



İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) ve Progresif Pulmoner Fibrozis (PPF) Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu

2023

Editör
N. Gülfer Okumuş

Editör Yardımcısı
Züleyha Bingöl



İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) ve Progresif Pulmoner Fibrozis (PPF) Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2023

Editör

N. Gülfer Okumuş

Editör Yardımcısı

Züleyha Bingöl

Yazarlar

Elif Yelda Özgün Niksarlıoğlu

Eylem Sercan Özgür

Göksel Altınışik

Gölru Polat

Haluk Türkteş

Levent Tabak

Nesrin Moğulkoç

N. Gülfer Okumuş

Oğuz Uzun

Özlem Özdemir Kumbasar

Serap Argun Barış

Züleyha Bingöl

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) ve Progresif Pulmoner Fibrozis (PPF) Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu

Editör: N. Gülfer Okumuş
Editör Yardımcısı: Züleyha Bingöl

ISBN: 978-605-72782-8-9

Yayın Tarihi: Mayıs 2023

Türk Toraks Derneği

Turan Güneş Bulvarı No: 175/19 Çankaya-Ankara
Telefon: 0312 490 40 50 - Faks: 0312 490 41 42
toraks@toraks.org.tr - www.toraks.org.tr
Yayıncı Sertifika No: 43794

Sosyal Medya

Halk Sayfası: <http://www.toraks.org.tr/>
Facebook: @hayatnefeslebaslar

BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri
Bahriye Üçok Caddesi 9/1 Beşevler, 06500 Ankara
Tel: (0312) 222 44 06 Faks: (0312) 222 44 07
www.bulustasarim.com.tr E-posta: bulus@bulustasarim.com.tr

Bu uzlaşma raporunun basım ve yayım hakları Türk Toraks Derneği'ne aittir. Türk Toraks Derneği'nin yazılı izni olmaksızın bu raporun hiçbir bölümü basılamaz, elektronik ve mekanik bir şekilde çoğaltılamaz ve kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz.



YAZARLAR

Elif Yelda Özgün Niksarlıoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Eylem Sercan Özgür

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Göksel Altınışık

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Gülru Polat

İzmir Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi

Haluk Türkteş

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Levent Tabak

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Nesrin Moğulkoç

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

N. Gülfer Okumuş

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Oğuz Uzun

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Özlem Özdemir Kumbasar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Serap Argun Barış

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Züleyha Bingöl

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri	iNSİP: İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni
ALAT: Asociacion Latinoamericana de Torax	İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis
ANA: Antinükleer antikor	JRS: Japanese Respiratory Society
ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor	KL-6: Krebsvon den lungen-6
ALT: Alanin aminotransferaz	KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
Anti-CCP: Anti-siklik sitrüllenmiş peptid	KPFA: Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem
Anti-SSA: Sjögren sendromu antikor A	LAM: Lenfanji leiomyomatozis
Anti-SSB: Sjögren sendromu antikor B	LHH: Langerhans hücreli histiositozis
Anti-Jo-1: Histidil tRNA sentetaz	LİP: Lenfositik interstisyel pnömoni
Anti-PL7: Anti-threonyl-tRNA synthetase 7	MCP-1: Monosit kemoatraktan proteini-1
Anti-PL12: Anti-threonyl-tRNA synthetase 12	MDD: Multidisipliner değerlendirme
Anti Sm: Smith antikorları	MMP: Matriks metalloproteinaz
Anti-U3RNP: Anti-fibrillarin	MUC5B: Müsin 5B promotor bölgesi
ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu	NAC: N-asetil sistein
AST: Aspartat aminotransferaz	NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni
ATS: American Thoracic Society	PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
BAL: Bronkoalveoler lavaj	PCPF: Post-COVID-19 pulmoner fibrozis
BDH: Bağ doku hastalığı	PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
BNP: Beyin natriüretik peptid	PH: Pulmoner hipertansiyon
COVID-19: Coronavirus ilişkili hastalık 2019	PPF: Progresif pulmoner fibrozis
CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı	PPFE: Plöroparankimal fibroelastozis
CRP: C-reaktif protein	RB-İAH: Respiratuvar bronşiyolitle ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
DİP: Deskuamatif interstisyel pnömoni	RF: Romatoid faktör
DLCO: Karbomonoksit difüzyon kapasitesi	RNA: Ribonükleik asit
DNA: Deoksi ribonükleik asit	SFT: Solunum fonksiyon testleri
ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu	SpO₂: Parmak ucu oksijen saturasyonu
ERS: European Respiratory Society	SPA: Sürfaktan proteinler A
ESC: European Society of Cardiology	SPC: Sürfaktan proteinler C
FEV₁: Zorlu ekspirasyon volüm birinci saniye	TBKB: Transbronşiyal kriyobiopsi
FGF: Fibroblast büyüme faktör	TERC: Telomerase ribonükleik acid component
FiO₂: Fraksiyone oksijen yüzdesi	TERT: Telomerase reverse transcriptase
FOP: Fibrozan organize pnömoni	TGF-β: Transforme edici büyüme faktör-beta
FVC: Zorlu vital kapasite	TNF-α: Tümör nekroz faktörü-alfa
GAP: Cinsiyet – yaş - fizyoloji	TOLLIP: Toll-interacting protein
GÖR: Gastro özofageal reflü	TTD: Türk Toraks Derneği
GÖRH: Gastro özofageal reflü hastalığı	UIP: Olağan interstisyel pnömoni
HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü	USOT: Uzun süreli oksijen tedavisi
HP: Hipersensitivite pnömonisi	VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü
IL: İnterlökin	VTE: Venöz tromboembolizm
İAH: İnterstisyel akciğer hastalıkları	YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
iDİP: İdiyopatik deskuamatif interstisyel pnömoni	6DYT: 6 dakika yürüme testi
İİP: İdiyopatik interstisyel pnömoniler	

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	VI
İdiyopatik pulmoner fibrozis - Epidemiyoloji	1
İdiyopatik pulmoner fibrozis - Patogenez ve risk faktörleri	3
İdiyopatik pulmoner fibrozis - Klinik ve fizik muayene bulguları	5
İdiyopatik pulmoner fibrozis - Laboratuvar incelemeleri	6
İdiyopatik pulmoner fibrozis - Tanı algoritmaları.....	9
İdiyopatik pulmoner fibrozis - Ayırıcı tanı	12
İdiyopatik pulmoner fibrozis - Tedavi	16
İdiyopatik pulmoner fibrozis - İzlem parametreleri ve prognozu belirleyen parametreler	21
İdiyopatik pulmoner fibrozis - Alevlenme.....	24
İdiyopatik pulmoner fibrozis - Komorbiditeler	28
Progresif Pulmoner Fibrozis (PPF).....	30
Post-COVID-19 Pulmoner Fibrozis.....	33
Kaynaklar	38

TABLolar

Tablo 1. İPF patogenezinde rol alan mekanizmalar ve risk faktörleri	3
Tablo 2. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografideki paternler.....	9
Tablo 3. İPF tanısı için YÇBT ve cerrahi biyopsi kombinasyonuna göre değerlendirme	10
Tablo 4. İPF ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar	13
Tablo 5. İPF ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıkların klinik özellikleri	14
Tablo 6. İPF tedavisinde pirfenidon ve nintedanib kullanımı ve yan etkileri	18
Tablo 7. İPF'de hastalık progresyonu açısından risk faktörleri.....	21
Tablo 8. İPF'de komorbiditeler.....	28
Tablo 9. Progresif pulmoner fibrozis tanımı	30
Tablo 10. Progresif masif fibrozis gelişebilen seçilmiş İAH	31
Tablo 11. PCPF risk faktörleri.....	35

ŞEKİLLER

Şekil 1. İnterstiyel akciğer hastalıkları ve idiyopatik interstiyel pnömoniler sınıflaması	1
Şekil 2. İPF şüpheli olguya tanısal yaklaşım.....	11
Şekil 3. İPF alevlenmesi tanı algoritması	25
Şekil 4. Post-COVID-19 solunumsal semptomu olan olguya yaklaşım.	34

RESİMLER

Resim 1. Tipik UIP paterni gösteren yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi.....	7
Resim 2. Olası UIP paterni gösteren akciğer yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi	7
Resim 3. Tipik UIP örneği gösteren akciğer biyopsisi. Akciğerde heterojen fibrozis	8
Resim 4. İPF ile karışabilecek önemli hastalıkların YÇBT örnekleri.....	15
Resim 5. PCPF nedeniyle takip edilen olgunun radyolojik bulguları	36

ÖNSÖZ

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), nedeni bilinmeyen, kötü prognozlu, ileri fibrozisle karakterize, kronik ve ilerleyici bir akciğer hastalığıdır. İnsidans yüzbinde 0.48-11.7, prevalans yüzbinde 1.5-35 olarak hesaplanmıştır. Türk Toraks Derneği (TTD) Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun yaptığı araştırmada İPF insidansı ülkemizde yüzbinde 5 olarak bulunmuştur. İPF ileri yaş hastalığı olup erkeklerde daha sık görülür. En sık görülen semptomlar, ilerleyici özellik gösteren dispne ve kuru öksürüktür. Sigara önemli bir risk faktörüdür.

Tipik klinik prezantasyon varlığında (>50 yaş, sinsi başlangıçlı progresif dispne ve kuru öksürük) yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT)'de tipik olağan interstisyel pnömoni (UIP) paterni ile birlikte UIP'nin diğer olası nedenleri dışlanmışsa multidisipliner bir yaklaşım içinde biyopsi olmaksızın klinik olarak İPF tanısı konulabilir.

İPF tedavisinde son yıllardaki en büyük gelişme, akciğer parankimindeki fibrozun ilerlemesini engelleyen antifibrotik ilaçların üretilmesidir. Bu hedefe yönelik ilaçlar yeni tedavi olanağı sunmakla birlikte, hastalığı tedavi etmekten çok, fonksiyonel kaybı yavaşlatarak, hastalığın kötüleşmesini yavaşlatmış ve sağkalım süresini kısmen uzatabilmiştir.

Sağkalım süresinin tanıdan sonra 3-5 yıl civarında olduğu kötü prognozlu bu hastalıkta, erken tanı önemliken, İPF tanısı genellikle geç konulmaktadır. Bu hastaların doğru tanıdan önce birçok hekim tarafından değerlendirildiği ve tanının yıllarca gecikebildiği gözlenmektedir. Hastaların çoğu İPF'den önce bronşit, astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), kalp hastalığı gibi yanlış tanılar almaktadır.

Fibrozis gelişen interstisyel akciğer hastalıkları (İAH): İPF, İPF dışı İAH ve sınıflandırılmayan İAH olarak üç gruba ayrılmaktadır. İPF, fibrozis gelişen İAH arasında en bilinen ve farkındalığı giderek artan grup olmakla birlikte; idiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni (İNSİP), hipersensitivite pnömonisi (HP), sarkoidoz gibi İPF dışı İAH'da da fibrozis gelişimi izlenmektedir. Fibrozis gelişen İAH'nın hepsinde progresyon izlenmez. İPF'nin yanısıra progresyon izlenen fibrotik İAH günlük pratiğimize girmiş bulunmaktadır. İAH arasında progresif fibrozis seyir görülme sıklığı %18-32 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle konuyla ilgili kesin bir tanımlama ve tedavi yaklaşımına ihtiyaç duyulmaktadır. Çünkü aynı İPF'de olduğu gibi progresyon gösteren fibrotik İAH'larda da tedavi konusunda gelişmeler bulunmaktadır.

Gerek İPF gerekse de progresyon gösteren İAH'larda erken tanı için farkındalığın artırılması ve tedavi yaklaşımının ulusal boyutta iyileştirilmesi için standart bir yaklaşım oluşturmak amacı ile bu uzlaşi raporu oluşturulmuştur. Bu yolla hastalıkların mortalitesi, morbiditesi ve gereksiz sağlık harcamalarının azaltılması hedeflenmiştir.

Bu uzlaşi raporunun, ülke genelinde kabul gören ve sıkça başvurulmuş bir kaynak olacağı düşünülerek, TTD Klinik Sorunlar Çalışma Grubu, İAH konusunda deneyimleri ve yayınları olan uzmanlar grubundan oluşan bir yazarlar komisyonu oluşturmuştur. Bu komisyon, geçen beş yıl içinde konuyla ilgili tüm uluslararası rehberler, yayınlar ve ülkemiz verilerini değerlendirmiş; bu verilerin kanıt ve önerileri ışığında, ülke koşullarını da dikkate alarak bu uzlaşi raporunu oluşturmuştur. Günlük pratiğinize yardımcı olması dileğiyle...

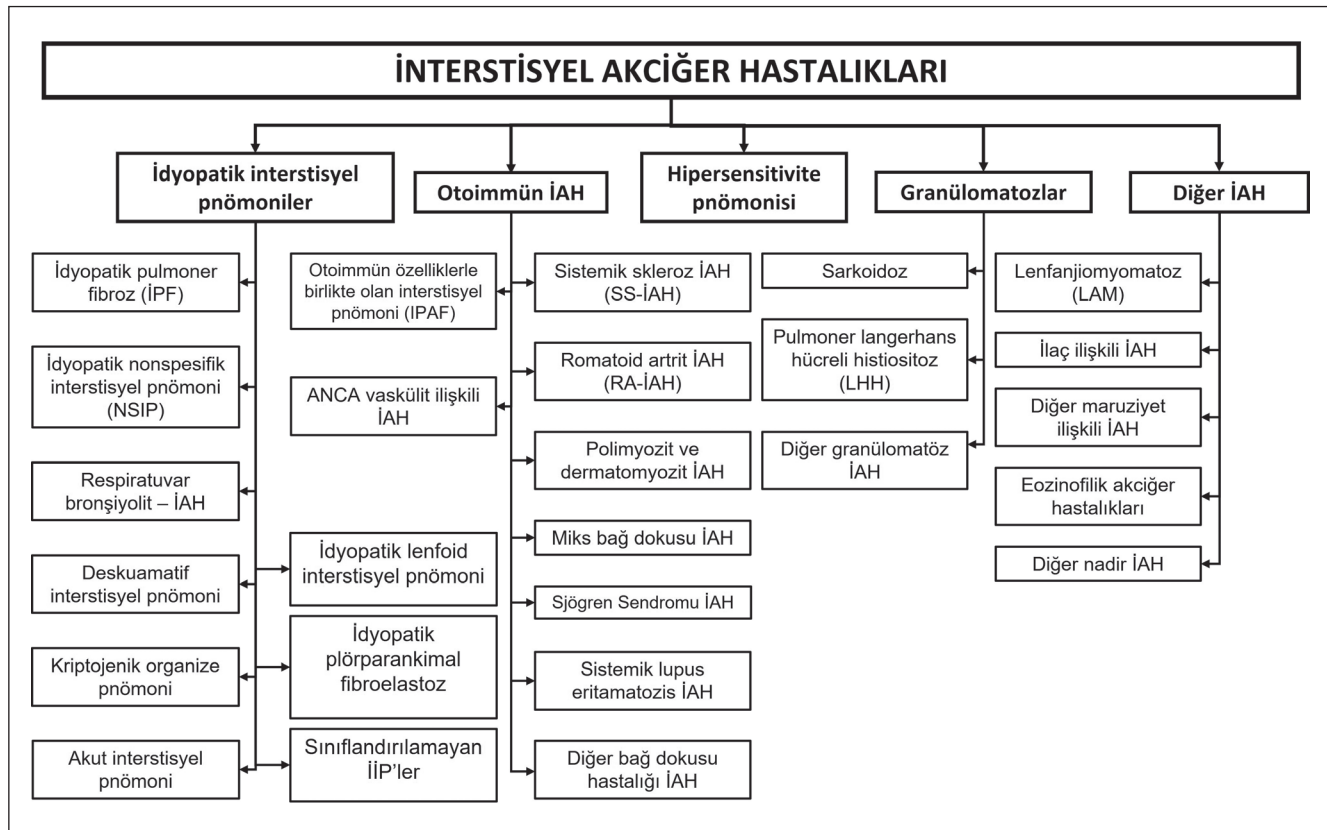
Prof. Dr. N. Gülfer Okumuş

EPİDEMİYOLOJİ

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), olağan interstisyel pnömoninin (UIP) radyolojik ve histolojik özellikleri ile ilişkili, nedeni bilinmeyen kronik, fibrozan interstisyel pnömonidir. İleri yaştaki erişkinlerde ortaya çıkar, dispne ve akciğer fonksiyonlarında ilerleyici kötüleşme ile karakterizedir ve kötü prognoza sahiptir (1). Nadir bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen son zamanlarda insidansı ve prevalansı, muhtemelen farkındalığın artması ve nüfusun yaşlanmasına bağlı olarak dünya genelinde artmaktadır (2).

İPF, idiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP) içinde en önemli grubu oluşturur (Şekil 1) (3). İİP'nin en sık ve en şiddetlisidir (4, 5). İPF, tüm interstisyel akciğer hastalığı (İAH) tanılarının %17-37'sini, ortalama %20'sini oluşturur (6). İPF insidansının evrensel olarak yılda 100.000'de 10 olduğu tahmin edilmektedir. Altıncı dekadadan itibaren daha siktir ve 50 yaşından gençlerde nadirdir. Erkeklerde

kadınlara göre daha siktir ve her ırkta ve etnik kökende görülebilir, ancak büyük olasılıkla önemli değişkenlik gösterebilir. Ulusal ve uluslararası çalışmalarda prevalans ve insidans oranlarında büyük değişkenlikler mevcuttur (7). İPF insidansının araştırıldığı ilk çalışma Coultas'ın New Mexico'da yaptığı araştırmadır (8). Ancak 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 bulunmuştur. Bu araştırmalar arasında Uzak Doğu ve Güney Amerika'da yapılan çalışmalarda en düşük insidans verileri saptanmıştır (100.000'de 0.48-1.4). Avrupa ve Kuzey Amerika kaynaklı araştırmalarda ise insidans 100.000'de 3-9 arasındadır (9). Yeterli prevalans çalışması olmamasına karşın, ortalama sağkalımın 3-5 yıl olduğu bu hastalıkta insidans verilerine göre prevalansın 100.000'de 1.5-35 arasında olması beklenbilir. Hokkaido'da yapılan 2003'ten 2007'ye kadar İPF'yi araştıran bir Japon çalışmasında, insidans diğer Uzak Doğu



Şekil 1. İnterstisyel akciğer hastalıkları ve idiyopatik interstisyel pnömoniler sınıflaması (3).

çalışmalarından biraz daha yüksek yılda 100.000'de 2.23 ve prevalans yılda 100.000'de 10 olarak bildirilmiştir (10). İtalya'da 2014-2019 yılları arasında yapılan bir çalışmada ise ortalama insidans oranı 100.000'de 9.8 olarak bulunmuş ve yıllık %6 gibi önemli bir artış eğilimi gözlenmiştir (11). Avrupa'da; her yıl 5000'den fazlası İngiltere'de olmak üzere yaklaşık 40.000 yeni vaka tanı almaktadır (12). TTD Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun yaptığı, 2007-2009 yılları arasındaki hastaların değerlendirildiği araştırmada İPF insidansı ülkemizde 100.000'de 5 bulunmuştur (13). 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. Yakın tarihte, ülkemize yakın bir coğrafyada yapılmış olan Yunanistan çalışmasında da bu hasta grubunda İPF oranı %20'dir (14). İPF oranlarındaki etnik değişkenliği araştırmak, gelecekte bir araştırma konusu olmalıdır.

İPF ileri yaş hastalığıdır. Hastaların ortalama tanı yaşı 66 olup yaşla beraber prevalansının arttığı görülmektedir. En yüksek prevalans oranları bazı çalışmalarda 65, bazılarında 75 yaşın üzerinde saptanmıştır (15, 16). TTD'nin "Olağan İnterstisyel Pnömoni-UIP" Kayıt Çalışması'nda 129 İPF tanısı almış hasta değerlendirildiğinde, yaş ortalaması 66.2 ± 8.4 yıl olarak bulunmuştur. Bu olguların sadece %4.7'si 50 yaşın altında, %82.9'u ise 60 yaşın üstündedir. Olguların %83.7'si erkek olup, erkek/kadın oranı 5.14'tür. Kadın olgular arasında hiç 50 yaşın altında hasta saptanmamıştır (17). Literatürdeki diğer çalışmalarda da, İPF hastalarının yaş ortalaması 60-80 arasında olup; erkek hasta oranı kadınlardan belirgin şekilde yüksektir (8, 12, 18-20). Amerika'da 65 yaş üstünde sağlık sisteminden yararlananlar üzerinde yapılan bir araştırmada, İPF oranlarının daha önce belirtilenden daha yüksek olduğu gözlenmiştir (prevalans 2001'de 100.000'de 202.2'den 2011'de 100.000'de 494.5'e, insidans yılda 100.000'de 93.7) (21). Bu 10 yıllık süre içinde, prevalans artarken insidans sabitlenmiştir. Diğer çalışmalarda da artan bir prevalans ve

sabit veya artan bir İPF insidansı gösterilmiştir. Çoğu çalışmada, özellikle 75 yaşından sonra erkeklerde ve artan yaşla birlikte daha yüksek prevalans ve insidans oranları olduğu sonucuna varılmıştır.

İPF, klinik olarak heterojen bir hastalıktır, ancak prognozu genel olarak kötüdür (22). Meme kanseri ve diğer birçok ciddi duruma kıyasla daha yüksek tedavi maliyetine neden olur bu nedenle hastalık yükü fazladır (23).

İPF yeterince tanınamayan ve yanlış teşhis edilen bir hastalık olduğundan, mortalite istatistiklerinde de tanı olarak gözden kaçması muhtemeldir (24). Buna rağmen İPF'den ölüm oranı, dünya çapında istikrarlı bir şekilde artmaktadır. İPF mortalitesindeki artışın nedeni; potansiyel vakaların daha iyi taranması ve yeni vaka bulunması dahil olmak üzere çeşitli faktörler olabilir. İPF ölüm oranı Avrupa'da 2014'te 28.000 ile 65.000 ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 13.000 ile 17.000 arasında belirlenmiştir (9, 24). Prevalans ve insidansda olduğu gibi, İPF mortalitesi erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir, yaşla birlikte artmaktadır ve giderek yaygınlaşmaktadır (25). Olson ve arkadaşları ABD'de 1992'den 2003'e kadar İPF mortalitesini incelemiş, yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş mortaliteyi yılda 100.000'de 50.8 olarak bildirmiş ve bu 12-yıllık dönemde mortalite %41.3 artış göstermiştir (26).

ABD'de İPF'de ölüm nedenlerini araştıran bir çalışmada en sık neden yaklaşık %60 ile solunum yetmezliği, ikinci en sık neden kardiyovasküler hastalık (%8.5) ve üçüncü sırada akciğer kanseri (%2.9) bulunmuştur (25). Japonya'nın Okinawa kentinde yapılan bir çalışmada, diğer çalışmalardan farklı olarak, ölüm nedeni olarak çok yüksek oranda (%40) İPF alevlenmesi bildirilmiştir (10).

Sonuç olarak, İPF nadir bir hastalık olarak kabul edilmek için tüm şartları karşılamaktadır, ancak diğer solunum yolu hastalıkları ile karşılaştırıldığında, eski çalışmaların heterojen metodolojiye sahip olması ve yıllar içinde olgu tanımlamalarının değişmesi gibi nedenlerle İPF epidemiyolojisini incelemek kolay değildir.

PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ

İdiyopatik pulmoner fibrozis genel olarak yaşlı erişkinlerde ortaya çıkan kronik, progresif, prognozu kötü, fibrotik bir interstisyel akciğer hastalığıdır. İPF gelişmesine neden olan kesin patofizyolojik mekanizmalar bilinmemekle birlikte, son yıllarda patogeneze ilişkin bilgiler ve anlayışımızda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

Geçmiş yıllarda inflamasyona sekonder olarak geliştiği görüşü hakim iken ve bu nedenle başta kortikosteroidler olmak üzere çok sayıda antienflamatuvar ajanın tedavide denendiği İPF’de tüm bu araştırmaların sonuçlarının olumsuz çıkması ve yeniden gözden geçirilen histopatolojik verilerden elde edilen sonuçlar hastalığın patogenezinde görüş değişikliğine gidilmesine yol açmıştır (27).

Güncel kabul gören görüş İPF’nin sürekli tekrarlayan alveol epitel hasarı sonucu fibroblastlar ve miyofibroblastlarda farklılaşmaya yol açan aktivasyondan kaynaklandığını varsaymaktadır. Farklılaşan miyofibroblastlar ve hücre dışı matriksin aşırı birikmesi anormal doku onarımını tetikleyerek dokuda skar oluşması ve geri dönüşümsüz akciğer fonksiyon kaybıyla sonuçlanır (28).

Tablo 1’de ana başlıkları ile özetlenen mekanizmalar ve risk faktörlerine maruz kalma sonucunda, genetik olarak yatkın bireylerde, bazıları bilinen ama çoğu 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 (IL)-1 ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salgılanmasına neden olur (29, 30). Salgılanan bu mediyatörler interstisyumda bulunan ya da dolaşımdan buraya göç eden başta fibroblastlar olmak üzere diğer hücreleri aktive ederek doku hasarının sürmesine neden olur. Eş zamanlı olarak transforme edici büyüme faktör-beta (TGF- β), trombosit kaynaklı büyüme faktör (PDGF), fibroblast büyüme faktör (FGF) ve vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) gibi profibrojenik moleküllerde endotelial, epitelyal ve inflamatuvar hücrelerden salgılanır. Bütün bu değişikliklerin sonucunda fibroblastların sayısı artarak, fibroblastların yüzey reseptör ekspresyonunda değişiklikler meydana gelir ve bir bölümü de miyofibroblastlara dönüşerek aktif olarak kollajen sentezler.

Kollajen sentezinin artması ve yıkımının azalması sonucunda aşırı ve anormal kollajen depolanması gerçekleşir. Yeni sentezlenen kollajen ve mezenkimal hücreler bir arada kümelenerek fibroblastik odakları oluşturur. İlerleyici kollajen depolanması, gaz değişim ünitesi ve kapiller yüzeyin normal mimarisini bozarak onarım ve rejenerasyon potansiyeli olmayan bal peteği akciğeri oluşumu ile sonuçlanır (31).

İPF’nin spesifik nedeni bilinmemekle birlikte, hastalığın gelişiminde rol aldığı düşünülen bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri arasında genetik mutasyonlar ve sigara dumanı başta olmak üzere çevresel veya mesleki maruziyetler, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, kronik mikroaspirasyon, yaşlanma, hücreler ve moleküler düzeyde meydana gelen değişiklikler sayılabilir (32, 33).

