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

2. GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS VE FİBROTİK HİPERSENSİTİVİTE PNÖMONİSİ TANILI HASTALARDA HİATAL HERNİ SIKLIĞI VE PROGNOZ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Ramazan EREN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2025

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

2. GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS VE FİBROTİK HİPERSENSİTİVİTE PNÖMONİSİ TANILI HASTALARDA HİATAL HERNİ SIKLIĞI VE PROGNOZ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Ramazan EREN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif Yelda NİKSARLIOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve vizyonuyla bana her zaman yol gösteren; sabrı, anlayışı ve desteğiyle yalnızca bir tez danışmanı değil, aynı zamanda bir rehber ve yol arkadaşı olan değerli hocam Doç. Dr. Elif Yelda Niksarlıoğlu'na,

Göğüs hastalıkları alanında hem klinik hem akademik bakış açımı şekillendiren, bilgi birikimi ve vizyonuyla bana ilham veren değerli hocam Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya,

Klinik deneyimleri ve yol göstericilikleriyle eğitim sürecime büyük katkı sağlayan Doç. Dr. Güngör Çamsarı ve Prof. Dr. Mehmet Atilla Uysal'a,

Mesleki bilgi ve insani yaklaşımlarıyla her zaman desteklerini hissettiğim, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli uzmanlarım Dr. Ayşe Yeter, Dr. Şule Gül ve Dr. Deniz Bilici'ye,

Mesleki ve akademik açıdan vizyonumu her zaman genişleten, bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, samimiyeti, desteği ve ağabeyce yaklaşımıyla her zaman yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. Barış Demirkol'a,

Girişimsel pulmonolojiye olan ilgimi pekiştiren, enerjileri ve içtenlikleriyle her zaman ilham kaynağım olan değerli hocalarım Doç. Dr. Demet Turan ve Doç. Dr. Efsun Gonca Chousein'e,

Asistan temsilciliği sürecinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, vizyonu ve nezaketiyle bana örnek olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Gülşah Günlüoğlu'na,

Her türlü konuda bilgi, tecrübe ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleki gelişimime katkı sağlayan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Halit Çınarka, Prof. Dr. Mustafa Çörtük, Doç. Dr. Elif Tanrıverdi, Prof. Dr. Mehmet Akif Özgül, Prof. Dr. Gönenç Ortaköylü, Prof. Dr. Ekrem Cengiz Seyhan, Prof. Dr. Sedat Altın, Prof. Dr. Birsen Pınar Yıldız, Prof. Dr. Gülfidan Aras, Prof. Dr. Sinem Nedime Sökücü, Prof. Dr. Füsun Şahin, Prof. Dr. Seda Tural Önür, Doç. Dr. Hatice Kutbay Özçelik, Dr. Murat Kıyık, Doç. Dr. Funda Seçik Arkın, Doç. Dr. Zehra Dilek Kanmaz, Doç. Dr.

Didem Görgün Hattatoğlu, Doç. Dr. Fatma Akyıl Tokgöz, Doç. Dr. Celal Satıcı ve başhekimimiz Prof. Dr. Nurettin Yiyit'e,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım değerli uzmanlarım Dr. Binnaz Zeynep Yıldırım, Dr. Esin Şentürk, Dr. Ayşegül Erinç, Dr. Belma Akbaba Bağcı, Dr. Özkan Devran, Dr. Esra Akkütük Öngel, Dr. Nazan Köylü İlkaya, Dr. Nurdan Kalkan, Dr. Nurdan Şimşek Veske, Dr. Yasemin Özel, Dr. Sariha Büyüklüoğlu, Dr. Çağla Koç, Dr. Kaan Kara, Dr. Barış Açıkmeşe ve Dr. Hülya Abalı'ya,

Kliniğimizde birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, her zaman desteklerini hissettiğim değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Emine Şahin, Dr. Ayşe Sinem Durna, Dr. Nihan Kurt Gürer, Dr. Gizem Nur Akbalık, Dr. Neval Alagöz, Dr. Merdiye Serdaroğlu, Dr. Derya Daşdemir Gündöner, Dr. Batuhan Alp Zor, Dr. Ayşe Nur Yılmaz, Dr. Sena Tunç, Dr. Öznur Yıldız, Dr. Ataa Ümmühan Ebrahim ve isimlerini tek tek anamadığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve dostluklarını her zaman hissettiğim değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Umut İlhan ve Dr. Ömer Kağan Gül'e,

Asistanlık sürecinde birlikte tüm zorluklara göğüs gerdiğimiz ve özverileriyle bu süreci benim için daha anlamlı kılan sevgili eşkıdemlerim Dr. Ali Kıraç, Dr. Hatice Reva Saraç, Dr. Çağan Asparuk ve Dr. Hanife Şahin'e,

Tezimin radyolojik görüntülerinin titizlikle analiz edilmesinde katkı sağlayan, bilgi ve deneyimleriyle çalışmamın bilimsel niteliğini güçlendiren değerli hocam Doç. Dr. Aytül Hande Yardımcı, Dr. Abdurrezzak Şendur, Dr. Gamze Sarı Temür ve Dr. Ömer Alperen Aşkaroğlu'na,

Birlikte çalışmaktan her zaman büyük keyif aldığım, özverili emekleri ve uyumlarıyla çalışma ortamını her daim destekleyen İkinci Klinik servis hemşireleri ve tüm klinik personeline; ayrıca katkılarını hissettiğim bilgi işlem ekibi, kalite yönetim birimi ve hastanemizin tüm çalışanlarına,

Hayatım boyunca en büyük destekçim olan, sevgilerini her daim hissettiğim ve her türlü fedakârlığı gösteren canım aileme; hastalığına rağmen bana yaşamı armağan

eden, 2,5 yaşımdayken aramızdan ayrılan, kalbimde daima yaşayacak sevgili annem Zeynep Eren'in aziz hatırasına, beni kendi evladı gibi bağrına basan, şefkati, sabrı ve sevgisiyle hayatıma yön veren kıymetli annem Fatma Eren'e, çalışmayı, dürüstlüğü ve azmi bana öğreten, pandemide kaybettiğimiz sevgili babam Emin Eren'in aziz hatırasına, varlıklarıyla güç ve moral kaynağım olan kardeşlerim Veysi Eren, Filiz Çakmaz, Ayşe Nergiz, Çetin Eren, Murat Eren ve Zehra Bebek'e,

Varlıklarıyla her zaman güç bulduğum, iyi günde de zor günde de yanımda olduklarını hissettiren değerli dostlarıma,

Sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiren, her anımızda yanımızda olarak sıcaklık, huzur ve içtenlik katan; her türlü fedakârlığı büyük bir samimiyetle yapan, varlıklarıyla hayatımıza gerçek bir sevgi, güven ve aidiyet duygusu kazandıran, koşulsuz sevgileriyle bizi kucaklayan kıymetli ailem Nilüfer Erden ve Resul Erden'e**,**

Hayat yolculuğumun her anında olduğu gibi bu zorlu süreçte de sabrıyla, anlayışıyla, sevgisiyle ve tükenmeyen desteğiyle yanımda olan; en karanlık günleri bile bir tebessümüyle aydınlatan, inancını ve sevgisini hiçbir zaman eksiltmeyen, kalbimin en derin yerinde yer etmiş, hayatın bana sunduğu en güzel hediye ve en büyük şansım olan sevgili eşim Dr. Sena Erden Eren'e, ve dünyaya geldiği günden beri varlığıyla her şeyi daha anlamlı kılan, gülüşüyle tüm yorgunluklarımı unutturan, minicik kalbiyle bana en büyük gücü veren canım kızım Azra Eren'e,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ramazan EREN

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **iv**

KISALTMALAR ..... **ix**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **xiii**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **xiv**

ÖZET ..... **xv**

ABSTRACT ..... **xvii**

1. GİRİŞ-AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI TANIMI VE SINIFLAMASI 3

2.2. İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS 4

2.2.1. Epidemiyoloji 5

2.2.2. PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ 6

2.2.2.1. Patogenez 6

2.2.2.2. Risk Faktörleri 10

2.2.3. Klinik Yaklaşım ve Fizik Muayene 10

2.2.3.1. Klinik Yaklaşım 10

2.2.3.2. Fizik Muayene 11

2.2.4. Tanı Yöntemleri 12

2.2.4.1. Noninvaziv tanı yöntemleri 12

2.2.4.1.1. Solunum Fonksiyon Testi ve Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi 12
2.2.4.1.2. Altı Dakika Yürüme Testi (6DYT) 12
2.2.4.1.3. Kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET) 13
2.2.4.1.4. Radyoloji 13
2.2.4.2. İnvaziv Tanı Yöntemleri 14
2.2.4.2.1. Serum Biyobelirteçler 14
2.2.4.2.2. Bronkoskopik İşlemler 15
2.2.4.2.2.1. Bronkoalveolar Lavaj 15
2.2.4.2.2.2. Transbronşiyal akciğer kriyobiyopsisi 16
2.2.4.2.3. Akciğer biyopsisi 16
2.2.5. Tedavi 16
2.2.5.1. Genel önlemler 17
2.2.5.2. Medikal tedavi 18
2.2.5.2.1. Anti-inflamatuvar tedavi 18
2.2.5.2.2. Anti-fibrotik Tedavi 18
2.2.5.2.2.1. Pirfenidon 18
2.2.5.2.2.2. Nintedanib 18
2.2.5.2.2.3. Nerandomilast 19
2.2.5.3. Akciğer transplantasyonu 19
2.3. HİPERSENSİVİTE PNÖMONİSİ 20
2.3.1. Epidemiyoloji 20

2.3.2. Patogenez ve Risk Faktörleri 21
2.3.2.1. Patogenez 21
2.3.2.2. Maruziyetler 23
2.3.2.3. Genetik risk faktörleri 24
2.3.2.4. Diğer Risk Faktörleri 24
2.3.3. Klinik Yaklaşım ve Fizik Muayene 25
2.3.4. Tanı Yöntemleri 25
2.3.4.1. Noninvaziv Tanı Yöntemleri 26
2.3.4.1.1. Fonksiyonel Testler 26
2.3.4.1.2. Radyoloji 27
2.3.4.1.2.1. Akciğer Grafisi 27
2.3.4.1.2.2. Toraks Bilgisayarlı Tomografisi 27
2.3.5. Bulgular 28
2.3.6. Dağılım 29
2.3.7. Bulgular 29
2.3.8. Dağılım 30
2.3.8.1. İnvaziv Testler 30
2.3.8.1.1. Antijen Testleri 30
2.3.8.1.2. Bronkoalveoler Lavaj 31
2.3.8.1.3. Akciğer Biyopsisi 31
2.3.8.1.4. Histopatoloji 32

2.3.9. Tedavi ve Korunma 33
2.3.9.1. Non-fibrotik Hipersensitivite Pnömonisi 33
2.3.9.2. Fibrotik Hipersensitivite Pnömonisi 33
2.3.9.3. Farmakolojik Olmayan Tedaviler 36
2.4. HİATAL HERNİ 37
2.4.1. Epidemiyoloji 37
2.4.2. Anatomisi, Fizyolojisi ve Patogenezi 37
2.4.3. Etyoloji 38
2.4.4. Sınıflandırma 38
2.4.5. Klinik Özellikleri 39
2.4.6. Tedavi 40
3. GEREÇ VE YÖNTEM 41
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE ETİK ONAY 41
3.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONU 41
3.3. DEĞİŞKENLER VE VERİLERİN TOPLAMASI 42
3.4. RADYOLOJİ GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ VE DEĞERLENDİRME 43
3.4.1. Görüntüleme Protokolü 43
3.4.2. Görüntülerin Değerlendirilmesi 43
3.5. TANIMLAMALAR 45
3.5.1. New York Kalp Derneği (NYHA) Fonksiyonel Sınıflandırması 45
3.5.2. Öksürük semptom skoru (ÖSS) 45
3.5.3. Yaş-Cinsiyet-Fizyolojik indeks (Gender–Age–Physiology-GAP) Skoru46

3.5.4. Charlson Komorbidite İndeksi 46

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 48

4. BULGULAR 49

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER 49

4.2. HİATAL HERNİSİ OLAN VE OLMAYAN İPF ALT GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI 55

4.3. HİATAL HERNİSİ OLAN VE OLMAYAN FİBROTİK HP ALT GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI 58

4.4. İPF HASTALARININ 3 YILLIK SAĞKALIM ANALİZİ 61

4.5. FHP HASTALARININ 3 YILLIK SAĞKALIM ANALİZİ 69

5. TARTIŞMA 77

6. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ 95

7. LİMİTASYONLAR 96

8. KAYNAKLAR 97

KISALTMALAR

6 DYM : Altı dakika yürüme mesafesi

6 DYT : Altı dakika yürüme testi

$AaDO_2$: Alveolo-arteriyel oksijen gradyant

AİP : Akut interstisyel pnömoni

ALAT : Latin Amerika Toraks Derneği

ANA : Anti-nükleer antikor

AÖS : Alt özofagus sfinkteri

APC : Antijen sunan hücreler

ATS : Amerikan Toraks Derneği

BAL : Bronkoalveolar lavaj

BDH-İAH : Bağ doku hastalıklarına bağlı interstisyel akciğer hastalığı

BOOP : Bronşiolit obliterans organize pnömoni

BT : Bilgisayarlı tomografi

c-ANCA : Sitoplazmik antinötrofil sitoplazmik antikor

CCP : Cyclic citrullinated peptit

CI : Güven aralığı (Confidence Interval)

