



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KOMBİNE PULMONER FİBROZİS AMFİZEM OLAN VE OLMAYAN İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS HASTALARINDA ANTİFİBROTİK TEDAVİ YANITLARI FARKLI MIDIR?

Dr. Nazlı Hüma TEKE

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KOMBİNE PULMONER FİBROZİS AMFİZEM OLAN VE OLMAYAN İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS HASTALARINDA ANTİFİBROTİK TEDAVİ YANITLARI FARKLI MIDIR?

Dr. Nazlı Hüma TEKE

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Meltem AĞCA

Tez Danışman Yardımcısı: Doç. Dr. İpek Özmen
Tez Danışman Yardımcısı: Uzm. Dr. Fatma Özbaki

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları Sınıflaması.....3

Tablo 2. Antifibrotik Tedavi Alan, Kombine Pulmoner Fibrozis Amfizem (KPFA) Ve İdiopatik Pulmoner Fibrozis (IPF) Olan Hastaların Karakteristik Özellikleri……...31

Tablo 3. Amfizem Skoru İle Sigara Paket/Yılı Ve Fonksiyon Testleri Arasında Korelasyon Testi……..……...34

Tablo 4. Antifibrotik Tedavi Öncesi, Kombine Pulmoner Fibrozis Amfizem (KPFA) Olan Ve İdiopatik Pulmoner Fibrozis (IPF) Olan Hastaların Solunum Fonksiyon Testleri……35

Tablo 5. Kombine Pulmoner Fibrozis Amfizem (KPFA) Olan Ve İdiopatik Pulmoner Fibrozis (IPF) Olan Hastalarda Antifibrotik Tedavi Özellikleri…….35

Tablo 6. KPFA Olan Ve IPF Olan Hastalarda Antifibrotik Tedaviye Yanıtın Solunum Fonksiyonları Açısından Karşılaştırılması……..36

Tablo 7. KPFA Olan Ve Olmayan IPF Hastalarında, Solunum Fonksiyon Testleri Açısından Tedavi Öncesi Ve Sonrası Farkların Karşılaştırılması……..……37

Tablo 8: Kombine Pulmoner Fibrozis Amfizem (KPFA) Olan Ve İdiopatik Pulmoner Fibrozis (IPF) Olan Hastalarda Hastane Başvuru Ve Takip parametreleri……..……..37

Tablo 11. Tüm Hastalarda Mortalite İle İlişkili Cox Regresyon Analizi .....……40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. 2022 yılında ATS/ERS/JRS/ALAT Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları Sınıflaması……..……...4

Şekil 2. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Patofizyolojisi.....6

Şekil 3. İPF Risk Faktörleri.....7

Şekil 4. Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografide 'Kesin UIP' görünümü …..9

Şekil 5. İPF Tanı Algoritması.....12

Şekil 6. Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi Ve Histopatolojik Sınflamalar ile İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Tanı Şeması …….……..13

Şekil 7. İPF Alevlenme Tanı Algoritması 14

Şekil 8. İPF Hastalığının Progresyon Durumları …..…….15

Şekil 9. Antifibrotik Etki Mekanizmaları ….....19

Şekil 10. KPFA patogenezi ve bulguları…….20

Şekil 11. Klinikradyolojik KPFA İle Birlikte İntersitisyel Akciğer Hastalıkları……22

Şekil 12. KPFA Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi Görüntüsü……...24

Şekil 13. Çalışmanın Akış Şeması……..29

Şekil 14: Tüm hastalarda amfizem türleri……...32

Şekil 15: Tüm Hastalarda Amfizem Ağırlık Skoru Oranları……..33

Şekil 16. Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografide Amfizem Ağırlık Skoru Oranları……...33

Şekil 17. Tüm hastaların Kaplan Meier Sağkalım Eğrisi……...38

Şekil 18. Kombine Pulmoner Fibrozis Amfizem (KPFA) Olan Ve İdiopatik Pulmoner Fibrozis (IPF) Olan Hastaların Sağkalım Eğrisi…….39

KISALTMALAR DİZİNİ

6DYT:	Altı Dakika Yürüme Testi
AFOD:	Akut Fibrozis ve Organize Pnömoni
AİP:	Akut İntersitisyel Pnömoni
ANCA:	Antinükleer Antikor
BAL:	Bronkoalveoler Lavaj
BDH:	Bağ Doku Hastalığı
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
cTBB:	Transbronşial İnce İğne Aspirasyon Kriyobiyopsi
DİP:	Desquamatif İnterstisyel Pnömoni
DLCO:	Karbonmonoksit Diffüzyon Kapasitesi
DPAH:	Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları
ECMO:	Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu
FDA:	Food and Drug Administration
FDF:	Fibroblast Büyüme Faktör Reseptörleri
FEV1:	.Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyesinde Atılan Volüm
FRC:	Zorlu Rezidüel Volüm
FVC:	Zorlu Vital Kapasite
GÖR:	Gastroözofageal Reflü
HP:	Hipersensitivite Pnömonisi
İAH:	İntersitisyel Akciğer Hastalıkları
İİP:	İdiyopatik İntersitisyel Pnömoni
İPAF:	Otoimmun Özelliklerle Birlikte Olan İnterstisyel Pnömoni
İPF:	İdiyopatik pulmoner fibrozis
İPPFE:	İdiyopatik Plöroparankimal Fibroelastozis

Kco	Transfer Katsayısı
KOAH:	Kronik Obstüriktif Akciğer Hastalığı
KOP:	Kriptojenik Organize Pnömoni
KPFA:	Kombine Pulmoner Fibrozis Amfizem
LAM:	Lenfanjioleiyomyomatozis
LHH:	Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositozis
LİP:	Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
MUC5B:	Müsin 5B Promotor Bölge
NIMV:	Non-invaziv Mekanik Ventilasyon
NSİP:	Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
PDGF:	Trombosit Kaynaklı Endotel Büyüme Faktör
RA-İAH:	Romatoid Artrit İntersitisyel Akciğer Hastalıkları
RBİ-İAH:	Respiratuar Bronşiyolitle İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı
SLE:	Sistemik Lupus Eritamatozis
SPA:	Sülfaktan Protein A
SPC:	Sülfaktan Protein C
SSc:	Sistemik Skleroz İntersitisyel Akciğer Hastalıkları
TERC:	Telomerase Ribonucleic Acid (RNA) Component
TERT:	telomerase reverse transcriptase
TLC:	Total Akciğer Kapasitesi
TOLLIP:	Toll-interacting Protein
UİP:	Usual İnterstisyal Pnömoni
USOT:	Uzun Süre Oksijen Tedavisi
VATS:	Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
VEGF:	Vasküler Endotel Büyüme Faktör
YÇBT:	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

ÖZET

Amaç: Kombine pulmoner fibrozis amfizem (KPFA), akciğer üst zonlarında amfizem ve alt zonlarında fibrozisin birlikte görüldüğü klinik-radyolojik bir sendromdur. İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), progresif seyirli, fibrozisle karakterize interstisyel akciğer hastalığıdır. KPFA, interstisyel akciğer hastalıkları arasında en sık İPF ile birlikte bildirilmektedir. Çalışmada; KPFA ve İPF hastalarında antifibrotik tedavinin solunum fonksiyon testleri, klinik sonuçları (acil başvuru, hastane yatışı) ve mortalite üzerindeki etkileri karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif kohort çalışmada, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde Ekim 2015– Ağustos 2022 tarihleri arasında IPF tanısı alan ve Mart 2023 tarihine kadar takip edilen hastaların verileri incelendi. Hastaların Toraks BT'leri radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilerek, KPFA ve İPF olarak iki gruba ayrıldı.

Amfizem türleri; sentrilobüler, paraseptal ve sentrilobuler ve paraseptal amfizemin bir arada olduğu şekli ile sınıflandırıldı ve skorlandı. Amfizem skorlarken Toraks BT'nin aksiyel kesitlerinde Asendan aortanın kesite giren en tepe noktasının üzerindeki alanları değerlendirildi. Skor 1 parankim amfizemi ≤ %25, skor 2'de %26-50, skor 3'de %51-75 ve skor 4'de ≥ %75 idi.

İki grubun demografik özellikleri, ek hastalıkları, antifibrotik tedavileri, tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki solunum fonksiyon parametreleri (%FVC, % DLCO, 6 dakika yürüme testi), klinik sonuçları (acil başvuru, hastane yatışı, yoğun bakım yatışı) karşılaştırıldı. Kaplan- Meier analizi ile her 2 grubun ortalama yaşam süreleri incelendi. Tüm hastalarda cox regresyon analizinde backward yöntemi kullanılarak mortaliteyi etkileyen faktörler araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 204 hastada 90 hasta (% 44) KPFA ve 114 hasta (%56) İPF idi. KPFA hastalarında amfizem türleri arasında en sık olarak sentrilobuler-paraseptal amfizemin birlikte olan türü görülürken (N=46, %23), paraseptal (N=41, %20) ve sentrilobuler (N= 3, %1) idi. Amfizem ağırlığı değerlendirildiğinde hastaların %25'inde minimal (≤% 25), %4'ünde parankimin büyük ölçüde kaybolduğu (≥ %75) amfizem var idi. Amfizem skoru ile; sigara paket/yılı arasında orta düzeyde, pozitif

(r=0.592, p < 0.001), DLCO ile zayıf, negatif yönde anlamlı ilişki vardı (r=0.194, p=0.006) (Spearman's Rho korelasyon analizi).

KPFA grubunda, İPF gruba göre erkek cinsiyette olma, sigara kullanımı, sigara paket yılı, akciğer kanseri görülme oranı anlamlı olarak daha fazla (tümünde p < 0.001), ortalama yaşları ise benzerdi. Tedavi öncesi KPFA grubunun ortalama %FVC'si, diğer gruba göre yüksek (%78'e karşılık %77, p= 0.59) olmakla beraber, aradaki fark anlamlı değildi. Buna karşılık median %DLCO değeri KPFA olan grupta, diğerine göre anlamlı daha düşük idi (median %50'ye karşılık %56, p=0.015).

Antifibrotik tedavi öncesi ve bitiminde solunum fonksiyon testleri karşılaştırıldığında tedavi bitiminde her iki grubun FVC değerinde anlamlı farklılık bulunmazken, DLCO yüzdesinde istatiksel olarak anlamlı düşme saptandı, gruplar arasında ki bu düşme benzer idi (p=0.36). Altı dakikalık yürüme testinde KPFA olan hastalarda, tedavi sonrasında, öncesine göre anlamlı bir artış saptandı (ortalama 431 m'ye karşılık 474 m, p=0.013). IPF grubunda da artış olmakla beraber, bu artış istatiksel olarak anlamlı değil idi (ortalama 424 m'ye karşılık 432 m, p= 0.46)

KPFA ve İPF hastalarının klinik sonuçlarından acil başvuru sayısı, hastane ve yoğun bakım yatış sayıları ve mortalite oranları benzer idi. Cox regresyon analizinde KPFA tanısı almak, düşük FVC yüzdesi, USOT /ev tipi NIMV kullanımı ile beraber mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Sonuç: KPFA ve İPF hastalarında antifibrotik tedavi sonrası difüzyon kapasitesinde düşüklük olmakla beraber, bu düşüklük tedaviden yarar görmediği anlamına gelen ve ilacın devamı için istenilen şartlardan biri olan %15 oranından daha fazla değildi. Her iki grubun klinik sonuçları (acil başvuru, hastane yatışı) ve mortaliteleri benzerdi. Antifibrotik tedavi sonrasında 6 dakika yürüme testi her 2 grupta da artarken, bu artış KPFA olanda anlamlı, İPF grubunda ise anlamlı değildi. KPFA tanısı ile beraber, düşük FVC, USOT/ev tipi NIMV kullanımı mortaliteyi artıran bağımsız risk faktörleri olarak saptandı.

Anahtar kelimeler: Antifibrotik tedavi; kombine pulmoner fibrozis ve amfizem; idiyopatik pulmoner fibrozis

ABSTRACT

Objective: Combined pulmonary fibrosis emphysema (CPFA) is a clinic-radiological syndrome with emphysema in the upper lung zones and fibrosis in the lower zones. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive interstitial lung disease characterized by fibrosis. CPFA is commonly reported together with IPF among interstitial lung diseases. In the study; Antifibrotic treatment response of patients with CPFA syndrome and only IPF; Their effects on pulmonary function tests, clinical outcomes (emergency admission, hospitalization) and mortality were compared.

Materials and Methods: In the retrospective cohort, the data of patients diagnosed with IPF between October 2015 and August 2022 at Süreyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital Chest Diseases Clinic and followed until March 2023 were examined. Thorax CT scans of the patients were evaluated by the radiologist and two groups were divided into KPFA and IPF only.

Types of emphysema; It was classified and scored as centrilobular only, paraseptal only, centrilobular and paraseptal emphysema combined. When scoring emphysema, the areas of the ascending aorta above the highest point in the section were evaluated in the axial sections of Thorax CT. Parenchymal emphysema in score 1 was ≤ 25%, score 2 was 26-50%, score 3 was 51-75%, and score 4 was ≥ 75%.

Demographic characteristics, comorbidities, antifibrotic treatments, respiratory function parameters (FVC%, DLCO%, 6-minute walk test) before treatment and at the 6th month of treatment, and clinical outcomes (emergency admission, hospitalization, intensive care admission) of the two groups were compared. The average life expectancy of both groups was examined with Kaplan-Meier analysis. Factors affecting mortality were investigated in all patients using the backward method in Cox regression analysis.

Results: Among 204 patients who met the study criteria, there were 90 (44%) with CPFA and 114 (56%) with only IPF. Among the types of emphysema in CPFA patients, the most common types of emphysema were centrilobular-paraseptal emphysema (N = 46, 23%), while paraseptal (N = 41, 20%) and centrilobular (N = 3,

1%). When the severity of emphysema was evaluated, 25% of the patients had minimal emphysema (0-25%), and 4% had major parenchyma loss (≥ 75%). With emphysema score; There were moderate, positive relationships between pack-years of smoking ($r=0.592$, $p < 0.001$), and weak, negative relationships with DLCO ($r=0.194$, $p=0.006$) (Spearman's Rho Analysis).

Compared to the IPF group, the CPFA groups had significantly higher rates of being male, smoking, cigarette pack program, and lung cancer (all $p < 0.001$), and their mean ages were similar. Although the mean FVC% of the CPFA group before treatment was higher than the other group (78% vs. 77%, $p = 0.59$), the difference was not significant. On the other hand, median DLCO % was significantly lower in the CPFA group compared to the other (median 50% vs 56%, $p = 0.015$).

While there was no difference in the FVC value of both groups at the end of the treatment against respiratory function tests before and after antifibrotic treatment, a statistically significant decrease was detected in the DLCO percentage, these decreases were similar between the groups ($p = 0.36$). A significant increase was detected in the Six-minute walk test after treatment compared to before (Mean 431 m vs. 474 m, $p = 0.013$). Although there was also an increase in the IPF group, this increase was not statistically significant (mean 424 m vs. 432 m, $p = 0.46$).

Among the clinical outcomes of KPFA and IPF patients, the number of emergency, hospital, ıcu admissions and mortality rates were similar. In Cox regression analysis, diagnosis of CPFA, low FVC percentage, use of LTOT or home - NIMV were found to be independent risk factors affecting mortality.

Conclusion: Although there was a decrease in diffusion capacity after antifibrotic treatment in CPFA and only IPF patients, this decrease was not more than 15%, which is known as the threshold value requiring discontinuation of treatment. Clinical outcomes (emergency admission, hospitalization) and mortality were similar in both groups. While the 6-minute walk test increased in both groups after antifibrotic treatment, this increase was significant in the CPFA group and not significant in the IPF group. CPFA diagnosis, low FVC, LTOT/home NIMV use were found to be independent risk factors that increase mortality.

Key Words: Antifibrotic Treatment; Combined Pulmonary Fibrosis And Emphysema; İdiopatic Pulmonary Fibrosis

1.GİRİŞ - AMAÇ

Kombine pulmoner fibrozis amfizem (KPFA), akciğerin üst zonlarında amfizem ve alt zonlarında fibrozisin birlikte görüldüğü, klinik-radyolojik bir sendromdur. İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF) nedeni bilinmeyen kronik, fibrozan, radyolojik ve histolojik olarak "olağan intersitisyel pnömoni" özelliği gösteren interstisyel akciğer hastalığıdır (1). KPFA'nin, intertisyel akciğer hastalıkları içinde en sık İPF'de görüldüğü bildirilmektedir. KPFA'nın tanımlanması, klinik, fonksiyonel, komplikasyon ve prognostik özelliklerinin İPF'den farklı olması nedeniyle önemlidir (2–4).

KPFA ve İPF hasta özelliklerinin karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğunda KPFA, belirgin olarak erkek cinsiyette, sigara içenlerde, sigara paket yılı fazla olanlarda bildirilmiştir. Fonksiyonel açıdan, düşük karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ve korunmuş akciğer hacimleri ile karakterizedir. Çalışmalarda akciğer kanseri ve pulmoner hipertansiyon, prognozu olumsuz etkileyen iki önemli komplikasyon olarak saptanmıştır (5,6).

İPF'nin tedavisi seçilmiş hasta grubunda akciğer naklidir, bununla beraber 2014 yılından itibaren iki antifibrotik ilaç; nintedanib ve pirfenidon, tüm dünyada, 2017 yılında da ülkemizde kullanılmaya başlanmıştır (7,8). Antifibrotik tedavinin İPF hastalarında akciğer fonksiyonel kapasitesinde düşmeyi yavaşlattığı, akut alevlenme riskini azalttığı, hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı ve progresyonsuz sağkalım süresini uzattığı sonucunu bildiren birçok çalışma bulunmaktadır (9–11).

