T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİSLİ HASTALARDA KAN HÜCRE SAYIMI VE BUNLARDAN ELDE EDİLEN İNFLAMASYON İNDEKSLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Damla Ay

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİSLİ HASTALARDA KAN HÜCRE SAYIMI VE BUNLARDAN ELDE EDİLEN İNFLAMASYON İNDEKSLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Damla Ay

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Şeyma Başlılar

İSTANBUL/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **vi**

KISALTMALAR ..... **vii**

TABLO LİSTESİ ..... **xi**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **xiii**

ÖZET ..... **xiv**

ABSTRACT ..... **xvi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI **3**

2.1.1. Tanım 3

2.1.2. Sınıflandırma 3

2.2. İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS **4**

2.2.1. Epidemiyoloji 4

2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri 5

2.2.3. Patogenez 6

2.2.3.1. İPF patogenezinde doğal bağışıklık hücrelerinin rolü 7

2.2.3.1.1. Makrofajlar 8

2.2.3.1.2. Nötrofiller 9

2.2.3.1.3. Monositler 9

2.2.4. Klinik 9

2.2.5. Tanı ve Değerlendirme 10

2.2.5.1. Kan tetkikleri 11

2.2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri 12

2.2.5.2.1. Akciğer Grafisi 12

2.2.5.2.2. Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi 12

2.2.5.3. Solunum Fonksiyon Testleri 14

2.2.5.4. Bronkoalveolar lavaj 15

2.2.5.5. Akciğer biyopsisi ve histopatolojik özellikleri 15

2.2.6. Tedavi ve takip 17

2.2.6.1. Farmakolojik Tedavi 18

2.2.6.2. Destek Tedavileri **19**

2.2.6.3. Akciğer Nakli 20

2.2.7. İzlem ve Prognoz 20

2.2.7.1. İPF'de prognostik faktörler 21

2.2.7.2. Prognostik biyobelirteçler 23

2.2.7.3. Alevlenme 24

2.2.8. Komplikasyonlar ve Komorbiditeler 25

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **28**

3.1. HASTA POPÜLASYONU **28**

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ **28**

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ 28

3.4. HASTA DEMOGRAFİK, KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ 29

3.5. İNFLAMASYON İNDEKSLERİNİN HESAPLANMASI 30

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 30

4. BULGULAR 32

4.1. PERİFERİK KAN HÜCRE SAYIMI DEĞERLERİ VE İNDEKS DEĞERLERİN MEDYAN DEĞERLERİNE GÖRE SAĞKALIM ANALİZİ 35

4.2. KORELASYON ANALİZLERİ 39

4.3. TÜM HASTALARDA YILLARA GÖRE FONKSİYONEL TESTLER İLE PERİFERİK KAN HÜCRE SAYIMI DEĞERLERİ VE İNDEKS DEĞERLERİN DEĞİŞİMİ ARASINDAKİ KORELASYONLAR 41

5. TARTIŞMA 47

6. SONUÇ 57

7. KAYNAKLAR 58

8. EKLER 82

8.1. EK 1: TEZ KONUSU ONAY FORMU 82

8.2. EK 2: ETİK KURUL ONAYI 83

8.4. EK 4: OLGU RAPOR FORMU ÖRNEĞİ 84

9. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ 85

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Tez sürecimde tecrübelerini ve bilgilerini benden esirgemeyen bana her zaman yol gösteren tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Şeyma Başlılar'a,

Asistanlık sürecinde bilgi ve birikimini bizden esirgemeyen, tez sürecinde bana büyük katkıları olan hocam Prof. Dr. Oğuzhan Okutan'a,

Klinik şefimiz olan, bize her zaman destek olan hocam Doç. Dr. Bengü Şaylan'a, her zaman güler yüzü ve kişiliğiyle bize örnek olan, değerli hocam Prof. Dr. Zafer Kartaloğlu'na, eğitim sürecimde çok büyük katkıları olan, gerek hoca olarak gerekse bir abi olarak her zaman yol gösteren, birlikte çalıştığım için çok şanslı hissettiğim Doç. Dr. Tayfun Çalışkan'a,

Bronkoskopiyi öğrenmemde çok büyük katkıları olan, her daim tecrübelerini paylaşan, çalışkanlıkları ve kişilikleriyle örnek aldığım Doç. Dr. Ömer Ayten, Doç. Dr. Kadir Canoğlu ve Uzm. Dr. İlyas Kocabağ'a,

Başta tez yazımında bana en büyük desteği veren Uzm. Dr. Gözde Kalbaran Kısmet olmak üzere birlikte çalıştığım tüm uzman abi ve ablalarıma,

Asistanlık sürecimde yardımlarını ve arkadaşlıklarını esirgemeyen, birlikte çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma,

Zorlu tıp eğitimim süresince her zaman yanımda olan, hayatımda çok büyük yerleri olan, çok sevdiğim üniversite arkadaşlarım Dr. Ümmügülsüm Karayıldız, Dr. Esra Güneysu, Dr. Rukiye Tokuş, Dr. Yasemin Tokuş'a,

Hayattaki en büyük şansım olduğunu düşündüğüm, bana her zaman inanan, varlığıyla bana huzur veren ailem; babam Faik Topçu'ya, annem Ayşe Topçu'ya, kardeşlerim Yıldıray Topçu, Gökay Topçu, Olcay Topçu ve kıymetli ailelerine,

Hayatıma girdiğinden beri en büyük yardımcım olan, mutluluk kaynağım, yol arkadaşım, eşim Murat Ay'a,

Teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri
AEC : Alveolar Epithelial Cell
AE-IPF : Acute Exacerbation İdiopathic Pulmonary Fibrosis
AISI : Aggregate Index of Systemic İnflammation
AİP : Akut İnterstisyel Pnömoni
ALAT : Latin Amerika Toraks Derneği
ANA : Antinuclear Antibodies
ANCA : Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody
Anti-CCP : Anti-Cyclic Citrullinated Peptide
Anti-dsDNA : Anti-double stranded DNA
Anti-Jo-1 : Anti-histidyl-tRNA synthetase
Anti-SSA/Ro : Anti-Sjögren's Syndrome A
Anti-SSB/La : Anti-Sjögren's Syndrome B
Anti-U1RNP : Anti-U1-Ribonucleoprotein Antibody
Anti-U3RNP : Anti-U3-Ribonucleoprotein Antibody
Anti-Scl-70 : Anti-Topoisomerase I
ASCEND : Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in İdiopathic Pulmonary Fibrosis
ATS : American Thoracic Society
BAL : Bronkoalveolar Lavaj
BDH : Bağ Doku Hastalıkları
BMI : Body Mass Index
BNP : Brain Natriuretic Peptid
BT : Bilgisayarlı Tomografi
BTS : British Thoracic Society
CAPACITY : Clinical Studies Assessing Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Research of Efficacy and Safety Outcomes
CCL : CC Motif Chemokine Ligand
CCL-18 : CC Motif Chemokin Ligand 18
COP : Criptogenic Organizing Pneumonia

CRP : C-Reactive Protein
CPFE : Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema
CXCL : C-X-C Motif Chemokine Ligand
DLCO : Diffusion Lung Capacity for Carbon Monoxide
DPAH : Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları
DİP : Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni
dNLR : Derived Neuthrophil to Lymphocyte Ratio
6DYT : Altı Dakika Yürüme Testi
6DYM : Altı Dakika Yürüme Mesafesi
ERS : European Respiratory Society
EKO : Ekokardiyografi
FEV1 : Forced Expiratory Volume in 1 Second
FGF : Fibroblast Growth Factor
FGFR : Fibroblast Growth Factor Receptor
FOB : Fiberoptic Bronchoscopy
FRC : Functional Residual Capacity
FVC : Forced Vital Capacity
GAP : Gender Age Physiology
GBM : Glomerular Basement Membrane
G-CSF : Granolocyte Colony Stimulating Factor
GÖR : Gastroözefageal Reflü
HSP : Hipersensitivite Pnömonisi
HRCT : High Resolution Computed Tomography
HT : Hipertansiyon
IL : Interleukin
ILD : Interstitial Lung Disease
IFN-γ : Interferon Gamma
İAH : İnterstisyel Akciğer Hastalığı
İİP : İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler
İPF : İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
JRS : Japanese Respiratory Society
KAH : Koroner Arter Hastalığı

KCFT : Karaciğer Fonksiyon Testleri
KKY : Konjestif Kalp Yetmezliği
KL-6 : Krebs von den Lungen-6
KPET : Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LİP : Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein 1
MDA-5 : Melanom Differentiation Associated Gene 5
MDD : Multidisipliner Değerlendirme
MLR : Monocyte to Lymphocyte Ratio
MMP-1 : Matrix Metalloproteinase-1
MMP-7 : Matrix Metalloproteinase-7
MUC5b : Mucin 5B
NE : Neuthrophil Elastase
NİMV : Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
NK : Naturel Killer
NLR : Neutrophil to Lymphocyte Ratio
NSİP : Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
OSAS : Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PAP : Pulmoner Arter Basıncı
PDGF : Platelet-Derived Growth Factor
PDGFR : Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PHT : Pulmoner Hipertansiyon
PLCH : Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis
PLR : Platelet to Lymphocyte Ratio
PPFE : Plöroparankimal Fibroelastoz
PTE : Pulmoner Tromboemboli
PVR : Pulmonary Vascular Resistance
PaO_2 : Parsiyel Oksijen Basıncı
PaCO : Parsiyel Karbondioksit Basıncı
RB : Respiratuar Bronşiyolit
RA : Romatoid Artrit

RDW : Red Cell Distribution Width

RF : Rheumatoid Factor

RNA : Ribonucleic Acid

ROS : Reactive Oxygen Species

RV : Residual Volume

SBÜ : Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SFT : Solunum Fonksiyon Testi

SII : Systemic Immune Inflammation Index

Sm : Smith Antibody

SIRI : Systemic Inflammation Response Index

SSc : Sistemik Skleroz

SPA : Surfactant Protein A

SPC : Surfactant Protein C

SPD : Surfactant Protein D

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

sPAB : Sağ Ventrikül Sistolik Basıncı

SpO_2 : Parmak Ucu Oksijen Satürasyonu

SVO : Serebrovasküler Olay

TB : Traksiyon Bronşektazisi

TBB : Transbronşiyal Biyopsi

TBİA : Transbronşiyal İğne Aspirasyon Biyopsisi

TBLC : Transbronchial Lung Cryobiopsy

TGF-α : Transformin Growth Factor Alpha

TLC : Total Lung Capacity

TNF-α : Tumor Necrosis Factor-α

TOLLIP : Toll-Interacting Protein

UIP : Usual Interstitial Pneumonia

USOT : Uzun Süreli Oksijen Tedavisi

VA : Alveolar Volume

VATS : Video-Assisted Thoracic Surgery

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

WBC : White Blood Cell

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 İPF'de HRCT modelleri

Tablo 2 İdiopatik pulmoner fibroziste histopatolojik modeller

Tablo 3 Histopatolojik bulgular ve tomografi bulgularına göre İPF tanısı

Tablo 4 İdiyopatik pulmoner fibroziste prognostik faktörler

Tablo 5 GAP indeksi ve evreleme sistemi

Tablo 6 İPF hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Tablo 7 Hastaların komorbid durumları

Tablo 8 Hastaların laboratuvar parametreleri

Tablo 9 Sağ kalan hastalarla, ölen hastaların klinik, laboratuvar ve fonksiyonel özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 10 Periferik kan hücre sayımı değerleri ile inflamasyon indeksleri için medyan değerlere göre sağkalım analizi

Tablo 11 Tek değişkenli cox regresyon analizi sonuçları

Tablo 12 Çok değişkenli cox regresyon analizi sonuçları

Tablo 13 Başlangıç periferik kan hücre sayımı değerleri ile DLCO%, FVC%, 6DYM, GAP Indeks ve GAP Evre değerleri arasındaki korelasyon

Tablo 14 İndeks değerleri ile DLCO%, FVC%, 6DYM, GAP İndeks ve GAP Evre değerleri arasındaki korelasyon

Tablo 15 Antifibrotik tedavi alan İPF'li hastalarda 1.yıldaki FVC, DLCO ve 6 DYM değişimleri ile periferik kan hücre sayımı değerleri ve indeks değerlerdeki değişim arasındaki korelasyonlar

Tablo 16 Antifibrotik tedavi alan İPF'li hastalarda 2.yıldaki FVC, DLCO ve 6 DYM değişimleri ile periferik kan hücre sayımı değerleri ve indeks değerlerindeki değişim

arasındaki korelasyonlar

Tablo 17 Antifibrotik tedavi alan İPF'li hastalarda 3.yıldaki FVC, DLCO ve 6 DYM değişimleri ile periferik kan hücre sayımı değerleri ve indeks değerlerindeki değişim arasındaki korelasyonlar

Tablo 18 Antifibrotik tedavi alan İPF'li hastalarda 4.yıldaki FVC, DLCO ve 6 DYM değişimleri ile periferik kan hücre sayımı değerleri ve indeks değerlerindeki değişim arasındaki korelasyonlar

Tablo 19 Antifibrotik tedavi alan İPF'li hastalarda 5.yıldaki FVC, DLCO ve 6 DYM değişimleri ile periferik kan hücre sayımı değerleri ve indeks değerlerindeki değişim arasındaki korelasyonlar

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Sınıflaması

Şekil 2. Major idiyopatik interstisyel pnömoniler

Şekil 3 İdiyopatik pulmoner fibrozis patogenezinde doğal bağışıklık hücrelerinin rolü

Şekil 4 Tanısal Algoritma

Şekil 5 İPF Alevlenme Tanı Algoritması

Şekil 6 Hastaların ilaç kullanım durumları

Şekil 7 Çalışmaya dahil edilen İPF'li hastaların, RDW'nin medyan değerinin üstündeki ve altındaki değerlere göre sağkalım analizi

Şekil 8 Çalışmaya dahil edilen hastaların nötrofil medyan değerinin altında ve üstündeki değerlere göre sağkalım analizi

ÖZET

Amaç İnflamatuar hücrelerin, İdiyopatik pulmoner fibrozis patogenezinde birkaç basamakta yer aldığı bilinmekte ve hastalığın progresyonunun immünolojik ve inflamatuar mekanizmalarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada amacımız kronik inflamasyonun göstergeleri olan inflamasyon indekslerinin İPF' de prognostik faktörler olarak kullanımlarını araştırmak ve yapılan araştırmalarda prognostik faktörler olarak kabul edilmiş olan FVC, DLCO, 6 DYT ve GAP evresi ile korelasyonlarını incelemektir. Bu çalışmada basit ve ucuz olan kan testleri ile hangi hastalarda hastalığın daha hızlı seyredeceğini belirlemeyi, sağkalımı düşük hastaların erken dönemde saptanmasını ve hastalık yönetiminde optimizasyonun sağlanmasını hedeflemekteyiz.

Gereç ve Yöntem Ocak 2016-Ocak 2023 tarihleri arasında Sultan 2. Abdülhamid Han EAH göğüs hastalıkları kliniğine başvuran 2011, 2018 ve 2022 ATS/ERS tanı rehberlerine göre İPF tanısı konulan 155 hasta hastane veri tabanından geçmişe dönük olarak incelendi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, komorbiditeleri, USOT kullanımı) kaydedildi. Hastaların 1 yıllık periyotlarla bakılan FVC, DLCO, 6 DYT sonrası oksijen saturasyonundaki değişim ve 6 DYM kaydedildi, GAP indeksi ve GAP evresi hesaplandı. Hastaların tanı sırasında ve yıllık rutin kontrollerinde bakılan periferik kan hücresi sayımı değerleri kaydedildi ve bunlardan türetilen inflamasyon indeksleri hesaplandı. Hastaların başlangıç inflamasyon indeksleri (Lökosit, nötrofil, trombosit, monosit, lenfosit, RDW, NLR, PLR, MLR, SII, SIRI, AISI) ile prognostik faktörler olan FVC, DLCO, 6 DYT, GAP evresi değerleri arasındaki korelasyona bakıldı. Hastaların periyodik takipleri sırasında ölçülen yıllık FVC, DLCO, 6 DYM değişimi ile periferik kan hücre sayımı değerleri ve bunlardan türetilen indeks değerlerin (Lökosit, nötrofil, trombosit, monosit, lenfosit, RDW, NLR, PLR, MLR, SII, SIRI, AISI) değişimi arasındaki korelasyona bakıldı ve bunların tedavi ile değişimleri incelendi.

Bulgular İPF'li hastalarda RDW ve nötrofil değerleri arttıkça sağkalımın düştüğü bulundu. RDW%'si için 13,6 nötrofil için $5{,}26\times10^{9}$/L yüksek değerleri olan

hastaların sağkalımları anlamlı düzeyde düşük izlendi (sırasıyla p=0,0005 ve p=0,037). Karıştırıcı faktörlere göre ayarlama yapıldıktan sonra multivariate analizde NLR, dNLR, RDW ile mortalite arasında ilişki bulundu. Periferik kan hücre sayımı değerlerinden lökosit, RDW, monosit ve nötrofil, kan hücre sayımı oranlarından NLR, PLR, dNLR, indeks değerlerden SII, SIRI, AISI ile bazı fonksiyonel parametreler (FVC, DLCO, 6 DYM, GAP evresi) arasında anlamlı korelasyonlar izlendi. Ancak kan değerleri ve indeks değerlerdeki yıllık değişim ile fonksiyonel parametrelerdeki değişim arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

Sonuç Periferik kan hücre sayımı ve indeks değerleri İPF'de kötü prognozlu hastaları belirlememizde faydalı bilgiler sağlayabilir ancak tedavi yanıtını değerlendirmede kullanımlarıyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İPF, inflamasyon indeksleri, prognoz, mortalite

ABSTRACT

Aim It is known that inflammatory cells play a role in several steps of the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and it is thought that the progression of the disease may be associated with immunological and inflammatory mechanisms. In this study, our aim was to investigate the use of inflammation indices, which are indicators of chronic inflammation, as prognostic factors in IPF and to examine their correlations with FVC, DLCO, 6 MWT and GAP stage, which are accepted as prognostic factors in the previous studies. Also we aimed to evaluate whether these parameters may help to determine which patients will have a faster progression and to optimize management by detecting patients with shorter survival in the early period of the disease.

Materials and Methods 155 patients admitted to Sultan 2. Abdülhamid Han Training and Research Hospital chest disease clinic between January 2016 and January 2023 and diagnosed with IPF according to the 2011, 2018 and 2022 ATS/ERS diagnostic guidelines were retrospectively reviewed from the hospital database. The demographic and clinical features of the patients (age, gender, smoking history, comorbidities and, LTOT use) were recorded. The FVC, DLCO, change in oxygen saturation after 6 MWT and 6 MWD of the patients on admission and annual follow-up visits were recorded and, GAP index and GAP stage were calculated. The peripheral blood cell count values of the patients at the time of diagnosis and routine follow-up visits were recorded and the inflammation indices were calculated. The correlation between the initial inflammation indices (Leukocyte, neutrophil, platelet, monocyte, lymphocyte, NLR, PLR, MLR, SII, SIRI, AISI) and the prognostic factors (FVC, DLCO, 6 MWT, GAP stage) were examined. The relationship between the peripheral blood cell count and index values (Leukocyte, neutrophil, platelet, monocyte, lymphocyte counts and, NLR, PLR, MLR, SII, SIRI, AISI) measured during the periodical follow-up visits and, the functional parameters and their changes with treatment were examined.

Results It was found that as RDW and neutrophil values increased, survival was shortened in IPF patients. The survival of patients with RDW values higher than 13.6 and neutrophil values higher than $5,26\times10^9$/L was significantly shorter (p=0,0005 and, p=0,037 respectively). After adjusting for confounding factors, the multivariate analysis revealed a relationship between NLR, dNLR, RDW and mortality. Significant correlations were observed between peripheral blood cell count values, index values and functional parameters (FVC, DLCO,6 MWT, GAP stage). However, there was no significant correlation between the annual change in blood cell counts and index values and, the change in functional parameters.

Conclusion Peripheral blood cell count values and index values may provide useful information in identifying patients with worse prognosis, but further studies are needed to evaluate their use in treatment follow-up.

Key Words: IPF, inflammation indices, prognosis, mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), Diffüz parankimal akciğer hastalıklarının (DPAH), idiyopatik interstisyel pnömoni (İİP) grubunun, majör İİP'ler grubundadır (1,2).

İPF, akciğerlerle sınırlı, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT)'de ve akciğer histolojisinde olağan interstisyel pnömoni (UIP) paterni ile ilişkili, kronik fibrozan interstisyel pnömoninin nedeni bilinmeyen formu olarak tanımlanmaktadır (3,4).

Açıklanamayan nonprodüktif öksürük, ilerleyici efor dispnesi ile başvuran ve fizik muayenede bibaziller inspiratuar ralleri ve çomak parmağı mevcut olan hastalarda akla gelmelidir (5). Hastalık genellikle 6-7. dekatta görülür ve insidansı yaşla birlikte artar (6). Erkeklerde daha sıktır ve hastaların çoğunda sigara içme öyküsü mevcuttur (7). Etiyolojisi bilinmese de sigara tüketimi, çevresel kirleticiler, mikrobiyolojik ajanlar, gastroözefagial reflü ve çeşitli genetik faktörler suçlanmıştır (8-11).

İPF'de hastalık seyri oldukça değişkendir. Bazı hastalar yıllarca stabil kalırken bazı hastalar hızlı progresyon gösterir (7). Kötü prognozlu hastaları belirlemek için hastanın klinik, fonksiyonel, radyolojik ve laboratuvar verilerini içeren skorlama sistemleri ile solunum fonksiyon testi parametrelerinin kullanılması önerilmiştir (5,12-14). Risk skorlaması tedavi optimizasyonunu sağlamak ve akciğer transplantasyonuna acil yönlendirilmesi gereken hastaları belirlemek için çok önemlidir. Bu nedenle yeni prognostik belirteçlere ilgi giderek artmaktadır. Son yıllarda periferik kan hücre sayımı gibi basit ve ucuz testler prognostik biyobelirteçler olarak yoğun ilgi görmektedir (15-17). İnflamatuar hücreler İPF patogenezinde birkaç basamakta yer almaktadır (18). İPF'de fibrogenezisin, alveoler epitel hücrelerde tekrarlayan mikroyaralanmalara bağlı anormal doku tamir süreçleri sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir (19). Anormal doku onarım süreçleri ve remodellingi (yeniden şekillenme) kronik inflamasyona ve fibrozise yol açar (20). Kronik inflamasyonun belirteçleri olarak nötrofil-lenfosit oranı (neutrophil-to-lymphocyte ratio-NLR), türetilmiş nötrofil-lenfosit oranı (derived neutrophil-to-lymphocyte ratio-

dNLR), monosit-lenfosit oranı (monocyte-to-lymphocyte ratio-MLR), platelet-lenfosit oranı (platelet-to-lymphocyte ratio-PLR), sistemik immün inflamasyon indeksi (systemic inflammatory index-SII), sistemik inflamatuar yanıt indeksi (systemic inflammatory response index- SIRI) ve toplam inflamasyon indeksi (aggregate index of systemic inflammation-AISI) KOAH, sarkoidoz, astım, son yıllarda İPF ve birçok hastalıkta prognostik biyobelirteçler olarak çalışılmıştır(15,21-23).