Genetik faktörlerin İPF gelişiminde önemli bir rol oynadığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Genetik varyasyonların başlıcaları surfaktan proteinler A ve C (SPA,

Tablo 1. İPF patogenezinde rol alan mekanizmalar ve risk faktörleri

Genetik yatkınlık
Telomer kısalığı
MUC5B’ye bağlı mukosilyer klirens azalması
Sürfaktan protein değişiklikleri
TOLLIP mutasyonu
Çevresel maruziyet
Sigara
Metal tozu, odun talaşı, tarım, hayvancılık,
Tekstil tozu, kum-taş-silika,
Yaşlanma
Gastroözofagial reflü; mikroaspirasyon
Epigenetik Değişiklikler
DNA metilasyonu, RNA disregülasyonu
Epitel hücre hasarı, yara iyileşme bozukluğu
Kök hücre disfonksiyonu ve tükenmesi
Fibroblast ve miyofibroblastlarda değişiklikler
Büyüme faktörleri
TGF- β 1, TNF- α MCP-1, VEGF, PDGF, IL-1, IL-6, vb.
Ekstraselüler matriks depolanması
Matriks sertleşmesi ve skar dokusu gelişimi

SPC), mûsin 5B promotor bölge (MUC5B) mutasyonları, telomer ile ilişkili değişiklikler [telomerase ribonucleic acid (RNA) component - TERC, telomerase reverse transcriptase - TERT]'dir (34). Bu mutasyonlara sadece ailevi İPF olgularında değil sporadik İPF olgularında da rastlanması genetik yatkınlık görüşünü desteklemektedir (35). Ancak tüm bu bulgulara rağmen günümüzde İPF tanısı konulan her hastada genetik tarama yapılması önerilmez, sadece ailesel İPF ve erken yaşta gelişen hastalarda Toll-interacting protein (TOLLIP) mutasyonu olanlarda N-asetilsistein kullanımı için karar vermek ya da akciğer transplantasyonuna erken refere edebilmek amacı ile genetik tarama yapmak yararlı olabilir.

Çevresel faktörler arasında sigara dumanının genetik olarak yatkın bireylerde alveol epiteline zarar vererek İPF gelişmesinde rol oynadığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (36). Ayrıca sigara içenlerde ya da daha önce sigara içme öyküsü olanlarda İPF gelişme riski hem yüksek hem de prognoz hiç sigara içmemişlere göre daha kötüdür. Sigara dışında metal tozuna, odun dumanı ya da talaşına maruz kalanlarda da İPF gelişme sıklığı artmış olarak bulunmuştur. Tarım ve hayvancılık, tekstil tozu, kum-taş ve silika maruziyetine yol açan iş kollarında da İPF sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir (37, 38).

Epidemiyolojik çalışmalarda İPF'li hastalarda gastro özofageal reflü (GÖR) prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir. Aspirasyon materyalinin pulmoner fibrozis gelişimine yol açıp açmadığı kesin olmamakla birlikte hastalık gelişimini en azından bir grup hastada olumsuz etkilediği gözlemlenmiştir (39, 40).

Yaşlanan akciğerlerin ana özellikleri arasında telomer mutasyonları, epigenetik değişiklikler, protein homeostazının kaybı, mitokondriyal işlev bozukluğu ve hücre yaşlanma yer alır. Telomer mutasyonları genellikle hücre yaşlanması için tetikleyici görevi yapan anormal deoksi ribonükleik asit (DNA) onarımı ve genom kararsızlığı ile sonuçlanır. DNA hasarına ek olarak telomer kısalması veya hasarı doku onarım fonksiyonunu bozarak p53'ü aktive ederek, mitokondriyal biyosentezi azaltarak ve hücre-

sel yaşlanma yollarını tetikleyerek fibrozisi teşvik edebilir (41).

Ek olarak yaşlanma kök-progenitor hücre yenilenmesinde işlev bozukluğuna neden olarak alveol epitel hücrelerinin yaralı-hasarlı akciğerleri tamir edemez hale getirebilir. Yaşlanan epitel hücreleri IL-6, IL-1, PDGF-β gibi proinflatuvar ve profibrotik mediatörleri salgılar. Yaşlanan fibroblastlar ise çevresel maruziyete direnmek için daha güçlü anti-apoptotik yeteneğe sahiptir ve hücre dışı matriks bileşenlerini artırabilir (42).

Sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldığında, İPF hastalarının mikrobiyotasının bileşiminde değişiklikler ve farklılıklar söz konusudur. Bu durum tekrarlayan alveoler yaralanmanın kalıcı olmasında rol oynuyor olabileceğini akla getirmektedir (43). İPF hastalarının akciğerlerindeki immün bozukluklar, inflamatuvar ve fibrotik mediatörler bakteriyel yük ile ilişkilidir. Bu nedenle virüsler, mantarlar ve bakteriler İPF'nin patogeneğinde potansiyel zararlı rol oynarlar (44). Ek olarak İPF'li hastaların alveol epitel hücrelerinde Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs ve insan herpes virüslerinin gösterilmiş olması, viral enfeksiyonlar ile artan İPF riski arasında bir bağlantı olduğu görüşünü destekler. Çalışmaların çoğunda adı geçen bu virüslerin kontrollerle kıyaslandığında İPF'li hastaların dokularında daha yüksek oranlarda saptanmış olmasına karşın bunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (45, 46). Viral enfeksiyonların nasıl İPF gelişmesine yol açtığı mekanizması tam olarak ortaya konulmasa da araştırmalar bunun epitelyal-mezenkimal geçişin aktive edilmesi, TGF-β ekspresyonu artışı ve epigenetik yeniden programlanmanın indüksiyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (46).

Özet olarak İPF patogeneğinde genetik varyasyonlar, epigenetik değişiklikler, başta sigara dumanı olmak üzere çevresel etkenler, yaşlanma ile ortaya çıkan hücresel değişiklikler ve mikrobiyotadaki değişiklikler rol oynar. Hastalığın seyri, hastalığın fenotipleri ve tedaviye yanıtları da farklı patogenetik mekanizmalara göre belirlenir (34, 42, 47-49).

İPF - KLİNİK VE FİZİK MUAYENE BULGULARI

İdiyopatik pulmoner fibrozis kronik, ilerleyici, fibrotik bir akciğer hastalığıdır. Kötü prognozludur. Sağkalım süresi genellikle tanıdan sonra 3-5 yıl civarındır. Kötü prognozlu bu hastalıkta erken tanı önemlidir. Oysa İPF tanısı genellikle gecikmektedir. İPF'li hastaların doğru tanıdan önce birçok hekim tarafından görüldüğü, hastaların tanısının yıllarca gecikebildiği gözlenmiştir (50, 51). Hastaların çoğu tanıdan önce bronşit, astım, KOAH, kalp hastalığı gibi yanlış tanıları alırken; hastaların %38'inin fibrozis tanısından önce en az 3 doktor tarafından görüldüğü bildirilmiştir (51). İPF tanısındaki bir yıllık gecikme, progressyonsuz sağkalım, yaşam kalitesi ve hastaneye yatış oranlarını olumsuz etkilemektedir (52).

Genel olarak ileri yaş erişkin hastada ilerleyici nefes darlığı ile ortaya çıkar. Efor dispnesi en belirgin yakınmadır. Efor dispnesi ile başvuran 50 yaş üzeri olgularda mutlaka İPF akla gelmelidir. Olgu 60 yaş üzerindeyse İPF tanısının çıkma olasılığı daha da yüksektir. Nefes darlığı genellikle sinsi bir şekilde ortaya çıkar ve ilerler; hastalar sıklıkla 6 ay veya daha uzun bir sürede giderek artan nefes darlığından yakınırlar. Öksürük sık görülen ve çok rahatsız edici düzeylerde olabilen bir yakınma iken, olguların %80'den fazlası inatçı, öksürük kesici ilaçlara yanıt vermeyen, kuru öksürükten rahatsızdır (1, 50, 53, 54). TURK-UIP çalışmasında da İPF tanılı olgularda en sık görülen semptomlar dispne (%85.3) ve öksürük (%80) olarak saptanmıştır (17).

Bazen hastaların ilk başvurusu İPF alevlenmesi tablosu ile olur; hasta günler veya haftalar içinde ortaya çıkan solunum sıkıntısı tanımlarken, bu duruma ateş ve influenza benzeri belirtiler de eşlik edebilir. Hasta bu tablo ile başvurduğunda İPF alevlenmesinin diğer akut İAH ile ayrımının yapılması çok önemlidir (55).

Olguların büyük kısmının sigara öyküsü vardır. Çoğu 20 paket-yıl veya daha fazla sigara içmiştir. TURK-UIP çalışmasında olguların büyük çoğunluğu (%84.7) eskiden sigara içmiştir (17). İPF'li olguların GÖR ile uyumlu yakınmaları da olabilir (50, 51, 53). TURK-UIP çalışmasında GÖR ile uyumlu yakınmaları olan hastaların oranı %8 olarak bulunmuştur (17).

İPF akciğere sınırlı bir hastalık olduğu için ateş ve diğer sistemlerle ilgili yakınmalar beklenmez. Hastanın öyküsü alınırken altta yatan bağ doku hastalığı (BDH), ilaca bağlı

akciğer toksisitesi, fibrotik HP gibi olasılıkların dışlanmasına yönelik sorgulama yapılması gerekir. Tüm sistemlere ait ayrıntılı bir sorgulama yapılırken sigara kullanımı, çevresel ve mesleki etkilenmeler (inorganik, organik tozlar, kimyasal ajanlar), ilaç öyküsü (örneğin amiodaron, nitrofurantoin, bleomisin vb.), kapsamlı aile öyküsü alınmalıdır. Hastanın sistemik belirtilerinin olması İPF dışı olasılıkları destekler (50, 54, 55). Saçların erken beyazlaşması, kemik iliği yetmezliği ve karaciğer sirozu telomer patolojilerini ve ailesel pulmoner fibrozisi düşündürmeli; el, deri, kas, eklem sorunları altta yatan BDH'yi akla getirmelidir (55). TURK-UIP çalışma verilerine göre İPF ön tanısıyla tetkik edilen olguların %4.8'sinde (16/336) BDH saptanmıştır (17). İPF'de hemoptizi beklenmez. Hemoptizi olması eklenen akciğer kanseri, pnömoni, pulmoner emboli gibi komplikasyonları düşündürmelidir (56).

Fizik incelemede her iki hemitoraksta tabanlarda ince raller-velkro raller duyulur. Velkro raller daha belirtilerin çıkmadığı dönemde bile saptanabilir. Bu nedenle erken tanıda çok değerlidir. Bir çalışmada velkro ral duyulması UIP saptanması ile bağlantılı bulunmuştur (31, 56, 57). TURK-UIP çalışmasında da velkro ral duyulma oranı oldukça yüksektir (%92) (17). Çomak parmak İPF'de sıkıdır; %30-60 gibi oranlar bildirilmektedir (31, 56). TURK-UIP çalışmasında çomak parmak saptanma oranı %38.7'dir (17). Altta yatan BDH gibi nedenlerin dışlanması için tüm sistemlerin, eklemlerin ayrıntılı değerlendirilmesi, deri bulgularının araştırılması önemlidir (54, 56). Ağır, hipoksemik İPF olgularında pulmoner hipertansiyon (PH), sağ kalp yetmezliği gelişebilir. Bu olgularda pretibial ödem, hepatomegali, boyun ven dolgunluğu gibi sağ kalp yetmezliğinin periferik muayene bulguları saptanır (31).

Özet olarak İPF tanısı için klinik değerlendirme önemlidir. İPF tanısı yaklaşımına klinik olasılığı katmak için öneriler geliştirilmiştir. Bu önerilere göre hasta yaşının 60'ın üzerinde olması, hastanın erkek olması, hastanın sigara içiyor veya içip bırakmış olması İPF olasılığını artırırken, yaşın 50'nin altında olması, hastanın kadın olması olasılığı azaltmaktadır. Fizik incelemede velkro raller ve çomak parmak İPF olasılığını artırırken, squak varlığı olasılığı azaltmaktadır. HP yapabilecek etkenlere maruz kalmak veya otoimmün hastalık düşündürecek belirti ve bulguların varlığı hastanın İPF olma olasılığını azaltmaktadır (58).

İPF - LABORATUVAR İNCELEMELERİ

İdiyopatik pulmoner fibrozisde, laboratuvar testleri genellikle BDH ayırıcı tanısını yapmaya yöneliktir. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile birlikte bağ dokusu antikorlarından romatoid faktör (RF), anti-nükleer antikor (ANA) ve anti-siklik sitrüllemiş peptid antikorları (anti-CCP) rutin olarak bakılmalıdır. İPF'li hastaların yaklaşık %20'sinde ANA düşük titrelerde pozitif olabilir. Eğer BDH düşündürülen klinik bulgular varsa, ya da ANA yüksek titrede pozitif ise ayrıntılı antikor incelemesi yapılmalıdır. Bu amaçla mikst BDH için anti-U1 ribonükleoprotein antikorları, Sjögren sendromu için, Sjögren sendromu antikorları A ve B (anti-SSA ve anti-SSB), sistemik lupus eritematozis için Smith antikorları (anti-Sm), çift sarmal DNA, idiyopatik inflamatuvar miyopatiler için histidil tRNA sentetaz (anti-Jo-1), anti-threonyl-tRNA synthetase 7 (anti-PL7), anti-threonyl-tRNA synthetase 12 (anti-PL12), sistemik skleroz için anti-sentromer, antitopoizomeraz ve anti-fibrillerin (anti-U3R-NP), vaskülitler için ise anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA)'lar bakılmalıdır (53, 59).

İPF'de biyobelirteçler

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 yürütülmesine rağmen henüz rutin klinik pratikte uygulanabilecek bir biyobelirteç belirlenmemiştir. Matriks metalloproteinaz (özellikle MMP-7 ve MMP-1), sülfaktan protein A ve D, endotelin-1, Krebsvon den lungen-6 (KL-6) antijen yakın gelecekte kullanılabilecek biyobelirteçler olarak görülmektedir (60-62).

Radyoloji

Rutin postero-anterior akciğer grafisinde akciğer volümleri azalmıştır, özellikle tabanlarda ve periferde retiküler interstisyel gölgelenmeler mevcuttur. İPF kuşkusu olan her hastada akciğerin yüksek çözünürlüklü tomografisi (YÇBT) çekilmelidir. İPF'de görülen tomografik bulgulara UIP paterni denir ve dört alt grupta incelenir (1).

1- Kesin UIP paterni:

Kesin UIP paterninde fibrozis ağırlıklı olarak bazallerde ve subplevral bölgelerdedir. Sıklıkla fibrozis heterojendir ve fibrozisin yanı sıra sağlam akciğer alanları da görülür. Fibrozis her iki akciğerde asimetrik olabilir. Minimal buzlu cam ve pulmoner ossifikasyonlar görülebilir. Kesin UIP için bal peteği görünümü karakteristiktir. Birlikte traksiyon bronşektazi/bronşiolektazileri, ince retikülasyonlar, interlobuler septal kalınlaşmalar da görülebilir (Resim 1). Tomografide kesin UIP paterni olan hastalarda radyolojik-histopatolojik UIP ile uyum %90'ların üzerindedir.

2- Olası UIP paterni:

Bal peteği görülmez, ancak kesin UIP'nin yukarıda belirtilen diğer özelliklerini taşır. Tomografide olası UIP paterni olan hastalarda radyolojik-histopatolojik UIP ile uyum %70-90'dır (Resim 2).

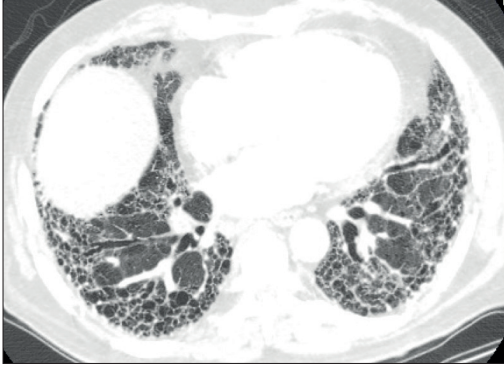
Yapılan çalışmalarda tomografide kesin ve olası UIP paterni ile histopatolojik UIP paterni arasında uyum oldukça yüksek bulunmuştur. Bu nedenle klinik bulgular uyumlu ise (erkek hasta, ileri yaş, sigara öyküsü, velkro ralleri gibi) kesin ve olası UIP görünümü olan hastalarda akciğer biyopsisine gerek olmaksızın sadece tomografik bulgular ile İPF tanısı konulabilir (63, 64).

3- UIP için belirsiz bulgular:

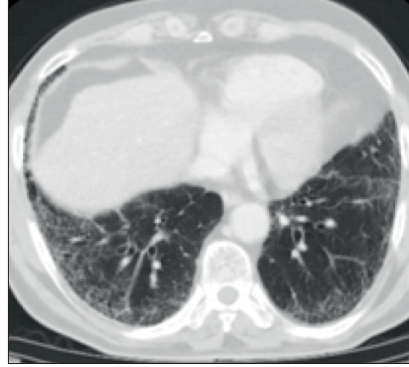
Akciğer fibrozisi subplevral yoğunluk göstermeksizin tüm akciğerlerde yaygın görülür ve spesifik bir tanı için özel bir bulgu yoktur

4- Diğer İAH'nı düşündürülen bulguların varlığı

- Ağırlıklı olarak orta ve üst zon tutulumu (fibrotik HP, sarkoidoz, BDH)
- Peribronkovasküler tutulum, subplevral alan korunmuş (nonspesifik interstisyel pnömoni - NSİP)
- Perilenfatik tutulum (sarkoidoz)
- Korunmuş subplevral alanlar (NSİP)
- Yaygın buzlu cam görünümü (HP, respiratuvar bronşiolitle ilişkili interstisyel akciğer hastalığı-RB-İAH, ilaç toksisitesi, alevlenme)
- Yaygın mikronodüller (HP, RB-İAH, sarkoidoz)
- Kistik lezyonlar (lenfanjiyomiyomatozis-LAM, lenfositik interstisyel pnömoni-LİP, deskuamatif



Resim 1. Tipik UIP paterni gösteren YÇBT. Subplevral ağırlıklı retikülasyonlar, traksiyon bronşektazileri ve bal peteği görünümü.



Resim 2. Olası UIP paterni gösteren akciğer YÇBT. Akciğerin bazallerinde, subplevral ağırlıklı retikülasyonlar, traksiyon bronşektazileri mevcut, ancak bal peteği yok. (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD. arşivi).

interstisyel pnömoni-DİP, Langerhans hücreli histiositozis-LHH)

- h. Yaygın mozaik atenüasyon ve hava hapsi (HP)
- i. Konsolidasyon ve bronkopnömoni
- j. Dilate özofagus, plevral plak

UIP paterni İPF dışında fibrotik HP, BDH ile ilişkili interstisyel pnömoniler, asbest maruziyeti gibi diğer kronik fibrotik İAH'da da görülebilir. Bu nedenle tomografide UIP paterni olan bir hastada ancak tüm diğer nedenler dışlandıktan sonra İPF tanısı konulur.

İPF'de bronkoalveoler lavaj (BAL) bulgularının tanısal değeri yoktur; nötrofil ve eozinofil artışı (ataklarda ve genellikle eozinofil sayısı <%10) olabilir (64, 65). BAL İPF'nin fibrotik HP'den ayrılmasında faydalıdır. BAL'da lenfosit yüzdesi >%20 olması durumunda HP'den şüphelenilmelidir (66).

İPF'nin doku tanısı için bronkoskopik transbronşiyal akciğer biyopsisi hastalığın yamalı tutulum göstermesi sebebiyle genellikle yeterli olmaz. Son yıllarda kriyobiyopsi ile transbronşiyal biyopsinin yetersizliği aşılmaya çalışılmıştır. Kriyobiyopsi ile daha büyük örnek alınarak, daha az artefakt ile tanı şansının artmasına rağmen; kanama riski (%78'lere varan) ve pnömotoraks (%22'lere varan) gibi komplikasyonların da arttığı gösterilmiştir (66-68). Güncellenen American Thoracic Society/European Respiratory

Society/Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Association (ATS/ERS/JRS/ALAT) 2022 Rehberinde İPF tanı algoritmasında, YÇBT'de belirsiz tipte İAH paterni olan olgularda histopatolojik tanı elde etmek amacıyla cerrahi biyopsiye alternatif olarak deneyimli merkezlerde transbronşiyal kriyobiyopsi yapılabileceği koşullu olarak tavsiye edilmiştir (1). Bu nedenle işlemin deneyimli uzmanlarca ve komplikasyonlara müdahale etme olanaklarının bulunduğu merkezlerde yapılması gerekmektedir. İPF tanısı için biyopsiye gerek duyuluyor ise altın standart yöntem, torakoskopik veya torakotomi ile cerrahi biyopsidir (53). Biyopsi kararı verirken kesin tanı elde etmekle kazanılacak yararın cerrahi girişimle alınacak riskten fazla olmasına dikkat edilmelidir.

Histopatoloji

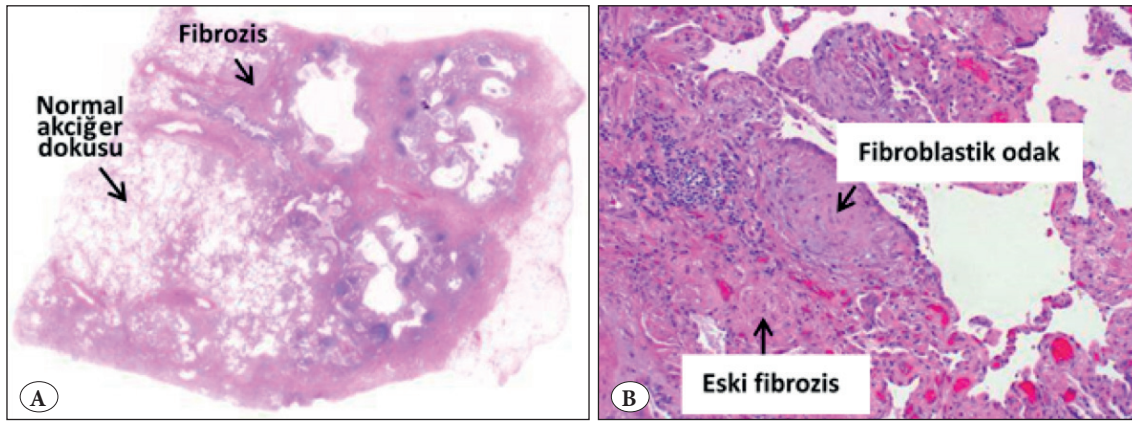
Klinik bulgular ve YÇBT bulguları ile kesin ve olası UIP paterni olan hastalar multidisipliner konseyde tartışılarak biyopsiye gerek olmadan İPF tanısı alabilir. Ancak tomografi UIP için belirsiz ise ve tüm diğer klinik bulgular ile tanı konulamamış ise akciğer biyopsisine gerek vardır. Son yıllarda tanı için akciğer biyopsi oranları önceki yıllara göre azalmıştır.

Cerrahi biyopsiler genellikle video torakoskopi aracılığı ile orta lob ve lingula dışındaki birkaç lobdan alınmalıdır. UIP histopatolojik görüntüsü aşağıdaki bulguları içerir (Resim 3) (1).

- 1- Akciğer yapısını bozan yama tarzında yoğun fibrozisin varlığı.
- 2- Fibrozisin özellikle subplevral ve paraseptal bölgelerde olması
- 3- Fibroblastik odakların varlığı
- 4- Diğer tanıları düşündürecek granülom, hyalen membran, organize pnömoni, hava yolu merkezli fibrozis ve

yoğun inflamasyon gibi spesifik bulguların olmaması gerekir. Bu bulgular var ise histopatolojik görüntü için UIP değil denilebilir.

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



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

İPF – TANI ALGORİTMALARI

İdiyopatik pulmoner fibrozis, İİP'nin en sık görülen alt türüdür (1). İPF'yi diğer İİP'den anamnez, fizik muayene, radyolojik bulgular, laboratuvar tetkikleri ve patolojik özelliklerine göre ayırt etmek mümkündür (8, 18, 69). İPF tanısı için aşağıdaki basamaklar uygulanmalıdır.

- Hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile etiyolojisi belirlenebilen İAH dışlanmalıdır.

İPF düşünülen bir olgunun değerlendirilmesinde ilk aşama ayrıntılı bir öykü alınmasıdır. Hastalığının ortaya çıkış şekli ve gelişme hızı, hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara öyküsü, aile öyküsü, önceden aldığı tanılar (BDH), romatolojik hastalığı düşündürülen semptomlar, kullandığı ilaçlar, radyoterapi, çevresel ve mesleki maruziyetler (asbest, silika), hobiler, hayvan besleyip beslemediği sorulmalıdır (70). İPF ile karışabilecek olası diğer nedenler dışlanmalıdır.

- Solunum fonksiyon testleri (SFT) ile solunumsal bozukluğun ortaya koyulması ve hastalık ağırlığının saptanması gerekir.

İPF olgularına rutin olarak spirometri, akciğer volümleri, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), istirahat ve egzersizde saturasyon değerlendirmesi yapılmalıdır.

SFT'de zorlu vital kapasite (FVC) ve zorlu ekspirasyon volümü birinci saniye (FEV_1) düşük, FEV_1/FVC normal ya da hafif yüksek, total akciğer kapasitesi düşük, rezidüel volüm normal veya hafif düşük olarak saptanır (restriktif patern). DLCO hastaların çoğunda düşer ve hastalarda solunum fonksiyonunu değerlendirmede en duyarlı testtir. Eşlik eden amfizemi olan hastalarda obstrüksiyon, interstisyum ve vasküler tutulumun göstergesi olarak da DLCO belirgin azalır ancak amfizem varlığı İPF'li hastalarda vital kapasitedeki düşmeyi maskeleyebilir (71). Altı dakika yürüme testi ya da kardiyopulmoner egzersiz testleri de hastalığın seyrinin veya tedaviye yanıtın izlenmesinde yararlı olabilir (72-74).

- Tanı aşamasında ilk radyolojik inceleme akciğer grafisi olmalıdır; ancak hastalığın yorumlanmasında en değerli görüntüleme yöntemi YÇBT'dir.

Akciğer grafisi hastalığa spesifik olmayıp İPF tanısı için YÇBT çekilmelidir (1, 75). Güncellenen ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 Tanı ve Tedavi Rehberinde YÇBT bulguları 4 kategoriye ayrılmıştır. Bu kategoriler tipik UIP paterni, olası UIP paterni, belirsiz UIP paterni ve alternatif tanı paterni olarak tanımlanmıştır (1) (Tablo 2).

İPF'de YÇBT'de beklenen tipik UIP paterni; bilateral alt zonlarda periferik retiküler gölgeler, interlobuler sep-

Tablo 2. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografideki paternler

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

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

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

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

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

tal kalınlaşmalar, traksiyon bronşiektazileri ve sıralı bal peteğinden oluşur. UIP tanısı koyabilmek için bal peteğini göstermek gerekli olsa da İPF’de her zaman bal peteği saptanmayabilir (76, 77). Nadiren UIP ile birlikte az miktarda buzlu cam opasiteleri de olabilir (78). Bal peteği hariç diğer bulguların varlığında olası UIP paterninden bahsedilir.

YÇBT’de lezyonlar ağırlıklı olarak üst loblarda veya peribronkovasküler olarak yerleştiğinde, buzlu cam görünümün retiküler görünümünden daha hakim olduğunda, mikronodüller, plevral sıvı veya yaygın lenf nodları varlığında İPF için atipik bulgular olarak değerlendirilir (1).