Bu çalışmada; en az 6 ay antifibrotik tedavi alan İPF hastalarının, KPFA'si olanlarda tedavi yanıtının fonksiyonel, klinik ve mortalite açısından, amfizemi olmayan İPF'li hastalarına göre farklı olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 DİFFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARI

2.1.1 Tanım

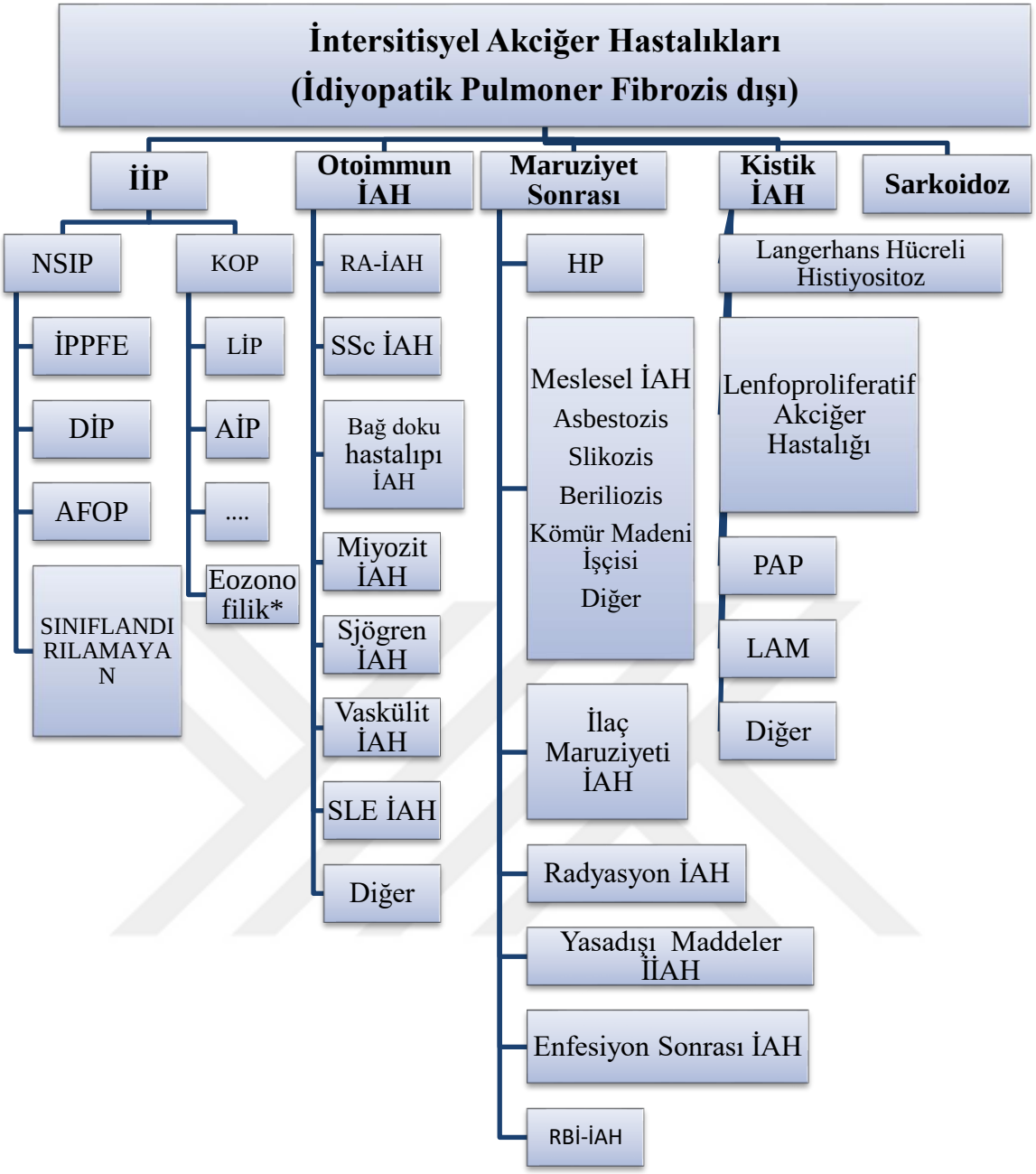
İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH); interstisyel bölge başta olmak üzere, diffüz olarak intraalveoler boşlukları, bronşiyolleri, vasküler yapıları, lenfatik alanı, plevrayı tutabildiğinden dolayı terminolojik olarak diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) olarak kabul görmektedir. Patofizyolojik olarak, nedeni bilinen veya bilinmeyen şekilde bu yapıları, hücre, sıvı, konnektif doku elemanlarının infiltre ettiği gözlemlenmiştir. Oldukça geniş ve heterojen olan bu grupta 200'den fazla hastalık bulunmaktadır (12,13). Klinik olarak ortak özellikleri; kuru öksürük, efor ile artan dispne, radyolojik olarak; bilateral intersitisyel infiltrasyon, solunum fonksiyon testlerinde; difüzyon kapasitesinde azalma veya restriksiyon, alveolo-arteriyal gradient'te artış, histopatolojik olarak; parankimde fibrozis ve inflamasyondur (12,13).

2.1.2 Sınıflandırma

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları; klinik, radyolojik ve histopatolojik bir takım ortak özellikleri olan geniş bir hastalık grubudur. Bu hastalık grubu için yeni ortaya çıkan etiyolojik nedenler, patofizyolojik ve histolojik bulgular, klinik belirtiler ışığında sınıflamalar güncellenmektedir. Farklı kriterler esas alınarak değişik sınıflamalar yapılmıştır. İlk kez Hamman ve Rich 1944 yılında hızlı ilerleyerek kötüleşip ölüm ile son bulan, progresif interstisyel inflamasyon ve fibrozis görülen dört olgu bildirmiştir (14,15). Liebow ve Carrington tarafından ilk 1969 yılında sınıflama yapılmıştır (16). Muller ve Colby ile Katzenstein 1997'de bu sınıflamada güncelleme yapmıştır (17). 2002 yılında ATS ve ERS günümüze en yakın İPF tanımlaması yapmış ve bir sınıflama yayınlamıştır (18). O sınıflama kullanılırken 2013 yılında tekrar düzenlenerek yeniden sınıflandırılmıştır (13). Vincent Cottin ve Claudia Valenzuela 2020 yılında bir derleme yayınlamıştır. En son güncellenen sınıflama ise, 2022 yılında uluslararası alanda ATS/ERS/JRS/ALAT tarafından, 2023 yılında ulusal alanda Türk Toraks Derneğini tarafından yapılmıştır (Tablo 1, Şekil 1)(6,12, 19)

Tablo 1: Diffüz parankimal akciğer hastalıkları sınıflaması **(6)**

DİFFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARI	
İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler - İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) - Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSİP) - Respiratuar Bronşiyolitle İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RBİ-İAH) - Desquamatif İnterstisyel Pnömoni (DİP) - Kriptojenik Organize Pnömoni (KOP) - Akut İnterstisyel Pnömoni (AİP) - Lenfositik İnterstisyel Pnömoni (LİP) - Idiyopatik Plöroparankimal Fibroelastozis - Sınıflanamayan İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler **Otoimmün İnterstisyel Pnömoni** - Otoimmun Özelliklerle Birlikte Olan İnterstisyel Pnömoni (İPAF) - Romatoid Artrit İAH (RAİ-İAH) - Sistemik Skleroz İAH (SSc) - Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) İAH - Sjögren Sendromu İAH - Dermatomiyozit/Polimiyozit İAH - ANCA Vaskülit İlişkili İAH - Miks Bağ Dokusu İAH - Diğer Bağ Doku Hastalığı **Hipersenstivite Pnömonisi**	**Granülomatöz İAH** - Sarkoidoz - Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositozis - Diğer Granülomatöz İAH **Diğer İnterstisyel Akciğer Hastalıkları** - İlaca Bağlı İAH - Lenfanjioleiyomyomatozis - Diğer Maruziyet İlişkili İAH - Diğer Nadir İAH



*Komite, nedeni bilinmeyen eozinofilik pnömoninin IIP sınıflandırmasına dâhil edilmediğini kabul etmektedir. Kısaltmalar: AFOP, akut fibrinöz ve organize pnömoni; AIP, akut interstisyel pnömoni, KOP; kriptojenik organize pnömoni; DM, dermatomiyozit; HP, hipersensitivite pnömonisİ; DIP, deskuamatif intersitisyel pnömoni; IIP, idiyopatik interstisyel pnömoni; LIP, lenfositik interstisyel pnömoni; NSIP, nonspesifik interstisyel pnömoni; PPFE, idiyopatik plöroparankimal fibroelastoz; LAM, lenfanjiyoleiomiyomatoz; LHH, langerhans hücreli histiyositoz; MBDH, mix bağ dokusu hastalığı; PAP; pulmoner alveolar proteinozis; PM, polimiyozit; RA, romatoid artrit; SLE, sistemik lupus eritematozus; SSc, sistemik skleroz

Şekil 1: 2022 yılında ATS/ERS/JRS/ALAT Diffüz parankimal akciğer hastalıkları sınıflaması (19)

2.2 İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS

2.2.1 Tanım

İdiyopatik pulmoner fibrozis; kronik, kötü prognozlu, ileri fibrozisle karakterize, radyolojik ve histolojik olarak olağan intersitisyel pnömoni özelliği gösteren, ileri yaş hastalarda görülen, nedeni bilinmeyen bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Sağ kalımı tanıdan itibaren ortalama 3-5 yıldır (20). İPF tanısı için çevresel maruziyet, ilaç veya sistemik hastalık ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) ve diğer İAH'ların dışlanması gerekmektedir.

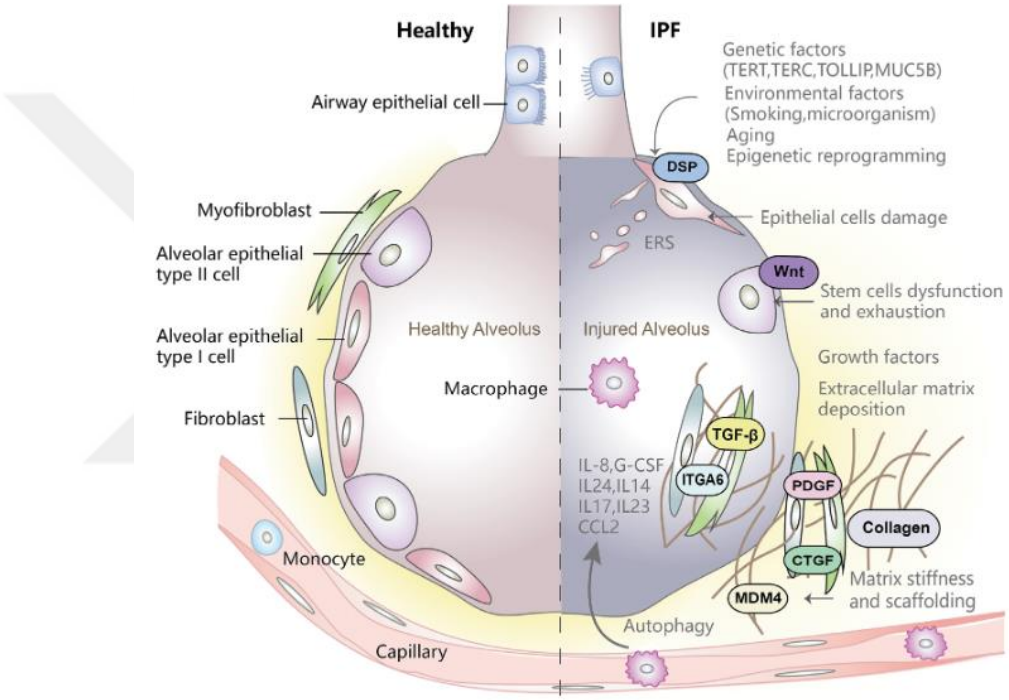
2.2.2 İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Epidemiyoloji

İdiyopatik pulmoner fibrozis tüm diffüz parankimal akciğer hastalıklarının yaklaşık %17-36'sını, hastaneye yatan hastaların da %56'sını oluşturmaktadır (21,22). İdiyopatik pulmoner fibrozis prevelansı ve insidansı ülkeler arasında çok farklılık göstermektedir. Diğer ülkelerle karşılaştırıldığında, Amerika Birleşik Devletleri, Güney Kore ve Kanada, İPF'nin en yüksek görülme sıklığına sahip olan ülkeleri olarak tanımlanmıştır. Bunun nedenleri genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra eski çalışmalarda IPF' nin tek tip tanımının olmamasından, tanı koymada ki metodolojik sorunlardan, sınıflandırmadaki değişikliklerden ve spesifik tanı kodunun değişkenlik göstermesinden kaynaklanmaktadır. İPF tanı kriterleri günümüze en yakın hali 2002 yılında ki rehbere yayınlandığı için 2002 yılından sonra yapılan çalışmaları göz önünde bulundurmak en doğru yaklaşım olacaktır. Epidemiyolojik olarak Kore, Italya, Kanada, Japonya, Amerika ve Avrupa da yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre yayınlanan derlemelerde; İPF insidansı 10.000 de 0.09–1.30, prevelansı 10.000 de 0.33–4.51olarak bildirilmektedir (18,23). Türkiye'de yapılan bir çalışmada İPF insidansı 100.000'de 5 olarak saptanmış, sarkoidozdan sonra ikinci sırada görülen İAH olarak tespit edilmiştir (24).

İPF hastalığı orta ve ileri yaşlarda görülmektedir. Hastaların yaş ortalaması Türk Toraks Derneği'nin bir çalışmasında 66 ± 8.4 yıl olarak bulunmuştur ve olguların çoğunluğu erkektir (25). Benzer şekilde hastaların uluslararası çalışmalarda da 60-80 yaş aralığında olduğu görülmüştür (3,15,23,26).

2.2.3 İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Etiyoloji ve Patofizyoloji

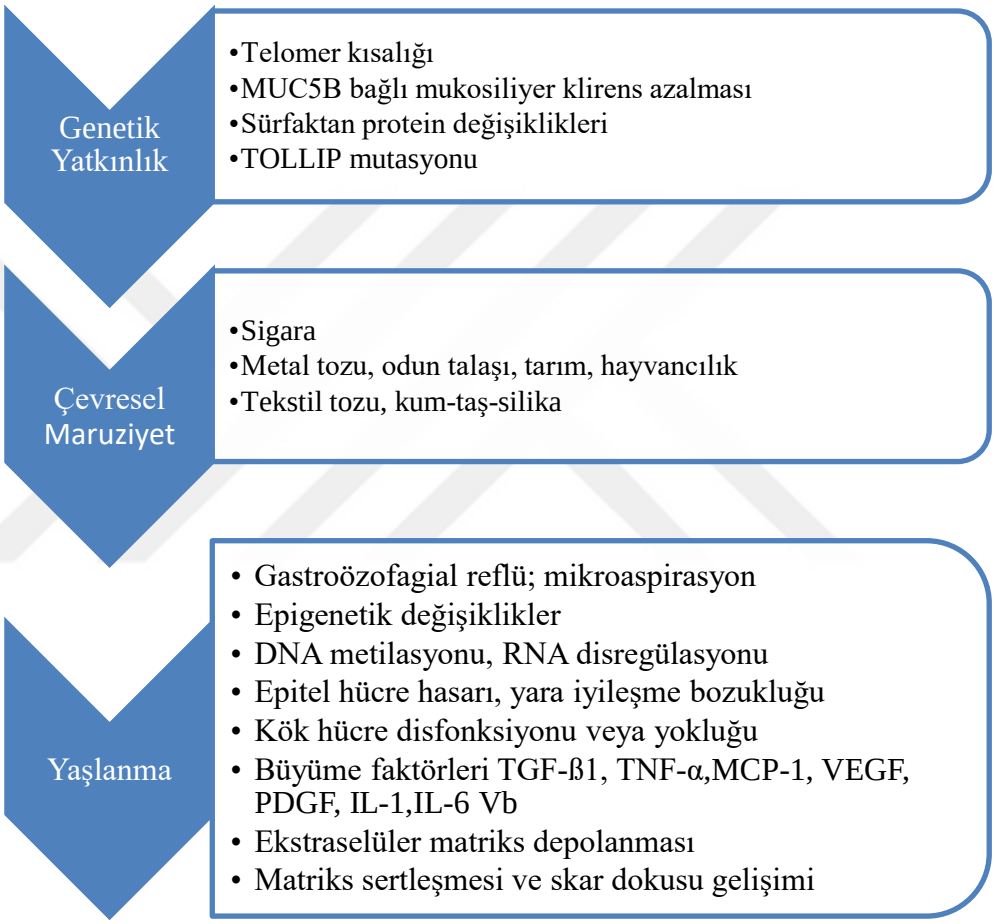
İPF'nin patofizyolojisinde güncel kabul edilen görüş tekrarlayan mikro alveol epitel hasarıyla anormal epitel ve fibroblast etkileşimi sonucu fibroblastlar ve miyofibroblastlarda farklılaşmaya yol açan aktivasyondan kaynaklandığı varsayılmaktadır. Farklılaşan miyofibroblastlar ve hücre dışı matriksin birikmesi anormal doku tamirini tetikleyerek dokuda skar oluşması ve geri dönüşümsüz akciğer fonksiyon kaybıyla sonuçlanmaktadır (27,28) (Şekil 2).



Şekil 2: İPF Patofizyolojisi (28)

İPF' nin etiyolojisinde idiyopatik kelimesinden de anlaşılacağı gibi bilinen bir nedeni bulunamamıştır. Tüm diğer interstisyel akciğer hastalıkları nedenleri dışlandıktan sonra İPF tanısından şüphelenilmelidir. Bunun yanında hastalığın gelişiminde yer alan bazı risk faktörleri de ortaya konmuştur. Bunlardan genetik mutasyonlar ve sigara başta olmak üzere mesleki ve çevresel faktörler, kronik mikroaspirasyonlar, moleküler ve hücresel düzeyde meydana gelen değişiklikler, epigenetik yeniden programlanma gibi pek çok risk faktörü üzerinde çalışmalar son 10 yılda artmıştır (6,19,28–30) (Şekil 3).

İPF gelişiminde genetik faktörlerin risk faktörü olabileceğinin en önemli kanıtı IPF'li familyal olguların tanımlanmasıdır. Genetik varyasyonların başlıcaları sürfaktan proteinler A ve C (SPA, SPC), müsin 5B promotor bölge (MUC5B) mutasyonları, Toll-interacting protein (TOLLIP), telomer ile ilişkili değişiklikler [telomerase ribonucleic acid (RNA) component - TERC, telomerase reverse transcriptase - TERT]'dir (31).



Şekil 3: İPF risk faktörleri(6)

2.2.4 İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Tanısı

İPF'nin en sık görülen belirtileri; 60 yaş üzeri hastalarda, ilerleyici karakterde, sinsi başlangıçlı nefes darlığı ve antitusiflere yanıt vermeyen paroksismal kuru öksürüktür (19). Hastanın öyküsü alınırken altta yatan bağ doku hastalığı (BDH), ilaca bağlı akciğer toksisitesi, hipersensitivite pnömonisi gibi olasılıkların dışlanmasına yönelik sorgulama yapılması gerekir. Tüm sistemler sorgulanmalı, sigara kullanımı, çevresel ve mesleksel etkilenmeler (inorganik, organik tozlar, kimyasal ajanlar), ilaç öyküsü (örneğin amiodaron, nitrofurantoin, bleomisin vb.), hobiler, hayvan besleme öyküsünü de içeren kapsamlı anamnez alınmalıdır.