Bu çalışma ile amacımız İPF'de hızlı progrese olacak kötü prognozlu ve sağkalımı düşük hastaları önceden tahmin etmemizi sağlayacak, tedaviye yanıtı değerlendirmemize yardımcı olacak moleküler biyobelirteçler olarak periferik kan hücre sayımı ve bunlardan elde edilen inflamasyon indekslerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI

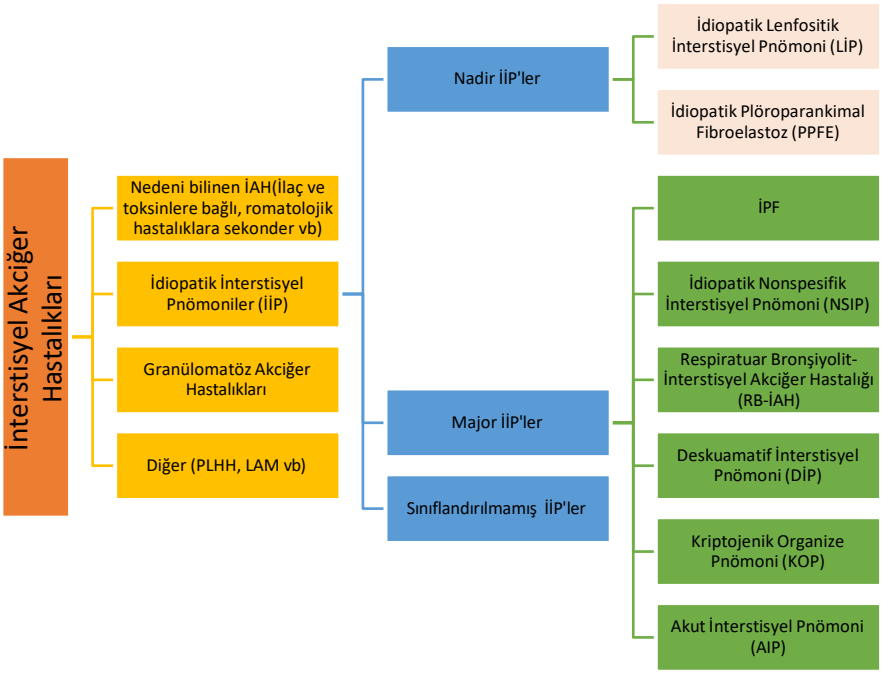
2.1.1. Tanım

İnterstisyel akciğer hastalıkları olarak adlandırılan diffüz parankimal akciğer hastalıkları benzer klinik, radyolojik, patolojik ve fizyolojik bulguları nedeniyle birlikte sınıflandırılan heterojen bir hastalık grubudur (2). Ancak 'interstisyel' terimi yanıltıcıdır, çünkü hastalık intertisyum dışında, bronşioller, vasküler yapılar ve nadiren plevrada da tutulum yapar. Bu tezde terminoloji karmaşası olmaması için İAH ve DPAH aynı anlamda kullanılmıştır.

İAH; bilinen nedenlere bağlı olanlar, idiyopatik interstisyel pnömoniler, granülomatöz hastalıklar ve diğerleri olarak 4 gruba ayrılır (2,4). Bilinen nedenler arasında çevresel ve mesleksel maruziyetler, ilaç ve toksinler, radyasyona bağlı akciğer hasarı, bağ dokusu hastalıkları sayılabilir (9,24).

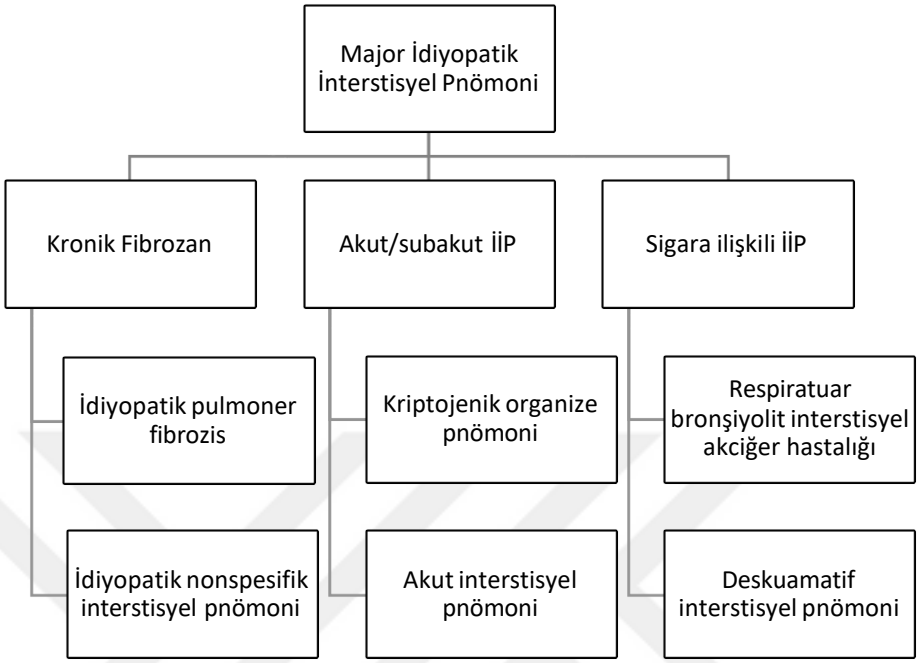
2.1.2. Sınıflandırma

İAH için 2002 yılında Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından bir sınıflama yapılmıştır (1). Bu sınıflama 2013 yılında revize edilerek İİP'ler üç alt başlık altında toplanmıştır (Şekil1) (2).



Şekil 1. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Sınıflaması

Major idiyopatik interstisyel pnömoniler de kendi aralarında kronik fibrozan İİP, akut/subakut İİP ve sigara ilişkili İİP olarak 3 gruba ayrılmıştır (Şekil 2) (2).



Şekil 2. Major idiyopatik interstisyel pnömoniler

2.2. İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS

İPF, idiyopatik interstisyel pnömonilerin en sık görülen formu olup, radyolojik ve histolojik olarak olağan interstisyel pnömoni (UIP) paterni ile ilişkili, etiyolojisi bilinmeyen, sıklıkla yaşlı erişkinlerde görülen, kronik progresif fibrozis ile seyreden interstisyel akciğer hastalığı olarak tanımlanır (3,4).

2.2.1. Epidemiyoloji

İPF genellikle altı ve yedinci dekatlarda ortaya çıkar; prevelansı ve insidansı ilerleyen yaşla birlikte artar ve 50 yaşın altında nadir olarak görülür (3,25). Erkeklerde daha sıktır (7).

Çeşitli çalışmalarda bildirilen prevelans 100.000'de 0,7-63 arasında değişmekte olup, sonuçlardaki bu büyük fark çalışma tasarımı, seçilen popülasyon ve İPF vakalarının tanımlanmasındaki veri toplama tekniklerindeki

farklılıklardan kaynaklanmaktadır (26,27). 1968 ve 2012 yılları arasında 21 ülkede yapılan 34 çalışmanın analizinde İPF insidansının, Kuzey Amerika ve Avrupa için 100.000'de 3-9 arasında olduğu, Doğu Asya ve Güney Amerika'da insidansın daha düşük bulunduğu, prevalansın ise genel popülasyonda 100.000'de 14-63 vaka olduğu bildirilmiştir (7). Bununla birlikte yaşlı bir popülasyonda yapılan bir çalışmada insidans ve prevelans daha yüksek bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletleri Medicare verilerine göre 65 yaş üstünde İPF insidansı 100.000'de 94 iken prevalansı 100.000'de 494'tür (6).

Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun yaptığı, 2007-2009 yılları arasındaki hastaların değerlendirildiği araştırmada İPF insidansı ülkemizde 100.000'de 5 olarak bulunmuştur. Bu araştırmada 32 merkezden 52 araştırmacı, 2245 DPAH olgusu kaydetmiştir. Bu olguların %19.9'u İPF tanısı almış ve sarkoidozdan sonra en sık ikinci DPAH olarak bulunmuştur (28).

İPF mortalite oranlarına ilişkin yakın zamanda yapılan bir metaanalizde İPF hastalarında yaşa göre ayarlanmış mortalite oranlarının 100.000'de 0,5-12 arasında değiştiği ve 3 yıllık sağkalım oranının %61 ve 5 yıllık sağkalım oranının %45,6 olduğu bulunmuştur (29).

2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

İPF'de görülen histopatolojik değişiklikleri başlatan kesin faktörler bilinmemektedir. Ancak çevresel kirleticiler, viral enfeksiyonlar, sigara, kronik aspirasyon ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (8,30-32).

Çevresel kirleticilerden kimyasal duman maruziyeti, inorganik maddeler ve hayvan tozları, kuş pisliği, kurşun ve çelik metal tozlarına maruziyetle İPF arasında ilişki olduğu gözlenmiştir (9,24,32-34).

20 paket/yıl üzerinde sigara içimi İPF ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (24,33,35). Bu ilişki özellikle uzun süre ve daha sık sigara içenlerde daha fazladır (8). İPF'de tütün kullanımının yaygınlığı çalışmalarda %41-83 arasında bulunmuştur (25,36). Bir vaka-kontrol çalışmasında sigara içmenin İPF gelişimi için potansiyel bir risk faktörü olduğu belirlenmiş olup, İPF gelişimini 1.6 kat arttırdığı saptanmıştır (37). İPF gelişimi ile sigara içimi arasında güçlü bir ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olmasına rağmen sigaranın İPF patogenezine hangi mekanizma ile katkıda bulunduğu bilinmemektedir.

İPF yaşlanmaya bağlı bir hastalık olarak kabul edildiğinden sigara içmenin interstisyel akciğer hastalığı gelişimine yaşlanmaya bağlı katkıda bulunabileceği tahmin edilmektedir (38). Ayrıca sigara içenlerde artan oksidatif stresin hastalıkların ilerlemesine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (39). HRCT görüntülerinin incelenmesi bazı İPF hastalarında başta sigara içenler ve erkek hastalar olmak üzere kombine amfizem ve pulmoner fibroz formunun (CPFE) görülebileceğini ortaya koymuştur (40). Bu hastalarda şiddetli pulmoner hipertansiyon (PHT) gelişir ve CPFE'li hastalarda amfizemi olmayan İPF'li hastalarla karşılaştıldığında daha düşük sağkalım oranı görülmüştür (41).

Kronik viral enfeksiyonlar da İPF patogenezinde araştırılan bir konudur. Epstein Barr Virüs, Hepatit C, adenovirüs ve herpes virüs, üzerinde çalışılan etkenlerdir. Çok sayıda çalışmaya rağmen viral enfeksiyonların İPF'deki rolüne ilişkin kesin sonuçlara ulaşılamamıştır (42,43).

Ayrıca diyabetes mellitusun (DM) da hem İPF gelişimi hem de mortalite için risk faktörü olduğu bildirilmiştir ancak bunun aksini belirten çalışmalar da mevcuttur (44-46).

Gastroözefageal reflünün (GÖR), gastroözefageal içeriğin aspirasyonlarına bağlı alveolar epitel hasarını tetikleyen bir faktör olduğu düşünülmektedir (11,47), GÖR ve intratorasik basınçtaki değişiklikler İPF'de progresyonla ilişkili bulunmuştur (48). Ancak GÖR'ün İPF' deki rolü ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Pulmoner fibroza genetik yatkınlık ailesel pulmoner fibroz vakaları tarafından desteklenmektedir (10,49-53). Bir dizi genetik varyant; sürfaktanla ilişkili protein A (SP-A), sürfaktan protein C (SP-C), müsin 5b (MUC5b) familyal pulmoner fibrozla ilişkilendirilmiştir (54-56). Ancak sporadik vakalarla ilgili kesin olarak belirlenmiş genetik ve konak faktörleri tanımlanmamıştır (31).

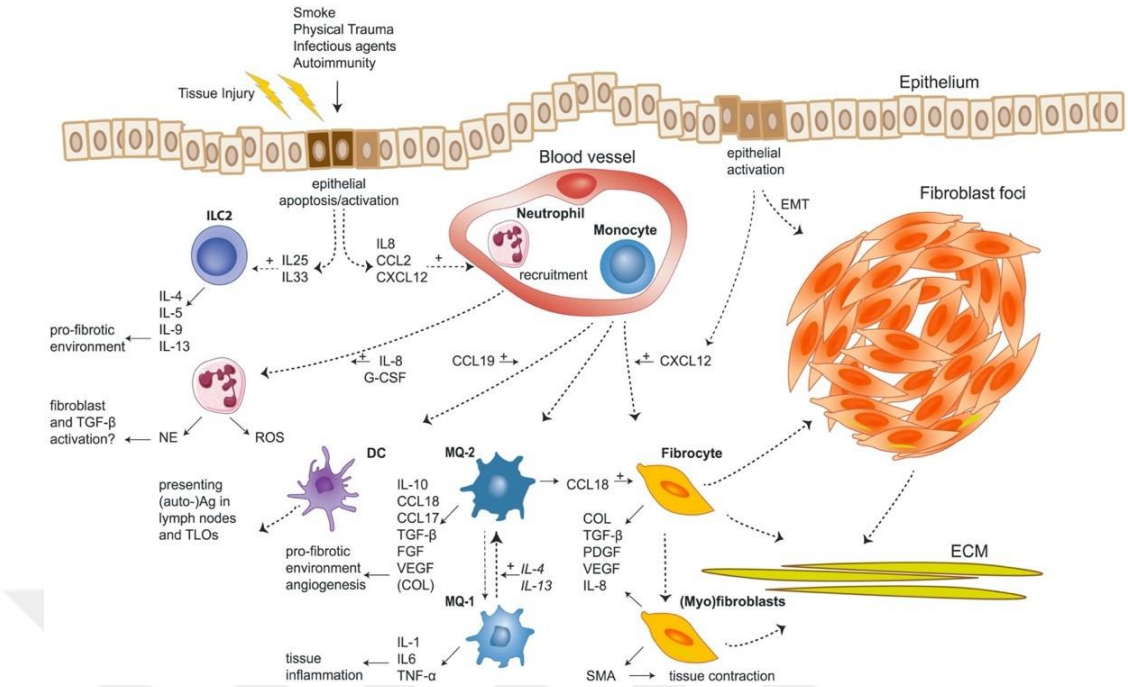
2.2.3. Patogenez

İPF gelişiminde genetik, epigenetik faktörler, hücresel yaşlanma ve çevresel faktörlerin etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (24,51,53,57,58). İPF, mikroyaralanmalara maruz kalan genetik olarak yatkın bireylerde tümör nekroz faktör alfa (TNF-a), interlökin 1 (IL-1) ve monosit kemoatraktan faktör-1 (MCP-1) gibi proinflamatuar sitokinlerin salgılanması sonucu akciğer epitelinin bozulmuş

rejenerasyonu ve anormal fibroblast-miyofibroblast aktivitesi sonucu profibrotik-antifibrotik dengelerin bozulması ile ortaya çıkan epitel kaynaklı bir hastalık olarak kabul edilmektedir (59). İPF patogenezinde tip 2 alveoler epitel hücrelerinin (AEC2) merkezi rol oynadığı düşünülmektedir. AEC2'ler akciğer hasarından sonra tip 1 alveoler epitel hücrelerin (AEC1) onarılmasını sağlayan kök hücrelerdir. İPF dokusunda AEC1'lerin kaybı ve anormal AEC2 ler tanımlanmıştır (59). Alveoler epitel hücrelerin anormal davranışı transforming growth factor (TGF-β), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) dahil çeşitli fibrojenik büyüme faktörleri ve sitokinlerin salgılanmasını sağlar (22,53). Bütün bunlar sonucunda anormal fibroblast sentezi ve fibroblastların bir kısmında miyofibroblasta dönüşüme neden olur. Bu artmış miyofibroblastlar artmış kollajen üretimi ve anormal kollajen depolanmasına neden olarak mezenkimal hücrelerle birlikte fibroblastik odakları oluşturur. Artmış kollajen depolanması, gaz değişim ünitesi ve kapiller yüzeyin normal mimarisini bozarak bal peteği oluşumuna neden olur (59-61).

2.2.3.1. İPF patogenezinde doğal bağışıklık hücrelerinin rolü

Dokularda toksik, mekanik ve enfektif hasar sonrasında ölü hücrelerden salınan hasarla ilişkili moleküller ve istilacı organizmalardan salınan patojen ilişkili moleküller karmaşık bir inflamatuar yanıtı tetikler (62). Bu moleküler tetikleyiciler, makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller ve lenfositler, doğal lenfoid hücreler, natürel killer hücreleri (NK), epitel ve endotel hücreleridir (20,63). İPF patogenezinde rol oynayan bağışıklık hücreleri Şekil 3'te gösterilmiştir (20).



Şekil 3 İdiyopatik pulmoner fibrozis patogenezinde doğal bağışıklık hücrelerinin rolü

2.2.3.1.1. Makrofajlar

Akciğerlerde antimikrobiyal fagositler olarak çalışan makrofajlar fibrozis patogenezinde önemli rol oynar ve fibrogenezde hem hasarı hem de onarımı düzenler (20). IFN (Interferon) ve TGF-β ile uyarılan aktif M1 makrofajlar ve IL-4, IL-10, IL-13 ve TGF-β1 ile stimülasyona cevap olarak gelişen M2 makrofajlar olarak iki fenotipi vardır (64). Makrofajlar fibroziste anahtar rolü olan TGF-β'nın ana kaynağıdır (20,64). Ayrıca FGF, PDGF gibi büyüme faktörleri yoluyla fibroblast gelişimini ve kollajen sentezini indükler. Ek olarak makrofajlar TNFα, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-12 gibi sitokinler ve CXCL1, CXCL2, CXCL9, CXCL10, CXCL12, CCL5, CCL17 ve CCL18(kemokin ligand) gibi kemokinler yoluyla fibrozise katkıda bulunur (20). M1 makrofajlar proinflamatuar özellikler gösterir. M2 makrofajlar ise antiinflamatuar ve profibrotik özellikler gösterir. Fibrotik akciğerlerde M2 makrofajların arttığı görülmüştür. M2 makrofajlar TGF-β, VEGF, FGF gibi çeşitli büyüme faktörleri salgılar. M2 makrofajlar hücre dışı matriks üretimi ve kollajen sentezine katkıda bulunurlar. Ayrıca fibroblast aktivasyonunda görev alan CCL-18 üretimini sağlar. İPF alevlenmelerinde BAL sıvısında CCL18 konsantrasyonlarının

arttığı gösterilmiştir (65). Bu bulgu makrofajların İPF gelişiminde rolü olduğunu desteklemektedir.

2.2.3.1.2. Nötrofiller

Nötrofiller, inflamasyon durumunda IL-8' in baskın kemoatraktan olduğu CXCL8 birkaç kemokin ve sitokine yanıt olarak hasarlı dokuya göç ederler. Nötrofiller, fagositoz ve sitotoksik mekanizmaların yanı sıra proinflamatuar sitokinlerin salınımı ve reaktif oksijen türevlerinin (ROS) üretimi yoluyla daha sonraki immün yanıtı da tetikler (66). İPF'li hastalarda BAL sıvısında nötrofilik kemoatraktan faktörler olan IL8 ve granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) yüksek düzeyde olduğu görülmüştür (67,68). BAL'daki nötrofil sayısı ile mortalite arasında ilişki gösterilmiştir (69).

Nötrofillerin ana ürünlerinden biri nötrofil elastazdır (NE) ve hem profibrotik hem de antifibrotiktir. NE, fibroblast proliferasyonunu, miyofibroblast farklılaşmasını ve TGF-β aktivasyonunu uyararak fibrozisi arttırırken, tip 4 kollajen ve elastini parçalayarak fibrozisi hafifletir (20).

2.2.3.1.3. Monositler

Monositler makrofajların dolaşımdaki öncüleridir. Monositler fibroz oluşumunu hem miyofibroblast üretimini tetikleyen proinflamatuar sitokinler [IFN-a, MIB-a (CCL3) ve MIP-1β,(CCL4)] üreterek hem de progenitör fibrositler olarak görev yaparak teşvik ederler. Monosit göçünü düzenleyen en önemli kemokinlerden biri CCL-2'dir (monosit kemoatraktan protein 1, MCP-1 olarak da adlandırılır) (20).

2.2.4. Klinik

İPF tipik olarak altı ve yedinci dekatta ortaya çıkar ve hastalık insidansı yaşla birlikte artar (5,13). Hastaların çoğunda sigara içme öyküsü vardır. Hastalarda çoğunlukla kronik efor dispnesi, öksürük, bibaziler raller ve çomak parmak vardır (3). İlerlemiş hastalığı olanlarda traksiyon bronşektazilerine bağlı inspiryum sonu ince raller 'velcro ralleri' duyulabilir (4).

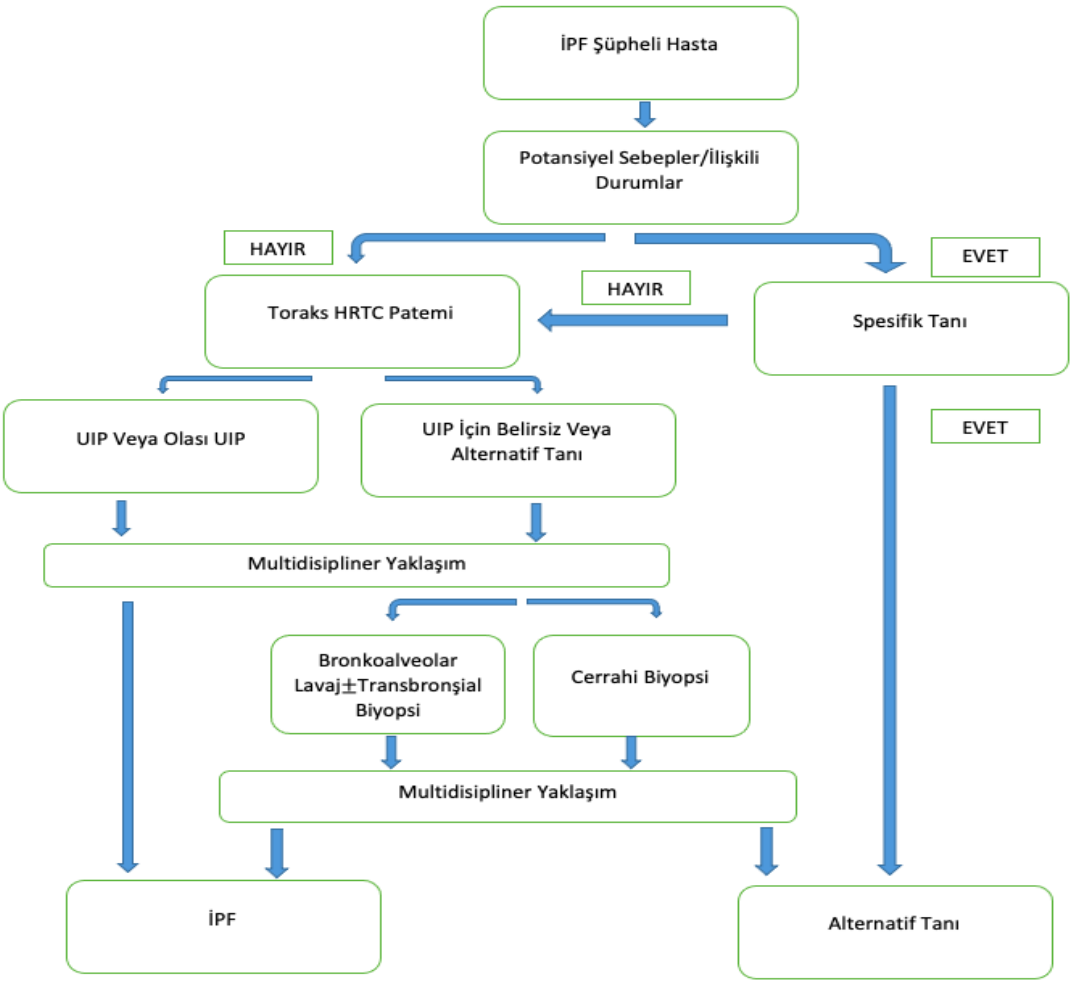
Vücut ağrısı, artralji, artrit, ateş, yorgunluk, göz kuruluğu, reynaud fenomeni gibi semptomların varlığında bağ dokusu hastalıkları araştırılmalıdır (4).

2.2.5. Tanı ve Değerlendirme

İPF şüphesi olan her hastada ilk değerlendirme diğer İAH'da olduğu gibi ayrıntılı bir anamnez almayı gerektirir. Öyküde, ailede akciğer hastalığı olup olmadığı, romatizmal hastalığı düşündüren semptomlar, mevcut ve geçmişte kullanılan ilaçlar (amiodaron, nitrofurantoin, bleomisin), toz, duman maruziyeti, mesleksel maruziyetler (silika,asbest vs), terapötik radyasyon maruziyeti sorgulanmalıdır (70,71).

İAH düşünülen hastalarda öncelikle tanımlanabilir nedenler dışlanmalıdır. Bunun için klinik, laboratuvar, HRCT ve histopatolojik bulguların kombinasyonu ile multidisipliner (MDD) bir değerlendirme gerekmektedir (2,4,72,73). İPF şüpheli hastada tanı ve değerlendirme Şekil 4'te gösterilmiştir (71).