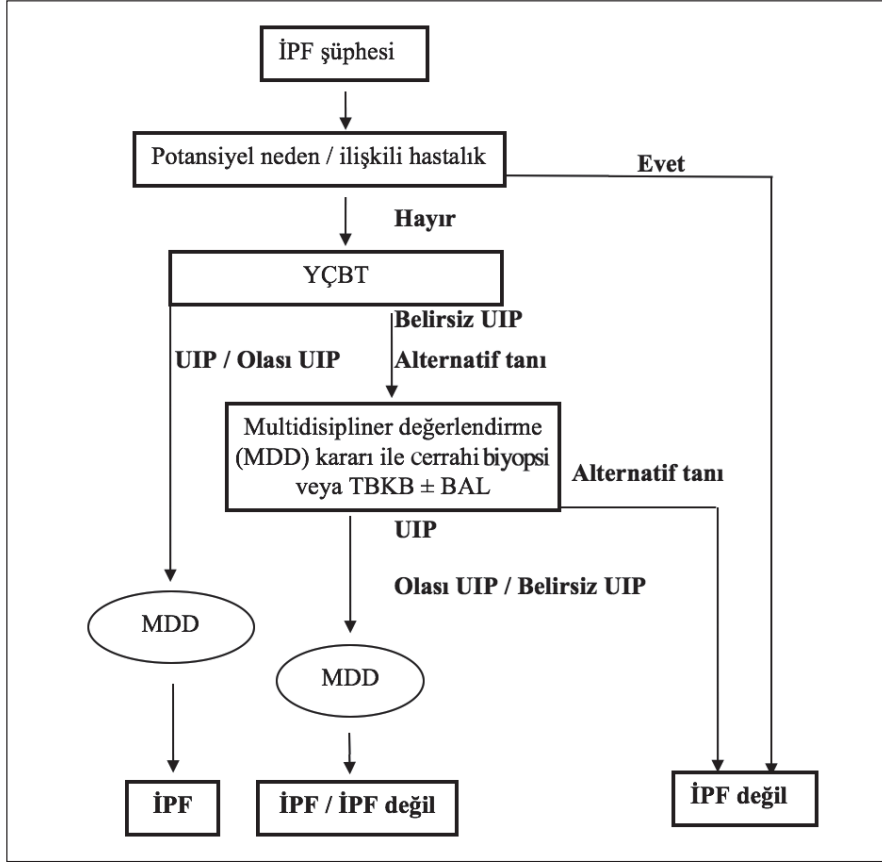
- İPF tanısını kesinleştirmek için multidisipliner olarak klinik, radyolojik ve patolojik değerlendirme yapılmalıdır.

İPF tanısı için öncelikle nedeni bilinen İAH’nın dışlanması ve YÇBT’de kesin ya da olası UIP paterni olması veya herhangi bir YÇBT tutulumu ile birlikte biyopside tipik UIP paterninin varlığı gerekmektedir (Tablo 3). Tipik ya da olası UIP paterni ile birlikte hastalık ile uyumlu klinik bulguların varlığında multidisipliner yaklaşımla İPF tanısı konulabilir (Şekil 2) (75, 78-87). Diğer taraftan patolo-

jik olarak kesin UIP tanısı konulmuş olguların %30’unda YÇBT bulguları İPF dışı bir tanı ile uyumlu olabilir (83). YÇBT’de UIP ve olası UIP paterni olan hastaların benzer hastalık davranışı ve klinik seyir gösterdiğine dair artan kanıtlar mevcuttur (88-90). Ancak olası UIP paterni olan olguların daha genç olmaları, sürvilerinin daha iyi olması ve fibrotik HP gibi ayırıcı tanıya giren hastalıklarla örtüşme olasılığının daha yüksek olması nedeniyle güncel ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 rehberinde de bu iki kategorinin ayrı olarak kalmasına karar verilmiştir (77, 88, 91). Her ne kadar YÇBT’de tipik ve olası UIP paterni iki ayrı kategoride değerlendiriliyor olsa da tanı yaklaşımında olası UIP paterni olan olgulara da tıpkı tipik UIP paterni olan olgulardaki gibi histopatolojik doğrulama gerekmez (Şekil 2). Tipik klinik prezantasyonu olan olgularda (>50 yaşta, progresif dispne ve öksürük) YÇBT’de tipik veya olası UIP paterni varlığında UIP’nin diğer olası nedenleri dışlanmışsa multidisipliner bir yaklaşım ile biyopsi olmaksızın klinik - radyolojik olarak İPF tanısı konulabilir (63, 64, 83, 92). YÇBT bulguları belirsiz olan veya İPF için atipik olan olgularda ya da atipik klinik özellikleri; genç yaş (<50 yaş), çevresel veya mesleki maruziyet olmaması, dispne yokluğu, SFT’nin normal olması, bronkoalveoler lavaj (BAL)’da lenfositoz olması durumunda kesin

Tablo 3. İPF tanısı için YÇBT ve cerrahi biyopsi kombinasyonuna göre değerlendirme

YÇBT Paterni	Biyopsi Paterni	İPF tanısı
UIP	UIP	} EVET
	Olası UIP	
	Belirsiz UIP	
	Alternatif tanı	HAYIR
OLASI UIP	UIP	} EVET
	Olası UIP	
	Belirsiz UIP	
	Alternatif tanı	HAYIR
Belirsiz UIP	UIP	EVET
	Olası UIP	OLASI
	Belirsiz	BELİRSİZ
	Alternatif tanı	HAYIR
UIP ile uyumsuz	UIP	OLASI
	Olası UIP	BELİRSİZ
	Belirsiz UIP	} HAYIR
	Alternatif tanı	



Şekil 2. İPF şüpheli olguya tanısal yaklaşım*

*ATS/ERS/JRS/ALAT İPF / PPF Tanı ve Tedavi Rehberinden 10 nolu şekilden uyarlanmıştır (1)

tanı için biyopsi gerekir (1, 81, 92). Güncellenen ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 Rehberinde, YÇBT’de belirsiz tipte İAH paterni olan olgularda histopatolojik tanı elde etmek amacıyla altın standart olan cerrahi biyopsiye alternatif olarak deneyimli merkezlerde transbronşiyal kriyobiopsi yapılabileceği koşullu olarak tavsiye edilmiştir (1). Belirsiz tipte İAH olan olgularda TBKB’yi değerlendiren 5’i prospektif olmak üzere 40 çalışmanın sistematik derlemesinde; TBKB’nin tanısal verimi %79, örnek sayısı üç ya da daha fazla olduğunda %85 saptanmıştır (93). TBKB için bildirilen komplikasyonlar %9 pnömotoraks ve %30 herhangi bir kanamadır (93). Şiddetli kanama, prosedüre bağlı ölüm, alevlenmeler, solunum yolu enfeksiyonları ve kalıcı hava kaçağı nadirdir. Biyopsi kararı verirken kesin tanı elde etmekle kazanılacak yararın cerrahi girişimle alınacak riskten fazla olmasına dikkat edilmelidir. Ciddi fizyolojik bozukluğu olan veya eşlik eden ciddi komorbiditeleri olan olgularda kriyobiopsi ya da cerrahi biyopsi

riskinin tanı elde etmenin getireceği yarardan fazla olacağı unutulmamalıdır (1, 92-95). Şiddetli akciğer işlev bozukluğu (FVC <%50 tahmin edilen, DLCO <%35), orta veya şiddetli PH (tahmini sistolik pulmoner arter basıncı >40mmHg), düzeltilemez kanama riski ve/veya önemli hipoksemi (parsiyel arteriyel oksijen basıncı - PaO₂ <55–60 mmHg) göreceli kontrendikasyonlar olarak kabul edilir. Bu kriterler cerrahi biyopsi için de kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir (96-98).

Cerrahi ya da transbronşiyal akciğer biyopsi dokusunda transkriptome RNA dizilimini araştıran makine öğrenimi ile geliştirilmiş genomik sınıflandırıcı test ile UIP paternini diğer paternlerden ayırtetmek amaçlanmıştır. Bu konuda güncel çalışmalar mevcuttur ancak rutin kullanımını önerecek yeterli veri yoktur (99-104). Mevcut çalışmaların kanıt kalitesi düşük olduğu için 2022 rehberinde genomik sınıflandırıcı test kullanımı ile ilgili lehte ya da alehte öneri yapılamamıştır.

İPF - AYIRICI TANI

İdiyopatik pulmoner fibrozis, UIP histopatolojik paterni ile seyreden nedeni bilinmeyen spesifik bir kronik interstisyel pnömonidir. YÇBT İPF tanısı koyabilmek için olmazsa olmaz tanı yöntemidir. Birkaç çalışmada YÇBT'nin UIP tanısında pozitif prediktif değerinin %90 ile 100 arasında olduğu gösterilmiştir (53). YÇBT'de "bal peteği" görünümü İPF kesin tanısı için en önemli özelliktir. Bununla birlikte UIP İPF'ye spesifik bir durum değildir. İPF tanısı koyabilmek için tipik YÇBT bulguları ile birlikte UIP paterni yapabilecek diğer otoimmün hastalıklar, ilaçlar, mesleki ve çevresel nedenlerin dışlanması gerekmektedir. Bu nedenle İPF ayırıcı tanısında diğer İİP ile birlikte ilaçlar, çevresel ve mesleki nedenler düşünülmelidir (Tablo 4). Tablo 5'de İPF ayırıcı tanısında düşünülen hastalıkların ayırt edici klinik ve radyolojik bulguları görülmektedir. Resim 4'de de İPF ile karışabilecek önemli hastalıkların YÇBT örnekleri görülmektedir.

İPF dışı diğer İİP:

Akut interstisyel pnömoni: Akut klinik prezantasyonu, radyolojik olarak iki taraflı yama tarzında buzlu-cam opasitelerle birlikte yaygın konsolidasyonların bulunması ile İPF'den kolaylıkla ayırt edilebilir. Uzun dönemde sağ kalan hastalarda bronkovasküler yapılarda distorsiyon ve bronşektazi görülür.

Kriptojenik organize pnömoni: Subakut (3-8hf) süreli öksürük ve nefes darlığı, YÇBT'de yama tarzında, çoğunlukla gezici subplevral ve peribronşiyal infiltrasyonların eşlik ettiği buzlu-cam opasiteleri görülür. Hastalık idiyopatik olabileceği gibi ilaçlar, BDH ve çevresel nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Bu durumda "organize pnömoni"-den bahsedilir. Hastalıkta çoğu zaman kortikosteroid tedavisine çok iyi yanıt ile tam klinik ve radyolojik iyileşme görülmesine rağmen nüksler sık olarak görülür. Küçük bir grup hasta progresif interstisyel fibrozise ilerleyebilir (5).

Respiratuvar bronşiyolit ile ilişkili İAH: Sigara içenlerde görülür. Tipik YÇBT bulguları buzlu-cam opasiteleri ile birlikte sentriasiner nodüllerin görülmesidir. Hastalığın seyri değişken olup, çoğu hastada sigara bırakılması ile klinik bulgular gerilerken, bir bölümünde sigara bırakılmasına rağmen progresif fibrozise ilerleyebilir (105).

Deskuamatif interstisyel pnömoni: RB-İAH hastalığına benzer şekilde sigara ile ilişkili İAH arasında yer alır ve YÇBT'de özellikle bazal bölgelerde yamasal tarzda tutulumun olduğu buzlu-cam opasiteleri ve retiküler opasiteler görülür. Hastalığın prognozu sigaranın bırakılması ve kortikosteroid tedavisi ile oldukça iyidir (105).

Lenfositik interstisyel pnömoni: Daha çok kadınlarda görülür. Çoğu zaman Sjögren Sendromu ve diğer otoimmün hastalıklar ile ilişkilendirilen bir hastalıktır. Bununla birlikte idiyopatik olarak da görülebilir. Ağırlıklı YÇBT bulguları buzlu-cam opasiteler, ince cidarlı perivasküler kist formasyonu ve bal peteği görünümüdür (106).

Nonspesifik interstisyel pnömoni: İİP içinde İPF ile en çok karışabilecek hastalıktır. NSİP idiyopatik olabileceği gibi başta BDH, ilaç reaksiyonları ve HP gibi birçok duruma eşlik edebilir. İdiyopatik NSİP (iNSİP)'nin farklılaşmamış BDH'nin bir komponenti ve otoimmün olduğu düşünülmektedir (107, 108). NSİP'de YÇBT'de difüz buzlu-cam, retiküler patern ve traksiyon bronşektazileri her iki akciğerin bazal bölgelerinde görülür. Bal peteği başlangıçta ya yoktur ya da azdır, ancak hastalığın ilerleyen dönemlerinde bal peteği yaygınlığı artabilir. Subplevral bölgenin korunması (%21) UIP'den ayırt etmede yardımcı olabilir. Hastalık hücreli ve fibrotik olarak iki forma ayrılırken fibrotik formun prognozu kötüdür (109).

Bağ doku hastalıkları: Bu hastalıklarda UIP benzeri akciğer tutulumu görülebileceğinden İPF ayırıcı tanısında mutlaka değerlendirmeye alınmalıdır. Ancak BDH akciğer tutulumunda en sık olarak NSİP paterni görülebileceği unutulmamalıdır. Ayrıca bu hastalıkların başlangıç bulgusunun bazen akciğerler olabileceği, hastalık tablosunun tam olarak yıllar içinde gelişebileceğini de akılda tutmak gerekir. Özellikle romatoid artrit ve sklerodermada UIP benzeri akciğer tutulumu sık olarak görülür. YÇBT'de BDH'da görülen UIP ile İPF'de görülen UIP ayırt edilemez. Ancak özofagus anormallikleri, plöro-perikardiyal effüzyon ve kalınlaşma BDH için ipucu olabilir. Hastalık klinik ve serolojik bulgulara göre ayırt edilmelidir. Artrit, Reynaud fenomeni, cilt bulguları (sklerodaktili, cilt kalınlığının artması, dijital ülserler), kas güçsüzlüğü gibi sistemik bulgular BDH açısından yönlendirici olabilir (5).

Asbestozis: Hastalık gemi işçiliği, asbest madenciliği, kaynakçılık, yıkım işçiliği gibi mesleki olabileceği gibi

Tablo 4. İPF ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar

Diğer idiyopatik interstisyel pnömoniler
Nonspesifik interstisyel pnömoni
Kriptojenik organize Pnömoni
Akut interstisyel pnömoni
Lenfositik interstisyel pnömoni
Deskuamatif interstisyel pnömoni
Respiratuvar bronşiolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
Bağ doku hastalıkları
Romatooid artrit
Sistemik skleroz
Sjögren sendromu
Miks konnektif doku hastalığı
Dermatomyozit/polimiyozit
Sistemik lupus eritematozus
Fibrotik hipersensitivite pnömonisi
İlaçlara bağlı interstisyel akciğer hastalıkları
Pnömokonyozlar
Asbestozis
Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis
Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem
Plöroparankimal fibroelastozis

özellikle ülkemizde çevresel maruziyetlere bağlı olarak da görülebilir. Asbestozis YÇBT bulguları İPF'ye benzerdir, fakat eşlik eden plevral kalsifikasyonlar asbest maruziyetinin göstergesidir. Kesin tanı mesleksi veya çevresel maruziyetin ortaya konulması ile birlikte dokuda asbest mineralinin gösterilmesi ile konulur (110).

Fibrotik hipersensitivite pnömonisi: Klinik ve radyolojik olarak İPF'ye çok benzer. Klinik olarak pulmoner fibrozis için risk faktörleri olmayan hastalarda (sigara içmeyen kadın hastalar gibi) UIP paterninin gelişmiş olması, klinisyeni pulmoner fibroze neden olabilecek diğer otoimmün, çevresel ve mesleksi nedenlerle birlikte HP'den de şüphelendirmelidir. YÇBT'de bal peteğinin üst/orta lobda daha belirgin olması, lobuler azalmış atenuasyon alanları ile birlikte hava hapis alanlarının bulunması ve iyi seçilemeyen sentrilobuler nodüllerin görülmesi fibrotik HP lehine bulgulardır (5). Kesin tanı koymak güç

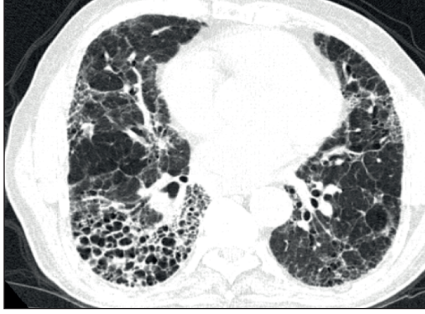
olmakla birlikte bu tür hastalara BAL, akciğer biyopsisi (transbronşiyal biyopsi, kriyobiyopsi veya cerrahi biyopsi) yapılmasının tanıya yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Hastalığa neden olabilecek bir maruziyet aranması ile birlikte BAL'da lenfosit oranının %20-30 aralığında olması, biopsilerde selüler bronşiolit, gevşek non-kazeifiye granülomların ve/veya peribronşiyoler interstisyumda dev hücrelerin görülmesi fibrotik HP lehine bulgulardır (111).

Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem (KPFA): En sık sigara içen erkek hastalarda görülür. Nefes darlığı, üst loblarda sentriloboler amfizem, alt loblarda fibrozisi ile birlikte gaz değişim anormallikleri hastalığın en önemli özellikleridir. Hastalık İİP'in yeni sınıflandırmasında İPF'nin bir fenotipi olarak kabul edilmektedir. Bu hastalarda PH İPF hastalarına göre daha sık görülür ve mortaliteyi artıran önemli bir belirteçtir (5).

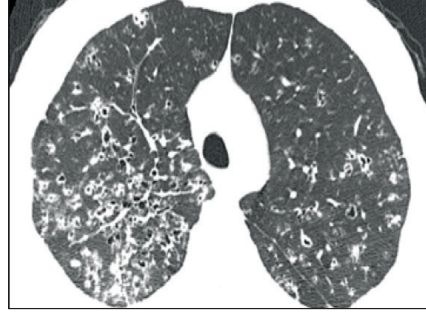
Tablo 5. İPF ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıkların klinik özellikleri

Hastalık	Ayırt edici belirti/bulgu	Ayırt edici araştırmalar
Nonspesifik interstisyel pnömoni	BDH hastalıkları ile daha fazla ilişkili; bu yüzden hastalarda cilt, eklem ve diğer sistemik bulgular sıklıkla görülür.	- YÇBT'de daha fazla buzlu-cam, bal peteği yokluğu/azlığı - BDH sekonder ise otoantikörlerin pozitifliği
Kriptojenik organize pnömoni	- Daha sık olarak enfeksiyon sonrası ya da BDH'a sekonder gelişir. - Kilo kaybı, ateş, eklem bulguları, döküntü daha sıktır.	YÇBT'de yamalı konsolidasyon, ayrık nodüller ve retikülasyon sık.
Akut interstisyel pnömoni	- Daha önce sağlıklı insanlarda sıklıkla grip benzeri prodromal belirtiler ile haftalar içinde gelişir. - Nadirdir, hipoksemi ve solunum yetmezliğine ilerler	Akciğer görüntülenmesinde yaygın buzlu-cam ve alveoler dolma paterni dikkat çeker.
Respiratuvar bronşiolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı	- Benzer solunum belirtileri. - Sigara içenleri etkiler.	- YÇBT'de diffüz yumuşak nodüller ve retiküler değişiklikler. - SFT'de kombine obstrüktif ve restriktif bozukluk.
Deskuamatif interstisyel pnömoni	Nadir, sigara içenler etkilenir, subakut hastalık, skar dokusu oluşturan fibrozis yoktur.	YÇBT'de diffüz buzlu-cam
Lenfositik interstisyel pnömoni	Sıklıkla Sjogren, HIV, disproteinemilere sekonder gelişir. Bu hastalıkların belirti/bulguları görülür.	YÇBT'de nodül, buzlu-cam, retikülasyon ve ince duvarlı kistler sıktır.
BDH ile ilişkili İAH	Cilt, eklem, döküntü ve diğer sistemik belirtiler bulunur.	BDH ile ilişkili oto-antikör pozitifliği
İlaçlara bağlı pulmoner fibrozis	- Semptomlar İPF'ye benzer. - Amiodoron, bleomisin ve nitrofurantoin gibi pulmoner fibrozis yapıcı ilaç maruziyeti ile semptomlar arasında ilişki.	YÇBT ve SFT nonspesifik.
Fibrotik hipersensitivite pnömonisi	- Semptomlar İPF'ye benzer. - İPF risk faktörü olmayanlarda pulmoner fibrozis görülmesi şüphe uyandırıcıdır.	- Olası maruziyet araştırılması (çiftçilik, ev içi su kaçakları, kuş) - YÇBT'de üst-orta lob predominansı ve mozaik patern.
Sarkoidoz	- Ekstrapulmoner tutulum - Genç hasta grubu	Lenfadenopatiler ve perilenfatik nodüller ile birlikte üst lobların tutulması
Langerhans hücreli histiyositozis	- Sigara içen genç erkek hasta - Tekrarlayan pnömotoraks hikayesi	- Nodüllerin eşlik ettiği üst loblarda kistik hastalık - Bazal bölgenin korunması

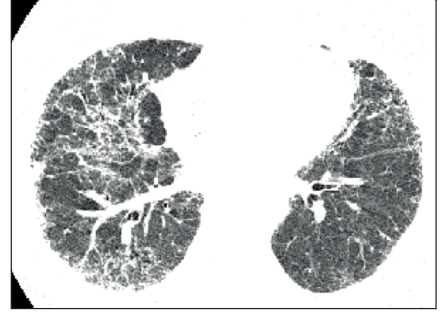
BDH: Bağ doku hastalığı, HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, YÇBT: yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi



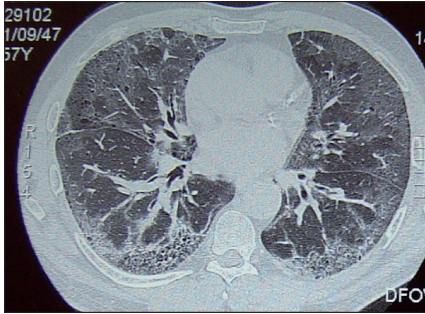
Resim 4a. Sağda daha fazla olmak üzere her iki bazal periferde yaygın bal peteği görünümü (İPF).



Resim 4b. Üst loblarında yaygın kistik lezyonlar (pulmoner histiyositozis-X).



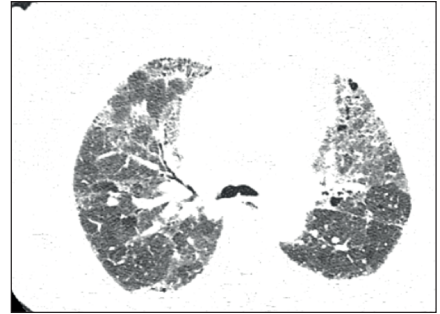
Resim 4c. 5-fluorourasile bağlı her iki alt lobda hafif bal peteği ve retiküler görünüm (ilaca bağlı pulmoner fibrozis).



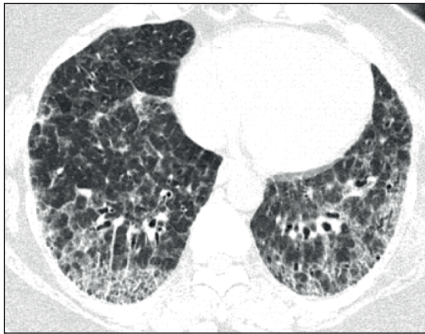
Resim 4d. Bazallerde bal peteği görünümü ile birlikte yaygın buzlu-cam opasitleri (RB-İAH / DİP).



Resim 4e. RA'lı olguda hafif bal peteği ile birlikte buzlu-cam opasiteleri (NSİP).



Resim 4f. Üst loblarda belirgin fibrozis ve bal peteği görünümü ile birlikte mozaik atenuasyon paterni (fibrotik HP).



Resim 4g. RA'ya bağlı UIP paterni (Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı arşivi).

İPF - TEDAVİ

Tedavi kavramı ‘hastalıkların sağaltımı ya da tamamen iyileştirilmesi’ anlamına gelir; ancak devam eden çok sayıda klinik araştırmaya rağmen günümüzde İPF’nin gerçek anlamda bir tedavisi yoktur (112). Yakın geçmişe kadar İPF tedavisinde immün baskılayıcı [kortikosteroid, azatiopürin, siklofosfamid), antioksidan (glutasyon, N-acetil sistein (NAC)], interferon gama, etanersept, imatinib, varfarin gibi ilaçlar ve üçlü kombinasyon tedavileri (kortikosteroid, NAC ve azatiopürin) araştırılmış olup, bu tedavilerin etkisiz olduğu; hatta yan etkileri nedeniyle hastaya zarar verdiği gösterilmiştir (112-115).

İPF klinik seyri kişiden kişiye değişebilen heterojen bir hastalıktır. Bazı hastalar yıllar içinde stabil kalabilirken, bazılarında hastalık yavaş ilerler, bazılarında ise hızla kötüleşebilir (116). Hastalığın kendisi kadar komplikasyonları ve komorbiditelerinin de tedavisi önemlidir. Bu nedenle tedavi seçenekleri her hasta için bireyselleştirilmeli ve multidisipliner konseylerde alınan kararlar doğrultusunda yönetilmelidir. Farmakolojik tedavinin yanı sıra tüm hastalarda ilaç dışı yönetim stratejileri düşünülmeli ve komorbiditelerin tedavisi de yönetim planında yer almalıdır (112).

İPF tedavisindeki en önemli gelişme son yıllarda iki antifibrotik ajanın klinik uygulamaya girmesidir. Pirfenidon ve nintedanibin İPF hastalarında hastalık progresyonunu yavaşlatmaya, akciğer fonksiyon kaybını azaltmaya ve sağkalımı iyileştirmeye yardımcı olduğu gösterilmiş ve bu iki ilaç farmakolojik tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır (113, 117).

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Antifibrotik tedavi

Pirfenidon ve nintedanib İPF tedavisinde kullanılan antifibrotik ilaçlardır. Antifibrotik ilaçların hastalık progresyonunu yavaşlatmaya, akciğer fonksiyon kaybını azaltmaya ve sağkalımı iyileştirmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir (113). Bu iki antifibrotik ajan, 2015 ATS/ERS/JRS/ALAT İPF rehberlerinde şartlı bir öneri olarak tedaviye girmiş olup, Mayıs 2022’de güncellenen rehberde antifibrotik ilaçların kullanımı ile ilgili değişiklik yapılmamıştır (1, 117).

a. Pirfenidon

Pirfenidon, antifibrotik ve antiinflamatuvar etkilere sahip bir ilaçtır; ancak etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. TGF- β yolağını inhibe ederek, fibroblastların proliferasyonunu ve miyofibroblastlara diferansiasyonu engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir (118, 119). Pirfenidonun etkisini araştıran ilk randomize, plasebo kontrollü klinik çalışma Japonlar tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada pirfenidon 600 mg/gün (3 x 200 mg) olarak başlanmış, 2 günde bir doz titre edilerek Japon ırkının kilo ve boyuna uygun olarak belirlenen maksimum doza (1800 mg/gün) erişim hedeflenmiştir. Dokuz ay sonunda pirfenidonun İPF alevlenmesini ve FVC kaybını azalttığı gösterilmiştir (119). Sonrasında yapılan plasebo kontrollü Faz III CAPACITY ve ASCEND çalışmaları ile pirfenidonun İPF’li hastalarda FVC düşüşünde yaklaşık %50 azalma, egzersiz toleransında artma ve progresyonsuz sağkalım süresinde uzama ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve ilaç İPF tedavisinde kullanım onayı almıştır (120, 121). Pirfenidonun İPF tedavisinde kullanımını değerlendiren 9 randomize kontrollü çalışmayı (1824 İPF hastası) içeren bir meta-analizde, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, pirfenidonun İPF ilerlemesi veya ölüm riskini %35 oranında azalttığı, vital kapasite ve FVC düşüşünü geciktirmek de dahil olmak üzere akciğer fonksiyonlarını önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir (122). Costabel ve arkadaşlarının çalışmasında ilk pirfenidon dozundan sonra tedavi sırasındaki medyan sağkalım 77.2 ay olarak bildirilmiştir (123). Ek olarak, pirfenidonun İPF’li hastalarda en iyi destekleyici bakıma kıyasla yaşam beklentisinde 2.47 yıllık bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (124).

