastalığı	<ul style="list-style-type: none">Cilt, eklem, döküntü ve diğer sistemik belirtiler bulunur.	<ul style="list-style-type: none">BDH'ye sekonder otoantikörlerin pozitifliği
İlaçlara bağlı pulmoner fibrozis	<ul style="list-style-type: none">Semptomlar İPF'ye benzerAmiodaron, bleomisin ve nitrofurantion gibi pulmoner fibroz yapıcı ilaç maruziyeti ile semptomlar arasında ilişki	<ul style="list-style-type: none">YRBT ve SFT nonspesifik
Hipersensivite pnömonisi	<ul style="list-style-type: none">Semptomlar İPF'ye benzerİPF risk faktörü olmayanlarda pulmoner fibroz görülmesi şüphe uyandırmalıdır	<ul style="list-style-type: none">Olası maruziyet araştırılmasıYRBT'de üst-orta lob predominansı vemozaik patern

1.2.13. Tedavi

İPF tedavisinin amacı semptomları iyileştirmek, akciğer fonksiyonunu korumak, oksijen ihtiyacını azaltmak, akut alevlenmeleri önlemek ve yaşam kalitesini yükseltmektir (48).

Önceden uygulanan tüm immun baskılayıcı (prednizon, azatioprin, siklofosamid) antioksidan (glutasyon, N-asetilsistein (NAC)), interferon gamma, etanersept, imatinib, varfarin tedavilerinin ve kortikosteroid, NAC ve azatioprin ile yapılan üçlü kombinasyon tedavilerinin etkisiz olduğu, hatta hastaya zarar verdiği artık bilinmektedir (49,50). Yüksek (0.5 mg/kg/gün) ve düşük (0,15mg/kg/gün) doz prednizolonun olası İPF hastalarındaki etkisini retrospektif olarak araştıran bir çalışmada, 6 ay sonra hastaların 2/3'ünde FVC > %5'ten fazla düşmesinin yanında; infeksiyon, hastane yatışında artış ve ölüm gibi ciddi yan etkilerin prednizolon alanlarda fazla olduğu gösterilmiştir (51).

İPF'nin doğal seyri hakkında aşağıdaki gözlemler, tedaviye rehberlik etmede yardımcı olabilir.

- Tedavi edilmemiş İPF hastaları, başlangıçta genellikle sinsidir. Klinik çalışmaların plasebo kolundan alınan veriler, tedavi edilmeyen hastalarda FVC düşüş oranının yılda 150 ile 200 ml olduğu gösterilmiştir (52).
- Bazı hastalarda belirgin bir stabilite periyodundan sonra akut kötüleşme geliştiğinden, hastalığın seyri tahmin edilemez olabilir.
- İPF'den etkilenen yaş grubundaki hastalar (çoğunluk 55 yaşın üzerindedir), fonksiyonel sınırlamalarının hastalığın ilerlemesi, kondisyon bozukluğu veya sadece yaşlanma sürecinin sonucu olup olmadığını anlamakta zorluk çekebilirler.
- Komorbid durumlar (örneğin, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ)), kalp yetmezliği) öksürük ve azalmış egzersiz toleransı gibi semptomlara da katkıda bulunabilir.

Bu nedenle tedavi seçenekleri her hasta için bireyselleştirilmeli ve multidisipliner konseylerde alınan kararlar doğrultusunda yönetilmelidir.

1.2.14. Farmakolojik Tedavi

İPF tedavisinde son yıllardaki en büyük gelişme, akciğer parankimindeki fibrozun ilerlemesini engelleyen antifibrotik ilaçların üretilmesidir. Bu ilaçlar hastalığı tedavi etmekten çok, akciğerlerin fonksiyonel kaybı yavaşlatarak, hastalığın kötüleşmesini azaltmak ve sağkalım süresini kısmen uzatmaktadır (49).

1.2.14.1. Pirfenidon

Pirfenidon, kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte, kombine anti-inflamatuar, antioksidan ve antifibrotik etkilere sahip oral yoldan verilen bir piridindir (53,54). İn vitro bir çalışmada TGF- β yolağını inhibe ederek, fibroblastların proliferasyonunu ve miyofibroblastlara diferansiyasyonu engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir (55). Randomize kontrollü çalışmalarda; plaseboya göre hasta grubunda FVC kaybını ve alevlenmeyi azalttığı, plasebo grubuna göre progresyon olmaksızın yaşam süresini uzattığı

gösterilmiştir (56,57). Pirfenidon biri Japonya'da, ikisi Kuzey Amerika'da ve Avrupada yapılan üç Faz III çalışmasında değerlendirilmiştir (56,58).

CAPACITY, ASCEND ve iki Japon çalışmasının verilerinin havuz analizinin yapıldığı iki ayrı metaanaliz sonucuna göre pirfenidonun, 1 yıllık mortaliteyi %48 (HR 0,52, %95 CI 0,31-0,87; p=0,01) oranında azalttığı görülmüştür (59,60).

Pirfenidon, FVC \geq %50 ve DLCO \geq %30 olan hafif ve orta düzeydeki hastalarda, dozu üç bölünmüş dozda günde 40 mg/kg'a kadar (günde maksimum 2403 mg'a kadar) değişir. Pirfenidon günde üç kez 267 mg dozunda başlanır. Bir hafta sonra, doz günde üç kez 534 mg'a ve ikinci haftadan sonra günde üç kez 801 mg'lık tam doza yükseltilir. Pirfenidon yan etkileri önlemek açısından her zaman yemekle birlikte alınmalıdır (10).

En yaygın yan etkiler arasında döküntü, ışığa duyarlılık, ishal, bulantı, hazımsızlık ve anoreksi gibi gastrointestinal bulgular bulunur. 2403 mg/gün grubundaki hastaların %18'inde gastrointestinal yan etkiler için dozun azaltılması veya kesilmesi gerekmiş ve %2'si çalışma ilacını bırakmıştır. İlacın yemeklerden sonra alınması gastrointestinal yan etkileri iyileştirebilir. Semptomlar devam ederse antasitler ve antiemetikler reçete edilebilir, ancak pirfenidon düzeyini değiştirebileceğinden omeprazolden kaçınılmalıdır (61,62). Cilt yan etkileri konusunda hasta bilgilendirilmeli, güneş ışığına çıkması kısıtlanmalı ve çıkarken mutlaka koruyucu giysiler ve güneş kremleri kullanması önerilmelidir (25,61,63). Yan etkiler doza bağlı olduğundan ilaç başlanırken düşük dozda başlanır ve maksimum doza haftalık doz artırımları ile ulaşılır. Yan etki görüldüğünde 1200 mg/ gün'e kadar doz azaltılabilir veya ilaç kesilir. Kreatinin klirensi < 30 mL/dakika ve karaciğer yetersizliği olanlarda kullanılmamalıdır (61).

1.2.14.2. Nintedanib

Tirozin kinaz reseptör inhibitörü olup, etkinliği platelet kaynaklı büyüme faktör reseptörü (PDGFR), fibroblast büyüme faktör reseptörü (FGFR), vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü (VEGFR)'nü inhibe ederek

fibroblastların çoğalmasını ve hücre dışı matriks yapımını engelleyerek antifibrotik etki gösterir (10). Faz II bir çalışma olan TOMORROW çalışmasında, günde iki kez 150 mg'lık dozun İPF hastalarında FVC düşüşünü yavaşlattığı, yaşam kalitesini düzelttiği ve akut alevlenmeleri önlediği gösterilmiştir (64). Faz III olan INPLUSIS I ve INPLUSIS II çalışmalarında, nintedanibin FVC'deki yıllık düşmeyi %50, akut alevlenmeleri %68 oranında yavaşlattığı saptanırken, iki çalışmanın havuz analizinde sağkalım üzerine anlamlı bir etki gösterilmemiştir. Ancak anlamlı olmasa da, nintedanib alan hastalarda ölümlerin daha az ve ilk akut alevlenmeye kadar geçen sürenin daha uzun olduğu görülmüştür (65). Nintedanib dozu, yaklaşık 12 saat arayla günde iki kez 150 mg'dır.

Karaciğer fonksiyon testleri (alanin aminotransferaz [ALT], aspartat aminotransferaz [AST], bilirubin) nintedanib başlanmadan önce değerlendirilmelidir. Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh B veya C) olan hastalarda nintedanib kontrendikedir. Başlandıktan sonra, karaciğer fonksiyon testleri üç ay boyunca ayda bir, daha sonra her üç ayda bir ve klinik olarak gerekli olduğu şekilde tekrarlanmalıdır. Karaciğer enzim yükselmeleri için doz modifikasyonu veya ara verilmesi gerekli olabilir. Çocuk doğurma yaşındaki kadınlarda tedaviye başlamadan önce bir gebelik testi yapılmalı ve son dozdan en az üç ay sonrasına kadar gebelikten kaçınılmalıdır.

Nintedanibin önemli yan etkileri diyare, karın ağrısı, bulantı ve kusmadır. En sık görülen yan etki orta-hafif şiddette diyaredir (%62,4). Başlangıçta tedaviye lopermid eklenerek bu yan etki kısmen önlenabilir. Bu şekilde kontrol altına alınamazsa doz azaltılmalıdır (66,67). Çoğunlukla nintedanibin kesilmesini gerektirmeyen hafif diyareler görülse de, ağır diyare (%3,3) varsa ilaç kesilmelidir (68). VEGFR inhibisyonu yaptığından antikoagulan ilaç alan hastalarda, kanama riski olduğundan kullanılması önerilmemektedir.