Şekil 4 Tanısal Algoritma



2.2.5.1. Kan tetkikleri

Laboratuvar testleri İPF'ye özgü değildir. İAH'da laboratuvar testlerinin rolü ayırıcı tanıya girebilecek nedenleri dışlamaktır. Rutin laboratuvar tetkikleri polisitemi, eozinofili, lökositoz ve anemiyi belirlemek için kan sayımı, renal ve hepatik fonksiyon testleri, elektrolitler ve idrar tahlilidir (74). Sedimentasyon hızı ve CRP ölçümü hastalığa özgü olmadığından tanı açısından faydalı sayılmaz. Serum anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) seviyeleri sarkoidoz ile ayırıcı tanıda genelde yardımcı olmaz (75,76). Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olması veya klinik şüphe halinde HIV testi ve hepatit serolojisi bakılabilir.

Serolojik testler subklinik romatizmal hastalıkları belirlemek için yapılır. Genel olarak sedimentasyon hızı, CRP, anti-nükleer antikor (ANA), romatoid faktör (RF), anti siklik sitrüllenmiş peptid antikor (Anti-CCP) rutin olarak istenir (3,74). Romatizmal bir hastalıktan şüphelenildiğinde ayrıca şu tetkikler istenebilir (3);

- Keratokonjuktivit sikka varlığı veya anti-ekstrakte nükleer antijen (ENA) pozitifliği durumunda Sjögren için Anti-RO (SS-A), anti-La (SS-B), anti-ribonükleoprotein (RNP), serum protein elektroforezi, serum IgG4
- Sklerodaktili, belirgin gastroözefagial reflü hastalığı durumunda, anti-topoizomeraz I (anti-Scl-70) (77,78)
- Amyopatik dermatomiyozit için, anti melanom farklılaşmasıyla ilişkili gen 5 (MDA-5)
- Anemi ve/veya hemoptizi varsa, ANCA, anti glomerüler bazal membran (GBM) antikorları, antifosfolipid antikor, antistreptekokal antikor
- ANA pozitifliğinde lupus ve bağ doku hastalıkları açısından ileri değerlendirmede anti çift sarmallı DNA (anti ds-DNA), miyozit paneli (anti sentetaz, anti Ro/SSA, anti- PM/Scl, anti U-1 ribonükleoprotein (U1 RNP)
- Mediastinal lenfodenopatiler varlığında serum protein elektroforezi

Ayrıca İAH tanısında kullanılmak üzere SP-A, SP-B, krebs von lungren 6 (KL-6), MCP-1, matriks metalloproteinaz-7 (MMP-7), CCL-18 gibi yeni biyobelirteçler

için çalışmalar yapılmıştır (4,79,80). Ancak İAH tanısında faydaları henüz kanıtlanmamıştır ve çoğu merkezde bakılamamaktadır.

2.2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri

2.2.5.2.1. Akciğer Grafisi

İPF'de akciğer grafisi bulguları spesifik değildir. Çoğu zaman akciğer grafisi normaldir, ilerlemiş hastalık durumunda en sık görülen anormallik bazallerde belirgin retiküler patern ve akciğer hacimlerindeki azalmadır (81).

2.2.5.2.2. Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

İPF'yi teşhis etmenin en önemli bileşeni HRCT'dir. İPF'den şüphelenilen bütün hastalara HRCT çekilmesi önerilir (4). HRCT'de UIP paterni karakteristiktir (82,83). UIP paterni; buzlu cam opasitesi, bibaziler ve retiküler opasitelerle birlikte görülen bal peteği görünümü, traksiyon bronşektazisi ve traksiyon bronşiolektazisi ile karakterizedir (84,85). Bal peteği sık olarak görülür ve tanıda önemli bir role sahiptir. Bal peteği tipik olarak kalın, sınırları net duvarlara sahip, genellikle 3-10 mm çapında, kümelenmiş kistik hava boşlukları olarak tanımlanır (3,86).

Traksiyon bronşektazisi, bozulmuş pulmoner fibrozis alanları içinde aşırı genişlemiş bronşların olmasıdır ve UIP'de genellikle periferik, subplevraldir ve genellikle bal peteği ile birlikte görülür (3). Buzlu cam opasiteleri, alttaki bronşiyal ve vasküler yapıların izlenebildiği opasite artışlarıdır ve İPF'de genellikle traksiyon bronşektazileri ve retiküler paternle birliktedir (87). Buzlu cam görünümü retiküler paternle birlikte olmadığında veya yaygın olduğunda UIP ile uyumsuzdur, ancak bazen alevlenme dönemlerinde yaygın buzlu cam paterni izlenebilir (88).

HRCT'de UIP izlenmemesi İPF'yi ekarte ettirmez. İPF tanısı konulan hastaların %30'unda görüntüleme bulguları alternatif bir tanıyla uyumlu bulunmuştur (89,90). İdiyopatik pulmoner fibrozis ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 klinik uygulama kılavuzunda UIP HRCT modelleri belirlenmiştir ve 2022 İPF ve progresif fibrozis ATS/ERS/JRS/ALAT klinik uygulama kılavuzunda da değişiklik olmamıştır (4). İPF'de HRCT modelleri Tablo 1'de gösterilmiştir (71).

Tablo 1. İPF'de HRCT modelleri

İdiyopatik Pulmoner Fibroziste HRCT Modelleri	
UIP	-Subplevral ve bazal baskın dağılım -Genellikle heterojen dağılım (aralarına fibroz serpiştirilmiş normal akciğer alanları) -Bazen diffüz olabilir -Asimetrik olabilir -Periferik traksiyon bronşektazisi olan veya olmayan bal peteği -İnterlobüler septada düzensiz kalınlaşma -Genellikle retiküler patern ile üst üste binmiş hafif buzlu cam alanları
Olası UIP	-Subplevral ve bazal baskın dağılım -Genellikle heterojen dağılım (retikülasyon ve traksiyon bronşektazi/ bronşiolektazisi ile normal akciğer alanları) -Periferik traksiyon bronşektazisi/ bronşiolektazisi ile retiküler patern -Hafif buzlu cam opasitesi olabilir -Subplevral korunma olmaması
UIP için belirsiz	-Subplevral baskınlık olmaksızın yaygın dağılım -Herhangi bir spesifik etiyoloji düşündürmeyen akciğer fibrozunun BT özellikleri
Alternatif bir tanıyı düşündüren BT bulguları	-Subplevral korunma ile peribronkovasküler baskın tutulum (NSIP) -Perilenfatik dağılım, nodüller (Sarkoidoz düşündürür.) -Üst ve orta akciğer tutulumu (Hipersensitivite pnömonisi, bağ doku hastalığı, sarkoidoz) -Subplevral korunma (NSIP ve sigara ilişkili interstisyel pnömoni) Aşağıdakiler dahil alternatif bir tanıyı düşündüren bulgular; -BT'de; kistler (LAM, PLCH, LIP ve DIP), Mozaik atenüasyon (HSP), baskın buzlu cam opasitesi (HSP, sigara ilişkili hastalıklar, ilaç toksisitesi ve fibrozisin akut alevlenmesi) -Yoğun sentrilobüler mikronodüller (HP veya sigara ilişkili hastalık) -Konsolidasyon (Organize pnömoni vb) -Mediastinal lenf nodu büyümesi -Plevral plaklar -Dilate özefagus (bağ doku hastalığını düşündürür) -Distal klavikular erozyonlar (RA'yı düşündürür) -Plevral efüzyon/kalınlaşma

2.2.5.3. Solunum Fonksiyon Testleri

İAH düşünülen tüm hastalarda solunum fonksiyon testleri [spirometri, akciğer hacimleri, karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)], istirahat ve egzersiz oksimetresine bakılır (74,91).

İAH'nın çoğunda spirometride restriktif patern izlenir; zorlu vital kapasite (FVC) ve birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) azalır ancak FEV1/FVC oranı normal veya artmıştır (92). Hastanın takibinde FVC'de %10'luk bir düşüş olması kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (91). Total akciğer kapasitesi (TLC), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve rezidüel hacimde (RV) azalma mevcuttur (91). Restriktif akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında DLCO yararlı bir test olup, akciğer hacimlerinde azalma DLCO'da azalmayla birlikteyse interstisyel akciğer hastalığı düşünülür, DLCO'da artışla birlikteyse ayırıcı tanıda obezite, plevral efüzyon, nöromuskuler hastalıklar, kifoskolyoz düşünülür (93).

DLCO'da azalma İAH'ı olan hastalarda en erken görülen fonksiyonel bozukluktur (94). DLCO'daki bu azalma alveolokapiller membrandaki bozulmadan ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğundan kaynaklanmaktadır. DLCO/VA (1 litre hacim başına düşen difüzyon kapasitesi) oranı sabitken DLCO'nun azalması obstrüktif akciğer hastalıklarıyla ayırıcı tanıda önemlidir (94,95). Hastalığın takibinde DLCO beklenenin %35'inin altına düşmediği sürece hastalık şiddetiyle korelasyon göstermez (12). Hastalık şiddetindeki değişikliği izlemek için DLCO'daki değişim oranı kullanılmaktadır ve %15'lik bir değişiklik anlamlı kabul edilmektedir (74).

Hastalık şiddetini belirlemek için istirahatte ve egzersiz sırasındaki oksijen saturasyon değişikliği de değerlendirilmektedir (96). İAH'ların erken dönemlerinde kan gazı analizi normal olabilir veya respiratuar alkoloz görülebilir, hiperkarbi nadiren hastalığın son dönemlerinde görülebilir (97). İstirahat sırasındaki normal PaO2 (Arteriyel parsiyel oksijen basıncı) değeri önemli hipoksemiyi dışlamaz, bu nedenle egzersiz testleri yapılmalıdır. Bunun için kardiyopulmoner egzersiz testi, 6 dakika yürüme testi (6DYT), merdiven çıkma testi yapılabilir.

6DYT İPF'li hastalarda egzersiz kapasitesinin ölçümlerini değerlendirmek için en çok kullanılan testtir (98,99). 6 DYT'de elde edilen parametreler yürünen mesafe ve egzersiz sonrası nabız oksimetri ile ölçülen hipokseminin boyutudur. 6 dakika yürüme mesafesindeki (6DYM) 30 metrelik bir değişiklik önemli bir değişiklik olarak

kabul edilir ancak oksijenizasyondaki değişimin ne kadarının anlamlı olduğu bilinmemektedir (100-102). Hem ilk bakılan 6DYM hem de altı aylık 6DYM değişimi mortalitenin güçlü bir belirtecidir (102-104). 6DYT sırasında gelişen desatürasyon kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (105,106).

2.2.5.4. Bronkoalveolar lavaj

İPF düşünülen hastalarda bronkoalveolar lavaj (BAL) patognomonik değildir, alternatif tanıları dışlamak için yapılır (107,108). İPF'den şüphelenilen bir hastada, HRCT paterni olası UIP veya UIP için belirsiz ise ya da alternatif tanı düşündüren HRCT bulguları varsa bronkoskopi yapılarak BAL alınması önerilmektedir (4). BAL analizi özellikle ayırıcı tanıda hipersensitivite pnömonisi, eozinofilik pnömoni, kriptojenik organize pnömoni (COP), pulmoner langerhans hücreli histiositoz (PLCH), sarkoidoz veya enfeksiyon olduğunda faydalı bulunmuştur (109).

İPF şüphesi olan hastalarda BAL'da lenfositin %30'dan az olması İPF ile uyumludur (110). İPF'de BAL'ın asıl rolü hipersensitivite pnömonisini (HSP) dışlamaktır. HSP'de BAL'da lenfosit %40'ın üzerindedir (110).

2.2.5.5. Akciğer biyopsisi ve histopatolojik özellikleri

İPF tanısı HRCT'de UIP veya olası UIP özellikleri görülmesi ve tipik klinik bulguların (60 yaşın üstünde sinsi dispne başlangıcı, bibaziller inspiratuar raller, BT taramasında bilateral infiltratlar) varlığı ve diğer UIP yapabilecek nedenlerin (çevresel kirleticilere maruziyet, ilaçlar ve konnektif bağ doku hastalıklar vb) dışlanması ile biyopsi yapılmadan koyulur. Klinik değerlendirme, laboratuvar testleri, HRCT sonuçları ve multidisipliner değerlendirme sonucunda İPF tanısı koyulamadıysa akciğer biyopsisi gereklidir (3,4,71). 2022 ATS/ERS/JRS/ALAT klavuzu, HRCT sonuçları UIP ve olası UIP olarak değerlendirildiğinde ve multidisipliner değerlendirme ile İPF tanısına karar verildiğinde biyopsi yapılmasını önermemektedir. Biyopsi için karar verirken elde edilecek yarara karşı hastanın komorbiditeleri ve mortalite riski düşünülerek kar-zarar oranına göre karar verilmesi önerilmektedir.

Cerrahi akciğer biyopsisi etiyolojisi belirsiz, fizyolojik rezervi iyi olan yeni saptanmış İAH tanılı hastalarda; HRCT UIP için belirsiz veya alternatif tanı düşündürdüğünde altın standart tanı yöntemidir (4,71). Cerrahi akciğer biyopsisi,

video assisted thoracoscopic surgery (VATS) minimal invaziv cerrahi olarak veya torakotomi ile yapılabilir (4). Aktif İAH alevlenmesi, hızla ilerleyen İAH veya akut solunum yetmezliği durumu gibi akut süreçlerde akciğer biyopsisi yapılması hem tanı şansını azaltır hem de işlemin mortalitesini arttırır (111).

Transbronşiyal kriyobiyopsi (TBLC), 2022 ATS/ERS klavuzunda türü belirlenemeyen İAH'da deneyimli merkezlerde cerrahi akciğer biyopsisine alternatif olarak kabul edilmiştir. Özellikle komorbiditeleri olan cerrahi biyopsiyi tolere edemeyecek hastalarda faydalı bulunmuştur. Transbronşiyal akciğer biyopsisi ise 2022 ATS/ERS rehberinde İPF tanısında tanı oranının düşük olması nedeniyle önerilmemekte olup alternatif tanı düşündüren seçilmiş olgularda (örn; sarkoidoz) yapılması önerilir.

Biyopsinin histopatolojik bulguları "UIP", "olası UIP", "UIP için belirsiz" ve "alternatif tanı" olarak sınıflandırılır (4). İPF'de histopatolojik modeller Tablo 2'de gösterilmiştir (71). İPF'de histopatoloji ve BT bulgularına göre tanı Tablo 3'te gösterilmiştir (71).

Tablo 2. İdiyopatik pulmoner fibroziste histopatolojik modeller

Histopatolojik Modeller	
UIP	-Mimari bozulma ile birlikte yaygın fibroz ve/veya balpeteği görünümü -Fibrozisin baskın olarak subplevral ve/veya paraseptal dağılımı -Akciğer parankiminin fibrozis ile düzensiz tutulumu, - Fibroblast odakları -Alternatif bir tanı düşündürecek bulguların olmaması
Olası UIP	-UIP'deki histolojik özelliklerin bir kısmı mevcuttur ancak kesin UIP teşhisini koyduracak ölçüde değildir ve alternatif bir tanı düşündürecek bulguların olmaması veya sadece bal peteği olması
UIP için belirsiz	-UIP'den farklı bir modeli düşündüren özelliklerle veya UIP'yi başka bir nedene sekonder olarak düşündüren özelliklerle birlikte mimari bozulma olan veya olmayan fibrozis -UIP'yi düşündürecek histopatolojik özelliklerle birlikte alternatif bir tanı düşündüren özelliklerin olması
Alternatif teşhis	-IIP'lerin diğer histolojik modellerinin özellikleri -Diğer hastalıklara işaret eden histolojik bulgular (HSP, LHH, sarkoidoz vb.)

Tablo 3. Histopatolojik bulgular ve tomografi bulgularına göre İPF tanısı

İPF şüphesi		Histopatolojik patern			
		UIP	**Olası UIP**	**Belirsiz UIP veya biyopsi yapılamıyor**	**Alternatif tanı**
HRCT paterni	**UIP**	IPF	IPF	IPF	IPF değil
	Olası UIP	IPF	IPF	Olası UIP #	IPF değil
	Belirsiz UIP	IPF	Olası UIP #	Belirsiz UIP*	IPF değil
	Alternatif tanı	Olası UIP #	Belirsiz UIP *	IPF değil	IPF değil

* Aşağıdaki özelliklerden biri mevcutsa olası tanı İPF'dir;

- 50 yaşından büyük bir erkek veya 60 yaşından büyük bir kadında orta ile hafif traksiyon bronşektazisi (dört veya daha fazla lobda hafif traksiyon bronşektazisi veya iki veya daha fazla lobda orta ile ağır traksiyon bronşektazisi)
- HRCT'de kapsamlı (>%30) retikülasyon ve 70 yaş üstü
- BAL sıvısında artmış nötrofiller veya lenfositoz yokluğu
- Multidisipliner tartışma, İPF tanısını sağlar

* İPF için belirsiz;

Yeterli bir biyopsi olmadan yetersiz kalır, yeterli bir biyopsi ile MDD veya konsültasyonla daha kesin tanı konulabilir.

2.2.6. Tedavi ve takip

İPF'li hastaların tedavisi hem farmakolojik tedaviler (nintedanib, pirfenidon) hem farmakolojik olmayan tedavileri (oksijen tedavisi, pulmoner rehabilitasyon) içermelidir. Hastalar, pulmoner hipertansiyon, gastroözefagial reflü, akciğer kanseri, obstrüktif uyku apnesi gibi komorbid durumlar açısından değerlendirilmelidir (112). Hastalar semptom yönetimine (öksürük, nefes darlığı, anksiyete) yardımcı olacak palyatif bakımın dahil edilmesinden fayda görebilir (113).

Mortalitesi yüksek olan hastalar erkenden akciğer nakli için yönlendirilmelidir. Hastalar, hastalık progresyonu için 3-6 ayda bir takip edilmelidir.

2.2.6.1. Farmakolojik Tedavi

İPF'nin farmakolojik tedavisinde geçmişte kullanılan immün süpresif tedaviler (prednizon, siklofosfamid, azotiyopürin), imatinib, etanersept ve N-asetil sistein artık önerilmemektedir. Günümüzde hastalık progresyonunu yavaşlatan ve alevlenmeleri önleyen antifibrotik ilaçlar olan pirfenidon veya nintedanib kullanılmaktadır (3,114). Mevcut veriler pirfenidon veya nintedanib seçimi yönünde yetersizdir. Antifibrotik ajan seçilirken yan etkiler açısından (nintedanib için bulantı ve diyare, pirfenidon için döküntü gibi) hastanın tercihi ve toleransına göre karar verilmelidir (115,116).

Nintedanib; tirozin kinaz reseptör blokörüdür. Platelet kaynaklı büyüme faktör reseptörü (PDGFR), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktör reseptörünün (FGFR) inhibisyonu yoluyla anjiogenezi inhibe ederek fibroblast proliferasyonu ve göçünü engeller . Nintedanib günde iki kez 150 mg alınmalıdır (115). Tedaviye başlandıktan sonra karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ilk 3 ay boyunca her ay, daha sonra her üç ayda bir takip edilmelidir (60). Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh B ve C) kullanılmamalıdır. Nintedanib kreatin klirensi<30 ml/dk olan hastalarda çalışılmamıştır (117,118).

Nintedanib P-glikoprotein ve CYP3A4 inhibitörleri ile etkileşime girer ve antikoagülan alan hastalarda kanama riskini artırır. En sık yan etkiler ishal, mide bulantısı, kusma ve KCFT'de yükselmedir (115). Yan etkiler hidrasyon tedavisi, ishal önleyici ilaçlar (örneğin, loperamid) kullanılması, ya da dozun günde 2 kez 100 mg'a düşürülmesi ile tedavi edilebilmektedir (118). Yapılan çalışmalarda gastrointestinal yan etkiler nedeniyle doz azaltma oranları %20-30, ilaç bırakma oranları %5-25 olarak bulunmuştur (119-121).

Pirfenidon; TGF-β ile uyarılan, kollajen birikimini inhibe eden, hücre dışı matrisi inhibe eden, fibroblast proliferasyonunu bloke eden bir antifibrotik ajandır (122). Ülkemizde Pirfenidon'un 267 mg ve 200 mg'lık tabletleri bulunmaktadır. Pirfenidon, FVC≥%50 ve DLCO≥%30 olan hafif ve orta ağırlıkta hastalıkta 2400-2403 mg/gün olarak kullanılmaktadır. Tedaviye düşük dozda 600-800 mg/gün olarak günde üç kez 267 mg veya günde dört kez 200 mg dozunda başlanır ve her hafta KCFT ve hemogram takibi ile doz arttırılarak 2400 mg doz hedeflenerek tolere edilebilen doza kadar çıkılır (123).

En yaygın yan etkiler döküntü, fotosensitivite, hazımsızlık, iştahsızlık ve yorgunluktur (119,121,124). İlaca bağlı karaciğer hasarı, karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükselmeden ağır karaciğer hasarına kadar değişir. CAPACITY ve ASCEND çalışmalarında pirfenidonun plasebo ile karşılaştırılmasında tüm nedenlere bağlı ölümlerde azalma görülmüştür. CAPACITY çalışmasına göre hastaların %18'inde gastrointestinal yan etkilere bağlı doz azaltımı, %2'sinde ilaç kesilmesi gerekmiştir.

2.2.6.2. Destek Tedavileri

Oksijen desteği; İPF'li hastaların çoğu başlangıçta eforla, daha sonra sürekli oksijen tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Oksijen tedavisi, normal aktivitenin sürdürülmesini sağlamak, İPF'de görülen nefes darlığı, yorgunluk, öksürük gibi semptomların azaltılması sağlamak ve hipoksemik hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişmesini önlemek amacıyla reçete edilmelidir (125-127).

Pulmoner rehabilitasyon; Yapılan çalışmalar İAH'da pulmoner rehabilitasyonun kullanılmasının hastalarda egzersiz toleransını, fonksiyonel kapasiteyi, dispneyi ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir (128,129).

Pulmoner enfeksiyonların ve akut alevlenmelerin önlenmesi; Enfeksiyonlar İPF'de kötü tolere edilir ve İPF'nin akut alevlenmesine (AE-IPF) neden olabilir (130-132). AE-IPF'ye enfeksiyonlar dışında, mide içeriğinin mikroaspirasyonu, cerrahi ve torasik girişimler, ilerlemiş akciğer hastalığı neden olabilir. Bu nedenle akut alevlenmelerin önlenmesine ilişkin odak noktası öncelikle enfeksiyonların önlenmesi ve diğer akciğer hasarı yapan nedenlerden kaçınmaktır. Bunlar, solunum yolu enfeksiyonları için aşılama, solunum yolu enfeksiyonlarının erken tedavisi, tekrarlayan aspirasyonların değerlendirilmesi ve tedavisi, mekanik ventilasyondan ve zararlı tedavilerden kaçınmadır (130,131,133) .

Palyatif bakım; İPF'de bir yaşam sonu bakım olarak değerlendirilmemelidir. Palyatif bakım, eğitim, ağrı ve diğer semptomların yönetimi, psikolojik destek ve ileri bakım planlamasını içerir (113,134).

2.2.6.3. Akciğer Nakli

İPF, nakil bekleyen hasta grupları arasında en yüksek ölüm oranına sahip hastalıktır (135). Bu nedenle tedaviye yanıt durumu beklenmeden hastalar transplantasyon için yönlendirilmelidir (136).

Transplantasyon için sevk zamanlamasında kılavuzlar şunları önerir (137);

- DLCO, tahmin edilenin %40'ın altında olması,
- FVC, tahmin edilenin %80'in altında olması
- Akciğer hastalığına atfedilebilen herhangi bir dispne veya fonksiyonel kısıtlanma,
- Nabız oksimetrede sadece efor sırasında bile olsa parmak ucu saturasyonunun (Spo2) 89'un altına düşmesi

Hastanın transplantasyon listesine alınması için kriterler şunları içerir (137);

- 6 aylık takipte FVC'de %10'dan fazla düşüş
- 6 aylık takipte DLCO'da %15'ten fazla düşüş
- 6 dakika yürüme testinde Spo2<88'in altına düşmesi veya mesafenin 250 m'nin altında olması veya 6 aylık bir sürede 6DYM'de 50 m> düşüş olması
- Sağ kalp kateterizasyonu veya EKO'da pulmoner hipertansiyon tespit edilmesi
- Solunum yetmezliği, pnömotoraks veya alevlenme nedeniyle hastaneye yatış

2.2.7. İzlem ve Prognoz

İPF'nin seyri ilk tanıdan itibaren akciğer fonksiyonlarında sinsi bir düşüş ve 4-5 yıl içinde solunum yetmezliği gelişimi ve ölümle sonuçlanmaktadır (3). Bununla birlikte İPF'li hastalarda hastalık progresyonu ve sağkalım oranlarında önemli farklılıklar mevcuttur (138). Bu farklılık komorbid hastalıklar ve alevlenmeler gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilmektedir.

