



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

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİSLİ HASTALARDA SERUM
PERİOSTİN DÜZEYİ İLE SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ, 6 DAKİKA
YÜRÜME TESTİ VE YAŞAM KALİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özge ASLANTEKİN EKEN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2017



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

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİSLİ HASTALARDA SERUM
PERİOSTİN DÜZEYİ İLE SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ, 6 DAKİKA
YÜRÜME TESTİ VE YAŞAM KALİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özge ASLANTEKİN EKEN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Funda COŞKUN

BURSA-2017

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	36
Bulgular.....	38
Tartışma ve Sonuç.....	42
Kaynaklar.....	47
Teşekkür.....	55
Özgeçmiş.....	56

ÖZET

İnterstisyel akciğer hastalıkları, interstisyumda farklı paternlerde inflamasyon ve fibrozis ile karakterize hastalıklardır. En sık görüleni idiyopatik pulmoner fibrozistir. Serum biyobelirteçlerinin diğer tanı yöntemlerine göre kolay, tekrarlanabilir ve daha az invaziv olması hastalıkların tanı ve tedavisinde, prognoz tayininde yer almaktadır. İPF prevelansı, insidansı ve sonuçları göz önünde bulundurulduğunda tanı ve prognoz tayininde kullanılabilecek biyobelirteçlerin bulunması ve geçerliliğinin sağlanması önemlidir. Bu çalışmada İPF hastalarında serum periostin düzeyleri ile eş zamanlı solunum fonksiyon testleri, 6 dakika yürüme testi (6DYT) ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde takip edilen 40 İPF hastası ile gerçekleştirildi. Hastaların 31'i erkek, 9'u kadın idi. İPF tanısı 25 (%62,5) hastada klinik radyolojik, 15 (%37,5) hastada ise histopatolojik ve radyolojik özellikler ile birlikte ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzuna uygun konuldu. Ortalama periostin düzeyi $32,9 \pm 37,57$ ng/ml bulundu. Periostin düzeyleri ile eş zamanlı bakılan FVC (fonksiyonel vital kapasite) % beklenen, DLCO (karbon monoksit difüzyon kapasitesi) adj % beklenen, 6DYT mesafesi, St. George's Solunum Anketi (SGRQ) skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. SGRQ skoru ile 6DYT mesafesi, DLCO adj % beklenen değeri arasında negatif korelasyon saptandı.

Yapılan çalışmalarda periostin düzeyi ile İPF hastalığının prognozu arasında korelasyon saptanmıştır. Eş zamanlı bakılan solunum fonksiyon testleri ve periostin düzeyi arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. 6DYT ve SGRQ skoru ile periostin düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda serum periostin düzeyi ve solunum fonksiyon testleri, 6DYT ve SGRQ skoru arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik pulmoner fibrozis, periostin, solunum fonksiyon testi, 6 dakika yürüme testi, St. George's Solunum Anketi.



SUMMARY

The Relationship Between Serum Periostin Levels and Pulmonary Function Tests, Six Minute Walk Test, Quality of Life in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients

Interstitial lung disease (ILD) is a group of chronic respiratory diseases characterized by inflammation and fibrosis in different patterns at the interstitium, which is the most common form of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Serum biomarkers are easier to use, replicable and less invasive than other diagnostic methods, and are used in diagnosis, treatment and prognosis of diseases. Considering the prevalence, incidence, and outcomes of IPF, it is important to ensure the availability and validity of biomarkers that can be used in determining the diagnosis and prognosis. In this study, we aimed to assess the relationship between serum periostin levels, pulmonary function tests, six minute walk test (6MWT) and life quality in IPF patients.

Our study was carried out with 40 IPF patients who were followed at Uludag University School of Medicine Department of Pulmonary Medicine. 31 of the patients were male and 9 were female. The diagnosis of IPF was made according to the guidelines of ATS/ERS/JRS/ALAT with 25 (62.5%) patients by radiologically and 15 (37.5%) patients with histopathological and radiological features. Mean periostin level was 32.9 ± 37.57 ng / ml.

No significant correlation was found between St. George' s Respiratory Questionnaire (SGRQ) score, FVC (functional vital capacity)% predicted, DLCO (carbon monoxide diffusion capacity) adj% predicted values, 6MWT distance and periostin level which were measured at the same time. A negative correlation was found between SGRQ score and DLCO adj% predicted value, 6MWT distance. Correlations between periostin levels and the prognosis of IPF disease were established in the studies. It has been

shown that there is no correlation between periostin levels and the results of the pulmonary function tests when measured and performed at the same time. There are no studies evaluating the relationship between 6DYT and SGRQ scores and periostin levels. In our study, serum periostin level, pulmonary function test results, 6DYT and SGRQ scores were not significantly correlated.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis, Periostin, Respiratory function test, 6 minute walk test, St. George's Respiratory Questionnaire.

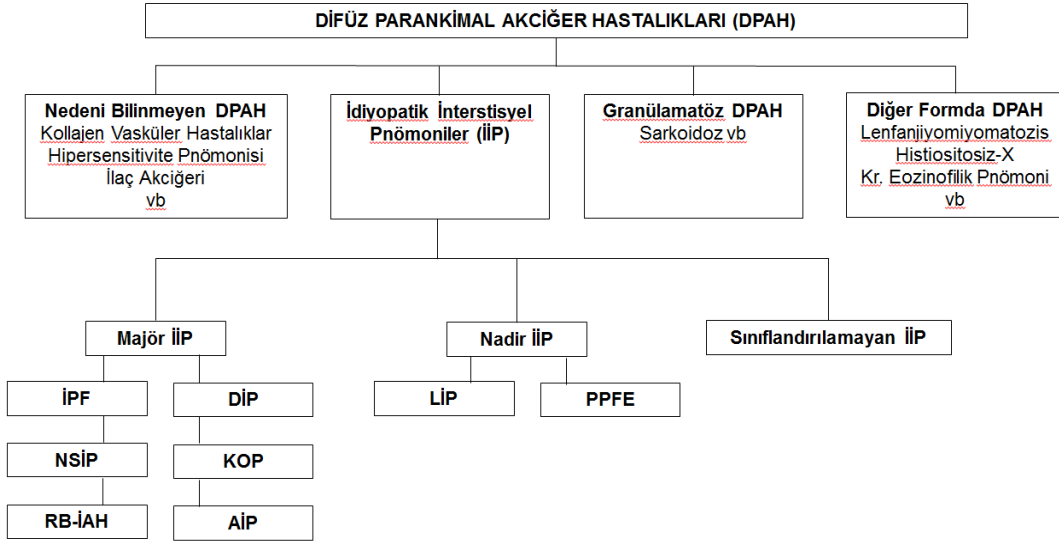


GİRİŞ

I. Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları

Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları (DPAH) akciğer parankimini, hava yollarını, vasküler yapıları ve nadiren de plevrayı etkileyen, 200'den fazla hastalığı içeren, geniş bir hastalık grubudur ve göğüs hastalıkları pratiğinin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Literatürde İnterstisyel Akciğer Hastalıkları (İAH) ile eş anlamlı kullanıldığı görülmektedir. Bu tanımlamalar; benzer klinik, radyolojik ve fizyolojik bulgular veren, birçok etkenin akciğer parankiminde inflamasyon ve/veya fibrozis ile karakterize patolojik değişikliklere yol açması ile oluşan hastalıkları kapsamaktadır. Bu hastalıklarda; bazal membran ve alveolar epitel hücreleri ile pulmoner kapiller endotel hücreleri arasında kalan, fibroblast ve bağ dokusundan zengin olan akciğer parankimindeki patoloji önemli rol oynamaktadır (1-3).

Bu gruptaki hastalık sayısının bu denli fazla olması bir takım sınıflama sistemlerini kaçınılmaz hale getirmiştir. Hastalıkların etiyolojik, histopatolojik ya da radyolojik özelliklerine göre sınıflamalar yapılmaktadır. Mevcut sınıflamalar, yeni etiyolojiler ya da hastalık patogenezinde bilinmeyen yönlerin aydınlatılması ile sürekli güncellenmektedir. Mevcut literatürde DPAH için son sınıflama American Thoracic Society (ATS) ve European Respiratory Society tarafından 2002 yılında hazırlanmıştır (4). İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler (İİP) için ise 2013 yılında yeni bir sınıflama yayınlanmıştır (Şekil-1) (5).



Şekil-1: İdiyopatik İnterstitial Pnömonilerin Sınıflandırılması **İPF:** İdiyopatik Pulmoner Fibrozis, **NSİP:** İdiyopatik Nonspesifik İnterstitial Pnömoni, **AİP:** Akut İnterstitial Pnömoni, **DİP:** Deskuamatif İnterstitial Pnömoni, **RB-İAH:** Respiratuvar Bronşiyolit-İnterstitial Akciğer Hastalığı, **KOP:** Kriptojenik Organize Pnömoni, **LİP:** İdiyopatik Lenfositik İnterstitial Pnömoni, **PPFE:** İdiyopatik Plevroparankimal Fibroelastozis (5).

II. İdiyopatik İnterstitial Pnömoniler (İİP)

İİP, akciğer parankiminde hasara neden olan, inflamasyonun ve fibrozisin değişik derecelerini içeren neoplastik olmayan bir grup hastalıktır. İİP'lerin etiyojisi halen tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber DİP ve RB-İAH etiopatogenezinde sigaranın etkin rol oynadığı gösterilmiştir. Son yıllarda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide ve akciğer biyopsilerinde hastalığa özgü bulguların tanımlanması, hastalığın sınıflandırılmasına önemli katkılar sağlamıştır (6,7). American Thoracic Society (ATS) ile European Respiratory Society (ERS) tarafından 2002 yılında yayınlanan ortak bildiri İİP'ler radyolojik, histopatolojik ve klinik bulgular göz önüne alınarak yedi farklı gruba ayrılmıştır (Tablo-1) (4). Bunlar; idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), nonspesifik interstitial pnömoni (NSİP), kriptojenik organize pnömoni (KOP), akut interstitial pnömoni (AİP), respiratuvar bronşiyolit ilişkili interstitial akciğer hastalığı (RB-İAH),

deskuamatir interstisyel pnömoni (DİP), lenfositik interstisyel pnömoni (LİP)' dir.

Tablo-1: ATS (American Thoracic Society) ve ERS (European Respiratory Society) İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin Histolojik ve Klinik Sınıflandırması (2002)

Histolojik Paternler	Klinik – Radyolojik – Patolojik Tanı
Olağan interstisyel pnömoni	İdiyopatik pulmoner fibrozis /Kriptojenik fibrozan alveolit
Nonspesifik interstisyel pnömoni	Nonspesifik interstisyel pnömoni
Organize pnömoni	Kriptojenik organize pnömoni
Difüz alveolar hasar	Akut interstisyel pnömoni
Respiratuar bronşiyolit	Respiratuar bronşiyolit interstisyel akciğer hastalığı
Deskuamatif interstisyel pnömoni	Deskuamatif interstisyel pnömoni
Lenfoid interstisyel pnömoni	Lenfoid interstisyel pnömoni

Bu sınıflama ATS ve ERS tarafından 2013 Eylül ayında revize edilerek son halini almıştır (5). Güncel sınıflamada İİP'ler başlıca üç ana gruba ayrılmıştır. Bunlar; majör idiyopatik interstisyel pnömoniler, nadir idiyopatik interstisyel pnömoniler ve sınıflandırılmayan idiyopatik interstisyel pnömonilerdir (Tablo-2).

Tablo-2: ATS (American Thoracic Society) ve ERS (European Respiratory Society) İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin Sınıflandırılması (2013)

Majör İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) İdiyopatik Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSİP) Respiratuar Bronşiyolit İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-İAH) Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni (DİP) Kriptojenik Organize Pnömoni (KOP) Akut İnterstisyel Pnömoni (AİP)
Nadir İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler İdiyopatik Lenfositik İnterstisyel Pnömoni (LİP) İdiyopatik Pleroparankimal Fibroelastozis (PPFE)
Sınıflandırılmayan İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

III. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)

İPF, özellikle yaşlı bireylerde (>50 yaş) görülen, akciğerlerde sebebi bilinmeyen, ilerleyici fibrozis ile seyreden, histopatolojik ve / veya radyolojik olarak olağan interstisyel pnömoni (OİP) paterni gösteren, progresif seyirli bir hastalıktır. İİP'lerin yaklaşık %47 – 60'ını oluşturmakla beraber bu grubun en sık karşılaşılan hastalık formudur (3-5).

III.A. Tarihçe

İPF'nin 19. yüzyılın ortalarına uzanan bir geçmişi mevcuttur. İlk tanımlama Austin Flint tarafından 1868 yılında, akciğerde enfektif olmayan inflamatuvar fibrozisin kronik pnömoni olarak tanımlanması ile gerçekleşmiştir. 1892 yılında Osler ise bu kronik pnömoni tanısı almış hastaların akciğerlerindeki bronşlarda, interlobuler septaları, damarsal yapıları ve alveol duvarındaki fibrinoid değişiklikleri göstermiş ve bunları akciğer sirozu olarak tanımlamıştır. OİP ise ilk kez 1969 yılında Liebow tarafından tanımlanmıştır (8). Bu tarihten önce OİP, interstisyel pnömoniler için genel bir kavram olarak kullanılırken Liebow interstisyel pnömonileri beş başlık altında toplamış ve

OİP'i idiyopatik ve diğer fibrozis etkenlerine bağlı gelişen olarak iki ayrı grupta değerlendirmiştir. İdiyopatik formu da klinik olarak idiyopatik pulmoner fibrozis olarak adlandırmıştır.

III.B. Epidemiyoloji

Yaklaşık olarak 200 hastalığın bulunduğu difüz parankimal akciğer hastalıklarında tanının zor, insidansın da düşük olması sebebiyle epidemiyolojik çalışma yapılması oldukça güçtür. Bu nedenle literatürde bu hastalıkların ve özellikle İPF'nin epidemiyolojik verileri ile ilgili çalışma sayısı kısıtlıdır (9). İPF'nin kesin prevalans ve insidansı bilinmemektedir ve literatürde prevalans genel popülasyonda 3-6/100.000, erkeklerde 10,7/100.000, kadınlarda 7,4/100.000 olarak bildirilmiş ve erkeklerde daha sık görüldüğü anlaşılmıştır (2). Literatürdeki epidemiyolojik veriler oldukça değişkendir. Coultas ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada (10) 202 yeni tanı almış olgu içerisinde İPF olgularının oranı %31 olarak bulunmuştur. Fransa, Belçika ve Hollanda'da ortak yapılan bir çalışmada 264 olgu değerlendirilmiş ve İPF oranı %19 bulunmuştur (11). Kaunisto ve ark. 2000 yılından sonra yapılan epidemiyolojik çalışmaları (13 derleme) değerlendirerek İPF prevalansını ve insidansını sırasıyla 0,5-27,9/100.000 ve 0,22-8,8/100.000 arasında değiştiğini ve insidansta yıllar içerisinde artış olduğunu bildirmişlerdir (12). Ülkemizde Türk Toraks Derneği tarafından yapılan bir çalışmada İPF epidemiyolojisi hakkında oldukça değerli bilgiler vermiştir. Buna göre 2007 – 2009 tarihleri arasında yeni tanı almış 2245 difüz parankimal akciğer hastalığı olgusu değerlendirilmiş ve bunların %19,9'unun İPF tanısı aldığı saptanmıştır (13).