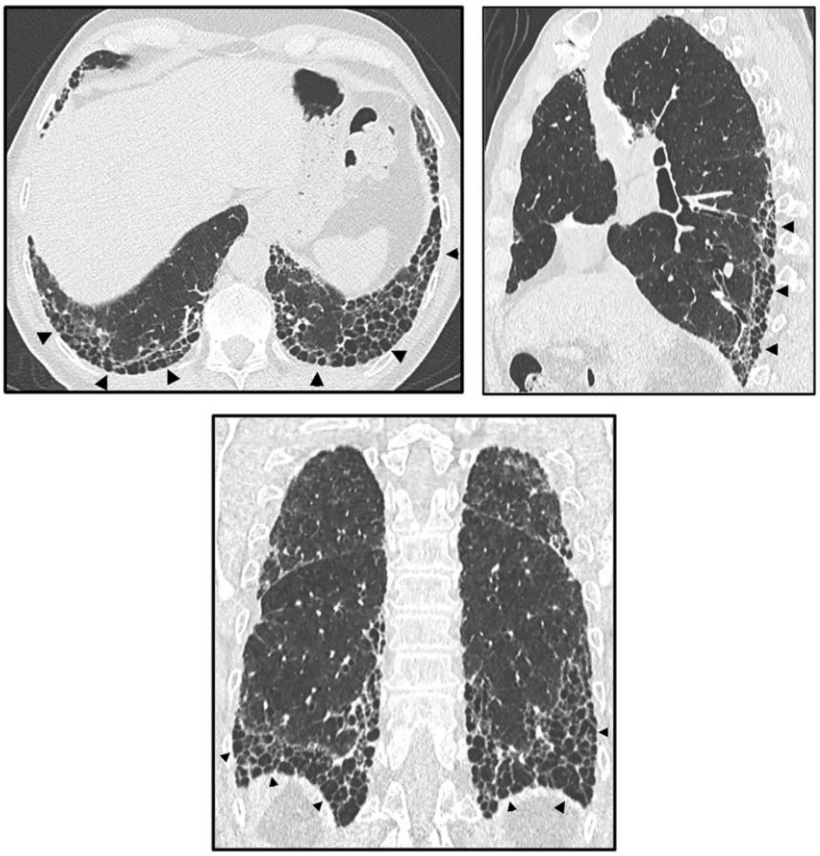
Fizik muayenede; oskültasyonda hastalığın başlangıcında akciğer bazalinde, hastalık ilerledikçe üst zonlara yayılan inspiryumda ince velcro raller duyulmaktadır. Çomak parmak hastaların %50' sinde gözlenmektedir (14). Hastalığın ilerlemesi ile takipne, santral siyanoz görülür. Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale, sağ kalp yetmezliği periferik ödem gelişebilir. Son dönem İPF'li hastalar da hipoksi, kardiyak dekompansasyon, sol kalp yetmezliği ve kardiyak aritmiler ortaya çıkabilir (6).

İPF'de solunum fonksiyon testlerinde restiriktif tipte bozukluk ve diffüzyon kapasitesinde azalma görülür. Akciğer volümlerinde; total akciğer kapasitesi, fonksiyonel rezidüel kapasite, rezidüel volüm azalır. Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volüm (FEV1) ve zorlu vital kapasite (FVC) azalmıştır. Ancak FEV1/FVC oranı normal ve artmıştır. Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO) azalır. DLCO'nun %40'dan daha az olması hastalığın ilerlediğinin göstergesidir. FVC'de bazal değerden >%10 düşmenin olması veya DLCO da >%15 düşmenin olması yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (32).

2.2.5 İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Görüntüleme

Postero-anteriyor akciğer grafisinde karakteristik bulgular; her iki hemitoraksta alt zonlarda daha belirgin periferik asimetrik retiküler veya lineer opasiteler gözlenmektedir. Akciğer grafisi normal de olabilir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT)'de usual interstisyel pnömoni (UIP) paterni görülür ve 4 alt başlıkta sınıflanır (19).

Kesin UIP: Bazallerde ve subplevral alanlarda fibrozis beraberinde sağlam akciğer alanları da görülür. Zamansal ve mekânsal heterojen ve asimetrik olabilir. Minimal buzlu cam ve diffüz pulmoner ossifikasyonlar görülebilir. Bal peteği görünümü karakteristiktir. Bal peteği görünümü 3-10 mm çapında duvarları belirgin subplevral alana sıralanmış kistik hava boşluklarıdır. Traksiyon bronşektazi/ bronşiolektazileri ile ilişkili balpeteği görünümü olmalıdır (19). İnce retikülasyonlar, interlobuler septal kalınlaşmalar da görülebilir. Atipik bulgular olmamalı. Histopatolojik UIP ile uyum >%90'dır (1). İPF'nin 2018 ve 2022 ATS/ERS/JRS/ALAT İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve Primer Progresif Pulmoner Fibrozis rehberine göre bu bulguların olduğu hastalarda tanı koymak için patolojik tanıya ihtiyaç yoktur (1,19) (Şekil 3).



Şekil 4: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide 'kesin UIP' görünümü (19)

Olası UIP: Bazallerde ve subplevral alanlarda fibrozis beraberinde ince retikülasyonlar ve diğer bulgular kesin UIP ile benzerdir. Farklı olarak bal peteği görünümü olmaz. Atipik bulgular olmamalı. İPF'nin 2022 ATS/ERS/JRS/ALAT İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve Primer Progresif Pulomer Fibrozis rehberine göre alternatif bir tanı için klinik şüphe olmadıkça histolojik doğrulama genellikle gereksizdir (19).

Belirsiz UIP patern: Subplevral değil diffüz tutulum vardır. Fibrozis özellikleri spesifik etiyolojik neden düşündürmez (19).

Alternatif tanı: Peribronkovasküler baskın ve subplevral koruma, perilenfatik dağılım, nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) özelliği vardır. Alternatif tanılar; üst veya orta akciğer ağırlıklı tutulum varsa fibrotik HP, bağ doku hastalıkları ilişkili İAH ve sarkoidoz, subplevral koruma varsa NSIP veya sigarayla ilişkili İAH, kistler varsa LAM, LHH, LIP ve DIP, mozaik atenüasyon veya head cheese sign varsa HP, baskın buzlucam opasite varsa HP, sigarayla ilişkili hastalığı, ilaç toksisitesini ve fibrozisin akut alevlenmesi, bol miktarda sentrilobüler mikronodüller varsa HP veya sigarayla ilişkili hastalığı, nodüller varsa sarkoidozu, konsolidasyon varsa organize pnömoni, mediastinal bulgular plevral plaklar varsa asbestozis, dilate özofagus varsa bağ doku hastalığı İAH tanıda düşünülmelidir (19).

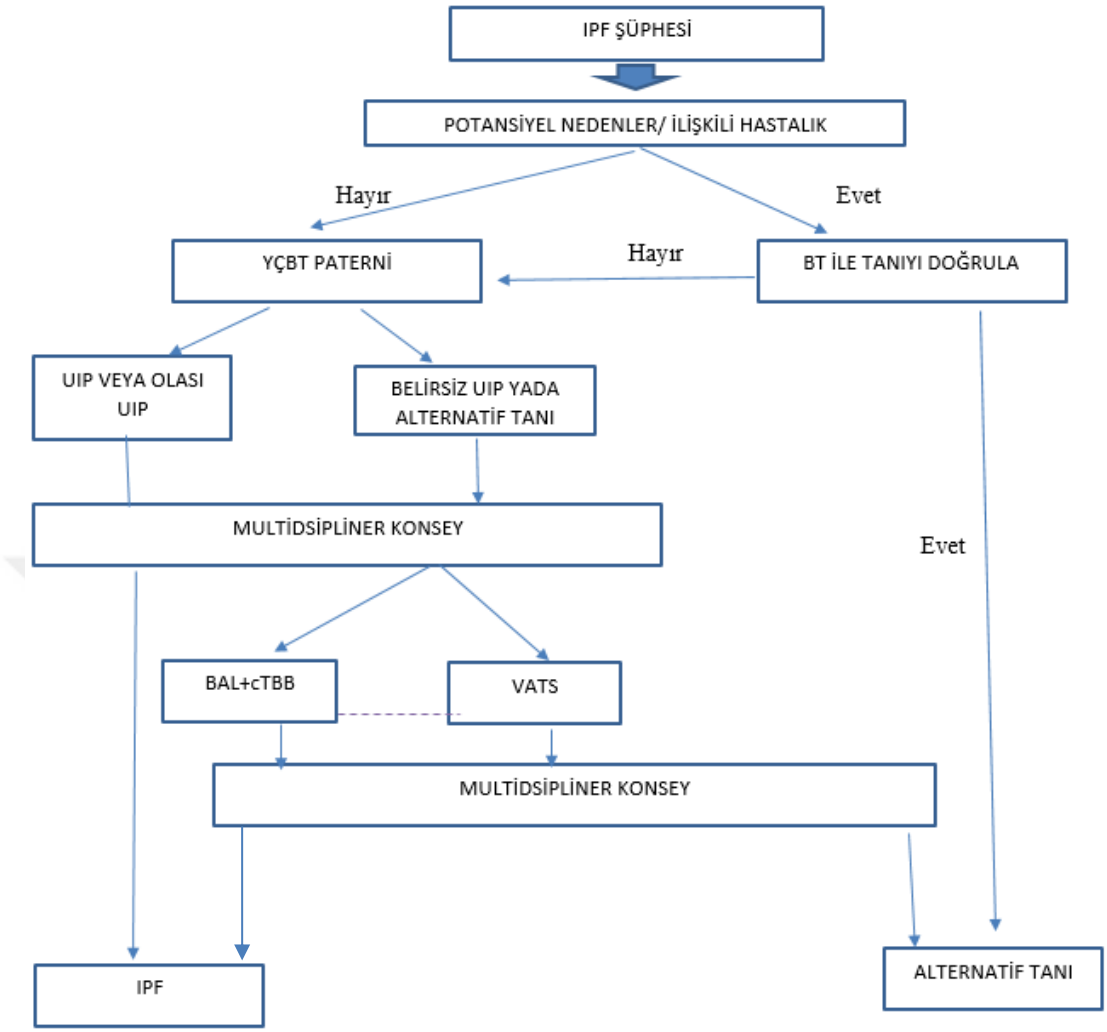
UIP Paterni; fibrotik hipersensitivite pnömonisi, sistemik skleroz, romatoid artirit, myositler, idiyopatik fibrotik NSİP, sarkoidozda da görülebilmektedir.

2.2.6 İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Tanısında Cerrahi Biyopsinin Yeri

Uluslararası ve ulusal klavuzlarda klinik bulgular ve YÇBT'de kesin ve olası UIP paterni olan hastalarda multidisipliner konseyde tartışılarak cerrahi biyopsiye gerek olmadan İPF tanısını alabileceği bildirilmiştir. Ancak YÇBT, UIP için belirsiz ise ve tüm diğer klinik bulgular ile tanı konulamamış ise akciğer biyopsisi önerilmektedir. Cerrahi akciğer biyopsileri video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) ile yapılmaktadır (6,19). Uluslararası son klavuzda transbronşial akciğer kriyobiyopsi deneyimli merkezlerde uygun hastalarda koşullu öneri olarak yerini almıştır (19).

İPF histopatolojik olarak 4 mekânsal patern olarak sınıflandırılmaktadır (1). Akciğer yapısını bozan yoğun fibrozisinin subplevral ve paraseptal alanlarda olması beraberinde fibroblastik odakların varlığı ve veya bal peteği görünümü bu dört bulgu özellikli UIP bulgusudur. Mekansal ve zamansal heterojenite vardır. Bu 4 bulgunun olması, alternatif tanıyı düşündüren hyalen membran, granülom havayolu ilişkili fibrozis ve yoğun inflamasyon gibi özellikli bulgulardan tamamının olmaması 'kesin UIP' tanısı koydurur. Bu bulgulardan birkaçının olması heterojeniteden birinin olması, alternatif tanıları düşündüren bulguların olmaması 'olası UIP' tanısı koydurur. Akciğer yapısını bozmadan fibrozis olması heterojenite olmaması özellikli bulgulardan da alternatif tanıyı düşündüren bulgulardan da olması 'belirsiz UIP', sadece alternatif tanıyı düşündüren bulguların olması ve yapıyı bozmayan hafif fibrozisin olması 'alternatif tanı' olarak sınıflara ayrılmıştır (1).

İPF tanı algoritması 2022 yılında güncellenmiştir (19) (Şekil 5). İPF tanısı için histopatolojik ve radyolojik bulgular birlikte değerlendirilmelidir (19) (Şekil 6).



Kısaltmalar: BAL; Bronkoalveoler lavaj, BT, Bilgisayarlı tomografi; İdiopatik pulmoner fibrozis, İPF; cTBB, transbronşial ince iğne aspirasyon kriyobiyopsi; UİP, usual interstisyel pnömoni; VATS, Video yardımlı torakoskopik cerrahi; YÇBT, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

Şekil 5: İPF tanı algoritması (19)

İpf Şüphesi		Histopatolojik Sınıflama			
		Kesin UIP	Olası UIP	Belirsiz UIP	Alternatif tanı
YÇBT Sınıflaması	Kesin UIP	IPF	IPF	IPF	IPF değil
	Olası UIP	IPF	IPF	Muhtemel IPF	IPF değil
	Belirsiz UIP	IPF	Muhtemel IPF	Belirsiz	IPF değil
	Alternatif tanı	Muhtemel IPF	Belirsiz	IPF değil	IPF değil

Kısaltmalar: İPF, idiopatik pulmoner fibrozis; UİP, usual intesitisyel pnömoni

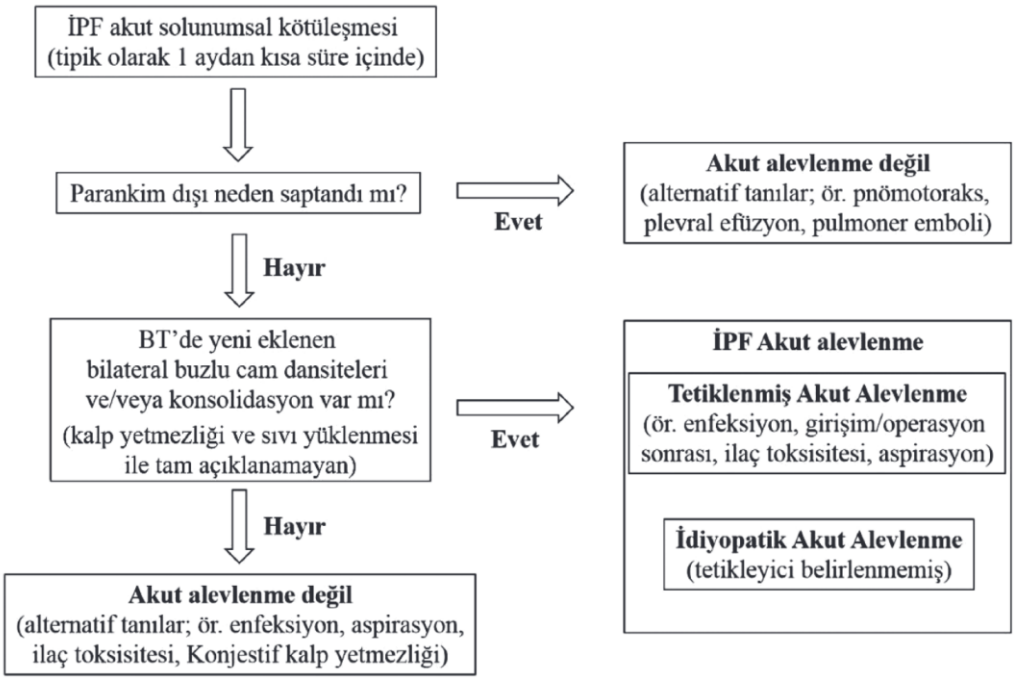
Şekil 6: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ve histopatolojik sınflamalar ile idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) tanı şeması (19).

2.2.7 İdiyopatik Pulmoner Fibrozisde Komorbiditeler

İPF orta ve ileri yaş hastalığıdır ve olgulara çoğunlukla ikiden fazla sayıda komorbiditenin eşlik ettiği gösterilmiştir. Komorbiditeler ve akut alevlenmeler hastalığın prognozunda önemli rol oynamaktadır. İPF ile ilişkili bulunmuş komorbiditeler; pulmoner hipertansiyon, venöz tromboemboli, akciğer kanseri, kombine pulmoner fibrozis ve amfizem, gastroözofageal reflü hastalığı, uyku ile ilişkili hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, depresyon ve anksiyete, diabetes mellitusdur (6,33,34). Bu hastalıklardan pulmoner hipertansiyon, inme, amfizem, akciğer kanseri ve obezite artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (34).

2.2.8 İdiyopatik Pulmoner Fibrozisde Alevlenme

İPF tanısı ile izlenen ya da yeni İPF tanısı almış olan bir hastada, klinik olarak bir aydan kısa sürede dispnede akut kötüleşme, radyolojik olarak zemindeki UIP görünümü üzerine yeni eklenen bilateral yaygın buzlu cam dansiteleri ve/veya konsalidasyon görünümleri hızlı progresyonun olması "İPF alevlenmesi" olarak değerlendirilmektedir. İPF alevlenmesi, nedeni bilinmeyen şekilde ya da bilinen bir nedenle; enfeksiyon, kalp yetmezliği, akciğer dışı cerrahiler, mekanik ventilasyona bağlı travmalar, kemoterapi, immünsupresif biyolojik ajanlara ya da radyoterapiye bağlı ortaya çıkabilir (35,36). İPF alevlenme algoritması şu şekildedir (6) (Şekil 7).