1.2.15. İlaç Dışı Tedaviler

Uzun süreli oksijen tedavisi - İPF'li hastalarda istirahatte, uykuda ve/veya eforla hipoksemi sık görülür. Dinlenme hipoksemisinin ek oksijen ile tedavisi kontrollü bir şekilde çalışılmamış olsa da, uygulama 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT

tedavi kılavuzlarında güçlü bir öneri almıştır (12). Sağ kalım üzerine etkisi bilinmemekle birlikte gözlemsel çalışmalarda dispneyi azalttığı, yaşam kalitesini ve yürüme mesafesini arttırdığı gösterilmiştir (69).

Mekanik ventilasyon – İnvaziv mekanik ventilasyon uygulamasının İPF hastalarında mortalitesi çok yüksektir (>%90) . Öncelikle yüksek akımlı oksijen (HFO) veya noninvaziv mekanik ventilasyon (NİMV) denenebilir. Bunlar başarı sağlayamazsa invaziv mekanik ventilasyon yapılabilir (25).

Pulmoner rehabilitasyon – Psikososyal yardım, hastalık hakkında bilgilendirme, eğitim ve beslenme önerileri, İPF hastalarının yaşam kalitesini artıran destek yaklaşımlardır. Başlangıç fonksiyonel durumu kötü olanlarda daha etkili ve gerekli olabilir (70).

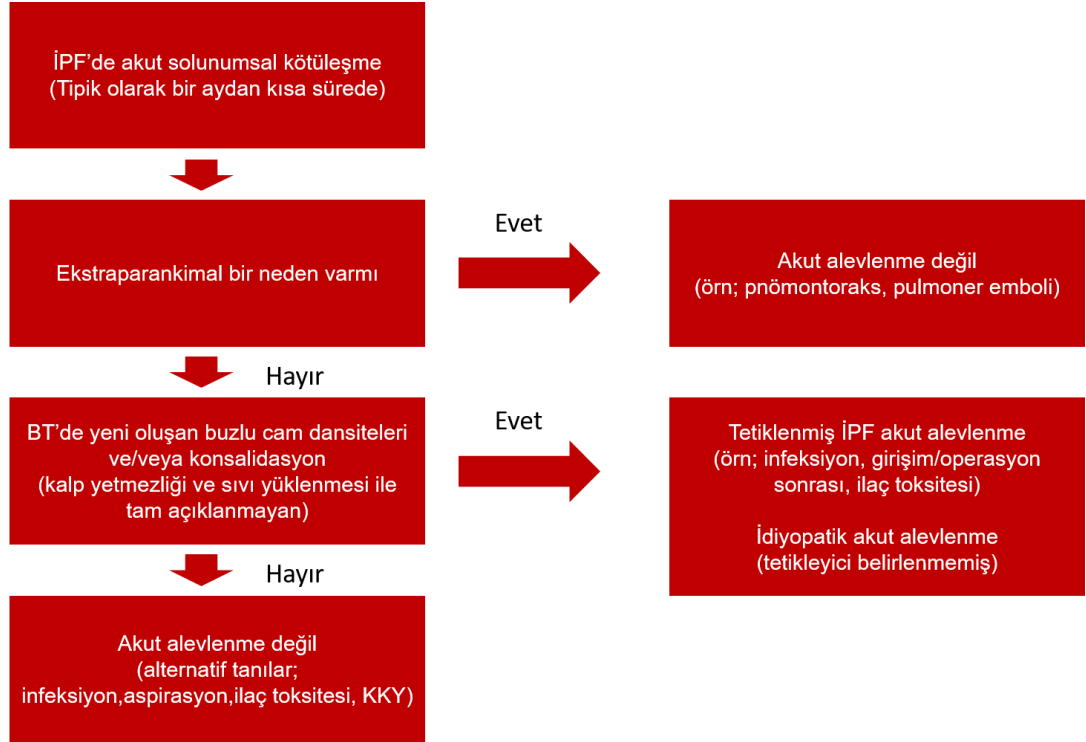
Akciğer transplantasyonu - İPF, akciğer transplantasyonu için sevk edilenler arasında en sık görülen interstisyel akciğer hastalığıdır ve akciğer transplantasyonu yapılan en sık ikinci hastalıktır. İPF'li hastalar, nakil bekleme listesindeki tanı grupları arasında en yüksek ölüm oranına sahiptir (71). Nakil sonrası 5 yıllık sağkalım yaklaşık %50'dir (72). 65 yaş altı hastalarda tercih edilse de yaş mutlak kontrendikasyon değildir. Transplantasyon kriterleri aşağıdaki gibidir (73):

- Altı aydan daha uzun bir sürede FVC'de \geq %10 ya da DLCO \geq %15 azalma
- Oksijen desatürasyonu ($SaO_2 < %88$)
- 6DYT < 250m
- Altı aydan daha uzun bir sürede yürüme mesafesinin >50 m azalması
- Pulmoner hipertansiyon eklenmesi
- Akut alevlenme, fonksiyonel kötüleşme ya da pnömotoraks nedeni ile hastaneye yatış.

1.2.16. Akut Alevlenme

İPF'de yıllar içinde solunum fonksiyonlarında düşüş olsa da, bazen günler ve haftalar içinde akut solunumsal bozulma görülebilir (74). Bu tablo İPF akut alevlenmesi olarak adlandırılır. İPF akut alevlenme önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (75).

İPF akut alevlenme tanımı için öncelikle enfeksiyon, pulmoner emboli, kalp yetmezliği gibi durumların ekarte edilmesi gerekmektedir. İPF tanısı almış hastada, klinik olarak dispnede akut kötüleşme, bilgisayar tomografide OİP görünümü üzerine yeni eklenen bilateral buzlu cam dansiteleri ve/veya konsolidasyon görünümleri akut alevlenmeyi akla getirilmelidir. Dispnedeki kötüleşme tipik olarak bir aydan kısa sürede ortaya çıkmasıdır (Şekil 3) (76–78).



Şekil 3. İPF akut alevlenmesinde tedavi (10).

İPF akut alevlenme için optimal bir tedavi belirlenmemiştir. Tüm hastalarda, hipoksemiye gidermek, nefes darlığı ve öksürük semptomlarını hafifletmek için destekleyici tedaviye ihtiyaç vardır. İPF akut alevlenme için uluslararası kanıta dayalı kılavuzlar, bu hastaların çoğunda sistemik glukokortikoidlerin uygulanmasını önermektedir (12). Hiçbir klinik çalışma yapılmasa da, İPF akut alevlenmede tipik olarak, günde 1 mg/kg prednizon ile günde 1 gram intravenöz olarak metilprednizolon aralığında

glukokortikoidlerle, ardından hastalığın ciddiyetine ve tedaviye verilen cevaba bağılı olarak bir azaltma şeması ile tedavi sürdürülür.

Akut alevlenmede uzun süre ve gereksiz antibiyotik kullanımı önerilmemektedir. Bu nedenle prokalsitonin düzeylerine bakılması yararlı olabilir. Ampirik antibiyotik tedavisi için makrolidler ve ko-trimoksazol kullanılabilir (79,80).

İPF akut alevlenmesinde hastaya yaklaşım, hastaneye yatırarak oksijen tedavisinin verilmesi, ihtiyaç olduğu zaman NİMV tedavisi uygulanması önerilmektedir. Barotravma ve infeksiyon riski nedeniyle invaziv mekanik ventilasyondan kaçınılmalıdır. Kanıt değeri düşük olsa da yüksek akım nazal oksijen tedavi önerisi yapılmaktadır (81,82).

1.2.17. İzlem ve Prognozu Belirleyen Parametreler

İPF'nin klinik seyri heterojen ve ilerleme hızı oldukça değişkendir. Hangi hastanın nasıl seyredeceği öngörülemez (83). Yeterli prognostik bilgi sağlayan ve tedavi kararını yönlendirmede kullanılabilecek tek bir test yoktur. İPF hastalarının klinik, morfolojik ve fizyolojik parametrelerle kapsamlı bir değerlendirme gerekir. İPF'de kötü prognoza işaret eden parametreler Tablo 7'de belirlenmiştir (84–89).

Tablo 7: İPF'de kötü prognoz göstergeleri (10).