III.C. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

İPF, adından da anlaşılacağı üzere idiyopatik yani; kendiliğinden oluşan, nedeni belli olmayan veya nedeni eldeki verilerle açıklanamayan bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Bir hastalığın idiyopatik olarak kabul edilmesi için tüm olası nedenlerin dışlanması gerektiği bilinmektedir. Bu nedenle İPF hastalığının tanısı bir dışlama tanısıdır. İPF her ne kadar etiyolojisi bilinmeyen bir hastalık olarak tanımlansa da hastalığın gelişiminde rolü olabilecek bazı potansiyel risk faktörleri tanımlanmıştır.

III.C.a. Yaş

Tanı alan hastaların genellikle 40 – 70 yaş grubunda olduğu, 2/3'ünün 60 yaşın üzerinde olduğu bildirilmiştir (1). Yapılan bir çalışmada 35 – 40 yaş arası prevalans 2,7/100.000, 75 yaş üzerinde ise 175/100.000 olduğu bildirilmiş ve yaşla birlikte görülme sıklığının arttığı saptanmıştır (10).

III.C.b. Sigara İçimi

Sigara ile İPF arasında belirgin bir ilişki olduğu, özellikle 20 paket/yıl' dan daha fazla sigara içme öyküsü olanlarda bu ilişkinin daha kuvvetli olduğu bildirilmiştir (14-18). Yapılan olgu-kontrol çalışmalarında sigara içenlerde içmeyenlere oranla İPF'ye yakalanma riskinin 1,6 – 2,9 kat artmış olduğu bildirilmiştir (14-16). Fakat tüm bu verilere rağmen günümüzde sigaranın kesin hastalık etkeni olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Sigaranın diğer potansiyel risk faktörleri ile birlikte hastalığın gelişiminde rol oynayabileceği açıklanmıştır (19).

III.C.c. Kronik Aspirasyon

İPF için bir diğer risk faktörü gastroözefageal reflü (GÖR)'dür. Bu hastalarda GÖR'e sık rastlanması bu görüşü desteklemektedir fakat hastaların yalnızca %47'sinde klasik GÖR bulguları bildirilmiş ve reflü şiddeti ile hastalığın prognozu arasında bir ilişki kurulamamıştır (20-22). Bununla beraber GÖR'ün İPF akut alevlenmelerini arttırabileceği düşünülmektedir (23).

III.C.d. Genetik

Ailesel İPF tanımının ortaya atılması, İPF etiolojisinde genetiğin önemli bir rol aldığını düşündürmektedir. Ailesel İPF, primer biyolojik aile üyelerinden (anne, baba, kardeş, çocuk) en az ikisinde histolojik olarak doğrulanmış İPF bulunması olarak tanımlanmaktadır ve İPF'li olguların %5'inden azını oluşturmaktadır. Daha erken yaşta görülmesi dışında klinik ve histopatolojik olarak sporadik İPF'den ayrımı yapılamamaktadır. Yapılan çalışmalarda 4q31 kromozomunda lokalize genin, surfaktan protein geninin, "human telomerase reverse transcriptase" (hTERT) veya "human telomerase RNA" mutasyonlarının ailesel İPF'den sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (24-29).

Bazı sitokinlerin (interlökin [IL]-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, tümör nekrotizan faktör- α), bazı enzimlerin (α 1 -antitripsin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), bazı profibrotik moleküllerin (TGF, transforming growth factor), koagülasyon yolağındaki bazı enzimlerin (plazminojen aktivatör inhibitörleri-1 ve 2), sürfaktan protein-A ve B genlerinin, immünmodülatör genlerin ve matriks metalloproteinaz-1'i içeren çeşitli gen polimorfizminin sporadik İPF'li hastalarda sıklığının arttığı bildirilmiştir (30).

III.C.e. Viral Enfeksiyonlar

İPF alevlenmelerinde ateş, miyalji ve difüz akciğer hasarı gibi normalde viral enfeksiyonlarda görülen bulguların olması, en azından alevlenmelerin viral enfeksiyonlarla tetiklendiği hipotezinin ortaya atılmasına sebep olmuştur fakat literatürde bu hipotezi destekleyecek yeterli kanıt henüz mevcut değildir (31). Her ne kadar Epstein-Barr virüsü, cytomegalovirus, influenza virüsü, herpes simplex, hepatit C ve adenovirüs viral enfeksiyonlarında İPF sıklığının arttığı bildirilmiş ve fibrozis gelişiminde etkili olabileceği düşünülmüş olsa da viral etyoloji için kesin bir kanıt bulunamamıştır (32).

III.C.f. Çevresel Faktörler

Metal tozları (pirinç, kurşun, çelik) ve odun tozları (çam odunu) ile çiftçilik, kuş besleme, kuaförlük, taşçılık, canlı hayvan ve sebze tozlarına maruziyetin de İPF gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (14-16,33,34). Yine de bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

III.C.g. İlaç Maruziyeti

Hubbard ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada antidepresan ilaç kullanımı ile İPF gelişimi arasında ilişki bildirilmiş olsa da İPF patogenezi bu ilişkinin önemi tam olarak ortaya çıkarılamamıştır (35).

III.D. İmmünopatoloji

III.D.a. Patogenez

Bu hastalığın etyopatogenezi günümüzde tam olarak aydınlatılamamıştır (4,30,36,37). Bir çok olası yolak ve mekanizma araştırılmış olmasına rağmen tek bir hipotez ortaya konulamamıştır. Bir takım bilinmeyen uyaranların hava yollarında epitelyal hasara yol açarak sürekli bir

doku hasarı, inflamasyon ve fibrozis döngüsüne neden olduğu düşünülmektedir. Buna rağmen kronik inflamasyonun bir neden mi yoksa sonuç mu olduğu tam olarak belirlenememiştir (4,30,37,38).

Inflamasyon teorisi; bronkoalveolar lavaj (BAL)'da nötrofil ve eozinofil hakimiyetinin izlenmesi inflamatuvar yanıtın patogeneizde önemli bir rol oynadığını düşündürmüştür (4). Bu teoriye göre inflamasyon tedavi edildiğinde fibrozisin önlenmesi beklenmiş ancak yapılan çalışmalarda bu antiinflamatuvar tedavi sonrası fibroziste yeterli bir azalma görülemediği (4,30,36,37).

Epitelyal yaralanma ve apoptozise bir çok faktör neden olabilir. Bunlar; sigara içimi, kronik mikroaspirasyon, tekrarlayan viral enfeksiyonlar ve hücrelerde yaşlanma sonucu oluşan değişikliklerdir (4,30,37,38). İPF'de elektron mikroskopik incelemelerde alveoler epitelyal hücrelerde hasarlanma artışı ve apoptozis gösterilmiş ve BAL'da proapoptotik proteinlerde artış tespit edilmiştir (36,38,39). Ayrıca fibroblastların salgıladığı anjiyotensin, transforming growth factor- β (TGF- β)'nin epitelyal hücre apoptozisini uyarmaktadır (38,40).

Epitelyal bazal membran zedelenmesi; bazal membran bütünlüğünün bozulması sonucunda özellikle tip-1 alveoler pnömositler hasar görür. Bu hasarlanma nedeniyle bazal membran bir çok uyarıcı salgılar ve böylece yeni tip-1 alveoler pnömositler oluşur. Fakat bu hücreler zarar görmüş bazal membrana tutunamazlar ve düzensiz "hiperplastik ve hipertrofik epitelyal hücre yanıtı" oluşur (38). Düzensiz alveoler hücre proliferasyonu ve hücre siklusunu kontrol eden proteinlerde regülasyon bozukluğu gerçekleşir ve bu durum aşırı büyüme faktörü salınmasına neden olur. Böylece fibroblast ve myoblast uyarımı başlar (4,38,40).

Büyüme faktörleri sayesinde alveolar epitelin mezenseyal hücrelerinin migrasyonu, proliferasyonu, diferansiyasyona varan kemotaktik faktörleri/mitojenleri salgıladığı düşünülmektedir (30,40). Keratinosit büyüme faktörü, İGF-1 (insulin-like growth factor), TGF- α , TGF- β , PDGF-A/B (platelet derived growth factor), fibroblast büyüme faktörü-2, hepatosit büyüme faktörü ve endotelin-1 bu süreçte en önemli rolü üstlenmektedirler. Bunların

çoğu aktive tirozin kinaz sinyal kısa yolunu kullanarak fibroblast ve matriks proliferasyonunu uyarmaktadır (4,38,40).

Th1 ve Th2 sitokinleri: özellikle Th2 ve salgıladığı sitokinler – IL-4, IL-5 ve IL-13 – oldukça artmıştır. TGF- β 'nin aşırı salınımına IL-13' ün sebep olduğu deneysel ortamda gösterilmiştir (40).

Matriks döngüsü; İPF'de aşırı artmış ekstrasellüler matriks proteinleri (ESM), kollajen, hiyalüronan ve çeşitli proteoglikanlar saptanır. ESM oluşumu ile yıkımı arasında yapım yönünde belirgin bir dengesizlik vardır. İPF'de fibroblastlarda doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMOs) artar ve matriks yıkımı azalır (4,38,40,41).

Fibroblast fenotipleri ve myofibroblasta dönüşüm; bu hastalıkta fibroblastların özgün bir fenotipe sahip olduğu düşünülmektedir. Epigenetik değişiklikler sonucu fibroblastların "profibrotik" özellik kazandığı ve antifibrotik Thy-1 reseptörünün duyarsızlaştığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (38,40). Bu reseptör fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü inhibe eden bir reseptördür ve fibrojenetik aktiviteyi azaltır. Fibroblastın miyofibroblastadönüşümünde üç ana faktörün rol oynadığı düşünülmektedir: aşırı mekanik stres, artmış lokal TGF- β 1 (özellikle hava yolu epitel hücrelerinden) ve ESM proteinlerinin varlığı (ED-A). Miyofibroblastlar aşırı miktarda ESM birikimine, bazal membran hasarına ve epitelyal hücre ölümüne neden olurlar. Miyofibroblastlar kontraktıl hücrelerdir ve akciğerlerde normal iyileşmede geçici olarak izlenirler. İPF'de ise akciğerdeki fibroblastik odaklarda sürekli mevcuttur (42).

Anjiyogenez: İPF'de neovaskülarizasyonun rolü açık değilken deneysel ortamda akciğer fibrozisinde vaskülarizasyonun arttığı gösterilmiştir (36). Bu hastalıkla devamlı bir hücre proliferasyonu olmasına rağmen fibroblastik odaklarda damarlanmanın olmaması İPF' de anjiyogenezin sanıldığı kadar önemli bir faktör olmadığını düşündürmektedir (38,40).

GÖR: İPF'de epitelyal hasarı başlatan ve sürdüren en önemli uyaranlardan biri olduğu düşünülen kronik mikroaspirasyon ile ilgili henüz güvenilir prospektif bir çalışma bulunmamakla birlikte İPF'li olguların 1/3' ünde GÖR saptanmıştır (38).

Yaşlanma: Yaşlanma ile telomerazlarda oluşan kılmanın patogeneizde rol oynadığı düşünölmektedir. Yetmiş beş yaş üzeri asemptomatik yaşlılarda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide İPF ile ilgili bulgulara sık rastlanılmaktadır (38,43,44).

III.D.b. Histopatoloji

DPAH'nda morfolojik olarak saptanan bulgular "patern" olarak tanımlanmıştır ve bu bulgular hastalıklara spesifik değildir (4). İPF'ye karşılık gelen histolojik patern "olağan interstisyel pnömoni (usual interstitial pneumonia: UIP)" olarak adlandırılmıştır. Cerrahi patolojide patolojik tanı genellikle son tanıdır fakat DPAH'da histopatolojik değerlendirme, konsültasyonun/tanının parçası olarak yer alır. Histolojik yaklaşımda morfolojik bulgular sıralanır, tanımlanır, gruplandırılır ve rapor edilir ve nihai tanı klinik, radyolojik ve patolojik bulguların birlikte değerlendirilmesiyle konulur (45,46).

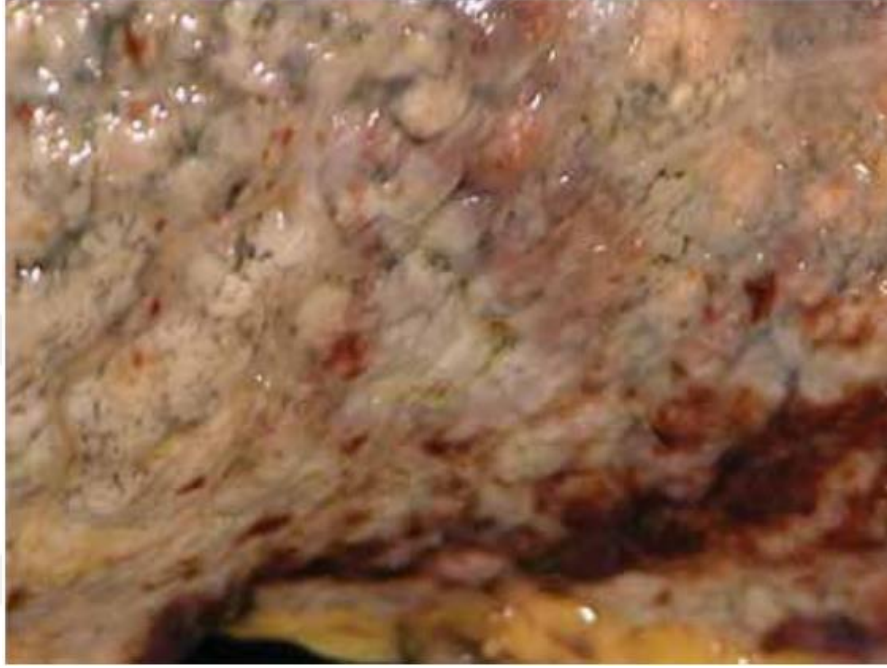
Açık ya da torakoskopik akciğer biyopsisi tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir (4). Son zamanlarda radyolojik bulguların belirgin olduğu durumlarda klinik tablo ile birlikte değerlendirildiğinde biyopsiye gerek olmadığı belirtilmiştir (46,47). Biyopsi yapılacaksa bazı noktalara dikkat edilmesi gerekir; İPF'de heterojen dağılım paterni izlendiği için lezyonların hafif ya da ağır olduğu alanlardan birden fazla biyopsi alınmalı, lezyonların lokalize edilebilmesi için örnekler üç interlobüler septumu içerecek şekilde, yaklaşık 3-5 cm büyüklükte olmalıdır, makroskopik olarak farklı patolojik görünümde olan alanların seçilmesi yararlıdır, lingula ve orta lob sık reaktif değişiklikler içerdği için biyopsi yeri olarak seçilmemelidir (46-49).