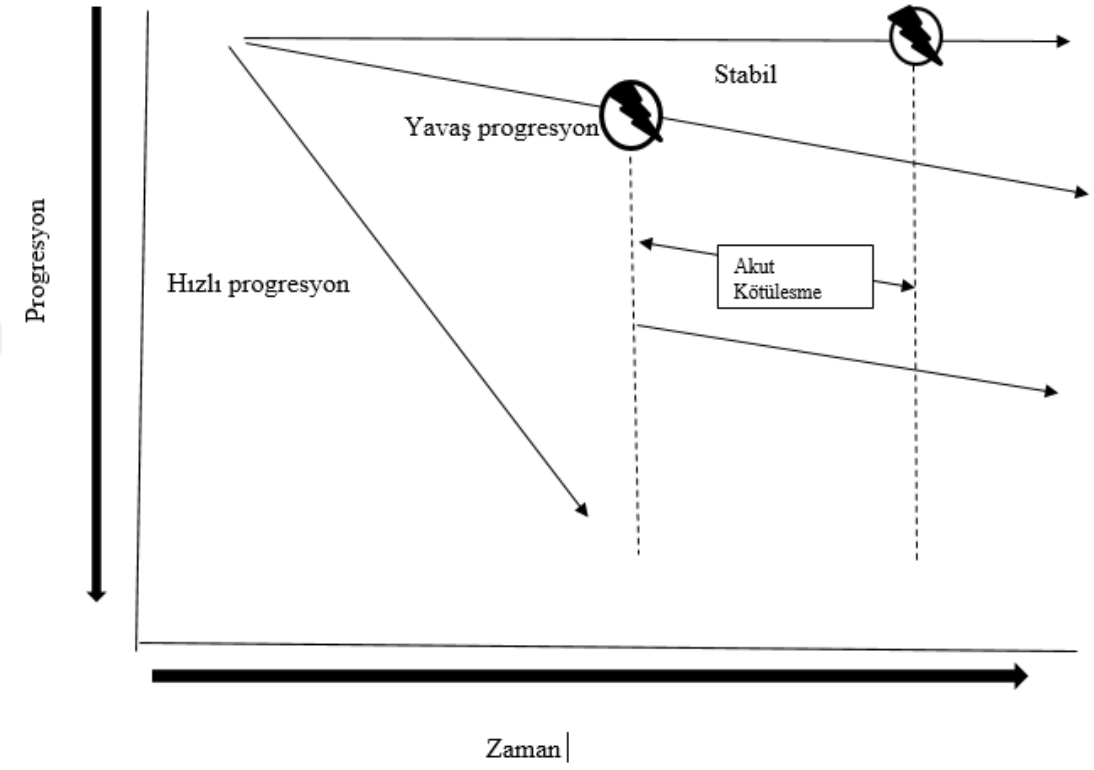


Şekil 7: İPF alevlenme tanı algoritması(6)

İdiyopatik pulmoner fibrozis alevlenme tedavisinde; hastaneye yatırarak öncelikle oksijen tedavisi, gereğinde noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanması, barotravma ve enfeksiyon riski nedeniyle invaziv mekanik ventilasyondan kaçınılması önerilir. Ancak transplantasyon için zaman kazanmak gerektiğinde ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO)'nun da aynı endikasyonla akciğer koruyucu ayarlarla değerlendirilmesi önerilir. Çok sınırlı kanıta karşın kortikosteroid tedavi (metil prednizolon 0,5–1 gr/gün intravenöz yolla 3 gün, ardından haftalar içinde azaltıp

keserek), gereğinde antibiyotik verilmesi, dispne, öksürük, ağrı ve anksiyete için opiadlar ve benzodiazepinler genel yaklaşım olarak belirtilmektedir (6,37).

2.2.8 İdiyopatik Pulmoner Fibrozisin Tedavisi



Şekil 8: İPF hastalığının progresyon durumları (38)

İPF'li hastalığının klinik seyri hastadan hastaya değişmektedir. Hastaların bir kısmı "Yavaş progresyon" gösterirken, bir kısmı "Stabil" kalır, bazıları ise "Hızlı progresyon" gösterir. Hastaların az bir kısmında, pnömoni gibi ikincil bir komplikasyondan veya bilinmeyen nedenlerden dolayı hastalıklarının öngörülemeyen akut kötüleşmesi (şimşek çakması) yaşanabilir. Bu olay mortal olabilir. Her birinin göreceli sıklığı bilinmemektedir (38) (Şekil 7).

İPF hastalığını tamamen iyileştiren bir tedavi yöntemi henüz bulunamamıştır ancak hastalığın ilerlemesini yavaşlatan ve akut alevlenmelerin sıklığını azaltan bazı farmakolojik ve non-farmokolojik tedavi yöntemleri vardır. İPF hastaları için bireyselleştirilmiş tedavi kararı multidisipliner konseylerde belirlenmelidir. Tedavi planı hem farmakolojik (nintedanib ve pirfenidon) hem de ilaç dışı yöntemleri

içermelidir. Komorbiditeler açısından da hastalar değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir (6).

2.2.8.1 Non-Farmokolojik Tedaviler

İPF'li hastalar da hasta eğitimi (sigarayı bırakma, hastalık hakkında bilgilendirme, beslenme desteği), psikososyal destek, gerektiğinde uzun süreli oksijen tedavisi, pulmoner rehabilitasyon ve *Streptococcus pneumoniae* ve influenzaya karşı aşılama, palyatif bakım ve akciğer nakli ilaç dışı tedavilerdir (38).

Uzun süreli oksijen tedavisi; İPF'li hemen hemen tüm hastalar, başlangıçta sadece eforla ve daha sonra sürekli olarak ek oksijene ihtiyaç duymaktadır. Normal aktivitenin sürdürülmesini sağlamak ve hipoksemik hastalarda sekonder pulmoner hipertansiyonun başlamasını önlemek veya geciktirmek için oksijen tedavisi verilmelidir (6,39). İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan İPF hastalarında mortalite çok yüksektir (>%90). Akciğer transplantasyonu için köprü olarak mekanik ventilasyon uygulanabilir (40).

Pulmoner rehabilitasyon; Yapılan çalışmalarda pulmoner rehabilitasyonun yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (38,41).

Akciğer transplantasyonu: 65 yaş altında İPF hastalarında aşağıda sıralanmış kriterlere uygun hastalar akciğer nakli açısından değerlendirilmelidir. Transplantasyon kriterleri (6,42).

1) Altı aydan daha uzun bir sürede FVC'de ≥%10 ya da DLCO ≥%15 azalma

2) Oksijen desatürasyonu (oksijen saturasyonu <%88)

3) 6 dakika yürüme mesafesi <250 metre

4) Altı aydan daha uzun bir sürede yürüme mesafesinin >50 metre azalması

5) Pulmoner hipertansiyon varlığı

6) İPF alevlenmesi, fonksiyonel kötüleşme ya da pnömotoraks nedeniyle hastaneye yatış

Zamanlaması ile ilgili kesin veri yoktur ancak değerlendirme haftalar, aylar sürebileceği ve bu süre zarfında hastalık ilerleyebileceği için uygun görülen hastalar erkenden nakil merkezlerine yönlendirmelidir(6)

2.2.8.2 Farmokolojik Tedavi

İPF tedavisinde antifibrotik ilaçlardan pirferidon ilk olarak 2008 yılında Japonya'da sonrasında Avrupa'da ve 2014 yılında Amerika'da kullanıma girmiştir. Nintedanib 2014 yılında Amerika'da kullanıma girmiştir. Ülkemizde de 2017 yılında kullanıma girmiştir. Antifibrotiklerin, hastalık progresyonunu yavaşlattığı, solunum fonksiyon kaybını azalttığı ve sağkalımı iyileştirildiği gösterilmiştir(43). ATS/ERS 2011 yılında pirferidon, 2015 yılında ATS/ERS/JRS/ALAT rehberinde iki ilacın kullanımını sınırlayan yan etkiler nedeniyle koşullu öneri olarak yerini almıştır(38,44)

Ülkemizde 2017'de resmi gazetede antifibrotik reçetelenme kuralları yayımlanmış ve kurallar aralıklı olarak güncellenmiştir(45). Her iki ilaç şartları sağlayan hastalarda geri ödeme kapsamına alınmıştır. Bu şartlar DLCO >%30, FVC >%50, akciğer biyopsisi veya YÇBT ile İPF tanısı konmuş, bağ doku hastalıkları dışlanması şeklindedir. Her 12 ayda bir değerlendirilmesi, tedavinin devamı için her değerlendirmede FVC'de >%10 düşme olmadığının (ataklar dışında) belirtilmesi, ilaçlardan birine yanıtsızlık veya intolerans gelişmişse ilaçlar arasında geçiş yapılabileceği bildirilmiştir (45).

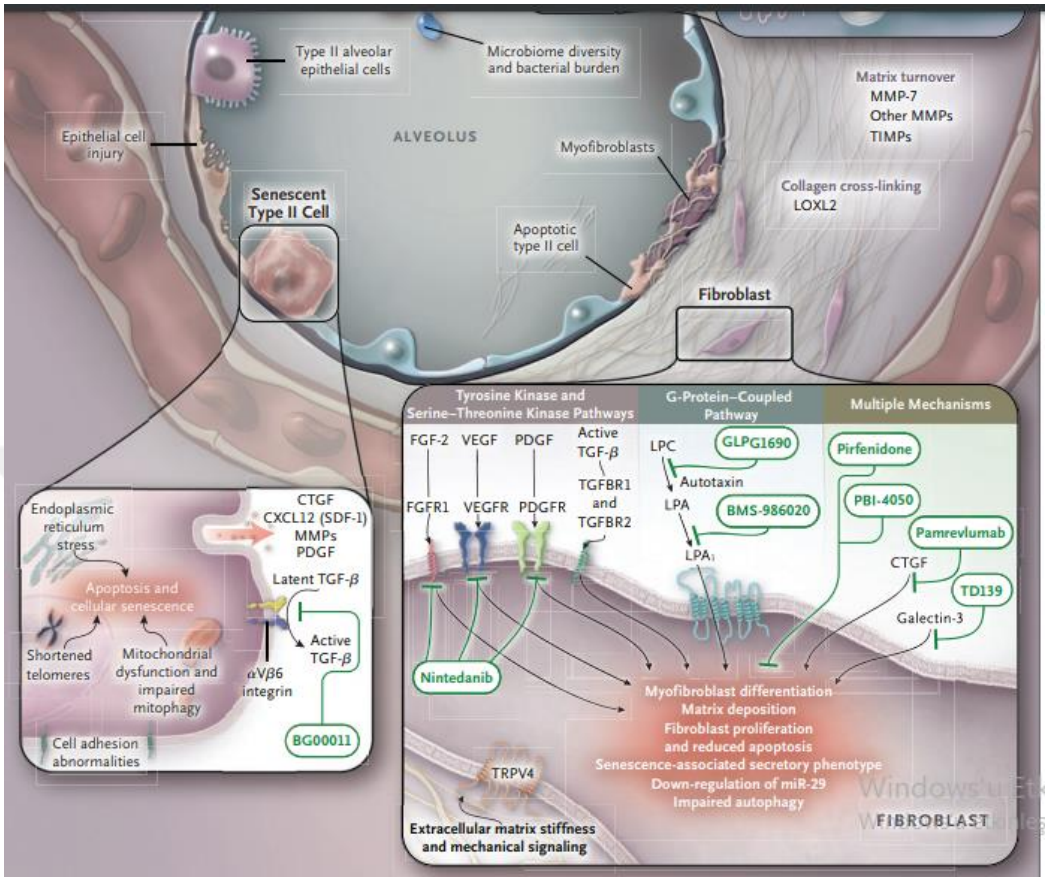
Pirfenidon: Piridin analoğudur(5-methyl-1-phenylpyridin-2 [1H]-2). Antiinflamatuar ve antifibrotik etkilere sahip etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış bir ilaçtır. Akciğer fibroblastlarının fibrojenik aktivitesini ve TGF-β yolağını inhibe ederek ile miyofibroblast farklılaşmasını baskıladığı düşünülmektedir (Şekil 8). Pirfenidon etkinliği, üç farklı faz 3, randomize çift-kör, plasebo-kontrollü çok merkezli çalışma ile değerlendirilmiştir. Bunlar ASCEND, CAPACITY004-CAPACITY006'dır (46,47). ASCEND çalışması ilacın FDA tarafından onay almasını sağlamıştır. 278 hastanın dâhil edildiği çalışmada 52. haftada FVC değerinde %10 ve daha fazla düşüş kötüleşme olarak kabul edilmiştir ve pirfernidon verilen hastaların plaseboya göre kötüleşmenin daha az olduğu gösterilmiştir (46). Plasebo kontrollü Faz III çalışmalarında pirfenidonun İPF'li hastalarda egzersiz toleransında artma ve

progresyonsuz sağkalım süresinde uzama ile ilişkili olduğu, İPF ilerlemesi veya ölüm riskini %35 oranında azalttığı, FVC düşüşünü geciktirmek üzere akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Hastaların hayat kalitesine bakılan çalışmalarda 24 saatlik öksürüğü %34 azalttığı, perioperatif kullanımının %97,4 alevlenmeleri azalttığı, alevlenme nedeniyle hastaneye yatan hastalarda sağkalım ve sağkalım süresini artırdığı gösterilmiştir (48–50).

Pirfenidon tedavisine düşük dozla 800-801 mg/gün olarak başlanır. Haftalık aralıklarla karaciğer fonksiyon testleri ile her öğün bir tablet artırılarak, tolere edilebilen doza çıkılır. Hedef doza 267 mg'lık tablet ile günde 3 x 3 ile 200 mg'lık tablet ile 4 x 3 pozoloji ile ulaşılır. Hastanın tolere edebildiği etkili minimum doz ile tedaviye devam edilir. Yan etkileri; bulantı, döküntü, sersemlik, karaciğer enzimlerinde yükselme, fotosensitivite reaksiyonları ve gastrointestinal bozukluklar (dispepsi, kusma) bildirilmiştir. Fotosensitivite reaksiyonlarının çoğu ilk 6 ayda ortaya çıkmaktadır. Pirfenidon kullanan hastalarda, ALT, AST ve bilirübin düzeyleri başlangıçta ve ilk 6 ay aylık ve sonrasında 3 ayda bir kontrol edilmelidir. Hastalar güneş ışığından kaçınmalıdır. Pirfenidon, hafif-orta düzey hepatik yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalı, ağır karaciğer yetmezliği hastalarında kullanımı önerilmemektedir. Pirfenidon yine renal yetmezlikli hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Yan etkiler yönünden yakın takip ve doz azaltılması, yemekle birlikte alınması, antiemetik kullanımı, ilacın kesilmesi gerekebilir. İlaç etkileşimi olan ilaçlar fluvoksamin, siprofloksasin, omeprazol 'dür (6,46,47,51).

Nintedanip: Nintedanib bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Büyüme faktörü: vasküler endotel büyüme faktör (VEGF), fibroblast büyüme faktör reseptörleri (FGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) yolaklarını hedef alır (52) (Şekil 8). Plasebo, FAZ II ve FAZ II çalışmalarında FVC düşüşünde yaklaşık %50 azalma, İPF alevlenmesinde azalma ve yaşam kalitesini düzelme olduğu gösterilmiştir (11,51,53). Nintedanib tablet, günde iki kez 150 mg'lık bir dozla oral olarak kullanılır. Doz titrasyonu yoktur. En sık görülen yan etkileri ishal, mide bulantısı, iştahsızlık, karın ağrısıdır. İshal önleyici ilaçların kullanımı, geçici doz azaltmak (2x100 mg), ilaç kesilmesi gerekebilir. Safra ile elimine edildiği için karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Tam doz antikoagülan ilaç alan hastalarda kanama riski

nedeniyle kullanılmamalı, ağır kalp ve damar hastalığı olan hastalarda ise dikkatle kullanılmalıdır (6,52).



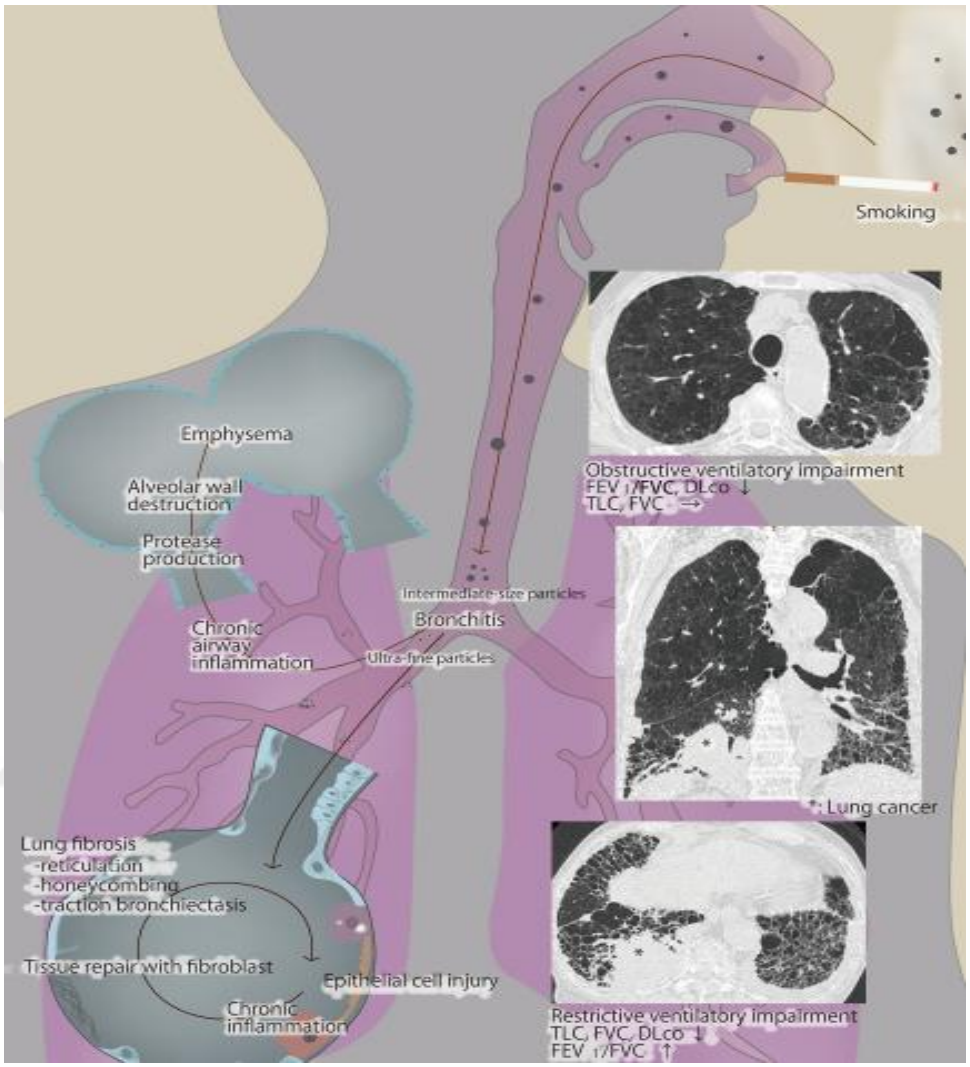
Şekil 9: Antifibrotik etki mekanizmaları (52)

2.3 KOMBİNE PULMONER FİBROZİS VE AMFİZEM

2.3.1 Tanım

Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem; üst zonlarda amfizem ve alt zonlarda fibrozis olmak üzere iki patolojinin birleşimini içeren heterojen bir klinik-radyolojik sendrom olarak tanımlanmaktadır (13). Amfizem, akciğer elastikiyetinin azalmasına, akciğer kompliyansının artmasına ve maksimum ekspiratuar akış hızlarının azalmasıyla birlikte akciğer hacimlerinin artmasına neden olurken, aksine pulmoner fibrozis, akciğer elastikiyetinin artmasına, akciğer kompliyansının azalmasına ve akciğer hacimlerinin azalmasına ve maksimum ekspiratuar akış hızlarının korunmasına veya hatta artmasına neden olur. (Şekil 10) Restriktif ve obstrüktif akciğer hastalıklar birbirini dışlayan tanılarken KPFA her iki hastalık grubunun

temelini oluşturan amfizem ve fibrozisin değişen oranlarda bir arada bulunduğu nadir heterojen bir hastalıktır (54).