Pirfenidon etkinlik çalışmalarına FVC <%50 ve/veya DLCO <%30 olarak tanımlanan ciddi fonksiyonel bozukluğu olan hastalar dahil edilmediği için bu çalışmaların sonuçları ağır İPF’li olgular için genellenemez. Bununla birlikte, pirfenidonun ileri hastalığı olan bireylerde de ek güvenlik endişesi olmadan benzer etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (125-127). Pirfenidonun ağır İPF hastalarında kullanımını değerlendiren RECAP çalışmasının post-hoc analizinde ağır hastalığı olan ve olmayan İPF hastalarında SFT’de azalma ve yan etki profilinin benzer oluşu, ilacın ağır olgularda da güvenle kullanılabileceğini düşündürmektedir (127).

FVC düşüşü, hastalığın ilerlemesini tahmin etmek ve klinik uygulamada antifibrotik tedavi etkinliğini değerlendirmek için en iyi takip testi olarak kabul edilir. Ancak takip sırasında FVC'de %10'dan fazla düşüş yaşayan hastalarda antifibrotik tedavinin durdurulup durdurulmayacağı net değildir. CAPACITY ve ASCEND verilerinin yakın tarihli bir analizinde, FVC'de $\geq$ %10 düşüş olan hastalarda pirfenidon ile tedaviye devam edildiğinde, plaseboya kıyasla daha az FVC düşüşü ve ölüm riski olduğu ortaya konulmuştur (128).

Kullanım önerileri

Dünyada ve ülkemizde pirfenidon, FVC $\geq$ %50, DLCO $\geq$ %30 olan hafif ve orta düzeydeki İPF olgularında 2400-2403 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Ülkemizde ilacın 267 mg tablet ve 200 mg'lık tablet formları kullanılırken, içilen tablet sayısını azaltmak üzere 801 mg, 600 mg ve 400mg'lık formları da kullanılmaya başlamıştır. Tedaviye düşük dozla (800-801 mg/gün) başlanır. Haftalık aralıklarla karaciğer fonksiyon testleri ile her öğün bir tablet artırılarak, tolere edilebilen doza çıkılır. Hedef doza 267 mg'lık tablet formunda; günde 3 x 3 ile, 200 mg'lık tablet formunda 4 x 3 pozoloji ile ulaşılır. Hastanın tolere edebildiği etkili minimum doz ile tedaviye devam edilir. İlacın doz şeması, yan etkileri ve yan etki yönetimi Tablo 6'da özetlenmiştir.

Yan etkileri ve yönetimi

Pirfenidonun en sık görülen yan etkileri; cilt (%28-51; döküntü ve fotosensitivite) ve gastrointestinal sistem (%5-36; dispepsi, iştahsızlık, bulantı, kusma, diyare) yan etkileridir (112, 122). Baş ağrısı, baş dönmesi gibi nörolojik bulgular, halsizlik ve karaciğer toksisitesi de görülebilir yan etkilerdir. Bu yan etkiler genellikle hafif ya da orta şiddette olup ilacın kesilmesini gerektirmez (112, 122). Yan etkiler doza bağlı olduğundan ilaç düşük dozda başlanır ve tolere edilebilen maksimum doza haftalık doz titrasyonu ile ulaşılır. Pirfenidon ile uzun süreli kullanımı içeren takip çalışmasında, Faz III çalışmaları ile benzer yan etki profili gözlenmiştir (123). Hastalar tedavi öncesinde ilaç yan etkileri hakkında bilgilendirilmelidir. Güneş ışığına çıkarken mutlak koruyucu giysiler giyilmesi ve güneş kremleri kullanılması önerilmelidir (112). Gastrointestinal sistem yan etkilerinin önlenmesi için ilaçların

yemek arasında alınması, kapsül ya da tabletlerin aralıklarla yutulması ve proton pompa inhibitörleri ile birlikte alınması önerilir. Yan etkiler, daha yavaş titrasyonlar, dozları yemeklerle birlikte almak, geçici doz azaltmaları, antiemetik ve antiasit gibi diğer ilaçları reçete etmek ve güneşe maruz kalmaktan kaçınmakla kolayca yönetilebilir (129). Baş edilemeyen yan etki olması durumunda ilaç kesilerek, nintedanibe geçilmelidir (112).

Pirfenidon ağır böbrek (kreatinin klirensi <30 mL/dk) ve karaciğer yetersizliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Tüm hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyonları ilk 3 ayda ayda bir, sonrasında 3-6 aylık aralıklarla kontrol edilmelidir. Pirfenidon klirensini yavaşlattığı bilinen siprofloksasin, fluvoksamin ve omeprazol ile birlikte dikkatle kullanılmalıdır (112, 130).

b. Nintedanib

Nintedanib, VEGF, FGF ve PDGF gibi büyüme faktörleri reseptörleri üzerinde etkili olan bir tirozin kinaz inhibitörüdür (2). Faz II araştırma olan TOMORROW çalışması ile, günde iki kez 150 mg'lık nintedanibin İPF hastalarında FVC düşüşünü yavaşlattığı, yaşam kalitesini düzelttiği ve İPF alevlenmelerini önlediği gösterilmiştir (131). Nintedanib, randomize kontrollü Faz III çalışmaları olan iki INPULSIS çalışmasında FVC düşüşünde yaklaşık %50 azalma ve İPF alevlenmesinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilerek hafif orta şiddetli İPF hastalarının tedavisinde onay almıştır (132).

INPULSIS ve INSTAGE çalışmalarından elde edilen verileri değerlendiren bir çalışmada, nintedanibin farklı hastalık şiddeti olan olgularda güvenlik veya tolere edilebilirlik farkı olmadan benzer FVC düşüşü sağladığı gösterilmiştir (133). INPULSIS çalışmalarının açık etiketli bir uzatma çalışması olan INPULSIS-ON'dan elde edilen veriler, başlangıç FVC'si $>$ %50 olan hastaları FVC $\leq$ %50 olan hastalarla karşılaştırmak için değerlendirilmiş ve her iki grupta da 48. haftada benzer FVC düşüşü saptanmıştır (134). Bu sonuç nintedanibin ilerlemiş İPF'li hastalarında da benzer etkililiğe sahip olduğunu düşündürmektedir.

Kullanım önerileri

Nintedanib, günde iki kez 150 mg'lık bir dozla (300 mg/gün) oral olarak uygulanır.

Tablo 6. İPF tedavisinde pirfenidon ve nintedanib kullanımı ve yan etkileri

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

Yan etkileri ve yönetimi

Nintedanibin en sık yan etkileri diyare, mide bulantısı, iştah azalması, karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem yan etkileri ve karaciğer enzim yükselmeleridir. Bu yan etkiler arasında en sık karşılaşılanı diyaredir (~%62), ancak nadiren tedavinin kalıcı olarak kesilmesine neden olur (112). Yan etkiler, dozların yemeklerle birlikte alınması, geçici olarak günde iki kez 100 mg'a düşürülmesi ve antidiyareik ajanların reçetelenmesi ile kolayca yönetilebilir (133, 135). Nintedanibin %90'ından fazlası safra/feçes yoluyla elimine edildiği için bilinen karaciğer hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır. Ağır böbrek yetersizliği olanlarda güvenli olup olmadığı bilinmediğinden kullanılması önerilmemektedir (112). Nintedanib ayrıca kanama ve kardiyovasküler olay riskinde artış ile ilişkilidir; bu nedenle tam doz antikoagülasyon alan ve ciddi kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (2). Pirfenidonda olduğu gibi, nintedanibin uzun süreli kullanımı, ek güvenlik endişeleri olmaksızın Faz III çalışmalarda gözlemlenen benzer güvenlik profilleriyle hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada etkilidir ve ayrıca İPF'li hastalarda yaşam beklentisini artırdığı bildirilmiştir (135, 136).

vasküler olay riskinde artış ile ilişkilidir; bu nedenle tam doz antikoagülasyon alan ve ciddi kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (2). Pirfenidonda olduğu gibi, nintedanibin uzun süreli kullanımı, ek güvenlik endişeleri olmaksızın Faz III çalışmalarda gözlemlenen benzer güvenlik profilleriyle hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada etkilidir ve ayrıca İPF'li hastalarda yaşam beklentisini artırdığı bildirilmiştir (135, 136).

Antifibrotik tedavinin başlatılması ve izlenmesinde genel öneriler

- Antifibrotik tedavide yer alan her iki ilacın FVC düşüşünü azalttığı ve benzer etkileri olduğu bilinmektedir (137). Ancak bu iki ilaç arasında kafa kafaya karşılaştırma çalışması yoktur ve her ikisinin de fonksiyon

kayıbı üzerine benzer etkileri olması nedeniyle kullanımda birbirine üstünlüğü bulunmamaktadır (138).

- İPF'li hastalarda hastalığın ilerlemesi tahmin edilemez ve değişkendir, ancak tüm hastalarda takiplerde akciğer fonksiyonunda düşüş yaşanır (139). Gerçek hayattaki gözlemsel çalışmalar, klinisyenlerin özellikle akciğer fonksiyonu korunmuş hastalarda antifibrotik başlanmadan önce beklemeyi tercih ettiğini ortaya koymuştur (140). Bununla birlikte, pirfenidon ve nintedanib ile daha fazla korunmuş ve daha az korunmuş akciğer fonksiyonuna sahip hastaları karşılaştıran klinik araştırmalar, başlangıç FVC seviyelerine bakılmaksızın tüm hastalarda benzer akciğer fonksiyonu düşüşü ve her iki grupta da antifibrotik ilaçların benzer etkileri göstermiştir (141, 142). Bu nedenle, İPF'nin öngörülemeyen ve ilerleyici doğası nedeniyle tanı konulur konmaz tedaviye başlanması önerilmektedir (143).
- Pirfenidon ve nintedanib kombinasyonunu araştıran açık etiketli bir çalışma, kombinasyon grubunda gastrointestinal yan etkilerde artış dışında kombinasyonun güvenli ve tolere edilebilir olduğunu göstermiştir (144). Retrospektif gözlemsel gerçek dünya verilerini içeren diğer çalışmada da kombinasyon tedavisinin yönetilebilir bir güvenlik/tolerabilite profiline sahip olduğu vurgulanmıştır (145). Ancak kombinasyon tedavisi ile ilgili geniş kontrollü çalışmalar yoktur, bu nedenle mevcut kılavuzlarda kombinasyon tedavisi önerilmemektedir (2).
- İlerlemiş İPF'de antifibrotik tedavinin rolü tartışmalıdır. Her iki ilacın da ilerlemiş hastalıkta olumlu etkileri olduğu gösterilmiş olsa da ağır İPF'de antifibrotik tedaviye başlama kararı bireysel olarak verilmelidir (125-127, 133, 134). Ülkemizde ağır İPF'de antifibrotik kullanımı endikasyonu bulunmamaktadır ve sağlık sigortası kapsamında değildir (112).
- Antifibrotik ilaçlar için tedavi süresi yoktur (143). Pirfenidon ve nintedanibin uzun süreli kullanılmaları halinde etkileri ve güvenlikleri korunmaktadır (130, 135).
- Antifibrotik ilaç alan hastalarda tedavi yanıtı ve devam kararı FVC ile değerlendirilmektedir. Bu nedenle

hastalar SFT ile takip edilmelidir. Tedavinin birinci yılı sonunda, tedavi başlangıcına göre FVC'nin stabil kalması ya da %10'dan daha az kayıp olması tedavide başarı olarak kabul edilir ve ilaca devam edilir.

- Tedavinin 1. yılında FVC kaybının $\geq$ %10 olması tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmektedir. Ancak pirfenidon ve nintedanib ile yapılan çalışmalar, akciğer fonksiyonlarında düşüş olan hastalarda da tedavinin devam eden faydasını göstermiştir; bu durum FVC düşüşünün tedavinin kesilmesi için mutlaka bir gerekçe olmayabileceğini düşündürmektedir (128, 146). Antifibrotik tedavi alırken akciğer fonksiyonlarında gerileme olan hastalarda aynı antifibrotiğe devam edilmesinin, diğer ilaca geçilmesinin veya kombinasyon tedavisinin etkilerini değerlendirecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (143).
- Her iki ilacın da yan etkileri yukarıda belirtildiği gibi yönetilebilir ve nadiren tedavinin kesilmesine neden olur. Antifibrotik ilaçlardan biri ile tedavi altındaki hastada yanıt alınamaması ya da ciddi yan etkilerle karşılaşılması durumunda diğer etken maddeye geçiş yapılabilir (112).
- Her iki antifibrotik de yükselmiş karaciğer enzimleriyle ilişkilidir; bu nedenle aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve bilirubin tedaviye başlamadan önce ve 3 ile 6 ay boyunca ayda bir ve sonrasında her 3 ayda bir ölçülmelidir. Hepatik disfonksiyonun klinik kanıtlarının varlığında, özellikle bilirubin seviyelerinde veya AST/ALT seviyelerinde klinik bulgular olsun veya olmasın normalin üst sınırının 5 katından fazla yükselmeler varlığında tedavi kesilmelidir (2).
- **Antasit tedavi:** İPF hastalarında GÖR ve hiatal herni prevalansının yüksek olması ve mikroaspirasyonların İPF'yi kötüleştirme ihtimali nedeniyle antasit tedavi, 2015 ATS/ERS/JRS/ALAT İPF kılavuzunda İPF'de solunumsal sonuçları iyileştirmek için şartlı öneri olarak yer almıştır (117, 147, 148). Ancak güncel çalışmalar ışığında son rehberde bu konuda güncelleme yapılmıştır. İPF'li hastalara solunum sonuçlarını iyileştirmek amacıyla antasit ilaçlarla tedavi önerilmemektedir. Hem İPF hem de gastro özofageal reflü hastalığı

(GÖRH) olan hastalarda, GÖRH'na özgü kılavuzlara göre, GÖRH ile ilişkili sonuçları iyileştirmek amacıyla antasit ilaçlar ve antireflü cerrahi gibi diğer müdahalelerin uygun olabileceği belirtilmiştir (1).

İLAÇ DIŞI TEDAVİLER

Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT)

İstirahat hipoksemisi olan İPF hastalarında 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT tanı ve yönetimi kılavuzlarına göre USOT önerilir (53). İstirahat hipoksemisi olmasa da eforla desatürasyonu olan İPF hastalarında da oksijen tedavisinin egzersiz kapasitesini ve dayanıklılık süresini artırdığı, dispne skorlarını azalttığı bildirilmiştir (149, 150).

Pulmoner rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon, eğitim ve beslenme önerileri, hastalık hakkında bilgilendirme ve psikososyal destek İPF hastalarının yaşam kalitesini artıran destek yaklaşımlarıdır (151). Pulmoner rehabilitasyon, 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT İPF kılavuzlarında zayıf bir öneri olarak yer almıştır (53). İPF'li hastalarda egzersiz kapasitesinde iyileşme ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (152-154).

Mekanik ventilasyon

İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan İPF hastalarında mortalite çok yüksektir (>%90) (155). Bu nedenle İPF'ye bağlı solunum yetmezliğinde mekanik ventilasyondan kaçınılmalıdır. Ancak nadir durumlarda akciğer transplantasyonuna köprü olarak mekanik ventilasyon uygulanabilir (53). Yüksek akımlı oksijen veya noninvaziv mekanik ventilasyon bu hasta grubunda tercih edilmelidir (112).

Akciğer transplantasyonu

İPF ilerleyici ve farmakolojik olarak tedavi edilemez olduğundan, orta ile şiddetli İPF'li tüm hastalarda kontrendike

bir durum yoksa akciğer nakli düşünülmelidir (138). İPF hastalarında medyan sağkalım, nakil sonrası 4.5 yıl olarak bildirilmiş olup diğer hastalıklara göre daha düşüktür (156). Transplantasyon zamanlaması ile ilgili kesin veri yoktur, ancak değerlendirme haftalar, aylar sürebileceği ve bu süre zarfında hastalık progresyonu olabileceği için hastalar transplantasyon için erken teşvik edilmelidir (2, 53, 141, 157). Transplantasyon için 65 yaş altı hastalar tercih edilse de yaş mutlak kontrendikasyon değildir.

Transplantasyon kriterleri şunlardır (158):

- Altı aydan daha uzun bir sürede FVC'de $\geq 10\%$ ya da DLCO $\geq 15\%$ azalma,
- Oksijen desatürasyonu (arteriyel oksijen saturasyonu $< 88\%$),
- 6 dakika yürüme mesafesi < 250 metre,
- Altı aydan daha uzun bir sürede yürüme mesafesinin > 50 metre azalması,
- Pulmoner hipertansiyonun eklenmesi,
- İPF alevlenmesi, fonksiyonel kötüleşme ya da pnömotoraks nedeniyle hastaneye yatış.

Bu yaklaşımların yanı sıra sigaranın bırakılması, influenza ve pnömokok aşılması, beslenme desteği, hastalıkla ilgili eğitim de İPF hastanın tedavi yönetim planında yer almaktadır (2).

Sonuç olarak; İPF hastaları için bireyselleştirilmiş tedavi kararı multidisipliner konseylerde belirlenmeli ve tedavi yönetimi hem farmakolojik (nintedanib ve pirfenidon) hem de ilaç dışı tedavi yöntemlerini içermelidir. Hastalar, PH, GÖR, obstrüktif uyku apnesi ve akciğer kanseri gibi mevcut komorbiditeler açısından değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Mortalite riski yüksek olan hastalar tanı anında akciğer nakli için sevk edilmelidir.

İPF – İZLEM PARAMETRELERİ ve PROGNOZU BELİRLEYEN PARAMETRELER

İdiyopatik pulmoner fibrozis ve diğer fibrotik İAH'de hastaların düzenli aralıklarla izlenmesi, progresif hastalık varlığını saptamak ve hastalık yönetiminde kararlarımızı yönlendiren bulgulara erişim açısından önemlidir. İzlemde hangi parametrelerin hangi sıklıkta kullanılması gerektiğini öneren kanıta dayalı klinik uygulama rehberi yoktur (159). İzlemde kullanılacak temel parametreler semptomların, fonksiyonel kapasitenin, fizyolojinin, radyolojinin, hastalıkla ilişkili komorbiditelerin ve tedavi komplikasyonlarının değerlendirilmesini içermelidir. Mümkün olduğunca İAH konusunda deneyimli uzmanları, göğüs hastalıkları ve dahiliye hekimlerini, birinci basamak hekimleri ve diğer ilgili alt uzmanlıkları içeren çok disiplinli ve işbirliğine dayalı bir yaklaşım olmalıdır.

Her kontrolde cevaplanması gereken sorular şunlardır:

1. Son değerlendirmeden bu yana klinik kötüleşmeye işaret eden bulgu var mı?
2. Eğer varsa, klinik kötüleşme, İPF'nin progresyonuna mı, yoksa eşlik eden bir hastalığa mı bağlı?

3. Solunum fonksiyonları stabil mi? USOT gereksinimi var mı?

Bu soruları yanıtlayabilmek için, çok yönlü bir değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Tablo 7'de İPF'de hastalık progresyonu açısından risk faktörleri özetlenmiştir. Bunlar arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, düşük FVC ve DLCO, YÇBT'de UIP paterni yer alır. Altı ayda veya bir yılda FVC'de $\geq 10\%$ veya DLCO'da $\geq 15\%$ azalma, kötüleşen arter kan gazı değerleri, parmak ucu oksijen saturasyonunun (SpO_2) $< 88\%$ olması, kötüleşen dispne ve egzersizde kısıtlanma, öksürük semptomlarının artması hastalığın progresyon göstergeleri ve mortalite için önemli risk faktörleridir. Altı dakika yürüme mesafesinde 24 haftada > 50 m'lik bir düşüş, 2-3 kat artan ölüm riski ile ilişkilidir. PH tanısı, solunumun kötüleşmesi, pnömotoraks veya İPF alevlenmesi nedenleriyle hastane yatışı mortalite için risk faktörleridir (160-166).

İPF hastalarının seyri hastaya göre değişkenlik gösterebilir. Bireysel riskleri belirleyen birçok faktör vardır; hastalığın progresyon hızı, akciğer kapasitesi, istirahatte veya eforla oksijen gereksiniminin bulunup bulunmaması gibi faktörler ve komorbid hastalıklarla ilişkilidir. İleri yaş, erkek cinsiyet yanı sıra sigara öyküsü, mesleki maruzi-

Tablo 7. İPF'de hastalık progresyonu açısından risk faktörleri

İPF'de Hastalık Progresyonu Açısından Risk Faktörleri		
Klinik	Morfolojik	Fizyolojik
Demografik özellikler - İleri yaş - Erkek cinsiyet	YÇBT - UIP paterni - Fibrozis bulgularının yaygınlığı	Solunum Fonksiyon Testi - Düşük FVC (özellikle $< 50\%$) - Düşük DLCO (özellikle $< 35\%$) - FVC'de 6-12 ayda $\geq 10\%$ azalma - DLCO'da 6-12 ayda $\geq 15\%$ azalma
Semptomlar - Dispne şiddeti - Öksürük	Cerrahi akciğer biyopsisi Fibroblastik odakların yaygınlığı	Altı-dakika yürüme testi - Kısa yürüme mesafesi (özellikle < 250 metre) - Yürüme mesafesinde 6 ayda ≥ 50 metre azalma - Desatüre olma
Fizik Muayene Düşük vücut kitle indeksi		
Komorbiditeler - Akciğer kanseri - Kardiyak hastalık - Pulmoner hipertansiyon		
Akut solunumsal kötüleşme - Alevlenme - Hastane yatışı		

yetler, GÖR, viral veya bakteriyel enfeksiyonlar, genetik mutasyonlar (örn. SPC, SPA ve telomeraz genleri) ve tek nükleotid polimorfizmi (örn. MUC5B) hastalık gelişmesinde önemlidir. MUC5B polimorfizmi daha iyi sağkalım ile, TOLLIP variantı yüksek mortalite ile ilişkilidir. Günümüzde MUC5B polimorfizmi ve MMP-7, İPF’de hastalık progresyonunu belirlemede potansiyel biyobelirteçler olarak kabul edilmektedir ancak klinik pratikte kullanılmamaktadır (59).

İPF’ye bağlı mortaliteyi belirlemede klinik ve fizyolojik değişkenlere dayalı GAP modeli [cinsiyet, yaş, fizyoloji (FVC, DLCO)] kullanılabilir (167).

Bundan sonraki bölümde, fibrotik İAH’yi izlerken ideal izleme sıklığı, değerlendirilmesi gereken semptomlar, komorbiditeler ve rutin olarak yapılması gereken testleri içeren öneriler özetlenmiştir. İAH uzmanlarının fikir birliğine dayalı öneriler günlük pratiğe yönelik soruların yanıtları şeklinde sunulmuştur (168).

Soru 1: İPF’de optimal hastalık yönetimi için hastalar uzmanlaşmış merkezlerde hangi sıklıkla izlenmelidir?

Öneriler:

- Hastaların ideal olarak her 3-4 ayda bir konusunda deneyimli göğüs hastalıkları hekimi tarafından izlenmesi, hafif ve/veya stabil hastalığı olanların daha uzun aralıklı izlenmesi önerilir.
- Gecikmeleri önlemek, üçüncü basamak sağlık kurumu kaynaklarını verimli kullanmak için, birlikte yönetim modeliyle İAH merkezlerinde izlenen hastaların yaşadıkları bölgedeki göğüs hastalıkları veya dahiliye uzmanları ile dönüşümlü izlemleri önerilir.

Soru 2: İPF’de progresyon, ilaç yan etkisi, komorbidite ve yaşam kalitesi değerlendirmesi için rutin olarak hangi semptomlar izlenmelidir?

Öneri:

- Hastaların dispne, öksürük, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesini kalitatif olarak değerlendiren semptomlar açısından rutin olarak izlenmesi önerilir.

Soru 3: İPF’de progresyonu belirlemede rutin izlemede hangi testler yapılmalıdır?

Öneriler:

- FVC ve DLCO’nun düzenli şekilde, ideal olarak her 3 ile 6 ayda bir ölçülmesi önerilir, ancak hastalığı hafif olan veya stabil seyredenlerde daha geniş aralıklarla testlerin yapılması uygun olabilir.
- Altı dakika yürüme testi ve test sırasında oksimetre ölçümünün düzenli şekilde, ideal olarak her 6 ile 12 ayda bir yapılması önerilir, ancak test sıklığı hastalık şiddeti ve progresyon hızına bağlı olarak değişebilir.
- Stabil hastalarda progresyonu belirlemek için 2 ila 3 yılda bir YÇBT çekilmesi önerilir ancak akciğer kanseri gelişmesi riski açısından yılda bir YÇBT çekilmesi konusunda acil verilere ihtiyaç vardır.
- Pulmoner hipertansiyon açısından yüksek risk taşıyan veya akciğer nakli için değerlendirilen hastalar dışında rutin tarama ekokardiyografi önerilmemektedir.
- BDH’nı düşündüren bulgular yoksa, negatif bir otoimmün serolojinin tekrarlanması önerilmemektedir.

Soru 4: İPF’de optimum hastalık yönetimi için progresyon nasıl tanımlanmalıdır?

Öneriler:

- Progresyonu belirlemek için semptomlar, fizyolojik ölçümler ve radyolojik bulguları içeren birden fazla parametrenin entegre edilmesi önerilir.
- Tek bir alandaki (veya ölçümdeki) kötüleşmeyi diğer alanlarla ilişkilendirmek ve/veya hastalığın progresyonuna ait kanıtları doğrulamak için kısa dönemde (3 ay) ölçümleri tekrarlamak önerilir.

Soru 5: Progresif hastalık saptanması antifibrotik tedavi başlama, kesme veya değiştirme kararını nasıl etkiler?

Öneriler:

- İPF deneyimli hekimlerin tanısı kesin olan hastalarda bir antifibrotik ilaca başlama kararını değerlendirmeye

si önerilir. Tedavi kararında yan etki profiline karşın ilerleyen süreçte hastalık progresyon riskine ilişkin yarar/zarar değerlendirmesi yapılması ve hasta tercihinin öncelik verilmesi önerilir.