CPI : Bileşik fizyolojik indeks

c-TBAB : Transbronşiyal akciğer kriyobiyopsisi

CTGF : Bağ dokusu büyüme faktörü

DAH : Diffüz alveoler hasar

DİP : Deskuamatif interstisyel pnömoni

EBUS **:** Endobronşiyal ultrasonografi

EGPA **:** Eozinofilik granülomatozis ile polianjit

ERS **:** Avrupa Solunum Derneği

FEV1 **:** Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi

FHP **:** fibrotik hipersensitivite pnömonisi

GAP **:** Yaş-Cinsiyet-Fizyolojik indeks (Gender–Age–Physiology)

GBM **:** Glomerüler bazal membran antikoru

GÖB **:** Gastroözofageal bileşke

GÖR **:** Gastroözofageal reflü

HH **:** Hiatal herni

HR **:** Tehlike oranı (Hazard Ratio)

IQR **:** Çeyrekler arası aralık

ISHLT **:** Uluslararası kalp ve akciğer transplantasyonu derneği

İAH **:** İnterstisyel akciğer hastalıkları

İİP **:** İdiyopatik interstisyel pnömoni

İKH **:** İskemik kalp hastalığı

İLA **:** İnterstisyel akciğer anormallikleri

İPF **:** İdiyopatik pulmoner fibrozis

JRS **:** Japon Solunum Derneği

KOAH **:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KOP **:** Kriptojenik organize pnömoni

KPET **:** Kardiyopulmoner egzersiz testleri

KPFA : Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem

LAM : Lenfanjiomyomatozis

LCQ : Leicester öksürük anketi

LHH : Langerhans hücreli histiyositoz

LİP : Lenfositik interstisyel pnömoni

MMF : Mikofenolat mofetil

MPO : Myeloperoksidaz

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

NSİP : Nonspesifik interstisyel pnömoni

NYHA : New York Kalp Derneği

OİP : Olağan interstisyel pnömoni

ÖSS : Öksürük semptom skoru

PAN : Poliarteritis nodosa

p-ANCA : Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor

PDE4B : Fosfodiesteraz-4B

PDGF : Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

PHT : Pulmoner hipertansiyon

PPF : Progresif pulmoner fibrozis

PPİ : Proton pompa inhibitörü

PRR : Patern tanıma reseptörleri

RA-İAH : Romatoid artrit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı

RB-İAH : Respiratuar bronşiolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı

RF : Romatoid faktör

RNP : Ribonükleoprotein

RV : Rezidüel volüm

SFT : Solunum fonksiyon testi

SGRQ : St. George's solunum anketi

SLE : Sistemik lupus eritematozus

SSc-İAH : Sistemik skleroz ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı

TAK : Total akciğer kapasitesi

TBİA : Transbronşiyal ince iğne aspirasyonu

TGF-β : Transforming büyüme faktörü beta

TLR : Toll-benzeri reseptörler

USOT : Uzun süreli oksijen tedavisi

VAS : Görsel analog skala

VATS : Video yardımlı torakoskopik cerrahi

VC : Vital kapasite

YRBT : Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hiatal hernide radyolojik tanı yöntemlerinin avantaj, dezavantaj ve endikasyonları 40

Tablo 2. Çalışma grubunun tanı gruplarına göre demografik ve klinik özellikleri ... 51

Tablo 3. Çalışma grubunun fonksiyonel, radyolojik özellikleri ve hiatal herni parametreleri 53

Tablo 4. Çalışma Grubunun Tanı ve Tedavi Yaklaşımları..... 54

Tablo 5. İPF hastalarının hiatal herni varlığına göre demografik ve klinik özelliklerinin kıyaslanması 56

Tablo 6. Fibrotik HP hastalarının hiatal herni varlığına göre demografik ve klinik özelliklerinin kıyaslanması 59

Tablo 7. İPF hastalarının 3 yıllık sağkalım analizi..... 62

Tablo 8. İPF hastalarının 3 yıllık sürviye göre Univariate Cox Regresyon Analizi.. 65

Tablo 9. Model-1: İPF hastalarının Multivariate Cox Regresyon Analizi 67

Tablo 10. Model 2: İPF hastalarının multivariate Cox Regresyon analizi 67

Tablo 11. FHP hastalarının 3 yıllık sürviye göre kıyaslanması..... 70

Tablo 12. FHP hastalarının Univariate Cox Regresyon Analizi 73

Tablo 13. Model 1: FHP hastalarının Multivariate Cox Regresyon Analizi 75

Tablo 14. Model 2: FHP hastalarının Multivariate Cox Regresyon Analizi 76

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Pulmoner fibrozisin oluşum mekanizması ve kendini devam ettiren döngüsü 8

Şekil 2. Hipersensivite pnömonisinin akciğerdeki immünopatogenezi 21

Şekil 3. Hasta seçim süreci ve dahil edilme–hariç tutulma kriterleri 41

Şekil 4. Tip 1 ve Tip 3 hiatal herni.Sırasıyla transvers planda akciğer penceresinde, transvers planda mediasten penceresinde, sagittal ve koronel planlarda mediasten penceresinde görüntüler ve herni ölçümleri. 44

Şekil 5. İPF tanılı hastalarda hiatal herni varlığına göre sağkalım eğrileri (Kaplan–Meier analizi). 68

Şekil 6. FHP tanılı hastalarda hiatal herni varlığına göre sağkalım eğrileri (Kaplan–Meier analizi). 76

ÖZET

Giriş-Amaç: İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ve fibrotik hipersensitivite pnömonisi (FHP), progresif seyirli ve yüksek mortalite oranlarına sahip fibrotik interstisyel akciğer hastalıklarıdır (İAH). Gastroözofageal reflü (GÖR) ve hiatal herni (HH), bu hastalıkların hem patogenezinde hem de semptom yükünde rol oynayabilecek potansiyel faktörler olarak dikkat çekmektedir. Bu çalışmanın amacı, İPF ve FHP hastalarında HH'nin sıklığını ve tiplerini belirlemek, YRBT temelli volumetrik analiz yöntemiyle HH hacmini nicel olarak değerlendirmek ve HH varlığı ile hacminin klinik özellikler ve sağkalım üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, retrospektif, kohort çalışma 1 Ocak 2014 – 31 Aralık 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde yürütüldü. Multidisipliner değerlendirme ile tanı konulan 143 İPF ve 143 FHP olmak üzere toplam 286 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalarda öksürük semptom skoru (ÖSS), NYHA sınıflaması, Charlson Komorbidite İndeksi ve GAP skoru kullanıldı. Hiatal herni tipleri (I–IV) ve hacmi 1 mm kesitlerle volümetrik olarak hesaplandı. İstatistiksel analizler Stata 18 ile gerçekleştirilmiş; mortaliteye etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 65 yıl olup, %71.7'si erkekti. Sigara öyküsü tüm kohortta yüksekti; hastaların %68.8'sinde sigara öyküsü mevcuttu. En sık komorbiditeler hipertansiyon (%34.3)**,** diyabetes mellitus (%24.1)**,** iskemik kalp hastalığı (%29) idi. Hiatal herni tüm grupta %43.7 oranında saptandı; en sık Tip 1 (%80) izlendi. Volumetrik HH hacmi medyanı tüm grupta 8.10 cm^3 (IQR 25-75: 6.00-12.25), İPF'de 7,55 cm^3 (IQR 25-75: 6.00-10.00) ve FHP'de 8.60 cm^3 (IQR 25-75: 5.10-13.40) olarak ölçüldü. HH varlığı İPF hastalarında öksürük prevalansı (n=115, %80,42) ve ÖSS ile anlamlı ilişkiliydi (gündüz p=0.003; gece p<0,001); buna karşın fonksiyonel testler (FVC, FEV_1, DLCO, 6DYT) ve GAP indeksi açısından fark izlenmedi. FHP'de de benzer şekilde HH varlığında gece ÖSS daha yüksekti (p=0.014), ancak fizyolojik parametreler benzerdi. Kaplan–Meier analizinde HH varlığına göre sağkalım farkı izlenmedi (Log-rank testi, p=0.273). Cox analizlerinde hem HH varlığı hem HH hacmi mortaliteyle ilişkili değildi (p>0.05). İPF'de çok

değişkenli modelde FVC% (HR 0.27; p=0.043), DLCO% (HR 0.97; p=0.007) ve proton pompa inhibitörü kullanımı (HR 0.45; p=0.039) sağkalımı iyileştiren bağımsız faktörlerdi. FHP'de erkek cinsiyet (HR 4.23; p=0.001) mortalite riskini artırırken, 6DYT mesafesi (HR 0.99; p<0.001) sağkalım için koruyucu bulundu.

Sonuç: İPF ve FHP olgularında HH sık görülmekte olup ancak bu durum 3 yıllık sağkalımı öngörmemektedir; buna karşın özellikle İPF'de öksürük prevalansı ve ÖSS anlamlı ilişki göstermektedir. İPF'de sağkalım üzerinde FVC% ve DLCO% düşüklüğü ile PPİ kullanımı belirleyici olurken, FHP olgularında erkek cinsiyet ve 6DYT mesafesi öne çıkan faktörler arasında yer almıştır. Bu bulgular, HH'nin fibrotik İAH'larda semtomik yükü artıran morfolojik bir eşlikçi olduğunu, ancak tek başına bağımsız bir prognostik belirteç olmadığını düşündürmektedir. HH hacminin klinik yansımalarının netleştirilmesi için, reflü/mikroaspirasyon ölçütleri ve HH tip-derecesi ile değerlendirildiği prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Fibrotik Hipersensitivite Pnömonisi; Gastroözofageal Reflü; Hiatal Herni; İdiyopatik Pulmoner Fibrozis; Sağkalım; Volümetrik Analiz; Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

ABSTRACT

Introduction and Aim: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and fibrotic hypersensitivity pneumonitis (FHP) are fibrotic interstitial lung diseases (ILDs) characterized by a progressive clinical course and high mortality rates. Gastroesophageal reflux (GER) and hiatal hernia (HH) have been proposed as potential contributors associated with both disease pathogenesis and symptom burden. This study aimed to determine the prevalence and types of HH in patients with IPF and FHP, to quantitatively assess HH volume using a high-resolution computed tomography (HRCT)–based volumetric method, and to evaluate the impact of HH presence and volume on clinical characteristics and survival outcomes.

Materials and Methods: The single-center, retrospective cohort study was conducted between January 1, 2014, and December 31, 2023**,** at the Department of Pulmonology, Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, University of Health Sciences. A total of 286 patients-including 143 diagnosed with IPF and 143 with FHP-were included based on multidisciplinary diagnostic consensus. Clinical assessments incorporated the Cough Symptom Score (CSS)**,** New York Heart Association (NYHA) functional classification**,** Charlson Comorbidity Index**,** and GAP index. Hiatal hernia types (I–IV) and volumes were quantitatively measured using volumetric analysis with 1-mm thin-slice reconstructions. Statistical analyses were performed using Stata version 18 (StataCorp, TX, USA), and factors influencing mortality were evaluated through Cox proportional hazards regression analysis**.**

Results: The median age of the study population was 65 years, and 71.7% of the patients were male. A history of smoking was common across the cohort, with 68.8% of patients reporting current or former tobacco use. The most prevalent comorbidities were hypertension (34.3%), diabetes mellitus (24.1%), and ischemic heart disease (29%). Hiatal hernia was identified in 43.7% of all patients, most frequently Type I (80%). The median volumetric HH volume was 8.10 cm^3 (IQR 6.00-12.25) in the overall cohort, 7.55 cm^3 (IQR 6.00-10.00) in IPF, and 8.60 cm^3 (IQR 5.10-13.40) in FHP. In the IPF group, the presence of HH was significantly associated with higher cough prevalence (n=115, 80.4%) and higher CSS (daytime p=0.003;

nighttime p<0.001), while no significant differences were observed in functional parameters (FVC, FEV_1, DLCO, 6MWT) or GAP index values. Similarly, in the FHP group, patients with HH had higher nighttime CSS scores (p=0.014), although physiological measures remained comparable. Kaplan–Meier survival analysis revealed no significant difference in survival according to HH presence (log-rank test, p=0.273). In Cox regression analyses, neither HH presence nor HH volume was associated with mortality (p>0.05). In multivariate models, FVC% (HR 0.27; p=0.043), DLCO% (HR 0.97; p=0.007), and proton pump inhibitor (PPI) use (HR 0.45; p=0.039) were identified as independent predictors of improved survival in IPF. In contrast, among FHP patients, male sex (HR 4.23; p=0.001) was associated with increased mortality risk, while 6-minute walk distance (HR 0.99; p<0.001) emerged as an independent protective factor for survival.

Conclusion: HH was frequently observed in both IPF and FHP (overall 43.7%, predominantly Type 1) but did not predict 3-year survival. However, HH was significantly associated with increased cough burden, particularly in IPF. In IPF, decreased FVC% and DLCO% values, along with PPI use, were identified as the main determinants of survival, whereas in FHP cases, male sex and 6MWD emerged as the key prognostic factors. These findings suggest that HH represents a common morphological comorbidity contributing to symptom burden rather than an independent prognostic determinant in fibrotic ILDs. Further prospective multicenter studies incorporating reflux and microaspiration metrics, as well as HH morphology and grading, are warranted to clarify its clinical implications.