Klinik	Morfolojik	Fizyolojik
<p>Demografik özellikler</p> <ul style="list-style-type: none">• İleri yaş (>50 yaş)• Erkek cinsiyet <p>Semptomlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Nefes darlığı şiddeti• Öksürük <p>Fizik muayene</p> <ul style="list-style-type: none">• Düşük beden kitle indeksi(<25kg/m²) <p>Komorbiditeler</p> <ul style="list-style-type: none">• Akciğer kanseri• Kardiyak hastalık• Pulmoner hipertansiyon <p>Akut solunumsal kötüleşme</p> <ul style="list-style-type: none">• Akut alevlenme• Solunumsal nedenlerle hastane yatışı	<p>YRBT</p> <ul style="list-style-type: none">• Fibrotik bulguların geniş ölçekte olması <p>Cerrahi akciğer biyopsisi</p> <ul style="list-style-type: none">• Fibroblastik odakların yaygınlığı	<p>Solunum Fonksiyon testi</p> <ul style="list-style-type: none">• Düşük FVC (özellikle<% 50)• Düşük DLCO (özellikle<%35)• FVC'de 6-12 ayda %10 veya daha fazla düşüş• DLCO'da 6-12 ayda %15 veya daha fazla düşüş• Komposit fizyolojik indeks (FEV₁, FVC, DLCO'yu içeren karma skorlama sistemi) <p>Altı dakika yürüme testi</p> <ul style="list-style-type: none">• Kısa yürüme mesafesi (özellikle<250m)• Yürüme mesafesinde altı ayda 50m veya fazla azalma• Desatüre olma (SaPO₂<%90)

1.2.18. GAP indeksi

İPF'ye bağlı mortaliteyi belirlemede klinik ve fizyolojik değişkenlere dayalı GAP modeli (cinsiyet, yaş, FVC, DLCO) kullanılabilir. Evrelerde artış hastalığının mortalitesinin daha yüksek olduğunu gösterir. En yaygın olarak kullanılan modeldir. Prognoz, terapötik seçenekler, akciğer transplantasyonunun aciliyeti ve palyatif yaklaşımların zaman çizelgesi ile ilgili ilk hasta tartışmalarına rehberlik etmek için klinik izlenimle birlikte GAP indeksi kullanılmaktadır, ancak akciğer fonksiyonlarındaki bozulmayı öngöremez (90). GAP skorlama modeli Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: GAP indeksi(90).

	Öngörü Parametresi	Puan	
G	Cinsiyet		
	<ul style="list-style-type: none">KadınErkek	0 1	
A	<u>Yaş (yıl)</u>		
	<ul style="list-style-type: none">≤6061-65≥65	0 1 2	
	P	<u>Fizyoloji</u>	
	<ul style="list-style-type: none">> FVC %	0	
	>75	1	
	50-75	2	
	<50		
	<ul style="list-style-type: none">> DLCO %	0	
	>55	1	
	36-55	2	
	≤35	3	
	Yapmayan		
Olası Toplam Puan			
Evre	I	II	III
Puan	0-3	4-5	6-8
Mortalite			
1 yıl	5,6	16,2	39,2
2 yıl	10,9	29,9	62,1
3 yıl	16,3	42,1	76,8

1.2.19. St. George's Solunum Anketi (SGRQ)

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, klinik çalışmalarda işe yararlılık ve üretkenliğin bozulmasını gösteren yaygın olarak kullanılan bir testtir. SGRQ anketi, pulmoner hastalığı olan hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmek için çok yaygın kullanılan tekniklerden biri haline gelmiş ve birkaç dile çevrilmiştir (91). SGRQ, hastanın kendisinin yaptığı standardize edilmiş pulmoner hastalıklara özel bir anket olup, semptom (8 soru), aktivite (16 soru) ve etkilenme (26 soru) olmak üzere 3 bölümden oluşmaktadır (92).

Semptomlar bölümünde, öksürük, balgam, göğüste hırıltı ve nefes darlığı semptomlarının düzeyi araştırılır. Aktivite bölümü, nefes darlığına sebep olabilen ya da nefes darlığı sebebiyle kısıtlanan fiziksel aktivitelerle ilgilidir. Etki bölümü, iş meşgulliyet, sağlığını kontrol altında tutma, panik, medikal tedavi ve yan etkileri ve günlük yaşam aktiviteleri sırasında rahatsızlık gibi faktörleri kapsar.

Skorlar, skor hesaplama algoritması kullanılarak hesaplanır ve anketi geliştirenin (P.W. Jones, St. George's Hospital Medical School, London, UK, personal communication) tavsiye ettiği gibi cevaplanmayan sorular eğer on taneden az ise bunlar toplam skora katılmaz. Her bir bölüm skorları ve toplam skor 0'dan (kötüleşme yok) 100'e (en fazla kötüleşme) kadar değişebilir (93). Skorun yüksek olması değerlendirilen alanlarda yaşam kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir.

1.2.20. Komorbiditeler

İPF'de komorbiditelerin genel popülasyondan belirgin olarak daha yüksek olduğu ve hastaların çoğunda ikiden fazla sayıda komorbiditenin eşlik ettiğini göstermiştir (12,94,95).

1.2.20.1. Pulmoner Hipertansiyon (PH)

Kronik hipoksik vazokonstriksiyon ve vasküler yatağın fibrozisle destrüksiyonuna bağlı olarak gelişebilmektedir (96). Pulmoner hipertansiyon İPF'de kötü prognoz ve mortalite ile ilişkilidir. Prevalansı %36-86 olarak

bildirilmiştir (97). İPF'li bir hastada; akciğer volümleri korunmuşken DLCO'da belirgin bir düşüş, yürüme mesafesinde düşüş, radyoloji ve SFT ile uyumsuz derecede dispne, hipoksi, brain natriüretik peptid (BNP) yüksekliği, tomografide pulmoner arter çapının aort çapına oranı 1'in üzerinde olması durumunda PH'den şüphelenilmelidir (10). Yapılan çalışmalarda İPF'ye bağlı PH'de spesifik tedavinin etkili olmadığı hatta bazı olgularda kötüleşmeye neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle İPF'ye bağlı olan PH'da spesifik ilaç tedavisinin yeri yoktur. FVC değeri %70'in üzerinde olup sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen PABort>35mmHg olan olguların tedavi açısından PAH merkezlerine yönlendirilmesi önerilmektedir (96–102).

1.2.20.2. Kombine Pulmoner Fibrozis ve Amfizem

Üst akciğer alanlarında amfizem, alt alanlarda subplevral fibrozis ile karakterize bir hastalıktır (103). İPF'li olgularda %8-33 arasında görülür. Solunum fonksiyon testinde DLCO belirgin düşük, hiperinflasyondan dolayı akciğer volümleri korunduğundan FVC normal bulunabilir (10). Bu hastalarda pulmoner hipertansiyon ve akciğer kanseri insidansı yüksektir (103–108). Bu hastalarda tedavi olarak, sigaranın bırakılması, pulmoner rehabilitasyon, bronkodilatörler, uygun olgularda akciğer transplantasyonu ve İPF komponentinin daha baskın olduğu durumda antifibrotik ajanlar önerilmektedir (65,98,109,110).

1.2.20.3. Akciğer Kanseri

İPF'li hastalarda, eşleştirilmiş bir kontrol popülasyonu ile karşılaştırıldığında akciğer malignitesi açısından yaklaşık beş kat daha yüksek risk vardır (94,111,112). Bu artmış risk sigara içme öyküsünden bağımsız olarak mevcuttur. Akciğer kanserinin oluşma mekanizması fibrozun lenfatik obstrüksiyona neden olması, karsinojenler artarken, koruma mekanizmaların bozulması ve genetik yatkınlık olarak düşünülmektedir (113). En sık görülen histolojik tip yassı epitel hücreli karsinom (%42,3), ikinci sırada adenokarsinom yer almaktadır (%34,4) (108).

1.2.20.4. Venöz Tromboemboli

İPF'li hastalarda genel popülasyondan %34 daha fazla görülür. Oluşma mekanizması tam bilinmemekle beraber, hareketsizlik, benzer orijin (koagülasyon kaskadının aktivasyonu fibrozise sebep olur, BAL'da trombin artmıştır) sebepler arasındadır. Tedavide kullanılan antikoagülanlar mortaliteyi arttırmaktadır. Antifibrotik tedaviye eklenen antikoagülanlar ise mortalite için bağımsız risk faktördür (114–117).

1.2.20.5. Gastroözefageal Reflü Hastalığı

Gastroözofageal reflü hastalığı, İPF'li hastalarda sık görülür ve kronik sessiz mikroaspirasyon, tekrarlayan akciğer hasarının bir kaynağı olarak, İPF gelişimi ve ilerlemesi için bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür (118,119). İPF'li hastalarda gastroözefageal reflü hastalığı yaklaşık %94 oranında görülmektedir. Antiasit tedavinin yıllık FVC kaybını azalttığı yönünde çalışmalar olduğu gösterilmiş bu nedenle daha önceleri tüm hastalarda proton pompa inhibitörlerinin kullanımı önerilirken, son dönemde yapılan çalışmalarda bu tedavinin solunum fonksiyonları üzerine etkisi olmadığı gözlemlenmiştir. Sadece semptomatik hastalarda proton pompa inhibitörü ve beslenme şekli değişikliği önerilmektedir (12,120–123).

1.2.20.6. Uyku İlişkili Hastalıklar

Birkaç küçük kohort çalışması, orta ila şiddetli obstrüktif uyku apnesinin, İPF'li hastaların yaklaşık yarısında bulunduğunu ve bazı çalışmalarda uyku desatürasyonu olan hastalarda artmış morbidite ve mortalite olduğunu göstermiştir (94,124–126). Uykuda solunum bozukluğuna ilişkin risk faktörleri, genel popülasyondakine benzerdir ve İPF şiddeti ile obstrüktif veya merkezi olaylar arasında net bir ilişki yoktur (124,127). İPF'de obstrüktif uyku apne sendromu insidansı %59-90 olarak bildirilmektedir. İPF'li hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olmaktadır. CPAP ve gerektiğinde eklenen oksijen destek tedavisiyle mortalite oranlarının azaldığı bildirilmiştir (128–132).