Başlangıçta düşük sağkalımın öngörücüleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, azalmış beden kitle indeksi (BMI), düşük FVC, düşük DLCO, dinlenme veya eforla hipoksemi olması, 6DYT'de daha düşük mesafe yürünmesi ve HRCT'de daha fazla fibrozis olması vardır (139-141).

Hastalığın ilk teşhisinde hastalar genellikle 3-6 aylık aralıklarla takip edilir. İzlem sırasında hastaların dispne, öksürük ve diğer hastalık semptomları (uyku bozukluğu, depresyon, komorbid durumlar) sorgulanmalıdır.

Solunum fonksiyon testleri başlangıçta 3-6 ayda bir yapılır, hastalığın durumuna göre sıklığı azaltılabilir. FVC ve DLCO'da yıllık %10'dan fazla düşüş genellikle kötü prognoz göstergesidir. 6DYT mesafesinde yıllık 30 metrelik bir düşüş klinik olarak anlamlıdır, ancak oksijen saturasyonundaki düşüşün ne kadarının anlamlı olduğu bilinmemektedir (102,104).

HRCT' de fibroz şiddetinin hem klinisyen tarafından hem de bilgisayar tabanlı olarak puanlanması klinik ve fizyolojik parametrelerden bağımsız olarak prognostik bilgi sağlar (89,142,143).

İPF'de prognostik role sahip hiçbir laboratuvar testi bulunamamıştır. İzlemde laboratuvar testleri araya giren enfeksiyonların, alevlenmelerin ve ilaç yan etkilerinin belirlenmesinde kullanılır. Bunun dışında ilk tanı sırasında romatolojik hastalık tanısı almamış hastaların %10 kadarında sonradan bir bağ dokusu hastalığı gelişebilir (144). Bu nedenle özellikle potansiyel bir romatizmal hastalığı düşündüren hastalarda aralıklı olarak serolojik testler yapılması gerekebilir.

Önceki çalışmalarda İPF hastalarının izlenmesinde daha kısa periferik kan telomer uzunluğu, MUC5B, TOLLIP gen mutasyonları, kan proteinleri olan sürfaktan A ve B düzeyleri, KKL6, YKL40, periostin, fibulin-1, periferik kan hücre sayımından elde edilen oranlar ve inflamasyon indeksleri gibi biyobelirteçler önerilmiş ancak henüz prognostik yararı kanıtlanmış bir biyobelirteç bulunamamıştır (71).

2.2.7.1. İPF'de prognostik faktörler

İPF'li hastalarda hastalık seyri ve prognoz hastalar arasında büyük farklılık göstermektedir. Prognozu daha kötü olan hastaları belirlemek için tek bir test yoktur. Bu nedenle prognozu tahmin etmede klinik, morfolojik ve fizyolojik parametrelerle detaylı bir değerlendirme gerekmektedir. Prognostik faktörler Tablo 4'te özetlenmiştir (12,105,139,140).

Tablo 4 İdiopatik pulmoner fibroziste prognostik faktörler

<table>
<tr><td>Klinik</td><td>Demografik
-İleri yaş
-Erkek olmak</td><td>Semptomlar
-Dispne şiddetinin zaman içinde artması
-Öksürük
-İstenmeyen kilo kaybı</td><td>Fizik Muayene
-BMI</td><td>Komorbiditeler
-Akciğer kanseri
-Pulmoner hipertansiyon
-Kardiyak hastalıklar</td><td>Akut solunumsal kötüleşme
-İPF alevlenmesi</td></tr>
<tr><td>Morfolojik özellikler</td><td colspan="3">HRCT
-Daha fazla fibrotik bulgular (retikülasyon, traksiyon bronşektazileri ve bal peteği) olması</td><td colspan="2">Patoloji
-Daha yoğun fibroblast odakları</td></tr>
<tr><td>Fizyolojik</td><td colspan="3">Solunum fonksiyon testleri
-Daha düşük FVC (özellikle <%50)
-Daha düşük DLCO (özellikle <%35)
-3 ila 12 ayda FVC’de %10 veya daha fazla düşme
-3 ila 12 ayda DLCO’da %15 veya daha fazla düşme
-Komposit fizyolojik index</td><td colspan="2">Altı dakika yürüme testi
-Kısa yürüme mesafesi (özellikle <250 m)
-Yürüme mesafesinde 6 ayda 50 m veya daha fazla düşüş
-Desatüre olma (SPO2<90)</td></tr>
</table>

Cinsiyet-yaş-fizyoloji (GAP) indeksi en sık kullanılan skorlama sistemidir. Tablo 5’te gösterilmiştir (71).

Tablo 5 GAP indeksi ve evreleme sistemi

	Öngörü parametresi		**Puan**
G (Gender)	Kadın		0
	Erkek		1
A (Age)	≤60		0
	61-65		1
	>65		2
P (Physiology)	**FVC (%)**		
	>75		0
	50-75		1
	<50		2
	DLCO (%)		
	>55		0
	36-55		1
	≤35		2
	Yapamıyor		3
	Toplam Puan		**0-8**
Evre	**I**	**II**	**III**
Puan	0-3	4-5	6-8
Mortalite			
1-yıl	5.6	16.2	39.2
2-yıl	10.9	29.9	62.1
3-yıl	16.3	42.1	76.8

2.2.7.2. Prognostik biyobelirteçler

İPF'nin heterojen klinik seyri nedeniyle hastalık yönetiminin optimizasyonu, tedaviden yanıt görecek ve görmeyecek hastaları belirlemek, transplantasyona yönlendirmek için acil değerlendirme yapmak ve daha kötü prognoza sahip hastaları önceden belirlemek için kan testleri gibi basit, hızla uygulanabilen testlere ihtiyaç vardır. Bunun için çeşitli biyobelirteçler çalışılmıştır; periferik kan gen ekspresyon profilleri, periferik kan lökosit telomer uzunluğu, KL-6, müsin 5B(MUC5B)

polimorfizmi (49,145,146). Ancak bu biyomarkerlar rutinde çalışılması zor ve maliyetli olup, rutinde çalışılan ve ucuz olan periferik kan hücre sayımından elde edilen inflamasyon indekslerine oldukça artan bir ilgi mevcuttur (147,148).

2.2.7.3. Alevlenme

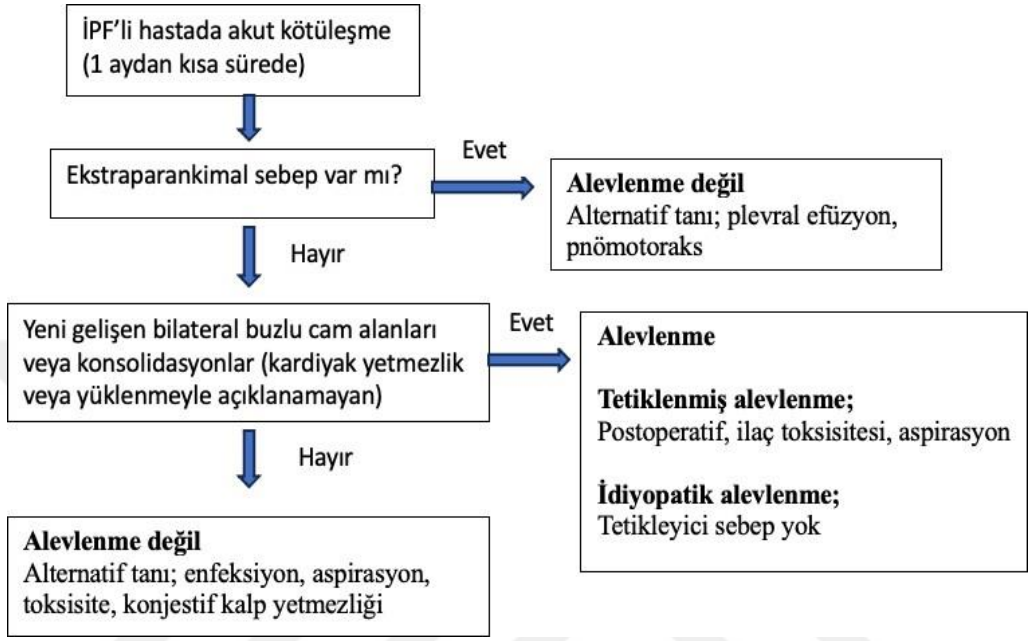
İPF'de alevlenme tipik olarak günler haftalar içinde özellikle son 1 ay içinde gelişen nefes darlığında artış ve egzersiz toleransında kötüleşme olarak tanımlanır (130,149). İPF alevlenme (AE-İPF) tanımı halen üstünde tartışılan bir konudur. 2007'de AE-IPF tanımı ile ilgili uluslararası bir çalışma grubu bir tanım önermiş (150) ve 2016'da bu tanım revize edilmiştir (130). AE; yeni yaygın alveoler anormallik kanıtı ile karakterize akut, klinik olarak anlamlı bir solunum bozukluğu olarak tanımlanmıştır. AE için aşağıdaki teşhis kriterleri önerilmiştir (130,150);

- Bilinen İPF tanısı olması
- Son 30 gün içinde akut bir kötüleşme olması
- Toraks BT'de UIP paternine ek olarak yeni gelişen buzlu cam alanları ve/veya konsolidasyon alanlarının olması
- Akut kötüleşmenin konjestif kalp yetmezliği ve sıvı yüklenmesi ile açıklanamaması

AE-IPF semptom ve bulguları spesifik değildir ve değerlendirmede alternatif tanılar (venöz tromboembolizm, kalp yetmezliği, pnömotoraks) dışlanmalıdır. 2007 kriterleri enfeksiyonu dışlamayı önerirken 2016 kriterleri enfeksiyon, akciğer operasyonları, ilaç toksititesi gibi durumlarda alevlenmeyi dışlamaz ancak bunların birer tetikleyici olarak not edilmesini önerir (130,150).

AE-IPF tedavisinde ATS/ERS 2011 rehberinde destek tedavisi ve kortikosteroidler önerilmiştir. Destek tedavisinde oksijen desteği, venöz tromboemboli (VTE) profilaksisi, antiasit tedavi önerilmiştir. Farmakolojik tedavide sistemik kortikosteroidler önerilmiştir. AE-IPF'de tipik olarak 3 gün 1 gr metilprednizolon veya günde 1 mg/kg prednizon verilir, daha sonra tedaviye yanıta ve hastalık ciddiyetine göre doz azaltılır. Hastanın klinik izlemine göre doz azaltma haftalar ila aylar boyunca yapılarak tedavi kesilir. Bazı çalışmalar AE-IPF'de non-steroid bir yaklaşım önermişler ve immünsüpresif tedavi öyküsünün sağkalımı olumsuz etkilediğini bulmuşlardır (151).

AE-IPF'de hastane yatışı sırasında klinisyen kararı ile geniş spektrumlu antibiyotikler başlanır ve mikrobiyolojik örnekler alınır ve daha sonra antibiyograma göre tedavi revize edilir (152). İPF alevlenme tanı algoritması şekil 5'te gösterilmiştir (130).



Şekil 5 İPF Alevlenme Tanı Algoritması

2.2.8. Komplikasyonlar ve Komorbiditeler

İPF, hastalığa bağlı fizyopatolojik değişiklikler, ileri yaş ve sigara içme durumu gibi İPF ile ilişkili risk faktörleri nedeniyle çeşitli komplikasyonlar ve komorbiditelerle ilişkilidir.

CPFE; Sigara içmek hem İPF için hem de amfizem için ortak bir risk faktörüdür (40,41). CPFE hastaları BT'de alt loblarda fibroz, üst loblarda amfizem izlenen yoğun sigara içicisi orta yaşlı erkeklerdir (41). Solunum fonksiyon testleri akciğer hacimlerinin korunduğunu (fibrozis ve amfizemin zıt etkilerinden dolayı) ve bununla ters orantılı olarak DLCO'nun şiddetli şekilde azaldığını gösterir (40).

Kardiyovasküler hastalıklar; İPF'li hastalarda sık görülen kardiyovasküler komorbiditeler, aritmiler, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, serobrovasküler hastalıklar, sistemik arteryel hipertansiyondur. Ancak prevelans yapılan çalışmanın

türüne ve çalışma yapılan popülasyona göre büyük farklılıklar göstermektedir (153,154). En sık görülen iskemik kalp hastalığı koroner arter hastalığıdır ve prevelansı %3-68 arasında değişmektedir (154,155). Bir retrospektif Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan retrospektif bir çalışmada da İPF hastalarında PTE (Pulmoner Tromboemboli) insidansının 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir (154).

Pulmoner hipertansiyon; İleri evre İPF hastalarında ve özellikle CPFE olanlarda yaygındır (41,153,156). PHT prevelansı muhtemelen hastalık ciddiyetine ve komorbiditelerin varlığına göre değiştiği için farklı çalışmalarda %3-86 gibi çok değişken prevelans değerleri bulunmuştur (157). Şiddetli hipoksisi olan hastalarda, 6DYT'de fonksiyonel durumuyla orantısız desatürasyonu olan hastalarda, spirometri değerleri ile orantısız şekilde düşük DLCO değerleri ve fizik muayene ile görüntülemede sağ kalp yetmezliği bulguları olan hastalarda PHT araştırılmalıdır (153,158). PHT değerlendirilmesinde ilk kullanılacak tanı yöntemi ekokardiyografidir (EKO) ancak altın standart tanı yöntemi sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner arter basıncının ölçümüdür (112,159). PHT düşünderecek EKO bulguları; tepe triküspid yetersizlik akım hızında (TYAH) artış, sağ ventrikül çapı/sol ventrikül çapının >1 olması, sağ ventrikül hipertrofisi, sağ atriyal genişleme, interventriküler septumun düzleşmesi, vena kava inferior çapında artış ve solunumla kollapsında azalma olması, pulmoner kapağın midsistolik kapanması ve dopplerde PA akışında midsistolik çentiklenme oluşması, pulmoner arter çapının 25 mm'den fazla olması, pulmoner kapaktan geçen akımın başlangıçtan pik akım hızına ulaşma zamanının (akselerasyon zamanı) kısalmasıdır (160,161).

Akciğer malignitesi; Sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında İPF'li hastalarda sigara içiminden bağımsız olarak akciğer kanseri riski 5 kat fazla bulunmuştur (162,163). İPF'li hastalarda akciğer kanseri prevelansı ABD'de %3-4, Danimarka'da %6, Kore'de %4, Asya'da %20-23 olarak bildirilmiştir (154,163,164). İPF'li hastalarda en sık görülen akciğer kanseri tipi squamöz hücreli kanserdir (163).

Bunların dışında İPF'li hastalarda obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), GÖR de yaygın komorbiditeler arasındadır.

126 çalışmanın verilerinin sistematik analizinde İPF'li hastalarda komorbidite prevelansları; HT %3-86, OSAS %6-91, akciğer kanseri %3-48, KOAH %6-67, GÖR %0-94, KAH %3-68 olarak bulunmuştur (162).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından 10.02.2023 tarihinde tez konusu olarak uygun bulunmuş olup, onay formu alınmıştır (EK 1). SBÜ Hamidiye Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu 07.07.2023 tarihli toplantısında 23/392 karar numarası ile etik kurul onayı verilmiştir (EK 2). Çalışmamız Dünya Sağlık Örgütü Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak yapılmıştır.

3.1. HASTA POPÜLASYONU

Çalışmamıza Ocak 2016-Ocak 2023 tarihleri arasında Sultan 2.Abdülhamid Han EAH göğüs hastalıkları kliniğine başvuran 2011,2018 ve/veya 2022 ATS/ERS İPF tanı rehberine göre İPF tanısı konulan hastalar dahil edildi. Toplamda 155 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar verileri geçmişe dönük olarak tarandı. Hastaların verileri hastane otomasyon sistemi (Nucleus Medikal Bilgi Sistemi), e-Nabız sistemi, Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği görüntü arşiveleme ve iletişim sistemi (Teletıp) ve Medulla sistemi üzerinden toplandı. Alevlenme nedeniyle steroid kullanan hastalarda steroid tedavisi bitiminden 3 ay sonraki kan sonuçları kaydedildi.

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- ATS/ERS 2011,2018 ve/veya 2022 İPF tanı rehberine göre İPF tanısı konulan erişkin hastalar

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

- Pnömoni, PTE gibi aktif inflamasyonu olanlar
- Aktif malignitesi olanlar
- Ciddi renal ve hepatik yetmezliği olanlar
- Son 3 ay içinde immünsüpresif tedavi alanlar

3.4. HASTA DEMOGRAFİK, KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların medikal bilgileri kaydedildi;

- Demografik özellikleri;
  - Tanı yaşı, cinsiyetleri, paket/yıl şeklinde sigara içme durumları
- Ek hastalıkları
- Hastaların USOT kullanım durumları
- FVC, DLCO, 6 DYT
- Tanı anındaki ve yıllık kontrollerdeki hemogram parametreleri
- Hastaların alevlenme öyküsü
- Steroid kullanım durumları
- Ölüm tarihleri, tanı sonrası yaşam süresi
- Antifibrotik tedavi kulanım durumları, ilaç yan etkisi, ilaç yanıtsızlığı veya hasta kaynaklı tedavi değişim durumları

Solunum fonksiyon testi ölçümleri deneyimli bir personel tarafından ATS/ERS rehberine uygun olarak WinspiroPRO bilgisayar tabanlı spirometri (MiniSpir, Roma, Italy) ile istirahat durumunda yapıldı. En az 3 ölçüm yapılarak en iyi sonuç seçilerek FVC değeri kaydedildi. Solunum fonksiyon testi parametreleri yaşa, boya, kiloya göre değişebildiği için beklenen değerler % değerler olarak ifade edildi.

Karbon monoksit difüzyon testi (Viasy tek nefes yöntemi ile ATS/ERS klavuzuna uygun olarak yapıldı. DLCO değeri cinsiyet, yaş, boy, kilo ve güncel hemoglobin değerlerine göre cihaz tarafından düzeltilerek % değerler olarak ifade edildi.

Altı dakika yürüme testi 30 metrelik koridorda deneyimli personel tarafından ATS/ERS rehberine uygun şekilde yapıldı (71). Hastanın başlangıç SpO2 değeri ölçüldü. Verilen süre içinde koridorda 30 metrelik mesafede gidip gelmesi istendi. Test sonrası yürünen mesafe ve SpO2 değeri ölçüldü.

Hastaların tanı anındaki mortalite riskini tahmin etmek için GAP indeksi ve GAP evreleri hesaplandı.

Bütün hastaların yıllık periyotlarla bakılmış olan periferik kan hücre sayımı değerleri kaydedildi ve inflamasyon indeksleri (NLR, dNLR, PLR, MLR, SII, SIRI, AISI) değerleri hesaplandı. Hastaların fonksiyonel parametrelerindeki yıllık değişim ile kan parametreleri arasındaki yıllık değişim arasındaki korelasyon araştırıldı.

Periferik kan hücre sayımı değerleri, indeks değerleri ve 6 DYM için "1.yıl değişimi", başlangıçta ölçülen değer ile 1.yılda ölçülen değerin farklarının, başlangıçta ölçülen değere bölünmesi ile ortaya çıkan değerleri, yani o yıl ile birinci yılın yüzde olarak değişimleri olarak değerlendirildi. FVC% ve DLCO% değişimleri ise o yıl ile bir önceki yılın arasındaki fark olarak hesaplandı. Çalışmamızda nintedanib ve pirfenidon alan hastalar ayrı ayrı değerlendirilerek tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla FVC, DLCO, 6 DYM ile periferik kan hücre sayımı değerleri ve indeks değerlerdeki değişimin korelasyonlarının incelenmesi planlandı ancak hasta kohortu çok küçüleceği ve anlamlı sonuçlar çıkmayacağı için bu şekilde gruplandırma yapılamadı.

3.5. İNFLAMASYON İNDEKSLERİNİN HESAPLANMASI

- Nötrofil-lenfosit oranı (NLR)= nötrofil sayısı/lenfosit sayısı,
- Türetilmiş nötrofil-lenfosit oranı (derived neutrophil-to-lymphocyte ratio-dNLR) = (WBC-lenfosit sayısı) /lenfosit sayısı,
- Platelet-lenfosit oranı (PLR)=platelet sayısı/lenfosit sayısı,
- Monosit-lenfosit oranı (MLR)= monosit sayısı/lenfosit sayısı,
- Sistemik immün enflamasyon indeksi (Systemic immune inflammation index-SII) = trombosit sayısı × nötrofil sayısı/lenfosit sayısı,
- Sistemik enflamasyon yanıt indeksi (Systemic inflammation response index-SIRI) = monosit sayısı × nötrofil sayısı/lenfosit sayısı,
- Total enflamasyon indeksi (The Aggregate Index of Systemic İnflammation-AISI) = nötrofil sayısı × trombosit sayısı × monosit sayısı/lenfosit sayısı olarak hesaplandı.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma kapsamında 182 hastaya ait veri toplandı ancak çalışmaya dahil edilmeme kriterlerine uyan 27 hastanın verisi istatistiksel analizlere dahil edilmedi. Çalışmaya toplam 155 hasta dahil edildi. Çalışmamız için gereken en az örneklem sayısının tespit edilmesi için, %80 istatiksel güce ve 0,05 (p) anlamlılık düzeyine sahip olacak şekilde G*Power yazılımı (Faul ve diğerleri, 2007) kullanıldı. Gereken en az örneklem sayısı 84 olarak hesaplandığından, 155 örneklem büyüklüğünün istatistiksel olarak güçlü ve anlamlı sonuçlar üretebileceği değerlendirildi.

Çalışma kapsamında her bir hastaya ilişkin 250'ye yakın sayıda değişken kaydedildi. Demografik özellikler, hastalık, kan hücre sayımı ve bunlardan üretilen indeks değerlerine ilişkin değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri bulundu. Sürekli ve kategorik değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan, birinci ve ikinci çeyrek değerleri bulundu.

Değişkenlerden iki grubun karşılaştırmasında, normal dağılıma uygun olan değişkenler için parametrik testler, normal dağılıma uygun olmayan değişkenler için ise parametrik olmayan testler kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk testi için Kolmogorov-Smirnov (KS) testi ve Anderson-Darling (AD) testi kullanıldı. Normal dağılıma uygun olan değişkenler için, iki veya daha fazla grup arasında anlamlı fark olup olmadığının test edilmesi için ise, t-testi ve ANOVA testi kullanıldı. ANOVA testinde farklılık belirlenmesi halinde ise Tukey testi uygulandı. Kategorik değişkenlere sahip iki veya daha fazla grup arasında anlamlı fark olup olmadığının belirlenmesi için Ki-Kare testi kullanıldı. Normal dağılmamış değişkenlerin karşılaştırılması gerektiğinde ise parametrik olmayan testlerden Wilcoxon testi ve Mann Whitney-U testi kullanıldı.

Değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman korelasyon yöntemi kullanıldı. Ayrıca klinik verinin incelenmesinde sıklıkla kullanılan ve bir sağkalım analizi yöntemi olan Cox Regresyon analizi de uygulandı. Bu yöntem sayesinde birden fazla grubun Tehlike Oranı (Hazard Ratio) karşılaştırılabildi.

Çalışmada kullanılan veriler düzenlenerek iki yazılım kullanılarak analiz edildi. Microsoft Excel ile verinin düzenlenmesi yapıldı ve temel tablolama aracı olarak kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, istatistiksel testler ve ileri seviye görselleştirmeler R istatistik programlama dili kullanılarak yapıldı. R istatistiksel hesaplama yazılımı, bilimsel analizlerde sıklıkla kullanılan ve kendi programlama dili olan bir özgür yazılımdır. Çalışmadaki analizler R Studio yazılımı kullanılarak, gerekli kodlama (R script dili ile) yapılarak gerçekleştirildi.