Şekil 10. KPFA patogenezi ve bulguları (54)

2.3.2 Tarihçe ve Epidemiyoloji

Fibrozis ile amfizem birlikteliğine rastlanıldığında çok farklı isimlerle adlandırılmış, tanımlama ve teşhis konusunda son yıllara kadar tam bir fikir birliği ortaya konulamamıştır. İlk kez 1948 yılında Mallory ve arkadaşları tarafından olgu raporu olarak kombine pulmoner fibroz ve amfizem vakası yayınladı (55). Sonraki yıllarda postmortem çalışmalarda ve kısıtlı hasta sayıları içeren olgu serilerinde fibrozis ve amfizem birliktelikleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (56). Ancak hastalık

ismi olarak çok çeşitli terminolojiler kullanılmıştır (15). Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem(KPFA) 2005 yılında Cottin ve ark. tarafından bir sendrom olarak son tanımına en yakın hali ile ortaya konmuştur (2). ATS/ERS/JRS/ALAT'ın 2022 yılında, Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem sendromu için bir rehberi yayınladı (3).

KPFF'in genel popülasyonda ki prevelansı tam olarak bilinmemektedir ancak İPF hastalarının %8-67'sinde KPFA olduğu tespit edilmiştir. En yüksek prevelans Asya ve Yunanistan'da, en düşük Amerikadır. İPF'de olduğu gibi prevelanstaki coğrafi farklılıkların fazla olması genetik, çevresel, sigara içme oranlarındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir(3).

2.3.3 Patofizyoloji ve Etiyoloji

Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte amfizem ve fibrozis birlikte görüldüğü için her iki hastalığın patofizyolojisini temel alan KPFA'nin patofizyolojik mekanizmaları üzerine çok farklı teoriler anlatılmıştır (54,57). Dört farklı teori bulunmaktadır.

Birinci teori; 'KPFA fibrozisle başlar amfizemle sonuçlanır'; akciğerin bazal kısımlarında baskın olan fibrozisin, akciğerin üst kısımlarına traksiyon uygulayarak amfizemin gelişmesine yol açtığı şeklindedir (2). Bununla beraber amfizem çoğu zaman fibrotik değişikliklerden önce oluştuğu için bu hipotez kabul görmemiştir (58,59).

İkinci teori; 'sigara alışkanlığının yol açtığı gastroözafagial reflü (GÖR) kaynaklı olduğu' teorisi; İPF'de Gastroözofageal reflüye (GÖR) bağlı kronik mikroaspirasyonun, akciğerde tekrarlayan subklinik hasara neden olarak pulmoner fibrozise yol açabileceği hipotezi öne sürülmüştür (60–62). Benzer şekilde sigaranın hem amfizem oluşmasnda hem GÖR artışı ile mikroaspirasyonlara yol açarak fibrozise neden olduğu düşünülmektedir (57).

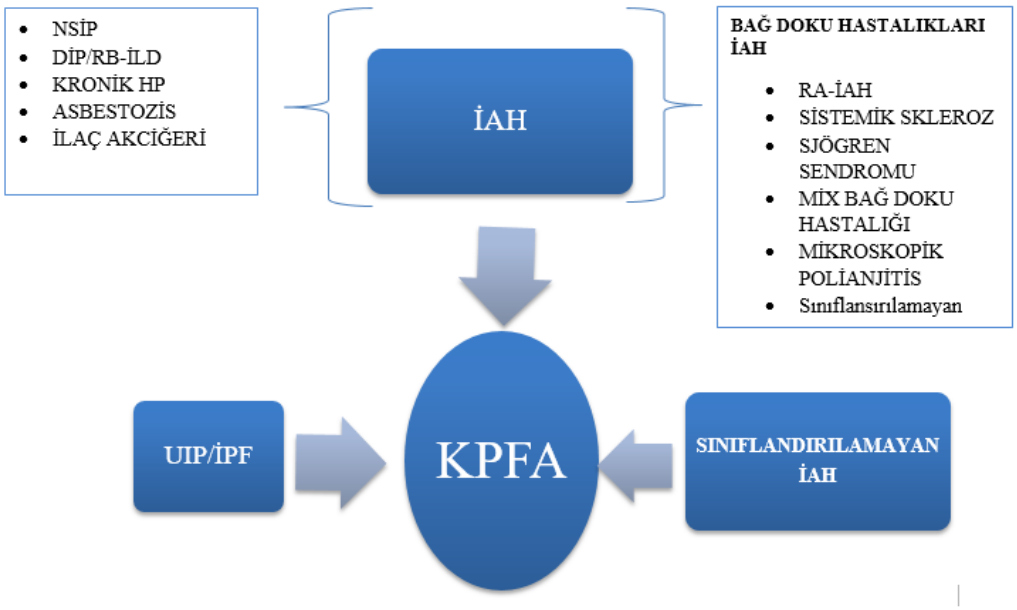
Üçüncü teori; 'otoimmüniteyle ilişkili'; serum ANA ve p-ANCA'nın KPFA sendromu olan hastalarda, İPF hastalarına göre daha fazla pozitif saptandığı tespit edilmiş ve bu hastaların sağ kalımın daha iyi olduğu rapor edilmiştir (63).

Dördüncü teori; 'genetik faktörler ilişkili'. Cottin ve arkadaşları tarafından, bir anne ve 3 aylık kız çocuğunda KPFA tanı sonrası sürfaktan metabolizmasında rol

oynayan SFTPC gen mutasyonu tespit edilmiştir (64). Olgu şeklinde sunulan çalışmalarda sürfaktan metabolizmasında rol oynayan ABCA3 mutasyonu ile KPFA arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (65). Hayvan deneylerinde TNF-α, IL-13 ve TGF-β1 aşırı ekspresyonunun KPFA benzer patolojik değişiklikleri tetiklediği gösterilmiştir (3).

2.3.4 Klinik ve Komorbiditeler

Klinik olarak KPFA; 65- 70 yaş arasında, erkek cinsiyette ve sigara içenlerde daha sık görülmektedir. En sık belirtisi hareketle artan nefes darlığı, öksürüktür ve egzersiz kapasitesinde azalmadır. En çok İPF'de görülmekle beraber, bağ doku hastalıkları, vaskülitler ve hipersensitivite pnömonisi, mesleki ve çevresel maruziyetler (kömür tozu, asbest, silika vb.) ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarında da görülebilir. Birlikte görüldüğü hastalığın klinik tablosu KPFA kliniği değişebilmektedir (3) (Şekil 11).



Şekil 11. Klinik-radyolojik KPFA ile birlikte intersitisyel akciğer hastalıkları (57)

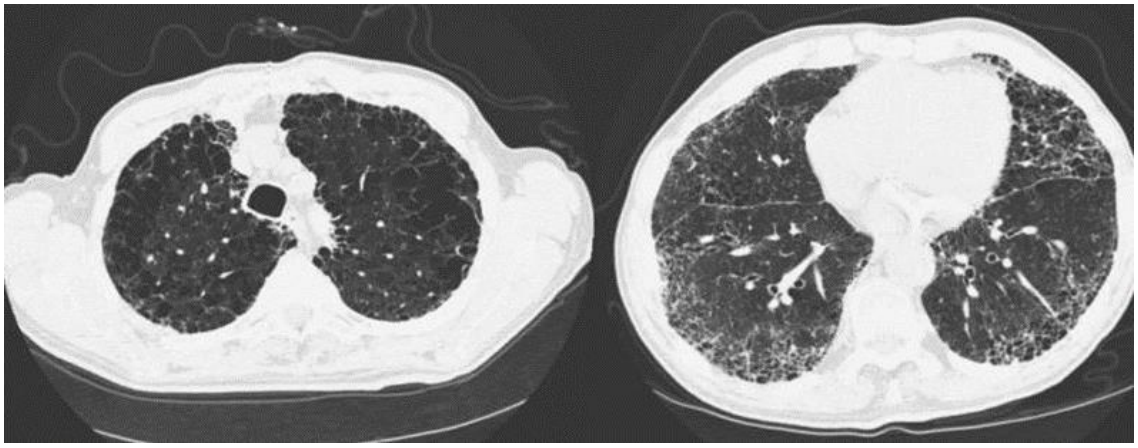
Eşlik eden komorbiditelerin başında pulmoner hipertansiyon ve akciğer kanseri gelir. KPFA ile amfizemi olmayan İPF hastaları arasında koroner arter hastalığı,

periferik vasküler hastalıklar ve diyabet ile birlikte görülme sıklığının farkı bilinmemektedir (3,54).

2.3.5. Solunum Fonksiyon Testleri ve Görüntüleme

Solunum fonksiyon testleri: Amfizem ve fibrozis oranlarına ve ağırlıklarına göre solunum fonksiyon testleri normal olabileceği gibi baskın fenotipe göre değişen bulgular verebilir. Her iki fenotipte de diffüzyon kapasitesi ve transfer katsayısı (DLCO ve KCO) oldukça düşük, FVC değeri düşük ancak amfizemi olmayan İPF hastalarına göre nispeten korunmuş, FEV1 değeri normal ya da korunmuştur. (3) FEV1/FVC, total akciğer kapasitesi(TLC), zorlu rezidüel volüm (FRC) beklenenin aksine hava hapsinden dolayı korunmuş gözlemlenmiştir. İPF hastalığının ilerlemesinin takip parametresi olarak FVC kullanılırken, KPFA'de hastalığın seyrini FVC ile takip etmenin İPF' den farklı olarak daha az güvenilir olduğu düşünülmektedir (3). Oksijen satürasyonu egzersiz sırasında ciddi düşük bulunmuştur.

Görüntüleme*:* YÇBT'de amfizem ve fibrozis birlikteliği görülmektedir (66). Birbiriyle karışabilen bal peteği görünümü ve amfizemin ayrımı KPFA tanısını koymakta çok önemlidir. Bal peteği görünümü 3-10 mm çapında duvarları belirgin subplevral alana sıralanmış kistik hava boşluklarıdır. Amfizem; bitişik normal akciğer ile karşılaştırıldığında sınırları net olan düşük atenüasyon, duvar kalınlığı <1 mm'den az yâda duvarı olmayan kist, ve/veya 1 cm'den büyük multipl bleblerdir. Sentrilobuler, paraseptal, panasiner olmak üzere üç türde kategorize edilir. Sentrilobuler amfizem; çoğunlukla akciğer apekslerinde görülen sentrilobuler duvarı seçilemeyen düzensiz düşük atenüasyonlu alanlardır. Paraseptal amfizem; subplevral ve peribronşial alanda görülen interlobuler septalar ile ayrılmış, düşük atenüasyonlu alanlardır. Bunlar bül olabilir. Panasiner amfizem; akciğerlerin geniş bir bölgesini etkileyen alt loblar baskın, damarlanmanın azaldığı amfizem türüdür (14). İnterstisyel fibrozis alanları ise alt loblarda baskın subplevral bal beteği görünümü, retiküler dansiteler, traksiyon bronşiektazileri, buzlu cam alanlarını içerir (13) (Şekil 12).



Şekil 12. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi görüntüsü (66)

2.3.6. Tedavi

KPFA'ye özgü tedavi yaklaşımı için günümüzde kanıt eksikliği mevcut olup her hasta için bireysel yaklaşım önemlidir. Genel önlem olarak; hasta eğitimi (sigarayı bırakma, hastalık hakkında bilgilendirme), psikososyal destek, gerektiğinde uzun süreli oksijen tedavisi, pulmoner rehabilitasyon ve *Streptococcus pneumoniae*, covid ve influenzaya karşı aşılama, palyatif bakım ve gerekli hastalarda yine akciğer nakli ilaç dışı tedaviler olarak önerilmektedir (3,54).

İlaç tedavisi; multidisipliner değerlendirme ile fibrozisin baskınlığına göre interstisyel akciğer hastalıkları arasında tiplendirme yapılır. İPF ile birlikte olduğu görülen hastalar, ilk başvuruda antifibrotik tedavi açısından ve alevlenme döneminde ise immünsupresif tedavi açısından değerlendirilir. Endikasyonlar göz önünde bulundurularak inhale bronkodilatatörler ve inhale kortikosteroidleri de tedaviye eklemek gerekebilir. Komorbiditelerden pulmoner hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve akciğer kanseri açısından yakın takip edilmelidir (3).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma S.B.Ü Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştirma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan 03.02.2022 tarihinde 116.2017.R-242 protokol kodu ile onay alınarak yapıldı.

Retrospektif kohort çalışmasında, S.B.Ü Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine Ekim 2015 – Ağustos 2022 tarihleri arasında başvuran ve multidisipliner değerlendirme (MDT) ile İPF tanısı alan Mart 2023 tarihine kadar takip edilen hastaların verileri incelendi. Hastalar radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilerek, KPFA ve İPF olarak iki gruba ayrıldı.

İPF hastaları:

İPF tanısı; ulusal ve uluslararası kriterlere uygun olarak; multidisipliner değerlendirme ile histopatolojik veya radyolojik paterni 'olağan interstisyel pnömoni' olan ve pulmoner fibrozise neden olduğu bilinen diğer faktörlerin (otoimmün hastalıklar, çevresel, mesleksel) dışlanması ile konuldu (6,19). İPF tanısı konulan ve en az 6 ay süreyle antifibrotik tedavi (pirfenidon, nintedanib) almış olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların verileri S.B.Ü Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Yönetim Bilgi Sisteminde poliklinik ve hasta yatış epikrizlerinden, laboratuvar kayıtlarından geriye yönelik taranarak elde edildi.

Radyolojik değerlendirme

Amfizem skorlaması toraks radyolojisi konusunda 10 yıllık deneyime sahip bir radyolog tarafından yapıldı. Radyolojik değerlendirmede hastane PACS (Picture archiving and communication system) kayıtlı BT veya YÇBT görüntüleri kullanıldı. Tüm çekimler 16-multislice Toshiba Alexion 16 model BT cihazı ile yapıldı (Toshiba Corporation, Tokyo, Japan). Standart toraks BT'lerde kesit kalınlığı 4 mm ve YÇBT'lerde ise 1 mm idi. İPF tanısı alan hastalardan akciğerlerin üst zonlarında amfizem ve alt zonlarda fibrozis olanlar KPFA olarak kabul edildi.

Amfizem tanısında; toraks BT görüntülemede, bitişik normal akciğer ile karşılaştırıldığında üst zonlarda sınırları net olan düşük atenüasyon, duvar kalınlığı <1

mm'den az ya da duvarı olmayan ve/veya > 1 cm'den multipl bleb olması dikkate alındı (2).

Amfizem türleri ve skorlaması:

Amfizem türleri 3 türde olmak üzere sınıflandırıldı:

- Sentrilobüler
- Paraseptal,
- Mikst: sentrilobuler + paraseptal

Amfizem skorlamasında ise, Goddar Skorlaması hastalarda hem amfizem hem fibrozis olduğu için modifiye edilerek kullanıldı(67). Amfizem skorlarken Asendan aortanın kesite giren en tepe noktasının üzerindeki aksiyel kesitlerdeki amfizem ağırlığı değerlendirildi. Amfizematöz akciğer parankiminin yüzdesine bakılarak 4 gruba ayrıldı. Buna göre;

- Skor 1 ≤ % 25 Apikalde minimal amfizemi olan hastalar
- Skor 2 % 26-50
- Skor 3 % 51-75
- Skor 4 ≥ 75 Parankimin büyük oranda amfizemle kaybolmuş

Skorlaması %26-75 aralığında amfizeme sahip hastalarda, hatayı minimalize etmek için her kesitte sağ ve sol akciğeri hayali dört parçaya bölen düz çizgiler kullanıldı. Buna göre amfizemli parankim/normal parankim oranı %26-50 ve % 51-75 olarak kendi arasında sınıflandırıldı(67).

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), sigara kullanımı (aktif-bırakmış/ hiç içmemiş), paket/yılı, ek hastalıklar (hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH, Astım), malignite, akciğer kanseri, periferik arter hastalığı, kardiovasküler hastalıklar), İPF tanı yöntemi (cerrahi biyopsi ve cerrahi biyopsi olmadan), solunum yetmezliği olanlarda cihaz kullanımı (USOT/ev tipi NIMV,) KPFA olan ve İPF olan gruplar arasında karşılaştırıldı.

Tedavide kullanılan antifibrotik tedavi özellikleri (pirfenidon, nintedanib), tedaviye bağlı yan etkiler, tedavi geçişleri (antifibrotik ilaçlardan biri ile tedavi altındaki hastalarda etki elde edilemediğinde ya da yan etkilerle karşılaşıldığında pirfenidon ve nintedanib etken maddeleri arasında tedavi geçişleri) kayıt edildi. Tedavi

öncesi ve tedavinin en az 6. ayı dolduğunda ölçülen solunum fonksiyon parametreleri (FEV1, FVC ve DLCO yüzdeleri), 6 dakika yürüme testi (6DYT) verileri, retrospektif olarak kaydedildi.

Hastane başvuru sayısı, hastaneye yatış sayısı, hastane yatışı varsa yatış yeri (servis veya yoğun bakım ünitesi), mortalite durumları ve mortalite tarihleri araştırıldı.