1.2.20.7. Kardiyovasküler Hastalıklar

Akciğer fibrozisinin, koroner arter hastalığının gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (12). Aritmiler (%5-20), kalp yetmezliği (%4-26) ve koroner arter hastalığı (KAH) (%3-68) gibi kardiyovasküler komorbiditeler, İPF'li hastaların yaş grubunda yaygındır. Potansiyel akciğer transplantasyonu için değerlendirilen İPF'li 73 hastadan oluşan bir grupta, %29'unda önemli koroner arter hastalığı vardır ve bu hastalarda mortalite, önemli koroner arter hastalığı olmayanlara göre daha yüksektir (94,133). İPF'de kardiyak problemlerin ortaya çıkışı belirsizdir. Lokal akciğer hasarı ve onarım, proteaz inhibitörlerinin upregulasyonu, koagulopati ve ateroskleroz varlığı, pulmoner olmayan damarlarda trombüs, hipoksi, altta yatan iskemik hastalık neden olabilir (12,134,135).

1.2.20.8. Diabetes Mellitus

İPF hastalarında diabetes mellitus oranları %10-42 arasında görülmektedir. Diyabetin İPF hastalarındaki patogenezi kesin olarak açıklanamamıştır. Hastalardaki reaktif oksijen türlerinin kan glikoz düzeylerinin artmasına neden olarak diyabete yol açtığı düşünülmektedir. Konvansiyonel diyabet tedavisi verilmelidir (10).

1.3. Krebs Von Den Lungen (KL-6)

1985 yılında Kohno, bir Japon pulmoner adenokarsinom çalışmasında yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoprotein olan KL-6 antijenini tanımladı (136).

İnsan akciğer adenokarsinomu hücre dizisi VMRC-LCR 'ye karşı geliştirilmiş fare Ig G1 monoklonal antikorudur (137). İlk olarak meme, pankreas ve akciğer kanseri için bir tümör belirteci olarak üretilmiştir. Fakat tanısal yeterliliği pulmoner fibrozisli vakalarda çok sayıda yanlış pozitif sonuçlar vermesi nedeniyle karsiyoembriyonik antijene (CEA) göre zayıf kalmıştır (138).

Başlangıçta bir tümör belirteci olarak çalışılsa da, daha sonra KL-6'nın fibroblast hücreleri üzerinde kemotaktik ve anti-apoptotik etkiler gösterdiği bulundu (139). Özellikle interstisyel pnömoni, tip II alveolar epitel hücrelerinin proliferasyonunu indükleyebilir, pulmoner bazal membran hasarına ve KL-6'nın kan dolaşımına salınımını artıran artmış vasküler geçirgenliğe neden olabilir (138). KL-6 ekspresyonu tip II alveolar epitelyal, bronşiyal glandüler epitelyal ve bronşiyal seröz bez hücreleriyle sınırlı değildir, ancak diğer normal hücre tiplerinde de örneğin pankreas ve meme kanallarında tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda ayrıca rejenere tip II alveolar epitel hücrelerinde ve İAH hastalarının serumlarında yüksek KL-6 seviyeleri gözlemlenmiştir (140,141). KL-6'nın serum seviyesi, İPF, aktif hipersensitivite pnömonisi, kollajen vasküler hastalık ve sarkoidoz ile ilişkili interstisyel pnömoni (İP), radyasyon pnömonisi ve çok ileri akciğer tüberkülozu dahil olmak üzere bir dizi interstisyel akciğer hastalığı olan hastaların çoğunda yükselir. Bakteriyel pnömonisi olan hastalarda veya normal insanlarda yükselmez (142–147). Serum KL-6'nın seri ölçümleri, hızlı ilerleyen İPF'li hastalarda yüksek doz steroid tedavisini takiben kısa vadeli prognozu tahmin edebileceği bir çalışmada öne sürülmüştür (148). Bu çalışmaya dayanarak serum KL-6 düzeyinin İAH tanısında kullanılabileceği gibi, İAH hastalarında prognozu belirleyici faktör olarak da kullanılabileceği önerilmektedir. KL-6 serum düzeyi 1999 yılından beri Japon Sağlık Sigortası tarafından İAH için tanı belirteci olarak kullanılmaktadır (138).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Verilerin Toplanması

Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniğinde ATS/ERS 2018 İPF rehberine göre 36 İPF tanılı ve tedavi altında olan hasta Uludağ Üniversitesi Tıp Fakülte Klinik Araştırmada Etik Kurulu'nun 22.09.2021 tarih ve 2021-13/13 numaralı kararı ile onay alınarak çalışmaya başlandı.

Çalışmaya dahil etmeme kriterleri olarak; 18 yaş altı olan, bilinen romatolojik ve malignitesi olan, onam formunu imzalamayan hastalar olarak belirlendi.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden, Bursa Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 18 yaş üstü, İPF tanısı almış, tedavi altında olan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların klinik verileri hasta takip formlarına prospektif olarak kaydedildi ve KL-6 çalışılmak üzere periferik kan örneği alındı.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların (yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı) gibi demografik özellikleri ve tanı yöntemleri kaydedildi. Hastaların solunumsal semptomları, kullandıkları ilaçlar ve evde uzun süreli oksijen kullanımını sorgulanarak kaydedildi.

İPF takibi nedeniyle hastaların spirometri, karbon monoksit difüzyon testi, parmak ucu O₂ saturasyonu ölçüldü, 6DYT yapıldı. Elde edilen verilerle hastaların GAP indeksi hesaplandı ve SGRQ yapıldı. Hastaların YRBT bulguları 'tipik OİP' ve 'olası OİP' olarak gruplandırıldı ve özellikleri kaydedildi.

2.2. Analiz Yöntemi

2.2.1. Örneklerin Hazırlanması

Çalışmaya katılan tüm hastalardan kan alınarak heparinsiz tüp içerisine konuldu. Alınan kanlar en kısa sürede 10 dakika süreyle 3000 devr/dk da santrifüj edilip plazma ayrıldı. Plazma 1,5ml lik ependorf tüpüne konup, KL-6 glikoprotein düzeyi analizi için -80°C'de dondurularak saklandı.

2.2.2. KL-6 Glikoprotein Tayini

Tüm hastalardan gerekli laboratuvar incelemeleri için yaklaşık 2 saatlik açlık sonrası kan örnekleri alındı. İPF hastaları antekübital venden alınan kan örnekleri alındı. Serum KL-6 düzeyi ölçümleri için 5cc kan düz biyokimya tüplerine alındı ve 10 dakika 3000 g'de santrifüj edildi. Serum örnekleri -80 °C'de analiz gününe kadar saklandı.

KL - 6 düzeyleri, (Human KL-6 ; Katalog no: 201-12-1981 Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd), Elisa yöntemiyle kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Bu yöntem, numunelerdeki KL-6 seviyesini test etmek için çift antikorlu bir sandviç enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) kullanır. İnsan KL-6 ile önceden kaplanmış monoklonal antikor enzim kuyusuna KL-6 eklendi; daha sonra, biotin ile etiketlenmiş ve bağışıklık kompleksi oluşturmak için Streptavidin-HRP ile birleştirilmiş KL-6 antikorlarını eklendi; daha sonra inkübasyon yapıldı ve birleşmemiş enzimi çıkarmak için tekrar yıkandı. Daha sonra Kromojen Çözeltisi A, B'yi eklendi. Rengin korunması ve örneğin KL-6 üzerindeki İnsan Maddesi Krebs konsantrasyonu pozitif olarak ilişkilendirildi. Test sonuçları U/ml olarak belirtildi.

2.2.3. İstatiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler medyan (minimum:maksimum) ve median \pm SD değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise n (%) ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler, gruplar arasında Ki-Kare testi kullanılarak

karşılaştırılmıştır. Normallik testi sonucuna göre normal dağılımda olmayan iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi, normal dağılımda olan iki grup arasındaki karşılaştırmalarda independent samples t-test uygulanmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler, korelasyon analizi ile incelenmiş ve Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmaya 36 İPF tanılı ve tedavi altında olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, tanı yöntemleri ve sigara öyküleri Tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 9: Olguların yaş, cinsiyet, tanı yöntemleri ve sigara içiciliğine göre dağılımı.

	n=36
Yaş	70,83 ± 7,68
Cinsiyet	
<i>Kadın</i>	6 (%16,7)
<i>Erkek</i>	30 (%83,3)
Sigara kullanımı	
<i>Aktif içici</i>	5 (%41,7)
<i>Hiç içmemiş</i>	16 (%44,4)
<i>Eski içici</i>	5 (%13,9)
Tanı yöntemi	
<i>Patolojik</i>	9 (%25)
<i>Klinik-radyolojik</i>	27 (%75)

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri Tablo 10'da belirtilmiştir.

Tablo 10: Olguların klinik özellikleri.