Tüm çalışmada anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 182 hasta tarandı ve 27 hasta çalışmaya dahil edilme kriterlerine uymadığı için çalışma dışı bırakıldı. Çalışma 155 hasta ile tamamlandı. Hastaların ortalama yaşı 71±8 yıl olup, hastaların 117 'si (%75,48) erkek, 38'i (%24,52) kadındı. Hastaların %63'ü sigarayı bırakmıştı ve ortalama sigara kullanım miktarı 23,5± 22,6 paket/yıldı. 72 aylık takip süresince 155 hastadan 68'i (%44) hayatını kaybetmişti. Hastaların ortalama yaşam süresi 21,5±14,7 ay olarak saptandı. Hastaların ortalama DLCO yüzdesi: 53,4±22, ortalama FVC yüzdesi: % 76,8±18, 6DYM ortalaması 373,7±115,3 m olarak saptandı. Hastaların 60'ı (%39) GAP evre 1, 78'i (%50) GAP evre 2, 17'si (%11) GAP evre 3 olarak saptandı. En sık görülen komorbid durumların HT, KAH, DM ve PHT olduğu görüldü. Alevlenme yaşayan hasta sayısı 52'ydi (%33,5). Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 6'da, Tablo 7, Şekil 6 ve Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 6. İPF hastalarının başlangıçtaki demografik ve klinik özellikleri

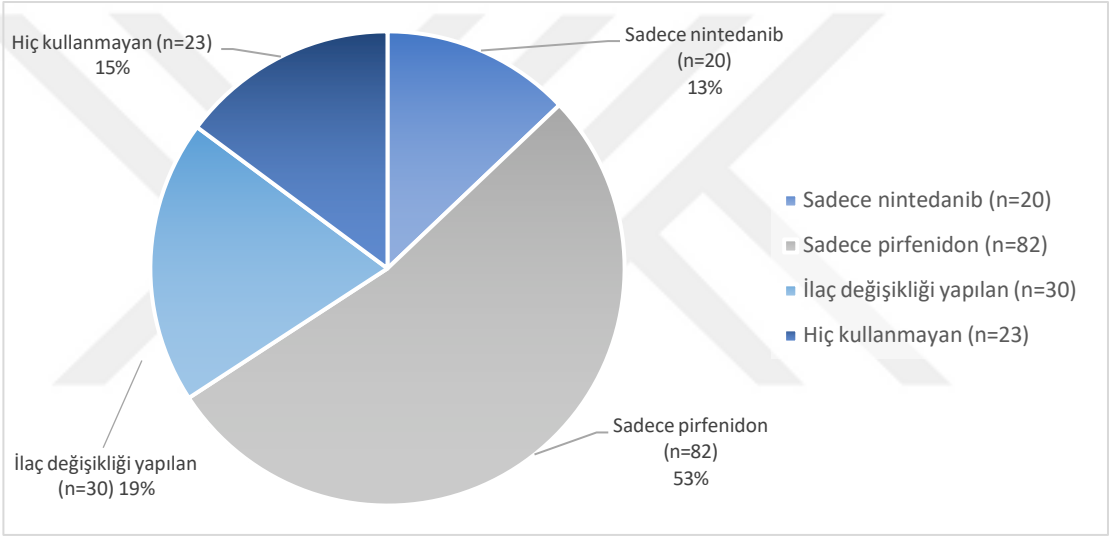
Yaş (yıl)		71 ± 8
Cinsiyet (K/E)		38 (%24,5) / 117 (%75,5)
BMI (kg/m^2)		26,2 ± 2,8
Sigara içme öyküsü	Aktif içici	13 (%8,4)
	Sigarayı bırakmış	97 (%62,6)
	Hiç içmemiş	45 (%29)
Sigara paket/yıl		23,5 ± 22,6
Ölmüş/Yaşayan		68 (%43.9) / 87 (%56,1)
Ölmüş hastaların tanı sonrası yaşam süresi (ay)		21,5 ± 14,7
Alevlenme öyküsü (var / yok)		52 (%33,5) / 103 (%66,5)
USOT Kullanımı (var / yok)		45 (%29) / 110 (%71)
DLCO%		53.4 ± 22
FVC%		76,8 ± 18
GAP İndeks		3,9 ± 1,3
GAP Evresi	I	60 (%38,7)
	II	78 (%50,3)
	III	17 (%11)
6 DYT Yürüme Mesafesi (m)		373,7 ± 115,3
6 DYT SPO2 Değişimi		5,8 ± 5,4

N (%) hasta sayısı ve oranı, ± ortalama ve standart sapmaları göstermektedir.

Tablo 7 Hastalara eşlik eden komorbid durumlar

Komorbidite	N (%)
KAH	73 (%47,1)
AF	19 (%12,3)
HT	108 (%69,7)
DM	66 (%42,6)
Kronik Solunum Yolu Hastalığı	8 (%5,2)
KKY	21 (%13,5)
Malignite	6 (%3,9)
PHT	64 (%41,3)

KAH; koroner arter hastalığı, AF; atriyal fibrilasyon, HT; hipertansiyon, DM; diyabates mellitus, KKY; konjestif kalp yetmezliği, PHT; pulmoner hipertansiyon



Şekil 6 Hastaların ilaç kullanım durumları

Tablo 8 Hastaların laboratuvar parametreleri

WBC 10^9/L	8,62 (7,11-10,1)
RDW%	13,6 (13-14,4)
Monosit 10^9/L	0,57 (0,43-0,7)
Nötrofil 10^9/L	5,26 (4,18-6,4)
Lenfosit 10^9/L	2,21 (1,69-2,8)
Trombosit 10^9/L	242,2 ± 67,7
NLR	2,2 (1,64-2,99)
dNLR	2,64 (2,01-3,47)
PLR	101,15 (80,56-133,1)
MLR	0,4 ± 0,8
SII	506,81 (385,24-763,59)
SIRI	1,26 (0,82-1,83)
AISI	286,58 (190.93-466.74)

± ortalama ve standart sapmaları, parantez içinde gösterilen değerler öncesindeki değer medyanı ve parantez içindeki değerler ise 1. çeyrek ve 3. çeyrek değerlerini göstermektedir.

Tablo 9 ‘da sağ kalan ve ölen hastaların klinik, laboratuvar ve fonksiyonel özellikleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 9 Sağ kalan hastalarla, ölen hastaların klinik, laboratuvar ve fonksiyonel özelliklerinin karşılaştırılması

Tanımlayıcı Özellikler		**Sağ Kalanlar (n=87)**	**Ölen Hastalar (n=68)**	
		n (%)	**n (%)**	**p**
GAP Evresi	I	43(50)	16(23,53)	**0,0001[b]**
	II	40(46,51)	38(55,88)	
	III	3(3,49)	14(20,59)	
İlaç Kullanım	Sadece Nintedanib	9(10,34)	11(16,18)	0,256[b]
	Sadece Pirfenidon	48(55,17)	34(50)	
	Tedavi değişikliği yapılan	20(22,99)	10(14,71)	
	İlaç kullanmamış	10(11,49)	13(19,12)	
Alevleme Öyküsü	Var	28(32,18)	37(54,41)	**0,009[b]**
	Yok	59(67,82)	31(45,59)	
BMI		26,55 ± 3,04	25,94 ± 2,47	0,233[a]
Sigara paket/Yıl		21,41 ± 23,09	26,04 ± 21,89	0,210[a]
DLCO%		60,22 ± 22,22	44,09 ± 17,83	**0,000[a]**
FVC%		83,39 ± 18,35	70,72 ± 15,92	**0,0002[a]**
GAP İndeks		3,45 ± 1,2	4,44 ± 1,29	**0,0000[c]**
6 DYT Yürüme Mesafesi		379,42 ± 120,99	315,67 ± 149,03	**0,006[a]**
6 DYT SPO2 Değişimi		3,85 ± 4,77	8,58 ± 5,13	**0,0000[a]**
WBC 10^9/L		8,52 ± 2,18	8,82 ± 2,08	0,391[a]
RDW %		13,59 ± 1,1	14,11 ± 1,64	**0,028[a]**
Monosit 10^9/L		0,57 ± 0,22	0,82 ± 1,31	0,430[c]
Nötrofil 10^9/L		5,2 ± 1,64	5,59 ± 2,09	0,212[a]
Lenfosit 10^9/L		2,42 ± 0,92	2,21 ± 1,01	0,188[a]
Trombosit 10^9/L		243,02 ± 63,57	241,06 ± 73,21	0,862[a]
NLR		2,52 ± 1,57	3,24 ± 2,71	0,106[c]
dNLR		2,94 ± 1,77	3,88 ± 2,99	**0,033[c]**
PLR		115,68 ± 73,09	139,7 ± 101,44	0,536[c]
MLR		0,26 ± 0,13	0,52 ± 1,15	0,162[c]
SII		601,16 ± 415,71	820,97 ± 792,87	0,343[c]
SIRI		1,39 ± 0,94	2,2 ± 2,46	0,057[c]
AISI		347,03 ± 280,32	579,31 ± 786,76	0,198[c]

± ortalama ve standart sapmaları, parantez içinde gösterilen değerler öncesindeki değer medyanı ve parantez içindeki değerler ise 1. çeyrek ve 3. çeyrek değerlerini göstermektedir.

[a]t testi, [b]Ki-kare testi, [c]Mann Whitney U testi (normal dağılım göstermeyen parametreler)

Sağkalan hastalarda ölen hastalara göre başlangıçta DLCO %60,22±22,22'e karşı %44,09±17,83 (p=0,00), FVC %83,39±18,35'e karşı %70,72±15,92 (p=0,0002), 6 DYM 379,42± 120,99 m'e karşı 315,67± 149,03 m (p=0,006), 6 DYT saturasyon değişimi 3,85± 4,77'e karşı 8,58± 5,13 (p=0,00), GAP index 3,45± 1,2'e karşı 4,44± 1,29 (p=0,00), RDW 13,59± 1,1'e karşı 14,11± 1,64 (p=0,028), dNLR 2,94± 1,77'e karşı 3,88±2,99 (p=0,033) olarak saptandı. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

4.1. PERİFERİK KAN HÜCRE SAYIMI DEĞERLERİ VE İNDEKS DEĞERLERİN MEDYAN DEĞERLERİNE GÖRE SAĞKALIM ANALİZİ

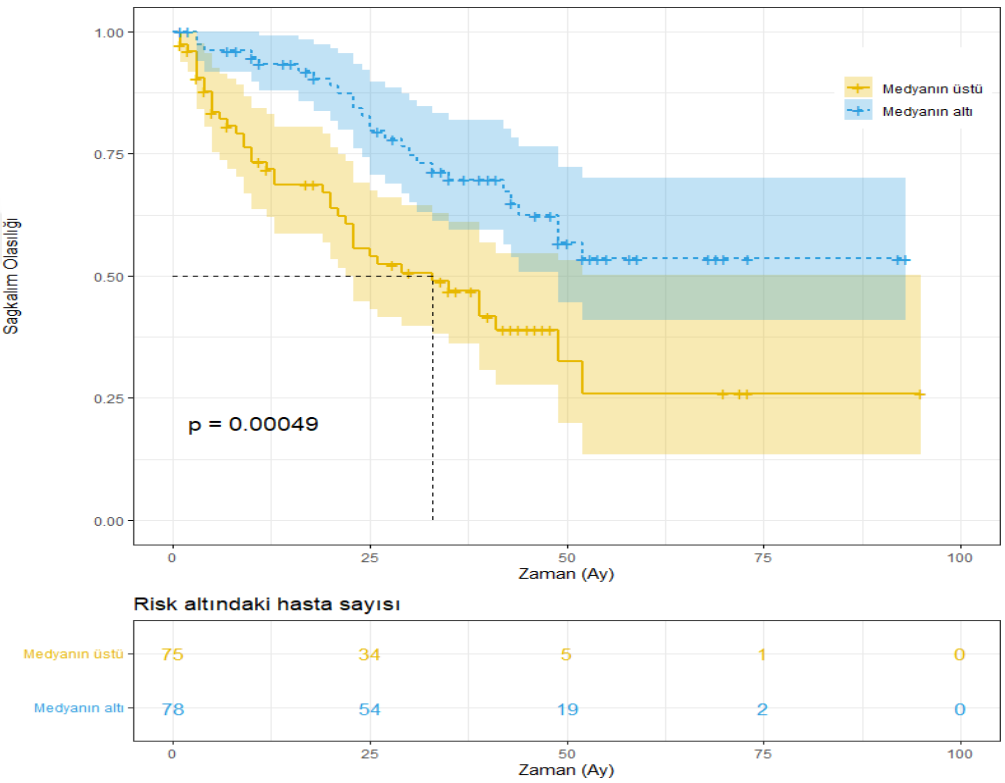
Araştırmadaki değişkenlerin dağılımları normal olmadığından, değişkenler kendi aralarında medyan değerlerinin altında ve üstünde kalanlar olarak iki gruba bölündü. Medyan değerlerinin altında kalanlar ile medyan değerlerinin üstünde kalan değerler iki grup oluşturdu. Aşağıdaki Tablo 10'da periferik kan hücre sayımı değerleri ile indeks değerleri için yürütülen LogRank test sonuçları gösterilmiştir. LogRank testi sonucunda mortaliteyle ilişkili olduğu belirlenen nötrofil ve RDW medyan değerlerine göre İPF'li hastaların sağkalım analiz grafikleri Şekil 7 ve Şekil 8'de gösterilmiştir.

Tablo 10 Periferik kan hücre sayımı değerleri ile inflamasyon indeksleri için medyan değerlere göre sağkalım analizi (LogRank Testi)

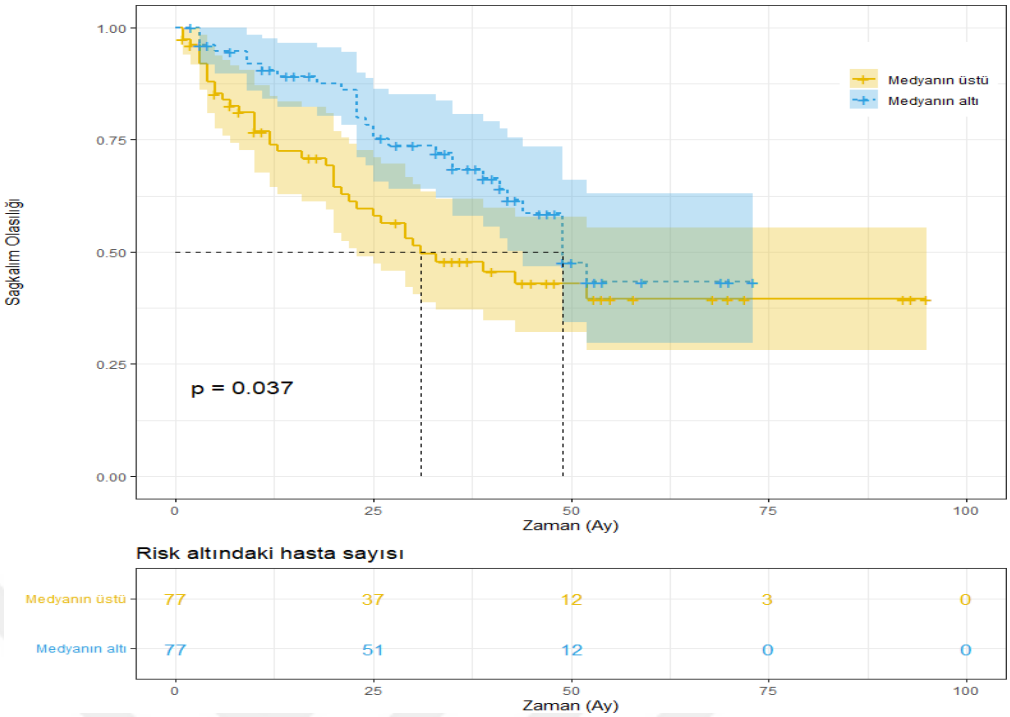
Değişken Adı	Median	Ki-Kare	p-değeri
WBC 10^9/L	8,62	1,907	0,167
RDW %	13,6	12,160	**0,0005**
Monosit 10^9/L	0,57	1,183	0,277
Nötrofil 10^9/L	5,26	4,336	**0,037**
Lenfosit 10^9/L	2,21	1,521	0,217
Trombosit 10^9/L	241	0,841	0,359
NLR	2,2	2,473	0,116
dNLR	2,64	3,52	0,06
PLR	101,15	0,000	0,995
MLR	0,24	2,741	0,097
SII	506,81	0,245	0,62
SIRI	1,26	2,217	0,136
AISI	286,58	0,252	0,615

Sağkalım dağılımları incelendiğinde RDW için farkın (p= 0,0005) düzeyinde anlamlı olduğu, RDW'nin medyan değeri olan 13.6'nın üzerindeki hastaların sağ kalma sürelerinin anlamlı düzeyde düştüğü gözlendi (Şekil 7).

Nötrofil'in medyan değeri olan 5.26'nın altında kalan hastalar ile üstünde değere sahip hastaların sağkalım sürelerinin istatistiksel olarak farklı olduğu gözlendi (p = 0,037) (Şekil 8).



Şekil 7 Çalışmaya dahil edilen IPF'li hastaların, RDW'nin medyan değerinin üstündeki ve altındaki değerlere göre sağkalım analizi



Şekil 8 Çalışmaya dahil edilen hastaların nötrofil medyan değerin altında ve üstündeki değerlere göre sağkalım analizi

Çalışılan değişkenlerin mortalite ile ilişkisini değerlendiren univariate analiz ve multivariate analiz sonuçları Tablo 11 ve Tablo 12'te gösterilmiştir.

Tablo 11 Tek değişkenli cox regresyon analizi sonuçları

Tek değişkenli regresyon analizi	HR (%95 GA)	p-değeri
Cinsiyet	0.6537 (0.3678-1.1618)	0,147
Yaş	1.0183 (0.9879-1.0496)	0,242
BMI	0.9524 (0.8729-1.0392)	0,273
Nintedanib Kullanımı	0.7713 (0.4605-1.2918)	0,324
Pirfenidon Kullanımı	0.5030 (0.3039-0.8326)	**0,0075**
Steroid Kullanım Öyküsü	1.2256 (0.7360-2.0410)	0,434
USOT Kullanımı	2.2782 (1.4032-3.6988)	**0,0009**
KAH	2.4702 (1.4937-4.0851)	**0,0004**
AF	0.9856 (0.4876-1.9920)	0,968
HT	1.1828 (0.6826-2.0494)	0,549
DM	1.1515 (0.7143-1.8562)	0,563
Kronik solunum yolu hastalığı	2.0566 (0.8845-4.7821)	0,094
KKY	3.7754 (2.1515-6.6249)	**0,000**
Malignite	0.9961 (0.3128-3.1722)	0,995
PHT	2.6540 (1.5144-4.6513)	**0,0007**
Sigara İçme Durumu	1.3458 (1.0103-1.7928)	**0,042**
Sigara Paket/Yıl	1.0091 (0.9988-1.0195)	0,085
DLCO	0.9537 (0.9379-0.9697)	**0,000**
FVC	0.9697 (0.9542-0.9855)	**0,0002**
GAP indeks	1.6364 (1.3619-1.9663)	**0,000**
WBC	1.0679 (0.9557-1.1932)	0,246
RDW	1.4072 (1.2110-1.6352)	**0,000**
Monosit	1.4397 (1.1781-1.7592)	**0,0004**
Nötrofil	1.1107 (0.9728-1.2681)	0,121
Lenfosit	0.8210 (0.6121-1.1010)	0,188
Trombosit	0.9997 (0.9960-1.0034)	0,888
NLR	1.1722 (1.0626-1.2932)	**0,0015**
dNLR	1.1719 (1.0768-1.2754)	**0,0002**
PLR	1.0025 (1.0004-1.0046)	**0,019**
MLR	1.5291 (1.2390-1.8872)	**0,0001**
SII	1.0006 (1.0002-1.0009)	**0,0013**
SIRI	1.2997 (1.1689-1.4451)	**0,000**
AISI	1.0008 (1.0004-1.0012)	**0,000**

Tablo 12 Çok değişkenli cox regresyon analizi sonuçları

Çok değişkenli regresyon analizi	HR (%95 GA)	p-değeri
Pirfenidon Kullanımı	1.2322 (0.5647-2.6885)	0,600
USOT Kullanımı	2.2130 (1.0881-4.5006)	**0,028**
KAH	2.4522 (1.2296-4.8903)	**0,011**
KKY	0.9858 (0.3669-2.6489)	0,977
PHT	1.4144 (0.6980-2.8661)	0,336
Sigara İçme Durumu	1.0702 (0.7105-1.6120)	0,746
DLCO	0.9726 (0.9421-1.0040)	0,086
FVC	1.0117 (0.9876-1.0363)	0,345
GAP indeks	1.4822 (0.9485-2.3163)	0,084
RDW	1.3443 (1.0539-1.7147)	**0,017**
Monosit	0.4462 (0.1113-1.7880)	0,255
NLR	9.8310 (1.5226-63.4770)	**0,016**
dNLR	0.1178 (0.0215-0.6441)	**0,014**
PLR	1.0025 (0.9942-1.0109)	0,552
MLR	11.0817 (0.89-136.64)	0,061
SII	0.9981 (0.9957-1.0005)	0,119
SIRI	1.1177 (0.5813-2.1491)	0,738
AISI	1.0015 (0.9993-1.0036)	0,182

USOT kullanımı, KAH, RDW, NLR, dNLR diğer karıştırıcı faktörlere göre ayarlama yaptıktan sonra bile ölümle anlamlı şekilde [sırasıyla p ve HR değerleri; (p=0,028, HR=2,21), (p=0,011, HR=2,452), (p=0,017, HR=1,344), (p=0,016, HR=9,83), (p=0,014, HR=0,11)] ilişkili olarak bulundu. Oysa cinsiyet, yaş, BMI, univariate analizde mortaliteyle ilişkili bulunmadı [sırasıyla p değerleri; (p=0,14), (p=0,24), (p=0,27)]. Sigara içme durumu ve GAP indeksi ise multivariate sonrası mortalite ile ilişkili bulunmadı [sırasıyla; (p=0,74), (p=0,084)].

4.2. KORELASYON ANALiZLERİ

Başlangıç periferik kan hücre sayım değerleri ve indeks değerler ile DLCO%, FVC%, 6DYM, GAP indeksi ve GAP evresi arasındaki korelasyonlar Tablo 13 ve Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 13 Başlangıç periferik kan hücre sayımı değerleri ile DLCO(%), FVC(%), 6DYT Yürüme Mesafesi, GAP Indeks ve GAP Evre değerleri arasındaki korelasyon

		DLCO(%)	FVC(%)	6DYM	GAP Index	GAP Evre
WBC 10^9/L	r	-0,213	-0,171	-0,158	0,166	0,188
	p	**0,008**	**0,035**	0,053	**0,039**	**0,019**
RDW %	r	-0,226	-0,221	-0,167	0,223	0,176
	p	**0,005**	**0,007**	**0,041**	**0,006**	**0,029**
Monosit 10^9/L	r	-0,171	-0,154	-0,062	0,098	0,078
	p	**0,035**	0,059	0,452	0,225	0,337
Nötrofil 10^9/L	r	-0,168	-0,165	-0,171	0,203	0,205
	p	**0,038**	**0,043**	**0,036**	**0,012**	**0,011**
Lenfosit 10^9/L	r	-0,012	0,088	0,114	-0,127	-0,074
	p	0,884	0,283	0,163	0,116	0,363
Platelet 10^9/L	r	-0,171	-0,129	-0,122	0,084	0,096
	p	**0,036**	0,113	0,136	0,301	0,238

Tablo 14 İndeks değerleri ile DLCO(%), FVC(%), 6DYT Yürüme Mesafesi, GAP Indeks ve GAP Evre değerleri arasındaki korelasyon

		DLCO(%)	FVC(%)	6DYM	GAP Index	GAP Evre
NLR	r	-0,111	-0,177	-0,180	0,226	0,201
	p	0,175	**0,030**	**0,027**	**0,005**	**0,013**
PLR	r	-0,144	-0,232	-0,196	0,268	0,235
	p	0,076	**0,004**	**0,016**	**0,0008**	**0,003**
MLR	r	-0,062	-0,147	-0,160	0,143	0,109
	p	0,447	0,071	0,051	0,077	0,180
dNLR	r	-0,090	-0,232	-0,132	0,180	0,135
	p	0,269	**0,004**	0,108	**0,026**	0,094
SII	r	-0,145	-0,198	-0,198	0,227	0,214
	p	0,074	**0,015**	**0,015**	**0,005**	**0,008**
SIRI	r	-0,175	-0,261	-0,180	0,245	0,208
	p	**0,031**	**0,001**	**0,028**	**0,002**	**0,010**
AISI	r	-0,176	-0,233	-0,159	0,216	0,184
	p	**0,030**	**0,004**	0,052	**0,007**	**0,023**

Başlangıç FVC ile başlangıç WBC (p=0,035, r=-0,171), RDW (p=0,007, r=-0,221), Nötrofil (p=0,043, r=-0,165), NLR (p= 0,03, r=-0,177), PLR (p= 0,004, r=-0,232), dNLR (p= 0,004, r=-0,232), SII (p=0,015, r=-0,198), SIRI (p=0,001, r=-0,261),

AISI (p=0,004, r=-0,233) arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon olduğu gözlendi.