Son yıllarda bronkoskopi ile transbronşiyal biyopsinin yeterli büyüklükte olması, yamalı görünüm, fibroblastik odaklar ile balpeteği paterni varlığı durumunda İPF tanısının bronkoskopik biyopsiyle konulabileceğini savunan yayınlar çıkmıştır (50) (Tablo-3).

Tablo-3: 2011 yılında hazırlanan rehberde UİP (usual intersitisyel pnömoni) bulguları kategorize edilmiştir (46)

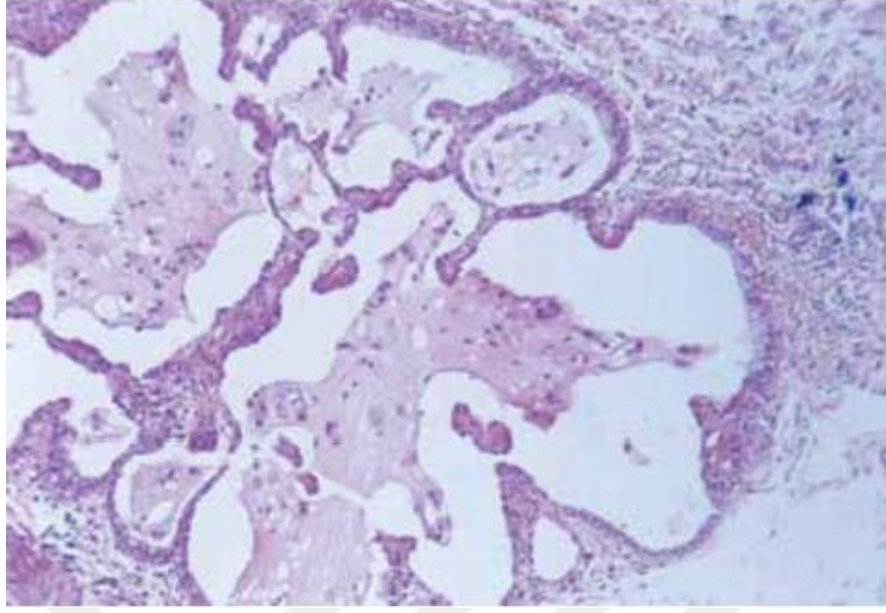
Kesin UİP (tüm dört kriter)	Olası UİP	UİP olarak dahilinde (tüm üç kriter)	UİP değil (altı kriterin herhangi biri)
			Hiyalen membran
Belirgin fibrozis Yapısal bozulma Balpeteği+/- Subplevral/ paraseptal	Belirgin fibrozis Yapısal bozulma Balpeteği+/- Subplevral/ paraseptal	Yamalı veya parankimal fibrozis İnterstisyel inflamasyon var/yok	Organize pnömoni
Parankimde fibrozis/ yamalı tarzda	Parankimde fibrozis/ yamalı tarzda; Fibroblastik fokus varlığından biri mevcut	UİP'nin diğer bulguları yok	Granülomlar
Fibroblastik fokus varlığı	Başka bir tanıyı düşündürecek bulgu olmaması	Başka bir tanıyı düşündürecek bulgu olmaması	Balpeteği alanından uzak belirgin interstisyel iltihabi infiltrasyon
			Hava yolu merkezli değişiklikler
Başka bir tanıyı düşündürecek bulgu olmaması	Sadece balpeteği değişiklikleri		Başka bir tanıyı düşündüren bulgular

Makroskopik bulgular: interlobüler septumlar boyunca visseral plevrada çekintiler görülebilir. Yamalı tarzda farklı kıvam ve renkte kesit yüzeyleri mevcuttur. Balpeteği görünümü ve subplevral/paraseptal fibrozis görünümü izlenir. Alt loblardan alınan biyopsilerde fibrozis daha belirgin iken arada normal akciğer alanları vardır (51) (Şekil-2).



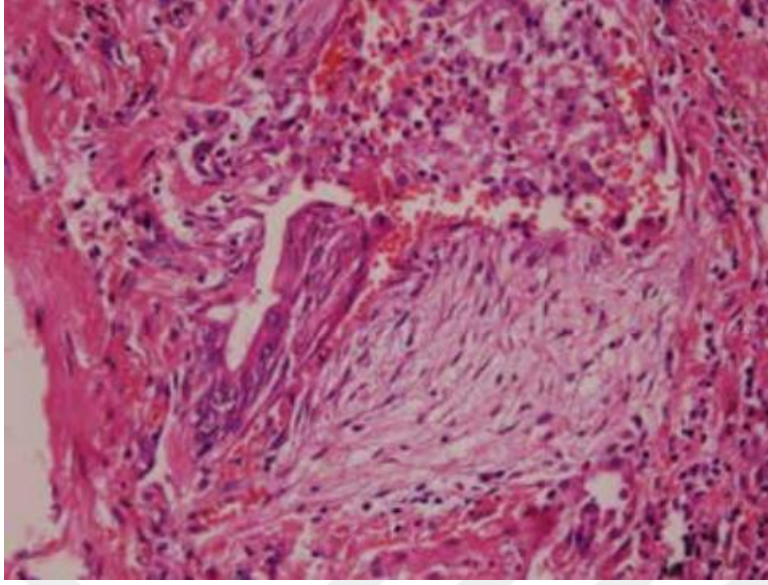
Şekil-2: İPF makroskopik görünümü (9)

Makroskopide var olan heterojenik patern mikroskopiye de yansır. Yama tarzında, normal, fibrotik, kistik alanlar izlenir. Fibrozis görünümleri subplevral ve paraseptal dağılım gösterir. Matür skar alanları ve immatür fibroblastik fokuslar iç içe geçer. Skar oluşumu nedeniyle normal yapı bozulur, yeni bir yapı (remodeling) ve balpeteği (honeycombing) akciğer oluşur (Şekil-3).



Şekil-3: Balpeteği görünümü, silindirik epitel ile döşeli, mukus ve hücre artıkları içeren kistler, Hematoksilen-Eosin boyası (9)

Mikroskopik olarak görülen kistlerin boyutları hastalık ilerledikçe artar ve 0,5-3 cm boyutlarına ulaşır. Kistlerin içinde mukus ve iltihap hücreleri görülebilir, içleri silindirik, siliyer epitel ile döşelidir ve fibrozis içinde kalan sentrilöber hava yollarının traksiyonu ile oluştuğu düşünülmektedir (52). Miyofibroblastlar ve gevşek bağ dokusundan oluşan “fibroblastik fokus”lar genellikle skar ve normal doku sınırında görülürler (Şekil-4).



Şekil-4: Fibroblastik fokus, Hematoksilen-Eosin boyası (9)

Fibroblastik fokusların yüzeyinde dev hücreler görülebilir, epitel dökülmesi nedeniyle düz ya da rejenere tip II pnömositler ile döşeli olabilir (53). Özetle İPF, morfolojik patern olarak UIP ile klinik, radyolojik ve patolojik bulguların birlikte değerlendirilmesini gerektiren bir difüz parankimal akciğer hastalığıdır.

III.E. Klinik Bulgular

III.E.a. Semptomlar

Semptom ve bulgular genellikle sinsi seyirlidir ve bu semptomlargaströzofageal reflü, pulmoner hipertansiyon, kanser, pnömotoraks, pulmoner tromboemboli gibi eşlik eden hastalıklara bağlı olarak da meydana gelebilir.

Dispne; genellikle ilerleyicidir ve ilk bulgu olarak ortaya çıkar (30). Dispne ilerleyip hastada dayanılmaz boyutlara ulaştığında genellikle doktora başvurulur. Bu süreç 6 ay veya daha uzun sürer. Literatürde dispne düzeyinin yaşam süresi ve hastaların hayat kaliteleriyle korele olduğu gösterilmiştir (54-56).

Öksürük; kuru, nöbetlerle gelen ve progresif seyirli egzersiz dispnesine eşlik eder. Genellikle antitusif tedaviye dirençlidir ve mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Yapılan çalışmalarda akciğer dokusunun fibrozise bağlı yapısal distorsiyonunun öksürük patogeneğinde rolü olabileceği

düşünülmüştür (57).Genellikle öksürük şiddeti ile radyolojik bulgular veya solunum fonksiyon testleri arasında bir ilişki saptanamamıştır.

Diğer bulgular; göğüs ağrısı, kilo kaybı, halsizlik, hemoptizi ve gastroözofageal reflüdür.

III.E.b. Fizik Muayene Bulguları

Erken dönemde normal olabilir ve hastalık ilerledikçe bulgular oluşmaya başlar.

Solunum sistemi muayenesinde oskültasyonda karakteristik olarak akciğer tabanlarında daha yoğun olmak üzere, sıklıkla geç inspiyumda duyulan ince raller (Velcro ralleri) mevcuttur. Hastalığın progresyonuyla birlikte tüm alanlarda ve tüm inspiyumda duyulmaya başlanır (58). Hipokseminin derinleşmesi ile birlikte takipne, santral siyanoz ve yardımcı solunum kas kullanımı görülebilir.

Kardiyovasküler sistem muayenesi genellikle ileri evre hastalar dışında normal sınırlardadır. pulmoner hipertansiyon (ikinci kalp sesinin pulmoner komponentinde (P2) sertleşme, parasternal lift, S3 gallop) ve kor pulmonale (boyun venöz dolgunluğu, hepatik konjesyon, asit, pretibial ödem) hastalığın progresyonu ile görülür. Çarpıntı, taşikardi, ani başlayan şiddetli göğüs ağrısı gibi semptom ve bulgular son dönemde görülebilir (30, 59).

Çomak parmak, siyanoz ve kaşeksi fizik muayenede karşımıza çıkan diğer bulgulardandır.

III.F. Tanı

İPF tanısındaki ana tetkik, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT)'dir. YÇBT'de İPF ile uyumlu radyolojik görünüm olağan interstisyel pnömoni (usual interstitial pneumonia: UİP) olarak tanımlanmaktadır. ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzunda UİP paterni için YÇBT kriterleri tanımlanmıştır (30) (Tablo-4).

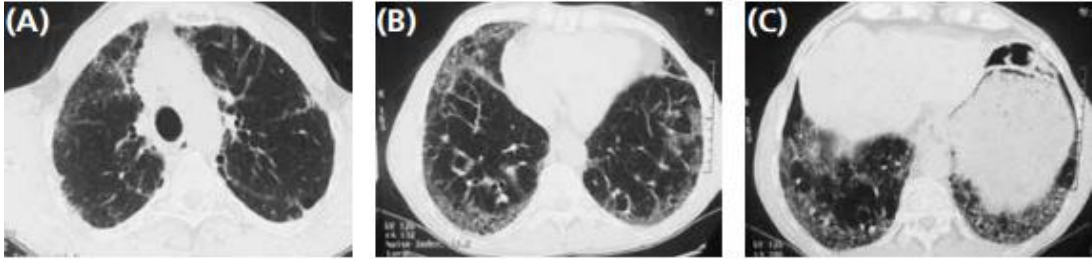
Tablo-4: UİP (Usual İntersitisyel Pnömoni) Paterni için YÇBT (Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi) kriterleri (30)

UİP paterni (Dört kriterin tümü)	Olası UİP paterni (Üç kriterin tümü)	UİP ile ilişkisiz patern (Yedi kriterden herhangi biri)
<ul style="list-style-type: none">-Subplevral, bazal hakimiyet-Retiküler anormallikler-Balpeteği görünümü tek başına veya traksiyon bronşektazileri ile birlikte-Son sütundaki radyolojik görünümlerin olmaması	<ul style="list-style-type: none">-Subplevral, bazal hakimiyet-Retiküler anormallikler-Son sütundaki radyolojik görünümlerin olmaması	<ul style="list-style-type: none">-Üst veya orta akciğer hakimiyeti-Peribronkovasküler hakimiyet-Yaygın buzlu cam (retiküler görünümünden fazla)-Mikronodüller (multipl, bilateral, ağırlıklı olarak üst loblarda)-Ayrık kistler (multipl, bilateral, bal peteği bölgelerinden uzakta)-Yaygın mozaik atenuasyon veya hava hapsi (bilateral üç veya daha fazla lobda)-Lober veya segmenter konsolidasyon

Traksiyon bronşektazilerinin eşlik ettiği retiküler opasiteler ile balpeteği görünümü UİP için YÇBT'de sık olup, tanı için kritik önemde bir bulgudur. YÇBT'de balpeteği, tipik olarak 3-10 mm çapındaki kistik hava boşlukları şeklinde görülür ve büyüklükleri nadiren 2,5 cm'ye ulaşır. Genellikle subplevral yerleşimli ve düzgün sınırlı duvar ile karakterizedir (60) (Şekil-5,6).



Şekil-5: İPF tanılı bir olgunun PA akciğer grafisinde her iki akciğerde, alt zondarda daha belirgin olmak üzere retiküler değişiklikler (60)



Şekil-6: A-C. Aynı olguda YÇBT'de alt zondan geçen kesitlerde (B, C), üst zondan geçen kesite (A) göre parankimal lezyonların daha yaygın olduğu görülmektedir. Temel patern retiküler değişiklikler şeklinde, periferik subplevral alanlar daha fazla etkilenmiş ve yer yer balpeteği kistleri izlenmektedir (60)

Buzlu cam opasiteleri sık olarak görülmekle birlikte retiküler opasitelerden daha azdır. YÇBT'de UIP paterni sıklıkla bazal ve periferik yerleşimlidir. Plevral plak, kalsifikasyon, fazla miktarda plevral efüzyon gibi eşlik eden plevral anormallikler ile mikronodüller, balpeteği görünümünde olmayan kistler, yaygın buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon veya peribronkovasküler tutulum varlığı UIP dışında başka bir tanıyı akla getirir.