Semptomlar	
<i>İstirahat Dispnesi</i>	12 (%33,3)
<i>Efor Dispnesi</i>	35 (%97,2)
<i>Öksürük</i>	24 (%66,7)
<i>Balgam</i>	23 (%63,9)
<i>Hemoptizi</i>	0
<i>Göğüs Ağrısı</i>	9 (%25,0)
<i>Çomak Parmak</i>	25 (%69,4)
<i>Selofan Raller</i>	36 (%100)

Çalışmaya dahil edilen hastaların spirometrik özellikleri Tablo 11’de belirtilmiştir.

Tablo 11: Olguların spirometrik özellikleri

FEV ₁ , %	87,42 ± 25,27
FEV ₁ , ml	2132,41 ± 809,45
FVC, %	86,05 ± 25,23
FVC, ml	2632,00 ± 1050,26
FEV ₁ /FVC, %	77,60 ± 14,53
DLCO _{adj}	51,74 ± 19,15
DLCO/VA _{adj}	79,05 ± 23,32

Çalışmaya dahil edilen hastaların 6DYT ve GAP indeksi Tablo 12’de belirtilmiştir.

Tablo 12. Olguların 6DYT'i ve GAP indeksi

GAP indeksi	3,57 ± 1,35
Nabız	86,10 ± 13,52
Mesafe, metre	353,55 ± 136,46
Test Öncesi SpO ₂	95,20±1,60
Test Sonrası SpO ₂	89,50 ± 4,50
Test Bitimi SpO ₂	95,60 ± 2,30

Çalışmaya dahil edilen hastaların SGRQ anketinin total skoru ve alt parametrelerin skoru Tablo 13'de belirtilmiştir.

Tablo 13. Olguların SGRQ skoru

Toplam	53,87 ± 15,00
Semptom	45,14 [15,15 – 74,32]
Aktivite	78,50 ± 15,57
Etki	41,92 ± 16,87

Hastaların YRBT bulgularına bakıldığında %55,6 (n: 20) hastada tipik OİP paterni, %44,4 (n: 16) hastada olası OİP paterni tespit edilmiştir. Hastaların YRBT bulguları Tablo 14'de belirtilmiştir.

Tablo 14. Olguların YRBT bulguları

	n	%
Radyolojik paterni		
<i>Tipik OİP</i>	20	55,6
<i>Olası OİP</i>	16	44,4
Radyolojik dağılımı		
<i>Üst Lob tutulum</i>	10	27,8
<i>Alt Lob tutulum</i>	36	100
Radyolojik patolojiler		
<i>Bal Peteği</i>	33	91,7
<i>Mozaik Atenüasyon</i>	-	-
<i>Buzlu Cam</i>	4	11,1
<i>Retikular Görünüm</i>	35	97,2
<i>Nodül</i>	2	96
<i>Amfizem</i>	9	25
<i>Bronşektazi</i>	14	38,9
<i>MLN</i>	16	44,4

Hastaların tedavi durumuna bakıldığında %11,1 (n: 4) hasta tedavi almıyordu. Bu hastalarda gelişen yan etki nedeniyle tedavileri kesilmiştir. Hastaların tedavi durumu Tablo 15’de belirlenmiştir.

Tablo 15. Olguların Tedavi durumu

Antifibrotik tedavi	
<i>Almıyor</i>	4 (%11,1)
<i>Alıyor</i>	32 (%88,9)
Uygulanan tedavi	
<i>Nintedanib</i>	17 (%53,1)
<i>Pirfenidon</i>	15 (%46,9)
Tedavi Süresi, yıl	2,51 ± 1,32

Hastalarımızda ortalama KL-6 değeri $187,37 \pm 167,13$ olarak saptanmıştır.

Hastaların KL-6 değeri ile spirometri, GAP indeksi, yaşam kalitesi arasında kolerasyon analizi Tablo 16'da belirtilmiştir.

Tablo 16. KL-6 değeri ile spirometri, GAP indeksi ve yaşam kalitesi arasında kolerasyon.

	r	p
Yaş	-0,128	0,458
FEV ₁ , %	-0,195	0,263
FEV ₁ , ml	0,037	0,834
FVC, %	-0,205	0,236
FVC, ml	0,122	0,484
FEV ₁ /FVC	0,062	0,722
DLCO _{adj}	0,120	0,491
DLCO/VA _{adj}	0,044	0,801
GAP	0,158	0,365
Nabz dakika sayısı	-0,425	0,062
6DYT	-0,302	0,195
Test öncesi SpO ₂	-0,276	0,238
Test sonrası SpO ₂	0,116	0,625
Test bitiminden 1dk sonra SpO ₂	0,254	0,279
SGRQ Toplam	-0,308	0,068
SGRQ semptom	-0,341	0,042 *
SGRQ aktivite	-0,406	0,014*
SGRQ etki	-0,171	0,318

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızın amacı tedavi altında olan İPF hastalarında KL-6 değeri ile GAP indeksi ve yaşam kalitesi arasında korelasyonun araştırılmasıdır. Çalışmamızda dahil edilen hastalardan 32'si tedavi almaktadır. Hastaların KL-6 değeri ortalama $KL-6 = 187,37 \pm 167,13$ şeklinde saptanmıştır. KL-6 değeri ile GAP indeksi arasında korelasyon analizine bakıldığında anlamlı fark saptanmadı. KL-6 değeri ile SGRQ skoru arasında korelasyona bakıldığında SGRQ toplam skor arasında anlamlı fark saptanmadı. SGRQ semptom skoru ve SGRQ aktivite skoru ile KL-6 arasında negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0,05$).

İPF 'yi teşhis etmek, ilerlemesini izlemek ve prognozunu tahmin etmek için biyobelirteçler önemli rol oynamaktadır. Pirfenidon ve nintedanib içeren İPF'nin ilerlemesini engelleyen yeni terapötik ajanlar geliştirildikten sonra bu ilaçların piyasaya sürülmesinden bu yana, erken tanı potansiyeline sahip faydalı biyobelirteçlere ve terapötik etkinlik için güvenilir sonuçları sağlama kabiliyetine olan talep çok yönlü olarak artmıştır. Birkaç heyecan verici molekülün İPF için biyobelirteç olarak bildirilmiş olmasına rağmen, klinik uygulamada uluslararası alanda İPF'ye özgü hiçbir biyobelirteç kullanılmamıştır (27,149).

Biyobelirteçlerden biri olan KL-6 İPF, kollajen vasküler hastalıkla ilişkili interstisyel pnömoni, radyasyon pnömonisi, hipersensivite pnömonisi, pulmoner sarkoidoz ve pulmoner alveolar proteinozis gibi interstisyel akciğer hastalıkları için hassas bir belirteç olduğu bildirilmiştir (141,150–152). Ayrıca, serum KL-6'nın seri ölçümleri, hızlı ilerleyen İPF'si olan hastalarda yüksek doz steroid tedavisini takiben kısa vadeli prognozu öngörebilir (148). İPF'li hastalarda, dolaşımdaki KL-6 için değer aralığı geniştir, normalden aşırı yüksek değerler arasında değişir. Yüksek bir serum KL-6 seviyesinin aktif

interstisyel pnömoni ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (141). Ancak, KL-6 seviyesinin önemi ve İPF'de prognozu öngörmesi bilinmemektedir.

Yirmiyedi İPF'li hasta üzerinde yapılan çalışmada başlangıç serum KL-6 seviyesinin İPF'nin prognozunu öngörebileceğini düşündürmektedir. Tanı anında 1000 U/mL'den düşük KL-6 serum düzeyi olan hastalar daha iyi bir prognoz öngörürken, KL-6 düzeyi ≥ 1000 U/mL olan hastalar daha kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır (153). Farklı bir çalışmada 160 sağlıklı kontrol grubunda, serumdaki ortalama KL-6 seviyesinin 258 ± 131 U/mL olduğu saptanmıştır (141). Yapılan başka bir çalışmada interstisyel akciğer hastalıkları ile takipli 33 hastada (21 hasta İPF ve 12'si kollojen doku hastalığı) serum KL-6 sensitivite için cut-off 465 U/ml olarak belirlenmiş ve sensitivite %93,9 olarak tespit edilmiştir (154). Literatüre bakıldığında çalışmamızda KL-6 değerinin düşük saptanmıştır. Vaka sayısı az olması, hastaların tedavi altında olması, farklı ilaç kullanmalarına bağlı olarak çalışmamızda KL-6 için cut-off değeri belirleyemedik.

Wakamatsu ve çalışma arkadaşlarının yaptığı çalışmada nintedanib tedavisi altında İPF'li hastaların seri KL-6 ölçümlerinin prognostik anlamı olduğunu ortaya koymuştur. Hem başlangıç KL-6 değerleri < 1000 U/ml olan hem de KL-6 düzeylerinde seri artış olmayan hastalar, KL-6 düzeylerinde seri artışlar veya başlangıç KL-6 değerleri > 1000 U/ml olan, ayrıca seri KL-6 değişkenlikleri $451,8$ U/ml/yıl olan hastalarda prognozun kötü olduğu saptanmıştır (155). Bir yıllık takipten sonra sonuç olarak, KL-6'nın güvenilir bir prognostik biyobelirteç olduğu, İPF progresyonunu öngördüğü ve nintedanib tedavisine yanıtın göstergesi olduğu doğrulandı (155–157). Özellikle, 12 ay boyunca nintedanib ile tedavi edilen İPF hastaları, stabil FVC değerlerini ve KL-6 seviyelerini korumuştur (158). Çalışmamızda 17 hasta nintedanib tedavisi almakta olup, ilaca göre KL-6 düzeylerinde ve pirfenidon tedavisi alan hastaların KL-6 değerleri arasında bir fark saptanmamıştır.