Keywords: Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis; Hiatal Hernia; Gastroesophageal Reflux; Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Survival; Volumetric Analysis; High-Resolution Computed Tomography

1. GİRİŞ-AMAÇ

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH), akciğer parankimini etkileyen, benzer klinik, radyolojik ve patolojik özellikler gösteren, yaklaşık 200 alt tipi bulunan heterojen bir hastalık grubudur. Bu grup içerisinde yer alan idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), progresif seyirli, nadir görülen ve sıklıkla geri dönüşümsüz fibrozis ile karakterize, yüksek mortaliteye sahip bir hastalıktır. Medyan sağkalım süresi 3–5 yıl olarak bildirilmiş olup, tüm İAH vakalarının %17–37'sini oluşturmaktadır (1,2). Bir diğer sık görülen fibrotik İAH alt tipi olan fibrotik hipersensitivite pnömonisi (FHP) ise, organik veya inorganik antijenlere karşı gelişen immün yanıtın sonucunda ortaya çıkan, başlangıçta geri dönüşümlü inflamasyonla seyreden ancak zamanla fibrozis gelişimiyle kalıcı parankim hasarına yol açabilen kronik bir parankimal akciğer hastalığıdır. FHP'nin genel popülasyonda görülme sıklığı her 100.000 kişide yaklaşık 2–3 olarak bildirilmektedir, ancak yaşla birlikte bu oran artmakta ve 65 yaş üstü bireylerde 11.5/100.000'e ulaşmaktadır. FHP'de ortalama sağkalım süresi net olarak tanımlanmamış olmakla birlikte, güncel kohortlarda progresif olgularda ve tanı geciktiğinde sağkalımın 3-7 yıl arasında değiştiğini ve hastalığın İPF'ye benzer klinik-fonksiyonel-radyolojik özellikler gösterdiğini ortaya koymaktadır (3-7).

İPF ve FHP'nin her ikisi de özellikle ileri yaşta ve erkek bireylerde daha sık görülmekte, çoğu zaman non-spesifik semptomlarla seyrederek tanıda gecikmeye yol açmaktadır. İPF gelişiminde; ileri yaş, erkek cinsiyet, tütün maruziyeti, viral enfeksiyonlar ve gastroözofageal reflü (GÖR) gibi faktörlerin, hastalık riskini artırdığı bildirilmektedir (2,8,9). Patofizyolojik olarak mide içeriğinin tekrarlayıcı şekilde alt solunum yollarına aspirasyonu ile kronik inflamasyon ve epitel hasarını tetikleyerek fibrotik süreci başlatabileceği öne sürülmektedir (7,10,11). Bu mekanizma, İPF hastalarının bronkoalveolar lavaj sıvısında (BALF) artmış pepsin düzeyleri ve Helicobacter pylori antikorlarının hastalık şiddeti ile korelasyonu ile desteklenmektedir (12,13). Yapılan çalışmalarda, bu kronik mikroaspirasyonun, yalnızca İPF'de değil, FHP'de de hastalık progresyonuna katkıda bulunabileceğini ortaya konulmuştur. Bu bağlamda alt özofagus sfinkterinde anatomik bozulmaya yol açarak GÖR gelişimine zemin hazırlayan önemli bir risk faktörü olarak hiatal herni (HH) öne çıkmaktadır.

Hiatal herni, mide içeriğinin toraks içine yer değiştirmesine neden olarak özofageal basınç dengesini bozar ve reflü sıklığını artırabilir. Fibrotik akciğer hastalıkları ve HH ilişkisinin akciğer fibrozisinin, diyafragma üzerindeki negatif intratorasik basınç artışı yoluyla HH gelişimine zemin hazırlaması ve HH gelişimi ile ortaya çıkan GÖR'ye bağlı mikroaspirasyonun kronik inflamasyon ve fibrozisi etkileyebileceğidir. Bu karşılıklı etkileşim zinciri, HH varlığının hastalık semptomlarına (özellikle öksürük artışı gibi) katkıda bulunabileceğini ve bazı çalışmalarda artmış mortalite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir; ancak, HH'nin bu hasta gruplarındaki klinik yansımaları ve sağkalım üzerindeki etkilerine ilişkin literatürdeki kanıtlar hâlen sınırlıdır (10,11). Bununla birlikte, çeşitli görüntüleme çalışmaları, HH'nin bu hasta popülasyonlarında sanılandan daha yaygın olabileceğini ortaya koymuştur. Bilgisayarlı toraks tomografisi (BT) ile yapılan çalışmalarda, HH prevalansının, İPF hastalarında %30 ila %53 arasında değiştiği ve FHP hastalarında da benzer oranların bildirildiği görülmektedir (14,15). Bu bağlamda, hiatal herni, İPF ve FHP patogenezinde GÖR aracılığıyla dolaylı olarak etkili olabilen, aynı zamanda progresif fibrozis varlığında ortaya çıkabilen dinamik bir anatomik değişiklik olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle, HH'nin tanısal değerlendirmelerde göz ardı edilmemesi hem semptom kontrolü hem de uzun dönem prognoz açısından önem arz edebilir.

Bu çalışma, İPF ve FHP tanılı hastalarda, toraks BT ile saptanan HH prevalansını belirlemeyi; HH varlığına göre klinik, fonksiyonel ve radyolojik özellikleri karşılaştırarak bu anatomik değişikliğin semptomlara ve sağkalım üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI TANIMI VE SINIFLAMASI

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), akciğer parankiminde diffüz inflamasyon, fibrozis ve yapısal bozulmaya neden olan akut veya kronik seyirli bir hastalık grubunu oluşturur (16). Bu hastalıklar, alveoler epitelyal ve kapiller endotelyal hücreleri ayıran alveoler duvarın bulunduğu interstisyumu esas olarak etkiler. İAH'ta alveoller, alveoler septalar, respiratuvar bronşioller, damarlar, lenfatikler ve genel akciğer parankimi de etkilenebilir (16).

İAH'lar, benzer klinik, radyolojik, fizyolojik ve patolojik özellikler taşıyan ancak etiyoloji, klinik seyir, ciddiyet ve prognoz açısından heterojen bir hastalık grubu olarak tanımlanır ve yaklaşık 150-200 farklı histolojik alt tipe sahiptir (17). İAH; ilaçlar (amiodaron, nitrofurantoin, bleomisin vb.), inorganik (asbest, silika vb.) ve organik tozlara (kuş proteinleri, termofilik bakteriler vb.) maruziyet, kollajen vasküler hastalıklar gibi nedenlerle gelişebileceği gibi idiyopatik de olabilir (17).

İlk olarak 1969 yılında Liebow ve Carrington, idiyopatik interstisyel pnömonileri (İİP) morfolojik özelliklerine göre sınıflamış ve olağan interstisyel pnömoni (OİP), deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), lenfositik interstisyel pnömoni (LİP), bronşiolit obliterans organize pnömoni (BOOP) ve dev hücreli interstisyel pnömoni olarak beş gruba ayırmıştır (18,19). 1998'de Katzenstein ve arkadaşları, OİP ve DİP'yi koruyarak, akut interstisyel pnömoni (AİP/Hamman-Rich hastalığı) ve nonspesifik interstisyel pnömoniyi (NSİP) sınıflamaya eklemiştir (20).

2002 Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği (ATS/ERS) Uzlaşı Rehberi, İİP'leri yedi klinik-radyolojik-patolojik özelliğe göre tanımlamıştır: İPF, NSİP, kriptojenik organize pnömoni (KOP), AİP, respiratuar bronşiolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH), DİP ve LİP. Bu sınıflandırma, hastalıkların doğru teşhisi için patologlar, radyologlar ve göğüs hastalıkları uzmanlarının yer aldığı multidisipliner bir yaklaşımı benimsemektedir (21). Kriptojenik fibrozan pnömoni terimi İPF ile değiştirilmiş ve idiyopatik NSİP ayrı bir antite olarak tanımlanmıştır

(21). OİP, NSİP, OP, diffüz alveoler hasar (DAH), RB, DİP ve LİP bu sınıflandırmanın temel paternlerini oluşturur (21).

2013, 2018 ve 2022 Yıllarında Rehberde Yapılan Değişiklikler:

2013 Revizyonu: (22) İdiyopatik NSİP spesifik bir klinikopatolojik antite olarak tanındı. Kombine amfizem ve interstisyel fibrozis gibi sigara ilişkili İAH'lere dair bilgiler genişletildi. İPF'nin doğal seyri heterojen olarak kabul edildi; stabil, hızlı ilerleyen ve akut alevlenme geçiren alt gruplar tanımlandı Akut alevlenmelerin kronik fibrozan İİP'lerde (İPF ve NSİP) görülebileceği vurgulandı. Moleküler belirteçlerin ve genetik analizlerin tanı ve sınıflandırmada önemi vurgulandı.

2018 Revizyonu: (2) Yüksek rezolüsyonlu BT (YRBT) bulgularına dayalı tanısal algoritmalar geliştirildi. OİP için kesin, olası ve belirsiz paternler tanımlandı. Multidisipliner yaklaşım daha da öne çıkarıldı. Transbronşiyal kriyobiyopsi, cerrahi biyopsiye alternatif bir seçenek olarak önerildi.

2022 Revizyonu: (1) Progresif fibrozan İAH tanımı progresif pulmoner fibrozis (PPF) olarak revize edildi ve tanı kriterleri ayrıntılandırıldı. PPF için solunum semptomlarında kötüleşme, fizyolojik bozulma (zorlu vital kapasitede (FVC) ≥%5 veya karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) ≥%10 azalma), radyolojik progresyon (traksiyon bronşektazisi, buzlu cam opasiteleri, retiküler anormallikler) gibi kriterler belirlendi. YRBT'de kesin ve olası OİP paternleri olan hastalarda multidisipliner değerlendirme ile İPF tanısı konulabileceği vurgulandı. Cerrahi biyopsi ve transbronşiyal kriyobiyopsi karşılaştırılarak, kriyobiyopsiye daha fazla önem verildi.

Bu revizyonlar, İİP'lerin tanı ve yönetiminde önemli ilerlemeler sağlamış, klinik uygulamada standartlaşmayı ve multidisipliner yaklaşımı güçlendirmiştir.

2.2. İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS

İPF, İAH spektrumu içerisinde yer alan, etiyolojisi bilinmeyen, ilerleyici ve çoğunlukla geri dönüşümsüz fibrozis ile karakterize, kronik seyirli bir akciğer hastalığıdır. İPF genellikle 60 yaş üzeri bireylerde görülmekte olup, erkek cinsiyet,

sigara öyküsü ve mesleki çevresel maruziyetler ile ilişkilidir. Tanı, klinik, radyolojik ve gerektiğinde histopatolojik bulguların multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmesi sonucunda konulur. Hastalığın medyan sağkalım süresi tanıdan itibaren 3 ila 5 yıl olup, bu durum İPF'yi en kötü prognozlu İAH alt tiplerinden biri hâline getirmektedir (1,2).

2.2.1. Epidemiyoloji

İPF, OİP radyolojik ve histolojik özellikleriyle karakterize, nedeni bilinmeyen, kronik, progresif ve fibrozan bir interstisyel pnömonidir. Genellikle ileri yaştaki erişkinlerde görülür ve progresif nefes darlığı ile akciğer fonksiyonlarında geriye dönüşsüz bir kötüleşmeyle seyreder (1). Erkeklerde kadınlara göre daha sık izlenmekte olup, her ırkta ve etnik grupta görülebilmekle, prevalansı coğrafi ve etnik farklılıklar nedeniyle değişkenlik göstermektedir (23). İPF'nin prognozu kötü ve tedavi seçenekleri sınırlıdır. Nadir bir hastalık olarak değerlendirilse de son yıllarda artan klinik farkındalık ve dünya genelinde yaşlanan nüfus ile hem insidansı hem de prevalansı artış göstermektedir (24) . İPF, İİP içinde en önemli alt grubu oluşturarak tüm İAH'ların %17–37'sini kapsamaktadır (25).

İPF insidansı üzerine yapılan ilk epidemiyolojik çalışmalardan biri olan Coultas'ın New Mexico'daki araştırması, erkeklerde 100.000'de 10,7 ve kadınlarda 100.000'de 7,4 oranını bildirmiştir (26) . 2002'de ATS/ERS tarafından yayımlanan tanı kriterlerine dayanarak yapılan daha güncel çalışmalar ise insidans ve prevalans oranlarının daha güvenilir biçimde raporlanmasını sağlamıştır. 2013 yılında yapılan bir sistematik derlemede İPF prevalansı 100.000'de 0,5–27,9; insidansı ise 100.000'de 0,22–8,8 aralığında bildirilmiştir (27). İPF genellikle ileri yaş hastalığı olarak tanımlanır; ortalama tanı yaşı 66'dır ve prevalans yaşla birlikte artış gösterir (28) . Avrupa'da her yıl yaklaşık 40.000 yeni vaka rapor edilmekte, bunun 5.000'den fazlası İngiltere'de bildirilmektedir (28). Türkiye'de 2007–2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada İPF insidansı 100.000'de 5 olarak raporlanmıştır (29).

Türkiye'deki bu çok merkezli çalışmada 32 merkezden 52 araştırmacı, toplam 2.245 diffüz parankimal akciğer hastalığı olgusunu değerlendirmiştir. Bu olguların %19,9'u İPF tanısı almış ve sarkoidozdan (%37) sonra en sık ikinci hastalık olarak tespit edilmiştir. Ayrıca sarkoidoz hastalarının %53'ü kadın olup, bu oran 50 yaş altı

grupta %75'e ulaşırken, 50 yaş üstü erkeklerde İPF oranı %45 olarak belirlenmiştir (29). Benzer bir sonuç Yunanistan'da yapılan çalışmada da görülmüş ve İPF oranı %20 olarak raporlanmıştır (30).

Ayçiçek ve arkadaşları tarafından 2022'de Türkiye İAH dağılımını belirlemeye yönelik yapılmış çalışmada ülkemizde en sık görülen İAH'ları sırasıyla İPF (%30,5), Sarkoidoz (%16,3) HP (%13,6), bağ doku hastalıklarına bağlı İAH (BDH-İAH) (%13,1), NSİP (%4.4) olarak tespit edilmiştir (31).