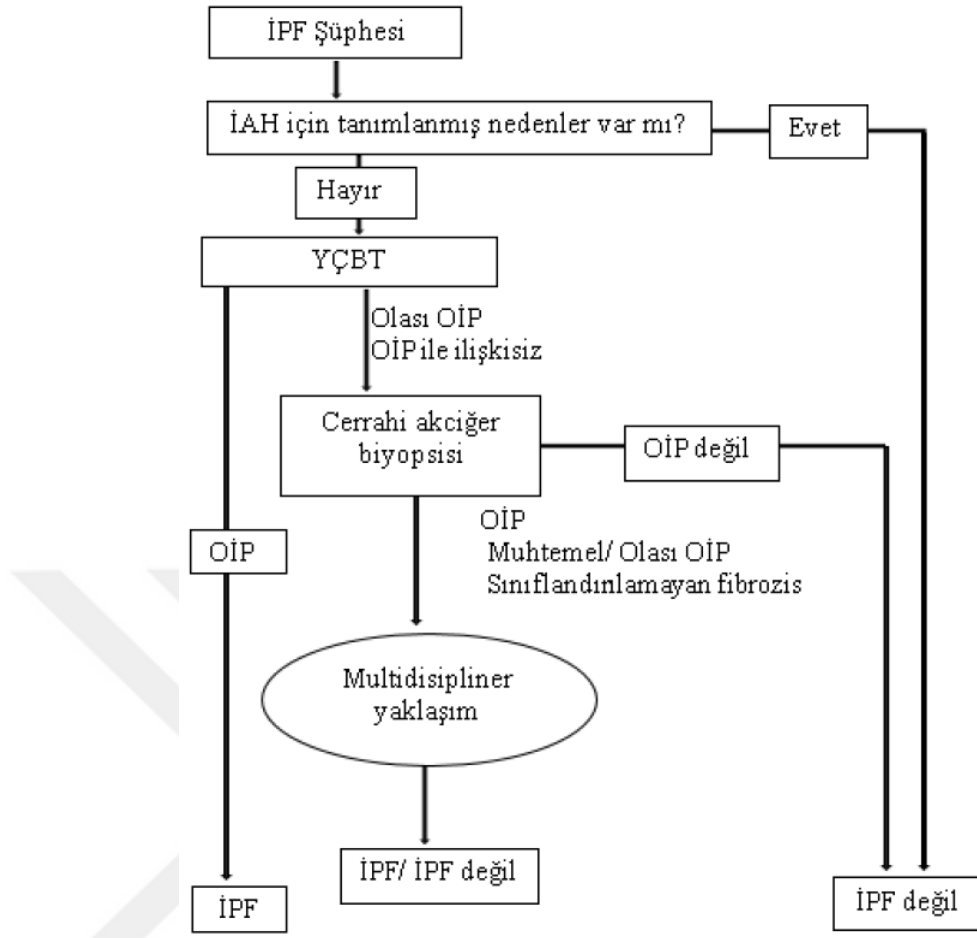
İPF'li hastalardaki histopatolojik patern akciğer biyopsisi bulgularıyla UIP olarak tanımlanmaktadır. Tanı için en önemli ve temel histopatolojik

kriter; az etkilenmiş veya normal parankiminolduğu skar ve balpeteği değişiklikleri ile birlikte fibrozisin izlendiği heterojen görünümdür (Tablo-3).

İPF tanı kriterleri ve algoritması ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzunda belirtildiği gibi Tablo 5 ve Şekil 7’de gösterilmektedir. Multidisipliner bir yaklaşımla göğüs hastalıkları, radyoloji ve patoloji uzmanları alternatif tanıları dışlamalı ve doğru tanı konulmalıdır. Multidisipliner yaklaşımın uygulanamadığı durumlarda, hastanın tecrübeli merkeze sevk edilmesi önerilmektedir (30).

Tablo-5: İPF (idiyopatik pulmoner fibrozis) tanısında YÇBT (yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi) ve cerrahi akciğer biyopsisi bulgularının yeri (30)

YÇBT paterni	Cerrahi akciğer biyopsisi paterni	İPF tanısı
UİP (usual intersitsiyel pnömoni)	UİP Muhtemel UİP Olası UİP Sınıflandırılmayan fibrozis UİP değil	KESİN İPF İPF değil
Olası UİP	UİP Muhtemel UİP Olası UİP Sınıflandırılmayan fibrozis UİP değil	KESİN İPF Muhtemel İPF İPF değil
UİP ile ilişkisiz	UİP Muhtemel UİP Olası UİP Sınıflandırılmayan fibrozis UİP değil	Muhtemel İPF İPF değil



Şekil-7: İPF için tanısal algoritma. İAH: İnterstiyel akciğer hastalığı, MDT: Multidisipliner tartışma, OİP: Olağan interstiyel pnömoni (30).

Son yayınlanan kılavuzda İPF tanı kriterlerinde önemli değişiklikler yapılmıştır. Özellikle, iyi kalitede bir YÇBT'nin yüksek spesifitesi nedeniyle artık cerrahi akciğer biyopsisinin şart olmadığı bildirilmiştir. Uygun klinik bulgular ve radyolojik olarak OİP paterninin olması tanı için yeterli kabul edilirken, klinik-radyolojik bulguların uyumsuz olması veya YÇBT'de atipik özelliklerin bulunması durumunda, kesin tanı gereken ve cerrahiye uygun hastalarda cerrahi biyopsi önerilmektedir.

Yeni kılavuzda İPF için tanı kriterleri;

1. Çevresel veya mesleki temaslar, bağ dokusu hastalığı ve ilaç toksisitesi gibi interstiyel akciğer hastalığının diğer bilinen nedenlerinin dışlanması.

2. Cerrahi biyopsi uygulanmayan hastalarda YÇBT'de UIP paterni görünümü (Tablo-4).

3. Cerrahi biyopsi uygulanan hastalarda YÇBT ve cerrahi akciğer biyopsisi paternlerinin spesifik kombinasyonları (Tablo-3, 4, 5) olarak belirtilmiştir (30).

Patolojik bir UIP paterni ya da YÇBT bulgusu, İPF için %100 spesifik değildir. Cerrahi akciğer biyopsilerifarklı segmentlerden alındığında uyumsuz histolojik paternler bildirilmiştir. Bu nedenle İPF şüpheli hastalarda cerrahi akciğer biyopsisinin multipl loblardan alınması önerilmektedir.

Ayırıcı tanıda diğer hastalıkların dışlanması için dikkatli bir öykü, fizik muayene, kullanılan ilaçlar, çevresel temas ve aile öyküsü önemlidir. Hastanın, İPF'yi taklit edebilmesi nedeniyle kronik hipersensitivite pnömonitisi yönünden değerlendirilmesi önemlidir. Bronkoalveoler lavajda (BAL) %40'tan fazla lenfositozun saptanması gizli hipersensitivite pnömonitisini düşündürülebilir ve çevresel maruziyet yönünden ileri incelemeyi ve cerrahi biyopsiyi gerektirebilir. İPF şüpheli hastalarda, serolojik incelemenin rolü ile ilgili güvenilir veri bulunmamaktadır. ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzunda, İPF değerlendirmesinde bağ dokusu hastalığı yönünden hastaların çoğunda serolojik incelemenin yapılması gerektiği, ancak küçük bir hasta grubunda uygun olmayabileceği bildirilmiştir (30).

İdiyopatik pulmoner fibrozis tanısında laboratuvar incelemesinin rolü kısıtlıdır çünkü günümüzde kullanılan standart bir belirteç yoktur. Serum Krebs von den Lungen-6 (KL-6), sürfaktan protein A ve D, CCL18, beyin natriüretik peptid (BNP), matriks metalloproteinaz 1 ve 7 İPF için potansiyel biyobelirteçler olup tanı ve prognozu belirlemedeki etkinlikleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

III.G. Radyoloji

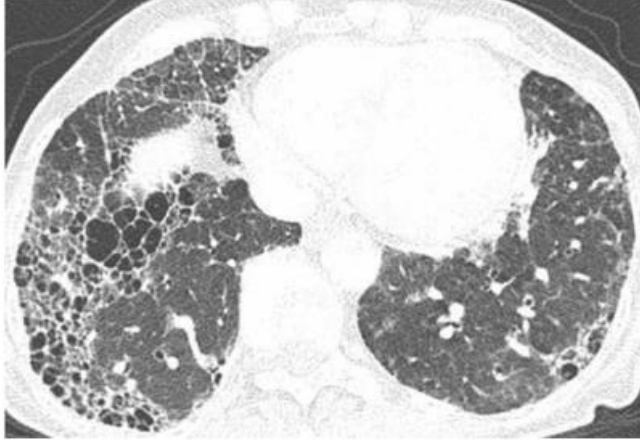
İPF'li hastalarda periferik retiküler opasiteler (özellikle posterior ve akciğer bazallerinde), balpeteği paterni ve akciğer hacimlerinde azalmaakciğer grafisinde en sık görülen bulgulardır (61).

III.G.a. Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT)

Günümüzde YÇBT tanıda yüksek duyarlılığı nedeniyle interstisyel akciğer hastalıklarının tanı sürecinde vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir. İdiyopatik interstisyel pnömoni kliniği olan bir hastanın YÇBT ile değerlendirilmesinde ilk aşama UİP paterninin olup olmadığının belirlenmesidir. Bu ayırımın önemi UİP paterninin kötü prognozla ilişkili olmasıdır (62). YÇBT’de tipik bulguların olması tek başına UİP tanısını destekler ve cerrahi biyopsi gereksinimini ortadan kaldırabilir (63).

UİP; kesin UİP, olası UİP ve UİP paterni ile uyumsuz şeklinde YÇBT bulgularına göre sınıflandırılabilir. Retiküler desen baskınlığı ve balpeteğinin varlığı, özellikle alt lobların ve subplevral alanların etkilenmesi, YÇBT’de kesin UİP paternini düşündüren bulgulardır. Balpeteği görünümünün olmadığı durumlarda, diğer YÇBT bulguları UİP’yi destekliyorsa “olası UİP” olarak tanımlanır ve böyle bir durumda kesin tanı için açık akciğer biyopsisi gerekir (Tablo-4) (30).

UİP için tipik YÇBT bulguları; her iki akciğerde özellikle bazal bölgelerde subplevral retikülasyon ve buna eşlik eden traksiyonel bronşektazi, yapısal distorsiyon ve balpeteği kistleridir (Şekil-5). Tipik olarak normal akciğer parankimi ve fibrotik alanlar birbirini takip eder ve radyolojik bulgular heterojendir (64). YÇBT’de görülen balpeteği kistleri değişik boyutlardadır ve sıklıkla birbiri üzerine yaslanan çok sayıda tabaka oluştururlar (Şekil-8) (63). Çok tabakalı yerleşim, bu kistleri amfizem büllelerinden ayıran en önemli özelliklerden biridir.



Şekil-8: Plevra altında çok tabakalı yerleşim gösteren balpeteği kistleri (63).

ÜİP için atipik YÇBT bulguları; yaygın buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon, nodüller, plevral efüzyon, lenfadenopati, hava hapsi, balpeteği dışı kistler, konsolidasyon ve peribronkovasküler yayılımın baskın olmasıdır. Bu bulguların YÇBT'de görülmesi klinisyeni alternatif bir tanıya yönlendirmelidir (62).

III.H. Fonksiyonel Değerlendirme

İPF dahil bir çok akciğer hastalığının fonksiyonel değerlendirilmesi denildiğinde ilk akla gelen testler solunum fonksiyon testleridir. Dinamik testlerden statik testlere, karbonmonoksit difüzyon testinden kardiyopulmoner egzersiz testlerine kadar birçok yöntem kullanılabilir.

III.H.a. Solunum Fonksiyon Testleri

İPF hastalığının erken dönemlerinde normal saptanabilirken ilerleyen dönemlerde restriktif tipte solunum yetmezliği bulguları görülebilir. Total akciğer kapasitesinde, rezidüel volümde ve fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma saptanırken, zorlu vital kapasitede (forced vital capacity; FVC) azalma ile birlikte zorlu ekspiratuar volüm 1. saniyede (FEV1) azalma olması nedeniyle Tiffenau oranı genellikle normal hatta artmış olarak saptanır. Akım volüm halkasına bakıldığında ise, normalde beklenen halkanın boyut olarak daha küçük olduğu görülebilir (65,66).

Hastalığın şiddetinin belirlenmesinde dinamik solunum fonksiyon testleri; karbonmonoksit difüzyon testine (DLCO) ya da egzersiz testlerine göre daha az bağıntılıdır (67). Tedaviye yanıtın takibinde ise kullanılacak

olan parametreler tartışmalıdır. İPF hastalarında FVC ve DLCO'nun takipte kullanılabileceği görüşü yaygındır. FVC değerlerinde %10-15, DLCO değerinde ise %20'lik bir artış tedaviye cevap olarak düşünölmelidir (68).

Prognozun belirlenmesinde solunum fonksiyon testlerinin yeri tartışmalıdır. İPF'de solunum fonksiyon testlerine göre prognozu belirlemenin diğer interstisyel akciğer hastalıklarına göre daha yüksek doğruluk oranına sahip olduğu düşünölmektedir. FVC ve DLCO değerinin %60'ın altında olması ya da FVC değerindeki %10'luk düşüş durumunda sağkalımın belirgin derecede azaldığı bildirilmiştir (67,69).

III.H.b. Karbonmonoksit Difüzyon Testi

Akciğer parankimini tutan interstisyel fibrozis, yaygın granölomlar, interstisyel veya inflamatuvar eksüdasyon veya dissemine karsinomlarda DLCO azalır. İPF'de akciğer hacminde, alveol yüzey alanında ve kapiller yatakta düşüş nedeniyle DLCO değerleri azalır. İnterstisyel hastalıklarda en erken bozulan parametre olabilir ancak bu hastalıkların ayırıcı tanısında pek faydalı değildir. Özetle İPF'nin erken döneminde normal spirometri değerleri görülürken, hafif orta düzeyde düşük DLCO değerleri saptanabilir. Bu durumda mutlaka İPF araştırılmalıdır (70).

III.H.c. Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri

İPF' de tipik olarak egzersiz sırasında VO_2 pik, VE_{pik} , solunum rezervi azalır. VE_{pik}/MVV artar. Ayrıca VE/VCO_2 artar. Ventilatuvar etkinlik azalır. V_d/V_T ve V_T/IC artar. Solunum sıklığı $> 60/dak$ üstüne çıkar. $P(a-ET)CO_2$ artar, PaO_2 azalır, $P(A-a)O_2$ artar (71).

Bunların yanında alveollerde destrüksiyon vardır. Elastik recoil artar, solunum işi artar ve ventilatuvar fonksiyon azalır. Aynı zamanda V_d/V_T 'nin artması sonucunda ventilasyon ihtiyacı artar ve tüm bunların sonucunda ventilatuvar yetersizlik ortaya çıkar. Kapiller destrüksiyonun da mevcut tabloya eşlik etmesiyle beraber pulmoner vasküler direnç artar, sol ventrikül doluşu azalır, kardiyak fonksiyon azalır. Kapiller destrüksiyon aynı zamanda hipoksemiye neden olur. Hipoksemi durumunda kardiyak fonksiyon azalır ve kardiyak debi ihtiyacı artar. Sonuç olarak dolaşımsal yetersizlik gelişir.

Ventilatuar ve dolaşımsal yetersizliğin gelişmesiyle egzersiz kısıtlanması ortaya çıkar (72).

Vasküler yatak tıkanıklığı, hipoksik vazokonstrüksiyon ve akciğer hacimlerindeki azalmaya bağlı olarak PVR'de ve PAB'da artış gözlenir. PVR nedeniyle egzersiz sırasında kardiyak debide de beklenen yükseliş görülemez. İPF'de egzersiz sırasında görülen desatürasyon, sarkoidozdan, sklerodermadan ve kriptojenik fibrozdan alveolitten daha belirgindir (73).