3.1 Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- 18 yaş üstü hasta olması
- İPF tanısı kesin olması (Radyolojik ve/veya cerrahi biyopsi, multidisipliner değerlendirme)
- En az 6 ay süreyle antifibrotik tedaviyi düzenli almış olması

3.2 Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- YÇBT veya Toraks BT'si olmayan
- Bilgilerine ulaşılamayanlar
- Antifibrotik tedaviyi tamamlayamayan
  - Tedaviyi kendi isteği ile bırakan
  - İlaç yan etkisi nedeniyle tedavisi kesilen
- Tedaviyi 6 aya tamamlayamadan hayatını kaybedenler
- Takiplerde başka tanı alanlar

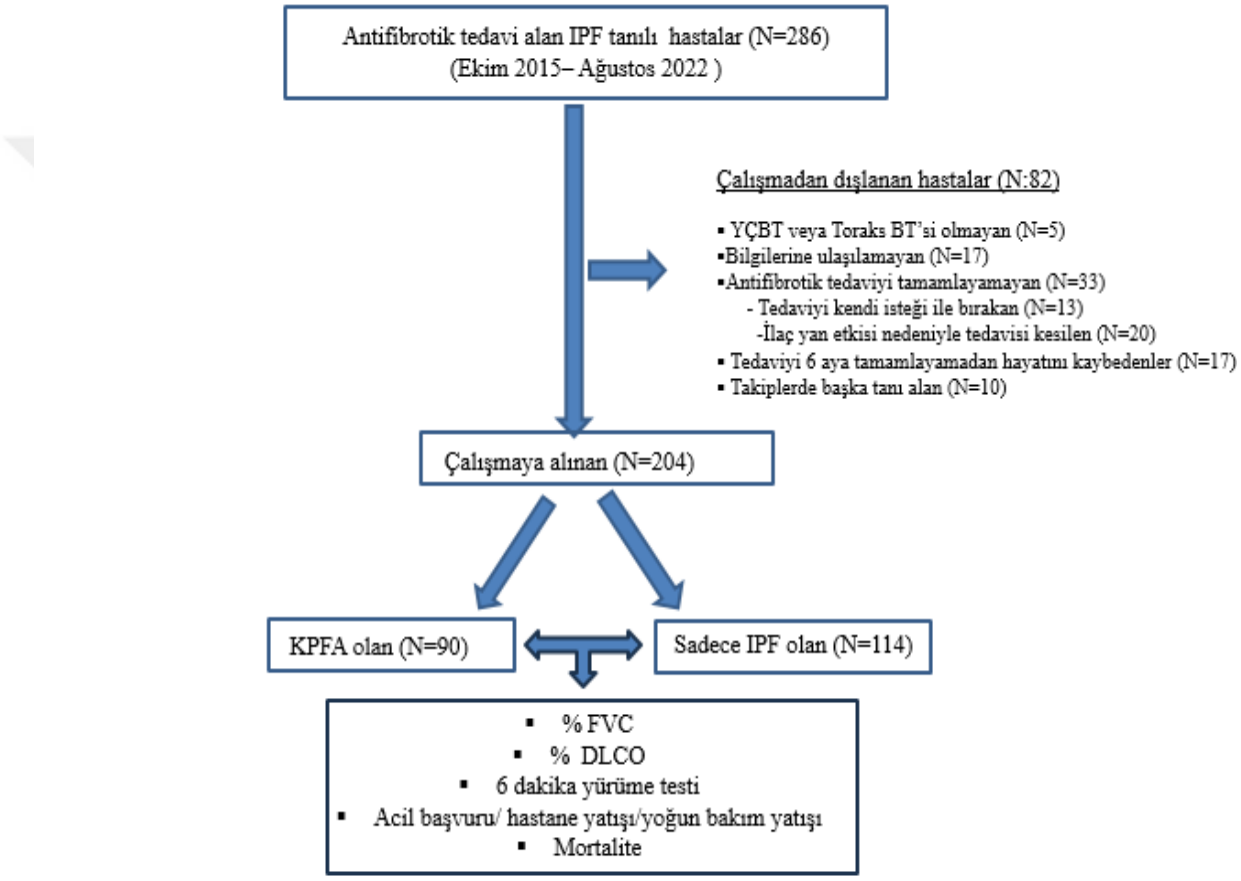
3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırma kapsamında elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizi SPSS-27 (Chicago, USA) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerden normal dağılımlı olanlar ortalama ± standart deviasyon (SD), normal dağılımlı olmayanlar median (IQR) olarak verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki için Pearson Chi-Square ve Fischer's Exact Test kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımlarının parametrik ya da non-parametrik oluşunun değerlendirmesini Kolmogorov-Smirnov ile incelendi. Parametrik değişkenlerde iki grup arası farkları değerlendirmek için Student t-test, non parametrik değişkenler için ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Antifibrotik tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılan sürekli değişkenler için parametrik dağılım olduğunda

Paired-Samples T testi, non-parametrik dağılımda Wilcoxon testi yapıldı. Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier metodu kullanıldı ve grupların sağkalımı Log-rank ile karşılaştırıldı. Tüm hastalarda mortalite ile ilişkili Cox regresyon analizi Backward Stepwise yöntemi kullanılarak yapıldı. Analizde mortalite üzerine anlamlı olduğu düşünülen parametrelerden KPFA, yaş, bazal FVC %, bazal DLCO %, evde cihaz kullanımı (USOT/evde NIMV) kullanıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde incelendi.

4. BULGULAR

SBÜ Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2015-2022 tarihleri arasında antifibrotik tedavi alan 286 İPF hastasından dâhil edilme ve dışlama kriterlerine uygun olan 204 İPF hastası çalışmaya alındı. Hastalar KPFA (N= 90, % 44) ve İPF (N =114, %56) olarak 2 gruba ayrıldı. Çalışma akış şeması Şekil 13'de gösterildi.



Dlco, karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi; FVC, zorlu vital kapasite; IPF, idiopatik pulmoner fibrozis; KPFA, kompine pulmoner fibrozis amfizem; YÇBT, yüksek çözünürlüklü bilgisayar tomografi

Şekil 13: Çalışmanın akış şeması

4.1 Demografik ve Klinik Özellikler

KPFA olan ve IPF olan grupların demografik özellikleri karşılaştırıldığında, her iki grubun ortalama yaşları benzer iken, KPFA olan grupta erkek cinsiyet oranı (sırasıyla %92'ya karşılık %63, p <0.001), sigara içme oranı (sırasıyla %96'ya karşılık %55, p <0.001), paket / yıl sayısı (sırasıyla median 40 paket/yıl'a karşılık 3 paket/yıl, p <0.001), diğer gruba göre önemli oranda yüksekti (Tablo 2).

İki grup arasında ek hastalıklar karşılaştırıldığında malignite ve akciğer kanseri açısından önemli farklılıklar saptandı. KPFA olan grupta, malignite ve akciğer kanseri diğer gruba göre anlamlı daha yüksek idi (sırasıyla %21'e karşılık % 6, p=0.003; %16'a karşılık %3, p < 0.001) (Tablo 2). Tüm hastalarda, tanı büyük oranda cerrahi biyopsi olmadan konulurken, KPFA'li hastaların %13'ünde, İPF olan hastaların ise %17'sinde cerrahi biyopsi ile tanı konuldu (Tablo 2).

Hastaların takip süresince solunum yetmezliği nedeniyle kullandıkları cihazları incelendiğinde tüm hastaların %33 (N=67)'ünde uzun süre oksijen kullanımı (USOT), %4'ünde (N=9) ise evde NIMV kullanımı vardı. KPFA'li hastaların %37'sinde (N=33), İPF'li hastaların %30'unda (N=30) USOT kullanımı vardı, iki grup arasında cihaz kullanımları benzer özellikteydi (Tablo 2).

Tablo 2. Antifibrotik tedavi alan, kombine pulmoner fibrozis amfizem (KPFA) olan ve idiopatik pulmoner fibrozis (İPF) olan hastaların karakteristik özellikleri

	Tümü (N=204)	**KPFA (N=90, % 44)**	**IPF (N=114, % 56)**	***p***
Yaş, yıl	70 (8)	69 (8)	70 (8)	0.26 [a]
Cinsiyet				**< 0.001[b]**
• **Erkek**	155(76)	83(92)	72 (63)	
Sigara *				**< 0.001[b]**
• **İçmiş**	124(75)	77(96)	47(55)	
• **İçmemiş**	42(25)	3(4)	39(45)	
Paket/yıl **	25(0-40)	40 (30-50)	3 (0-30)	**< 0.001[c]**
VKİ, kg/m²	28 (26-31)	28 (25-31)	28 (26-32)	0.14[c]
Ek hastalık	190 (93)	84(93)	106(93)	0.92[b]
• **Hipertansiyon**	121(59)	54(60)	67(59)	0.85
• **Diabetes mellitus**	62(30)	27(30)	35(31)	0.91
• **Kronik akciğer hastalıkları**	103(51)	48(53)	55(48)	0.47
• **Anksiete/depresyon**	47(23)	18(20)	29(25)	0.36
• **Malignite**	26(13)	19(21)	7(6)	**0.003**
• **Akciğer kanseri**	17(8)	14(16)	3(3)	**< 0.001**
• **Periferik arter hastalıklar**	15(7)	7(8)	8(7)	0.83
• **Serebrovasküler hastalıklar**	17(8)	7(8)	10(9)	0.78
• **Atrial fibrilasyon/flutter**	34(17)	18(20)	16(14)	0.25
• **Kardiovasküler hastalıklar**	82(40)	37(41)	45(40)	0.81
• **Reflü/gastrit**	22(11)	8(9)	14(12)	0.43
Tanı				0.41[b]
• **Cerrahi biyopsi**	32(16)	12(13)	20(17)	
• **Cerrahi biyopsi olmadan**	172 (84)	78(87)	94(83)	
Cihazlar	Tümü	KPFA +	KPFA -	*p*
• **USOT**	67(33)	33(37)	34(30)	0.30[b]
• **Evde NIMV**	9(4)	5(6)	4(3)	0.51[b]
Pulmoner reahabilitasyon	40 (20)	17 (19)	23(20)	0.81[b]

*38 hastada sigara bilgisine ulaşılamadı, ** 55 hastada paket/yıl bilgisine ulaşılamadı

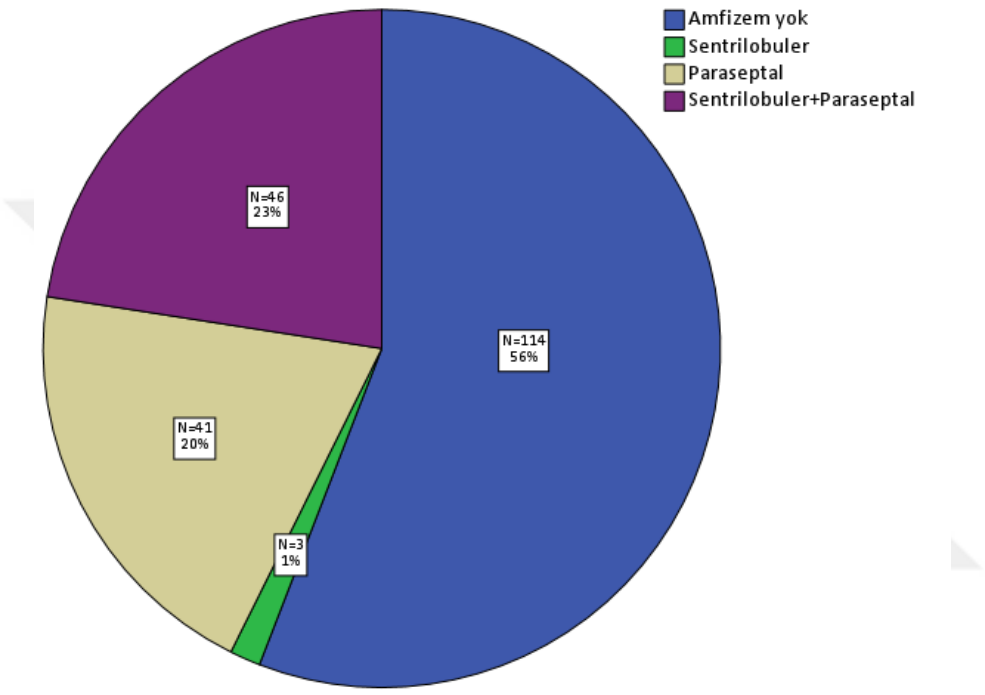
[a] The Student's t test ,[b] Pearson's chi-squared test, [c]Mann-Whitney U test

Ortalama (standart sapma) veya median (IQR) veya N (%).

Kısaltmalar: NIMV, non- ınvaziv mekanik ventilasyon; USOT, uzun süreli oksijen tedavisi; VKİ, vücut kitle indeksi

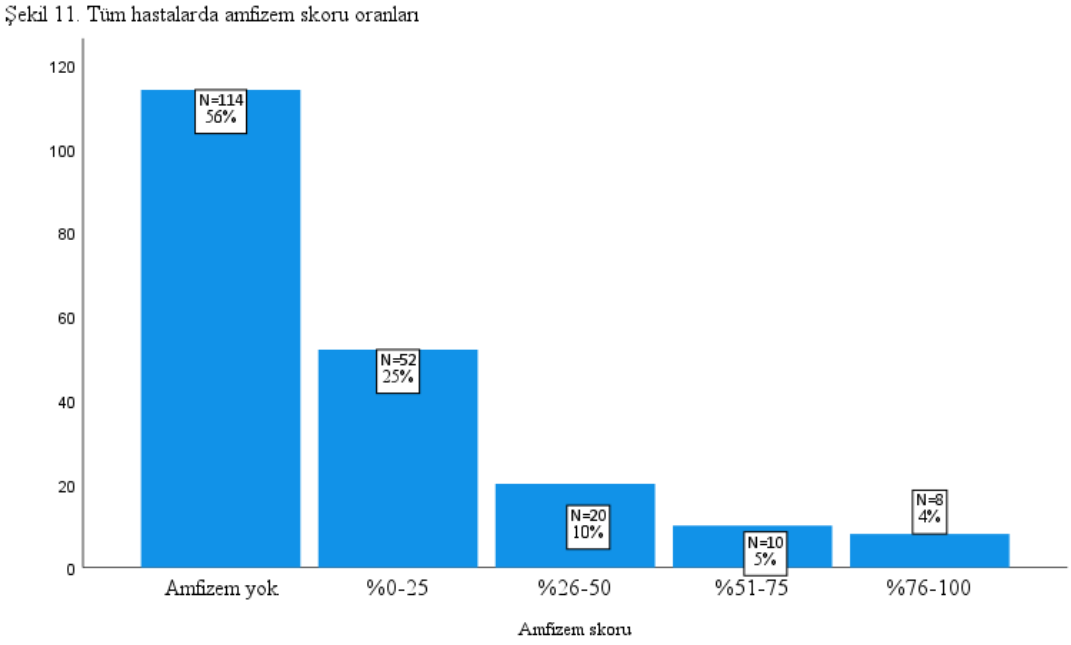
4.2 Toraks BT Ve YÇBT Bulguları

Tüm hastaların 114'ünde (% 56) amfizem yok iken, amfizemi olan hasta sayısı 90 (% 44) idi. Amfizem türlerinden en sık olanı; sentrilobuler + paraseptal amfizemin bir arada olan türü idi (% 23, N= 46). Diğerleri sırasıyla paraseptal (% 20, N= 41), sentrilobuler (%3, N=1) şeklinde idi (Şekil 14).

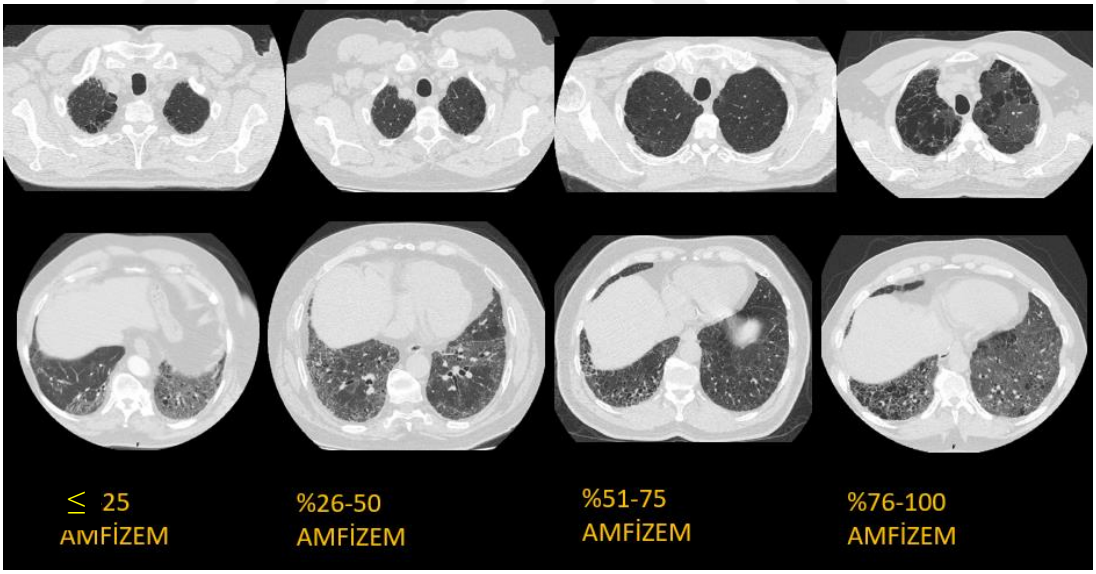


Şekil 14. Tüm hastalarda amfizem türleri

Amfizem ağırlığı skorlandığında amfizem skoru ≤ %25 olan grupta 52 hasta (%25), %26-50 olan grupta 20 hasta (% 10), %51-75 olan grupta 10 hasta (% 5), %76-100 olan grupta ise 8 hasta (% 4) yer aldı (Şekil 15,16).



Şekil 15: Tüm hastalarda amfizem ağırlık durumları



Şekil 16. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide amfizem ağırlık skoru oranları

Tablo 3. Amfizem skoru ile sigara paket/yılı ve fonksiyon testleri arasında korelasyon Testi [a]		
	Amfizem skoru	
	R	*p*
Sigara paket/yılı	0.592	**< 0.001**
FVC %	0.081	0.25
DLCO %	-0.194	**0.006**
DLCO, karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi; FVC, zorlu vital kapasite [a]Spearman korelasyon testi		

Amfizem skoru ile; sigara paket/yılı arasında pozitif, orta düzeyde (r=0.59, p < 0.001), DLCO ile negatif, ancak zayıf düzeyde anlamlı ilişki vardı (r=0.19, p=0.006) (Spearman's Rho korelasyon analizi) (Tablo 3).

4.3 Tedavi Öncesi Solunum Fonksiyon Testleri ve Cihaz Durumları

Tüm hastalarda antifibrotik tedavi öncesi beklenen ortalama FVC %77 (± 20) iken, beklenen median DLCO %53 (41-64) idi (Tablo 4).

KPFA olan ve İPF olan hastaların solunum fonksiyon testleri karşılaştırıldığında; ortalama %FVC değeri, KPFA'lı olan grupta, diğer gruba göre daha yüksek (%78'e karşılık % 77) ancak aradaki fark anlamlı değil idi (p=0.59). Median DLCO yüzdesi ise amfizemi olanlarda, İPF olanlara göre anlamlı daha düşük idi (%50'ye karşılık %56, p= 0.015) (Tablo 4).

Tüm hastalar içinde 6 dakika yürüme testi verilerine ulaşılabilen 46 hasta vardı KPFA'li grupta 20 hasta (%22), İPF'li grupta 26 hastanın (%23) test verileri incelendi. Amfizemi olan İPF hastalarında ortalama 6 DYT, 431 metre (±110)) iken, amfizemi olmayan hastalarda ortalama 424 metre (±80) idi (Tablo 4).

Tablo 4. Antifibrotik tedavi öncesi, kombine pulmoner fibrozis amfizem (KPFA) olan ve idiopatik pulmoner fibrozis (IPF) olan hastaların solunum fonksiyon testleri				
	Tümü	KPFA	IPF	*p*
FEV1, % beklenen	80.7(10.8)	81.4 (16.3)	80 (23.7)	0.62[a]
FVC, % beklenen	76.8(19.7)	78 (17.7)	76.7 (19.3)	0.59[a]
DLCO, % beklenen	53 (41-64)	50 (40-61)	56 (43-68)	**0.015[b]**
6 dakika yürüme testi, m*	427 (93)	431 (110)	424 (80)	0.81[a]
* 46 hastanın datalarına ulaşılabildi [a] The Student's t test, [b]Mann-Whitney U test Ortalama (standart sapma) veya median (IQR) .				