Prevalans ve insidans oranlarında olduğu gibi mortalite de erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir ve yaşla birlikte artış göstermektedir (Mannino et al., n.d.). ABD'de yapılan bir çalışmada İPF'ye bağlı ölümlerin en sık nedeni solunum yetmezliği (%60), ikinci sırada kardiyovasküler hastalıklar (%8,5) ve üçüncü sırada akciğer kanseri (%2,9) olarak bildirilmiştir (32).

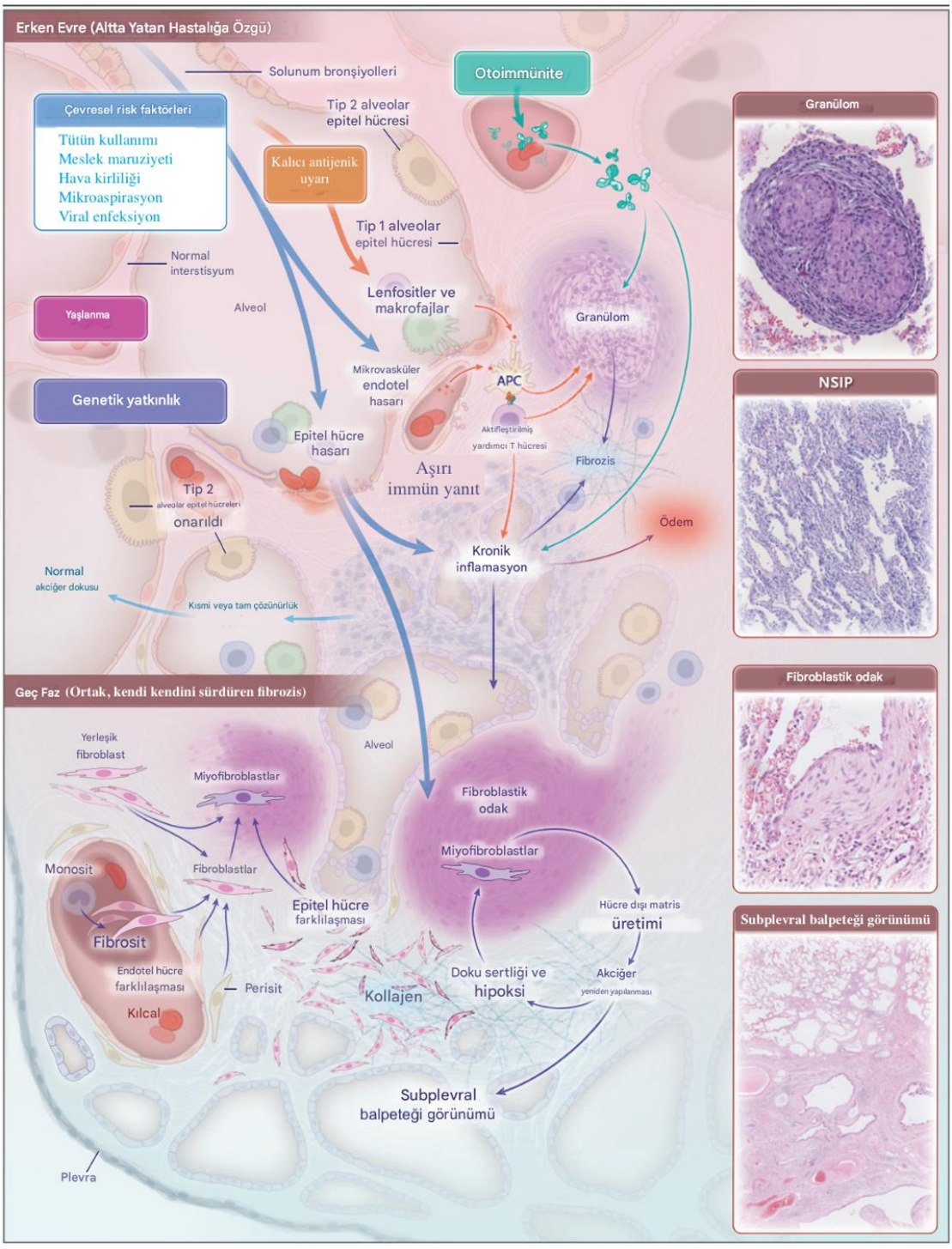
2.2.2. PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.2.1. Patogenez

İPF'nin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, genetik mutasyonlar, ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, çevresel veya mesleki maruziyetler, otoimmünite, kronik mikroaspirasyon ve viral-bakteriyel enfeksiyonların hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Kronik ve geri dönüşümsüz bir hastalık olan İPF genellikle solunum yetmezliği ve ölümle sonuçlanır; tanı sonrası ortalama yaşam süresi 3-5 yıl olarak bildirilmektedir (2,33). Fibrozis oluşumu, normalde patojenlere karşı verilen fizyolojik yara iyileşme yanıtının bir parçasıdır (34). Ancak pulmoner fibroziste bu yanıt, hastalığa özgü çeşitli tetikleyicilerle abartılı inflamatuar ve fibrotik kaskadların aktivasyonu sonucunda patolojik bir hal alır. Bu süreç, fibrotik doku remodelingi ve ekstrasellüler matriks birikimi ile sonuçlanarak fibrozisin devamlılığını sağlar (35). Normal yara onarımından fibrozise geçişi belirleyen faktörler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Tetikleyiciler, genetik yatkınlıklar ve erken inflamatuar yanıtlar hastalıklar arasında değişiklik gösterse de ileri evrelerde ortak moleküler mekanizmaların devreye girdiği öne sürülmektedir (35).

Genetik çalışmalar, İPF ve diğer fibrotik İAH'lerde hem yaygın hem de nadir genetik varyantların hastalığa yatkınlıkta önemli rol oynadığını göstermiştir. Ailesel İPF ile diğer fibrotik İAH'ler arasında belirgin genetik benzerlikler tanımlanmıştır (36). Örneğin, hava yolu temizliği ve mikrobiyal savunmada kritik rol oynayan MUC5B geninin promotör bölgesindeki bir polimorfizm, İPF, romatoid artrit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RA–İAH) (37) ve FHP (38) için artmış risk ile ilişkilidir; ancak sistemik skleroz ile ilişkili İAH (SSc–İAH), sarkoidoz veya antisentetaz sendromu için bu ilişki gösterilememiştir. Ayrıca telomer kısalması ve telomerle ilişkili gen mutasyonları (TERT, TERC, RTEL1 ve PARN) İPF, RA-İAH ve FHP hastalarında tanımlanmıştır (36,38). Özellikle telomerle ilişkili genetik varyantlar progresif hastalık ile güçlü bir ilişkiye sahiptir. Bunun ötesinde, farklı İAH alt tipleri heterojen ve sıklıkla örtüşen patogenez yollarına sahiptir (39).

Belirli klinik durumları inceleyen çalışmalar, inflamatuar yanıtların karmaşık bir profibrotik mikroçevre oluşturabileceğini öne sürmektedir. Bu ortamda özellikle transforming büyüme faktörü beta (TGF-β), bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), WNT ve Hedgehog sinyal yolları öne çıkmaktadır. Ortak akış yolakları, fibroblastların aktivasyonu ve myofibroblastlara farklılaşmasını başlatan ve sürdüren karmaşık etkileşim ağlarını aktive ederek fibrogenez sürecinin temelini oluşturur (35). Fibrozis oluştuktan sonra ise bu yapısal doku değişiklikleri ve profibrotik mikroçevre, ilerleyici ve kendi kendini sürdüren bir fibrozis döngüsünü başlatır ve devam ettirir.



Şekil 1. Pulmoner fibrozisin oluşum mekanizması ve kendini devam ettiren döngüsü

Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(10): 958-968. doi:10.1056/NEJMra2005230

Erken evrede, hastalığa özgü immün yanıtların ve çevresel maruziyetlerin başlattığı bir dizi olay ön plandadır. Bu dönemde özellikle lenfosit aktivasyonu ve farklılaşması ile ilişkili aşırı bağışıklık yanıtları, otoimmün hastalıklara (ör. BDH-İAH) zemin hazırlar. Ayrıca, inhalasyon yoluyla alınan belirli veya belirsiz antijenlerin (ör. FHP, sarkoidoz) veya ilaçlara bağlı reaksiyonların kronik granülomatöz inflamasyonu tetiklediği bilinmektedir. Çevresel risk faktörleri arasında tütün kullanımı, mesleki maruziyetler, hava kirliliği, mikroaspirasyon ve viral enfeksiyonlar önemli rol oynar. Bu etkenler, alveoler epitel hücrelerinde tekrarlayan hasara yol açarak özellikle İPF'te erken patogenetik olayların başlamasına katkıda bulunur. Yaşlanma, genetik yatkınlık ve epigenetik değişiklikler, hastalıkların duyarlılığını artıran ve patogenezin önemli unsurları olarak öne çıkan faktörlerdir.

Farklı fibrotik interstisyel akciğer hastalıklarında bu patojenik mekanizmalar değişen derecelerde rol oynar. Başlangıçtaki tetikleyiciler bazı hastalarda tanımlanabilirken, diğer durumlarda tanımlanamayan faktörler söz konusudur (ör. idiyopatik NSİP veya sınıflandırılamayan İAH). Öte yandan, bazı olgularda normal akciğer dokusu hasardan sonra kısmen veya tamamen iyileşebilir. Bu iyileşme ya spontan olarak (ör. sarkoidozda) ya da antijenin eliminasyonu (ör. HP) veya immünomodülatör tedavi (ör. BDH-İAH'da) sonrası gerçekleşebilir. Histopatolojik düzeyde, kronik inflamasyon farklı morfolojik paternlerle kendini gösterir. Örneğin, sarkoidozda iyi şekillenmiş, epiteloid histiositlerden oluşan granülomlar tipiktir. Buna karşılık NSİP'de alveolar duvarların üniform ve yaygın kalınlaşması izlenir. Alveoler veya endotelyal hücrelerde tekrarlayan hasar, immün aktivasyon ve inflamasyon sonrasında, fibroblastlar profibrotik sitokinler aracılığıyla aktive olur, çoğalır ve myofibroblastlara farklılaşır. Bu myofibroblastlar, alveoler interstisyuma göç ederek fibroblastik odaklarda fibrogenezin "aktif cephesi"ni oluştururlar. Myofibroblastlar, rezidüel fibroblastların proliferasyonu, epitel-mezenkimal geçiş, kemik iliği kökenli fibroblastlar, perisitler ve endotelyal hücreler gibi çeşitli kaynaklardan köken alabilir. Fibrogenez sürecinin ilerleyen aşamalarında ise başlangıçtaki tetikleyiciden bağımsız olarak ortak bir patolojik evre gelişir. Bu evrede, fibroblastlar tarafından aşırı ekstrasellüler matriks üretimi, akciğer dokusunda yeniden şekillenme ve tipik olarak subplevral mikroskobik bal peteği görünümü ile karakterizedir. Görüntüleme ve histopatolojik fenotipteki farklılıklar, örneğin OİP ve NSİP paternleri gibi, hastalığın

klinik varyasyonlarını açıklar. Doku yeniden şekillendikçe gelişen sertleşme ve hipoksi, profibrotik sitokin yollarını ve myofibroblast aktivasyonunu daha da artırır. Bu durum, fibrogenez sürecini kendi kendini sürdüren ve ilerleyici bir döngüye dönüştürerek hastalığın kronikleşmesine yol açar.

2.2.2.2. Risk Faktörleri

İPF gelişiminde bireysel, çevresel ve komorbiditeye bağlı pek çok risk faktörü önemli rol oynamaktadır. Genetik yatkınlık, yaşlanma, erkek cinsiyet ve akciğer mikrobiyomu gibi bireysel faktörler, hastalığın ortaya çıkışında temel belirleyicilerdendir. Komorbid durumlar arasında gastroözofageal reflü hastalığı ve herpes virüsü enfeksiyonları gibi kronik inflamasyon veya epitel hasarı ile ilişkilendirilen hastalıklar öne çıkmaktadır. Çevresel faktörler ise sigara kullanımı, toksik partiküller ve hava kirliliği gibi inhalasyon yoluyla alınan maruziyetleri kapsamaktadır. Bu risk faktörlerinin her biri, İPF gelişim sıklığını bağımsız olarak artırabileceği gibi, hastalık patogenezinde birbirleriyle sinerjik etki de gösterebilir.

2.2.3. Klinik Yaklaşım ve Fizik Muayene

2.2.3.1. Klinik Yaklaşım

İnterstisyel akciğer hastalıklarının klinik değerlendirilmesi, kapsamlı bir anamnez ve ayrıntılı fizik muayene ile başlar. Ayırıcı tanı sürecinde laboratuvar testleri, akciğer radyografisi, YRBT, solunum fonksiyon testleri, DLCO ve arter kan gazı analizi gibi tetkikler gereklidir. Tanısal doğruluğu artırmak ve karmaşık olguların yönetimini kolaylaştırmak için göğüs hastalıkları uzmanı, deneyimli toraks radyologları, patologlar ve diğer ilgili branşların yer aldığı multidisipliner bir yaklaşım önerilmektedir (1).

İAH alt tiplerinin görülme sıklığı yaş ve cinsiyete göre değişkenlik gösterir. Sarkoidoz, BDH-İAH, lenfanjiomyomatozis (LAM) ve LHH daha genç yaş gruplarında sık görülürken, İPF sıklıkla 50 yaş üstü bireylerde ortaya çıkar (1) . Aile öyküsü, özellikle İPF, NSİP ve sarkoidoz gibi hastalıklarda tanısal öneme sahiptir. Ailesel İPF, nörofibromatozis ve tüberoskleroz gibi hastalıkların otozomal dominant kalıtım gösterdiği bildirilmiştir (40-42).