III.H.c. Altı Dakika Yürüme Testi (6DYT)

Bu test pulmoner, kardiyovasküler ve nöromusküler sistemler hakkında bilgi vermektedir ve hastaların egzersiz kapasitelerini değerlendirmeye yönelik, kolay, uygulanabilir, tekrarlanabilir ve güvenilir bir testtir. Ayrıca hastaların günlük yaşam kapasiteleri hakkında bilgi vermektedir.

İPF hastalarında bu testle ilgili yapılan çalışmaların yalnızca bir kaçında minimal klinik anlamlı farklılık saptanmıştır (74,75). Bu farklılıkların klinisyenin tedaviyi yönlendirmesi açısından önemli olduğu bildirilmiştir. Bu testin takip sırasında kullanılması hastanın egzersiz fonksiyonlarının takip edilmesini sağlamaktadır. du Bois ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, İPF'li olgulardaki 6DYT testinin bir yıllık mortalite için bağımsız faktör olarak rol aldığı gösterilmiştir (76).

III.I. Belirteçler ve Biyokimyasal Mekanizmalar

İPF tanısında kullanılabilecek testlerin ve belirteçlerin anlaşılabilmesi için önce bu hastalığın farklı biyokimyasal ya da biyolojik açılardan gözden geçirilmesi gerekmektedir.

III.I.a. Fibrozis

Endoplazmik Retikulum (ER) stresinin akciğer fibrozisi, diyabetik nefropati, hipertansiyon ilişkili kardiyak fibrozis ve ateroskleroz gibi fibrotik hastalıklarda rol aldığı yapılan çalışmalarla anlaşılmıştır. Glukoz, glukozamin ve oksidatif stres ile ER stresi indüklenebilir ve bu sayede çeşitli dokularda proliferatif yeniden yapılanma başlayabilir. ER stresini azaltan kimyasal şaperonlardan valproat ve 4-fenilbütirat ateroskleroz ve fibrozisi azaltır ve

“dönüştürücü büyüme faktörü”nün (transforming growth factor-beta, TGF- β) artırdığı tip I kollajen üretimini inhibe eder. Özetle, ER stresinin fibrozisi farklı bir yolla harekete geçirdiği bildirilmiştir. Bu mekanizmaya ait kanıtlar, kalretikulin (CRT) ile yapılan çalışmalarla anlaşılmıştır (77). CRT bir ER proteindir ve strese karşı hücrel yanıtı regüle eder. TGF- β , fibroproliferatif hastalıklardaki ekstraselüler matriks üretiminin en önemli uyarandır. CRT'nin, TGF- β 'ya olan hücrel yanıt için gerekli olduğu anlaşılmış ve bunu TGF- β 'nın uyardığı kalsiyum salınımı ve NFAT aktivitesinin kontrolü yoluyla yaptığı saptanmıştır.

III.I.b. Hasarlı Epitel Hücrelerinin Fibroblastları Aktive Etmesi, TGF- β , CTGF, Shh, PGE₂

Epitel hücrelerindeki mekanik hasarın fibroblastlarda; alfa-düz kas aktin (α -Smooth Muscle Actin, α -SMA), tip I ve III kollajen üretimini arttırmış ve bunu ekstraselüler matriksteki TGF- β 'nın aktivasyonunu stimüle ederek yapmış olduğu belirlenmiştir (78). TGF- β 'nin dışında diğer aracı moleküller, sitokin ya da büyüme faktörleri, örneğin “bağ dokusu büyüme faktörü” (connective tissue growth factor, CTGF) ve morfogenler, örneğin Shh (sonic hedgehog) ve lipid aracı molekülleri, örneğin prostaglandin E₂'dir. Hastalığın temel unsuru olan fibrozisi bu faktörlerin çoğu hızlandırır, ancak PGE₂ gibi bazıları da baskılar. TGF- β en önemli pro-fibrotik sitokin olarak hareket eder, fibroblast ikmalini, çoğalmasını, miyofibroblasta farklılaşmasını ve ekstraselüler matriks üretimini artırır.

CTGF/CCN2, bağ dokusu büyüme faktörü, CCN protein ailesinden olup çok yüksek oranda sistein içeren bir protein ailesidir (79). CTGF; fibroblast adezyonu, migrasyonu, proliferasyonu, farklılaşması, matriks üretimi ve apoptozis gibi fibrozise katkısı olan birçok davranışı düzenler.

Akciğer fibrozisli hastalarda hasara yanıt olarak gelişim süreçlerindeki (embriyolojik dönem) bazı sinyal yollarının tekrar aktive oldukları saptanmıştır. Bu sinyal yolları, embriyolojik gelişimi regüle etmekte, sonra sessiz kalmakta, daha sonra hasarla karşılaşıldığında doku hasarına tamir yanıtı süresince tekrar harekete geçmektedirler. Akciğer gelişimi sırasında üretimi artan genlerden biri hedgehog (Hh) sinyal sisteminde görev yapan

Patch-1 reseptörüdür. Memelilerdeki Hh ailesi, sonic hedgehog (Shh), desert hedgehog (Dhh) ve indian hedgehog'tur (Ihh). Shh akciğerdeki doku profilinden sorumludur, morfogenezin regülasyonunda görev alır. Ancak, normal yetişkin alveol epitelyumunda Shh yolağının birçok komponentinin üretildiği fakat bu yolağın akciğer fibrozisinde özellikle aktive olduğu gösterilmiştir. Akciğer fibrozisindeki bu reaktivasyonun, alveol epitel hücrelerinde üretilen TGF- β ve H₂O₂'in Shh üretimini düzenlemesiyle başarıldığı anlaşılmıştır (80).

Siklooksijenaz (COX) enzimlerinden COX-1 hücrelerin çoğunda üretilmektedir, fakat COX-2, enflamatuar veya mitojenik uyarı varsa üretilmektedir. Akciğer epitelyumu ise bir istisnadır ve alveol epitel hücreleri, her iki COX izoformunu yapısal temelde üretmektedir. Bu nedenle, alveol epitel hücreleri PGE₂ sentezi için büyük bir kapasiteye sahiptir ve bu hücrelerin en fazla ürettiği araşidonik asit metabolitidir. Membran fosfolipidlerinden araşidonik asit serbestleştikten sonra, prostanooidlerin sentezi (prostaglandinler, tromboksan, prostasiklin) COX-1 ve COX-2 ile başlatılır. PGE₂ sentez kapasitesi, alveol epitelyumunda ağırlıklı olarak COX-2 bağımlıdır (81). PGE₂ diğerlerinin, yani TGF- β , CTGF ve Shh'nin tersine anti-fibrotik sinyali epitel hücrelerinden fibroblastta taşımaktadır. Akciğer fibrozisinde PGE₂ sentezi azalmaktadır, böylece antifibrotik özellikteki epitel-fibroblast etkileşimi azalmaktadır.

Sonuçta, epitel-fibroblast etkileşimi temelinde, TGF- β , CTGF ve Shh inhibisyon yoluyla, epitel PGE₂ üretimi ve fibroblast EP2 üretiminin artırılması yoluyla da PGE₂ aracılı tedavi araştırmalarının önümüzdeki yıllarda önemi artacaktır.

III.I.c Anjiyotensin II ve H₂O₂

Akciğer fibrozisinde epitel hücre apoptozisinin indüklenmesinden sorumlu faktörün ANGII olduğu belirlenmiştir. Miyofibroblastlarda AGT ve ANG-peptidlerinin artan regülasyona uğradığı belirlenmiştir. Fibrozis bulunan akciğerde miyofibroblastların, özellikle "hipoksik" koşullarda, ANGII üretiminin önemli bir kaynağı oldukları kabul edilmektedir.

Akciğer fibrozisi olan hastaların TGF- β ile uyarılmış fibroblastları ile hava yollarının epitel hücreleri kültür ortamında birlikte bulduklarında, H₂O₂ varlığı belirlenmiş ve bunun aktive olmuş fibroblastlarca üretilen, difüze olabilen bir parakrin sinyal olduğu ve epitel hücre ölümünü indükleyebildiği anlaşılmıştır (82). H₂O₂, süperoksit anyonları (O₂⁻) ve hidroksil radikallerinin (OH \cdot), yani reaktif oksijen türlerinin (ROS) fazlası oksidatif stres olarak tanımlanmakta ve fibrotik hastalıklarda da rol aldıkları bildirilmiştir (83). Fibrozisli hastaların solunum havalarında daha yüksek oranda H₂O₂ saptanmıştır.

III.I.d. Periostin

Periostin; glutamat içeren matriselüler bir protein olup, hem büyüme dönemi hem de yetişkin bağ dokusunda üretilerek, kemik, periosteum, periodontal ligament, tendonlar, kalp kapakçıkları ve deriye mekanik güç kazandırır. Ayrıca neoplastik dokularda, kardiyovasküler ve fibrotik hastalıklarda ve yara iyileşmesi sırasında üretilir. İlk defa osteoblastik hücre serisinde belirlendiği için “osteoblast-spesifik faktör” olarak isimlendirilmiş, preosteoblastlarda hücre adezyon proteini olarak rol aldığı düşünülmüştür (84). Fakat sonraları, daha çok izole edildiği yer periosteum olduğu için, “periostin” olarak adlandırılmıştır. Periostin insan ve farede %89,2 oranında korunmuş bir dizilime sahiptir. Yapısında, bir sinyal basamağını takiben sisteyince zengin emilin-benzeri (EMI) bölge, daha sonra 4 adet tekrarlanan ve korunmuş FAS-1 bölgesi ve karboksi ucunda hidrofilik ve değişebilen bölge bulunmaktadır. Bu değişebilen bölge nedeniyle en az 5 ayrı izoform oluşabilmektedir. Periostin, FAS-1 bölgeleri nedeniyle hücrelerin tutunmasında görev alabilmektedir. İkinci ve dördüncü FAS-1 bölgesindeki “integrin bağlayan motifler” nedeniyle hücre adezyonunda görev aldığı bilinmektedir. Her FAS-1 bölgesinin glutamat aminoasitince zengin olması ve gama-glutamil karboksilaz (K-vitamini bağımlı enzim) için amino ucunda bir tanıma bölgesi içermesi dikkat çekicidir. Glutamat gruplarının gama-karboksilglutamata çevrilmesiyle post-translasyonel değişiklikler kolaylaşmaktadır. Periostin ayrıca karboksi ucunda 4 adet N-glikozilasyon yeri ve bir heparin-bağlayan bölgesini (arjinin aminoasitince zengin) içerir ve

böylece, glikoproteinler, glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar için potansiyel bir bağlanma bölgesi yapısı gösterir (84).

Periostin üretimi, parathormon, östrojen ve leptin gibi hormonlar ve büyüme faktörlerince düzenlenmektedir. Bunlarla beraber TGF- β , BMP-2 (bone morphogenetic protein), aktivin ve retinoik asit, periostin üretimini uyarmaktadır. Periostin üretimi ile ilgili mekanizmalardan mekanik yüklenme, hipoksi gibi çevresel kaynaklı etki ve baskılara yanıt hücre yaşamı açısından çok önemlidir. Ayrıca biyolojik belirteç arayışı nedeniyle yapılan araştırmalarda astım hastalarının hava yolu epitel hücrelerinde periostin üretiminin arttığı saptanmıştır (85).

Periostinin astım hastalarının eozinofilik hava yolu inflamasyonu olan alt grubunda sistemik bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir (85). Bu çalışmalarda bronşiyal epitelyumda Th2 sitokinleri ile indüklenebilen genlerin üretimleri ile tanımlanabilecek bir astım alt grubu tarif etmişlerdir. Bu gen ürünleri arasında periostin de bulunmaktadır ve periostin eozinofilik hava yolu inflamasyonu ile korelasyon göstermektedir. Periostinin bu altgrup hastaların tanısı için kullanılabilmesi ve Th2 inflamasyonunu hedefleyen tedaviler için uygun olduğu önerilmiştir. Serum periostin düzeyi, minimal eozinofilik hava yolu inflamasyonuna göre çok daha önemli artış göstermiştir.

Periostinin akciğer fibrozisi (idiyopatik pulmoner fibrozis) için biyokimyasal tanı testi olarak irdelendiği ve tanı testi standartlarına uygunluğunun tartışıldığı bir çalışma Okamoto ve arkadaşları (86) tarafından yayınlanmıştır. Çalışmada, İPF, NSIP (nonspecific interstitial pneumonia) ve COP (cryptogenic organising pneumonia) hastaları yer almıştır. Periostinin İPF ve fibrotik NSIP hastalarının akciğerlerinde çok daha fazla üretildiği, ancak hücresel (fibrotik olmayan) NSIP ve COP hastalarının akciğerlerinde ve sağlıklı kişilerin akciğerlerinde periostin üretiminin çok daha zayıf olduğu gösterilmiştir. Periostinin serum düzeyleri de İPF hastalarında, COP ve sağlıklı kişilere göre önemli oranda yüksek bulunmuştur.

Hem fibrozis ve hem de alerji ve eozinofilik inflamasyonda (IgE aracılı alerji) periostinin hastalığın ilerleyişine katkıda bulunan bir göreve ya da role sahip olup olmadığı araştırılmaktadır. Gordon ve arkadaşları (87) inhale

alerjene karşı hava yolları yanıtının nasıl olacağını “periostin eksik” olan hayvan deney ile araştırmışlar ve hiç beklemedik bir sonuçla karşılaşmışlardır. Periostin eksikliğinin, alerjen tarafından uyarılan inflamasyon ve aşırı duyarlılık yanıtından koruma sağlayacağı beklenirken tam tersi sonuçlar elde edilmiştir. Periostin eksik hayvanlarda artmış hava yolu aşırı duyarlılığı ve önemli düzeyde artmış serum IgE düzeyi gözlemlenmiştir. Ayrıca, IL-4 üreten Th2 miktarı ve hava yolu yenilenmesinin iki sonucu olan epitelyal müköz depoları ve peribronşiyal fibrozis oranı da kontrol grubu ile aynı oranda bulunmuş, yani herhangi bir fark ortaya çıkmamıştır. Sonuç olarak hava yolu epitel hücrelerinde üretilen periostin ve lokal TGF- β aktivasyonunun, hava yolunun alerjik immün yanıtlara olan regülasyonunda önemli rol oynadığı ortaya çıkmıştır.

Periostin ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Tanıya yönelik beklentilere ek olarak, fibrozisin biyokimyasal mekanizmasının açıklanabilmesi için de yeni araştırmalar yapılmalıdır. Bu sayede fibrozisin metabolik moleküler ilişkilerle ilgili bilgilerimizin artması gerekmektedir.

III.J. Medikal Tedavi

Dahili tıbbın tedavisi en zor hastalıklarından biri olma özelliği taşıyan İPF hastalığına yakalanmış insanların yaşam süresini uzatma ihtimali olan tek tedavi yönteminin akciğer transplantasyonu olduğu gösterilmiştir. Semptomlar hızla ilerlemekte ve nefes darlığı hastanın düşük eforlarını bile etkilemektedir. Bu hastalıkta prognozun bir çok kanser türünden daha kötü olduğu gösterilmiştir.