- Tedavi alırken hastalık progresyonu saptanan İPF hastalarında, antifibrotik ilaca devam etme veya değiştirme kararı hasta bazı değerlendirilmeli ve yan etki profiline ilişkin hasta tercihlerine öncelik verilmelidir.
- Tedavi alırken hastalık progresyonu saptanan İPF hastalarında, ciddi yan etkiler gelişirse ve/veya öncelikli amaç semptom palyasyonu ise antifibrotik tedavinin sonlandırılması uygun olabilir.
- İPF dışı fibrotik İAH'de antifibrotik tedavi kararı hastalığın şiddeti ve/veya progresif hastalık bulguları hastalık için risk faktörleri göz önüne alınarak hasta bazı değerlendirilmelidir.
- BDH ile ilişkili İAH hastalarında, tedavi kararı verirken romatolojiyi içeren multidisipliner bir yaklaşım izlenmelidir.

Soru 6: Prognoza katkı açısından hastalar pulmoner vasküler hastalık için taranmalı mıdır?

Öneriler:

- Pulmoner emboli ve PH, İPF'de sık görülen komorbiditelerdir, akut veya subakut solunumsal bozulmalara yol açar.
- Fibrozisin hafif-orta derecede olduğu, PH ve/veya sağ ventrikül yetmezliği bulguları olan hastaların PH kliniklerine yönlendirmeleri önerilir.
- PH önemli bir prognostik faktördür ve akciğer nakli düşünülen hastalar için ileri inceleme önerilir.

Soru 7: İPF'de rutin akciğer kanser taraması yapılmalı mıdır?

Öneri:

- Fibrotik İAH'lı hastalarda halen yıllık akciğer kanser taraması önerilmemekle birlikte, gerekliliği açısından acil bilimsel verilere ihtiyaç vardır.

Soru 8: İPF'de rutin obstrüktif uyku apnesi taraması yapılmalı mıdır?

Öneri:

- İPF'de obstrüktif uyku apnesi için kuşku düzeyi yüksek tutulmalı ve obstrüktif uyku apnesinden şüphelenilen hastalarda nokturnal oksimetre ve/veya polisomnografik testlerin istenmesi önerilir.

İPF - ALEVLENME

Yüksek mortaliteye sahip bir hastalık olan İPF çoğunlukla yıllar içinde solunum fonksiyonlarında düşüş şeklinde ilerleyici klinik seyir gösterse de bazı hastalarda günler, haftalar içinde akut bir solunumsal bozulma görülebilmektedir (169, 170). Hızlı progresyonun olması, özgün tanı ölçütlerinin karşılanması durumunda “İPF alevlenmesi” olarak adlandırılmaktadır. İPF alevlenmesi, idiyopatik ya da tetiklenmiş (enfeksiyon, tıbbi girişimler, kalp yetmezliği vb.) olabilmekte, genel olarak %5-10, hatta %40’a varan oranlarda görülmektedir (10, 165, 171, 172). İPF alevlenmesinin insidans ve prevalansının kesin olarak ortaya konulmasındaki güçlüğü, analizin yapıldığı kohortlarda çalışma tasarımlarının, tanı ölçütlerinin, hasta popülasyonlarının, hastalık şiddeti ve izlem süresinin standart olmamasıdır. Retrospektif ve gerçek yaşam çalışmalarında bu oranların daha yüksek olması ise, genel olarak bütün hastaların ve eşlik eden hastalığı bulunan İPF hastalarının çalışmaya dâhil edilmesine bağlanmaktadır (173). Ayrıca İPF alevlenmesi önemli bir mortalite (ortalama sağkalım 3-4 ay) ve morbidite nedenidir (174). Hastane mortalitesi tedaviye karşı %50-80 arasında bildirilmektedir (175).

İPF dışı İAH’ında da alevlenme görülebilse de (özellikle fibrotik İNSİP, BDH ile ilişkili İAH, fibrotik HP) tanı ölçütlerini bu grubu kapsayacak şekilde genişletmek için yeterli veri yoktur (176). Progresif fibrozan İAH’larında alevlenmelere yaklaşımı belirleyebilmek için eldeki İPF alevlenmesi verilerinden yola çıkarak yeni klinik araştırmaların yapılması gereğine dikkat çekilmektedir (177, 178).

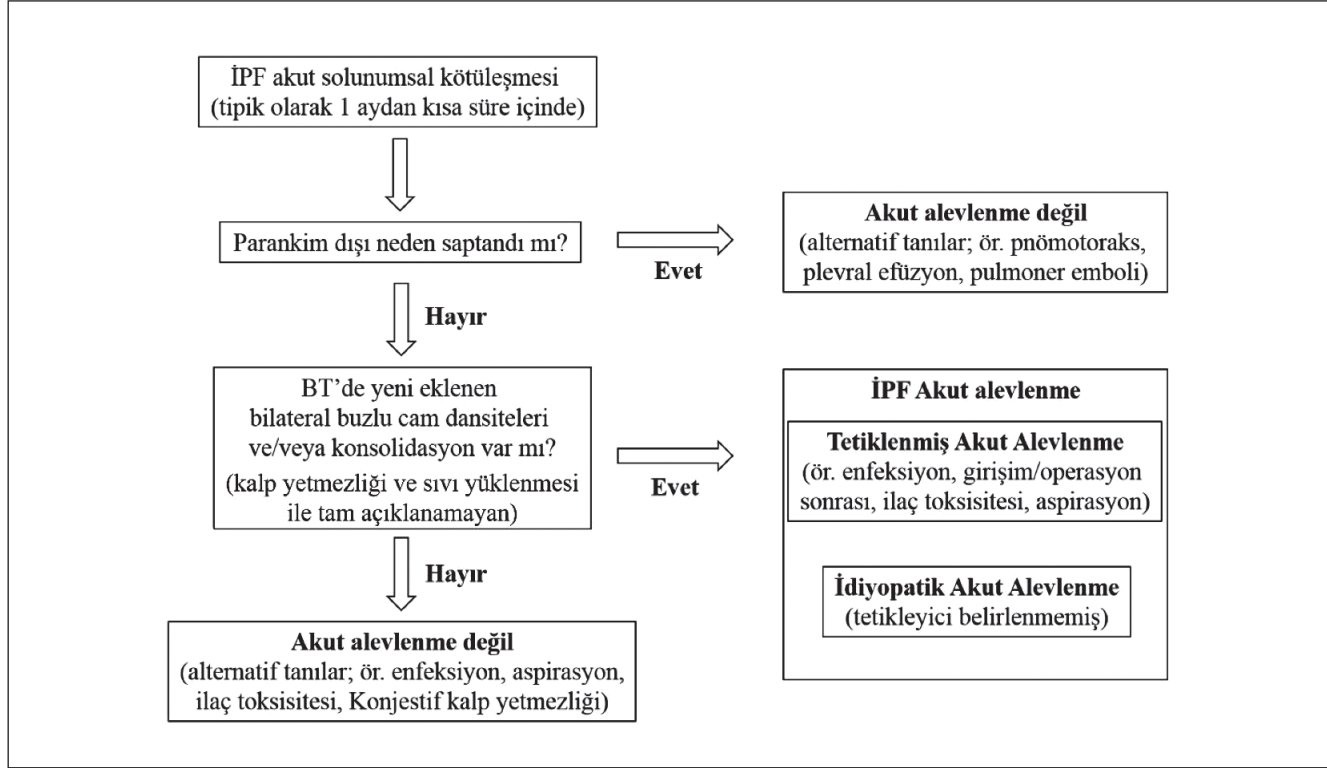
İPF hastalarının izleminde gelişen ya da öncesinde İPF tanısı olmadığı hâlde ilk ortaya çıkış şekli olabilen alevlenme tablosunun tanımı, tanısının nasıl konduğu ve hangi hastalarda daha sık görüldüğü hakkında bilgi sahibi olmak mortalitesi yüksek bu durumdan korunma ve erken tanı açısından önemlidir.

Tanımlama ve Tanı Kriterleri

Bir dönem, İPF alevlenmesi tanısını kesinleştirmek için idiyopatik olduğu gösterilemezse (endotrakeal aspirasyon ya da BAL sıvılarının mikrobiyolojik analizi yapılamadığı için) bu tablonun “İPF alevlenmesi kuşkusu” olarak

tanımlanması önerilmiştir (179). BAL yapılabilirse bu örneğin mikrobiyolojik incelemesi, olası enfeksiyöz etkenleri ortaya koyabilmeyi sağlar, ancak stabil İPF’den farklı nitelikte, alevlenmeye özgü bir BAL bulgusu bildirilmemiştir. İPF alevlenmesi tanımlamasında zaman içinde yapılan değişikliklerin nedeni, enfeksiyon, kalp yetmezliği, pulmoner emboli gibi durumların da benzer bir tabloya yol açabilmesi ve özellikle enfeksiyonun her hastada kesin şekilde dışlanamamasıdır. İPF tanısı ile izlenen ya da yeni İPF tanısı almış olan bir hastada, klinik olarak dispnede akut kötüleşme, radyolojik olarak zemindeki UIP görünümü üzerine yeni eklenen bilateral buzlu cam dansiteleri ve/veya konsolidasyon görünümleri alevlenme olasılığını akla getirir (165, 173, 179, 180). International Multidisciplinary Working Group tarafından yapılan öneri günümüzde de geçerliğini korumaktadır. Bu görüş raporunda, idiyopatik olan ve olmayan hastaların klinik, radyolojik, patolojik ve prognostik benzerlikler göstermeleri nedeniyle İPF alevlenmesinde idiyopatik olma koşulunun ortadan kaldırılıp yerine “idiyopatik” ve “tetiklenmiş” şeklinde alt gruplama kullanılması önerilmektedir (165). Ayrıca, dispnedeki kötüleşmenin süresi açısından derlemedeki öneri “tipik olarak 1 aydan kısa sürede ortaya çıkması” şeklindedir. Tanı algoritması Şekil 3’de sunulmuştur (165).

İPF alevlenmesi için en son güncellenen tanımlama, yeni, yaygın alveoler anormallikle karakterize akut, klinik olarak anlamlı solunumsal kötüleşme olduğu şeklindedir. Bu durumun varlığında, alevlenme tanısı koyabilmek için pnömotoraks, plevral efüzyon ve pulmoner emboli gibi parankim dışı nedenlerin, ayrıca izole kalp yetmezliği ya da aşırı sıvı yüklenmesinin dışlanması gerektiği belirtilmektedir (181). Birçok hastada altta yatan bir enfeksiyon varlığı kanıtlanmasa da öksürük, balgam, ateş görülebilmektedir. İPF alevlenmesinin olası diğer tetikleyicileri arasında aspirasyon, toraks cerrahileri, kriyobiyopsi, olasılıkla BAL sayılmaktadır. Ayrıca akciğer dışı cerrahiler, mekanik ventilasyona bağlı mekanik travmalar, kemoterapi, immünsupresif biyolojik ajanlara ya da radyoterapiye bağlı akciğer hasarı da tetikleyiciler arasında belirtilmektedir (173, 181). Akut kötüleşmeye ilişkin parankim dışı nedenlerin ortaya konulmasına yönelik incelemelerin yapılmasının ve bir neden saptanması hâlinde ona yönelik



Şekil 3. İPF alevlenmesi tanı algoritması (4).

tedavinin prognoz üzerine anlamlı düzeyde etkisi olmaktadır. Bu nedenle, parankim dışı nedenlerin İPF alevlenmesi tetikleyicileri listesinden dışlanması önem taşımaktadır (182, 183).

Hastaların genel durumundaki bozukluk ve perioperatif riskler, akciğer biyopsisi alınmasına genelde engel oluştursa da biyopsi yapılmışsa veya nekropsi örneklerinde UIP paterni üzerine eklenmiş diffüz alveolar hasar saptanmaktadır. Bazı olgularda eşlik eden organize pnömoni görünimleri de olabilmektedir (181).

Yakın zamanda yayınlanan bir olgu raporunda İPF alevlenmesi ile iki hafta önce yapılan Coronavirus ilişkili hastalık 2019 (COVID-19) BNT162b2 mRNA aşısının ilişkili olabileceğini ileri süren araştırmacılar, COVID-19 dışlanan bu hastada kısa süreli glukokortikoid tedavisi ile İPF alevlenmesinin tedavisinde başarılı sonuç elde ettiklerini bildirmektedirler (184).

Risk Faktörleri

İPF alevlenmesi patogenezindeki belirsizlikler günümüz-

de de sürmektedir. Öte yandan bazı risk faktörleri üzerinde durulmaktadır. Bunlar, fizyolojik olarak ve fonksiyonel olarak ilerlemiş hastalığı gösteren düşük FVC, düşük DLCO, 6 dakika yürüme testi (6DYT) mesafesinde düşüklük, PH, bazal oksijenizasyonda düşüklük ve son zamanlarda dispne artışı ve FVC'de düşme olması, YÇBT'de bal peteğinin çok yaygın olması olarak tanımlanmaktadır (165, 172, 180, 185). Alman ve Japon 121 İPF hastasının değerlendirildiği bir araştırmada, ilk YÇBT'de buzlu cam dansitelerinin ve fibrozisin daha yaygın olmasının İPF alevlenmesi için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (186). Ayrıca, kış ayları, kötü hava kalitesi de İPF'de alevlenme gelişmesinde suçlanmaktadır (173, 181).

İPF alevlenmesi için etkili bir risk analizi yapılabilmesi, hastaya yaklaşımı, prognoz tayinini yönlendirmesi ve araştırmalara yol göstermesi açısından önemlidir. Bu amaçla Sakamoto ve arkadaşları, parsiyel oksijen basıncı / fraksiyone oksijen yüzdesi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) oranı <250 (P), CRP ≥ 5.5 (C), YÇBT'de diffüz patern olması (R) bileşen-

lerinden oluşan bir skorlama sistemi (PCR) ile ortaya koydukları dört şiddet evresi ile üç aylık sağkalımın sırasıyla %7.7, %29.4, %54.8 ve %80 olduğunu belirtmektedirler. Bu skorlama sistemi %78.6 duyarlığa ve %67.8 özgüllüğe sahipti (187).

Genelde tedavi ağırlıklı araştırmalara yoğunlaşılmasına karşın, İPF mortalitesinin önemli bir nedeni olan İPF alevlenmesi için etiyolojiye yönelik ve risk faktörlerini ortaya koyacak yeni ve geniş kapsamlı çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Tedavi

İPF alevlenmesinden korunma ya da geliştikten sonra bu tablonun tedavisi için görüş birliği sağlayacak çalışmalar hâlen bulunmamaktadır. Yine de İPF alevlenmesinin erken tanınarak tedaviye en erken zamanda başlanması güçlü bir prognostik etken olarak belirtilmektedir (188, 189). Kontrollü çalışmalardan gelen yeterli kanıt olmaması, hatta zararlı etkisi olabileceğini belirten yazarlar olmasına karşın İPF alevlenmesi tedavisinde en iyi destek bakımının yanında yüksek doz intravenöz infüzyon şeklinde, ardından azalan dozlarda oral kortikosteroid verilmesi önerilmiştir (190). Göğüs hastalıkları uzmanlarının yaklaşımını ortaya koymayı amaçlayan bir anket çalışmasında katılımcılarının %95'i İPF alevlenmesinde yüksek doz kortikosteroid tedavisi uyguladıklarını belirtmektedir (191). Yakın zamanda yayınlanan çok merkezli bir araştırma, İPF alevlenmesi tedavisinde verilen kortikosteroid dozunun erken düşürülmesinin dozu erken düşürülmeyen gruba göre daha iyi bir prognoz sağladığını ortaya koymaktadır (192). İPF güncel rehberinde, İPF alevlenmesi ayrıca ele alınmasa da konuyla ilgili olarak, özellikle alevlenmede yüksek doz intravenöz kortikosteroid infüzyon tedavisi hakkında çok düşük düzeyde kanıt, zayıf öneri şeklindeki ifade yer almaktadır (92). Bu konunun iyi tasarlanmış geniş kohortlarda araştırılma gereksinimi hâlen devam etmektedir.

Stabil İPF tedavisinde kortikoterapiye immünsupresif ajan eklemenin güncel rehberlerde yeri olmamasına karşın İPF alevlenmesi tedavisinde siklosporin A, tacrolimus, siklofosfamid, azatiopürin veya sivelestat uygulandığı araştırmalar bulunmaktadır (189). Yakın zamanda yayınlanan çift kör plasebo kontrollü faz III bir çalışma

ise yüksek doz glikokortikoid tedavisine intravenöz siklofosfamid eklenmesinin 3 aylık mortaliteyi artırdığını, enfeksiyon yan etkisinin sık olduğunu ortaya koymaktadır (193). Bu veri, siklofosfamid kullanımının karşısında bir kanıt sunmaktadır. Tacrolimusun immün düzenleyici etkisi azalmaksızın yan etki riskini azaltmak amacıyla nanopartikül teknolojisi ile hazırlanan inhalasyona uygun formunun hayvan modellerinde olumlu sonuçlar verdiği belirtilmiştir (189).

İPF alevlenmesi tedavisi kapsamında uzamış ve gereksiz antibiyotik kullanımı zararlıdır. Karar aşamasında prokalsitonin düzeylerinin yararlı olabileceği belirtilmekte, ampirik antibiyotik tedavisi için makrolidler (azitromisin ve klaritromisin) ve ko-trimaksazol önerilmektedir (189, 190, 194). Martinez ve arkadaşları, ko-trimoksazol ve doksisisiklin tedavisinin standart bakıma eklenmesinin hastaneye yatış için geçen süre ve ölüm üzerine etki etmediğini bildirmektedir (195).

İPF alevlenmesinde farklı tedaviler zaman zaman gündeme gelmektedir. Örneğin, polimiksin B eklenmiş fiber kolon ile direkt hemoperfüzyon, septik şoktaki kullanımdan yola çıkılarak İPF alevlenmesi tedavisinde çalışılan bir tedavi yöntemidir (189, 196, 197). Özellikle ağır şiddetli alevlenmelerde sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilmişse de daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Üstelik İPF alevlenmesi için kanıt ve rehber önerisi bulunmamaktadır (178). Yakın zamanda trombomodulin alfa, İPF alevlenmesinde etkinliği ve güvenliği açısından araştırılmış olup plasebo kontrollü bu araştırmanın sonucu trombomodulin alfa ile 90 günlük mortalitede düzelme sağlanmadığı için önerilmediği yönündedir (198).

Özetle, İPF alevlenmesi tedavisinde kortikosteroidlere siklofosfamid, siklosporin A, takrolimus gibi immünmodülatör/sitotoksik ajanların eklenmesinin, plazma değişimi ve rituksimab tedavisinin, insan rekombinan trombomodülinin, makrolidler, ko-trimoksazol gibi antibiyotiklerin etkili olduklarının kanıtlanmadığı ve bu tedavi seçeneklerinin hiçbir rehber önerisinde yer almadıkları belirtilmektedir (178).

İPF alevlenmesinin tedavi yaklaşımında, hastanın hastaneye yatırılarak oksijen tedavisi verilmesi, gereğinde

noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi uygulanması (cerrahi sonrası alevlenmelerde prognoz daha iyi olduğu için özellikle bu grupta), barotravma ve enfeksiyon riski nedeniyle invaziv mekanik ventilasyondan kaçınılup ancak transplantasyon için zaman kazanmak gerektiğinde ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO)'nun da aynı endikasyonla akciğer koruyucu ayarlarla değerlendirilmesi önerilmektedir (53, 178, 189). Pratik uygulamada mekanik ventilasyon ve ECMO seçeneklerinin ancak akciğer transplantasyonuna köprü olarak kullanıldığı, yüksek akım oksijenin %81, noninvaziv mekanik ventilasyon desteğinin %71 katılımcı tarafından yeğlendiği görülmektedir (191). Çok sınırlı kanıta karşın kortikosteroid tedavi (metil prednizolon 0.5–1 gr/gün intravenöz yolla 3 gün, ardından haftalar içinde azaltıp keserek), reflüye yönelik antiasid tedavi, gereğinde antibiyotikler (geniş spektrumlu, antibakteriyel, ayrıca fırsatçı patojenlere karşı ve antiviral, *Pneumocystis jirovecii* olasılığına yönelik ko-trimoksazol dâhil) genel yaklaşım olarak belirtilmektedir (189). Antiasidlerin reflüye yönelik verilmesinin İPF alevlenmesi tedavisindeki yeri tartışmalı olup etkinliğinin olmadığı gösterilmekle kalmayıp solunum sistemi enfeksiyonlarını ve İPF alevlenmesini artırdığını ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (199, 200). Kanıt düzeyi düşük olsa da yüksek-akım nazal oksijen tedavisi önerisi yapılmaktadır (201). Palyatif bakımda dispne, öksürük, ağrı ve anksiyete için opioidler ve benzodiazepinler uygulanmaktadır (178, 201).

Tedavi başarısı bu denli düşük, mortalitesi hâlen çok yüksek olan bir tablodan korunmanın önemi ortaya çıkmakta olup İPF tedavisinde antifibrotiklerin verilmesiyle, özellikle nintedanib ile alevlenme sıklığının azaldığı yönündeki veriler bulunmaktadır (202, 203). Bir çalışmada pirfenidonun akciğer cerrahisi sonrasında İPF alevlenmesi gelişmesini önlediği ileri sürülmektedir (204). Gerçek yaşam verisi olarak retrospektif ve tedavide hâlihazırda antifibrotik ajanlardan birini alan İPF hastalarında İPF alevlenmesi gelişme insidansını araştıran bir çalışmanın bulgusu, pirfenidonun alevlenmeyi baskılamakta nintedanibden daha fazla etkiye sahip olduğu, üç aylık sağ-

kalımın iki tedavi grubunda benzer olduğu yönündedir (205). Yakın tarihte antifibrotiklerin de hâlihazırda İPF tedavisinde kullanılmıyorlarsa İPF alevlenmesi tedavisi için başlanmasının yararına ilişkin kanıt olmadığı, rehberlerde bu yönde öneri bulunmadığı belirtilmiştir (178). Bu ajanların korunma ve tedavide yeri araştırılmakta olup henüz yararını ortaya koyup öneri hâline gelmesini sağlayacak yeterli veri bulunmamaktadır. Öte yandan anket çalışmasında katılımcıların %67'si alevlenme geliştiğinde antifibrotik başladıklarını belirtmektedirler (191). Dünya çapındaki güncel pratiğin ne denli farklı olduğunun da ortaya konulması, iyi tasarlanmış klinik araştırmalar yapılma gereksiniminin sürdüğünü göstermektedir (191).

İPF alevlenmesi patogenezinin ve tetikleyici etkenlerin, ayrıca korunma ve erken tanı koyma yöntemlerinin daha iyi anlaşılması durumunda bu kötü seyirli tabloda sağkalımın iyileştirilmesinin mümkün olacağı, yeni yaklaşımların ve sitotoksik ilaçlar dışındaki biyolojik yanıt düzenleyicilerinin yer aldığı tedavi stratejileriyle bu hastalarda anlamlı yarar sağladığının gösterilebileceği belirtilmektedir (173, 178).

Sonuç olarak eldeki bilgiler ışığında, İPF alevlenmesi için risk faktörleri olan, her türlü cerrahi uygulamalar ve girişimsel işlemlerden kaçınılması, enfeksiyondan koruma stratejileri, temiz hava koşullarının sağlanması korunma açısından önemli görünmektedir. İPF alevlenmesi tedavisinde farklı ilaçların araştırıldığı retrospektif olgu serileri olmasına karşın bir randomize klinik çalışmada akciğer nakli dışında hiçbir tedavinin uzun dönem sağkalıma yarar sağlamadığı gösterilmiştir. İPF'de alevlenmeden korunma, etkili tedavi seçeneklerinin ortaya konulabilmesi için patogenezin aydınlatılması ve mortalitesi yüksek bu klinik tabloyu bütüncül değerlendirme gibi konuların önemi bu noktada ortaya çıkmaktadır. Alevlenme gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olarak ileri sürülen uzun süreli hava kirliliğine maruz kalınması, yaşam sonu kararlarının hangi aşamada hasta ve yakınlarıyla konuşulacağı da etkili tedavi önerileri kadar araştırılmayı bekleyen konulardır (206, 207).

İPF - KOMORBİDİTELER

İdiyopatik pulmoner fibrozis ilerleyici bir hastalık olup, komorbidite ve alevlenmeler hastalığın gidişatında önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar İPF’de komorbiditelerin genel popülasyondan belirgin olarak daha yüksek olduğunu ve olgulara çoğunlukla ikiden fazla sayıda komorbiditenin eşlik ettiğini göstermiştir (53, 208, 209). En sık görülen komorbiditeler Tablo 8’de gösterilmiştir:

1- Pulmoner Hipertansiyon: Pulmoner vasküler yatağın küçük damarlarını tutan, ilerleyici bir hastalık olup İPF’de kötü prognoz ve mortalite ile belirgin olarak ilişkilidir. Hastalıktaki genel PH prevalansı %36-86 olarak bildirilmiştir. Transplantasyon adaylarında sağ kalp kateaterizasyonu ile başlangıç değerlendirmesinde PH prevalansı %38.6 iken; transplantasyona yakın dönemde oranın %86.4’e kadar çıktığı gösterilmiştir (210, 211). İPF’deki PH gelişimi hipoksemik vazokonstriksiyon ve vasküler yatağın ilerleyici fibrozisiyle oluşan destrüksiyonuna bağlanmaktadır (212). Presenkop veya senkop, radyoloji ve SFT ile uyumsuz derecede dispne, ileri derecede azalmış difüzyon kapasitesi (DLCO <%30 predikte değer), kısa yürüme mesafesi, oksijen satürasyonunun %85’in altında olması, 6DYT sırasındaki kalp hızı düzelmesinin bozulması, beyin natriüretik peptid (BNP) yüksekliğinin yanı sıra bilgisayarlı tomografide pulmoner arter / aorta >1 olması, ekokardiyografide sağ ventrikül sistolik basıncının artması, sağ kalp boşluklarında genişleme, sağ ventrikül disfonksiyonu İPF’li bir hastada PH’yi kuvvetle düşündürür. Ancak pulmoner arter basıncı ile solunum fonksiyonları ve radyolojik olarak fibrozis yaygınlığının ilişkisi gösterilememiştir. Yapılan çalışmalarda İPF’ye bağlı PH’da spesifik tedavinin etkili olmadığı hatta bazı

olgularda kötüleşmeye neden olduğu bildirilmiştir. Ancak Waxman ve arkadaşları, İPF olgularının da dâhil edildiği İAH’na bağlı PH’si olan olgularda inhale treprostabil kullanımı egzersiz kapasitesinde artış ve pro BNP’de azalma sağladığını gösterdiler (213). Bu çalışmadaki olgu sayısı çok olmasa da bir umut ışığı olması nedeniyle 2022 European Society of Cardiology /European Respiratory Society (ESC/ERS) Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Rehberinde ağır PH’si (pulmoner vasküler direnç >5 WU) olan bazı İAH’larında deneyimli merkezlerde inhale treprostabilin kullanılmasının göz önünde bulundurulabileceği yönünde öneride bulunulmuştur (211-219).