İAH'ın etiyolojisinde mesleki ve çevresel maruziyetler kritik rol oynar. Madencilik (pnömokonyoz), kot taşlamacılığı, kumlama, granit işçiliği (silikozis), kaynakçılık ve tersane işçiliği (asbest maruziyeti) gibi meslekler başlıca risk faktörleridir (43-45).

Sigara içimi, KOAH ve akciğer kanseri gibi hastalıkların yanı sıra interstisyel akciğer hastalıklarının da gelişiminde güçlü bir risk faktörüdür. Özellikle kombine pulmoner fibrozis ve amfizem (KPFA), RB- İAH, DİP ve Langerhans hücreli histiyositoz (LHH) gibi alt tipler sigara kullanımı ile yakın ilişkilidir (46-48).

İAH'lı hastalarda solunum semptomlarının başlangıcı, süresi, ilerleme hızı ve ekstrapulmoner bulgular (örneğin ateş, artrit) mutlaka sorgulanmalıdır. En sık görülen başvuru semptomu progresif efor dispnesidir. İkinci en yaygın semptom, sıklıkla inatçı karakterde olan kuru öksürüktür (1,2,21,23). İPF'li hastalarda yeni başlayan hemoptizi, malignite veya pulmoner emboli açısından dikkatle değerlendirilmelidir (49).

2.2.3.2. Fizik Muayene

İnterstisyel akciğer hastalıklarında fizik muayene bulguları, tanıda yol gösterici bilgiler sağlar. İPF gibi yalnızca akciğerleri tutan hastalıklarda solunum sistemi bulguları öne çıkarken, sistemik hastalıklarda ekstrapulmoner bulgular da görülebilir. Akciğer oskültasyonunda inspiryum boyunca duyulan ince, "velcro" karakterinde raller interstisyel tutulumun en tipik işaretidir. İnspiratuvar ronküs şeklinde tanımlanan martı sesi (squake), hipersensitivite pnömonisi veya bronşiolit gibi hastalıklarda yaygın olmakla birlikte, İPF'de traksiyon bronşiektazileri nedeniyle de duyulabilir (50). İleri fibrozis varlığında, platipne (otururken nefes darlığının artması) ve ortodeoksi (oturur pozisyonda oksijen satürasyonunda düşme) gibi bulgular ortaya çıkabilir (51).

Kardiyak oskültasyonda sağ kalp yetmezliği bulguları, özellikle pulmoner hipertansiyon gelişmiş hastalarda görülebilir. Çomak parmak, İPF ve romatoid artrit gibi kollajen doku hastalıklarında yaygın bir bulgudur (52-54).

2.2.4. Tanı Yöntemleri

2.2.4.1. Noninvaziv tanı yöntemleri

2.2.4.1.1. Solunum Fonksiyon Testi ve Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi

Solunum fonksiyon testleri (SFT), İAH tanısında, hastalık şiddetinin belirlenmesinde, prognoz ve tedavi yanıtının izlenmesinde temel rol oynar. Tipik olarak restriktif patern bulguları ön plandadır: FVC ve birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi (FEV1) düşerken, FEV1/FVC oranı ise genellikle normal veya hafif artmış bulunur. Total akciğer kapasitesi (TAK) azalmıştır, rezidüel volüm (RV) normal veya hafif düşük olabilir. Bu bulgular akciğer kompliyansında azalma, volüm kısıtlılığı ve elastik recoil basıncında artış ile karakterizedir. Ağır sigara içicilerde ise İAH varlığında bile vital kapasite (VC) ve TAK azalması olmayabilir; hatta TAK artmış saptanabilir (55-57).

İAH'da restriktif paternin yanı sıra gaz değişim bozukluğu nedeniyle DLCO düşer. Eşlik eden amfizemli olgularda, DLCO'daki azalma interstisyel ve vasküler tutulumun daha belirgin bir göstergesidir, ancak amfizem varlığı İPF'de vital kapasitedeki düşüşü maskeleyebilir (58).

FVC ölçümü, hastalığın ilerlemesini izlemek ve mortalite riskini öngörmek açısından en hassas parametrelerden biridir. İdeal olarak FVC ve DLCO ölçümlerinin her 3-6 ayda bir tekrarlanması önerilmektedir. Hafif veya stabil hastalığı olanlarda takip aralığı daha geniş tutulabilir (1). İngiliz Toraks Derneği kılavuzuna göre, İPF hastalarında ilk 6-12 ayda FVC'de %10'dan fazla veya DLCO'da %15'ten fazla azalma yüksek mortalite riski ile ilişkilidir (59). Türkiye'de ise antifibrotik tedavi altındaki fibrotik akciğer hastalarında FVC'de bir önceki sağlık kurulu raporuna göre ≥%10 düşüş olması tedaviye yanıtsızlık olarak kabul edilmekte ve tedavi sonlandırılmaktadır.

2.2.4.1.2. Altı Dakika Yürüme Testi (6DYT)

6DYT, noninvaziv, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir bir yöntem olup hastaların günlük yaşam aktivitelerini yansıtan egzersiz kapasitesini ölçer. 6DYT

sırasında ölçülen yürünebilen mesafe ve egzersiz sırasında gelişen desatürasyon düzeyi, İPF'de güçlü prognostik göstergelerdir (60-62).

2.2.4.1.3. Kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET)

KPET, egzersiz sırasında kardiyopulmoner sistemin entegre yanıtını değerlendirir ve egzersiz intoleransının temel nedenini ortaya koyar. İPF'de alveolar destrüksiyon, artmış elastik recoil, pulmoner kapiller yatak destrüksiyonu, Ventilasyon/Perfüzyon dengesizliği ve difüzyon defekti nedeniyle egzersiz sırasında oksijen satürasyonunda belirgin düşüş görülür. Bu desatürasyon, sarkoidoz veya sistemik skleroz gibi diğer fibrotik İAH'lara göre daha belirgindir. KPET'in avantajı, maksimal egzersiz kapasitesine ulaşma olanağı sunarak ventilatuvar, kardiyovasküler ve kas sistemine dair kısıtlılıkları ayırt etmesidir. En yaygın uygulama biçimleri yürüyüş bandı veya bisiklet ergometresidir (63,64).

2.2.4.1.4. Radyoloji

İAH'lı hastaların %10–15'inde akciğer grafileri normal olabilir. YRBT, akciğer grafisine göre çok daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir (duyarlılık %95'e, özgüllük %100'e kadar çıkabilir) (65,66). Radyolojik ayırıcı tanı; immün supresyon durumu, maruziyet öyküsü, lezyonların akut veya kronik doğası ve eşlik eden sistemik hastalıklar gibi faktörlerden etkilenir. YRBT'de bulgular akciğer parankiminde dansite artışı ve dansite azalması ile ilişkili değişiklikler olmak üzere iki ana kategoride değerlendirilir. Akciğer dansitesinde artışa ait radyolojik bulgular; nodüler ve nodülo-retiküler opasiteler, çizgisel dansiteler ile parankimal yoğunluk artışları şeklindedir. Akciğer parankiminde dansite azalması; mozaik atenüasyon paterni, amfizem, bronşektazi, kistik yapılar ve hava hapsi ile karakterizedir (67).

İPF, histopatolojik olarak OİP paternine sahip fibrotik bir İAH'tır. Tanıda çevresel maruziyetler, bağ dokusu hastalıkları ve ilaçlar gibi alternatif etiyolojiler dışlanmalıdır. YRBT'de periferik ve bazal dominant traksiyon bronşektazileri, retiküler dansiteler ve bal peteği görünümü OİP'ye özgüdür. Uygun klinik tablo ve tipik YRBT bulguları varlığında biyopsi gerekmeksizin tanı konabilir (1,2).

ATS/ERS/ Japon Solunum Derneği (JRS)/Latin Amerika Toraks Derneği (ALAT) 2018 ve 2022 kılavuzlarına göre YRBT'de dört patern tanımlanmıştır:

- Tipik OİP Paterni: Alt zon ve subplevral baskın fibrozis, heterojen dağılım, bal peteği görünümü, traksiyon bronşektazi/bronşiolektazi, ince retikülasyon ve interlobüler septal kalınlaşma. Buzlu cam minimaldir.
- Olası OİP Paterni: Bal peteği olmadan alt zon/subplevral baskınlık, traksiyon bronşiektazi/bronşiolektazi, retikülasyon. Histopatolojiyle OIP tanısı olasılığı yüksektir.
- Belirsiz OİP Paterni: Subplevral/bazal baskın ince retikülasyonlar, net OIP bulgusu yok ancak alternatif tanı düşündürmeyen özellikler.
- Alternatif Tanı Paterni: Üst zon baskın tutulum (FHP), plevra kalınlaşması (ödem, kollajen doku hastalıkları), hava hapsi (KPFA, LAM) ve lenfadenopati (enfeksiyon, sarkoidoz, lenfoma).

Bu paternlerin dikkatli analizi, uygun klinik korelasyonla birlikte, multidisipliner tartışmalarda İPF tanısında kritik öneme sahiptir.

2.2.4.2. İnvaziv Tanı Yöntemleri

2.2.4.2.1. Serum Biyobelirteçler

İAH tanısında serum biyobelirteçlerinin kullanımı giderek artmakta ve önerilmektedir. Serum biyobelirteçleri, diğer invaziv tanı yöntemlerine kıyasla daha düşük maliyetli, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olmaları nedeniyle klinik pratiğe entegre edildiklerinde İAH'nın erken tanısı ve yönetiminde önemli avantajlar sunar (68). Özellikle kollajen doku hastalıkları ile ilişkili İAH'da tanısal değeri olan spesifik serum belirteçleri tanımlanmıştır:

- Sistemik lupus eritematozus (SLE): Anti-nükleer antikor (ANA) ve anti-dsDNA
- Polimiyozit/Dermatomiyozit: Anti-Jo1, kreatin kinaz, aldolaz
- Romatoid Artrit: Romatoid faktör (RF) ve cyclic citrullinated peptide (CCP)
- Sistemik skleroderma: Anti-topoizomeraz I ve Scl70

- Mikst konnektif doku hastalıkları: Anti-Smith ve anti-ribonükleoprotein (RNP)

Ayrıca vaskülitlerde de yol gösterici biyobelirteçler önem taşır:

- Goodpasture sendromu: Anti-glomerüler bazal membran antikoru (anti-GBM)
- Mikroskopik poliarteritis nodosa (PAN) ve eozinofilik granülomatozis ile polianjit (EGPA):Myeloperoksidaz (MPO) ilişkili perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA)
- Granülomatöz polianjiit (Wegener granülomatozu): Proteinaz 3 ilişkili sitoplazmik antinötrofil sitoplazmik antikor (c-ANCA) (69).

2.2.4.2.2. Bronkoskopik İşlemler

İAH tanısında en güncel yaklaşımlar klinik, radyolojik ve histopatolojik verilerin entegre edildiği multidisipliner bir tartışmayı önermektedir. Histopatolojik örnekleme için cerrahi invaziv yöntemlerin yanı sıra bronkoskopik işlemler de kritik önem taşır. Bu işlemler arasında BAL, transtorasik biyopsi, transbronşiyal kriyobiyopsi (k-TBAB), transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA), video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) biyopsi, endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) eşliğinde TBİA ve açık akciğer biyopsisi yer alır. ATS/ERS/JRS/ALAT rehberleri, YRBT'de kesin OİP paterni olan hastalarda histopatolojik örnekleme gereksiz görürken, olası veya belirsiz OİP paternlerinde özellikle ayırıcı tanı amacıyla biyopsiyi önerir (70).

2.2.4.2.2.1. Bronkoalveolar Lavaj

BAL, bronkoskopi sırasında distal hava yolları ve alveollerden elde edilen sıvının hücresel ve çözünür içeriklerinin analiz edilmesine olanak tanıyan önemli bir tanısal araçtır. İşlem sırasında kontaminasyon riskini azaltmak için BAL, biyopsi ve fırçalamadan önce gerçekleştirilmelidir. İAH'da genellikle orta lob ve linguladan örnekleme yapılır; lokalize lezyon varsa lezyon bölgesinden alınmalıdır. Fiberoptik bronkoskop, wedge pozisyonuna yerleştirildikten sonra 20-50 ml'lik serum fizyolojik porsiyonlar halinde sıvı verilir ve hemen geri aspire edilir. Toplamda 100-300 ml sıvı verilir ve en az %30'unun geri alınması önerilir (71).

2.2.4.2.2.2. Transbronşiyal akciğer kriyobiyopsisi

Kriyoprob kullanımı ilk kez 1977 yılında büyük hava yolu tümörlerinin tedavisi için tanımlanmış, son yıllarda ise cerrahi biyopsilere alternatif bir tanı yöntemi olarak interstisyel akciğer hastalıklarında doku örneklemesi amacıyla yaygınlaşmıştır (72–75).

k-TBAB işlemi genellikle derin sedasyon altında rijit tüp veya fleksibl orotrakeal tüpler ile entübasyon yapılarak gerçekleştirilir. İşlem süresince hastanın kan basıncı, EKG, oksijen satürasyonu ve parsiyel karbondioksit basıncı sürekli izlenir. Kriyoprob, floroskopi eşliğinde hedeflenen alana yönlendirilir. Optimal uygulama için göğüs duvarına 10-20 mm mesafede ve dik açıda konumlandırılır. Büyük problarla (2.4 mm) 3-6 saniye, küçük problarla (1.99 mm) 7-8 saniye süreyle dondurma uygulanır. Donmuş doku, kriyoprobla birlikte bronkoskop aracılığıyla çıkarılır. Kanama kontrolü için işlem sonrası segment veya lob girişine Fogarty balonu yerleştirilerek kontrollü şişirilip indirilebilir. Bu yöntem büyük kanama riskini azaltır. Genellikle en az iki farklı lobtan 3-6 biyopsi örneği alınır ve formalin içinde sabitlenmek üzere serum fizyolojik içinde transfer edilir. İşlem sonrası pnömotorakstan şüphelenildiğinde veya rutin olarak 3 saat sonra göğüs radyografisi ve/veya ultrasonografik kontrol yapılması önerilir (76-78).