Antifibrotik tedaviler

Hastaların aldıkları antifibrotik tedaviler incelendiğinde büyük bir kısmı aynı ilaçla tedavilerine devam ederken (%79, N=159), pirfenidon kullanımı %56, nintedanib kullanımı %44 idi. Her iki grup arasında pirfenidon ve nintedanib kullanımı açısından istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.07). İki grup arasında ilaç geçişleri incelendiğinde; her iki grupta da pirfenidondan nintedanibe geçiş ya da nintedanibden pirfenidona geçiş açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Kombine pulmoner fibrozis amfizem (KPFA) olan ve idiopatik pulmoner fibrozis (IPF) olan hastalarda antifibrotik tedavi özellikleri				
	Tümü	KPFA	IPF	*p*
Antifibrotik tedavi, N (%)				0.07[a]
▪ Pirfenidon	114 (56)	44 (49)	70 (61)	
▪ Nintedanib	90 (44)	46 (51)	44 (39)	
Antifibrotik ilaçlar arası değişim, N(%)	43 (21)	14(16)	29(26)	0.12[b]
▪ Pirfenidondan nintedanib geciş	24 (56)	6 (7)	18 (16)	
▪ Tedaviye aynı ilaçla devaam eden	159 (79)	75 (83)	84 (74)	
▪ Nintedanibden pirfenidona geciş	19 (44)	8 (9)	11 (10)	
[a]Pearson's chi-squared test, [b] Fisher's exact test Ortalama (standart sapma) veya median (IQR) veya N (%).				

4.4 Tedavi Sonrası Solunum Fonksiyonları ve 6 DYT Sonuçları

Hastaların antifibrotik tedavi öncesi ile tedavi sonrası solunum fonksiyonları ve 6DYT'lerinin karşılaştırılması Tablo 6'de gösterildi. Buna göre tedavi bitiminde KPFA olan ve İPF olan hastalarda ortalama % FVC'de anlamlı değişiklik saptanmadı. Buna karşılık median % DLCO'sinde iki grupta da istatiksel olarak anlamlı düşüklük görüldü (sırasıyla p <0.001, p=0.002). Ortalama 6DYT'inde ise KPFA olan grupta önemli oranda artış saptandı (431 ±110 metreye karşılık 474 ± 109 metre, p =0.013). Amfizemi olmayan İPF grubunda tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre artış olmakla beraber, aradaki fark anlamlı değil idi (ortalama 424 ±80 m'e karşılık, 432 ±105 m, p=0.46) (Tablo 6).

Tablo 6. KPFA olan ve IPF olan hastalarda antifibrotik tedaviye yanıtın solunum fonksiyonları açısından karşılaştırılması

	KPFA (N = 90)			IPF (N = 114)		
	Tedavi öncesi	Tedavi 6. ay	*p*	Tedavi öncesi	Tedavi 6. ay	*p*
FEV1%	81(69-93)	80 (70-97)	0.78φ	82 (66-94)	81(66-94)	0.46φ
FVC, % beklenen	76.5 (17.7)	78.1 (20.4)	0.42φ	76.6 (19.3)	74.2 (21.7)	0.10χ
DLCO, % beklenen	50(40-61)	44.5 (35-54.8)	**<0.001φ**	55.5 (43.2-67.8)	50 (41-61)	**0.002φ**
6 dakika yürüme testi, m	431 (110)	474 (109)	**0.013χ**	424 (80)	432 (105)	0.46χ

φwilcoxon test; χPaired simple T-test,
Kısaltmalar: IPF, İdiopatik pulmoner fibrozis; KPFA, Kombine pulmoner fibrozis

Tablo 7'de her 2 grubun solunum fonksiyon parametreleri, 6DYT açısından tedavi sonrası ile tedavi öncesi arasındaki farkları karşılaştırıldı. Buna göre tedavi sonrasında, öncesine göre beklenen ortalama % FVC, % DLCO ve 6 DYT'in farklarında istatiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmadı. (Tablo 7)

Tablo 7. KPFA olan ve IPF olan hastalarda, solunum fonksiyon testleri açısından tedavi öncesi ve sonrası farkların karşılaştırılması			
	KPFA (N=90)	İPF (N=114)	*p*
FEV1 %	-1(-4-5)	-1(-8-6)	0.69[a]
FVC, % beklenen	-0.04 (0.35)	-0.05(0.32)	0.79[b]
DLCO, % beklenen	-0.43(-1.1-0.2)	-3(-11-3)	0.36[a]
6 dakika yürüyüş testi, m	42.4 (69.4)	7.2 (49)	0.050[b]
[a]Mann-Whitney U [b] Student T-test			

4.5 Antifibrotik tedavi alan hastalarda klinik sonuçlar (acil başvuru, hastane yatışı ve yoğun bakım yatışı)

KPFA ve IPF olan gruplar arasında çeşitli nedenler ile acil başvuru, hastane yatışı ve yoğun bakım ünitesine yatış sayıları karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark gözlenmedi (Tümünde p >0.05). (Tablo 8)

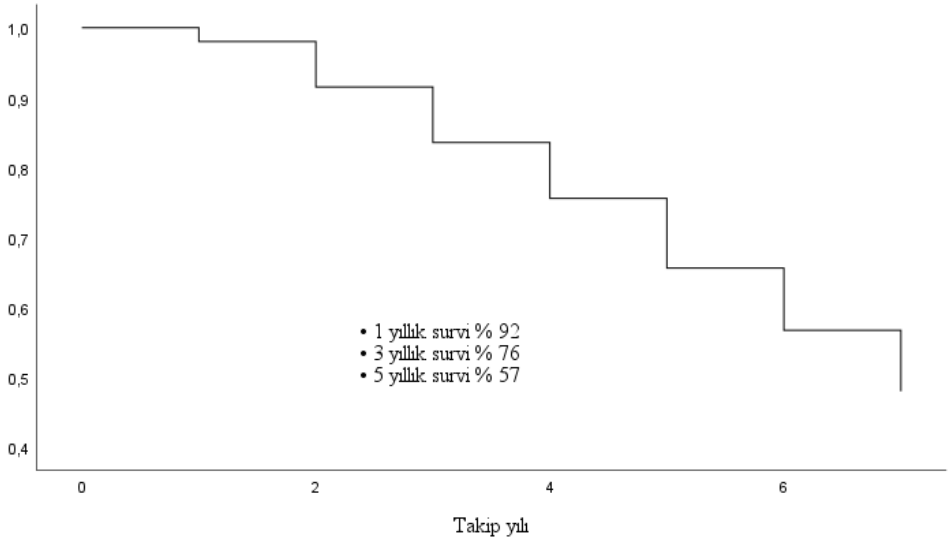
Tablo 8. Kombine pulmoner fibrozis amfizem (KPFA) ve idiopatik pulmoner fibrozis (İPF) olan hastalarda hastane başvuruları ve takip parametreleri				
	Tümü	KPFA	İPF	p
Acil başvuru	0 (0-2)	0(0-3)	0(0-1)	0.14[a]
Hastane yatış	1 (0-3)	1(0-3)	1(0-3)	0.86[a]
Yoğun bakım yatışı	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-5)	0.77[a]
Takip yılı	4.09 (1.80)	3.92 (1.61)	4.23 (1.93)	0.21[b]
Takip sırasında ölen	67(33)	34(38)	33(29)	0.18[c]
[a] Mann-Whitney U Test, [b]Student T-Test, [c]Pearson's Chi-Squared Test. Ortalama (Standart Sapma) veya median (IQR) veya N (%).				

4.6 Mortalite-Yaşam Verileri

Çalışmada ortalama takip süresi 4.09 (±1.80) yıldı. Takip süresince hastaların %33'ü (N= 67) öldü.

Tüm hastalarda median survi 6.76 yıl olup,

- 1 yıllık survi %92
- 3 yıllık survi %76
- 5 yıllık survi %57 idi (Şekil 17)



Şekil 17. Tüm hastaların Kaplan Meier sağkalım grafiği

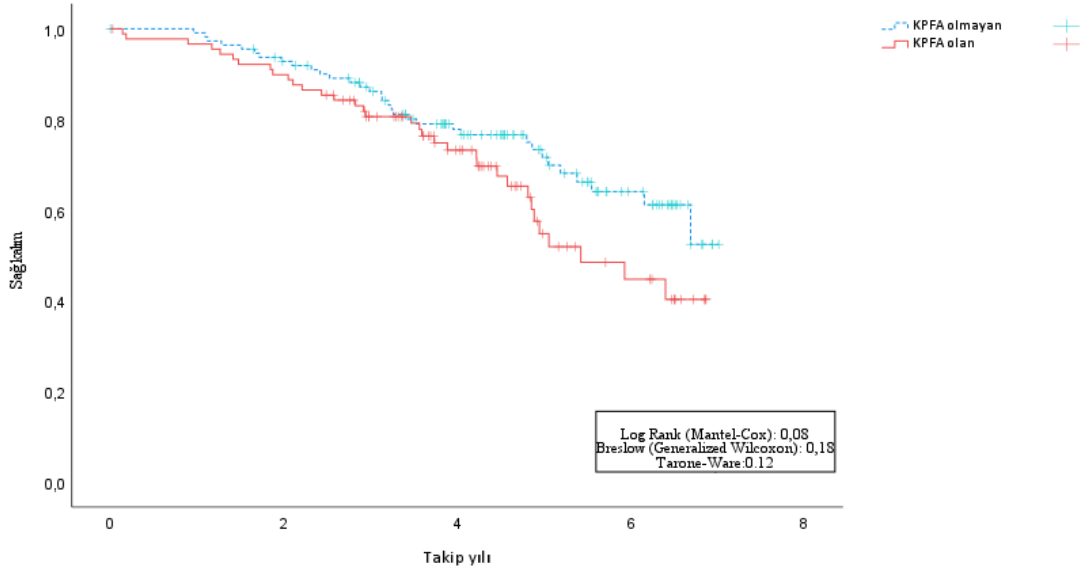
KPFA olan hastalarda median survi 5.08 yıl iken,

- 1 yıllık survi %90
- 3 yıllık survi %73
- 5 yıllık survi %47 idi.

İPF olan hastalarda median survi 5.68 yıl iken,

- 1yıllık survi %93
- 3 yıllık survi %78
- yıllık survi %64 idi.

KPFA olan grupta median survi, amfizemi olmayan IPF'e göre kısa iken (5.08 yıla karşılık 5.68) aradaki fark Log rank, Breslow, Tarone-Ware yöntemlerine göre istatiksel olarak anlamlı değildi (p >0.05). (Şekil 18)



Şekil 18. Kombine pulmoner fibrozis amfizem (KPFA) olan ve amfizem olmayan idiopatik pulmoner fibrozis (İPF) olan hastaların sağkalım grafiği

Tablo 10. Tüm hastalarda mortalite ile ilişkili parametrelerin backward adımsal modelin kullanıldığı Cox oransal hazard regresyon ile analizi

		ß	Standart hata	Wald istatistiği	*p*	Exp(B)	% 95 güven aralığı	
							Alt	Üst
Step 1	KPFA	.54	.25	4.52	.03	1.71	1.04	2.81
	Yaş	.02	.02	1.06	.30	1.02	.98	1.05
	Bazal % DLco	-.00	.01	.25	.62	.996	.98	1.01
	Bazal %FVC	-.03	.01	15.90	.00	.97	.96	.98
	Cihaz kullanımı (USOT/evde NIMV)	.89	.26	11.89	.01	2.4	1.46	4.0
Step 2	KPFA	.55	.25	4.87	.03	1.74	1.06	2.85
	Yaş	.01	.02	.90	.34	1.01	.98	1.05
	Bazal % FVC	-.03	.01	21.15	.00	.97	.96	.99
	Cihaz kullanımı (USOT/evde NIMV)	.90	.25	12.40	.00	2.45	1.49	4.04
Step 3	KPFA	.55	.25	4.78	**0.029**	**1.73**	1.06	2.83
	Bazal % FVC	-.03	.01	20.560	**< 0.001**	**.970**	.96	.98
	Cihaz kullanımı (USOT/evde NIMV)	.91	.25	12.67	**< 0.001**	**2.48**	1.50	4.09

Kısaltmalar: DLco, karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi; FVC, zorlu vital kapasite; USOT, uzun dönem oksijen tedavi; NIMV, non invaziv mekanik ventilasyon

Tüm hastalarda mortalite ile ilişkili Cox regresyon analizi yapıldığında model ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Analizin 3.adım sonunda sonlandığı mortalite üzerine KPFA, bazal %FVC, cihaz kullanımı (USOT/evde NIMV) parametrelerinin anlamlı olduğu görüldü. Buna göre KPFA olması mortaliteyi 1.73 kat, her bir birim bazal %FVC düşüklüğü mortaliteyi %3 ve hastanın evde cihaz kullanımının olması (USOT/ evde NIMV) mortaliteyi 2.4 kat artırıcı etkiye sahip oldu görüldü (Tablo 9).

5. TARTIŞMA

Antifibrotik tedavi alan KPFA ve İPF hastalarının tedavi sonrası fonksiyonel durum, klinik ve mortalitelerini karşılaştırdığımız çalışmada, her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası DLCO değerlerinde anlamlı düşüklük görülürken, KPFA grubunun 6DYT'sinde anlamlı artış saptandı. Hastaların acil başvuru, hastane yatışı (servis, yoğun bakım ünitesi) ve mortaliteleri her iki grupta benzer idi. Mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak KPFA tanısı ile beraber, başlangıç FVC değeri ve solunum yetmezliği nedeniyle cihaz kullanımı bulundu.

KPFA, interstisyel akciğer hastalıkları içinde en sık İPF'de bildirilmekle beraber İPF dışındaki diğer fibrotik akciğer hastalıklarında da görülebilmektedir (68–70). İPF hastalığında prevalansının %8-67 olduğu tahmin edilmektedir. Bu farklılığın çalışmalarda kullanılan farklı amfizem tanımlamalarından ya da çalışmaya dâhil edilen hastaların farklı genetik yatkınlık ve sigara içme durumlarından kaynaklandığı düşünülmektedir (2,3,71). Çalışmamızda çeşitli türden amfizem, tüm İPF hastalarının %44'ünde vardı.

Yapılan çalışmaların neredeyse tamamında olduğu gibi çalışmamızda da benzer şekilde KPFA'de İPF'e göre daha fazla oranda erkek cinsiyet ve ağır sigara içiciliği görüldü (3,54,66). Bu durum erkeklerin kadınlara göre daha fazla oranda sigara kullanımına ve KPFA için çevresel risk faktörlerine (asbest, mineral tozlar) maruz kalması ile açıklanabilir (72). Sigara içen hastalarda sigaranın bıraktırılması yönünde teşvik edilmesi mevcut hastalık ile ilişkili yıllık fonksiyon kayıplarının daha az olmasını sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Cottin ve ark. ilk kez 2005 yılında 61 hastada KPFA'yı tanımlamışlar ve çalışmalarında KPFA'de İPF'ye oranla pulmoner hipertansiyon ve akciğer kanserinin daha sık eşlik ettiğini bildirmişledir (2). İlerleyen yıllarda benzer şekilde KPFA'de ek hastalık olarak en sık olarak pulmoner hipertansiyon ve akciğer kanseri gösterilmiştir (57,73,74). Kitaguchi Y ve ark'nın çalışmasında hastaların yarısına yakınında (%47)

akciğer kanserine rastlanılmıştır (73). IPF'li hastalarda akciğer kanseri olma riski artmıştır. İleri yaş, sigara ve erkek cinsiyette olma riski artıran faktörler olmasının yanısıra, İPF'nin kendisinin de bu riski artırdığı gösterilmiştir (6,33,34). Çalışmamızda ek hastalıklar içinde KPFA'li hastalarda, İPF hastalarına göre önemli oranda akciğer kanseri ve akciğer dışı maligniteler saptandı. İPF hastalarının özellikle KPFA'si olanlarının takiplerinde olası maligniteler açısından dikkatli olunmalıdır.

KPFA'de ek hastalıklardan kardiovasküler ve serebrovasküler hastalıkların, İPF hastalarına göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (75).

KPFA'li hastalarda fonksiyonel açıdan korunmuş FVC ve düşük DLCO görülürken İPF'de hem FVC hem de DLCO düşüklüğü görülmektedir. İPF tedavisinde kullanılan antifibrotik tedavilerin hastalık progresyonu yavaşlattığı, fonksiyonel kapasitede düşmeyi azalttığı, alevlenmeye kadar olan süreyi uzattığı gösterilirken, mortalite üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir (11,47). Antifibrotikler ilk kez 2014 yılında kullanıma girmiştir. Ülkemizde ise 2017 yılından itibaren sağlık kurulu raporu ile çıkartılmaktadır (45). Çalışmamızda tüm hastalar en az 6 ay antifibrotik tedavi alan hastalardan oluştu. KPFA ile IPF hastaları arasında, tedavi bitiminde her ikisinde de FVC ve DLCO değerinde düşme görüldü. Bu düşme FVC'de anlamlı değil iken, DLCO'da anlamlıydı. Bununla beraber, bu düşüklük, ülkemizde sağlık uygulama tebliğine göre tedaviye yanıtsızlık olarak kabul edilen ve tedavi sonlandırma kriteri olarak kabul edilen FVC değerinde ≥%10, DLCO değerinde ≥%15'den fazla değil idi(45). Çeşitli klinik çalışmalarda FVC ve DLCO değerinde görülen bu düşüşün artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(32,76,77)

Çalışmamız da 6DYT antifibrotik tedavi sonrası, tedavi öncesi karşılaştırıldığında KPFA ve İPF grubunda artış gösterirken, bu artış KPFA olan grupta istatiksel olarak anlamlı idi. Yapılan çalışmalarda, antifibrotik tedavilerin İPF hastalarında 6 DYT'inde artış sağladığı akut alevlenme sayılarını azalttığı, alevlenmeye kadar geçen süreyi uzattığı gösterilmiştir (77–79). Bu sonuç bize hastanın fonksiyonel kapasitesinin göstergesi olan 6 DYT'inde antifibrotik tedavi sonrası akut alevlenme sayısının az olmasından kaynaklı olabileceğini düşündürdü. Bu çalışmaya göre bu çıkarımı yapmak zor olabilir, ancak ileride yapılacak çalışmalarda tedavi

boyunca gelişen alevlenme sıklığı araştırılabilir. Çalışmamızda KPFA hastalarının antifibrotik tedavi yanıtında İPF'ye göre fonksiyonel kapasitelerinde daha fazla artış sağladığı görüldü.