2- Kombine Pulmoner Fibrozis ve Amfizem: Üst akciğer alanlarında amfizem, alt alanlarda subplevral fibrozis ile karakterize bir hastalıktır (220). İPF’li olgularda %8-33 arasında görülür. SFT’de DLCO düşük, pseudonormal akciğer volümleri (amfizeme bağlı hiperinflasyon) mevcuttur. Hastalığın aynı etkenin yol açtığı bir koinsidans mı, yoksa farklı bir antite mi olduğu belli değildir. Çevresel maruziyet ya da genetik yatkınlık suçlansa da elde net bir kanıt bulunmamaktadır. KPFA olgularında özellikle akciğer kanseri, PH ve alevlenme riski İPF’den daha yüksek bulunmuştur (221). Akciğer kanseri sıklığı yüksek olup, medyan yaşam süresi 10.8 ay olarak saptanmıştır. PH sıklığı %47 olup; bu hastalıktaki PH varlığı İPF’den daha sık ve daha ağır seyretmektedir. KPFA’da 5 yıllık yaşam süresi %35-80 iken PH geliştiğinde 1 yıllık yaşam süresi %60’a gerilemektedir (222-225). Tedavide, sigaranın bırakılması, enfeksiyonlara karşı aşılama, oksijen, pulmoner rehabilitasyon, bronkodilatatörler, uygun olgularda akciğer transplantasyonu ve İPF komponentinin daha baskın olduğu durumda antifibrotik ajanlar önerilmektedir (121, 132, 214, 226).

Tablo 8. İPF’de komorbiditeler

PULMONER KOMORBİDİTELER	EKSTRAPULMONER KOMORBİDİTELER
Pulmoner hipertansiyon	Gastro özofageal reflü hastalığı
Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem	Uyku ile ilişkili hastalıklar
Venöz tromboembolizm	Konjestif kalp yetmezliği
Akciğer kanseri	Koroner arter hastalığı
	Depresyon ve anksiyete
	Diabetes mellitus

3- Akciğer kanseri: Akciğer kanseri İPF'li hastalarda normal popülasyondan 5-7 kat fazla görülürken, prevalans %1-48 arasında gösterilmiştir (227, 228). İleri yaş, erkek cinsiyet ve sigara riski artırırken; İPF kanser için sigaradan bağımsız olarak bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (229). Akciğer kanserinin en olası ortaya çıkış mekanizması fibrozisin lenfatik obstrüksiyona neden olması, karsinogenler artarken, koruma mekanizmalarının bozulması ve genetik yatkınlık olarak kabul edilmektedir (230). Tipik olarak fibrozisin olduğu alt zonlarda nodüler lezyonlar şeklinde ortaya çıkar. En sık skuamöz hücreli karsinom görülürken ikinci sırada adenokarsinom bulunur. Hastalığa hemoptizi, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar eşlik eder (227, 231-233). Tedavi yaklaşımı net değildir. Literatüre bakıldığında operatif mortalite %17 (kontrol %3.1) iken, postoperatif dönemde morbidite / mortalite ve alevlenmelerin de (%7.4-13) arttığı görülmüştür (234-237). Operasyonun yanı sıra kemoterapi ve radyoterapinin de alevlenmeyi artırdığı bildirilmektedir (238).

4- Venöz Tromboembolizm (VTE): İPF'li olguların %1-74'ünde ve genel popülasyondan %34 daha fazla görülür. İPF olgularında VTE çalışmalarını inceleyen tek metaanalizde riskin 2 kat arttığı belirlenmiştir (239). İPF olgularında VTE mekanizması belirsizdir. Hareketsizlik, koagülasyon kaskadının aktivasyonu (fibroze sebep olabilir), BAL'da trombin artışı suçlanan mekanizmalar arasındadır. Tedavide kullanılan antikoagülanlar mortaliteyi artırmaktadır. Antifibrotik tedaviye eklenen antikoagülanlar ise mortalite için bağımsız risk faktörüdür (240-244). Günümüzde önerilen İPF olgularındaki VTE tedavisinin İPF olmayan hastalardakine benzer şekilde yapılması şeklindedir (233).

5- Gastro özefageal reflü hastalığı: İPF ile GÖRH arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. İPF'li olgularda %94'lere varan oranda GÖRH saptanır. Patolojik olarak GÖR saptanan olguların %25 - 65'inde tipik semptomlar bulunmaktadır. Tanı stratejisi net değildir. Çünkü 24 saatlik pH monitorizasyonu non asid reflüyü göstermez (40, 245, 246). Antiasit tedavinin yıllık FVC kaybını azalttığı yönünde çalışmalar olduğu için daha önceleri tüm olgulara proton pompa inhibitörlerinin kullanımı önerilirken; son dönemde yapılan büyük çalışmaların post hoc ana-

lizlerine bakıldığında bu tedavinin solunum fonksiyonlarında herhangi bir değişiklik veya düzelme yaratmadığına dair sonuçlar da bulunmaktadır. Bu nedenle tedavide sadece semptomu olan olgulara proton pompa inhibitörü verilmesi ve beslenme şeklinin modifikasyonu önerilmektedir (1, 117, 199, 247-249). Aynı şekilde reflü cerrahisinin de İPF'de solunum fonksiyonları üzerine etkisi olmadığı gösterildiği için sadece endikasyonu olan olgulara uygulanması önerilmektedir (1).

6- Uyku ile ilişkili hastalıklar: İPF'de obstrüktif uyku apne sendromu insidansı %59-90 olarak bildirilmektedir. İPF'li olguların uyku kalitesi bozulur. Gün boyu uyuklama, yorgunluk ve halsizlik görülebilir. Gece öksürüğü, ilaçlar, hipoksi ve obstrüktif apneler uyku yapısını bozar. Alveolar hipoventilasyon, ventilasyon/perfüzyon dengesizliğinin kötüleşmesi ile nokturnal desatürasyon oluşur. Bu durum yaşam kalitesini ve fiziksel fonksiyonları bozarak mortaliteyi de artırır. Tedavide sürekli pozitif hava yolu basınç (CPAP) uygulaması ile mortalite azalır. Gecekte tedavide oksijen de eklenir (250-257).

7- Kardiyak problemler: İPF kardiyak problemler için bağımsız bir risk faktörüdür. Kardiyak problemlerin ortaya çıkış mekanizması belirsiz olup lokal akciğer hasarı ve onarım, proteaz inhibitörlerinin upregülasyonu, koagülopati ve ateroskleroz varlığı, pulmoner olmayan damarlarda trombüs, hipoksi; altta yatan iskemik hastalık ataklarına neden olabilir. En sık olarak atriyal fibrilasyon görülürken; diğer aritmiler %6-19 oranında görülür. Konjestif kalp yetmezliği (%4-26), koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar ve hipertansiyon görülebilecek diğer kardiyak problemlerdir (218, 227, 258).

8- Depresyon, anksiyete, kondüsyon azlığı: Depresyon prevalansı %21-49, anksiyete prevalansı %27-31'dir. Olgulara antidepresan tedavi, davranış terapisi önerilir. Ortalama 6 dakika yürüme mesafeleri 200 metre olan bu olgularda pulmoner rehabilitasyon ile belirgin düzelme sağlanmaktadır (259-264).

9- Diabetes mellitus: İPF'li olgularda diabetes mellitus prevalansı %10-42 olarak bulunur. Mekanizma belirsiz olup reaktif oksijen türleri hiperglisemi yapabildiği görüşünde durulmaktadır. Konvansiyonel diabetes mellitus tedavisi yapılır (265, 266).

PROGRESİF PULMONER FİBROZİS

Fibrozis gelişen İAH; a) İPF b) İPF dışı İAH c) Sınıflandırılmayan İAH olarak üç gruba ayrılmaktadır. İPF, fibrozis gelişen İAH arasında en bilinen ve farkındalığı giderek artan grup olmakla birlikte; İNSİP, HP, sarkoidoz gibi İPF dışı İAH'da da fibrozis gelişimi izlenmektedir. Fibrozis gelişen İAH'nın hepsinde progresyon izlenmez. Progresyon izlenen fibrotik İAH için farklı tanımlamalar olmakla birlikte günümüze kadar en sık 'progresif fibrozis İAH' terminolojide kullanılmıştır. Günlük pratikte İAH takip eden hekimler arasında online yapılan bir ankette İAH hastaları arasında progresif fibrozis seyir görülme oranı İAH alt tipine göre değişmekle birlikte %18-32'dir. Fibrozis gelişen İAH'da progresyon günümüze kadar semptom, yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi, SFT, radyoloji, alevlenme sayısı gibi birçok parametre ile değerlendirilmiş ancak progrese olan fibrotik İAH için kesin bir tanım ve kriter ortaya konulmamıştır. Mayıs 2022'de yayınlanan ATS/ERS/JRS/ALAT uluslararası klinik pratik kılavuzunda, İPF dışında progresif fibrozis gelişen İAH için konsensus ile progresif pulmoner fibrozis (PPF) tanımı yapılmış, tanı kriterleri belirlenmiş ve antifibrotik kullanımına ilişkin kanıta dayalı önerilere yer verilmiştir (1, 267, 268).

Progresif Pulmoner Fibrozis Tanımı

Progresif pulmoner fibrozis terimi yerine ilk olarak 'progresif fibrozis İAH' terimi düşünülmüş ise de sonrasında a) akciğer parankiminde interstisyel alanla sınırlı olmayan etkilerin bir sonucu olarak hastalık progresyonunun gelişmesi, b) hastalık progresyonunun İPF'ye benzer bir seyir göstermesi, c) hastalar ve doktorlar tarafından yaygın olarak bilinen ve kullanılan pulmoner fibrozis ile uyumlu olması nedeni ile PPF kullanımı tercih edilmiştir (1, 269).

Radyolojik olarak pulmoner fibrozis kanıtı bulunan, İPF dışında etiyolojisi bilinsin ya da bilinmesin İAH mevcut olan bir hastada, son bir yıl içinde alternatif bir açıklama olmaksızın aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığı PPF olarak tanımlanır (Tablo 9) (1).

1. Solunum semptomlarında kötüleşme
2. Hastalık progresyonunun fizyolojik kanıtı
3. Hastalık progresyonunun radyolojik kanıtı

PPF bir hastalık değil, fibrotik akciğer hastalıklarında progresyonun ortak bir özelliğidir (Tablo 10) (53, 92).

PPF için Fizyolojik Kriterler

- Takipte 1 yıl içinde beklenen FVC'de $\geq 5\%$ 'lik mutlak düşüş

Tablo 9. Progresif pulmoner fibrozis tanımı (1)

Radyolojik olarak pulmoner fibrozis kanıtı bulunan, İPF dışında etiyolojisi bilinsin ya da bilinmesin İAH mevcut olan bir hastada, son bir yıl içinde alternatif bir açıklama olmaksızın aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığı PPF olarak tanımlanır

1. Solunum semptomlarında kötüleşme

2. Hastalık progresyonunun fizyolojik kanıtı (Aşağıdakilerden herhangi biri)

- Takipte 1 yıl içinde beklenen FVC'de $\geq 5\%$ 'lik mutlak düşüş
- Takipte 1 yıl içinde beklenen DLCO'da (Hb'e göre düzeltilmiş) $\geq 10\%$ 'luk mutlak düşüş

3. Hastalık progresyonunun radyolojik kanıtı (Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası)

- Traksiyon bronşektazisi ve bronşiolektazinin yaygınlığı veya şiddetinde artış
- Yeni gelişen traksiyon bronşektazisi ile birlikte buzlu cam alanları
- Yeni gelişen ince retikülasyon
- Retiküler anormalliğin yaygınlığı veya yoğunluğunda artış
- Yeni gelişen veya artış gösteren bal peteği görünümü
- Lober hacim kaybında artış

DLCO: karbonmonoksit difüzyon kapasitesi; **FVC:** zorlu vital kapasite; **Hb:** hemoglobin; **İPF:** idiyopatik pulmoner fibrozis; **PPF:** progresif pulmoner fibrozis

Tablo 10. Progresif masif fibrozis gelişebilen seçilmiş İAH (1)

Potensiyel Fibrotik Akciğer Hastalıkları	Histolojik Paternler
Fibrotik İNSİP	Fibrotik İNSİP (5)
PPFE	- İAFE (5) - Eşlik eden diğer İAH (örn İPF) tanısı olan hastalarda UIP gibi diğer paternlerle bulunabilir (270)
FOP	- Skatrisyel organize pnömoni (271) - İnterstisyel fibroze eşlik eden organize pnömoni (bazen yaygın alveoler hasar/akut interstisyel pnömoniyeye sekonder) (5, 272)
DİP	- DİP*
Fibrotik BDH ilişkili İAH	- Fibrotik NSİP, FOP, UIP (idiyopatik hastalıklar için histopatolojik kriter kullanılmış) (5)
Fibrotik HP	- HP ve muhtemel HP (273) - Fibrotik patern UIP, Fibrotik NSİP veya bronşiolosentrik fibrozis olabilir.
Fibrotik mesleki İAH	- Mesleki akciğer hastalıklarına bağlı (asbestozis, fibrotik HP, silikozis, pnömokonyozis ve diğerleri) (274)
Fibrotik LHH	- Fibrotik LHH (275)
Fibrotik sarkoidoz	- Fibrozisin eşlik ettiği lenfatik dağılım gösteren non-nekrotizan granülomlar (276)
Sınıflandırılmayan fibrotik İAH	- Hastalar multidisipliner değerlendirme ile bu sınıfa alınmalıdırlar. Sınıflandırılabilen İAH'nın birleşik veya örtüşen modellerini temsil eden hastalar da bu şekilde rapor edilmelidir (5).
Diğer	- Doğuştan metabolizma bozuklukları, sürfaktan protein bozuklukları, sistemik hastalıkların solunum sistemi tutulumu veya diğerleri

BDH: bağ doku hastalığı; DİP: deskuamatif interstisyel pnömoni; İNSİP: idiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni; FOP: fibrozan organize pnömoni; HP: hipersensitivite pnömonisi; İAFE: intraalveoler fibrozis ve elastozis; İAH: interstisyel akciğer hastalığı; İPF: idiyopatik pulmoner fibrozis; LHH: Langerhans hücreli histiositozis; PPFE: plöroparankimal fibroelastozis; UIP: olağan interstisyel pnömoni. * DİP benzeri özelliklere sahip fibrotik interstisyel pnömoniler için terminoloji tartışmalıdır, bu fibrotik NSİP ile örtüşmektedir.

- Takipte 1 yıl içinde beklenen DLCO değerinde (Hb'e göre düzeltilmiş) ≥ 10 'luk mutlak düşüş

FVC'de mutlak ve rölatif azalmanın farklı değerler olduğunu anlamak önemlidir. Başlangıç FVC değeri %60 olan bir hastada hastalık progresyonu demek için mutlak %5 düşüş kriterini %55 karşılar iken, rölatif düşüş için %57 yeterli olmaktadır. FVC değerindeki mutlak düşüş değerini yüzde (%) olarak hesaplamak için ilk ölçüm değerinden son ölçüm değerini çıkartmak yeterlidir.

- FVC değerinde mutlak (absolut) düşüş (%),= İlk % FVC - kontrol % FVC veya
- $[(\text{İlk FVC (ml)} - \text{kontrol FVC (ml)}) / \text{İlk FVC (ml)}]$ formülü ile hesaplanabilir.

PPF için Radyolojik Kriterler

Fibrozisin ilerlemesi tipik olarak üst, orta ve alt akciğer zonlarında akciğer volümlerinin fibrotik alan yüzdeleri baz alınarak görsel olarak değerlendirilir. Artan fibrotik özellikler ilerlemeyi gösterir. Bu değişiklikler traksiyon bronşektazi ve bronşiolektazi, traksiyon bronşiektazisi ile birlikte yeni buzlu cam alanları, yeni ince retikülasyon, retikülasyonun yoğunluğunun artışı, yeni veya artmış buzlu cam alanları ve artmış lobar volüm kaybı sayılabilir (1).

İdiyopatik pulmoner fibrozis dışındaki İAH'da hangi hastada progresif fibrotik paternin gelişeceğini öngörmek zor olmakla birlikte bazı YÇBT bulguları hastalık progresyonunun işareti olarak kabul edilebilir. Örneğin, İPF, romatoid artrit ilişkili İAH, sistemik skleroz ilişkili İAH,

fibrotik HP, pulmoner sarkoidoz ve sınıflandırılmayan İAH'da kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinen bal peteği ve traksiyon bronşiektazisine ek olarak fibrotik değişikliklerin fazla miktarda varlığının mortaliteyi öngördüğü bilinmektedir (277).

Akciğer fibrozisinin erken tomografi bulguları arasında yer alan ince retikülasyon, intralobuler çizgiler ve yapısal bozulma (distorsiyon) (düzensiz, kıvrımlı pulmoner damar/havayolları veya bozulmuş lobuler anatomi) izole bir şekilde veya buzlu cam alanları ile birlikte görülebilir. İAH'nın erken dönemini düşündüren bu bulgular tesadüfen başka endikasyonlar ile çekilmiş toraks BT veya abdominal BT üst kesitlerinde görülebilmektedir ve bu sıklıkla fibrozisin histopatolojik bulguları ile de uyumludur (278). Tesadüfen tespit edilen İAH, mortalitenin bağımsız bir risk faktörüdür ve bu hastaların en az %40'ında 4-6 yıl içinde progresyon görülebilmektedir (278, 279).

TEDAVİ

İPF'de hastalık progresyonunu yavaşlatan antifibrotik ajanların PPF progresyonunu da yavaşlatacağı düşüncesi ile yapılan araştırma sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

Pirfenidon

PPF hastalarında pirfenidonun etkilerini değerlendiren 2 randomize çalışma bulunmaktadır (280, 281). İlk çalışma, çift kör, randomize, plasebo kontrollü, faz 2 bir çalışma (uILD) olup; 253 progresif fibrotik sınıflandırılmayan İAH hastaları pirfenidon ve plasebo grubu olarak almak üzere randomize edilerek 24 hafta takip edilmiştir (280). Diğer çalışmada (RELIEF) PPF li 127 hasta (fibrotik HP, BDH ilişkili İAH, NSİP ve asbestozis ilişkili akciğer fibrozisi) pirfenidon ve plasebo grubu olarak randomize edilip 48 hafta boyunca takip edilmiştir (281). RELIEF çalışması yeterli randomizasyon sağlanamadığı için erken sonlandırılmış ve pirfenidon kolunu destekleyen birincil analizler ile eksik veriler nedeniyle eleştirilmiştir. Hastalık progresyonu açısından iki çalışmanın verileri değerlendirildiğinde her iki çalışmada da progresyonsuz sağkalım veya mortalitede istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (280, 281). Solunum fonksiyon testleri, DLCO ve hayat kalitesi ile ilgili verilerde de anlamlı değişiklikler saptanmadığından 2022 ATS/ERS/JRS/ALAT Kılavuzu'nda pirfenidonun etkinlik, etkililik ve güvenliğine yönelik hem spesifik alt tiplerinde hem de genel olarak İPF dışı İAH'nda daha fazla araştırma yapılması önerilmektedir.

Nintedanib

Nintedanib, pirfenidon gibi İPF'de hastalık ilerlemesini yavaşlatan bir diğer antifibrotik ajandır. İPF dışında sıklıkla PPF gelişen hastalıklardan biri olan sistemik skleroz olgularında yapılan SENSICIS çalışmasında 52 haftalık sürede birincil sonlanım noktası olan yıllık FVC azalma hızı nintedanib grubunda plasebo grubundan anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (-52,4'e karşı -93,3 ml/yıl). Nintedanib ve plasebo arasında yıllık FVC azalma hızındaki rölatif azalma %44 idi (282). Bu çalışmadaki olumlu sonuç üzerine diğer PPF gelişen hastalıkların dahil edildiği çalışmalar yapıldı. Progresif fibrozan İAH'sı olan 663 hastada nintedanib kullanımını değerlendiren INBUILD çalışmasında hastalar nintedanib veya plasebo grubuna randomize edilerek 52 hafta boyunca takip edilmiştir (269). Post hoc analizde de PPF gösteren İAH spesifik tiplerinde nintedanibin plasebo ile etkilerini karşılaştırmıştır (283, 284). INBUILD çalışmasında FVC değerlerindeki ortalama yıllık düşüş nintedanib kolunda anlamlı olarak daha az (107 ml) saptanmıştır. Çalışmada 'İAH progresyonunu' yan etki olarak tanımlamış, nintedanib tedavisi progresyon riskini 2.4 kat azaltmıştır (269). Nintedanib tedavisi alan PPF'li hastalarda, altta yatan İAH alt tipi BDH ile ilişkili İAH (106.2 ml/yıl), fibrotik NSİP (141.7 ml/yıl) veya fibrotik mesleki İAH (252.8 ml/yıl) ise, FVC değerlerinde daha az yıllık düşüş olmuştur. Bununla birlikte herhangi bir alt grupta 'İAH progresyonu' açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (284).

INBUILD çalışmasında tüm nedenli ölümler veya ölümcül yan etki açısından PPF hastaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yan etkiler açısından İAH'nın alt tipleri arasında ufak farklılıklar olmakla birlikte, nintedanib kolunda daha fazla yan etki görülmüştür (269, 284). Ancak bu yan etkiler İPF'deki kullanımı ile benzer olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak nintedanib ile hastalık progresyonunda (yıllık FVC düşüşü ile değerlendirilen) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olması ve ilacın kesilmesi ile birlikte yan etkilerin geri dönüşümlü olması nedeniyle İPF dışında fibrotik İAH için standart tedavi yönetimi başarısız olan hastalarda PPF tedavisi için nintedanib önerilmektedir. Ülkemizde de sağlık bakanlığına başvuru ile geri ödemeye alınmıştır.

POST-COVID-19 PULMONER FİBROZİS

Dünya Sağlık Örgütü, Kasım 2022 itibarıyla tüm dünyada yaklaşık 634 milyon kişide COVID-19 saptandığı ve 6.5 milyon kişinin de hayatını kaybettiğini bildirilmiştir. Ülkemiz verisine baktığımızda 1.7 milyon kanıtlanmış COVID-19 vakası ve 100 bin civarında ölüm olduğu rapor edilmiştir (285, 286). Pandeminin başında tanı ve tedavi ile ilgili araştırmalar gündemde iken artık COVID-19 sonrası komplikasyonlar ve uzun dönem etkileri tartışılmaktadır. COVID-19 enfeksiyonu sonrası semptom ve bulguların 12 haftadan uzun sürmesi durumu 'Post-COVID-19 olarak tanımlanmaktadır (286). Post-COVID-19 tanı kriterleri: 1. Persistan, kötüleyen semptomların varlığı ve yeni gelişen akut enfeksiyon bulguları olmaması; 2. COVID-19 öncesi döneme göre yaşam kalitesinde veya fonksiyonel durumda kötüleşme; 3. Olası başka bir neden bulunmayan, radyolojik görüntülemelerde persistan ya da progresif anormal pulmoner bulgular olması veya anormal akciğer fonksiyon testleri olması olarak tanımlanmaktadır (287, 288). Bu bölümde İPF ile klinik ve radyolojik olarak benzerlikler gösteren post-COVID-19 pulmoner fibrozis (PCPF)'den bahsedilecektir.

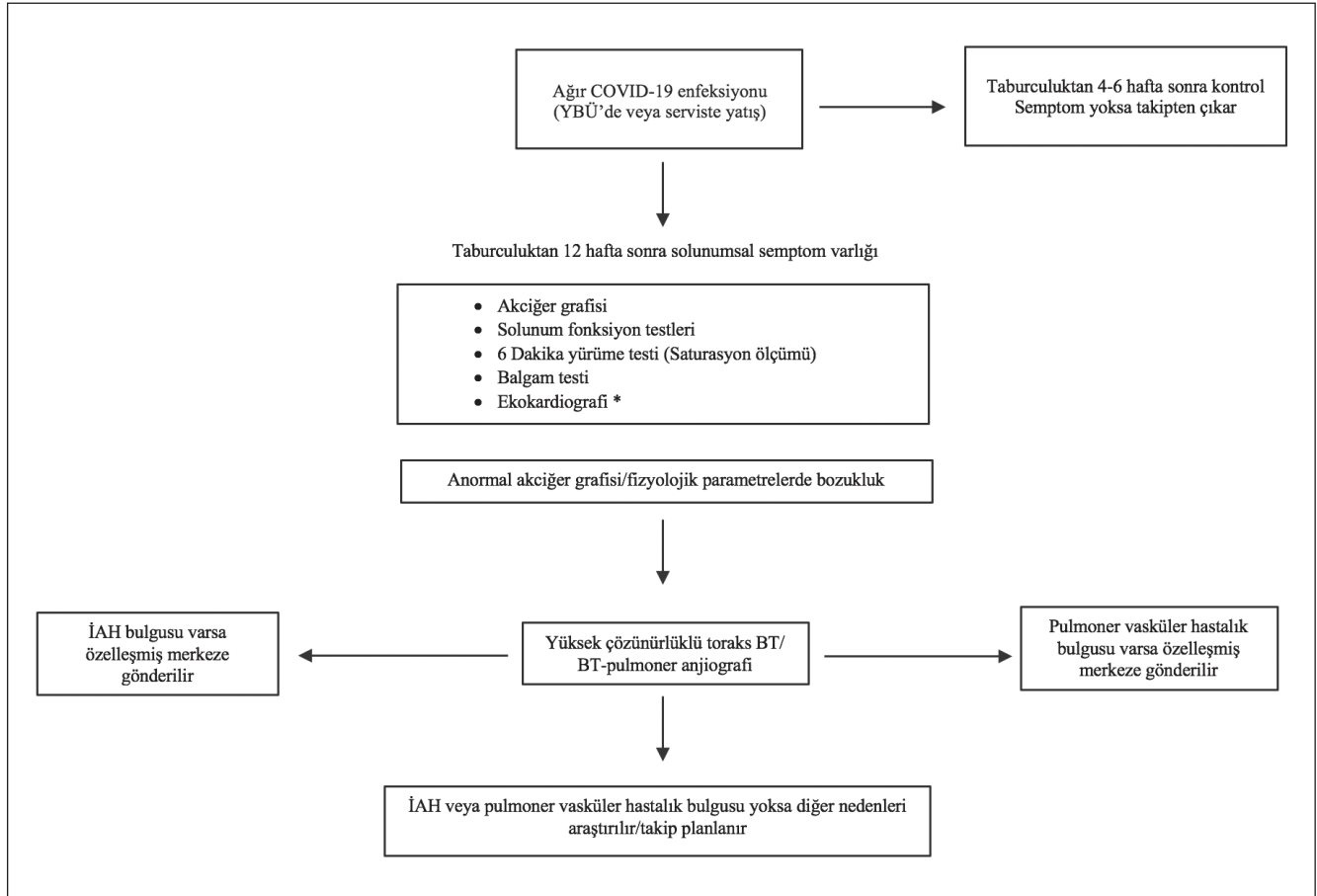
COVID-19 enfeksiyonu asemptomatik ya da hafif grip benzeri bulgulardan ciddi akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) kliniği ve ölüme kadar geniş bir spektrumda seyredebilir. Ağır seyreden olgularda ise başta dispne olmak üzere öksürük, halsizlik, kas güçsüzlüğü ve eklem ağrısı gibi semptomlarının devam ettiği belirlenmiştir (289, 290). Post-COVID-19 persistan solunumsal semptomların etiolojisinde tromboemboli, kardiyak patolojiler, solunum kaslarında miyopati, santral hipoventilasyon, post-ARDS fibrozis, ventilatörle ilişkili akciğer hasarı ve organize pnömoni bulunmaktadır (291). Dolayısıyla post-COVID-19 devam eden ya da tekrar başlayan dispne, öksürük, hırıltı gibi solunumsal semptomların varlığında bu tanımlar gözden geçirilmelidir. Post-COVID-19 solunumsal semptomları olan olguya yaklaşım Şekil 4'de verilmiştir (292).