2.2.4.2.3. Akciğer biyopsisi

Akciğer biyopsileri, bronkoskopi eşliğinde konvansiyonel TBAB ile veya daha invaziv olarak torakotomi ya da VATS yoluyla yapılabilir. Biyopsi bölgesinin belirlenmesinde YRBT kritik bir rehber olarak kullanılır ve genellikle 4-6 örnek alınması önerilir. Cerrahi biyopsiler, daha büyük ve kaliteli örnekler sunarak tanısal doğruluğu artırır, aynı zamanda düşük mortalite riski ile tercih edilir. Cerrahi biyopsilerde en az iki farklı lobtan örnek alınması önerilmektedir (79).

2.2.5. Tedavi

İAH tedavisi, hastalığın etiyolojisine, klinik seyir özelliklerine ve semptom şiddetine göre değişkenlik gösterir. İAH spektrumu 200'den fazla hastalık alt grubunu kapsamakta olup, her bir alt grubun tedavi yaklaşımı farklıdır. Günümüzde yeni ilaç geliştirme çalışmaları sürerken, genel önlemler, hasta eğitimi ve pulmoner

rehabilitasyonun önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Sigara bırakılması ve etiyolojik nedenin ortadan kaldırılması birçok İAH için iyi prognozla ilişkilidir (1).

2.2.5.1. Genel önlemler

İPF, tanı konulduktan sonra ortalama 3-5 yıl sağkalım süresi olan ilerleyici bir hastalıktır. Hastalara tanı anında hastalığın doğası, tedavi seçenekleri ve prognoz detaylı şekilde anlatılmalıdır. Bilgilendirme formları sağlanarak hasta ve yakınlarının eğitimi desteklenmeli, erken dönemde pulmoner rehabilitasyon programlarına katılım teşvik edilmelidir. Ayrıca influenza ve pnömokok aşılarının önemi vurgulanmalı ve aşılama önerilmelidir (1).

Sigara, İPF başta olmak üzere birçok İAH'nın önemli bir risk faktörüdür ve tanıdan şüphelendiği andan itibaren kesilmelidir. Ayrıca İAH ile ilişkilendirilmese bile ilaç kullanım öyküsünde yeni başlanmış ajanlar sorgulanmalı ve gerekirse ilaç kesilmelidir. Hastalara sigara bırakma, akciğere toksik inhalasyon temasından kaçınma ve düzenli fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişikliklerinin önemi anlatılmalıdır. Bu önlemler hastalık progresyonunu yavaşlatabilir ve yaşam kalitesini artırabilir.

Pulmoner rehabilitasyon; aerobik kapasiteyi artıran egzersizler, kuvvet ve esneklik çalışmaları, beslenme desteği, hastalık eğitimi ve psikososyal destek gibi multidisipliner bir yaklaşımı kapsar. Çalışmalar, İPF hastalarında pulmoner rehabilitasyonun egzersiz kapasitesini artırdığını, dispneyi azalttığını ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir (80,81).

İstirahat hipoksemisi olan İPF hastalarında dispneyi azaltmak, egzersiz kapasitesini artırmak ve sekonder pulmoner hipertansiyon ile sağ kalp yetmezliğini önlemek amacıyla uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) önerilir. İstirahat hipoksemisi olmayan fakat efor sırasında desatürasyonu olan hastalarda ise oksijen tedavisi egzersiz kapasitesini artırır ve dispne skorlarını iyileştirir; ancak bu grupta USOT'un sağkalıma etkisi gösterilmemiştir (33,82). İleri solunum yetmezliği olan hastalarda yüksek akımlı oksijen tedavisi veya düşük basınçlı noninvaziv mekanik ventilasyon tercih edilmelidir(83). Yüksek komplikasyon riski nedeniyle invaziv mekanik

ventilasyon genellikle önerilmez; ancak seçilmiş hastalarda transplantasyona köprü olarak kullanılabilir.

2.2.5.2. Medikal tedavi

2.2.5.2.1. Anti-inflamatuvar tedavi

İPF tedavisinde tarihsel olarak, fibrozisin kronik inflamasyon sonucu geliştiği düşünülerek kortikosteroidler ve immünosupresif ajanlar (azatiyoprin, siklofosfamid) kullanılmıştır. Ancak çalışmalar bu ilaçların etkinliğinin sınırlı olduğunu ve önemli yan etkiler oluşturduğunu ortaya koymuştur. Günümüzde tedavi hedefi fibroblast proliferasyonu ve kolajen birikimini engelleyen antifibrotik ajanlara yönelmiştir.

2.2.5.2.2. Anti-fibrotik Tedavi

Günümüzde İPF ve PPF tedavisinde onaylanmış iki antifibrotik ajan bulunmaktadır: pirfenidon ve nintedanib. Bu ilaçlar, akciğer fonksiyonlarındaki düşüşü yavaşlatır ve akut alevlenme riskini azaltır (84).

2.2.5.2.2.1. Pirfenidon

Pirfenidon, oral olarak kullanılan bir antifibrotik ve antiinflamatuar ajandır. TGF-β yolaklarını inhibe ederek fibroblast proliferasyonu ve miyofibroblast farklılaşmasını engellediği düşünülmektedir (85).

CAPACITY ve ASCEND Faz III çalışmaları, FVC düşüşünü yaklaşık %50 oranında azalttığını göstermiştir (86,87). Hafif-orta şiddetli İPF'de (FVC ≥ %50, DLCO ≥ %30) 2400–2403 mg/gün dozunda önerilir. En sık yan etkiler cilt döküntüleri, fotosensitivite ve gastrointestinal semptomlardır.

2.2.5.2.2.2. Nintedanib

VEGF, FGF ve PDGF reseptörlerini inhibe eden bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Fibroblast proliferasyonunu, göçünü ve farklılaşmasını engelleyerek antifibrotik etki sağlar (88). TOMORROW ve INPULSIS çalışmaları FVC düşüşünü yavaşlattığını ve progresyonu geciktirdiğini göstermiştir (89,90). Yan etkileri arasında en sık gastrointestinal semptomlar ve karaciğer enzim yüksekliği bulunur.

2.2.5.2.2.3. Nerandomilast

Nerandomilast, fosfodiesteraz 4B izoformuna karşı selektif bir inhibitör olup, antifibrotik ve immünomodülatör özellikler göstermektedir. Preklinik modellerde, akciğer fibrozisine karşı etkili olduğu saptanmıştır (91,92). 2025 yılında yayımlanan çok merkezli, randomize ve plasebo kontrollü FIBRONEER-İPF faz 3 çalışması kapsamında, 1177 İPF hastası değerlendirilmiş ve nerandomilastın 18 mg/gün ve 9 mg/gün dozlarının plaseboya kıyasla FVC düşüşünü anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Çalışmada, 52 hafta sonunda FVC'deki ortalama düşüş, 18 mg grubunda −114.7 mL, 9 mg grubunda −138.6 mL ve plasebo grubunda −183.5 mL olarak bulunmuş; 18 mg doz grubunun plaseboya göre 68.8 mL'lik daha az FVC kaybı ile anlamlı fark sağladığı belirtilmiştir (p<0.001). Özellikle nintedanib ile birlikte kullanıldığında etkisinin daha belirgin olduğu; ancak pirfenidon ile birlikte kullanıldığında plazma düzeylerinde %50'ye yakın azalma olduğu bildirilmiştir (93). Nerandomilast monoterapi veya mevcut antifibrotik ajanlarla kombine kullanım için potansiyel bir ajan olarak öne çıkmaktadır.

En sık bildirilen yan etki diyare olup, 18 mg grubunda %41.3, 9 mg grubunda %31.1 ve plasebo grubunda %16.0 oranında gözlenmiştir. Diğer advers etkiler arasında kilo kaybı, halsizlik ve üst solunum yolu enfeksiyonları bildirilmiş; ancak ciddi advers olay sıklığı gruplar arasında dengeli bulunmuştur (93).

Bu bulgular, nerandomilastın, özellikle mevcut tedavilere yanıtı yetersiz olan ya da tolere edemeyen İPF hastalarında, hastalık progresyonunu yavaşlatan yeni bir tedavi seçeneği olabileceğini ortaya koymaktadır.

2.2.5.3. Akciğer transplantasyonu

İPF tanısı konulan uygun hastalar erken dönemde akciğer transplantasyonu için değerlendirilmelidir. Değerlendirme sürecinin uzunluğu nedeniyle hastalar zamanında bilgilendirilmeli ve transplant merkezlerine yönlendirilmelidir. İPF'de nakil sonrası 5 yıllık sağkalım %50–56 arasında bildirilmiştir (94,95).

Transplantasyon için önerilen kriterler şunlardır (95) :

- Altı ay içinde FVC'de ≥%10 veya DLCO'da ≥%15 azalma
- Arteriyel oksijen satürasyonu <%88
- 6 dakika yürüme mesafesi <250 m
- Altı ayda 50 m'den fazla yürüyüş mesafesi azalması
- Pulmoner hipertansiyon gelişimi
- Alevlenme, fonksiyonel kötüleşme veya pnömotoraks nedeniyle hastane yatışı

2.3. HİPERSENSİVİTE PNÖMONİSİ

HP, genetik olarak duyarlı bireylerde düşük molekül ağırlıklı antijenlerin inhalasyonu sonucu gelişen immün aracılı bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Klinik olarak iki ana formda sınıflandırılır: akut, predominant inflamatuvar özellik gösteren non-fibrotik HP ve kronik veya fibrotik HP (5).

Bazı hastalar, kendini sınırlayan akut bir HP atağı geçirebilirken, uzun süreli veya yüksek yoğunlukta antijen maruziyeti sonucunda non-fibrotik formdan fibrotik formata progresyon gözlenebilir. Ayrıca, bazı olgular akut maruziyet öyküsü olmadan doğrudan FHP ile başvurabilir. Bu durum, HP'nin patogenezinde antijen maruziyeti, anormal immün yanıt mekanizmaları ve genetik yatkınlığın karmaşık etkileşim içinde olduğunu ortaya koymaktadır.

2.3.1. Epidemiyoloji

HP insidansı, ülkeler ve çalışmalara göre önemli farklılıklar göstermektedir. Danimarka'da bildirilen yıllık insidans, tüm yaş gruplarını (çocuklar dahil) kapsayacak şekilde 100.000 kişi başına 1-3'tür (97). Amerika Birleşik Devletleri'nde 65 yaş üzerindeki popülasyonda bu oran yılda 100.000 kişi başına 11,5 olarak rapor edilmiştir (98). New Mexico'daki çalışmalar ise insidansın yılda 100.000 kişi başına 30'a kadar yükselebildiğini göstermektedir (26).

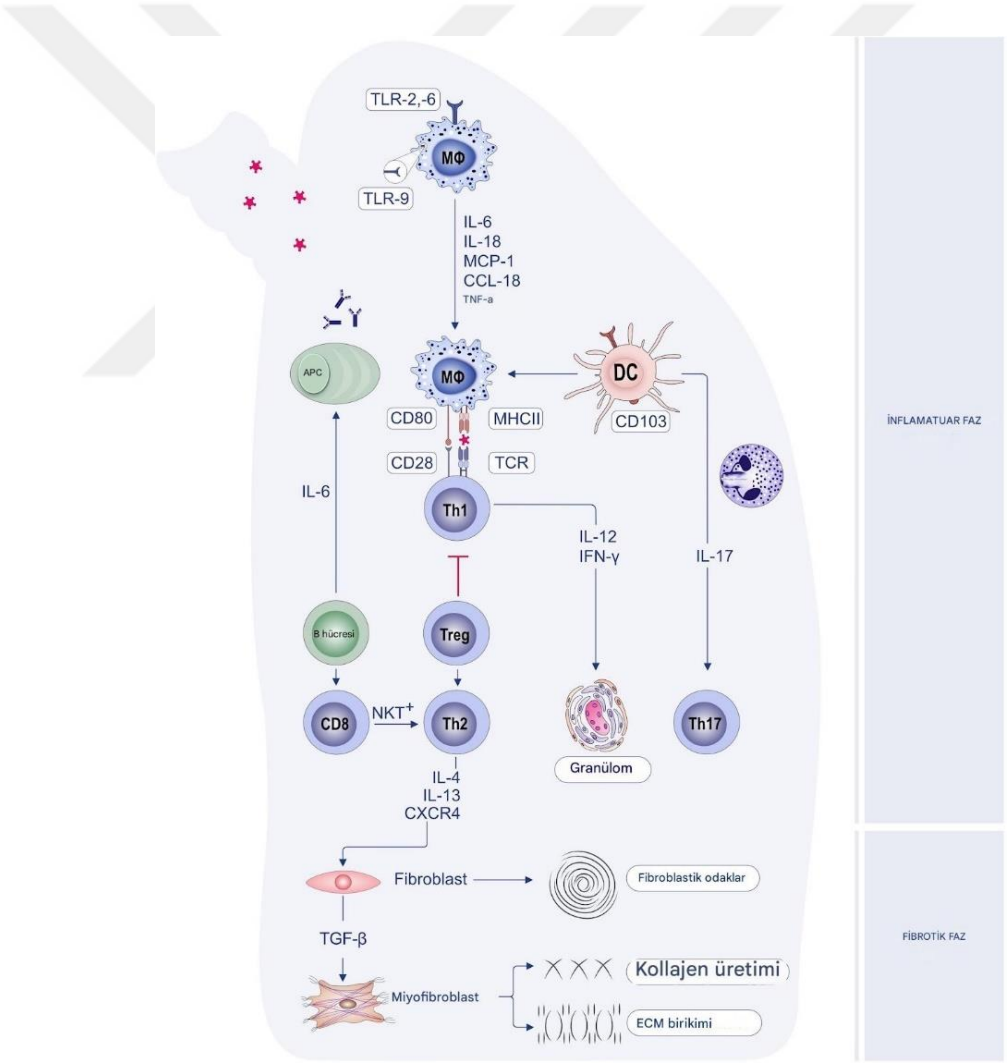
HP, İPF ve BDH-İAH sonra en sık görülen üçüncü interstisyel akciğer hastalığıdır (99). Risk altındaki mesleki veya çevresel maruziyet gruplarında HP prevalansı çok daha yüksektir. Yapılan kesitsel çalışmalarda: Çiftçilerde HP prevalansı

%1.3-12.9 arasında (100,101), Kuş yetiştiricilerinde %3.7-10.4 arasında (102–104), mantar üretimi yapan işçilerde ise %3,5-29 arasında bildirilmektedir (105,106).