İPF hastalarında hastalık alevlenmesi ve hastane yatışlarının mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir(32,35). KPFA ile İPF grubunun, hastane başvuruları açısından karşılaştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir (76,80). Amfizem ağırlığı artıkça hastaneye yatış sayısının artığını gösteren çalışmalar olduğu gibi amfizem varlığının hem univariate, hem multivariate analizlerinde anlamlı olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır(sırasıyla p=0.30, 0.28) (80). Bununla beraber bu çalışmalarda antifibrotik tedavi ile ilgili net bilgiler (antifibrotik tedavi alıp almadıkları ya da aldılarsa süresi) bulunmamaktadır. Antifibrotik tedavilerin yaşlı gruplarda dahi akut alevlenme sıklığını azalttığı, tedavinin >1 yıldan fazla kullanılması durumda yaşam süresine olumlu katkı sağladığı, yakın zamanda yapılan bir kohort çalışmasında gösterilmiştir (81). Çalışmamızda her iki grupta ki hastaların klinik sonuçları incelendiğinde acil başvuru, hastaneye yatış (servis ve yoğun bakım) sayısı bakımından KPFA ile İPF hastaları arasında fark olmadığı görüldü. Bizim çalışmamızda amfizemi olan hastaların çoğunluğunu amfizem ağırlığı düşük (≤%25, %58) olan grup ve tedaviyi < 1 yıldan az alan hastalar oluşturmuştu. Bu nedenle hastane başvuruları açısından iki grup arasında fark saptanmamış olabileceği düşünüldü. İleride antifibrotik tedavilerin daha uzun süre verildiği benzer gruplar arasında çalışmalar yapılabilir.

Çalışmamızda mortaliteyi etkilediği düşünülen parametrelerden yaş, KPFA varlığı, bazal % FVC, % DLCO, solunum yetmezliği nedeniyle cihaz kullanımı (USOT/evde NIMV) Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Bu sonuçlara göre İPF'ye göre KPFA olması mortaliteyi 1.73 kat, cihaz kullanımı 2.48 kat, her bir birim bazal % FVC düşüklüğü %3 oranında artırmaktadır. Çalışmalarda KPFA'in İPF'ye göre mortalitesinin daha fazla, benzer ya da daha iyi olduğu ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır(5,75,80,82). Çalışmalarda KPFA'in İPF'ye göre mortalitesinin daha fazla, benzer ya da daha iyi olduğu ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır.

Amfizem/ fibrozis ağırlığının farklı olması, KPFA'e eşlik eden İPF dışı daha iyi sağkalıma sahip diğer interstisyel akciğer hastalıklarının bulunması, KPFA'de IPF'ye

göre daha iyi akciğer volümleri olması, çalışma sonuçların farklı olmasının nedenleri arasında gösterilmektedir(34,83)

İPF hastaların takiplerinde desatürasyonun saptanması hastalığın progresyonu için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (6). Çok merkezli, geniş hasta serisinde yapılan bir çalışmada KPFA olan ve olmayan IPF hastaları karşılaştırıldığında, KPFA olan hastalarda istirahatte ve eforda oksijen ihtiyaçlarının diğer gruba göre önemli oranda arttığı gösterilmiş ve oksijen kullananlarda hastane yatış riskinin 2.43 kat fazla olduğu bildirilmiştir(80) Diğer bir çalışmada benzer şekilde KPFA'li hasta grubunda oksijen miktarının diğer gruba göre anlamlı oranda az olduğu gösterilmiştir(5)Bizim çalışmamızda, tüm hastalarda mortaliteyi artıran faktörlerden cihaz kullanımının etkisi araştırıldığında, KPFA ile beraber mortalitede 2.48 kat artışa neden olduğu bulundu.

6. SONUÇ

KPFA ve İPF hastalarının, antifibrotik tedavisine yanıtları karşılaştırıldığında tedavi sonrasında tedavi öncesine göre difüzyon kapasitelerinde düşüklük olmakla beraber, bu düşüklük tedaviye yanıtsızlık olarak kabul edilen ve tedavi sonlandırılma kriteri olarak kabul edilen orandan daha fazla değil idi. Her iki grubun klinik sonuçları (acil başvuru, hastane yatışı) ve mortaliteleri benzerdi. Antifibrotik tedavi sonrasında 6DYT her 2 grupta da artarken, bu artış KPFA olanda anlamlı, İPF grubunda ise anlamlı değildi. KPFA tanısı ile beraber, düşük FVC, USOT/ev tipi NIMV kullanımı mortaliteyi artıran bağımsız risk faktörleri olarak saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, vd. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 01 Eylül 2018;198(5):e44-68.

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

3. Cottin V, Selman M, Inoue Y, Wong AW, Corte TJ, Flaherty KR, vd. Syndrome of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Research Statement. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 15 Ağustos 2022 [a.yer 24 Ocak 2024];206(4):e7-41. Erişim adresi: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202206-1041ST

4. Calaras D, Mathioudakis AG, Lazar Z, Corlateanu A. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: Comparative Evidence on a Complex Condition. Biomedicines [İnternet]. 04 Haziran 2023 [a.yer 01 Şubat 2024];11(6):1636. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10296382/

5. Çiftci F, Gülpınar B, Atasoy Ç, Kayacan O, Saryal S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: How does cohabitation affect respiratory functions? Adv Med Sci. Eylül 2019;64(2):285-91.

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

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

8. Conte E, Gili E, Fagone E, Fruciano M, Iemmolo M, Vancheri C. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF-β-induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. Eur J Pharm Sci. 16 Temmuz 2014;58:13-9.

9. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, vd. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. Eur Respir J. Ocak 2016;47(1):243-53.

10. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, vd. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet Respir Med. Ocak 2017;5(1):33-41.

11. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, vd. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 29 Mayıs 2014;370(22):2071-82.

12. Cottin V, Valenzuela C. Diagnostic approach of fibrosing interstitial lung diseases of unknown origin. Presse Med. Haziran 2020;49(2):104021.

13. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, vd. 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. 15 Eylül 2013;188(6):733-48.

14. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum Sistemi Ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı. 1.baskı. C. 1. İstanbul Medikal Yayıncılık; 2010. 1063 s.

15. Homolka J. Idiopathic pulmonary fibrosis: a historical review. CMAJ [İnternet]. 01 Aralık 1987 [a.yer 12 Ekim 2023];137(11):1003-5. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1267422/

16. 3) Liebow AA, Carrington CB. The interstitial pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, LeMay M; eds. Frontiers of Pulmonary Radiology, 1st ed. New York: Grune & Stratton; 1969:102-41 - Google Search [İnternet]. [a.yer 07 Şubat 2024].

17. Müller NL, Colby TV. Idiopathic Interstitial Pneumonias: High-Resolution CT and Histologic Findings. Radiographics [İnternet]. 01 Ocak 1997 [a.yer 07 Şubat 2024];17(4):1016-22. Erişim adresi: http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=0031181079&partnerID=8YFLogxK

18. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med [İnternet]. 15 Ocak 2002 [a.yer 19 Aralık 2023];165(2):277-304. Erişim adresi: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.165.2.ats01

19. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, vd. 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. 01 Mayıs 2022;205(9):e18-47.

20. Khor YH, Ng Y, Barnes H, Goh NSL, McDonald CF, Holland AE. Prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis without anti-fibrotic therapy: a systematic review. Eur Respir Rev. 30 Eylül 2020;29(157):190158.

21. Szafrański W. [Interstitial lung diseases among patients hospitalized in the Department of Respiratory Medicine in Radom District Hospital during the years 2000-2009]. Pneumonol Alergol Pol. 2012;80(6):523-32.

22. Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K, VRGT Working Group on Interstitial Lung Diseases. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. Acta Clin Belg. 2001;56(3):163-72.

23. Maher TM, Bendstrup E, Dron L, Langley J, Smith G, Khalid JM, vd. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Respiratory Research [İnternet]. 07 Temmuz 2021 [a.yer 20 Ocak 2024];22(1):197. Erişim adresi: https://doi.org/10.1186/s12931-021-01791-z

24. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, vd. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. Clin Respir J. Ocak 2014;8(1):55-62.

25. Evaluation of Patients with Fibrotic Interstitial Lung Disease: Preliminary results from the Turk-UIP Study [Internet]. [a.yer 16 Ocak 2024]. Erişim adresi: http://thoracrespract.org/en/evaluation-of-patients-with-fibrotic-interstitial-lung-disease-preliminary-results-from-the-turk-uip-study-131756

26. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, St Sauver J, Hartman TE, Bartholmai BJ, vd. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. Chest. Ocak 2010;137(1):129-37.

27. Heukels P, Moor CC, von der Thüsen JH, Wijsenbeek MS, Kool M. Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment. Respir Med. Şubat 2019;147:79-91.

28. Mei Q, Liu Z, Zuo H, Yang Z, Qu J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update on Pathogenesis. Front Pharmacol. 2021;12:797292.

29. Zhu W, Liu C, Tan C, Zhang J. Predictive biomarkers of disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. Heliyon [Internet]. 15 Ocak 2024 [a.yer 15 Ocak 2024];10(1). Erişim adresi: https://www.cell.com/heliyon/abstract/S2405-8440(23)10751-1

30. Xu Y, Lan P, Wang T. The Role of Immune Cells in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Medicina (Kaunas). 10 Kasım 2023;59(11):1984.

31. Noth I, Zhang Y, Ma SF, Flores C, Barber M, Huang Y, vd. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. Lancet Respir Med. Haziran 2013;1(4):309-17.

32. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, vd. Ascertainment of Individual Risk of Mortality for Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med [İnternet]. 15 Ağustos 2011 [a.yer 17 Ocak 2024];184(4):459-66. Erişim adresi: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201011-1790OC

33. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. Eur Respir J [Internet]. Ekim 2015 [a.yer 20 Ocak 2024];46(4):1113-30. Erişim adresi: http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.02316-2014

34. Jovanovic DM, Šterclová M, Mogulkoc N, Lewandowska K, Müller V, Hájková M, vd. Comorbidity burden and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: the EMPIRE registry study. Respiratory Research [İnternet]. 27 Mayıs 2022 [a.yer 20 Ocak 2024];23(1):135. Erişim adresi: https://doi.org/10.1186/s12931-022-02033-6

35. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, vd. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. Am J Respir Crit Care Med. 01 Ağustos 2016;194(3):265-75.

36. Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. Eur Respir J. Ağustos 2015;46(2):512-20.

37. Kolb M, Bondue B, Pesci A, Miyazaki Y, Song JW, Bhatt NY, vd. Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev. 31 Aralık 2018;27(150):180071.

38. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, vd. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med [İnternet]. 15 Mart 2011 [a.yer 19 Aralık 2023];183(6):788-824. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5450933/

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

40. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure - PubMed [İnternet]. [a.yer 21 Ocak 2024]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11451840/

41. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, Hilling L, Rigler J, Farrell S, vd. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. Chest. Şubat 2009;135(2):442-7.

42. Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. Eur Respir Rev. 30 Eylül 2021;30(161):210017.

43. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. European Respiratory Journal [Internet]. 01 Ekim 2017 [a.yer 24 Ocak 2024];50(4). Erişim adresi: https://erj.ersjournals.com/content/50/4/1701209

44. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline - PubMed [İnternet]. [a.yer 24 Ocak 2024]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26177183/

45. Başbakanlık Mevzuatı Geliştirme ve Yayın Genel Müdürlüğü [İnternet]. [a.yer 07 Şubat 2024]. Erişim adresi: https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/09/20170909-1.htm

46. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, vd. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 29 Mayıs 2014;370(22):2083-92.

47. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, vd. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet. 21 Mayıs 2011;377(9779):1760-9.

48. Manen MJG van, Birring SS, Vancheri C, Vindigni V, Renzoni E, Russell AM, vd. Effect of pirfenidone on cough in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. European Respiratory Journal [Internet]. 01 Ekim 2017 [a.yer 01 Şubat 2024];50(4). Erişim adresi: https://erj.ersjournals.com/content/50/4/1701157

49. Iwata T, Yoshida S, Fujiwara T, Wada H, Nakajima T, Suzuki H, vd. Effect of Perioperative Pirfenidone Treatment in Lung Cancer Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Ann Thorac Surg. Aralık 2016;102(6):1905-10.

50. Vianello A, Molena B, Turato C, Braccioni F, Arcaro G, Paladini L, vd. Pirfenidone improves the survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis hospitalized for acute exacerbation. Curr Med Res Opin. Temmuz 2019;35(7):1187-90.

51. 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. 30 Ekim 2021;26(1):129.

52. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. New England Journal of Medicine [İnternet]. 10 Mayıs 2018 [a.yer 24 Ocak 2024];378(19):1811-23. Erişim adresi: https://doi.org/10.1056/NEJMra1705751

53. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, vd. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 22 Eylül 2011;365(12):1079-87.

54. Nemoto M, Koo CW, Scanlon PD, Ryu JH. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: A Narrative Review. Mayo Clinic Proceedings [Internet]. 01 Kasım 2023 [a.yer 30 Ocak 2024];98(11):1685-96. Erişim adresi: https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(23)00197-0/fulltext#tbl1

55. Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts General Hospital: Case No. 40231. N Engl J Med. 10 Haziran 1954;250(23):1001-5.

56. Westcott JL, Cole SR. Traction bronchiectasis in end-stage pulmonary fibrosis. Radiology. Aralık 1986;161(3):665-9.

57. Hage R, Gautschi F, Steinack C, Schuurmans MM. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema (CPFE) Clinical Features and Management. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021;16:167-77.

58. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Kokosi M, Maher TM, Nair A, vd. Functional and prognostic effects when emphysema complicates idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. Temmuz 2017;50(1):1700379.

59. Amariei DE, Dodia N, Deepak J, Hines SE, Galvin JR, Atamas SP, vd. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: Pulmonary Function Testing and a Pathophysiology Perspective. Medicina (Kaunas). 10 Eylül 2019;55(9):580.

60. Mays EE, Dubois JJ, Hamilton GB. Pulmonary fibrosis associated with tracheobronchial aspiration. A study of the frequency of hiatal hernia and gastroesophageal reflux in interstitial pulmonary fibrosis of obscure etiology. Chest. Nisan 1976;69(4):512-5.

61. Lee JS, Collard HR, Raghu G, Sweet MP, Hays SR, Campos GM, vd. Does Chronic Microaspiration Cause Idiopathic Pulmonary Fibrosis? Am J Med [İnternet]. Nisan 2010 [a.yer 06 Şubat 2024];123(4):304-11. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2851633/

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

63. Tzouvelekis A, Zacharis G, Oikonomou A, Mikroulis D, Margaritopoulos G, Koutsopoulos A, vd. Increased incidence of autoimmune markers in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. BMC Pulm Med [İnternet]. 22 Mayıs 2013 [a.yer 06 Şubat 2024];13:31. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3667148/

64. Cottin V, Reix P, Khouatra C, Thivolet-Béjui F, Feldmann D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with familial SFTPC mutation. Thorax. Ekim 2011;66(10):918-9.

65. Epaud R, Delestrain C, Louha M, Simon S, Fanen P, Tazi A. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with ABCA3 mutations. European Respiratory Journal [Internet]. 01 Şubat 2014 [a.yer 06 Şubat 2024];43(2):638-41. Erişim adresi: https://erj.ersjournals.com/content/43/2/638

66. Jankowich MD, Rounds SIS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. Chest. Ocak 2012;141(1):222-31.

67. Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, Watt I. Computed tomography in pulmonary emphysema. Clin Radiol. Temmuz 1982;33(4):379-87.

68. Alsumrain M, De Giacomi F, Nasim F, Koo CW, Bartholmai BJ, Levin DL, vd. Combined pulmonary fibrosis and emphysema as a clinicoradiologic entity: Characterization of presenting lung fibrosis and implications for survival. Respir Med. Ocak 2019;146:106-12.

69. Antoniou KM, Walsh SL, Hansell DM, Rubens MR, Marten K, Tennant R, vd. Smoking-related emphysema is associated with idiopathic pulmonary fibrosis and rheumatoid lung. Respirology. Kasım 2013;18(8):1191-6.

70. Cottin V, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in connective tissue disease. Curr Opin Pulm Med. Eylül 2012;18(5):418-27.

71. Cottin V, Hansell DM, Sverzellati N, Weycker D, Antoniou KM, Atwood M, vd. Effect of Emphysema Extent on Serial Lung Function in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 01 Kasım 2017;196(9):1162-71.

72. Bégin R, Filion R, Ostiguy G. Emphysema in silica- and asbestos-exposed workers seeking compensation. A CT scan study. Chest. Eylül 1995;108(3):647-55.

73. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kawakami S, Honda T, Kubo K. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. Respirology. Şubat 2010;15(2):265-71.

74. Koo HJ, Do KH, Lee JB, Alblushi S, Lee SM. Lung Cancer in Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS ONE [İnternet]. 12 Eylül 2016 [a.yer 30 Ocak 2024];11(9):e0161437. Erişim adresi: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0161437

75. L Z, C Z, F D, Q S, F C, L L, vd. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a retrospective analysis of clinical characteristics, treatment and prognosis. BMC pulmonary medicine [Internet]. 11 Mart 2016 [a.yer 09 Şubat 2024];16(1). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27809901/

76. Suzuki M, Kawata N, Abe M, Yokota H, Anazawa R, Matsuura Y, vd. Objective quantitative multidetector computed tomography assessments in patients with combined pulmonary fibrosis with emphysema: Relationship with pulmonary function and clinical events. PLoS One [İnternet]. 17 Eylül 2020 [a.yer 03 Şubat 2024];15(9):e0239066. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7498084/

77. Azuma A, Taguchi Y, Ogura T, Ebina M, Taniguchi H, Kondoh Y, vd. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. Respir Res. 28 Ekim 2011;12(1):143.

78. Aktan R, Tertemiz KC, Yiğit S, Özalevli S, Özgen Alpaydın A, Uçan ES. Usefulness of a new parameter in functional assessment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: desaturation - distance ratio from the six-minute walk test. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis [İnternet]. 2023 [a.yer 09 Şubat 2024];40(2):e2023021. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10494751/

79. Potts J, Yogaratnam D. Pirfenidone: a novel agent for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Pharmacother. Mart 2013;47(3):361-7.

80. Kim YJ, Shin SH, Park JW, Kyung SY, Kang SM, Lee SP, vd. Annual Change in Pulmonary Function and Clinical Characteristics of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Over a 3-Year Follow-up. Tuberc Respir Dis (Seoul) [İnternet]. Temmuz 2014 [a.yer 06 Şubat 2024];77(1):18-23. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127408/

81. Honda K, Saraya T, Ishii H. A Real-World Prognosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Special Reference to the Role of Antifibrotic Agents for the Elderly. J Clin Med. 19 Mayıs 2023;12(10):3564.

82. Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N, Kanauchi T, Ueda M, Hoshi T, vd. The effect of emphysema on lung function and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology. Temmuz 2010;15(5):843-8.

83. Jacob J, Song JW, Yoon HY, Cross G, Barnett J, Woo WL, vd. Prevalence and Effects of Emphysema in Never-Smokers with Rheumatoid Arthritis Interstitial Lung Disease. EBioMedicine. Şubat 2018;28:303-10.