Başlangıç DLCO ile başlangıç WBC (p=0,008, r= -0,213), RDW (p=0,005, r=-0,226), Monosit (p=0,035, r= -0,171), Nötrofil (p=0,038, r= -0,168), Platelet (p=0,036, r=-0,171), SIRI (p=0,031, r=-0,175) arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon olduğu gözlendi.

Başlangıç 6DYM ile başlangıç RDW (p=0,041 r=-0,167), Nötrofil (p=0,036, r=-0,171), NLR (p=0,027, r=-0,18), PLR (p=0,016, r=-0196), SII (p=0,015, r=-0,198), SIRI (p=0,002, r=-0,18) arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon olduğu gözlendi.

Başlangıçtaki GAP evresi ile başlangıç WBC (p=0,019, r=0,188), RDW (p=0,029, r=0,176), Nötrofil (p=0,011, r=0,205), NLR (p=0,013, r=0,201), PLR (p=0,003, r=0,235), SII (p=0,008, r=0,214), SIRI (p=0,01, r=0,208), AISI (p=0,023, r=0,184) arasında pozitif yönde zayıf korelasyon gözlendi.

4.3. TÜM HASTALARDA YILLARA GÖRE FONKSİYONEL TESTLER İLE PERİFERİK KAN HÜCRE SAYIMI DEĞERLERİ VE İNDEKS DEĞERLERİN DEĞİŞİMİ ARASINDAKİ KORELASYONLAR

FVC, DLCO, 6DYM'indeki değişim ile periferik kan hücre sayımı değerleri ve bunlardan elde edilen indeks değerler arasındaki değişimin korelasyonu incelendi. Çalışmamızda antifibrotik alan hastaların yıllara göre fonksiyonel parametreler ile kan değerlerinin korelasyonları incelendi. Takipten çıkan ve ölen hastalar dolayısıyla izlemdeki hasta sayısı giderek azalmıştır. 1.yıl 89 hasta, 2.yıl 48 hasta, 3.yıl 27 hasta, 4.yıl 9 hasta, 5.yıl 3 hastanın verileri ile korelasyon analizleri yapıldı. Hastaların yıllık değişimlerine göre korelasyon analizleri Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16, Tablo 17, Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 15 Antifibrotik tedavi alan İPF'li hastalarda 1.yıldaki FVC%, DLCO% ve 6 DYM değişimleri ile periferik kan hücre sayımı değerleri ve indeks değerlerdeki değişim arasındaki korelasyonlar

N=89		DLCO%	FVC%	6DYM
WBC 10^9/L	r	-0,051	-0,159	-0,251
	p	0,649	0,151	**0,035**
RDW %	r	-0,157	-0,016	0,164
	p	0,165	0,887	0,175
Monosit 10^9/L	r	-0,064	-0,204	-0,091
	p	0,572	0,064	0,449
Nötrofil 10^9/L	r	-0,042	-0,172	-0,329
	p	0,711	0,121	**0,005**
Lenfosit 10^9/L	r	-0,163	0,050	0,011
	p	0,147	0,657	0,930
Platelet 10^9/L	r	0,025	0,156	0,052
	p	0,825	0,160	0,668
NLR	r	0,053	-0,147	-0,206
	p	0,638	0,185	0,085
dNLR	r	0,109	-0,139	-0,176
	p	0,337	0,212	0,146
PLR	r	0,138	-0,014	-0,030
	p	0,220	0,902	0,801
MLR	r	-0,033	-0,224	-0,093
	p	0,771	**0,043**	0,442
SII	r	0,047	-0,125	-0,191
	p	0,677	0,263	0,114
SIRI	r	-0,081	-0,205	-0,163
	p	0,480	0,067	0,182
AISI	r	-0,061	-0,189	-0,152
	p	0,594	0,092	0,213

Tedavinin 1.yılında FVC%'deki değişim ile MLR'deki değişim arasında negatif yönde zayıf korelasyon gözlendi (p=0,043, r=-0224), 6DYM değişimi ile WBC değişimi (p=0,035, r= -0,251) ve nötrofil sayısı değişimi (p=0,005, r= -0,329) arasında negatif yönlü korelasyon izlendi.

Tablo 16 Antifibrotik tedavi alan İPF'li hastalarda 2.yıldaki FVC%, DLCO% ve 6 DYM değişimleri ile periferik kan hücre sayımı değerleri ve indeks değerlerdeki değişim arasındaki korelasyonlar

N=48		DLCO%	FVC%	6DYM
WBC 10^9/L	r	0,270	-0,132	-0,342
	p	0,088	0,412	0,055
RDW %	r	0,188	-0,033	-0,307
	p	0,240	0,838	0,087
Monosit 10^9/L	r	0,181	-0,059	-0,212
	p	0,258	0,716	0,243
Nötrofil 10^9/L	r	0,223	-0,107	-0,305
	p	0,161	0,505	0,090
Lenfosit 10^9/L	r	-0,066	-0,027	-0,204
	p	0,684	0,869	0,262
Platelet 10^9/L	r	-0,061	-0,107	-0,245
	p	0,703	0,508	0,177
NLR	r	0,186	-0,022	-0,077
	p	0,245	0,893	0,676
dNLR	r	0,081	-0,032	-0,044
	p	0,617	0,846	0,813
PLR	r	-0,036	0,046	0,095
	p	0,824	0,777	0,606
MLR	r	0,171	0,045	-0,090
	p	0,291	0,782	0,625
SII	r	0,113	-0,079	-0,180
	p	0,481	0,626	0,326
SIRI	r	0,299	0,092	-0,155
	p	0,061	0,574	0,397
AISI	r	0,256	0,012	-0,205
	p	0,110	0,942	0,261

Antifibrotik tedavi alan İPF'li hastalarda 2.yıldaki FVC%, DLCO% ve 6 DYM değişimleri ile periferik kan hücre sayımı değerleri ve indeks değerlerdeki değişim arasında korelasyon izlenmedi.

Tablo 17 Antifibrotik tedavi alan İPF'li hastalarda 3.yıldaki FVC%, DLCO% ve 6 DYM değişimleri ile periferik kan hücre sayımı değerleri ve indeks değerlerdeki değişim arasındaki korelasyonlar

N=27		DLCO%	FVC%	6DYM
WBC 10^9/L	r	-0,245	-0,223	-0,144
	p	0,327	0,358	0,594
RDW %	r	-0,041	-0,049	0,061
	p	0,871	0,842	0,822
Monosit 10^9/L	r	-0,286	-0,465	0,009
	p	0,249	**0,047**	0,974
Nötrofil 10^9/L	r	-0,253	-0,205	-0,144
	p	0,310	0,398	0,594
Lenfosit 10^9/L	r	-0,296	-0,223	-0,265
	p	0,232	0,358	0,321
Platelet 10^9/L	r	-0,158	-0,030	0,171
	p	0,530	0,905	0,527
NLR	r	-0,044	-0,090	0,043
	p	0,863	0,716	0,875
dNLR	r	-0,191	-0,003	0,140
	p	0,461	0,993	0,606
PLR	r	0,170	0,102	0,303
	p	0,498	0,678	0,254
MLR	r	-0,017	-0,381	0,402
	p	0,951	0,120	0,123
SII	r	-0,110	-0,147	0,080
	p	0,662	0,546	0,770
SIRI	r	-0,289	-0,321	0,004
	p	0,259	0,194	0,987
AISI	r	-0,321	-0,340	0,050
	p	0,209	0,168	0,854

Antifibrotik tedavi alan İPF'li hastalarda 3.yıldaki FVC% değişimi ile monosit sayısı değişimi arasında negatif yönde anlamlı korelasyon izlendi (p=0,047, r= -0,465). Diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

Tablo 18 Antifibrotik tedavi alan İPF'li hastalarda 4.yıldaki FVC, DLCO ve 6 DYM değişimleri ile periferik kan hücre sayımı değerleri ve indeks değerlerdeki değişim arasındaki korelasyonlar

N=9		DLCO%	FVC%	6DYT Mesafesi
WBC 10^9/L	r	-0,381	-0,191	-0,400
	p	0,360	0,665	0,517
RDW %	r	0,347	-0,144	-0,872
	p	0,399	0,734	0,054
Monosit 10^9/L	r	-0,405	0,143	-0,300
	p	0,327	0,752	0,683
Nötrofil 10^9/L	r	-0,333	0,071	-0,300
	p	0,428	0,882	0,683
Lenfosit 10^9/L	r	-0,167	0,238	-0,200
	p	0,703	0,582	0,783
Platelet 10^9/L	r	0,024	0,238	-0,600
	p	0,977	0,582	0,350
NLR	r	-0,381	-0,238	0,000
	p	0,360	0,582	1,000
dNLR	r	-0,381	-0,238	0,000
	p	0,360	0,582	1,000
PLR	r	0,167	-0,238	0,200
	p	0,703	0,582	0,783
MLR	r	-0,429	-0,214	-0,100
	p	0,299	0,619	0,950
SII	r	-0,238	-0,167	0,000
	p	0,582	0,703	1,000
SIRI	r	-0,357	0,047	-0,100
	p	0,390	0,935	0,950
AISI	r	-0,452	0,071	0,000
	p	0,268	0,882	1,000

Antifibrotik tedavi alan İPF'li hastalarda 4.yıldaki FVC%, DLCO% ve 6 DYM değişimleri ile periferik kan hücre sayımı değerleri ve indeks değerlerdeki değişim arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

Tablo 19 Antifibrotik tedavi alan İPF'li hastalarda 5.yıldaki FVC%, DLCO% ve 6 DYM değişimleri ile periferik kan hücre sayımı değerleri ve indeks değerlerdeki değişim arasındaki korelasyonlar

N=3 hasta		DLCO%	FVC%	6DYT Mesafesi
WBC 10^9/L	r	0,000	0,500	0,500
	p	1,000	1,000	1,000
RDW %	r	-0,800	-1,000	-1,000
	p	0,333	0,333	0,333
Monosit 10^9/L	r	-0,400	1,000	-0,500
	p	0,750	0,333	1,000
Nötrofil 10^9/L	r	0,000	0,500	0,500
	p	1,000	1,000	1,000
Lenfosit 10^9/L	r	-0,800	0,500	-1,000
	p	0,333	1,000	0,333
Platelet 10^9/L	r	-0,600	0,500	-0,500
	p	0,417	1,000	1,000
NLR	r	0,400	0,500	0,500
	p	0,750	1,000	1,000
dNLR	r	0,400	0,500	0,500
	p	0,750	1,000	1,000
PLR	r	-0,400	-0,500	-0,500
	p	0,750	1,000	1,000
MLR	r	0,400	1,000	1,000
	p	0,750	0,333	0,333
SII	r	-0,600	0,500	-0,500
	p	0,417	1,000	1,000
SIRI	r	-0,500	0,500	-1,000
	p	1,000	1,000	1,000
AISI	r	-0,500	0,500	-1,000
	p	1,000	1,000	1,000

Antifibrotik tedavi alan İPF'li hastalarda 5.yıldaki FVC%, DLCO% ve 6 DYM değişimleri ile inflamasyon parametrelerindeki değişim arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

Çalışmamızda nintedanib ve pirfenidon alan hastalar ayrı ayrı değerlendirilerek tedaviye yanıt ve yan etki profillerinin de incelenmesi ve periferik kan hücre sayımı değerleri ve indeks değerler ile ilişkisinin incelenmesi planlandı ancak hasta kohortu çok küçüleceği ve anlamlı sonuçlar çıkmayacağı için bu şekilde gruplandırma yapılamadı.

5. TARTIŞMA

İPF tanı konulduktan sonra ortalama sağkalımı 3-5 yıl olan geri dönüşümsüz akciğer hasarına yol açan kronik fibrozisle seyreden kronik bir akciğer hastalığıdır. Hastalığın prognozunun tahmin edilmesinde FVC, DLCO, 6 DYT ve HRCT'deki fibrozis miktarı kullanılmaktadır.

İPF'de yapılan sağkalım ve prognoz çalışmalarında fonksiyonel parametrelerin hastalığın ağırlığı, seyri ve mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (140). FVC veya DLCO'da %10 düşüşün mortalite göstergesi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (140,165-167). Çalışmamızda da FVC, DLCO ve 6 DYT ve GAP evresinin literatürle uyumlu şekilde sağkalımla ilişkili olduğu bulundu (168). Sağ kalanlarda DLCO, FVC, 6DYM daha yüksek (sırasıyla; p=0,00, p=0,0002, p=0,006), GAP indeks ve 6DYT saturasyon değişimi daha düşüktü (sırasıyla; p=0,00, p=0,00). Fonksiyonel parametrelerin değerlendirmesinde klinik pratikte bazı sorunlar yaşanabilir. Özellikle ağır hastaların ileri yaş ve düşük performans gibi nedenlerle bu testlere yeterince koopere olamamalarından dolayı sağlıklı sonuçlar elde edilemeyebilir. Bu nedenle hastalığın seyrini öngörmede kolay uygulanabilir, basit, ucuz ve yaygın kullanılan testler olması nedeni ile periferik kan hücre sayıları ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. İPF patogenezinde rol oynadığı düşünülen ve FVC ve DLCO ile korele olduğu gösterilen inflamatuar hücre sayısı ve oranlarının hastalık seyri ve sağkalım ile ilişkisi araştırılmıştır. Periferik kan hücre sayımı değerleri ve indeks değerleri daha yüksek olan hastalarda, fonksiyonel parametrelerin ve prognozun daha kötü ve mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (15,17,148). İPF'nin etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte doğuştan ve adaptif bağışıklık hücrelerinin İPF patogenezinde birkaç basamakta yer aldığı bilinmektedir. Nötrofiller, monosit ve makrofajlar fibroziste önemli rol oynar.

Çalışmamızda FVC, DLCO, 6DYM ve hastalığın GAP evresi ile periferik kan hücre sayımı değerleri ve indeks değerler arasında önemli korelasyonlar saptandı. WBC ile DLCO, FVC arasında negatif (sırasıyla p=0,008, r=-0,214 ve p=0,035, r=-0,171), GAP evresi ile pozitif korelasyon saptandı (p=0,019, r=0,188). Lökosit sayısının artışının hastalığa bağlı inflamasyonu yansıttığı ve artan lökosit sayısının fonksiyonel kayıpla ilişkili olduğu düşünüldü. ABD ve ülkemizden toplanan

hastalarla yapılan çok merkezli bir çalışmada WBC ile sağkalım ve FVC, DLCO arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastalar medyan değerine göre WBC<9, WBC≥9 olarak 2 gruba ayrılmış ve ortalama sağkalım süreleri sırasıyla 50,5 ay ve 32,4 ay olarak bulunmuştur. Artmış lökosit sayısı olan grupta ölüm riskinin 1,85 kat arttığı saptanmıştır (p=0,0001). WBC ile FVC ve DLCO arasında zayıf bir negatif korelasyon, GAP evresi ile pozitif yönde ilişki olduğu bildirilmiştir (169). Bizim çalışmamızda WBC ile mortalite arasında ilişki saptanmadı ancak bu çalışmayla uyumlu şekilde hastalık ciddiyeti ile anlamlı ilişkiler saptandı. Lökosit sayısı inflamatuar hücrelerin toplamını göstermektedir bu nedenler inflamasyonla ilişkili olmakla beraber hastalığın seyri ve mortaliteyi göstermede yeterli bilgi sağlayamayabilir.

Çalışmaların çoğunda lökosit sayısından ziyade inflamasyonda direkt rolü olduğu gösterilen monosit ve nötrofil sayıları ve oranları kullanılmıştır. Nötrofiller mikroorganizmaları bağlayan kromatin ve granül proteinlerden oluşan nötrofil hücre dışı tuzakların (neuthrophil extracellular traps-NET) bir parçasıdır ve hem kardiyak hem de pulmoner fibrozda önemlidir (170,171). İPF patogenezinde nötrofillerin ana ürünlerinden biri olan nötrofil elastaz (NE) hem antifibrotik hem de profibrotik özelliklere sahiptir. NE fibroblastların çoğalmasını, miyofibroblast farklılaşmasını ve TGF-β aktivasyonunu sağlayarak fibrosizin artmasını sağlar (20). Çalışmamızda nötrofil için 5,26'nın üzerinde (p=0,037) değeri olan hastaların sağkalımlarının anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gözlendi. Nötrofil sayısı ile FVC, DLCO, 6DYM arasında negatif korelasyon (sırasıyla; [p=0,0425, r=-0,1653], [p=0,038, r= -0,168], [p=0,036, r=-0,171]), GAP evresi ile pozitif korelasyon izlendi (p=0,012, r=0,203). Bu da periferik kanda bakılan nötrofil sayısının hastalığın klinik sonuçlarını, seyrini ve mortaliteyi gösterebileceğini düşündürmektedir. Literatürde BAL sıvısında nötrofil yüzdesinin mortalite ile ilişkisi hakkında çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada artmış nötrofil yüzdesinin erken mortalitenin önemli bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (69). Veeraraghavan ve arkadaşları ise BAL sıvısı nötrofil yüzdesi ile sağkalım arasında ilişki saptanmadığını bildirmiştir (172). Başka bir çalışmada BAL nötrofil ve lenfosit sayılarının aktif sigara içicilerinde mortaliteyi öngördüğü ancak hiç sigara içmemişlerde ve sigarayı bırakmış olanlarda böyle bir ilişki olmadığı bulunmuştur (173). Bunun aksine, diğer bir çalışmada sigarayla mortalite arasında

böyle bir ilişki saptanmamıştır (69). Çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi, heterojen hasta grubuna bağlı olabilir. Sigara içimi, enfeksiyonlar, steroid kullanımı gibi faktörler BAL hücre sayısı oranlarında değişikliğe neden olabilir. Literatürdeki çalışmalarda periferik kanda nötrofil ile hastalık prognozu ve mortalite ilişkisine bakılmamış NLR'ye bakılmıştır.

Çalışmamızda monosit sayısı ile fonksiyonel parametrelerden sadece DLCO arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi (p=0,035, r=-0,171). Univariate analizde monosit sayısı mortalite ile ilişki bulundu ancak multivariate analizde bu ilişki gösterilemedi. Çalışmamızdaki medyan monosit değeri 0,57 olup önceki çalışmalardaki cut-off değerine benzer olmasına rağmen mortaliteyle ilişki gösterilememesi literatürdeki çalışmalara göre hasta sayısının daha az olmasına bağlı olabilir. Literatürde cut-off değeri bazı çalışmalarda 0,6 bazılarında ise 0,95 alınmıştır. 2067 hastanın incelendiği bir çalışmada monosit sayısı ile İPF prognozu arasındaki ilişki incelenmiş ve monosit sayısı ≥0,95 olanlarda ≤0,95 olanlara göre sağkalım daha kısa, hastalık progresyonu daha fazla, tüm nedenlere bağlı hastane yatışı ve ölüm riski daha fazla bulunmuştur. Aynı çalışmada antifibrotik tedavi sonrası monosit değişimi de incelenmiş ancak 1 yıllık tedavi sonrası anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu da tedaviye yanıtta monositin bir biyobelirteç olarak kullanılamayacağı şeklinde yorumlanmıştır (174). İPF, hipertrofik kardiyomiyopati, sistemik skleroz, miyelofibrozlu hastalarla yapılan diğer bir çalışmada ise tanı sırasında monosit sayısı≥0,95 olan İPF'li hastalarda prognozun daha kötü, akciğer transplantasyonuna kadar geçen sürenin daha kısa ve mortalitenin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Monosit sayısının zaman içinde değişimine bakılmış ancak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Aynı çalışmada sistemik skleroz, miyelofibroz ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi diğer fibrotik hastalıklarda da monosit sayısı ile hayatta kalma süresi ilişkilendirilmiştir ve bu da monositlerin bu hastalıkların patogenezinde de etkili olabileceğini düşündürmüştür (175). Nötropeni yapmadan monosit sayısını azaltan klinik olarak onaylanmış bir ilaç yoktur ancak monosit sayısı normal aralıkta olan İPF'li hastaların sağkalımı daha uzun bulunmuştur. Bu nedenle monositlerin seçici olarak azaltılması İPF'de yeni bir tedavi yöntemi olabilir. Yapılan başka bir çok merkezli çalışmada hastalar iki ayrı kohort olarak incelenmiş, hastaların medyan monosit sayısı 0,6 bulunmuştur. Bir kohortta monosit sayısı ile tüm nedenlere bağlı

ölüm arasında ilişki bulunmuş ancak diğer kohortta bu sonuç doğrulanamamıştır. Ancak çalışma popülasyonunun toplu analizinde monosit sayısı≥0,95 olanlarda tüm nedenlere bağlı ölümde artış izlenmiştir. Ayrıca yüksek monosit sayısı ile hastalık progresyonu arasında ilişki saptanmamıştır. 1 yıllık antifibrotik tedavi sonrası monosit sayısında da anlamlı değişiklik izlenmemiştir (16). İPF patogenezinde monositlerin kemik iliğinden hasarlı akciğere göç ederek fibrotik makrofajlara dönüştüğü ve monositlerdeki artışın fibrozisin ilerlemesi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (20). Bu fibrozis modeliyle uyumlu olarak monositlerin tükenmesinin bleomisin kaynaklı akciğer fibrozisi fare modelinde fibrozisi önemli derecede azalttığı görülmüştür (176). Kolayca ölçülen bu biyobelirtçeler İPF tedavisine yaklaşımda bize kolaylıklar sağlayabilir. Daha kötü prognoza sahip hastaları belirlememize ek olarak İAH'ının akut alevlenmelerinin belirlenmesinde, antifibrotik tedavinin başlatılmasında bize rehberlik edebilir (16,174,177).

Monositler makrofajların dolaşımdaki öncüleridir. Monositler fibroz oluşumunu hem miyofibroblast üretimini tetikleyen proinflamatuar sitokinler (IFN-a, MIB-a [CCL3] ve MIP-1β,[CCL4]) üreterek hem de progenitör fibrositler olarak görev yaparak teşvik ederler (20). Makrofajlar doku onarımı ve bağışıklıkta merkezi bir rol oynar. M1 makrofajlar proinflamatuar özellikler gösterir. M2 makrofajlar ise antiinflamatuar ve profibrotik özellikler gösterir. Fibrotik akciğerlerde M2 makrofajların arttığı görülmüştür. M2 makrofajlar TGF-β, VEGF, FGF gibi çeşitli büyüme faktörleri salgılar. M2 makrofajlar hücre dışı matriks üretimi ve kollajen sentezine katkıda bulunurlar. Ayrıca fibroblast aktivasyonunda görev alan CCL-18 üretimini sağlar. İPF alevlenmelerinde BAL sıvısında CCL18 konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (65).