2.3.2. Patogenez ve Risk Faktörleri

2.3.2.1. Patogenez

HP, duyarlı bireylerde düşük molekül ağırlıklı antijenlerin inhalasyonu sonrasında gelişen anormal immün yanıt sonucu ortaya çıkan inflamasyon, granülom oluşumu ve bazı vakalarda kalıcı doku hasarı ile karakterize bir hastalıktır. Patogenezinde inflamatuvar süreçlerin yanı sıra kronikleşmeye yol açan fibrotik mekanizmalar yer alır (Şekil 1).



Şekil 2. Hipersensivite pnömonisinin akciğerdeki immünopatogenezi

Barnes H, Troy L, Lee CT, Sperling A, Strek M, Glaspole I. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergy*. 2022;77(2):442-453. doi:10.1111/all.15017

İnhalasyon yoluyla alınan antijenik partiküller, alveoler makrofajlar ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler (APC) tarafından tanınır ve aktive edilir (107). Patern tanıma reseptörleri (PRR) ailesinden toll-benzeri reseptörler (TLR), HP'de immün yanıtın başlatılmasında kritik rol oynar. Özellikle TLR-2 ve TLR-6, bakteriyel diasil lipopeptitleri ve lipoteikoik asidi tanıyarak deneysel murin HP modellerinde ekspresyon artışı gösterir (Joshi et al., 2009). TLR-6'nın, makrofajların epiteloid hücrelere dönüşmesi ve çok çekirdekli dev hücre oluşumuyla karakterize granülom formasyonu sürecinde önemli rolü vardır (108).

Makrofajlar antijenle karşılaştığında, proinflamatuvar ve kemotaktik sitokinler salgılar. Bu mediyatörler arasında lenfositleri çeken CCL-18, makrofajların antijen sunma kapasitesini güçlendiren IL-18, MCP-1, TNF-α, IL-1 ve IL-6 bulunmaktadır (109,110). TNF-α ve IL-1 gibi sitokinler, HP'nin akut fazında ateş ve sistemik semptomların gelişiminde önemli rol oynar (109,111).

Antijen sunan hücreler tarafından işlenen antijenler CD4+ T hücrelerine sunularak predominant bir Th1 yanıtını tetikler. Bu süreç, IL-12 ve interferon-γ aracılığıyla gerçekleşir; CXCL10 üretimi ile T lenfositlerin alveoler alana göçünü ve aktive makrofajlar ile dendritik hücrelerin hayatta kalımını destekleyerek granülom oluşumunu teşvik eder (112). BAL sıvısında saptanan lenfositoz, HP'nin diğer interstisyel akciğer hastalıklarından ayırıcı tanısında önemli bir ipucu sağlar (113).

Akut inflamatuvar süreçten kronik fibrotik evreye geçiş, Th1'den Th2'ye yanıt değişimi, regülatör T hücrelerinin (Treg) inhibisyonu ve NKT hücrelerinin artışıyla modüle edilir. Treg inhibisyonu, Foxp3 ekspresyonunun kaybı yoluyla inflamasyonu artırır ve Th2 yanıtını destekler (114). Hastalığın ileri evrelerinde, IL-6 üretimi B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını ve CD8+ T hücrelerinin maturasyonunu teşvik eder (115).

CD8+ T hücreleri hücre lizisinde önemli rol oynar ve CD8+CD56+ NKT hücrelerinin interferon-γ üretimi Th1'den Th2'ye geçişi destekler (116). Th2 sitokinleri (IL-4, IL-13), CCR4'ün artışı ve CXCR3'ün azalması ile fibroblast proliferasyonu ve kollajen üretimini indükler. (117). Th17 hücreleri, nötrofiller ve

dendritik hücrelerde CD103+ ekspresyonu tarafından üretilen IL-17 de fibroblast proliferasyonunu uyarır (118).

Diğer İAH'larda olduğu gibi, fibrozis interstisyel ve alveoler boşluklarda devam eden inflamasyon ve epitel hasarı sonucunda epitel-mezenkimal geçiş ve alveolo-kapiller bariyer yıkımı ile ilerler. Fibroblastlar TGF-β gibi profibrotik sitokinlerle aktive olur, miyofibroblastlara farklılaşır ve ekstrasellüler matriks üretimi ile doku remodelingini sağlar. Bu süreç doku sertliğini ve hipoksiyi artırarak fibrogenez döngüsünün devamlılığını sağlar (119).

2.3.2.2. Maruziyetler

HP, belirli düşük molekül ağırlıklı organik ve inorganik bileşiklerin inhalasyonu sonrasında duyarlı bireylerde gelişen immün aracılı bir interstisyel akciğer hastalığıdır. HP'ye yönelik ilk vaka bildirimleri, Saccharomycetes spp. ile kontamine olmuş küflenmiş samanla çalışan çiftçilerde yapılmıştır. Sonrasında, akçaağaç kabuğu, güvercinler ve mantar yetiştiricileri gibi farklı maruziyet kaynaklarıyla ilişkili benzer olgular bildirilmiştir. Bu ilk tanımlamalardan bu yana, HP ile ilişkili çok sayıda farklı maruziyet tanımlanmıştır. Başlıca maruziyet kaynakları; kuş antijenleri, mikrobiyal ve küf kaynakları, mesleki maruziyetler (en yaygın tarım işçiliği) ve kimyasal maruziyetlerdir. (107,120,121).

HP'ye yol açan çok sayıda antijen tanımlanmış olmakla birlikte, bu antijenler bazı ortak biyolojik özellikler taşır:

- <3 μm boyutunda olup distal bronşiollere ve alveollere ulaşabilme kapasitesi,
- Lokal lenfatik drenaj yoluyla temizlenme ve IgG antikor yanıtını indükleme potansiyeli,
- Kompleman sistemini aktive etme yeteneği (ör. küf hücre duvarlarında bulunan β-(1–3)-d-glukanlar),
- Degradasyona dirençli yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein yapılarına sahip olma (ör. Trichosporon cutaneum).

Maruziyet süresi ve yoğunluğunun HP gelişimine etkisi antijen tipine göre değişkenlik gösterebilir. Yüksek yoğunluklu ve sürekli maruziyet, hastalığın fibrotik evreye progresyon riskini artırabilir (122). Çoklu maruziyetler ve polisentizasyonun HP gelişimindeki katkısını değerlendiren çalışmalar sınırlı olsa da, bazı serilerde HP olgularının %8'inde birden fazla maruziyetin eşlik ettiği bildirilmiştir (123,124).

2.3.2.3. Genetik risk faktörleri

HP, hem yaygın hem de nadir genetik varyantların özellikle fibrotik alt tipte daha yüksek sıklıkta bulunması, hastalığa duyarlılığın belirlenmesinde kritik öneme sahiptir ve patogenezin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır. İPF ile benzer şekilde, MUC5B genindeki kazanım fonksiyon varyantlarının da fibrotik HP'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha sık olduğu gösterilmiştir. MUC5B'nin solunum bronşiollerinde aşırı ekspresyonu, mukosiliyer klirensin bozulmasına ve normal doku onarım mekanizmalarının aksamasına yol açarak fibrozis riskini artırır (125). Ayrıca HP hastalarında telomerle ilişkili genlerde (TERT, RTEL, PARN) protein yapısını değiştiren nadir varyantlar da tanımlanmıştır (126). Telomer disfonksiyonu; DNA hasar yanıt yollarının aktivasyonu, hücresel yaşlanma, uygunsuz apoptoz ve akciğer dokusunda yeniden şekillenme ile fibrozisin indüklenmesine katkıda bulunur (127).

2.3.2.4. Diğer Risk Faktörleri

İlginç bir şekilde, sigara içiminin HP gelişim riskini paradoksal olarak azalttığı bildirilmiştir. Bu koruyucu etki muhtemelen nikotinin IL-1 ve TNF üretimini baskılaması ve makrofaj fagositozunu inhibe etmesi ile ilişkilidir. Ancak, HP tanısı konulan ve sigara içmeye devam eden hastalarda hastalığın seyri daha kötü olmaktadır (128).

Daha yakın dönemli çalışmalar, kronik HP hastalarının alt solunum yollarında bakteriyel yükün arttığını ve mikrobiyal kompozisyonun değiştiğini göstermiştir. Diğer fibrotik akciğer hastalıklarında da görülen bu mikrobiyom değişiklikleri, hastalığın progresyon riskiyle ilişkilendirilmiştir (129,130).

2.3.3. Klinik Yaklaşım ve Fizik Muayene

HP tanısında en kritik adım, inhalasyonel maruziyet öyküsünün ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesidir. Bu yaklaşım, tanısal güvenilirliği artırarak, tetikleyici antijenin tanımlanmasını ve maruziyetin ortadan kaldırılmasını sağlar. Antijenin belirlenememesi veya devam eden maruziyet varlığı, hastalarda daha kötü sağkalım ile doğrudan ilişkilidir (131). Bu nedenle klinik öykü mutlaka sistematik ve kapsamlı biçimde alınmalı, bilinen HP ile ilişkili tüm maruziyetler ayrıntılı şekilde sorgulanmalıdır. Saptanan her potansiyel maruziyet için süresi, yoğunluğu, sıklığı ve semptomlarla ilişkisi detaylı şekilde değerlendirilmelidir.

HP'nin en yaygın klinik bulguları progresif nefes darlığı ve öksürüktür. Diğer semptomlar arasında göğüste sıkışma hissi, kilo kaybı ve rinit bulguları yer alır (102,132,133). Özellikle akut HP ataklarında ateş ve halsizlik sık karşılaşılan sistemik semptomlardandır. Fizik muayenede en sık ince inspiratuvar raller duyulur. Hastaların %7–50'sinde çomak parmak gözlenebilir ve nadiren 'squawk' adı verilen, müzikal ve non-müzikal bileşenler içeren inspiratuvar sesler duyulabilir; bu bulgu küçük hava yolu hastalığını düşündürür (134).

Hastalar ayrıca akut alevlenme tablolarıyla da başvurabilir. Bu alevlenmeler, yeni gelişen buzlu cam opasitelerle seyreden ve başka bir neden ile açıklanamayan akut solunum yetmezliği şeklinde ortaya çıkar. Tetikleyici antijene yeniden maruziyet ile ilişkili olabileceği gibi, bilinen bir maruziyet olmaksızın da gelişebilir. Özellikle OİP-benzeri radyolojik patern gösteren FHP hastalarında bu alevlenmeler daha sık görülür ve kötü prognoz ile ilişkilidir (135,136).

2.3.4. Tanı Yöntemleri

Hipersensitivite pnömonisi tanısı; detaylı bir klinik öykü (özellikle maruziyet öyküsünün ayrıntılı değerlendirilmesi), YRBT bulguları ve gerekli durumlarda histopatolojik inceleme sonuçlarının entegre bir şekilde yorumlanmasıyla konur. Bu tanısal süreç ideal olarak, interstisyel akciğer hastalıkları multidisipliner değerlendirme (MDD) kapsamında yürütülmelidir.

MDD'nin temel avantajı, pulmonolog, radyolog, patolog ve diğer ilgili uzmanlık alanlarının katkısıyla tanısal doğruluğun artırılmasıdır. Farklı tanısal

testlerin klinik fenotipe bağlı olarak değişen katkıları, bu tartışmalarda mutlaka dikkate alınmalıdır. Örneğin, BAL sıvısında lenfositoz varlığı inflamatuvar HP olgularında yüksek tanısal değer taşırken, FHP vakalarında bu parametrenin duyarlılığı ve özgüllüğü sınırlı kalabilir. MDD'nin hedefi yalnızca HP tanısının yüksek güvenle konması değil, aynı zamanda inflamatuvar, fibrotik veya mikst fenotiplerin ayrımının yapılmasıdır. Bu yaklaşım, tedavi planlamasında en uygun seçeneğin belirlenmesine ve hastalığın doğal seyrine ilişkin daha isabetli bir prognoz öngörüsüne olanak tanır (137).