Tedavi edilmemiş İPF hastalarında serum KL-6 seviyelerinde azalma, hastalık aktivitesinin azaldığı anlamına gelmeyebilir. Serum KL-6 seviyeleri,

hastalığın ilerlemesi ile birlikte doğal olarak düşebilir. Hiroshi ve arkadaşlarının çalışmasında İPF tanı kriterlerini karşılayan, düzenli olarak KL-6 ölçümü ve solunum fonksiyon testleri de dahil olmak üzere laboratuvar testleri yapılan ve takip döneminde tedavi edilmeyen 59 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Temel KL-6 seviyelerine kıyasla değişim oranları tüm olgularda heterojendir. Hayatta kalan ve hayatta kalmayan olguların KL-6 seviyeleri kıyaslandığında, mortal seyreden olguların KL-6 seviyelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Daha yüksek nefes darlığı ölçüğü, daha düşük pulmoner fonksiyonlar ve daha yüksek başlangıç KL-6 seviyeleri olan hastalar, tedavi edilmeyen dönemde serum KL-6 seviyelerinde bir düşüş göstermeye yatkın bulunmuştur (159).

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şiddetli ve ilerleyici gruplardaki İAH hastalarının daha yüksek KL-6 düzeylerine sahip olduğunu ve şiddetli İAH'daki hastaların KL-6 düzeylerinin hafif İAH'na göre yüksek olduğunu göstermiştir. İlerleyici İAH grubunda KL-6 seviyesi, ilerleyici olmayan İAH grubundakinden daha yüksek bulunmuştur. İkinci olarak, İAH'nın akut alevlenmesindeki (AE) hastaların KL-6 düzeyi, stabil İAH'dan daha yüksek bulunmuştur. Son olarak, İAH hastalarında daha yüksek KL-6 seviyesi kötü sonuçları öngörmüştür. İAH'nın ölümündeki KL-6 seviyesi, İAH'dan sağ kalanlardan daha yüksek saptanmıştır (160).

İdiyopatik pulmoner fibrozis erkeklerde daha sıktır ve 50 yaşın altındaki kişilerde nadirdir (tanı anındaki medyan yaş 65'tir) (9,12,161). Hastalığın seyri değişken ve biraz tahmin edilemez olsa da, tanıdan itibaren medyan sağkalım süresi 2-4 yıldır (74). Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması $70,83 \pm 7,68$ olarak saptandı. Literatürde gösterilen verilerle uyumlu olduğu görüldü.

Hastalar tipik olarak kuru öksürüğün eşlik ettiği veya etmediği efor dispnesinin spesifik olmayan semptomları ile başvurur. Fizik muayenede, genellikle ince, tiz bibaziler inspiratuar raller duyulur (selofan raller) ve hastaların %30'unda çomak parmak vardır (162,163). Çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsinde selofan raller, 25 hastada çomak parmak olduğu görüldü.

Dispne, öksürük, yorgunluk, sosyal izolasyon, emosyonel esenlik kaybı ve çok sayıda komorbidite İPF'li hastalarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin bozulmasına neden olur (98,164–166). İPF'ye özgü sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi araçlarının eksikliği nedeniyle, SGRQ obstrüktif akciğer hastalıkları olan hastalar için geliştirilmiş olmasına rağmen, İPF çalışmalarında sıklıkla kullanılmıştır (167,168). Chang ve ark.'nın 50 İPF hastası üzerinde yaptığı çalışmaya göre, SGRQ testinin semptom skoru ortalama 50,5 iken aktivite skoru 54,4, etki skoru 28,4 ve toplam skor 38,9 olarak bulunmuştur(169). Çalışmamıza dahil edilen hastaların SGRQ testin semptom skoru ortalama 45,14, aktivite skoru 78,50, etki skoru 41,92 ve toplam skor 53,87 olarak tespit edildi. Çalışmamızda elde edilen değerlerin yüksek böylelikle de yaşam kalitesinin düşük olduğu görüldü. İnterstisyel akciğer hastalığında sağlıkla ilgili yaşam kalitesi hem hastalar hem de hekimleri için bir endişe kaynağıdır. Hastalar, semptomlar ve tedavi yan etkilerinin yanı sıra hastalığın neden olduğu solunum yetmezliğinin ve fonksiyonel kısıtlılığı nedeniyle yaşam kalitesinde düşüş yaşarlar. Chang ve ark.'nın çalışmasına göre interstisyel akciğer hastalığı olan hastaların sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek için önceden var olan sağlıkla ilgili yaşam kalitesi anketlerinin kullanılmasının geçerliliğini desteklemektedir. Anketlerden alınan puanlar, solunum fonksiyonu, 6DYT ve dispne derecelendirmesi tarafından yansıtılan fiziksel bozulmanın şiddeti ile ilişkisini göstermektedir. Çalışmada SGRQ toplam skorunun FVC, FEV₁, DLCO, 6DYT (m) sonuçları ile istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişki bulunurken, dispne skoru ile de pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmada solunuma özgü bir ölçüm olan SGRQ'nun interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek için hassas araç olduğunu gösterilmiştir. Bu bulgular SGRQ'nun bu hasta popülasyonunun sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ve hastalığın şiddetine göre nasıl değiştiğini incelemek için kullanılabileceğini göstermiştir (169).

Verma ve ark.'nın çalışmasında 137 İPF hastasının fizyolojik durumu ve yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için SGRQ anketi ve Short Form 36 (SF-36) kullanılmıştır. Hastaların yaşam

kalitesi önemli ölçüde bozulduğu gösterilmiş, yaşam kalitesi ile 6DYT arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (170).

Yapılan başka bir çalışmada büyük bir İPF popülasyonunda yaşam kalitesinin temel belirleyicilerini belirlemektir. Çalışmada SGRQ anketi kullanılarak ölçülen yaşam kalitesi ile demografik özellikler, fizyolojik özellikler, komorbiditeler, ve semptomlar arasında ilişkiyi incelenmiştir. Regresyon analizine göre yaşam kalitesinin en güçlü bağımsız belirleyici faktörünün dispne olduğu ve fizyolojik parametreleri değerlendiren testler arasında DLCO ile yaşam kalitesi arasında ilişki olduğu saptanmıştır (171). Çalışmamıza bakıldığında hastaların SGRQ puanların yüksek olduğu, yaşam kalitesinin düşük olduğu, çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunda ya istirahat dispnesi veya efor dispnesinin olduğu ve DLCO değerlerinin düşük olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda KL-6 seviyesi literatüre bakıldığında ortalama değer daha düşük olduğu görüldü. KL-6 seviyesinin düşük çıkması vaka sayısı azlığına bağlı olabilir. Aynı zamanda bu hastaların tedavi altında olması fibrozis aktivitesi azalttığı için de KL-6 değeri düşük saptanmış olabilir. KL-6 değeri için kabul görmüş bir eşik değer yoktur. İPF hastalarında GAP indeksi prognostik parametre olarak kullanmasına rağmen ve KL-6 prognostik biyobelirteç olarak gösterilse de çalışmamızda ikisi arasında ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmanın önemli bir sonucu SGRQ anketindeki parametrelerle korelasyonun saptanmış olmasıdır. Hastaların KL-6 değerinin yüksek olması yaşam kalitesinin daha düşük olduğunu göstermektedir. İPF hastalarında KL-6 hastaların tedavisi, takibi ve prognozu açısından önem taşımaktadır.

5. KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: This Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS Board of Directors, June 2001 and by The ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304.
2. Müller NL, Coiby TV. Idiopathic interstitial pneumonias: high-resolution CT and histologic findings. *RadioGraphics.* 1997;17(4):1016-22.
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-48.
4. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J.* 2015;46(3):795-806.
5. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey: ILD in Turkey. *Clin Respir J.* 2014;8(1):55-62.
6. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med.* 2009;103(8):1122-9.
7. 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.
8. Navaratnam V, Fleming KM, West J et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax.* 2011;66(6):462-7.
9. 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.
10. Okumuş G, Bingöl Z. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. *Türk Toraks Derneği.* 2018;2.

11. 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.
12. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
13. Noth I, Zhang Y, Ma SF et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(4):309-17.
14. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE et al. Association Between the MUC5B Promoter Polymorphism and Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *JAMA*. 2013;309(21):2232.
15. Savarino E, Carbone R, Marabotto E et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1322-31.
16. Molyneaux PL, Maher TM. The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):376-81.
17. 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.
18. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2014;9(1):157-79.
19. Funke M, Geiser T. Idiopathic pulmonary fibrosis: the turning point is now! *Swiss Med Wkly*. 2015;13(2).
20. Collard HR, Tino G, Noble PW et al. Patient experiences with pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2007;101(6):1350-4.
21. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet*. 2017;389(10082):1941-52.
22. Wells AU, Hirani N, on behalf of the BTS Interstitial Lung Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline. *Thorax*. 2008;63(Supplement 5):v1-58.
23. Crystal RG. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Clinical, Histologic, Radiographic, Physiologic, Scintigraphic, Cytologic, and Biochemical Aspects. *Ann Intern Med*. 1976;85(6):769.