Çalışmamızda medyan RDW değeri 13,6 bulundu ve önceki çalışmalarda bulunan değerlerle uyumlu olarak izlendi (178,179). 13,6'nın üzerinde (p=0,0005) RDW değerinin sağkalımı öngörmede bağımsız olarak etkili bir faktör olduğu bulundu. 319 hasta ile yapılan bir çalışmada medyan RDW değeri 14,1 bulunmuş, hastalar medyan RDW değerine göre <13, 13-14,9, 15-16,9 ve> 17 olarak 4 gruba ayrılmış grupların medyan yaşam süresinin sırasıyla 55,1, 41,6, 19,2 ve 14,8 ay

ve RDW değeri sağkalımla ters orantılı olarak bulunmuştur. Bu hastaların 103'üne sağ kalp kateterizasyonu yapılmış, yüksek RDW grubunda ortalama pulmoner arter basıncı daha yüksek bulunmuştur. Bu da RDW'nin altta yatan pulmoner hipertansiyonu gösterebileceğini ve bu gruptaki yüksek mortaliteyi açıklayabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca seri RDW takibi yapılan 198 hasta aylık RDW değişimine göre ≤0,01/mo ve >0,01/mo olarak iki gruba ayrılmış ve hastaların sırasıyla medyan sağkalım süreleri 43 ay ve 23,9 ay olarak bulunmuş, aylık RDW değişimi daha fazla olanlarda sağkalımın daha kötü olduğu belirtilmiştir (178). Bizim çalışmamızda ise başlangıç RDW ve fonksiyonel parametreler arasında anlamlı korelasyon saptandı ancak yıllık değişimler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada kombine pulmoner fibroziz amfizem (CPFE) ve İPF hastaları karşılaştırılmış ve CPFE grubunda RDW değeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,028). CPFE grubunda medyan RDW değeri %16,8, İPF grubunda medyan RDW değeri %15,3 olarak saptanmıştır. RDW ile SPAP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. RDW'nin DLCO ve 6 DYM ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır, FVC ile ilişki saptanmamıştır. RDW değeri ölen hastalarda yaşayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (medyan;18,4'e 15,2, p=0,016) (180). Bizim çalışmamızda da ölen hastalarda yaşayan hastalara göre ortalama RDW değeri daha fazla bulundu (14,11±1,64'e karşı 13,59±1,1 [p=0,028]).

RDW ile İPF mortalitesi arasındaki ilişkinin patofizyolojisi şu anda net olarak bilinmemektedir. Daha yüksek RDW değerleri hipoksemi ile ilişkili bulunmuştur. PaO2'deki düşüş eritropoezi uyarır ve bu da red blood cell (RBC) boyut dağılımında bir değişikliğe sebep olur ve RDW artar (181). Doku hipoksisi eritrosit döngüsünü bozan, anizositoza ve RDW düzeylerinde artışa yol açan inflamatuar yanıt ve oksidatif stresi tetikler. Her ne kadar kronik ve derin hipoksemisi olan hastalar kolaylıkla tespit edilebilse de aralıklı hipokseminin tespit edilmesi rutin muayenede mümkün olmayabilir. RDW aralıklı hipoksemisi olan kötü prognozlu hastalarda arttığı için sağkalımı tahmin etmemizi sağlıyor olabilir. Ayrıca RDW'nin genel popülasyonda da mortalite ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (182).Çalışmamızda komorbiditelere göre düzeltme yaptıktan sonra da RDW ile İPF mortalitesi ilişkili bulunmuştur. Bu da RDW'nin İPF'de mortaliteyi göstermede bağımsız bir faktör olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Yunanistan'da yapılan çok merkezli çalışmada hastalar medyan değerine göre RDW≥14,1 ve RDW<14,1 olarak iki gruba ayrılmış ve daha yüksek RDW değeri olan hastalarda daha düşük FVC ve DLCO değerleri olduğu saptanmıştır. Ancak RDW ve mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. 1 yıllık antifibrotik tedavi sonrası RDW sayısında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. RDW ile mortalite arasında ilişki saptanmamış ancak yüksek RDW sayısı ile hastalık progresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (16). Bizim çalışmamızda da RDW ile FVC, DLCO, 6DYM arasında [sırasıyla (p=0,007, r=-0,221), (p=0,005, r=-0,226), (p=0,041, r=-0,167) negatif yönde zayıf korelasyon, GAP indeks arasında (p=0,029, r=0,176) pozitif yönde zayıf korelasyon izlendi. RDW ve hastalık ciddiyeti arasındaki bu ilişki RDW'nin daha ciddi seyreden hastalardaki aralıklı hipoksemi nedeniyle artışından kaynaklanabilir. Ayrıca çeşitli çalışmalar RDW ile sağ ventrikül disfonksiyonu ve PHT arasında ilişki olduğunu göstermiştir (178,183). İPF'li hastalarda PHT ve KKY gelişimi mortalite için önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle mortaliteyi öngörmede RDW faydalı bilgiler sağlayabilir. Ayrıca RDW İPF'de sağkalımı etkileyebilecek KAH gibi komorbid durumların göstergesi de olabilir (184-186). Yüksek RDW sayısının İPF'lilerde tüm nedenlere bağlı ölümlerle de anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (187).

İnflamasyonun patofizyolojisinde nötrofil ve trombosit sayısında artış ile birlikte lenfosit sayısında düşüş vardır. Bu nedenle inflamatuar hücre sayısı oranlarının inflamasyonu daha iyi yansıtacağı düşünülmüştür. Literatürde NLR, MLR ve PLR diyabet, KAH, böbrek yetmezliği, bronşektazi ve KOAH gibi kronik inflamasyonun olduğu hastalıklarda prognostik faktörler olarak çalışılmıştır. Daha yüksek NLR, PLR, MLR değerleri kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (188-191). Yine sjögren hastalarında da RDW ve NLR ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir (192). İnflamatuar hücre oranları için belirlenmiş cut-off değerleri yoktur, çalışmalarda farklı değerler kullanılmıştır (193). İnterstisyel akciğer hastalıklarından BDH-İAH ile İPF gruplarında ortalama NLR değeri İPF'de 2,84±1,24 BDH-İAH'de 2,80±1,08 olup, benzer bulunmuş, ancak sağlıklı kontrollere göre NLR değeri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,003) (194). Ülkemizde yapılan

çalışmalarda İPF'de medyan NLR değeri 2,39±1,1 bulunmuştur (195,196). Çalışmamızda medyan NLR değeri 2,2 olup ülkemizdeki sonuçlarla benzer ancak diğer ülkelerde yapılan çalışmalara göre daha düşük bulundu. Bunun sebebi popülasyonlar arasındaki genetik farklılıklar olabilir.

Çalışmamızda tanı esnasında NLR ile FVC, 6DYM arasında negatif ([p=0,030, r=-0,177], [p=0,027, r=-0,18]) ve GAP indeksi arasında pozitif korelasyon izlendi (p=0,005, r=0,226). PLR ile FVC ve 6 DYM arasında negatif ([p=0,004, r=-0,232], [p=0,016, r=-0,196]) ve GAP evresi arasında pozitif korelasyon izlendi (p=0,003, r=0,235). MLR ile hastalık ağırlığı arasında korelasyon izlenmedi. dNLR ile FVC arasında negatif (p=0,004, r=-0,232), GAP indeks arasında (p=0,026, r=0,18) pozitif korelasyon izlendi. Daha önce çeşitli çalışmalarda İPF'de inflamatuar hücre oranlarının hastalığın seyri ile ilişkisi çalışılmıştır. BAL' da NLR'nin yüksek olmasıyla FVC arasında zıt ilişki olduğu gösterilmiştir (197). Tanı sırasında daha yüksek NLR ve PLR değerleri olan hastalarda daha fazla ölüm ve fonksiyonel parametrelerde daha fazla düşüş izlendiği bildirilmiştir. NLR ve PLR'deki yıllık değişim ile klinik sonuçlar (mortalite, solunumsal nedenlerle hastane yatışı, akciğer fonksiyonları ve egzersiz kapasitesinde azalma) arasındaki ilişki araştırılmış, yıllık takipte NLR ve PLR'de daha fazla artış olan hastalarda daha kötü klinik sonuçlar gözlenmiştir. Ek olarak bu çalışmada NLR ve PLR için referans değerler de belirlenmiştir (sırasıyla 6,4 ve 250,5) (147). NLR, PLR, MHR (monocyte-high density lipoprotein ratio) ile mortalite arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, ölümden önceki NLR'nin ilk başvurudakinden anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (21,52 ± 13,48'e karşı 15,17 ± 16,96, p =0,014). NLR, PLR, MHR ile PaO2/FİO2 oranı arasındaki korelasyon incelenmiş ve NLR, PLR ile PaO2/FiO2 ile negatif ilişkili saptanmış, MHR ile ilişki saptanmamıştır. Mortaliteyi öngörmede NLR daha değerli bir biyobelirteç olarak bulunmuştur (17). Çalışmamızda ilk başvuru sırasındaki NLR, PLR ve MLR yaşayan ve ölen hastalarda benzer iken, dNLR ölen hastalarda daha yüksekti (p=0,033). PLR ve MLR ile mortalite arasında univariate analizde ilişki saptandı ancak multivariate analizde ilişki saptanmadı. NLR (p=0,016) ve dNLR (p=0,014) ile mortaliteyi öngörmede bağımsız bir risk faktörü olduğu saptandı. İPF'de tanı sırasındaki dNLR ve NLR'nin mortaliteyi öngörmede diğer inflamatuar hücre oranlarından daha değerli olabileceği düşünüldü. Bunun nedeni İPF'deki inflamasyonda nötrofillerin diğer inflamatuar hücrelere göre daha etkin bir rol

oynamasıyla ilişkili olabilir. İnflamasyon ve mortalite arasında nedensel bir ilişki mi olduğu yoksa inflamasyonun erken ölüme neden olan altta yatan bir hastalığın belirtisi mi olduğu hala belirsizdir. Ayrıca inflamasyon belirteçlerinin yaşla birlikte arttığı da bilinmektedir (198). Bu nedenle İPF'de NLR ve dNLR ile ilgili çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kombine indekslerin, sistemik inflamasyonda görevli birden fazla kan hücresini içermesi nedeniyle kronik inflamasyonu daha iyi yansıtacağı düşünülmektedir. Sistemik inflamasyon sırasında nötrofillerin uyarılması, hem nötrofil sayısını arttırır hem de trombosit üretimini uyaran IL-1α gibi çeşitli mediatörlerin salınımını sağlar (199). Patofizyolojik olarak nötrofil ve trombosit sayısında artış ve lenfosit sayısında düşme olur (194). Ayrıca inflamasyon sırasında monosit sayısında da artış olduğu gösterilmiştir (200). Bu nedenle birkaç hücre tipi hesaba katıldığı için kombine indekslerin diğer indekslerden daha iyi performans göstereceği düşünülmüştür. Ancak yayınlarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur ve kombine indekslerin diğer indekslerden daha faydalı olduğu kanıtlanamamıştır (15,148). SII indeksi şimdiye kadar neoplazi riski açısından değerlendirilmiştir ancak İPF ile ilgili çalışmalar çok yeni ve az sayıdadır (193). BDH-İAH ile İPF gruplarında ortalama SII değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (sırasıyla 671,55 ±365,73 ve 619,37 ±329,51). Ayrıca SII İPF grubunda hayatta kalanlarda ortalama 645,88±354,55 ölen hastalarda ise ortalama 539,83 ±248,88 olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (194). Bizim çalışmamızda medyan SII değeri 506,81 bulundu. SII değeri ölen hastalarda 820,97±792,87, yaşayanlarda 601,16±415,71 anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,343).

Zinelli ve arkadaşlarının 73 İPF'li hasta ve 62 sağlıklı kontrolle yaptığı bir çalışmada NLR, dNLR, LMR, SIRI ve AISI'nin İPF varlığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca inflamasyon indeksleri ile FEV1, FVC ve DLCO %'leri arasındaki korelasyon incelenmiş ve inflamasyon indeksleri ile fonksiyonel parametreler arasında anlamlı ilişkiler izlenmiştir. Bu da inflamasyon indekslerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (15). Başka bir çalışmada AISI≥434 olan hastalarda FEV1 ve FVC %'leri ile 6DYM daha düşük olduğu bulunmuştur. İndeks değerler ile fonksiyonel parametreler arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır (148). Çalışmamızda SII ile FVC, 6DYM arasında negatif, GAP

indeksi arasında pozitif korelasyon izlendi (p<0,05). SIRI ile DLCO, FVC, 6DYM arasında negatif korelasyon, GAP indeksle pozitif korelasyon izlendi (p<0,05). AISI ile DLCO ve FVC arasında negatif korelasyon, GAP indeks ile pozitif korelasyon izlendi (p<0,05). Ancak önceki çalışmalardan farklı olarak indeks değerler ile mortalite arasında anlamlı ilişki izlenmedi (15,17,148). Bunun nedeni çalışmamızın retrospektif olmasından kaynaklanan tespit edemediğimiz steroid kullanımı, araya giren enfeksiyonlar veya alevlenme gibi durumların kan sonuçlarını etkilemiş olması olabilir.

İPF'de beklenen yaşam süresinin kısa olması nedeni ile uzun süreli takip ile ilgili veriler azdır. Hastalığın seyrini değerlendirmede inflamatuar hücre sayıları ve oranlarının düzeyindeki değişimleri araştıran çalışma sayısı kıstlıdır. Kısa süreli (12 ay) takipte periferik kan hücre sayıları ve oranları ile ilgili çalışmalar mevcuttur. ASCEND ve CAPACITY çalışmasındaki veriler kullanılarak yapılan 12 aylık bir çalışmada NLR ve PLR değişiklikleri ile klinik sonuçlar (mortalite, solunumsal hastane yatışı, akciğer fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi) arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Hastalar 12 aylık medyan NLR ve PLR değişikliklerine göre çeyreklere ayrılmış ve en fazla değişiklik olan grupta daha kötü klinik sonuçlar izlenmiştir. Ayrıca antifibrotik tedavi alanlarda FVC, DLCO, 6 DYM değişimi ile periferik kan hücre sayımı değerleri ve inflamasyon indekslerindeki değişim arasındaki korelasyon incelenmiştir (147). Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla literatürde fonksiyonel parametrelerdeki değişim ile indeks değerlerdeki değişimin korelasyonunu inceleyen ilk çalışmadır. Daha önce KL-6, MMP-7, SP-D, CA19-9, CA- 125 ve periostinle benzer çalışmalar yapılmıştır (201,202). Bu inflamatuar markerların bakılması hem pahalı hem de rutin kullanımı da mümkün olmayabilir. Çalışmamızda 1.yılda WBC ve nötrofilin değişimi ile 6DYM değişimi, MLR değişimi ile FVC değişimi ilişkili bulundu. 3. yılda sadece monosit değişimi FVC değişimi ile ilişkili bulundu. Diğer yıllarda değişimler arasında korelasyon saptanmadı. Çalışmamızda hastaların ortalama takip süresi 30 ay olup hastaların %44'ü takip sırasında öldü ve ölen hastaların tanı sonrası yaşam süresi 20 aydı. Buna göre 2 yıldan fazla takip edilen hasta sayısı çok azdı. Bu nedenle sağlıklı bir değerlendirme yapılamamış olabilir. Bu konuda daha çok hasta ile yapılan çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda hastaların 1.yıl WBC (p=0,035, r=-0,251) ve nötrofil (p=0,005, r=- 0,329) sayısı değişimi ile 1.yıl 6 DYM değişimi arasında negatif yönde korelasyon izlendi. 1.yıl MLR değişimi ile FVC değişimi arasında (p=0,043, r=-0,224) negatif ilişki izlendi. 3.yıl monosit sayısı değişimi ile FVC değişimi (p=0,046, r=-0,465) arasında zıt yönde korelasyon izlendi. Ancak bu ilişkilerin devam eden yıllarda tutarlı bir şekilde devam etmediği görüldü. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanmayı hedeflediğimiz inflamasyon parametrelerinin tedavi takibi için uygun olmadığı sonucuna vardık. Ancak çalışmamızda hastaların büyük bir kısmının 3. yılda vefat etmesi nedeniyle sonuçlarımız yanıltıcı çıkmış olabilir.

Merkezimiz interstisiyel akciğer hastalıkları konusunda deneyimli olması nedeniyle, ipf prevelansı düşük olmasına rağmen vaka sayımız yüksektir. Bu da çalışmamızın güçlü bir yönüdür. Çalışmamızın kısıtlılıkları, tek merkezli çalışma olması, retrospektif çalışma tasarımı, uzun süreli takipte mortalitenin yüksek olması sebebiyle hasta sayısının giderek azalması ve fonksiyonel parametrelerdeki değişimlerde uzun dönemde sağlıklı bir değerlendirme yapılamamış olmasıdır.

Hemogram parametreleri enfeksiyon, steroid kulanımı, pulmoner emboli gibi inflamatuar durumlardan kolayca etkilenebilmekte ve günler içinde bile değişkenlik gösterebilmektedir. Çalışmamızda akut enfeksiyon, PTE ve steroid kullanımı durumlarında en az 3 ay sonraki kan değerleri kaydedildi. Çalışmamızda kan parametrelerindeki yıllık değişiklikler incelenmiş olup daha sık değerlendirme yapılamamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Ancak tanı sırasındaki kan değerlerinin de prognostik önemi olduğu görüldü.

6. SONUÇ

Periferik kan hücre sayımı değerleri ve indeks değerler ile hastalık ciddiyeti arasında anlamlı ilişkiler saptadık. RDW 13,6 ve nötrofil sayısı 5,26'dan yüksek olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu bulundu. RDW, NLR ve dNLR karıştırıcı faktörlere göre ayarlama yapıldıktan sonra bile mortaliteyle anlamlı şekilde ilişkili bulundu. Başlangıç periferik kan hücre sayımı değerlerinden lökosit, RDW, monosit ve nötrofil ile, kan hücre sayımı oranlarından NLR, PLR, dNLR ile, indeks değerlerden SII, SIRI, AISI ile bazı fonksiyonel parametreler (FVC%, DLCO%, 6 DYM, GAP evresi) arasında anlamlı korelasyonlar izlendi. Ancak hastalığın takibinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan FVC, DLCO, 6 DYT'lerindeki yıllık değişim ile kan hücre sayımı değerleri ve indeks değerlerdeki yıllık değişim arasında anlamlı korelasyonlar izlenmedi. İPF'de tanı sırasındaki periferik kan hücre sayımı değerleri ve indeks değerlerin hastalık ağırlığını ve mortalite riskini gösterebileceğini ancak İPF'li hastalarda takipte biyobelirteçler olarak kullanılmaları konusunda ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaları için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

Çalışmamızın sonuçlarına göre;

- İPF'li hastalarda daha yüksek RDW, nötrofil, NLR ve dNLR değerleri olanlarda mortalitenin daha yüksek olduğunu,
- Tanı anındaki periferik kan hücre sayımı değerleri ve indeks değerlerin fonksiyonel parametrelerle korele olduğunu ve hastalık ağırlığı ile ilişkili olduğunu,
- Ancak hem hastalık prognozu hem de mortalite göstergesi olarak periferik kan hücre sayımı ve indeks değerlerin cut-off değerleri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu,
- Bu parametrelerin tedavi yanıtını değerlendirmede biyobelirteç olarak kullanımlarıyla ilgili daha geniş popülasyonlarla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

7. KAYNAKLAR

1. Demedts M, Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. European Respiratory Journal. 2002;19(5):794–6.

2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(6):733–48.

3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(6):788–824.

4. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018 ;198(5):e44– 68.

5. Fell CD, Martinez FJ, Liu LX, Murray S, Han MK, Kazerooni EA, et al. Clinical Predictors of a Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(8):832–7.

6. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. Lancet Respir Med. ;2(7):566-72.

7. Esposito DB, Lanes S, Donneyong M, Holick CN, Lasky JA, Lederer D, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in United States Automated Claims. Incidence, Prevalence, and Algorithm Validation. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(10):1200–7.

8. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1997 ;155(1):242-8.

9. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. Ann Occup Hyg. 2005;49(3):259–65.

10. Allen RJ, Stockwell A, Oldham JM, Guillen-Guio B, Schwartz DA, Maher TM, et al. Genome-wide association study across five cohorts identifies five novel loci associated with idiopathic pulmonary fibrosis. Thorax. 2022 ;77(8):829–33.

11. Bédard Méthot D, Leblanc É, Lacasse Y. Meta-analysis of Gastroesophageal Reflux Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest. 2019;155(1):33–43.

12. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. Am J Respir Crit Care Med.2003;168(5):531–7.

13. King TE, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(7):1171–81.

14. Tran T, Šterclová M, Mogulkoc N, Lewandowska K, Müller V, Hájková M, et al. The European MultiPartner IPF registry (EMPIRE): validating long-term prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res. 2020;21(1):11.

15. Zinellu A, Paliogiannis P, Sotgiu E, Mellino S, Mangoni AA, Zinellu E, et al. Blood cell count derived inflammation indexes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Lung. 2020;198:821–7.

16. Karampitsakos T, Torrisi S, Antoniou K, Manali E, Korbila I, Papaioannou O, et al. Increased monocyte count and red cell distribution width as prognostic biomarkers in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Respir Res. 2021;22(1):140.

17. Chen Y, Cai J, Zhang M, Yan X. Prognostic role of NLR, PLR and MHR in

patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Frontiers in Immunology.2022;13.

18. Desai O, Winkler J, Minasyan M, Herzog EL. The Role of Immune and Inflammatory Cells in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Front Med. 2018 ;5:43.

19. Wuyts WA, Agostini C, Antoniou KM, Bouros D, Chambers RC, Cottin V. Et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. Eur Respir J. 2012;41(5):1207-18.

20. Heukels P, Moor CC, Von Der Thüsen JH, Wijsenbeek MS, Kool M. Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment. Respiratory Medicine. 2019;147:79–91.

21. Ocal N, Dogan D, Ocal R, Tozkoparan E, Deniz O, Ucar E, et al. Effects of radiological extent on neutrophil/ lymphocyte ratio in pulmonary sarcoidosis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(4):709-14.

22. El-Gazzar AG, Kamel MH, Elbahnasy OKM, El-Naggar MES. Prognostic value of platelet and neutrophil to lymphocyte ratio in COPD patients. Expert Review of Respiratory Medicine. 2020;14(1):111–6.

23. MA, Haiman, et al. Using inflammatory index to distinguish asthma, asthma-COPD overlap and COPD: A retrospective observational study. *Frontiers in Medicine*, 2022, 9: 1045503.

24. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, Stidley CA, Hunt WC, Colby TV, Waldron JA. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. Collaborating Centers. Am J Epidemiol. 2000;152(4):307-15.

25. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(2 Pt 1):646–64.

26. Ley B, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical

Epidemiology. 2013 ;5:483–92.

27. Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, Kaarteenaho R, Myllärniemi M. Idiopathic pulmonary fibrosis - a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. BMC Pulmonary Medicine. 2013;13(1):53.

28. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. The Clinical Respiratory Journal. 2014 ;8(1):55–62.

29. Zheng Q, Cox IA, Campbell JA, Xia Q, Otahal P, De Graaff B, et al. Mortality and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. ERJ Open Res. 2022 ;8(1):00591–2021.

30. Naik PK, Moore BB. Viral infection and aging as cofactors for the development of pulmonary fibrosis. Expert Rev Respir Med. 2010;4(6):759–71.

31. Marshall RP, McAnulty RJ, Laurent GJ. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: is there a fibrosis gene? Int J Biochem Cell Biol. 1997 ;(1):107–20.

32. Abramson MJ, Murambadoro T, Alif SM, Benke GP, Dharmage SC, Glaspole I, et al. ; Australian IPF Registry. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Australia: case-control study. Thorax. 2020;75(10):864-869.

33. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. The Lancet. 1996;347(8997):284–9.

34. Gustafson T, Dahlman-Höglund A, Nilsson K, Ström K, Tornling G, Torén K. Occupational exposure and severe pulmonary fibrosis. Respir Med. 2007;101(10):2207–12.

35. Taskar VS, Coultas DB. Is Idiopathic Pulmonary Fibrosis an Environmental Disease? Proc Am Thorac Soc.2006 ;3(4):293–8.

36. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. European Respiratory Journal. 2001 ;17(1):122–32.

37. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med.1997 ;155(1):242–8.

38. Selman M, Rojas M, Mora A, Pardo A. Aging and Interstitial Lung Diseases: Unraveling an Old Forgotten Player in the Pathogenesis of Lung Fibrosis. Semin Respir Crit Care Med. 2010;31(05):607–17.

39. MacNee W. Pulmonary and Systemic Oxidant/Antioxidant Imbalance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proc Am Thorac Soc. 2005;2(1):50–60.

40. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. Eur Respir J. 2005;26(4):586–93.

41. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, Abbritti M, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2013 ;144(1):234–40.