Günümüzde PCPF sıklığının metodolojileri birbirinden farklı araştırmalarda %9.3 ile %84.1 arasında değiştiği bildirilmiştir (293, 294). PCPF ile ilgili meta analiz sayısı kısıtlıdır. Hana Amin ve arkadaşlarının 2022 yılının başında

yayınladıkları meta analizde PCPF genel prevalansı %44.9 olarak saptanmıştır (295). Ne yazık ki ülkemizden PCPF sıklığı ile ilgili araştırma bulunmamaktadır. PCPF patogenezi net olarak aydınlanmamıştır; ancak multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Tetikleyen faktör ne olursa olsun, hasarlanmış akciğer dokusunda anormal yara iyileşmesi sonucu fibrozis geliştiği belirtilmiştir (296). Ancak PCPF viral enfeksiyon ile gelişen akut akciğer hasarının anormal iyileşmesi sonucunda, virüse bağlı epitel hasarı ile alveoler tip II hücrelerde artış, TGF- β sekresyonu ile anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 ekspresyonunda azalma sonucunda anjiyotensin-II düzeyinde artış, fibroblastların miyofibroblastlara transformasyonu ile ekstraselüler protein, kollagen tip I ve tip III ve fibronektin birikimi neticesinde fibrozis geliştiği düşünülmektedir (297-299). Ayrıca akciğerlerde mikrovasküler sistemde megakaryositlerin aktivasyonu ve mekanik ventilasyon uygulamalarının da FGF ve TGF- β artışına neden olarak fibrozis gelişimine katkı sağladığı belirtilmektedir (300, 301). IL-6 ve IL-8 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerde artış, reaktif oksijen radikallerindeki artışın da akciğerde fibrozis gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir (297).

Yapılan çalışmalarda erkek cinsiyet, ileri yaş PCPF açısından risk faktörü olarak tanımlanmıştır (295, 302-304). Diğer taraftan son yayınlanan meta analizde erkek cinsiyet, sigara kullanımı, alkolizm ve beden kütle indeksinin PCPF gelişmesi için belirgin risk faktörü olmadığı belirtilmiştir (295). Ayrıca KOAH, hipertansiyon, lenfopeni, yüksek CRP düzeyi, LDH düzeyi, uzun hastane yatışı, steroid ve immünglobulin tedavisi gibi faktörler COVID-19 enfeksiyonunu ağır geçiren olguların PCPF için risk altında olduğunu düşündürmektedir (303, 305-307). Özellikle yoğun bakım yatışı olmuş ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuş olgularda PCPF açısından dikkatli olunmalıdır (Tablo 11).

PCPF olgularında en sık saptanan semptom dispne, kuru öksürük ve halsizlik olarak bildirilmektedir. Bu semptomlar akciğerde hava yolu ya da parankimal hastalıkların yanı sıra kardiyovasküler sistem de dâhil olmak üzere pek çok hastalıkla ilişkili olabilir. Bu nedenle hastaların komorbiditeleri ve COVID-19 geçirme öyküleri, ne zaman geçirdiği, hastane yatışı gerekliliği sorgulanmalıdır. COVID-19 geçirmiş, dispne ve öksürük



Şekil 4. Post-COVID-19 solunumsal semptomu olan olguya yaklaşım.

İAH: İnterstitiyel akciğer hastalıkları, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, BT: Bilgisayarlı tomografi, * Kardiyak patoloji düşünülüyorsa. (Referans 292'den uyarlanmıştır).

semptomu 12 haftadan uzun süren olgularda PCPF ve diğer COVID-19 ile ilişkili durumlar akılda tutulmalıdır. Özellikle ileri yaşta ve COVID-19'a bağlı yoğun bakım yatış öyküsü olanlarda risk daha da artmaktadır (306).

Literatüre bakıldığında pulmoner fibrozisin ne zaman gelişeceği net değildir. PCPF hastaların 30, 60 ve 90 günlük takiplerde bazı olgularda retikülasyonlar, buzlu cam dansiteleri ve parankimal bant bulguları düzelirken, yaklaşık %35 olguda değişiklik olmamaktadır (294, 308). Akut COVID-19 enfeksiyonundan sonra bazı radyolojik anormal bulguların devam ettiği ya da progrese olduğu saptanmıştır. Persistan olan bu radyolojik bulgular inflamatuvar (buzlu cam dansiteleri, periferik konsolidasyon) ya da fibrotik (fibrotik bantlar, traksiyon bronşektazisi, bal peteği görünümü) karakterde olabileceği gibi, çoğu

zaman birden fazla bulgunun birlikte bulunduğu gözlenmiştir (291). Jakubec ve arkadaşlarının çalışmasında post-COVID-19 İAH %57 oranında bulunurken; organize pnömoni, buzlu cam dansiteleri, retikülasyonlar, mozaik atenuasyon ve bunların kombinasyonları en sık saptanan paternler olarak saptanmıştır (309). Hana Amin ve arkadaşlarının meta analizinde 753 post-COVID-19 olgusunun radyolojik görüntüleri incelendiğinde sırayla parankimal bantlar, buzlu cam dansiteleri, konsolidasyon, interlobuler septal kalınlaşma, 'crazy paving', retikülasyonlar, traksiyon bronşektazisi ve bal peteği görünümü olduğu saptanmıştır (295). Resim 5'de PCPF nedeniyle takip edilmiş olgunun radyolojik görüntüleri verilmiştir.

Post-COVID-19 olguların otopsilerinde elde edilen akciğer dokularında en sık saptanan patoloji UIP pater-

Tablo 11. Post-COVID-19 Pulmoner Fibrozis Risk Faktörleri

Post-COVID-19 Pulmoner Fibrozis Risk Faktörleri
İleri yaş
KOAH
Toraks BT'de ağır tutulum*
ARDS
Yoğun bakım yatışı
İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanması (erken mekanik ventilasyon uygulanması ve pozitif hava yolu basıncı uygulanmasına bağlı barotravma)
Non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanması

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, **BT:** Bilgisayarlı tomografi, **KOAH:** Kronik obstruktif akciğer hastalığı, *: Akut COVID-19 enfeksiyonu döneminde çekilen toraks BT

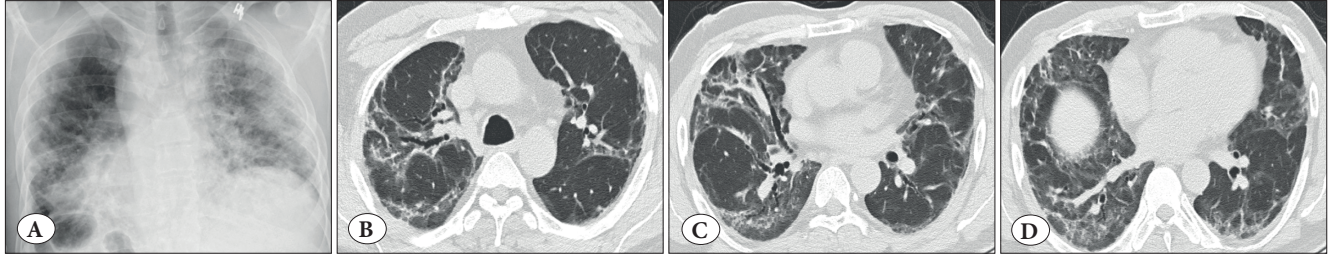
nidir (310). Culebras ve arkadaşlarının çalışmalarında ise COVID-19 geçiren ve radyolojik olarak fibrotik bulguları olan veya SFT'de restriktif patern olan olgularda transbronşiyal kriyobiyopsi ile alınan örneklerde organize pnömoni ve lenfoplasmositik interstisyel infiltrasyon saptanmıştır (311). Ancak hastalığın evresi ve ağırlığına bağlı olarak patolojik bulguların değişeceği unutulmamalıdır.

PCPF tanısı klinik, radyolojik ve patolojik verilere dayanır. Tanıda hastalıktan şüphelenmek ve detaylı anamnez almak ilk adımı oluşturmaktadır. COVID-19 enfeksiyonu öncesi dispne, öksürük gibi solunumsal semptomların sorgulanması, ailede İAH öyküsü, BDH tanısı, akciğer radyolojik görüntülemesi (akciğer grafisi, toraks BT) mevcut mu araştırılmalıdır (312). Ayrıca akciğerde fibrozise neden olabilecek çevresel ve mesleksi temas, ilaç öyküsü, BDH gibi diğer sebepleri de araştırmak gerekebilir. Bu olguların takibinde diğer İAH'sında olduğu gibi SFT/DLCO ve 6DYT ile fonksiyonel değerlendirme; direkt grafi ve toraks BT/YÇBT ile de radyolojik değerlendirme yapılması uygundur.

PCPF tedavisinde bazı gelişmeler olsa da hâlen kanıtlanmış tedavi bulunmamaktadır. RECOVERY çalışmasından sonra hipoksik seyreden, yaygın radyolojik buzlu cam görünümü olan COVID-19 vakalarında steroid kullanımı standart tedavi hâline gelmiştir (313). Bu çalışmada önerilen doz 10 gün 4-6mg deksametazon kullanımı şeklinde idi. Ancak uzun dönem steroid kullanımını inceleyen randomize kontrollü çalışmalar olmaması nedeniyle, yeni

bir enfeksiyon ya da tromboembolik hadisesi olmayan klinik/radyolojik olarak düzelmeyen veya progrese olanlarda olgu bazında steroid kullanımı düşünülebilir (291, 297). Önerilen doz 0.5 mg/kg/gün prednizolon verilerek 3 haftada bir yarı doza düşülmesi şeklindedir. PCPF'de erken dönemde kortikosteroid tedavisinin iyi tolere edildiği, hızlı ve belirgin düzelme düzelme sağladığı saptanmıştır (313, 314). Post-COVID-19 dönemde toraks BT'de organize pnömoni paterni olan olgularda steroid tedavisinden daha fazla yarar gördüklerine dair yayınlar mevcuttur (314-316). Resim 5'de kliniğimizde PCPF nedeniyle takip edilen olgunun radyolojik bulguları paylaşılmıştır.

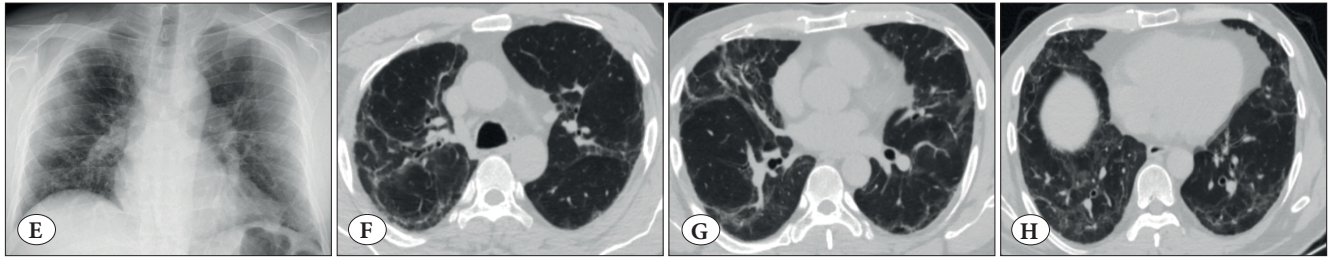
COVID-19 olgularının otopsi bulgularında İPF'ye benzer olarak fibroblast artışı, fibrozis ve bal peteği bulgularının görülmesi tedavide antifibrotik ajanlar (pirfenidon ve nintedanib) kullanılabilir mi sorusunu gündeme getirmiştir. Bu ilaçların antifibrotik özelliklerinin yanı sıra antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerinin olması post-COVID-19 enfeksiyonunda erken dönemde kullanımının fibrozis gelişimini önleyebileceği düşünülmüştür (317). Pirfenidon TNF- α sekresyonunu azaltarak COVID-19'da gelişen sitokin fırtınasının oluşmasını engelleyebileceği; ek olarak da TGF- β aracılı fibronektin sentezini inhibe ederek kollajen tip1 üretimini azaltabileceğinden PCPF'de kullanılabileceği düşünülmüştür (318). Çin'de Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada standart tedaviye pirfenidon eklenerek kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Pirfenidon alan grupta sitokin fırtınası-



Resim 5. 50 yaşında erkek, COVID-19 nedeniyle 14 gün entübe izlenmiş ve uzun dönem oksijen tedavisi ile taburcu edilmiş.

A) COVID-19 tanısı sonrası 45. günde PA akciğer grafide solda tüm zonlarda, sağda orta alt zonlarda belirgin periferik düzensiz sınırlı dansite artışı, mediastende genişleme.

B-D) Post-COVID-19 4. ayda toraks BT'de bilateral üst, orta ve alt loblarda retiküler dansiteler, band formasyonu, traksiyon bronşektazileri ve bronşiolektazileri, buzlu cam dansiteleri.



Resim 5. 50 yaşında erkek, COVID-19 nedeniyle 14 gün entübe izlenmiş ve uzun dönem oksijen tedavisi ile taburcu edilmiş.

E) Post-COVID-19 6 ay metilprednizolon kullanımı sonrası 12. aydaki PA akciğer grafide bilateral ince retiküler dansiteler.

F-H) Post-COVID-19 12. aydaki toraks BT'de 4. aya göre buzlu cam dansitelerinde belirgin regresyon, bilateral üst, orta ve alt loblarda retiküler band formasyonları ve traksiyon bronşektazileri izlenmektedir. Oda havasında SpO₂ %96 olup oksijen ihtiyacı kalmamıştır. (Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden).

nın düzeldiği, ancak COVID-19'a bağlı akciğer hasarının azalmadığı belirtilmiştir (319). Japonya'da entübe olan 30 ağır COVID-19 olgusuna nintedanib başlanmış ve mekanik ventilasyon süresinin kontrol grubuna göre daha kısa olduğu ancak 28 günlük tedavide kontrol grubu ile fark saptanmadığı bildirilmiştir (320). Ancak antifibrotik kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Antifibrotik ilaçların steroid ile kombine kullanılması ile ilgili araştırmalar yetersiz olmakla birlikte, kullanılabileceğine dair olumlu uzman görüşü mevcuttur (297).

Makrolidlerin özellikle de azitromisinin hem lizozomal aktiviteyi hem de COVID-19'un hücreye bağlanarak içeri girişini engelleyebileceği için spesifik antiviral etkili olabileceği görüşüyle bazı araştırmalar yapılmıştır. Fakat bu çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilememiştir (321, 322).

PCPF olgularında medikal tedaviler dışında destek tedaviler için de değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Bu olguların %50'sinde istirahat ve/veya egzersiz

ile hipoksi gelişmekte ve evde USOT ihtiyacı olmaktadır (316). Ayrıca gözlemsel kohort çalışmalarında pulmoner rehabilitasyon ile egzersiz kapasitesinde artış, solunum fonksiyonları ve yaşam kalitesinde artış olması nedeniyle özellikle COVID-19 enfeksiyonunu orta-ağır geçirenlerde 6-8 hafta sonra kapsamlı pulmoner rehabilitasyon programlarının uygulanması önerilmektedir (323, 324). Hastane temelli pulmoner rehabilitasyon programı olabileceği gibi, ulaşım sorunu olan ya da yeterli sayıda hastaya hizmet veremeyecek olan merkezlerde ev temelli pulmoner rehabilitasyon ya da tele-rehabilitasyon programları verilebilmektedir (325, 326). Ek olarak olguların influenza ve pnömokok için aşılanmalarının co-enfeksiyonları önlemek için gerekli olduğu belirtilmektedir

Son olarak PCPF'de en az 8 hafta geçmiş, traksiyon bronşektazisi, bronşiolektazisi, bal peteği görünümü gibi kalıcı fibrozis bulguları olan, radyolojik olarak progrese olan hastalarda bilateral akciğer transplantasyonu için değerlendirme önerilmektedir (312). Akciğer nakli için kont-

rendikasyonlar, diğer hastalıklarda belirlenmiş kriterler ile benzerdir. Post-COVID-19 nedeniyle akciğer nakli düşünülecekse özellikle bilateral naklin, unilateral olana tercih edilmesinin sebebi kalan akciğer dokusundaki inflamatuvar sürecin ve/veya enfeksiyon etkenlerinin nakil olan akciğeri de enfekte edebilme riski olması nedeniyle-dir. Ancak post-COVID-19 nedeniyle akciğer nakli olan vakalar az sayıdadır ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuçta, ileri yaşta, erkek, ağır COVID-19 enfeksiyonu geçiren, yoğun bakım ihtiyacı ve mekanik ventilatör ihtiyacı olmuş olgularda solunumsal semptomlar 12 haftadan uzun seyrediyorsa PCPF için dikkatli olunmalıdır. Bu

olgular YÇBT / toraks BT anjiyografi, SFT, DLCO, 6DYT, ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir. Eğer PCPF tanısı konuldu ise radyolojik olarak ağırlıklı patern de gözönünde bulundurularak gerekirse steroid ve/veya antifibrotik tedaviler açısından olguların ele alınması önerilmektedir. Diğer pek çok kronik akciğer hastalığında olduğu gibi pulmoner rehabilitasyon, evde uzun dönem oksijen tedavileri, influenza ve pnömokok aşılamaşın unutulmaması gerekmektedir. Gelecekte PCPF’de özellikle tedavi ile ilgili araştırmalar sonuçlandıkça hastalara yaklaşımımızın değişeceği aşikârdır.

KAYNAKLAR

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(9):e18-e47.
2. Lederer DJ, Martinez, F.J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2018;378:1811–23.
3. Cottin V, Valenzuela C. Diagnostic approach of fibrosing interstitial lung diseases of unknown origin. *La Presse Médicale* 49(2):104021.
4. Buendía-Roldán I, Mejía M, Navarro C, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical behavior and aging associated comorbidities. *Respir Med* 2017;129:46–52.
5. 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;188:733–48.
6. Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in flanders. *Acta Clin Belg* 2001;56:163–72.
7. American Thoracic Society (ATS). European Respiratory Society Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment, International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646–64.
8. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:967–72.
9. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J* 2015;46:795–806.
10. Natsuzaka M, Chiba H, Kuronuma K, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:773–9.
11. Iommi M, Bonifazi M, Faragalli A, et al. Occurrence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Italy: Latest Evidence from Real-World Data. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(5):2510.
12. Navaratnam V, Fleming KM, West J, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax* 2011;66:462–7.
13. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J* 2013;8:55–62.
14. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med* 2009;103:1122–9.
15. Nalysnyk L, Cid-Rufaza J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012;21:355–61.
16. Maffessanti M, Dalpiaz G. Diffuse lung diseases; clinical features, pathology, HRCT. 1st ed. Milan, Springer-Verlag, 2006;66–70.
17. Musellim B, Mogulkoc N, Uzun O, et al. Evaluation of Patients with Fibrotic Interstitial Lung Disease: Preliminary results from the Turk-UIP Study. *Turk Thorac J* 2021 Mar;22(2):102–9.
18. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:810–6.
19. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006;61:980–5.
20. Fernandez Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010;137:129–37.
21. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: Incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir Med* 2014;2:566–72.
22. Vancheri C, Failla M, Crimi N, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: A disease with similarities and links to cancer biology. *Eur Respir J* 2010;35:496–504.
23. Collard HR, Chen SY, Yeh WS, et al. Health Care Utilization and Costs in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in United States Medicare Beneficiaries Aged 65 Years and Older. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:981–7.
24. Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, et al. Increasing global mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the twenty-first century. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:1176–85.
25. Mannino DM, Etzel RA, Gibson Parrish R. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979–1991: An analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1548–52.
26. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:277–84.
27. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2014;9:157–79.
28. Betensley A, Sharif R, Karamichos D. A systematic review of the role of dysfunctional wound healing in the pathogenesis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Med* 2017;6:2–19.
29. Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Molecular Mechanisms and Potential Treatment Approaches. *Respir Investig* 2020;58:320–35.
30. Heukels P, Moor CC, von der Thüsen JH, et al. Inflammation and Immunity in IPF Pathogenesis and Treatment. *Respir Med* 2019;147:79–91.
31. Richeldi L, Collard H. R., Jones M. G. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lancet* 2017;389: 1941–52.
32. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respiratory Research* 2018;19:32–50.
33. Mei G, Liu Z, Zuo H, Yang Z, Qu J. Idiopathic fibrosis: An update on Pathogenesis. *Front Pharmacol* 2022;12.

34. Noth I, Zhang Y, Ma SF, et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2013;1:309-17.
35. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA* 2013;309:2232-9.
36. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:242-8.
37. Pardo A, Selman M. The Interplay of the Genetic Architecture, Aging, and Environmental Factors in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol Biol* 2021;64:163-72.
38. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. *Collaborating Centers. Am J Epidemiol* 2000;152:307-15.
39. Savarino E, Carbone R, Marabotto E, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2013;42:1322-31.
40. Lee JS. The role of gastroesophageal reflux and microaspiration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Pulm Med* 2014;21:81-5.
41. Piñeiro-Hermida S, Autilio C, Martínez P, et al. Telomerase Treatment Prevents Lung Profibrotic Pathologies Associated with Physiological Aging *J Cell Biol* 2020;219(10) e202002120.
42. Moore C, Blumhagen RZ, Yang IV, et al. Resequencing Study Confirms that Host Defense and Cell Senescence Gene Variants Contribute to the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(2):199-208.
43. Lipinski JH, Moore BB, O'Dwyer DN. The Evolving Role of the Lung Microbiome in Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol Physiol* 2020;319(4):675-82.
44. Huang Y, Ma S-F, Espindola MS, et al. Microbes are associated with host innate immune response in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:208-19.
45. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, et al. Herpes virus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003;41:2633-40.
46. Han MLK, Zhou Y, Murray S, et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study. *Lancet. Respir Med* 2014;2: 548-56.
47. Schwartz DA. Idiopathic pulmonary fibrosis is a complex genetic disorder. *Trans Am Clin Clim Assoc* 2016;127:34-45.
48. Bartczak K, Białas AJ, et al. More Than a Genetic Code: Epigenetics of Lung Fibrosis. *Mol. Diagn. Ther* 2020;24:665-81.
49. Selman M, Martinez FJ, Pardo A. Why Does an Aging Smoker's Lung Develop Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Not Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199(3):279-85.
50. Oldham JM, Noth I. Idiopathic pulmonary fibrosis: Early detection and referral. *Respir Med* 2014;108:818-28.
51. Collard HR, Tino G, Noble PW, et al. Patient experiences with pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007;101:1350-54.
52. Hoyer N, Prior TS, Bendstrup E, Shaker SB. Diagnostic delay in IPF impacts progression-free survival, quality of life and hospitalisation rates. *BMJ Open Res* 2022;9:e001276.
53. Raghu G, Collard HR, Egan J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management; *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
54. Martinez F, Chisholm A, Collard HR, et al. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *Lancet Respir Med* 2017;5:61-71.
55. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher T. Interstitial lung disease. *Lancet* 2022;400:769-86.
56. Wells AU, Hirani N. British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group. Interstitial Lung Disease Guideline. *Thorax* 2008;63(Suppl V):v1-v58.
57. Sellarez J, Hernandez-Gonzales V, Lucena C, et al. Auscultation of velcro crackles is associated with usual interstitial pneumonia. *Medicine* 2016;95(5):e2573.
58. Cottin V, Tomasesetti S, Valenzuela C, et al. Integrating Clinical Probability into the Diagnostic Approach to Idiopathic Pulmonary Fibrosis An International Working Group Perspective. *Am J Respir Crit Care med* 2022;206:247-25.
59. Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Switzerland: Diagnosis and Treatment Position Paper of the Swiss Working Group for Interstitial and Rare Lung Diseases of the Swiss Respiratory Society. *Respiration* 2017;93:363-78.
60. Ley B, Brown KK, Collard HR. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014;307:681-91.
61. Hambley N, Shimbori C, Kolbi M. Molecular classification of idiopathic pulmonary fibrosis: Personalized medicine, genetics and biomarkers. *Respirology* 2015;20:1010-22.
62. Guiot J, Moermans C, Henket M, et al. Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung* 2017;195:273-80.
63. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society white paper. *Lancet Respir Med* 2018;6:138-53.
64. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J, et al. The 2018 diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis guidelines: surgical lung biopsy for radiological pattern of probable usual interstitial pneumonia is not mandatory. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1089-92.
65. Brix N, Rasmussen F, Poletti V, Bendstrup E. Eosinophil alveolitis in two patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med Case Rep* 2016;19:61-4.
66. Kebbe J, Abdo T. Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy. *J Thorac Dis* 2017;9(Suppl 10):996-1010.
67. Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One* 2014;9:e86716.

68. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:745.
69. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:285-92.
70. Patti MG, Tedesco P, Golden J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J Gastrointest Surg* 2005;9:1053-6.
71. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009;103:1209-15.
72. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1150-7.
73. Fell CD, Liu LX, Motika C, et al. The prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:402-7.
74. Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, et al. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2005;25:96-103.
75. 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;172:488.
76. Gruden JF, Panse PM, Gotway MB, et al. Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonitis in the Absence of Honeycombing: Evaluation of Specific CT Criteria With Clinical Follow-Up in 38 Patients. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206:472.
77. Brownell R, Moua T, Henry TS, et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2017;72:424.
78. Gruden JF, Panse PM, Leslie KO, et al. UIP diagnosed at surgical lung biopsy, 2000-2009: HRCT patterns and proposed classification system. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:W458.
79. Hodnett PA, Naidich DP. Fibrosing interstitial lung disease. A practical high-resolution computed tomography-based approach to diagnosis and management and a review of the literature. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:141.
80. Søyseth V, Aaløkken TM, Mynarek G, et al. Diagnosis of biopsy verified usual interstitial pneumonia by computed tomography. *Respir Med* 2015;109:897.
81. Quadrelli S, Molinari L, Ciallrella L, et al. Radiological versus histopathological diagnosis of usual interstitial pneumonia in the clinical practice: does it have any survival difference? *Respiration* 2010;79:32.
82. Fell CD, Martinez FJ, Liu LX, et al. Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:832.
83. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:433.
84. Wells AU. Managing diagnostic procedures in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013;22:158.
85. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:904.
86. Pezzuto G, Claroni G, Puxeddu E, et al. Structured multidisciplinary discussion of HRCT scans for IPF/UIP diagnosis may result in indefinite outcomes. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015;32:32.
87. 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. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206:463.
88. Fukihara J, Kondoh Y, Brown KK, et al. Probable usual interstitial pneumonia pattern on chest CT: is it sufficient for a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J* 2020;55:1802465.
89. Kwon BS, Choe J, Do KH, et al. Computed tomography patterns predict clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2020;21:295.
90. Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:78-85.
91. Salisbury ML, Tolle LB, Xia M, et al. Possible UIP pattern on high-resolution computed tomography is associated with better survival than definite UIP in IPF patients. *Respir Med* 2017;131:229-35.
92. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:e44-e68.
93. Khair F, Uribe Becerra JP, Bissell B, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in patients with interstitial lung disease: a systematic review. *Ann Am Thorac Soc*. 2022 Jul;19(7):1193-202.
94. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, et al. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the cryobiopsy working group on safety and utility and a call for standardization of the procedure. *Respiration* 2018;95:188-200.
95. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, et al; Cryobiopsy versus Open Lung Biopsy in the Diagnosis of Interstitial lung Disease Alliance (COLDICE) Investigators. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 2020;8:171-81.
96. Aburto M, Perez-Izquierdo J, Agirre U, et al. Complications and hospital admission in the following 90 days after lung cryobiopsy performed in interstitial lung disease. *Respir Med* 2020;165:105934.

97. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, et al. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:1161-7.
98. Lentz RJ, Argento AC, Colby TV, et al. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges. *J Thorac Dis* 2017;9:2186-203.
99. Kim SY, Diggans J, Pankratz D, et al. Classification of usual interstitial pneumonia in patients with interstitial lung disease: assessment of a machine learning approach using highdimensional transcriptional data. *Lancet Respir Med* 2015;3:473-82.
100. Raghu G, Flaherty KR, Lederer DJ, et al. Use of a molecular classifier to identify usual interstitial pneumonia in conventional transbronchial lung biopsy samples: a prospective validation study. *Lancet Respir Med* 2019;7:487-96.
101. Kheir F, Uribe Becerra JP, et al. Use of a genomic classifier in patients with interstitial lung disease: a systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2022;19(5):827-32.
102. Kheir F, Alkhatib A, Berry GJ, et al. Using bronchoscopic lung cryobiopsy and a genomic classifier in the multidisciplinary diagnosis of diffuse interstitial lung diseases. *Chest* 2020;158:2015-25.
103. Pankratz DG, Choi Y, Imtiaz U, et al. Usual interstitial pneumonia can be detected in transbronchial biopsies using machine learning. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1646-54.
104. Richeldi L, Scholand MB, Lynch DA, et al. Utility of a molecular classifier as a complement to high-resolution computed tomography to identify usual interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:211-20.
105. Vassalvo R, Ryu JH. Smoking-Related Interstitial Lung Diseases. *Clin Chest Med* 2012;33:165-78.
106. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(2):277-304.
107. Kinder BW, Collard HR, Koth L, et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia: Lung Manifestation of Undifferentiated Connective Tissue Disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:691-7.
108. Romagnoli M, Nannini C, Piciocchi S, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders? *Eur Respir J* 2011;38:384-91.
109. Kinder BY. Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Clin Chest Med* 2012;33:111-21.
110. Schuhmann M, Brims FJ, and O'Reilly K. Asbestos-related Lung Disease: An Update. *Clin Pulm Med* 2011;18:265-73.
111. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, et al. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196(6):690-9.
112. Türk Toraks Derneği İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu, 2018
113. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 year. *Eur Respir J* 2017;50. pii: 1701209.
114. Raghu G. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, et al: Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968-77.
115. Wiertz IA, Wuyts WA, Van Moersel CHM, et al. Unfavourable outcome of glucocorticoid treatment in suspected idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2018;23(3):311-7.
116. Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2015;109(6):661-70.
117. Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(2):e3-19.
118. Oliveira DS, AraújoFilho JA, Paiva AFL, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: review of the latest American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Radiol Bras* 2018;51(5):321-7.
119. 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.
120. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patient with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377(9779):1760-9.
121. 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.
122. Zang C, Zheng Y, Wang Y, Li L. The effects and safety of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Med Res* 2022;26(1):129.
123. Costabel U, Albera C, Lancaster LH, et al. An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP). *Respiration* 2017;94(5):408-15.
124. Fisher M, Nathan SD, Hill C, et al. Predicting life expectancy for pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23(3-b Suppl):S17-S24.
125. Caminati A, Cassandro R, Torre O, Harari S. Severe idiopathic pulmonary fibrosis: what can be done? *Eur Respir Rev* 2017;26(145):170047.
126. Nathan SD, Costabel U, Albera C, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and more advanced lung function impairment. *Respir Med* 2019;153:44-51.
127. Costabel U, Albera C, Glassberg MK, et al. Effect of pirfenidone in patients with more advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2019;20(1):55.

128. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2016;71(5):429-35.
129. Rahaghi FF, Safdar Z, Brown AW, et al. Expert consensus on the management of adverse events and prescribing practices associated with the treatment of patients taking pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: a Delphi consensus study. *BMC Pulm Med* 2020;20(1):191.
130. 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.
131. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;365:1079-87.
132. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-82. Epub 2014 May 18. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015;373(8):782.
133. Richeldi L, Kolb M, Jouneau S, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med* 2020;20(1):3.
134. Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S, et al. First data on efficacy and safety of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and forced vital capacity of $\leq 50\%$ of predicted value. *Lung* 2016;194(5):739-43.
135. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *The Lancet Respiratory Medicine* 2019 Jan;7(1):60-8.
136. Lancaster L, Crestani B, Hernandez P, et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respiratory Research* 2019;6:e000397.
137. Finnerty JP, Ponnuswamy A, Dutta P, et al. Efficacy of antifibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone, in treatment of progressive pulmonary fibrosis in both idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and non-IPF: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2021;21(1):411.
138. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17074.
139. Maher TM, Strek ME. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. *Respir Res* 20, 205 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1161-4>.
140. Valenzuela C, Torrisi SE, Kahn N, et al. Ongoing challenges in pulmonary fibrosis and insights from the nintedanib clinical programme. *Respir Res* 2020;21:7.
141. Albera C, Costabel U, Fagan EA, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *EurRespir J* 2016;48(3):843-51.
142. Kolb M, Richeldi L, Behr J, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017;72:340-6.
143. Torrisi SE, Pavone M, Vancheri A, Vancheri C. When to start and when to stop antifibrotic therapies. *EurRespir Rev* 2017;26(145):170053.
144. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, et al, INJOURNEY Trial Investigators. Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Results of the INJOURNEY trial. *Am J RespirCrit Care Med* 2018;197(3):356-63.
145. Hisata S, Bando M, Homma S, et al, Diffuse Lung Diseases Research Group of the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Safety and tolerability of combination therapy with pirfenidone and nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis: A multicenter retrospective observational study in Japan. *Respir Investig* 2021;59(6):819-26.
146. Richeldi L, Crestani B, Azuma A, et al. Outcomes following decline in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Results from the INPULSIS and INPULSIS-ON trials of nintedanib. *Respir Med* 2019;156:20-5.
147. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136-42.
148. Tossier C, Dupin C, Plantier L, et al. Hiatal hernia on thoracic computed tomography in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016;48:833-42.
149. Frank RC, Hicks S, Duck AM, et al. Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit? *The European Respiratory Journal* 2012;40(1):269-70.
150. Arizono S, Furukawa T, Taniguchi H, et al. Supplemental oxygen improves exercise capacity in IPF patients with exertional desaturation. *Respirology* 2020;25(11):1152-9.
151. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009;135:442-7.
152. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008;13(3):394-9.
153. Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2(2):CD006322.
154. Iwanami Y, Ebihara K, Nakao K, et al. Benefits of Pulmonary Rehabilitation in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Receiving Antifibrotic Drug Treatment. *J Clin Med* 2022;11(18):5336.
155. Blivet S, Phillet F, Sab JM, Langevin B, et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest* 2001;120:209-12.
156. Kistler KD, Nalysnyk L, Rotella P, Esser D. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med* 2014;14:139.

157. 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;34:1-15.
158. Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2021;30(161):210017.
159. 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.
160. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res* 2020;21(1):32.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. Nathan SD, du Bois RM, Albera C, et al. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2015;109(7):914.
165. 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.
166. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;36(5):1067-72.
167. 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.
168. Fisher JH, Johansson KA, Assayag D, et al. Long-term monitoring of patients with fibrotic interstitial lung disease: A Canadian Thoracic Society Position Statement, Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine 2020;4:3,147-55.
169. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:431-40.
170. Balestro E, Calabrese F, Turato G, et al. Immune inflammation and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2016;11(5):e0154516.
171. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010;137:129-37.
172. Song JW, Hong S-B, Lim C-M, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome, *Eur Respir J* 2011;37:356-63.
173. Biondini D, Balestro E, Sverzellati N, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis (AE-IPF): an overview of current and future therapeutic strategies. *Expert Rev Respir Med* 2020;14(4):405-14.
174. Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *Eur Respir J* 2015;6:512-20.
175. Cuerpo S, Moisés J, Hernández-González F, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: Does clinical stratification or steroid treatment matter? *Chron Respir Dis* 2019;16:1479973119869334.
176. Hambly N, Cox G, Kolb M. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: tough to define; tougher to manage. *Eur Respir J* 2017;49:1700811.
177. Kolb M, Bondue B, Pesci A, et al. Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018;27(150):180071.
178. Meyer KC. Acute exacerbations of interstitial lung disease: what is the best treatment? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2021;38(1):e2021001.
179. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:636-43.
180. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:372-8.
181. Tanizawa K, Collard HR, Ryerson CJ. IPF: definition, severity and impact of pulmonary exacerbations. In: Burgel P-R, Con-toli M, López-Campos JL, eds. *Acute Exacerbations of Pulmonary Diseases (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society 2017:58-65.
182. Kato M, Yamada T, Kataoka S, et al. Prognostic differences among patients with idiopathic interstitial pneumonias with acute exacerbation of varying pathogenesis: a retrospective study. *Respir Res* 2019;20:287.
183. Teramachi R, Kondoh Y, Kataoka K, et al. Outcomes with newly proposed classification of acute respiratory deterioration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2018;143:147-52.
184. Ghincea A, Ryu C, Herzog EL. An acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination: a case report. *Chest* 2022;161(2):e71-3.
185. Fujimoto K, Taniguchi H, Johkoh T, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality. *Eur Rad* 2012;22(1):83-92.
186. Hirano C, Ohshimo S, Horimasu Y, et al. Baseline high-resolution CT findings predict acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: German and Japanese cohort study. *J Clin Med* 2019;8: E2069.
187. Sakamoto S, Shimizu, H., Isshiki, T. et al. New risk scoring system for predicting 3-month mortality after acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep* 2022;12:1134.

188. Spagnolo P, Wuyts W. Acute exacerbations of interstitial lung disease: lessons from idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2017;23:411-7.
189. Condoluci C, Inchingolo R, Mastrobattista A, et al. IPF: treatment and prevention of pulmonary exacerbations. In: Burgel P-R, Contoli M, López-Campos JL eds. *Acute Exacerbations of Pulmonary Diseases (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society 2017:199-223.
190. Juarez MM, Chan AL, Norris AG, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis-a review of current and novel pharmacotherapies. *J Thorac Dis* 2015; 7(3):499-519.
191. Kreuter M, Polke M, Walsh SLF, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: international survey and call for harmonisation. *Eur Respir J* 2020;55(4):1901760.
192. Anan K, Kataoka Y, Ichikado K, et al. Early corticosteroid dose tapering in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2022;23(1):291.
193. Naccache JM, Jouneau S, Didier M, et al. EXAFIP investigators and the Orphan Lung network. Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2022;10(1):26-34.
194. Ding J, Chen Z, Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Med Sci* 2013;10:903-7.
195. Martinez FJ, Yow E, Flaherty KR, et al. Effect of antimicrobial therapy on respiratory hospitalization or death in adults with idiopathic pulmonary fibrosis: the CleanUP-IPF randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:1841-51.
196. Enomoto N, Mikamo M, Oyama Y, et al. Treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized fiber column improves survival. *BMC Pulm Med* 2015;15:15.
197. Oishi K, Aoe K, Mimura Y, et al. Survival from an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with or without direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column: a retrospective analysis. *Intern Med* 2016;55:3551-9.
198. Kondoh Y, Azuma A, Inoue Y, et al. Thrombomodulin alfa for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1110-9.
199. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:381-9.
200. Costabel U, Behr J, Crestani B, et al. Anti-acid therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the INPULSIS(R) trials. *Respir Res* 2018;19:167.
201. 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;85:319-25.
202. Collard HR, Richeldi L, Kim DS, et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017;49:1601339.
203. Petnak T, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Moua T. Impact of antifibrotic therapy on mortality and acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2021;160(5):1751-63.
204. Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711L (PEOPLE Study). *Respir Res* 2016;17:90.
205. Isshiki T, Sakamoto S, Yamasaki A, et al. Incidence of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in patients receiving antifibrotic agents: Real-world experience. *Respir Med* 2021;187:106551.
206. Tomos I, Dimakopoulou K, Manali ED, et al. Long-term personal air pollution exposure and risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Environ Health*. 2021;20(1):99.
207. Akiyama N, Fujisawa T, Morita T, et al. End-of-life care for idiopathic pulmonary fibrosis patients with acute exacerbation. *Respir Res* 2022;23(1):294.
208. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015;46:1113-30.
209. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2016;11:e0151425.
210. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2008;76:288-394.
211. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2008;31:1357-67.
212. Sherner J, Collen J, King CS, Nathan SD. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiology, diagnosis, and therapeutic implications. *Curr Respir Care Rep* 2012;1: 233-42.
213. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2021;384:325-34.
214. King CS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir Med* 2017;5:72-84.
215. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007;30:715-21.
216. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007;101:2153-9.
217. Kimura, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2013;85:456-63.
218. Nathan SD, King CS. Treatment of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: shortfall in efficacy or trial design? *Drug Des Devel Ther* 2014;8:875-85.

219. Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart J* 2022;43:3618-731.
220. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586-93.
221. Alfaro TM, Cordeiro CR. Comorbidity in idiopathic pulmonary fibrosis-what can biomarkers tell us? *Ther Adv Respir Dis* 2020;14:1-10.
222. Suzuki A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Investigation* 2017;55:94-103.
223. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013;144:234-40.
224. Ye Q, Huang K, Ding Y, et al. Cigarette smoking contributes to idiopathic pulmonary fibrosis associated with emphysema. *Chin Med J (Engl)* 2014;127:469-74.
225. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35:105-11.
226. Jankowich MD, Rounds SIS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest* 2012;141(1):222-31.
227. Lee T, Park JY, Lee HY, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: clinical characteristics and impact on yaşam süresival. *Respir Med* 2014;108:1549-55.
228. Raghu G, Amatto VC, Behr J, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015;46:1113-30.
229. Hubbard R, Venn A, Lewis S, et al. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:5-8.
230. Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, Zeibecoglou K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest* 2002;121:1278-89.
231. Kishi K, Homma S, Kurosaki A, et al. High-resolution computed tomography findings of lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:95-9.
232. Antoniou KM, Tomassetti S, Tsitoura E, Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: a clinical and pathogenesis update. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:626-33.
233. Fulton BG, Ryerson CJ. Managing comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Gen Med* 2015;8:309-18.
234. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, et al. The impact of lung cancer on yaşam süresival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015;147:157-64.
235. Kumar P, Goldstraw P, Yamada K, et al. Pulmonary fibrosis and lung cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1321-7.
236. Watanabe A, Miyajima M, Mishina T, et al. Surgical treatment for primary lung cancer combined with idiopathic pulmonary fibrosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013;61:254-61.
237. Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, et al. The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced nonsmall cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung Cancer* 2011;71:70-4.
238. Takeda A, Enomoto T, Sanuki N, et al. Acute exacerbation of subclinical idiopathic pulmonary fibrosis triggered by hypofractionated stereotactic body radiotherapy in a patient with primary lung cancer and slightly focal honeycombing. *Radiat Med* 2008;26:504-07.
239. Boonpheng B, Ungprasert P. Risk of venous thromboembolism in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Sar Vasc Diff Lung Dis* 2018;35:109-14.
240. 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;178:1257-61.
241. Sprunger DB, Olson AL, Huie TJ, et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2012;39:125-32.
242. Hernandez-Rodriguez NA, Cambrey AD, Chambers RC, et al. Role of thrombin in pulmonary fibrosis. *Lancet* 1995; 346:1071-73.
243. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:1475-82.
244. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:88-95.
245. Gao F, Hobson AR, Shang ZM, et al. The prevalence of gastro-esophageal reflux disease and esophageal dysmotility in Chinese patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Gastroenterol* 2015;15:26.
246. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer yaşam süresival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1390-94.
247. Raghu G, Yang ST, Spada C, et al. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest* 2006;129:794-800.
248. 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;1:369-76.
249. Raghu G, Crestani B, Bailes Z, et al. Effect of anti-acid medication on reduction in FVC decline with nintedanib. *Eur Respir J* 2015;46:A4502.
250. Troy LK, Corte TJ. Sleep disordered breathing in interstitial lung disease: a review. *World J Clin Cases* 2014;2:828-34.

251. Pıhtılı A, Bingol Z, Kıyan E, et al. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath* 2013;17:1281–8.
252. Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep Breath* 2010;14:387–90.
253. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009;136:772–8.
254. Kolilekas L, Manali E, Vlami KA, et al. Sleep oxygen desaturation predicts yaşam süresival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Sleep Med* 2013;9:593–601.
255. Clark M, Cooper B, Singh S, et al. A survey of nocturnal hypoxaemia and health related quality of life in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 2001;56:482–6.
256. Corte TJ, Wort SJ, Talbot S, et al. Elevated nocturnal desaturation index predicts mortality in interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diff use Lung Dis* 2012;29:41–50.
257. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath* 2015;19:385–91.
258. Zisman DA, Kawut SM. İdiopathic pulmonary fibrosis: a shot through the heart? *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1192–3.
259. Akhtar AA, Ali MA, Smith R. Depression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron Respir Dis* 2013;10:127–33.
260. Ryerson CJ, Areal PA, Berkeley J, et al. Depression is a common and chronic comorbidity in patients with interstitial lung disease. *Respirology* 2012;17:525–32.
261. Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, et al. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest* 2011;139:609–16.
262. Holland AE, Fiore JF Jr, Bell EC, et al. Dyspnoea and comorbidity contribute to anxiety and depression in interstitial lung disease. *Respirology* 2014;19:1215–21.
263. Ryerson CJ, Cayou C, Topp F, et al. Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Respir Med* 2014;108:203–10.
264. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, et al. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:659–64.
265. Kim YJ, Park JW, Kyung SY, et al. Clinical characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis patients with diabetes mellitus: the national survey in Korea from 2003 to 2007. *J Korean Med Sci* 2012;27:756–60.
266. Enomoto T, Usuki J, Azuma A, et al. Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003;123:2007–11.
267. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin* 2019 Nov;35(11):2015–24.
268. Shumar JN, Chandel A, King CS. Antifibrotic Therapies and Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD): Building on INBUILD. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10(11):2285.
269. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718–27.
270. Khirya R, Macaluso C, Montero M, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a review of histopathological features and the relationship between histologic parameters and survival. *Am J Surg Pathol* 2017;41:1683–9.
271. Yousem SA. Cicatricial variant of cryptogenic organizing pneumonia. *Hum Pathol* 2017;64:76–82.
272. Beardsley B, Rassl D. Fibrosing organising pneumonia. *J Clin Pathol* 2013;66:875–81.
273. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: an official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:e36–e69.
274. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, et al. Pathology of asbestosis—an update of the diagnostic criteria: report of the Asbestosis Committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:462–80.
275. Larsen BT, Smith ML, Elicker BM, et al. Diagnostic approach to advanced fibrotic interstitial lung disease: bringing together clinical, radiologic, and histologic clues. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:901–15.
276. Zhang C, Chan KM, Schmidt LA, Myers JL. Histopathology of explanted lungs from patients with a diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2016;149:499–507.
277. Kolb M, Vassakova M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* 2019;20:57.
278. Putman RK, Gudmundsson G, Axelsson GT, et al. Imaging patterns are associated with interstitial lung abnormality progression and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:175–83.
279. Hatabu H, Hunninghake GM, Lynch DA. Interstitial lung abnormality: recognition and perspectives. *Radiology* 2019;291:1–3.
280. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:147–57.
281. Behr J, Prasse A, Kreuter M, et al. RELIEF Investigators. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:476–86.
282. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. ; SENSICIS Trial Investigators Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019;380(26):2518–28.

283. Ghazipura MHM, Mammen MJ, Herman DD, et al. Nintedanib in progressive pulmonary fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2022; 19(6):1040-9.
284. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al.; INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:453-60.
285. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Erişim 15.12.2022
286. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of Covid-19: Summary of NICE, SIGN and RCGP rapid guideline. *BMJ* 2021;372: n136.
287. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, et al. A review of persistent post-Covid syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol* 2021;20:1-9.
288. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-science.html>. Accessed on 14 aralık 2022
289. Buttery S, Philip KEJ, Williams P, et al. Patients symptoms and experience following COVID-19: Results from UK-wide survey. *BMJ Open Respir Res* 2021;8:e001075.
290. Fernandez-de-Las-Penas C, Palacios-Cena D, Gomez-Mayordomo V, et al. Fatigue and dyspnoea as main persistent post-COVID-19 symptoms in previously hospitalized patients: Related functional limitations and disability. *Respiration* 2022;101:132-41.
291. Achkar M, Jamal O, Chaaban T. Post-COVID lung diseases. *Ann Thoracic Med* 2022;17:137-44.
292. George PM, Barratt SL, Condlife R, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax* 2020;75:1009-16.
293. Aul R, Gates J, Draper A, et al. Complications after discharge with COVID-19 infection and risk factors associated with development of post-COVID pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2020;8(8):807-15.
294. Zou JN, Sun L, Wang BR, et al. The characteristics and evolution of pulmonary fibrosis in COVID-19 patients as assessed by AI-assisted chest HRCT. *PLoS One* 2021;16(3):1-12.
295. Hama Amin BJ, Kakamad FH, Ahmed GS, et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis: a meta-analysis study. *Ann Med Surg* 2022;77:103590.
296. Fernandez IE, Eickelberg O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2021;380:680-8.
297. Udawadia ZF, Koul PA, Richeldi L. Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake. *Lung India*. 2021;38 (Supplement):S41-S47.
298. John AE, Joseph C, Jenkins G, Tatler AL. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev* 2021;302:228-40.
299. Andrade BS, Siqueira S, Soares WR, et al. Long-COVID and post-COVID health complications: An up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses* 2021;13:700-24.
300. Thachil J, Lisman T. Pulmonary megakaryocytes in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Roles in thrombi and fibrosis. *Semin Thromb Hemost* 2020;46:831-4.
301. McDonald LT. Healing after COVID-19: Are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2021;320: L257-65.
302. Aul R, Gates J, Draper A, et al. Complications after discharge with COVID-19 infection and risk factors associated with development of post-COVID pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2021;188(1):1-9.
303. Hu ZJ, Xu J, Yin JM, et al. Lower circulating interferon-gamma is a risk factor for lung fibrosis in COVID-19 patients. *Front Immunol* 2020;11:585647.
304. Liu M, Lv F, Huang Y, Xiao K. Follow-up study of the chest CT characteristics of COVID-19 survivors seven months after recovery. *Front Med* 2021;8(1):1-8.
305. Huang W, Wu Q, Chen Z, et al. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19. *J Infect* 2021;82:e5-e7.
306. Yu M, Liu Y, Xu D, et al. Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section CT and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia. *Korean J Radiol* 2020;21:746-55.
307. Lazar M, Barbu EC, Chitu CE, et al. Intersitital lung fibrosis following COVID-19 pneumonia. *Diagnostics* 2022;12:2028.
308. Nabahati M, Ebrahimpour S, Khanleghnejad Tabari R, Mehraeen R. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis and its predictive factors: a prospective study. *Egyptian J Radiol Nucl Med* 2021;52(1):1-7.
309. Jakubec P, Fiserova K, Genzor S, Kolaf M. Pulmonary complications after Covid-19. *Life* 2022;12:357.
310. Konopka KE, Perry W, Huang T, et al. Usual intersitital pneumonia is the most common findings in surgical lung biopsies following infection with SARS-CoV-2. *Clinical Medicine* 2021;42:101209.
311. Culebras M, Loo K, Sansano I, et al. Histological findings in transbronchial cryobiopsies obtained from patients after COVID-19. *Chest* 2022;161:647-50.
312. King CS, Mannem H, Kukreja J, et al. Lung transplantation for patients with COVID-19. *Chest* 2022;161(1):169-78.
313. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
314. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, et al. Persistent post-COVID-19 intersitital lung disease: An observational study of corticosteroid treatment. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18:799-806.

315. Vadasız I, Husain-Syed F, Dorfmueller P, et al. Severe organizing pneumonia following COVID-19. *Thorax* 2021;76(2):201-4.
316. Farghaly S, Badedi M, Ibrahim R, et al. Clinical characteristics and outcomes of post-COVID-19 pulmonary fibrosis. A case control study. *Medicine* 2022;101:3(e28639).
317. Mohammadi A, Balan I, Yadav S, et al. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis. *Cureus* 2022;14(3):e22770.
318. Seifirad S. Pirfenidon: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Med Hypotheses* 2020;144:110005.
319. Zhang F, Wei Y, He L, et al. A trial of pirfenidone in hospitalized adult patients with severe coronavirus disease 2019. *Chin Med J* 2022;135:368-70.
320. Umemura Y, Mitsuyama Y, Minami K, et al. Efficacy and safety of nintedanib for pulmonary fibrosis in severe pneumonia induced by COVID-19: An interventional study. *Int J Infect Dis* 2021;108:454-60.
321. Echeverria -Esnal D, Martin-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: A review. *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2021;19:147-63.
322. Recovery Colaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (Recovery): A randomized, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:605-12.
323. Beauchamp MK, Janaudis-Ferreira T, Wald J, et al. Canadian Thoracic Society position statement on rehabilitation for COVID-19 and implications for pulmonary rehabilitation. *Can J Respir Crit Care Sleep Med* 2022;6:9-13.
324. Funke-Chambour M, Bridevaux PO, Clarenbach CF, et al. Swiss recommendations for the follow-up and treatment of pulmonary long COVID. *Respiration* 2021;100:826-41.
325. Brigham E, O'Toole J, Kim SY, et al. The John Hopkins Post-Acute COVID-19 Team (PACT): A multidisciplinary, collaborative, ambulatory framework supporting COVID-19 survivors. *Am J Med* 2021;134:462-7.e1.
326. Li J, Xia W, Zhan C, et al. A telerehabilitation programme in post-discharge COVID-19 patients (TERECO): A randomized controlled trial. *Thorax* 2022;77(7):697-706.



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

Turan Güneş Bulvarı, Koyunlu Sitesi

No: 175/19 Oran-Çankaya, ANKARA

Tel: (312) 490 40 50

E-posta: toraks@toraks.org.tr

Web: <https://www.toraks.org.tr>