İPF’de tedavi seçenekleri sınırlıdır ve etkinliği kanıtlanmamıştır. Hastalığın tarihsel olarak inflamatuvar ve otoimmün bir hastalık olduğu düşünüldüğünden, inflamatuvar komponentin ortadan kaldırılması için kortikosteroidler, immünsupresif ajanlar veya sitotoksik ilaçlar kullanılmıştır. Buna rağmen yapılan çalışmalarda inflamasyon ağırlığı hastalığın ağırlığıyla korelasyon göstermez (88). Bununla beraber yapılmış hayvan modellerinde nötrofil veya lenfosit bulunmadığı durumlarda da fibrozis görülebileceği anlaşılmıştır.

Amerikan, Avrupa, Japon ve Latin Amerika Göğüs Hastalıkları Dernekleri tarafından ortaklaşa hazırlanan kılavuz İPF tedavisi ile ilgili hekimleri yönlendirmeyi amaçlamaktadır (30). Kılavuz hazırlanırken son yıllarda İPF konusundaki çalışmalar da dahil edilerek, 31 uzman tarafından, tedavi yöntemleriyle ilgili lehte veya aleyhte oylama yapılmıştır. Mevcut literatürde ne yazık ki açık bir şekilde ilaç kullanımını destekleyecek veri bulunmaması nedeniyle uzmanlar tedavi yöntemlerini “güçlü evet”, “güçlü hayır”, “zayıf evet” veya “zayıf hayır” olarak oylamışlardır. “Evet” önerilen tedavinin lehindeyken, “hayır” önerilen tedavinin aleyhinde değerlendirme olarak kabul edilmiştir. Bir önerinin gücü tedavi eden doktorun tedavinin faydalarının istenmeyen etkilerinden fazla olduğuyla ilgili güvenini yansıtmaktadır. Bu önerilerin hasta açısından taşıdığı anlam ise, “güçlü evet” durumunda çoğu hastanın bu tedaviyi kullanmak istemesine karşılık küçük bir grubun istemeyebileceğidir. “Güçlü hayır” durumunda çoğu hasta bu yöntemi kabul etmezken, bir kısım hasta kabul edebilir. “Zayıf evet” durumunda insanların çoğunluğu tedavi yöntemini tercih ederken, bir kısmı da kabul etmeyecektir. “Zayıf hayır” durumunda ise, insanların çoğunluğu tedavi yöntemini tercih etmezken, bir kısmı da kabul edecektir. Önerilerin Özeti Tablo-6’ da gösterilmiştir.

Tablo-6: İPF (İdiyopatik Pulmoner Fibrozis) tedavisinde kullanılan yöntemlerin güncel kanıta dayalı özeti (30)

	Öneri			
	Lehinde		Aleyhinde	
	Güçlü	Zayıf	Güçlü	Zayıf
Stabil İPF (İdiyopatik Pulmoner Fibrozis) Tedavisinde Farmakolojik Tedavi				
Yalnız Kortikosteroidler			X	
Kolşisin			X	
Siklosporin A			X	
Siklofosfamid + kortikosteroid			X	
Azatiyoprin + kortikosteroid			X	
Prednizon + NAC + azatiyoprin				X
Yalnız NAC				X
İnterferon gamma 1b			X	
Bosentan			X	
Etanersept			X	
Antikoagülan tedavi				X
Pirfenidon				X
İPF Akut Alevlenmede Farmakolojik Tedavi				
Kortikosteroid		X		
Komorbiditelerin Tedavisi				
Pulmoner hipertansiyon				X
Gastroözofageal reflü		X		
Non-farmakolojik Tedaviler				
Uzun-sürelili oksijen tedavisi (istirahat hipoksemisi olduğunda)	X			
Rehabilitasyon		X		
Mekanik ventilasyon				X
Akciğer transplantasyonu (seçilmiş hastalarda)	X			

İPF tedavisinde kortikosteroidlerin etkili olduğunu gösteren yeterli verinin bulunmamasına rağmen uzun yıllar kortikosteroidler ve immünsupresif ajanlar kullanılmıştır. Özellikle son yıllarda YÇBT ile özgün tanı konmuş İPF' li hastalarda yapılan çalışmalarda immünsupresif ajanların etkili olmadığı gösterilmiştir (89). Bununla beraber bu hastalığın patogenezinde bazı değişik görüşler öne sürülmüş ve anormal yara iyileşmesi, koagülasyon sistemi bozukluğu, antioksidan sistemi dengesizliği gibi birçok yolaktaki bozukluktan kaynaklanan, kompleks bir hastalık olduğu kabul edilmiştir. Yapılan yeni ilaç çalışmaları da, immünsupresif tedaviden vazgeçilerek bu yollardaki bozukluklara yönelik olmaktadır.

III.J.a. Kortikosteroidler

Uzun yıllardır etkinlikleri tam olarak kanıtlanamamış olsa da İPF'de en çok tercih edilen ilaçlardan biridir. Bazı eski çalışmalarda kortikosteroidlerin tek başına (veya diğer immünsupresiflerle birlikte) İPF'li hastalarda %10-30 arasında etkinliğinin olduğu bildirilmiştir (88,90-92). Buna karşılık bu çalışmalarda yanıt alınan hastalarda tam yanıt görülmezken, bu etkinin uzun süreli olmadığı da bilinmektedir. Ayrıca bu eski çalışmalarda, tedaviye yanıt veren hastaların İPF dışında kortikosteroidlerden fayda sağlayabilecek NSİP, respiratuar bronşiyolit veya deskuamatif interstisyel pnömoni olmaları da muhtemeldir. İPF'de kortikosteroidlerin etkinliğini değerlendiren ve 2003 yılında yayınlanan Cochrane analizinde, yüksek kalitede bir yayın bulunamamış ve sadece bir adet randomize olmayan, retrospektif çalışma saptanmıştır (93). Bu derleme İPF'de kortikosteroid kullanımını destekleyecek yeterli kanıtın olmadığını göstermiştir. 2010 yılında yayınlanan aynı derlemenin güncellemesinde de, kortikosteroidlerin İPF'de kullanımına ait yeni bir randomize klinik çalışma bulunamamıştır (94). Kortikosteroidlerle ilgili bu yayınlara karşılık pulmoner fibroziste kortikosteroidlerin tamamen dışlanması gerektiğini gösteren yeterli veri de yoktur. Sonuç olarak, kortikosteroidler alternatif bir tedavinin olmadığı NSİP ya da İPF akut alevlenmesi gibi ya da radyolojik ve klinik bulgulara göre aktif inflamatuvar olayın kesin olarak dışlanmadığı pulmoner fibroziste mantıklı bir seçenek

olarak bazı hastalarda denenebilir. Bununla beraber 2011 yılında yayınlanan konsensusta ise kortikosteroid monoterapisi önerilmemiştir (30).

III.J.b. Siklofosfamid / Azatiyoprin

Bu ilaçlar İPF'li hastalarda yaklaşık 30 seneden beri kullanılmaktadır. Literatürde bildirilen çalışmalarda çoğunlukla kortikosteroidlerle kombine edilerek denenmiştir. Siklofosfamid ile tedavi edilen 244 hastalık retrospektif bir çalışmada yaşam süresinin siklofosfamid grubunda daha kötü olduğu görülmüştür (95). 2004 yılında yayınlanan, 164 hastanın dahil edildiği ve kortikosteroid ile SP kombinasyon tedavisi alan hastalar ile hiçbir tedavi almayan hastaların yaşam süreleri arasında herhangi bir farklılık görülmemiştir (89).

Azatiyoprin SP'den daha az potent bir ilaç olmasına karşılık daha az toksiktir. SP'nin aksine, AZA mesane zedelenmesine yol açmaz ve daha az onkojenik bir ilaçtır. 2000 yılındaki ATS/ERS kılavuzunda, seçilmiş hastalarda kortikosteroid tedavisine ilave olarak AZA veya SP önerilmiştir (3). ATS/ERS'de bu iki ilaç arasında bir tercih yapılmamıştır. 2011 kılavuzunda ise 2000 kılavuzunun tersine kortikosteroid ile birlikte AZA veya SP tedavisi önerilmemiştir (30).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.06.2016 tarihli toplantısındaki 2016-11/1sayısı ile verdiği etik kurul onayı ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın izni ile 10.06.2016 – 10.09.2016 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 40 İPF hastası çalışmaya dahil edilerek gerçekleştirildi.

I. Hastalar

I.A. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Klinik radyolojik veya patolojik olarak idiopatik pulmoner fibrozis tanısı almış olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmiştir.

I.B. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

- 1- Herhangi bir malignite varlığı
- 2- Kollajen doku hastalığı tanısı almış olmak
- 3- Astım tanısı almış olmak
- 4- Aktif enfeksiyonvarlığı

II. Yöntem

İPF tanısı almış olup Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları poliklinik takibinde olan, dahil etme kriterlerini taşıyan ve çalışmaya katılım için aydınlatılmış onam veren hastalar sıra ile araştırmaya dahil edildi.

Hastaların muayenede ayrıntılı anamnezi alındı. Yaşları, cinsiyetleri, tütün ve tütün ürünleri kullanım öyküleri, takip süreleri, tanı koyma yöntemleri, kayıt edildi.

Aynı gün hastalara solunum fonksiyon testlerinden spirometre ve karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO) ve 6 dakika yürüme testleri uygulandı. Bu testlerin sonuçları kayıt edildi.

İPF semptom ve yaşam kalitesinin değerlendirmesinde kullanılan, Ek 1' de yer alan St. George anketi uygulandı. Anketler araştırma görevlisi tarafından yüzyüze yapıldı. St. George skorları internet üzerinden erişilerek temin edilen excel dosyasına hastaların form üzerinde işaretlediği yanıtlar girilerek hesaplatıldı.

Hastaların rutin poliklinik takiplerinde istenen laboratuvar değerleri için alınan kandan 1 kuru tüp perıostin ölçümü amacıyla ayırıldı. Kan örnekleri santrifüjlenerek buzdolabında -20 derecede saklandı. Tüm kan örnekleri aynı günde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmunoloji Laboratuvarında çalışıldı.

III. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS for Windows 22.0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Sayısal değişkenler için ortalamalar için t-test, ortancalar için Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Ölçümler arası korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman ve ki kare testi ile değerlendirildi.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların 31'i erkek, 9'u kadın idi. Yaş ortalamaları $65,05 \pm 7,27$ yıl idi. İPF tanısı ile takip edilme süreleri ise normal dağılmadığından medyan 28,5 (3-192) ay olarak bulundu. İPF tanısı 25 (%62,5) hastada klinik radyolojik, 15 (%37,5) hastada ise histopatolojik ve radyolojik özellikler ile birlikte ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzu göz önünde bulundurularak multidisipliner yaklaşımla konulmuştur. Hastaların tüm radyolojik özellikleri UİP paterninin 4 radyolojik özelliğini de kapsamaktaydı. Sigara kullanımları incelendiğinde medyan değeri 21 (0-90) paket/yıl olarak bulundu. 2 (%5) hasta spirometriye uyumsuz olduğu için 38 (%95) hastaya spirometri yapılabildi. DLCO ise yine uyumsuz olmaları nedeni ile 5 (%12,5) hastaya yapılamadı, 35 (%87,5) hasta testi başarıyla tamamladı. 5 (%12,5) hastaya test öncesi desatüre olduğu için 6 dakika yürüme testi yapılamadı ve 35 (%87,5) hasta testi tamamlayabildi. Hastaların demografik, solunum fonksiyon testi, 6DYT ve SGRQ sonuçları tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo-7: Hastaların demografik, solunum fonksiyon testi, 6DYT (6 dakika yürüme testi), SGRQ (St. George Solunum Anketi) sonuçları

Yaş (yıl)	65,05 ± 7,27
Takip Süresi (ay)	28,5 (3-192)
Sigara (paket/yıl)	21 (0-90)
FEV1/FVC (%) (zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye/zorlu vital kapasite)	79 (60-90)
FEV1 (%) (zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye)	86,02 ± 21,37
FEV1 (ml) (zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye)	1980 (1180-4100)
FVC (%) (zorlu vital kapasite)	86,60 ± 19,04
FVC (ml) (zorlu vital kapasite)	2748 ± 839,18
DLCO (karbon monoksit difüzyon kapasitesi) adj (ml)	13,1 (6,2-79)
DLCO/VA (karbon monoksit difüzyon kapasitesi/alveolar volüm) adj (ml)	3,75 ± 0,829
6 DYT (6 dakika yürüme testi) mesafesi (m)	339,8 ± 74,96
6 DYT (6 dakika yürüme testi) öncesi satürasyon (%)	93,8±4,33
6 DYT (6 dakika yürüme testi) sonrası satürasyon (%)	90 (60-98)
StGeorge Total Skoru	44 (1,78-90)

Hastaların SGRQ total skorları ile 6DYT, DLCO adj % beklenen düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı. SGRQ total skoru yüksek olanların 6DYT mesafesi daha kısa bulundu ($p=0,018$). SGRQ total skoru daha yüksek olanların DLCO adj % beklenen değerleri daha düşüktü ($p=0,001$).

Tüm hastaların periostin düzeyleri ölçüldü, ortalama $32,9 \pm 37,57$ ng/ml bulundu. ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzu göz önünde bulundurularak

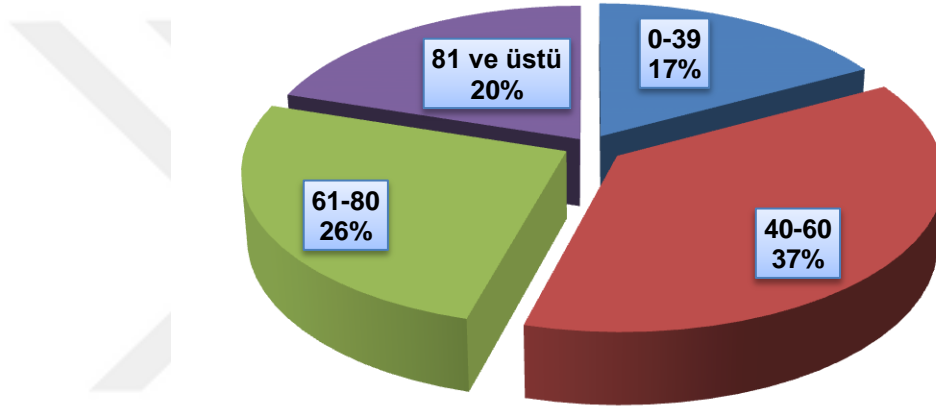
klirik ve radyolojik olarak tanı alanların periostin düzeyi ortalama $29,9 \pm 26,8$ ng/ml iken, radyolojik ve histopatolojik özellikleri ile birlikte tanı alanların periostin düzeyi ortalaması $37,9 \pm 51,51$ ng/ml idi. İki grup arasında periostin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,562$). Periostin düzeyi ile yaş, sigara kullanım süresi, tanıdan periostin düzeyi bakılmasına kadar geçen süre, solunum fonksiyon testleri, 6 DYT ve SGRQ total skorları arasındaki korelasyon değerlendirildi. Periostin ile bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Korelasyonların p ve r değerleri tablo-8' de gösterilmiştir.