24. Fioret D, Roman J, Perez RL. Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Med Sci.* 2011;341(6):450-3.
25. Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Switzerland: Diagnosis and Treatment. *Respiration.* 2017;93(5):363-78.
26. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95.
27. Ley B, Brown KK, Collard HR. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol.* 2014;307(9):L681-91.
28. Hambly N, Shimbori C, Kolb M. Molecular classification of idiopathic pulmonary fibrosis: Personalized medicine, genetics and biomarkers: Molecular classification of IPF. *Respirology.* 2015;20(7):1010-22.
29. Guiot J, Moermans C, Henket M, Corhay JL, Louis R. Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung.* 2017;195(3):273-80.
30. Oğuzhan Okutan. İnterstisyel ve İmmunolojik Akciğer Hastalıkları (Parankimal Akciğer Hastalıkları). Ankara: 2019
31. Dr. Ahmet Erbaycu, Dr. M. Emin Akkoyunlu, Prof. Dr. Mehmet Karadağ. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis. Ankara: 2017.
32. Egan JJ. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax.* 2005;60(4):270-3.
33. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB et al. Prognostic Value of Desaturation during a 6-Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(9):1084-90.
34. Hallstrand TS. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2005;25(1):96-103.
35. Demirkazik FB. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanı ve Takibinde Radyolojinin Rolü. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014; 2 (3): 291-312
36. 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.
37. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N et al. Long-term Course and Prognosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the New Millennium. *Chest.* 2011;140(1):221-9.

38. Kebbe J, Abdo T. Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy. *J Thorac Dis.* 2017;9(S10):S996-1010.
39. 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.
40. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S et al. High-Resolution Computed Tomography in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Prognosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(4):488-93.
41. Chung JH, Lynch DA. The Value of a Multidisciplinary Approach to the Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonitis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Radiology, Pathology, and Clinical Correlation. *Am J Roentgenol.* 2016;206(3):463-71.
42. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV et al. Computed Tomography Findings in Pathological Usual Interstitial Pneumonia: Relationship to Survival. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(4):433-9.
43. Flaherty KR. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax.* 2003;58(2):143-8.
44. Quadrelli S, Molinari L, Ciallella L et al. Radiological versus Histopathological Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonia in the Clinical Practice: Does It Have Any Survival Difference? *Respiration.* 2010;79(1):32-7.
45. Sahin H, Brown KK, Curran-Everett D et al. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: CT Features—Comparison with Pathologic Evidence of Fibrosis and Survival. *Radiology.* 2007;244(2):591-8.
46. Lee HL, Ryu JH, Wittmer MH et al. Familial Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2005;127(6):2034-41.
47. Vij R, Noth I, Streck ME. Autoimmune-Featured Interstitial Lung Disease. *Chest.* 2011;140(5):1292-9.
48. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primer.* 2017;3(1):17074.
49. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J.* 2017;50(4):1701209.
50. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, Azathioprine, and *N*-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366(21):1968-77.

51. Wiertz IA, Wuyts WA, van Moorsel CHM et al. Unfavourable outcome of glucocorticoid treatment in suspected idiopathic pulmonary fibrosis: Prednisone treatment in possible IPF. *Respirology*. 2018;23(3):311-7.
52. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D et al. The Clinical Course of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Intern Med*. 2005;142(12_Part_1):963.
53. Lee BS, Margolin SB, Nowak RA. Pirfenidone: A Novel Pharmacological Agent That Inhibits Leiomyoma Cell Proliferation and Collagen Production. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(1):219-23.
54. Schaefer CJ, Ruhrmund DW, Pan L et al. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models. *Eur Respir Rev*. 2011;20(120):85-97.
55. Conte E, Gili E, Fagone E et al. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- β -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharm Sci*. 2014;58:13-9.
56. 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.
57. Taguchi Y, Ebina M, Hashimoto S et al. Efficacy of pirfenidone and disease severity of idiopathic pulmonary fibrosis: Extended analysis of phase III trial in Japan. *Respir Investig*. 2015;53(6):279-87.
58. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35(4):821-9.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Cottin V, Maher T. Long-term clinical and real-world experience with pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2015;24(135):58-64.
63. Robalo C. C, Campos P, Carvalho L et al. Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Rev Port Pneumol Engl Ed*. 2016;22(2):112-22.

64. Richeldi L, Costabel U, Selman M et al. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1079-87.
65. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-82.
66. Milger K, Kneidinger N, Neurohr C, Reichenberger F, Behr J. Switching to nintedanib after discontinuation of pirfenidone due to adverse events in IPF. *Eur Respir J*. 2015;46(4):1217-21.
67. Fujimoto H, Kobayashi T, Azuma A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Treatment and Prognosis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015;9(s1):179-185.
68. King CS, Nathan SD. Practical considerations in the pharmacologic treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(5):479-89.
69. Shah PL. *Essentials of Clinical Pulmonology*. 1st ed. CRC Press; Boca Raton 2018: 754.
70. Ferreira A, Garvey C, Connors G et al. Pulmonary Rehabilitation in Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2009;135(2):442-7.
71. 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.
72. Keating D, Levvey B, Kotsimbos T et al. Lung Transplantation in Pulmonary Fibrosis: Challenging Early Outcomes Counterbalanced by Surprisingly Good Outcomes Beyond 15 Years. *Transplant Proc*. 2009;41(1):289-91.
73. 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 Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):1-15.
74. 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.
75. Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *Eur Respir J*. 2015;46(2):512-20.
76. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(3):265-75.

77. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR et al. Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):636-43.
78. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed Tomography Findings in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(4):372-8.
79. Kamiya H, Panlaqui OM. Prognostic factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(5):e028226.
80. Ding J, Chen Z, Feng K. Procalcitonin-Guided Antibiotic Use in Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Int J Med Sci.* 2013;10(7):903-7.
81. Burgel PR, Contoli M, López-Campos JL. Acute Exacerbations of Pulmonary Diseases. European Respiratory Society; Sheffield: 2017.
82. 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.
83. Spagnolo P, Bonella F, Vasakova M, Kreuter M, Maher TM. Current and Future Therapies for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Pulm Ther.* 2015;1(1):1-18.
84. Ley B, Bradford WZ, Vittinghoff E et al. Predictors of Mortality Poorly Predict Common Measures of Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(6):711-8.
85. Ley B, Bradford WZ, Weycker D et al. Unified baseline and longitudinal mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1374-81.
86. 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.
87. Wells AU, Desai SR, Rubens MB et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Composite Physiologic Index Derived from Disease Extent Observed by Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(7):962-9.
88. Bois RM du, 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.
89. Mura M, Porretta MA, Bargagli E et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J.* 2012;40(1):101-9.

90. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E et al. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Intern Med.* 2012;156(10):684.
91. Dowman LM, McDonald CF, Bozinovski S et al. Greater endurance capacity and improved dyspnoea with acute oxygen supplementation in idiopathic pulmonary fibrosis patients without resting hypoxaemia: Short-term supplemental oxygen in IPF. *Respirology.* 2017;22(5):957-64.
92. Fidler L, Sitzler N, Shapera S, Shah PS. Treatment of Gastroesophageal Reflux in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2018;153(6):1405-15.
93. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med.* 1991;85:25-31.
94. 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.
95. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K et al. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Wu M, editor. *PLOS ONE.* 2016;11(3):e0151425.
96. Sherner J, Collen J, King CS, Nathan SD. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiology, diagnosis and therapeutic implications. *Curr Respir Care Rep.* 2012;1(4):233-42.
97. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2008;31(6):1357-67.
98. King CS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir Med.* 2017;5(1):72-84.
99. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J.* 2007;30(4):715-21.
100. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2007;101(10):2153-9.
101. Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y et al. Pulmonary Hypertension as a Prognostic Indicator at the Initial Evaluation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration.* 2013;85(6):456-63.
102. Nathan S, King C. Treatment of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: shortfall in efficacy or trial design? *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:75-9.

103. Cottin V. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26(4):586-93.
104. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009;136(1):10-5.
105. Sugino K, Ishida F, Kikuchi N et al. Comparison of clinical characteristics and prognostic factors of combined pulmonary fibrosis and emphysema versus idiopathic pulmonary fibrosis alone. *Respirol Carlton Vic*. 2014;19(2):239-45.
106. Kwak N, Park CM, Lee J et al. Lung cancer risk among patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respir Med*. 2014;108(3):524-30.
107. 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.
108. Koo HJ, Do KH, Lee JB, Alblushi S, Lee SM. Lung Cancer in Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(9):e0161437.
109. 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.
110. Jankowich MD, Rounds SIS. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema Syndrome. *Chest*. 2012;141(1):222-31.
111. Le Jeune I, Gribbin J, West J et al. The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Respir Med*. 2007;101(12):2534-40.
112. Brown SAW, Dobelle M, Padilla M et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(8):1041-51.
113. Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, Zeibecoglou K. Association of Malignancy With Diseases Causing Interstitial Pulmonary Changes. *Chest*. 2002;121(4):1278-89.
114. 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.
115. Sprunger DB, Olson AL, Huie TJ et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur Respir J*. 2012;39(1):125-32.