42. Irving WL, Day S, Johnston IDA. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Hepatitis C Virus Infection. Am Rev Respir Dis. 1993;148(6_pt_1):1683–4.

43. Kelly BG, Lok SS, Hasleton PS, Egan JJ, Stewart JP. A Rearranged Form of Epstein–Barr Virus DNA Is Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(4):510–3.

44. Gribbin J, Hubbard R, Smith C. Role of diabetes mellitus and gastro-oesophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis. Respiratory Medicine. 2009;103(6):927–31.

45. Jeganathan N, Miot C, Sathananthan A, Sathananthan M. The association of pulmonary fibrosis with diabetes mellitus. ERJ Open Res. 2020 ;6(4):00237–2020.

46. Hyldgaard C, Hilberg O, Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? Respir Med. 2014;108(4):647–53.

47. Tobin RW, Pope CE 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(6):1804-8.

48. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2006;(1):136–42.

49. Armanios MY, Chen JJL, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2007;356(13):1317–26.

50. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. European Respiratory Journal. 2016 ;48(6):1710–20.

51. Borie R, Tabèze L, Thabut G, Nunes H, Cottin V, Marchand-Adam S, et al. Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. European Respiratory Journal. 2016;48(6):1721–31.

52. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, Chin KM, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(7):729–37.

53. Allen RJ, Porte J, Braybrooke R, Flores C, Fingerlin TE, Oldham JM, et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. Lancet Respir Med. 2017;5(11):869–80.

54. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, Cronkhite JT, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. Am J Hum Genet. 2009;84(1):52–9.

55. van Moorsel CHM, van Oosterhout MFM, Barlo NP, de Jong PA, van der Vis JJ, Ruven HJT, et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a dutch cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(11):1419–25.

56. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2011;364(16):1503–12.

57. Yang IV, Schwartz DA. Epigenetics of idiopathic pulmonary fibrosis. Transl Res. 2015 ;165(1):48–60.

58. Thannickal VJ, Loyd JE. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(7):663–5.

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

60. Okumuş NG, Bingöl Z. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) ve Progresif Pulmoner Fibrozis (PPF) Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2023.

61. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2014;9(1):157–79.

62. Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. Immunity. 2016;44(3):450–62.

63. Reynolds HY, Fulmer JD, Kazmierowski JA, Roberts WC, Frank MM, Crystal RG. Analysis of cellular and protein content of broncho-alveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. J Clin Invest. 1977;59(1):165–75.

64. Pechkovsky DV, Prasse A, Kollert F, Engel KMY, Dentler J, Luttmann W, et al. Alternatively activated alveolar macrophages in pulmonary fibrosis—mediator

production and intracellular signal transduction. Clinical Immunology. 2010;137(1):89–101.

65. Sc, Jonashupp JC. et al. Macrophage activation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *PloS one*, 2015, 10.1: e0116775.

66. Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA. The Multifaceted Functions of Neutrophils. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2014;9(1):181–218.

67. Ashitani J ichi, Mukae H, Taniguchi H, Ihi T, Kadota J ichi, Kohno S, et al. Granulocyte-colony stimulating factor levels in bronchoalveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Thorax. 1999;54(11):1015–20.

68. Ziegenhagen MW, Zabel P, Zissel G, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Serum Level of Interleukin 8 Is Elevated in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Indicates Disease Activity. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(3):762–8.

69. Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI, Ix JH, Kervitsky A, King TE. Baseline BAL Neutrophilia Predicts Early Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest. 2008 ;133(1):226–32.

70. Papiris SA, Tomos IP, Karakatsani A, Spathis A, Korbila I, Analitis A, et al. High levels of IL-6 and IL-8 characterize early-on idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations. Cytokine. 2018;102:168–72.

71. Raghu G. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022 ;205(9):e18–47.

72. Chung JH, Lynch DA. The Value of a Multidisciplinary Approach to the Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonitis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Radiology, Pathology, and Clinical Correlation. AJR Am J Roentgenol. 2016 ;206(3):463–71.

73. Flaherty KR, King TE, Raghu G, Lynch JP, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(8):904–10.

74. Wells AU, Hirani N, on behalf of the BTS Interstitial Lung Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline. Thorax. 2008;63(Supplement 5):v1–58.

75. Studdy PR, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis--its value in present clinical practice. Ann Clin Biochem. 1989;26 (Pt 1):13–8.

76. Ungprasert P, Carmona EM, Crowson CS, Matteson EL. Diagnostic Utility of Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis: A Population-Based Study. Lung. 2016;194(1):91–5.

77. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2003;48(5):1363–73.

78. Reveille JD, Solomon DH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. Arthritis Rheum. 2003;49(3):399–412.

79. Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H, Abe M, Nishimura K, et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(3):378–81.

80. Al-Salmi QA, Walter JN, Colasurdo GN, Sockrider MM, Smith EO, Takahashi H, et al. Serum KL-6 and surfactant proteins A and D in pediatric interstitial lung disease. Chest. 2005;127(1):403–7.

81. Walsh SLF, Devaraj A, Enghelmayer JI, Kishi K, Silva RS, Patel N,et al. Role

of imaging in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev. 2018;27(150):180073.

82. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, van Moorsel CHM, van Es HW, van Beek FT, et al. Predicting Outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Using Automated Computed Tomographic Analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;198(6):767–76.

83. Johkoh T, Müller NL, Cartier Y, Kavanagh PV, Hartman TE, Akira M, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. Radiology. 1999;211(2):555–60.

84. Walsh SLF, Wells AU, Sverzellati N, Devaraj A, von der Thüsen J, Yousem SA, et al. Relationship between fibroblastic foci profusion and high resolution CT morphology in fibrotic lung disease. BMC Med. 2015;13:241.

85. Galvin JR, Frazier AA, Franks TJ. Collaborative radiologic and histopathologic assessment of fibrotic lung disease. Radiology. 2010;255(3):692–706.

86. Mai C, Verleden SE, McDonough JE, Willems S, De Wever W, Coolen J, et al. Thin-Section CT Features of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Correlated with Micro-CT and Histologic Analysis. Radiology. 2017 ;283(1):252–63.

87. Gruden JF, Panse PM, Leslie KO, Tazelaar HD, Colby TV. UIP diagnosed at surgical lung biopsy, 2000-2009: HRCT patterns and proposed classification system. AJR Am J Roentgenol. 2013 ;200(5):W458-467.

88. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. ;178(4):372–8.

89. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, et al. Computed Tomography Findings in Pathological Usual Interstitial Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(4):433–9.

90. Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Myers JL. Diffuse lung disease: diagnostic

accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. Radiology. 1997;205(1):229–34.

91. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary Function Testing in Idiopathic Interstitial Pneumonias. Proc Am Thorac Soc. 2006 ;3(4):315–21.

92. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. Eur Respir J. 2022;60(1).

93. Modi, Pranav, and Marco Cascella. Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide. 2020.

94. Uludag Universitesi Tip Fakultesi, Gogus Hastaliklari Anabilim Dali, Bursa, Coskun F. Pulmonary Function Tests in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. GGHS. 2020 Aug 4;5(2):17–20.[Internet]. Available from: http://ghs.asyod.org/Dosyalar/GHS/2017/2/aabc58ec-6aae-4b7d-b02b-ed05cad3050c.pdf

95. Gulbas G, Gunen H. Capacity of Carbon Monoxide Diffusion. Solunum. 2011;13(1):1–8.

96. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(7):803–9.

97. Okutan O. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis.TÜSAD göğüs hastalıkları kitabı, Tüsad Eğitim kitapları serisi, Kare Yayıncılık; 2019. 34–63 p.

98. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D,et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical

standard: field walking tests in chronic respiratory disease. Eur Respir J. 2014;44(6):1428-46.

99. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandes NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. Eur Respir J. 2014;44(6):1447–78.

100. Nathan SD, du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med. 2015;109(7):914–22.

101. Swigris JJ, Wamboldt FS, Behr J, du Bois RM, King TE, Raghu G, et al. The 6 minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimum important difference. Thorax. 2010;65(2):173–7.

102. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(9):1231–7.

103. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(6):659–64.

104. du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Leff JA, Noble PW, et al. 6-Minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J.2014;43(5):1421–9.

105. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(9):1084–90.

106. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, et al. A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary

fibrosis. Eur Respir J. 2010;36(5):1067–72.

107. Lee W, Chung WS, Hong KS, Huh J. Clinical usefulness of bronchoalveolar lavage cellular analysis and lymphocyte subsets in diffuse interstitial lung diseases. Ann Lab Med. 2015;35(2):220–5.

108. Singh K, Khan S, Agarwal S, Walters G, McGrath EE. The performance of high-volume bronchoalveolar lavage for the evaluation and diagnosis of interstitial lung disease. Ann Thorac Surg. 2014;97(2):720–2.

109. Kebbe J, Abdo T. Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy. J Thorac Dis. 2017;9(Suppl 10):S996–1010.

110. Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, et al. Significance of Bronchoalveolar Lavage for the Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(11):1043–7.

111. Raj R, Brown KK. Mortality Related to Surgical Lung Biopsy in Patients with Interstitial Lung Disease. The Devil Is in the Denominator. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(10):1082–4.

112. Oldham JM, Collard HR. Comorbid Conditions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Recognition and Management. Front Med (Lausanne). 2017;4:123.

113. Zou RH, Kass DJ, Gibson KF, Lindell KO. The Role of Palliative Care in Reducing Symptoms and Improving Quality of Life for Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review. Pulm Ther. 2020;6(1):35–46.

114. Carlos, W. G., Strek, M. E., Wang, T. S., Patel, H., Raghu, G., Wilson, K. C., et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Annals of the American Thoracic Society. 2016; 13(1), 115-117.

115. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2071–82.

116. Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, King TE, Leff JA, et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology. 2014;19(5):740–7.

117. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2015;45(5):1434–45.

118. Gole S, Bankole A. Nintedanib. 2023 Jun 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023–. PMID: 36251827.

119. Galli JA, Pandya A, Vega-Olivo M, Dass C, Zhao H, Criner GJ. Pirfenidone and nintedanib for pulmonary fibrosis in clinical practice: Tolerability and adverse drug reactions. Respirology. 2017;22(6):1171–8.

120. Harari S, Pesci A, Albera C, Poletti V, Amici C, Crespi G, et al. Nintedanib in IPF: Post hoc Analysis of the Italian FIBRONET Observational Study. Respiration. 2022;101(6):577–84.

121. Cameli P, Refini RM, Bergantini L, d'Alessandro M, Alonzi V, Magnoni C, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treated With Pirfenidone or Nintedanib: A Real-Life Comparison Study. Front Mol Biosci.;7:581828.

122. Zang C, Zheng Y, Wang Y, Li L. The effects and safety of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis and systematic review. Eur J Med Res. 2020;26(1):129.

123. Türk Toraks Derneği İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2018 [Internet] Available from https://toraks.org.tr/site/sf/nmf/pre_migration/9c156ade97a03217e598169e71657585588e7eda135122e89498bc0531f10aa3.pdf

124. Jiang C, Huang H, Liu J, Wang Y, Lu Z, Xu Z. Adverse Events of Pirfenidone for the Treatment of Pulmonary Fibrosis: A Meta-Analysis of Randomized

Controlled Trials. PLoS One. 2012;7(10):e47024.

125. Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, Kawut SM. Pulmonary Hypertension in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. CHEST. 2007;132(3):998–1006.

126. Arizono S, Furukawa T, Taniguchi H, Sakamoto K, Kimura T, Kataoka K, et al. Supplemental oxygen improves exercise capacity in IPF patients with exertional desaturation. Respirology. 2020;25(11):1152–9.

127. Janowiak P, Szymanowska-Narloch A, Siemińska A. IPF Respiratory Symptoms Management - Current Evidence. Front Med (Lausanne). 2022;9:917973.

128. Kozu R, Senjyu H, Jenkins SC, Mukae H, Sakamoto N, Kohno S. Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. Respiration. 2011;81(3):196–205.

129. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology. 2008;13(3):394–9.

130. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(3):265–75.

131. Zhao J, Metra B, George G, Roman J, Mallon J, Sundaram B, et al. Mortality among Patients with COVID-19 and Different Interstitial Lung Disease Subtypes: A Multicenter Cohort Study. Ann Am Thorac Soc. 2022;19(8):1435–7.

132. Marcon A, Schievano E, Fedeli U. Mortality Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Northeastern Italy, 2008-2020: A Multiple Cause of Death Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(14):7249.

133. Salhi B, Troosters T, Behaegel M, Joos G, Derom E. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with restrictive lung diseases. Chest. 2010;137(2):273–9.

134. Lindell K, Raghu G. Palliative care for patients with pulmonary fibrosis:

symptom relief is essential. Eur Respir J. 2018;52(6):1802086.

135. Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugière O, Marrash-Chahla R, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;126(2):469–75.

136. Nathan SD. POINT: Should Every Patient With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Be Referred for Transplant Evaluation? Yes. Chest. 2020;157(6):1411-1412.

137. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2015;34(1):1–15.

138. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med.2011;183(4):431-40.

139. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NSL, Cramer D, Nicholson AG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. Am J Respir Crit Care Med. 2013;167(7):962–9.

140. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(4):459–66.

141. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS,et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Intern Med. 2012;156(10):684-91.

142. Maldonado F, Moua T, Rajagopalan S, Karwoski RA, Raghunath S, Decker PA, et al. Automated quantification of radiological patterns predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2014;43(1):204–12.

143. Ley B, Elicker BM, Hartman TE, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, et al.

Idiopathic pulmonary fibrosis: CT and risk of death. Radiology. 2014;273(2):570–9.

144. Kang BH, Park JK, Roh JH, Song JW, Lee CK, Kim M, et al. Clinical significance of serum autoantibodies in idiopathic interstitial pneumonia. J Korean Med Sci. 2013;28(5):731–7.

145. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, Ma SF, Garcia JGN, Richards TJ, et al. Association Between the MUC5B Promoter Polymorphism and Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. JAMA. 2013;309(21):2232–9.

146. Maher TM, Oballa E, Simpson JK, Porte J, Habgood A, Fahy WA, et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study. The Lancet Respiratory Medicine. 2017;5(12):946–55.

147. Nathan SD, Mehta J, Stauffer J, Morgenthien E, Yang M, Limb SL, et al. Changes in neutrophil–lymphocyte or platelet–lymphocyte ratios and their associations with clinical outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(7):1427.

148. Zinellu A, Collu C, Nasser M, Paliogiannis P, Mellino S, Zinellu E, et al. The Aggregate Index of Systemic Inflammation (AISI): A Novel Prognostic Biomarker in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. J Clin Med. 2021;10(18):4134.

149. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. Eur Respir J. 2011;37(2):356–63.

150. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(7):636–43.

151. Papiris SA, Kagouridis K, Kolilekas L, Papaioannou AI, Roussou A, Triantafillidou C at all. Survival in Idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations: the non-steroid approach. BMC pulmonary medicine. 2015; 15:162.

152. Ding J, Chen Z, Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Int J Med Sci. 2013;10(7):903-7.

153. Caminati A, Lonati C, Cassandro R, Elia D, Pelosi G, Torre O, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: an underestimated issue. European Respiratory Review. 2019; 28(153).

154. Collard HR, Ward AJ, Lanes S, Cortney Hayflinger D, Rosenberg DM, Hunsche E. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. J Med Econ. 2012; 15(5):829– 35.

155. Cicchitto G, Musella V, Acitorio M, Capuano N, Fiorenzano G, Owen CA, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and coronary artery disease. Multidiscip Respir Med. 2014; 9(1):31.

156. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. Eur Respir J. 2010;35(1):105–11.

157. Hoeper MM, Humbert M. Pulmonary Hypertension: European Respiratory Monograph. European Respiratory Society2012; 280 p.

158. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016; 69(2):177.

159. Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, Shlobin OA, Ahmad S, Kiernan J, et al. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med. 2010;104(7):1035–41.

160. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al.; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J.;61(1):2200879.

.

161. Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA, Macdonald P, Hansell DM, Wells AU. Pulmonary vascular resistance predicts early mortality in patients with diffuse fibrotic lung disease and suspected pulmonary hypertension. Thorax. 2009;64(10):883-8.

162. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. European Respiratory Journal. 2015;46(4):1113–30.

163. Brown SAW, Dobelle M, Padilla M, Agovino M, Wisnivesky JP, Hashim D, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis. Annals ATS. 2019;16(8):1041–51.

164. Park J, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Koh Y, Lee SD, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. European Respiratory Journal. 2001;17(6):1216– 9.

165. Durheim MT, Collard HR, Roberts RS, Brown KK, Flaherty KR, King TE, et al. Association of hospital admission and forced vital capacity endpoints with survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of a pooled cohort from three clinical trials. Lancet Respir Med. 2015;3(5):388–96.

166. Song H, Sun D, Ban C, Liu Y, Zhu M, Ye Q, Yan W, Ren Y, Dai H. Independent Clinical Factors Relevant to Prognosis of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Med Sci Monit. 2019;25:4193-4201.

167. Paterniti MO, Bi Y, Rekić D, Wang Y, Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Acute Exacerbation and Decline in Forced Vital Capacity Are Associated with Increased Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(9):1395–402.

168. Fernández Fabrellas E, Peris Sánchez R, Sabater Abad C, Juan Samper G. Prognosis and Follow-Up of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Medical Sciences. 2018 ;6(2):51.

169. Nathan SD, Brown AW, Mogulkoc N, Soares F, Collins AC, Cheng J, et al. The association between white blood cell count and outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respiratory Medicine. 2020;170:106068.

170. Ma Y. Role of Neutrophils in Cardiac Injury and Repair Following Myocardial Infarction. Cells. 2021;10(7):1676.

171. Yan S, Li M, Liu B, Ma Z, Yang Q. Neutrophil extracellular traps and pulmonary fibrosis: an update. Journal of Inflammation. 2023;20(1):2.

172. Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU, Pantelidis P, Nicholson AG, Colby TV, et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. European Respiratory Journal. 2003;22(2):239–44.

173. Tabuena RP, Nagai S, Tsutsumi T, Handa T, Minoru T, Mikuniya T, et al. Cell Profiles of Bronchoalveolar Lavage Fluid as Prognosticators of Idiopathic Pulmonary Fibrosis/Usual Interstitial Pneumonia among Japanese Patients. Respiration. 2005;72(5):490–8.

174. Kreuter M, Lee JS, Tzouvelekis A, Oldham JM et al. Monocyte Count as a Prognostic Biomarker in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204(1):74-81.

175. Scott MKD, Quinn K, Li Q, Carroll R, Warsinske H, Vallania F, et al. Increased monocyte count as a cellular biomarker for poor outcomes in fibrotic diseases: a retrospective, multicentre cohort study. The Lancet Respiratory Medicine. 2019; 7(6):497–508.

176. Adamson IY, Bowden DH. The pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. Am J Pathol. 1974; 77(2):185–97.

177. Kawamura K, Ichikado K, Anan K, Yasuda Y, Sekido Y, Suga M, et al. Monocyte count and the risk for acute exacerbation of fibrosing interstitial lung disease: A retrospective cohort study. Chron Respir Dis. 2020 ;17:1479973120909840.

178. Nathan SD, Reffett T, Brown AW, Fischer CP, Shlobin OA, Ahmad S, et al. The

Red Cell Distribution Width as a Prognostic Indicator in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest. 2013;143(6):1692–8.

179. Shuttleworth R, Nancarrow T, Wollteron RL, White M, Lines S, Mandizha J, et al. P144 Red cell distribution width (RDW) and neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as prognostic markers in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). BMJ Publishing Group Ltd; 2021.

180. Gürün Kaya A, Özyürek BA, Şahin Özdemirel T, Öz M, Erdoğan Y. Prognostic Significance of Red Cell Distribution Width in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Combined Pulmonary Fibrosis Emphysema. Medical Principles and Practice. 2020; 30(2):154–9.

181. Yčas JW, Horrow JC, Horne BD. Persistent increase in red cell size distribution width after acute diseases: A biomarker of hypoxemia? Clinica Chimica Acta. 2015; 448:107–17.

182. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red Blood Cell Distribution Width and Mortality Risk in a Community-Based Prospective Cohort. Archives of Internal Medicine. 2009; 169(6):588–94.

183. Zhao J, Mo H, Guo X, Wang Q, Xu D, Hou Y, et al. Red blood cell distribution width as a related factor of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. Clin Rheumatol. ;37(4):979–85.

184. Izbicki G, Ben-Dor I, Shitrit D, Bendayan D, Aldrich TK, Kornowski R, et al. The prevalence of coronary artery disease in end-stage pulmonary disease: is pulmonary fibrosis a risk factor? Respir Med. 2018;103(9):1346–9.

185. Gul M, Uyarel H, Ergelen M, Karacimen D, Ugur M, Turer A, et al. The relationship between red blood cell distribution width and the clinical outcomes in non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina pectoris: a 3-year follow-up. Coronary Artery Disease. 2012;23(5):330.

186. Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension.2011; 97(13):1054-60.

187. Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, Gibbs JS, Wilkins MR. Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Heart. 2011;97(13):1054-60.

188. Liu J, Ao W, Zhou J, Luo P, Wang Q, Xiang D. The correlation between PLR-NLR and prognosis in acute myocardial infarction. Am J Transl Res. 2021; 13(5):4892-4899.

189. Motoc NS, Martinovici P, Boca BM, Tudorache IS, Harsovescu T, Furtunescu FL, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and Platelets-to-lymphocyte (PLR) Ratio in Patients with Exacerbation of Bronchiectasis. Rev. Chim. 2019;70.

190. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2017;11:S127–31.

191. Eraslan Doganay G, Cirik MO. Are Neutrophil-Lymphocyte, Platelet-Lymphocyte, and Monocyte-Lymphocyte Ratios Prognostic Indicators in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Intensive Care Units? Cureus. 2022; 14(3):e23499.

192. Hu ZD, Sun Y, Guo J, Huang YL, Qin BD, Gao Q, et al. Red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity in primary Sjögren's syndrome. Clinical Biochemistry. 2014; 47(18):287–90.

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

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

195. Niksarlıoğlu EY, Camsarı G.The Blood Neutrophil/Lymphocyte Ratio Correlates with Clinical Status in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients: A Case Control Study . Turkish Thoracic J. 2019;20 (Suppl1):S1-S419.

196. Karakurt Z, Agca M, Ocakli B, Tokgoz Akyil F, Gundogus B, Erdem I, et al. Is It Useful to Use Neutrophil to Lymphocyte Ratio During Follow-Up and Response to Treatment in Interstitial Lung Diseases? In: A42 ILD SCIENTIFIC ABSTRACTS: TREATMENT AND ACUTE EXACERBATION [Internet]. American Thoracic Society; 2018 [cited 2023 Nov 13]. p. A1650–A1650. (American Thoracic Society International Conference Abstracts). Available from:https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccmconference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A1650

197. D'Alessandro M, Bergantini L, Carleo A, Cameli P, Perrone A, Fossi A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in bronchoalveolar lavage from IPF patients: a novel prognostic biomarker. Minerva Med. 2022;113(3):526–31.

198. Fest J, Ruiter R, Ikram MA, Voortman T, van Eijck CHJ, Stricker BH. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study. Sci Rep. 2018; 8:10566.

199. Nishimura S, Nagasaki M, Kunishima S, Sawaguchi A, Sakata A, Sakaguchi H, et al. IL-1α induces thrombopoiesis through megakaryocyte rupture in response to acute platelet needs. J Cell Biol. 2015;209(3):453–66.

200. Yáñez A, Coetzee SG, Olsson A, Muench DE, Berman BP, Hazelett DJ, et al. Granulocyte-monocyte progenitors and monocyte-dendritic cell progenitors independently produce functionally distinct monocytes. Immunity. 2017; 47(5):890- 902.e4.

201. Majewski S, Szewczyk K, Żal A, Białas AJ, Miłkowska-Dymanowska J, Piotrowski WJ. Serial Measurements of Circulating KL-6, SP-D, MMP-7, CA19-9, CA-125, CCL18, and Periostin in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Receiving Antifibrotic Therapy: An Exploratory Study. Journal of Clinical Medicine. 2021; 10(17):3864.

202. Todd JL, Vinisko R, Liu Y, Neely ML, Overton R, Flaherty KR, et al. Circulating matrix metalloproteinases and tissue metalloproteinase inhibitors in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the multicenter IPF-PRO Registry cohort. BMC Pulm Med. 2020;20(1):64.