Tablo-8: Periostin düzeyleri ile korelasyon sonuçları

	p değeri	r değeri
Yaş (yıl)	0,997	0,001
Tanı tarihi (ay)	0,601	0,085
Sigara kullanımı (pkt/yıl)	0,712	0,060
FVC (zorlu vital kapasite) % beklenen	0,839	0,034
DLCO (karbon monoksit difüzyon kapasitesi) adj % beklenen	0,429	-0,138
DLCO/VA (karbon monoksit difüzyon kapasitesi/alveolar volüm) adj % beklenen	0,186	-0,229
6 DYT (6 dakika yürüme testi) mesafesi (m)	0,941	-0,013
SGRQ (St George Solunum Anketi) total skoru	0,421	0,131

DLCO adj % beklenen değerleri difüzyon bozulmasının derecelendirmesi olarak 0-39 ağır, 40-60 arası orta, 61-80 hafif, 81 ve üstü normal olmak üzere 4 ayrı gruba ayrıldı ve bu gruplardaki hasta sayıları, hasta yüzdeleri ve ortalama periostin değerleri tablo 9’da gösterildi. Hastaların dağılımı grafik 1’de gösterildi. Bu gruplar ile periostin düzeyleri arasındaki korelasyon istatistiksel olarak değerlendirildi fakat anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,695).

Şekil-9: DLCO (karbon monoksit difüzyon kapasitesi) adj % beklenen



Tablo-9: DLCO (karbon monoksit difüzyon kapasitesi) adj % beklenen grupları ve periostin düzeyleri

DLCO adj % beklenen	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi	Periostin değeri (minimum-maksimum)
0-39	6	17,1	21 (15-109,1)
40-60	13	37,1	20,3 (9,9-201)
61-80	9	25,7	17,9 (11,5-111)
81 ve üstü	7	20	15,7 (9,5-45,2)

6 DYT öncesi tüm hastalarda pulse oksimetre ile parmak ucu oksijen saturasyon değerine (SpO₂) bakıldı. %90'nın altı, %90 ve üstü olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. Bu gruptaki hasta sayıları, hasta yüzdeleri ve ortalama periostin değerleri tablo 10'da gösterildi. Bu gruplar ile periostin değerleri arasındaki korelasyon istatistiksel olarak değerlendirildi fakat anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,298).

Tablo-10: 6DYT (6 dakika yürüme testi) öncesi SpO₂ (oksijen saturasyonu) grupları

SpO ₂ (%)	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi	Periostin değeri (minimum-maksimum)
<90	5	12,5	26 (15-201)
≥90	35	87,5	18,7 (9,51-111)

6 DYT'ni tamamlayabilen tüm hastaların parmak ucu oksijen saturasyon değeri ölçüldü. %90'ın altı, %90 ve üstü olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. Bu gruptaki hasta sayıları, hasta yüzdeleri ve ortalama periostin değerleri tablo 11'de gösterildi. Bu gruplar ile periostin değerleri arasındaki korelasyon istatistiksel olarak değerlendirildi fakat anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,753).

Tablo-11: 6DYT (6 dakika yürüme testi) sonrası SpO₂ (oksijen saturasyonu)

SpO ₂ (%)	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi	Periostin değeri (minimum-maksimum)
<90	19	51,4	18,2 (9,51-201)
≥90	18	48,6	19,1 (11,5-111)

TARTIŞMA VE SONUÇ

İnterstisyel akciğer hastalıkları, akciğer interstisyumunda farklı paternlerde inflamasyon ve fibrozis ile karakterize hastalıklar grubudur. İnterstisyel akciğer hastalıkları arasında en sık görüleni İPF'dir (4). İPF tanısının doğruluğu, klinik, radyolojik, histopatolojik korelasyonla artar.

Serum biyobelirteçlerinin diğer tanı yöntemlerine göre kolay, ucuz, tekrarlanabilir ve daha az invaziv olması hastalıkların tanısında ve tedavi kararlarının desteklenmesinde, prognoz tayininde yer almaktadır. İPF prevalansı, insidansı ve sonuçları göz önünde bulundurulduğunda tanı ve prognoz tayininde kullanılabilecek biyobelirteçlerin bulunması ve geçerliliğinin sağlanmasındaki çalışmalar büyük önem taşımaktadır. Ancak bu hastalığın tanısında kullanılabilecek, kabul gören, duyarlı ve özgün biyokimyasal testler veya biyobelirteçler henüz bulunmamaktadır (96).

Günümüze kadar, çeşitli serum biyobelirteçlerinin İAH'da kullanımı araştırılmıştır. Tip 2 pnömositler tarafından üretilen KL-6 (Krebs von den Lungen-6) ve 2 sürfaktan proteini olan SP-A (surfaktan protein-A) ve SP-D (surfaktan protein-D) özellikle ilgi çeken biyobelirteçlerdir (97).

Periostin; akciğerler, kalp ve kemik iliğinde fibrozis gelişimine katkıda bulunan bir hücre dışı matriks proteindir. İPF'de periostini kodlayan POSTN geni; TGF- β , IL-4 ve IL-13 ile indüklenir (98). Aynı zamandan birçok sinyal kaskadı ile iletişimi nedeni ile birçok genin ekspresyonunda rol oynar. Kollajen, kemokin ve TGF- β üretimini indükler. Fibrotik cevapta önemli rol oynar ve fibroproliferasyonun fazla olduğu akciğer alanlarında ekspresyonu yüksektir. Periostin ile pulmoner fibrozis arasındaki biyokimyasal ve immünolojik ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur. Bleomisin uygulanan sıçanlarda periostinin kemokin ve proinflamatuvar sitokin üretimini indükleyerek fibroziste progresyona neden olduğu saptanmıştır (99).

Periostinin aynı zamanda astım hastalığında birçok patolojik olayla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle çalışmamıza İPF ile birlikte astımı olan hastalar dahil edilmedi (98).

İPF tanı aşamasından itibaren yakın fonksiyonel değerlendirme yapılması gereken bir hastalıktır. Bu konuda en çok yardımcı olacak araçlar ise solunum fonksiyon testleri ve 6DYT'dir. Prognoz tayininde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılacak olan bu parametreler kolaylıkla uygulanabilecek değerlendirme ölçütleridir. İPF morbiditesi nedeni ile hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. SGRQ formu obstruktif akciğer hastalığı için geliştirilmiş olsa da İPF hastalarının yaşam kalitesini değerlendirmede de sık kullanılmaktadır (100).

Araştırılmakta olan biyobelirteçler ile fonksiyonel değerlendirme ve yaşam kalitesi arasında ilişki saptanması o biyobelirtecin geçerliliğini artıracaktır. Tüm bu sebeplerle İPF hastalarında klinik pratikte kullanılabilmesi için araştırılan biyobelirteçlerden biri de periostindir. Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilen 40 İPF hastasının serum periostin düzeyleri ile eş zamanlı solunum fonksiyon testleri, 6DYT ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Mevcut literatürde İPF hastalarında serum periostin düzeyleri ile 6DYT ve yaşam kalitesi anketleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamakla birlikte, solunum fonksiyon testleri ve eş zamanlı periostin düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışma sayısı ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısı oldukça azdır.

İmmünohistokimyasal analizler, periostinin akciğer dokusundaki salınımının diğer akciğer hastalıkları (astım hariç) veya sağlıklı bireylere göre İPF'li hastalarda daha yüksek olduğunu göstermiştir. Periostinin İPF için biyokimyasal tanı testi olarak irdelendiği bir çalışmada İPF, NSİP ve KOP hastaları yer almıştır. Periostinin İPF, fibrotik NSİP'li hastaların akciğerlerinde çok daha fazla üretildiği, ancak hücresel NSİP, KOP'li ve sağlıklı bireylerin akciğerlerinde çok daha az miktarda üretildiği saptanmıştır. Aynı zamanda İPF'li hastaların serum periostin düzeyleri de anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. 37 İPF hastasında serum periostin düzeyleri ortalaması $107,1 \pm$

11,9 ng/ml iken, sağlıklı kontrol grubunda bu değer $39,1 \pm 3$ ng/ml olarak verilmiştir. Çalışmamızda ise 40 hastada ortalama periostin düzeyi $32,9 \pm 37,57$ ng/ml olarak bulundu. Bizim çalışmamızda periostin düzeyleri literatürden farklı bir şekilde düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada daha yüksek serum periostin düzeylerinin altı aylık izlemde vital kapasitede ve DLCO'da daha büyük düşüşler ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (86).

Başka bir çalışmada İPF hastalarındaki plazma periostin düzeylerindeki artış ile 48 haftalık izlemde hastalık progresyonu ile anlamlı ilişki bulunduğu saptanmıştır (101). Çalışmamızda ise eş zamanlı bakılan FVC, DLCO değerleri ve serum periostin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğu için hastaların o andaki solunum fonksiyon testi değerlerine ve periostin ölçümlerine bakılmıştır. Çalışmamızda hastalığın prognozu ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.

Yapılan diğer bir çalışmada serum periostin düzeyi ile radyolojik fibrotik alanlardaki artış ve prognoz arasında ilişki olduğu; çalışmamızda da olduğu gibi cinsiyet, sigara içme durumu ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. 29 İPF hastasında bakılan ortalama periostin düzeyi $98 \pm 41,5$ ng/ml bulunmuş olup yine aynı çalışmada eş zamanlı bakılan VC ve DLCO ile serum periostin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak bu çalışmada da periostin düzeyleri ile 6 aylık takipte DLCO ve VC düşüşleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (102). Bizim çalışmamızda daha önce de belirtildiği gibi eş zamanlı bakılan FVC, DLCO değerleri ve serum periostin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

İPF hastalarında fonksiyonel değerlendirme için kullanılan bir diğer test 6DYT olmakla birlikte, literatürde serum periostin düzeyi ile 6DYT arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda İPF hastalarındaki 6DYT mesafesi ile serum periostin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

KOAH'lı hastalarda yaşam kalitesinin araştırılması için oluşturulmuş ancak İPF hastalarında da sıklıkla kullanılmakta olan SGRQ total skoru ile

periostin düzeyini araştıran bir çalışma bulunmamakta olup, çalışmamızda bu iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

İPF'li hastalarda yapılan pirfenidon faz 3 çalışmasında (ASCEND) 555 (278 hasta pirfenidon, 277 hasta plasebo grubunda yer almıştır) hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bu hastaların %77'si erkek olup bizim çalışmamızla benzer orandadır. Hastaların % 30'una cerrahi akciğer biyopsisi yapılmış olup bizim çalışmamızda bu oran %37,5 bulunmuştur. Aynı çalışmada pirfenidon alan 278 hastada ortalama FVC % beklenen $67,8 \pm 11,2$, plasebo grubunda $68,6 \pm 10,9$ iken çalışmamızda $86,60 \pm 19,04$ bulundu. Ortalama DLCO adj % beklenen pirfenidon grubunda $43,7 \pm 10,5$, plasebo grubunda $44,2 \pm 12,5$ bulunmuştur. Bizim alışmamızda bu değer $59,7 \pm 19,8$ bulunmuştur (103).

Furukawa ve arkadaşları tarafından 182 İPF hastasında SGRQ anketinin prognostik değerini inceledikleri bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada hastaların yaş ortalaması $65,6 \pm 8,0$ iken çalışmamızda $65,05 \pm 7,27$ 'dir. Bu çalışmada hastaların %85'i erkek iken çalışmamızda erkeklerin oranı %77'dir. Hastaların %53,3'üne akciğer biyopsisi uygulanmış olup çalışmamızda bu oran %37'idi. alışmalar arasında tanı yöntemleri arasında karşılaşılan bu farklılık hastaların klinik durumları, cerrahi biyopsiye uygunlukları ve radyolojik görüntülemelerinde kesin UIP paterni olup olmamasından kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışmada ortalama FVC % $79,7 \pm 19,1$ olup çalışmamızda $86,60 \pm 19,04$ bulunmuştur. Aynı alışmada 6DYT mesafesi 580 ± 136 m iken çalışmamızda $339,8 \pm 74,96$ olarak bulunmuştur (104). Japonya'da COPD Assessment Test (CAT)'in İPF hastalarına validasyonu için yapılan bir çalışmada 109 hastanın ortalama 6DYT mesafesi $564,1 \pm 102,9$ m olarak bulunmuş olup, 124 İPF hastası üzerinde yapılan başka bir çalışmada ortalama 6DYT mesafesi 348 ± 88 m olarak verilmiştir ve bu çalışmamızla benzerdir (105,106). 6DYT mesafeleri arasındaki bu farklılıklar çalışmaya dahil edilen hastaların solunum, egzersiz kapasiteleri ve hastalıklarının derecesi ile ilişkili olabilir.

Furukawa ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada SGRQ total skoru ortalama $34,5 \pm 20,2$ bulunmuş olup, total skor 30 puandan yüksek ise bu

durumun daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda SGRQ total skoru normal dağılmadığından medyan değeri hesaplanmış olup bu değer 44 (1,78-90) bulunmuştur (104). Yine yakın zamanda İPF'li 48 hastada azalmış fiziksel aktivite ile ilişkili klinik parametrelerin araştırıldığı bir çalışmada ortalama total SGRQ skoru $49,7 \pm 23,50$ bulunmuştur. SGRQ total skoru ile fiziksel aktivite arasında negatif korelasyon bulunmuş olup, akciğer fonksiyon kapasitelerindeki düşüş ile birlikte fiziksel aktivitenin de azaldığı gösterilmiştir (107). Bizim çalışmamızda da SGRQ total skoru ve DLCO % beklenen, 6DYT mesafesi arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Ancak yapılan bir çalışmada SGRQ skoru ile İPF mortalitesi arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (56). Yapılan bir diğer çalışmada İPF nedeni ile takipli olan hastalarda SGRQ skorundaki değişimlerle hastaların DLCO ve FVC parametreleri arasındaki değişimlerin korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (108). SGRQ ile solunum fonksiyon testleri ve 6DYT arasındaki negatif korelasyonu gösteren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

İPF' nin temelindeki ve ilerleyen süreçlerindeki biyokimyasal mekanizmalar zamanla ortaya çıkarılsa bile henüz bazı noktalar belirsizdir. Hastalığa ait biyobelirteçler, biyokimyasal süreç ve reaksiyonlarda görev alan, oluşan substrat veya ürünlerdir (96). Bu nedenle hastalığa ait mekanizmalar aydınlatıldıkça yeni biyobelirteçlerin bulunması olasıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı. In: Özlü T, Metintaş M (eds). Bölüm V ve XVII, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2011.
- 2- Fishman AP, Elias JA, Fishman JA. Fishman' s Pulmonary Diseases and Disorders. In: Fishman AP, Elias JA (eds). Chapter 66-68, 5th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- 3- American Thoracic Society: idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS) and European Respiratory Society (ERS). Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161:646-64.
- 4- American Thoracic Society, European Respiratory Society: American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of The Idiopathic Interstitial Pneumonias. This Joint Statement of The American Thoracic Society (ATS) and The European Respiratory Society (ERS) Was Adopted By The ATS Board of Directors, June 2001 and By The ERS Executive Committee, June 2001. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165(2):277-304.
- 5- An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Update of The International Multidisciplinary Classification of The Idiopathic Interstitial Pneumonias, This Official Statement of The American Thoracic Society (ATS) and The European Respiratory Society (ERS) Was Approved By The ATS Board of Directors, June 2013, and By The ERS Steering Committee, March 2013. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188(6):733-48.
- 6- Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. Chest 2003; 124:1215-23.
- 7- Flaherty KR, King TE, Raghu G, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170:904-10.
- 8- Liebow A, Carrington CB. The interstitial pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, Le May M eds. Frontiers of pulmonary radiology: pathophysiologic, roentgenographic and radioisotopic considerations; proceedings of the symposium sponsored by Harvard Medical School, April 21–22, 1967. New York: Grune & Stratton, 1969:102-41.
- 9- Müsellim B. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. In: Kartaloğlu Z, Okutan O. (eds). 2. Bölüm, 1. Edisyon. İstanbul; G.M. Matbaacılık; 2013; 7-10.
- 10- Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:967-72.