116. Hernández-Rodríguez NA, Cambrey AD, Chambers RC et al. Role of thrombin in pulmonary fibrosis. *The Lancet*. 1995;346(8982):1071-3.
117. Kubo H, Nakayama K, Yanai M et al. Anticoagulant Therapy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2005;128(3):1475-82.
118. Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(6):1804-8.
119. Lee JS, Collard HR, Raghu G et al. Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Med*. 2010;123(4):304-11.
120. Raghu G, Yang STY, Spada C et al. Sole Treatment of Acid Gastroesophageal Reflux in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2006;129(3):794-800.
121. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2013;1(5):369-76.
122. Raghu G, Crestani B, Bailes Z et al. Effect of anti-acid medication on reduction in FVC decline with nintedanib.1.5 Diffuse Parenchymal Lung Disease. *European Respiratory Society*; 2015;46:A4502.
123. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):381-9.
124. Krishnan V, McCormack MC, Mathai SC et al. Sleep quality and health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2008;134(4):693-8.
125. Mermigkis C, Stagaki E, Amfilochiou A et al. Sleep quality and associated daytime consequences in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent*. 2009;18(1):10-5.
126. Kolilekas L, Manali E, Vlami KA et al. Sleep Oxygen Desaturation Predicts Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Sleep Med*. 2013;09(06):593-601.
127. Sommerwerck U, Kleibrink BE, Kruse F et al. Predictors of obstructive sleep apnea in lung transplant recipients. *Sleep Med*. 2016;21:121-5.
128. Troy LK. Sleep disordered breathing in interstitial lung disease: A review. *World J Clin Cases*. 2014;2(12):828.

129. Pihtili A, Bingol Z, Kiyan E et al. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath*. 2013;17(4):1281-8.
130. 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.
131. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA et al. Obstructive Sleep Apnea Is Common in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2009;136(3):772-8.
132. 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.
133. Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C et al. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2010;104(7):1035-41.
134. Lee T, Park JY, Lee HY et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical characteristics and impact on survival. *Respir Med*. 2014;108(10):1549-55.
135. Zisman DA, Kawut SM. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Shot through the Heart? *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(12):1192-3.
136. Kohno N, Inoue Y, Hamada H et al. Difference in sero-diagnostic values among KL-6-associated mucins classified as cluster 9. *Int J Cancer Suppl J Int Cancer Suppl*. 1994;8:81-3.
137. Kohno N, Akiyama M, Kyoizumi S et al. Detection of soluble tumor-associated antigens in sera and effusions using novel monoclonal antibodies, KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 1988;18(3):203-16.
138. Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig*. 2012;50(1):3-13.
139. Hirasawa Y, Kohno N, Yokoyama A et al. KL-6, a human MUC1 mucin, is chemotactic for human fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;17(4):501-7.
140. Kohno N. Serum marker KL-6/MUC1 for the diagnosis and management of interstitial pneumonitis. *J Med Investig JMI*. 1999;46(3-4):151-8.
141. Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest*. 1989;96(1):68-73.

142. Kohno N, Hamada H, Fujioka S et al. Circulating antigen KL-6 and lactate dehydrogenase for monitoring irradiated patients with lung cancer. *Chest*. 1992;102(1):117-22.
143. Kohno N, Awaya Y, Oyama T et al. KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(3):637-42.
144. Inoue Y, Nishimura K, Shiode M et al. Evaluation of serum KL-6 levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Tuber Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 1995;76(3):230-3.
145. Kohno N, Yokoyama A, Hirasawa Y et al. Comparative studies of circulating KL-6, type III procollagen N-terminal peptide and type IV collagen 7S in patients with interstitial pneumonitis and alveolar pneumonia. *Respir Med*. 1997;91(9):558-61.
146. Oyama T, Kohno N, Yokoyama A et al. Detection of interstitial pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis by measuring circulating levels of KL-6, a human MUC1 mucin. *Lung*. 1997;175(6):379-85.
147. Inoue Y, Barker E, Daniloff E et al. Pulmonary epithelial cell injury and alveolar-capillary permeability in berylliosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):109-15.
148. Yokoyama A, Kohno N, Hamada H et al. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1680-4.
149. Zhang Y, Kaminski N. Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(5):441-6.
150. Yokoyama A, Kohno N, Kondo K et al. Comparative evaluation of sialylated carbohydrate antigens, KL-6, CA19-9 and SLX as serum markers for interstitial pneumonia. *Respirol Carlton Vic*. 1998;3(3):199-202.
151. Kobayashi J, Kitamura S. Serum KL-6 for the evaluation of active pneumonitis in pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 1996;109(5):1276-82.
152. Takahashi T, Munakata M, Suzuki I, Kawakami Y. Serum and bronchoalveolar fluid KL-6 levels in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(4):1294-8.
153. Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirol Carlton Vic*. 2006;11(2):164-8.

154. Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(3):378-81.
155. Wakamatsu K, Nagata N, Kumazoe H et al. Prognostic value of serial serum KL-6 measurements in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2017;55(1):16-23.
156. Ohshimo S, Ishikawa N, Horimasu Y et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2014;108(7):1031-9.
157. Guiot J, Henket M, Corhay JL, Moermans C, Louis R. Sputum biomarkers in IPF: Evidence for raised gene expression and protein level of IGFBP-2, IL-8 and MMP-7. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171344.
158. Bergantini L, Bargagli E, Cameli P et al. Serial KL-6 analysis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib. *Respir Investig*. 2019;57(3):290-1.
159. Ishii H, Kushima H, Kinoshita Y et al. The serum KL-6 levels in untreated idiopathic pulmonary fibrosis can naturally decline in association with disease progression. *Clin Respir J*. 2018;12(9):2411-8.
160. Zhang T, Shen P, Duan C, Gao L. KL-6 as an Immunological Biomarker Predicts the Severity, Progression, Acute Exacerbation, and Poor Outcomes of Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021;12:745233.
161. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):646-64.
162. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 1):1172-8.
163. 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.
164. Belkin A, Swigris JJ. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: where are we now? *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(5):474-9.
165. Prior TS, Hilberg O, Shaker SB et al. Validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease questionnaire in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):255.

166. Prior TS, Hoyer N, Shaker SB et al. Validation of the IPF-specific version of St. George's Respiratory Questionnaire. *Respir Res.* 2019;20(1):199.
167. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(6):1321-7.
168. Swigris JJ, Esser D, Conoscenti CS, Brown KK. The psychometric properties of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a literature review. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:124.
169. Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, Raghu G. Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Chest.* 1999;116(5):1175-82.
170. Verma G, Marras T, Chowdhury N, Singer L. Health-related quality of life and 6 min walk distance in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J.* 2011;18(5):283-7.
171. Glaspole IN, Chapman SA, Cooper WA et al. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: Data from the Australian IPF Registry: Health-related quality of life in IPF. *Respirology.* 2017;22(5):950-6.

6. TEŞEKKÜR

Öncelikle asistanlık eğitimi boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tezimin hazırlanması boyunca sabır gösteren ve beni yönlendiren, birlikte çalışabildiğim için onur duyduğum, teşekkürle ifade edemeyeceğim değerli hocam Prof. Dr. Funda Coşkun'a teşekkür ederim.

Asistanlık süresince tecrübesiyle yol gösteren, her zaman yanımızda bulunan Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet Karadağ'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimde bilgi ve deneyimleri ile her zaman yanımızda olan, vizitlerinden eğitim aldığımız, bir doktor gibi oluşmamızda katkı sağlayan, birlikte çalışma fırsatı elde ettiğimiz değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Ursavaş'a ve Doç. Dr. Ezgi Demirdöğen'e teşekkür ederim.

Eğitim sürecinde tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Esra Uzaslan, Doç. Dr. Aslı Görek Dilektaşlı, Doç. Dr. Dane Ediger'e teşekkür ederim.

Her zaman yanımızda olan, her bir konuda yardım göstere bilen, çalıştığımız süreçte arkadaş ola bildiğimiz değerli uzmanlarımız Özge Aydın Güçlü ve Nilüfer Aylin Acet Öztürk'e teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, beraber üzüldüğüm, beraber sevindiğim, bitmeyen çalışma saatleri, zor gece nöbetlerinde birlikte olduğum değerli eş kıdemlim Dr. Dilara Ömer Topçu, kıdemlim Dr. Ahmet Yurttaş, en sevdiğim çömezim Dr. Orkun Terzi'ye ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım hemşire, sekreter, personel, teknsiyen'lere teşekkür ederim.

Bugünlere gelmede büyük pay sahibi olan, hayatım boyunca hep yanımda olan değerli annem, babam, kardeşime, her zaman bene destek olan kayınvalide ve kayınpederime, tüm çalıştığım dönemde her zaman yanımda

olan, manevi destek sağlayan, değerli eşim ve hayat arkadaşım Durra Gasımova'ya ve en esas olarak ocuğum İlayda'ya sonsuz teşekkürler.

7. ÖZGEÇMİŞ

Bakü'de 03.09.1987 tarihinde doğdu. 1994-2004 yılları arasında Bakü'de ortaokulunu okudu. 2005-2011 yılları arasında Khazar Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdi. 2012-2015 yılları arasında Bakü'de Furkan Kliniği'nde pratisyen olarak çalıştı. 2018 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan olarak çalışmaya başladı.