- 11- Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G, et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J* 2001;18 (Suppl):114-8.
- 12- Kaunisto J, Salomaa E, Hodgson U, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis – A Systematic Review on Methodology for The Collection of Epidemiological Data. *BMC Pulmonary Medicine*; 2013: 13-53.
- 13- Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M. Epidemiology and Distribution of Interstitial Lung Diseases in Turkey. *Clin Respir J* 2014; 8(1):55-62.
- 14- Iwai K, Mori T, Yamada N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:670-5.
- 15- Hubbard R, Lewis S, Richards K, et al. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1996;347:284-9.
- 16- 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.
- 17- Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg* 2005;49:259-65.
- 18- Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:293-8.
- 19- Cerri S, Spagnolo P, Luppi F, Richeldi L. Smoking-related interstitial lung disease. *Eur Respir Mon* 2011;54:282-300.
- 20- 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.
- 21- Tobin RW, Pope CE II, Pellegrini CA, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158: 1804-8.
- 22- Patti MG, Tedesco P, Golden J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J Gastrointest Surg* 2005;9:1053-6.
- 23- Fahim A, Hart SP, Dettmar P, Morice AH. Gastroesophageal Reflux Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *European Respiratory Society. Pulm Medicine* 2011;634613.
- 24- Hodgson U, Pulkkinen V, Dixon M, et al. ELMOD2 is a candidate gene for familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Hum Genet* 2006;79:149-54.
- 25- Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1146-52.
- 26- Thomas AQ, Lane K, Phillips J III, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1322–8.

- 27- Markart P, Ruppert C, Wygrecka M, et al. Surfactant protein C mutations in sporadic forms of idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2007;29:134-7.
- 28- Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007;356:1317-26.
- 29- Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:729-37.
- 30- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
- 31- Uçar EY, Akgün M. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. In: Kartaloğlu Z, Okutan O. (eds). 3. Bölüm, 1. Edisyon. İstanbul; G.M. Matbaacılık; 2013; 11-6.
- 32- Naik P, Moore B. Viral Infection and Aging as Cofactors for The Development of Pulmonary Fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4(6):759-71.
- 33- Hubbard R, Cooper M, Antoniak M, et al. Risk of cryptogenic fibrosing alveolitis in metal workers. *Lancet* 2000;355:466-7.
- 34- Gustafson T, Dahlman-Hoglund A, Nilsson K, et al. Occupational exposure and severe pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007;101:2207-12.
- 35- Hubbard, R, Venn A, Smith C, et al. Exposure to commonly prescribed drugs and the etiology of cryptogenic fibrosing alveolitis: a case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998.157:743-7.
- 36- Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: Fishman, Fishman AF eds. *Fishman's pulmonary disease and disorders*. 4th ed. NY: The McGraw-Hill; 2008; 1144-60.
- 37- Maher TM, Wells AU, Laurent GJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms?. *Eur J* 2007; 30: 835-839.
- 38- King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 378:1949-61.
- 39- Selman M, Pardo A. Update in diffuse paranchymal lung disease 2012. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 287; 920-5.
- 40- King HL, Flaherty KR, Moore BB. Pathogenesis, current treatments and future directions for idiopathic pulmonary fibrosis *Current Opinion in Pharmacology* 2013; 13 (3); 377–85.
- 41- McKeown S, Richter AG, O'Kane C, McAuley D. MMP expression and abnormal lung permeability are important determinants of outcome in IPF. *Eur Respir J* 2009; 33.1: 77-84.
- 42- Hinz B, Phan S, Thannickal VJ, Galli A, Bochaton-Piallat ML. The myofibroblast: one function, multiple origins. *Am J Pathol* 2007; 170(6): 1807-16.
- 43- Copley SJ, Wells AU, Hawtin KE, Gibson DJ, Hodson JM, Jacques AE. Lung Morphology in the Elderly: Comparative CT Study of

- Subjects over 75 Years Old versus Those under 55 Years Old. *Radiology* 2009; 251(2): 566-73.
- 44- Adler J. K., Chen J. J. L., Lancaster L., Danoff S., Su S. C., Cogan J. D. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008; 105(35): 13051-6
- 45- Theegarten D, Müller HM, Bonella F, et al. Diagnostic approach to interstitial pneumonias in a single centre: report on 88 cases. *Diagn Pathol* 2012;26:160-72.
- 46- Ganesh R, Harold R, Collard 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.
- 47- Wells AU. Managing diagnostic procedures in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013;22:158-62.
- 48- Fkuoka J, Leslie KO. Chronic diffuse lung diseases. In: Leslie KO, Wick MR, eds. *Pulmonary Pathology*. 1st ed. China:Elsevier; 2005. p. 181-91.
- 49- Leslie KO. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. *J Clin Pathol* 2009;62:387-401.
- 50- Tomasetti S, Cavazza A, Colby TV, et al. Transbronchial biopsy is useful in predicting UIP pattern. *Respiratory Research* 2012;13:96-103.
- 51- Khor A. Idiopathic interstitial pneumonias. In: Zander DS, Farver CF, eds. *Pulmonary Pathology*. 1st ed. Philadelphia: Elsevier;2008.p.330-4.
- 52- Leslie KO. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. *J Clin Pathol* 2009;62:387-401.
- 53- Popper HH. Interstitial lung diseases—can pathologists arrive at an etiology-based diagnosis? A critical update. *Virchows Arch* 2013;462:1-26.
- 54- King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1171-81.
- 55- Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 1980;35:593-9.
- 56- Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. A simple assessment of dyspnea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;36:1067-72.
- 57- Jones RM, Hilldrup S, Hope-Gill BD, Eccles R, Harrison NK: Mechanical induction of cough in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Cough* 2011, 7:2.
- 58- du Bois RM, Wells AU. Cryptogenic fibrosing alveolitis/idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J Suppl* 2001;32:43-55.
- 59- Selman M, Morrison LD, Noble PW, King TE. Idiopathic interstitial pneumonias. In: Mason RJ, Broaddus VC eds. *Mason: Murray and*

- Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2010. p.1356-97.
- 60- Hwang JH, Misumi S, Sahin H, et al. Computed tomographic features of idiopathic fibrosing interstitial pneumonia: comparison with pulmonary fibrosis related to collagen vascular disease. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33:410-5.
 - 61- Wittram C, Mark EJ, McCloud TC. CT-Histologic Correlation of the ATS/ERS 2002 Classification of Idiopathic Interstitial Pneumonias. *RadioGraphics* 2003;23:1057-71.
 - 62- Lynch DA, Travis WD, Müller NL, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology* 2005;236:10-21.
 - 63- Gotway MB, Freemer MM, King TE. Challenges in pulmonary fibrosis 1: Use of high resolution CT scanning of the lung for the evaluation of patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 2007;62:546-53.
 - 64- Mueller Mang C, Grosse C, Schmid K, et al. What Every Radiologist Should Know about Idiopathic Interstitial Pneumonias. *RadioGraphics* 2007;27:595-615.
 - 65- Lama VN, Martinez FJ. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. *Clin Chest Med* 2004;25:435.
 - 66- Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration* 2004;71:209.
 - 67- Tabak L. Parankim hastalıklarında solunum fonksiyon testleri. In *solunum fonksiyon testleri*. (Eds. Saryal S, Ulubay G). Aves Yayıncılık, Ankara 2012;185-90.
 - 68- Hanson D, Wintrebauer R, Kirtland S, Wu R. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1995;108:302-10.
 - 69- Jazek V, Fucik C, Michaljenic A, Jezkova L. The prognostic significance of functional tests in cyriptogenic fibrosing alvolitis. *Bull Eur Physiopatol Respir* 1980;16:711-20.
 - 70- Gülbaş G, Günen H. Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi. *Solunum Dergisi* 2011;13:1-8.
 - 71- American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211-77.
 - 72- Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of exercise testing and interpretation. 4th ed. Philadelphia : Lipincott Williams & Wilkins; 2005.
 - 73- Naji NA, Connor CM, Donnelly SC, McDonnell TJ. Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation in Restrictive Lung Disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation* 2006;26:237-43.
 - 74- Holland AE, Hill CJ, Conron M, et al. Small changes in six-minute walk distance are important in diffuse paren- chymal lung disease. *Respir Med* 2009;103:1430-5.
 - 75- Swigris JJ, Wamboldt FS, Behr J, et al. Six-minute walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimal important difference. *Thorax* 2010; 65:173-7.

- 76- du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six-Minute-Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Test Validation and Minimal Clinically Important Difference. *AJRCCM* 2011;183:1231-7.
- 77- Zimmerman KA, Graham LV, Pallero MA, Murphy-Ullrich JE. Calreticulin (CRT) regulates Transforming Growth Factor- β (TGF- β) stimulated extracellular matrix production. *J Biol Chem* 2013;288:14584-98.
- 78- Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J Clin Invest* 2007;117:524-9.
- 79- Bork P. The modular architecture of a new family of growth regulators related to connective tissue growth factor. *FEBS Lett* 1993;327:125-30.
- 80- Cigna N, Farrokhi Moshai E, et al. The Hedgehog System machinery controls transforming growth factor-beta dependent myofibroblastic differentiation in humans: involvement in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 2012;181:2126-37.
- 81- Lama V, Moore BB, Christensen P, et al. Prostaglandin E2 synthesis and suppression of fibroblast proliferation by alveolar epithelial cells is cyclooxygenase-2-dependent. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27:752-8
- 82- Waghray M, Cui Z, Horowitz JC, et al. Hydrogen peroxide is a diffusible paracrine signal for the induction of epithelial cell death by activated myofibroblast. *FASEB J* 2005;19:854-6.
- 83- Psathakis K, Mermigkis D, Papatheodorou G, et al. Exhaled markers of oxidative stress in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Clin Invest* 2006;36:362-7.
- 84- Merle B, Garnero P. The multiple facets of periostin in bone metabolism. *Osteoporos Int* 2012; 99-212.
- 85- Sidhu SS, Yuan S, Innes AL, et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF- β activation, collagen production and collagen gel elasticity in asthma. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107:14170-75.
- 86- Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, et al. Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2011;37:1119-27.
- 87- Gordon ED, Sidhu SS, Wang ZE, et al. A protective role for periostin and TGF- β in IgE-mediated allergy and airway hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy* 2011;42:144-55.
- 88- Lynch J III, Wurfel M, Flaherty K, et al. Usual interstitial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22:357-85.
- 89- Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, et al. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004;125:2169-74.
- 90- Lynch JP III, White E, Flaherty K. Corticosteroids in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulmonary Medicine* 2001;7:298-308.
- 91- Raghu G, Depaso W, Cain K, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:291-6.

- 92- Johnson M, Kwan S, Snell N, et al. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989;44:280-8.
- 93- Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, et al. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3.
- 94- Richeldi L, Davies HR, Spagnolo P, et al. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2.
- 95- Hubbard R, Johnson I, Britton J. Survival in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis: population-based cohort study. *Chest* 1998;113:396-400.
- 96- Gültepe M, Coşar A. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. In: Kartaloğlu Z, Okutan O. (eds). 14. Bölüm, 1. Edisyon. İstanbul; G.M. Matbaacılık; 2013; 122-39.
- 97- Tzouvelekis, A, Kouliatsis, G, Anevlavis, S, et al. Serum biomarkers in interstitial lung diseases. *Respir Res* 2005; 6: 78.
- 98- Izuhara K, Conway S, Moore B, et al. Roles of periostin in respiratory disorder *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 193(9): 949-56.
- 99- Uchida M1, Shiraishi H, Ohta S, et al. Periostin, a matricellular protein, plays a role in the induction of chemokines in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012; 46(5):677-86.
- 100- Swigris JJ, Esser D, Conoscenti CS, Brown KK. The psychometric properties of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a literature review. *Health and Quality of Life Outcomes* 2014; 12:124.
- 101- Naik P, Bozyk P, Bentley K et al, Periostin promotes fibrosis and predicts progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 303: 1046–56.
- 102- Tajiri M, Okamoto M, Fujimoto K, et al. Serum level of periostin can predict long-term outcome of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2015; 53(2):73-81.
- 103- King TE, Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370:2083–92.
- 104- Furukawa T, Taniguchi H, Ando M, et al. The St. George's Respiratory Questionnaire as a prognostic factor in IPF. *Respiratory Research* 2017; 11-18.
- 105- Matsuda T, Taniguchi H, Ando M. COPD Assessment Test for measurement of health status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A cross-sectional study. *Respirology*, 2016; 123-45.
- 106- Minai O.A, Santacruz JF, Alster JM, et al. Impact of pulmonary hemodynamics on 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*: 2012; 106, 1613-21.
- 107- Bahmer T, Kirsten AM, Waschki B, et al. Clinical Correlates of Reduced Physical Activity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration* 2016; 91: 497–502.

- 108-** Swigris JJ, Brown KK, Behr J, et al. The SF-36 and SGRQ: validity and first look at minimum important differences in IPF. *Respir Med* 2010; 104: 296–304.



TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir zaman katkısını ve desteğini esirgemeyen, aynı zamanda tez danışmanım sayın Doç. Dr. Funda Coşkun'a; yine bu süreçte eğitimimde emeği olan tüm Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD öğretim üyelerine, tez hazırlama sürecimde desteği için İmmünoloji AD öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Ferah Budak'a, Biyoistatistik AD öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Güven Özkaya ve Arş. Grv. Ezgi Can'a, birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan sevgili annem, babam, kardeşim ve eşime teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

24.07.1987 tarihinde İstanbul'da doğdum. İlköğretimimi Kırklareli Pınarhisar İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi Edremit Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2011 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Havran Devlet Hastanesi acil servisinde 2 ay pratisyen hekim olarak çalıştım. 2012 yılında başladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ihtisasını 2017 yılında tamamladım.