2.3.4.1. Noninvaziv Tanı Yöntemleri

2.3.4.1.1. Fonksiyonel Testler

HP, restriktif akciğer fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir ve buna paralel olarak gaz değişiminde bozulmaya işaret eden difüzyon kapasitesinde azalma ve/veya arteriyel kan gazı analizinde istirahat ya da egzersiz sırasında ortaya çıkan hipoksemi ile tanımlanır (133,138-140). Alveolo-arteriyel oksijen gradyanının ($AaDO_2$) ölçümünü içeren ergospirometri, HP'de de difüzyon bozukluğunu saptamada daha hassas bir yöntemdir. Bu incelemede artmış ölü boşluk ventilasyonu ve kısıtlı solunum rezervi ventilatuvar kısıtlılığı yansıtır (141). Önemli bir nokta olarak, akut HP'li hastaların %50'sine kadar olan bir oranında nonspesifik bronşiyal hiperreaktivite saptanabilir. Ancak bu bulgu, yanlışlıkla hastalığın bronşiyal astım olarak tanınmasına yol açmamalıdır (142).

Akciğer fonksiyon testlerinin, HP ile diğer İAH arasındaki tanısal ayrımı yapmada bir rolü yoktur. Diğer İAH'larda olduğu gibi, kronik HP'li hastalarda da klinik parametrelerin ve akciğer fonksiyonlarının her 3-6 ayda bir düzenli olarak izlenmesi önerilir (143). Akciğer fonksiyon testleri; hastalığın fonksiyonel etkilerini değerlendirmek, antijen kaçınmasının veya ilaç tedavisinin etkinliğini doğrulamak, progresif fibrotik hastalığı tanımlamak, kronik formlarda prognozu öngörmek ve ayrıca bir uzmanın görüş oluşturmasında temel bir araçtır.

2.3.4.1.2. Radyoloji

2.3.4.1.2.1. Akciğer Grafisi

Akut semptomları olan hastalarda, geçmişte akciğer grafisi HP tanısından ziyade diğer olası nedenleri dışlamak amacıyla kullanılmaktaydı (138). Akciğer grafisi olguların %20'sinde normal bulunur. "Pozitif" grafilerde ise sınırlı sayıda hastada belirsiz nodüler opasiteler (ILO sınıflamasına göre küçük yuvarlak opasiteler p/q/r) bildirilmiştir. Nadir olarak konsolidasyon da saptanabilir. Nodüler opasitelerin dağılımı diffüz olup genellikle bazaller nispeten korunmuştur (144,145).

Kronik semptomları olan hastalarda ise erken fibrozisi akciğer grafisi ile ekarte etmek mümkün değildir. Projeksiyon radyografisi ince değişiklikleri olduğundan az gösterir veya atlayabilir. Fibrotik değişiklikleri temsil eden retiküler opasiteler (ILO sınıflamasına göre küçük düzensiz opasiteler s/t/u) ancak ileri fibrotik yeniden şekillenme durumunda saptanabilir. Bu retiküler opasiteler akut fazdan kalmış nodüler değişikliklerle birlikte görülebilir veya bunların üzerine binebilir. Nodüler opasitelerin dağılımı değişkenlik gösterebilir (144).

2.3.4.1.2.2. Toraks Bilgisayarlı Tomografisi

İAH arasında HP'nin tanı ve prognoz değerlendirmesinde YRBT, inspiratuvar ve ekspiratuvar incelemeleri içeren protokollerle temel bir tanısal araç olarak öne çıkar (4). İnce kesit volumetrik BT, üstün özgüllüğü ve duyarlılığı nedeniyle HP tanısında akciğer grafisinin yerini almış ve radyolojik standart haline gelmiştir. Güncel iki uluslararası kılavuz, YRBT bulgularına dayalı olarak HP tanısında olasılık düzeylerini tanımlamıştır ("tipik", "uyumlu" veya "belirsiz"); burada "belirsiz" olarak sınıflandırılması bile HP'yi ekarte etmez (4,137). 2021 yılında *Chest* dergisinde yayımlanan uluslararası kılavuza göre, YÇBT tanısal algoritmada merkezi bir rol oynamaktadır (137).

Non-fibrotik HP'de aşağıdaki radyolojik bulgular gözlenebilir:

2.3.5. Bulgular

- Buzlu cam opasiteleri: Akut veya subakut hastalığın baskın özelliğidir. Parankim inflamasyonunu yansıtır. Buzlu cam opasiteleri birleşik veya çok odaklı (multiloküler) olabilir.

- Buzlu cam nodülleri: Belirsiz sınırlı ve maksimum 5 mm çapında, "pamuk yünü" benzeri görünümdedir. Bronşiyolitin YRBT morfolojik karşılığıdır.

- Konsolidasyon: Buzlu cam opasitelerinden daha nadirdir. İnflamasyonu gösterir ve histopatolojik olarak sıklıkla OP paternine karşılık gelir.

- Hava hapsi: Mozaik desen oluşturur. Mozaik desen çeşitli nedenlere bağlı olabilir. HP'de hava hapsine bağlı mozaik desende, tipik olarak poligonal şekilli hipodens alanlar, obstrüktif komponent nedeniyle fokal hiperinflasyonun patolojik karşılığıdır. Bu bölgelerde sekonder hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon nedeniyle damar kalibrasyonları azalır.

- Hava hapsi, inspiratuvar görüntülerde görülebilir, ancak ekspiratuvar görüntülerde hacim azalması ve dansite artışı olmadığından daha kolay tanınır. Bazı araştırmacılar, ekspirasyon görüntüsünde doğrulanmadıkça sadece bu bulguya "hava hapsi" terimini kullanmayı önerirler (146,147).

- Üç Yoğunluklu Desen: Eskiden "head cheese sign" olarak adlandırılan bu desen, inspiratuvar kesitlerde akciğer parankiminde üç farklı attenuasyon düzeyinin birleşmesiyle oluşur (hava hapsi, normal akciğer, buzlu cam opasitesi/konsolidasyon alanları). İnfiltratif ve obstrüktif süreçlerin karışık varlığına işaret eder ve patognomonik olmasa da HP için oldukça anlamlıdır (148).

- Kistler: İnflamatuvar HP vakalarının %13'üne kadarında parankimal kistler bulunabilir. İnce duvarlıdırlar ve birkaç milimetreden 1.5 cm'ye kadar değişen boyutlardadır (149).

2.3.6. Dağılım

- İnflamatuvar HP genellikle bilateral ve simetriktir, aksiyal ve koronal planda diffüz bir dağılım gösterir. Bununla birlikte orta veya alt akciğer zonlarında ya da peribronkovasküler bölgelerde belirginleşebilir. Buzlu cam nodülleri sıklıkla sentrilobüler yerleşimlidir. Kistler ise buzlu cam opasiteleri içinde yerleşir ancak başka belirgin bir bölgesel tercih göstermez.

Listelenen tüm bulguların aynı anda bulunması gerekmez. Genellikle yukarıda sayılan özelliklerden bir kısmı farklı kombinasyonlar ve ağırlıkta bir arada görülür. Özellikle tipik bir YRBT bulgusunun (ör. sentrilobüler buzlu cam nodülleri) karakteristik bir dağılımda bulunması bile non-fibrotik HP tanısını güçlü şekilde düşündürür. Genel kural olarak, karakteristik özelliklerin sayısı arttıkça HP olasılığı da artar. Önemle belirtilmelidir ki, non-fibrotik HP olgularının yaklaşık %8'inde YÇBT bulguları normal olabilir (138).

Fibrotik HP'de aşağıdaki radyolojik bulgular gözlenebilir:

2.3.7. Bulgular

- Fibrozis: Fibrozisin herhangi bir radyolojik işareti bulunabilir. Bunlar arasında kaba ve/veya ince düzensiz retikülasyon, traksiyon bronşiektazi ve bronşiolektazi, yapısal distorsiyon, bal peteği görünümü ve etkilenen akciğer bölgelerinde hacim kaybı yer alır. Ancak bu fibrozis bulgularının hiçbiri FHP için patognomonik değildir.

- Kistler: Fibrotik HP olgularının %39'una kadarında kist varlığı tanımlanmıştır.

- Pulmoner amfizem: HP'nin geç bir sonucu olarak bazı hastalarda pulmoner amfizem gelişebilir. Çoğunlukla sentrilobüler tipte olup, tek başına veya İAH ile birlikte bulunabilir. Özellikle "çiftçi akciğeri" olgularında belirgindir ve bu hastalarda amfizem %48 oranında rapor edilmiştir; fibrotik değişikliklerden daha baskın olabilir. Ayrıca paraseptal ve büllöz amfizem gibi diğer tipler de görülebilir (150–152).

2.3.8. Dağılım

- Fibrozis: Aksiyal ve koronal planda çok odaklı bir dağılım sergiler ve tüm lobları tutabilir. Asimetrik yerleşim mümkündür. Yaklaşık %10 hastada üst lob predominansı gözlenirken, %20 hastada belirgin peribronkovasküler dağılım ve %20–40 hastada kostofrenik açıların nispeten korunmuş olduğu rapor edilmiştir.
- Kistler: Buzlu cam opasiteleri içinde yer alır.
- Amfizem: Değişken bir dağılım gösterir ve üst lob predominansı olabilir.

Fibrotik HP olgularında ise kaba retikülasyon**,** traksiyon bronşektazi ve zaman zaman bal peteği görünümü gibi ilerlemiş fibrotik bulgular gözlenir; bu radyolojik özellikler daha kötü bir prognozun habercisidir (125).

2.3.8.1. İnvaziv Testler

2.3.8.1.1. Antijen Testleri

Hipersensitivite pnömonisi tanısında serum-spesifik IgG testleri**,** önceden hazırlanmış test antijenleri (örneğin kuş dışkısı veya belirli küf türleri) ile reaksiyona giren spesifik IgG antikorlarının varlığını değerlendirmek amacıyla kullanılır. Bu testte, antijen-antikor komplekslerinin oluşumu analiz edilir ve hastanın belirli bir maruziyete duyarlılık geliştirmiş olup olmadığına dair bilgi sağlar. Test performansı, kullanılan teknik (örneğin Ouchterlony veya pasif çift yönlü immüno-difüzyon, elektrosineresis, ELISA) ve antijen üretim yöntemlerine (genel toplu antijen hazırlığı, lokal antijen toplama veya kişiye özel antijen türetimi) bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik gösterebilir (153).

Birçok ülkede ticari olarak hazırlanmış antijen panelleri mevcuttur. En sık kullanılan test antijenleri arasında Aspergillus fumigatus, Aspergillus niger, Aspergillus flavus, Thermoactinomyces vulgaris, Micropolyspora faeni ve kuş serumları (güvercin, muhabbet kuşu, papağan) yer alır. Serum IgG testleri, özellikle klinik öyküde birden fazla aktif maruziyet bulunduğunda veya hiçbir maruziyet belirlenemediğinde önemli tanısal katkı sağlayabilir (154,155). Ancak, pozitif bir serum IgG testi HP tanısını kesin olarak doğrulamaz ve negatif bir sonuç da tanıyı

dışlatmaz**.** Bu nedenle sonuçlar, her zaman klinik bağlamda MDD ile yorumlanmalıdır.

Spesifik inhalasyonel provokasyon testi**,** kontrollü laboratuvar koşullarında, sorumlu antijene kademeli olarak maruz bırakmayı içerir. Pozitif test kriterleri şunları içermektedir: DLCO%'de %15 azalma, FVC%'de %20 azalma, oksijen satürasyonunda %3 veya daha fazla düşüş (relatif hipoksemi), vücut ısısında 0.5 °C veya daha fazla artış, öksürük ve nefes darlığı gibi klinik semptom gelişimi. Bu testin duyarlılığı yaklaşık %73, özgüllüğü ise %84 olarak bildirilmektedir (153). Ancak uygulama için gerekli ekipman, standartizasyon eksikliği ve potansiyel yan etkiler nedeniyle, yalnızca sınırlı sayıdaki merkezde kullanılmaktadır.

2.3.8.1.2. Bronkoalveoler Lavaj

BAL, özellikle HP'nin tanısal güvenilirliğini artırmak için sıklıkla kullanılan yardımcı bir tanı yöntemidir (1,4). Bronkoskopi ile elde edilen BAL sıvısı, alveolar makrofajlar, lenfositler, nötrofiller ve eozinofiller gibi çekirdekli immün hücreler açısından sitolojik olarak değerlendirilir. HP hastalarında BAL sıvısında lenfositoz (> %15 lenfosit oranı) tipik bir bulgudur ve tanı koydurucu değeri yüksektir (4,156).

Özellikle non-fibrotik HP olgularında, BAL lenfosit yüzdesi %50'nin üzerine çıkabilir ve bu durum inflamatuvar aktivitenin derecesini yansıtır (156,157). Buna karşılık, FHP hastalarında BAL'deki lenfositoz genellikle daha ılımlıdır veya sigara içenler ve ileri yaştaki hastalarda normal sınırlarda bulunabilir (158,159).

ATS/ERS/JRS/ALAT tarafından yayınlanan HP kılavuzlarında, %30 BAL lenfositozu değerinin HP ile İPF veya sarkoidoz ayrımında makul bir tanısal eşik olduğu konusunda uzman görüş birliği oluşmuştur (4).

2.3.8.1.3. Akciğer Biyopsisi

Başlangıç aşamasındaki kapsamlı klinik, radyolojik ve laboratuvar incelemelere rağmen tanının netleşmediği olgularda histopatolojik değerlendirme kritik önem taşır. Akciğer dokusu elde etmek için üç ana biyopsi yöntemi kullanılmaktadır: TBB, k-TBAB ve cerrahi akciğer biyopsisi.

TBB, HP için bildirilen tanısal veriminin yalnızca %37 (95% CI: 32–42) gibi nispeten düşük olması nedeniyle günümüzde sınırlı tercih edilmektedir (4).

k-TBAB, TBB'ye göre daha yüksek tanısal doğruluk oranına sahiptir ve HP tanısında yaklaşık %82 (95% CI: 78–86) tanısal verim bildirilmektedir (160). Ancak işlem**,** hemoraji ve pnömotoraks gibi komplikasyon riskini artırır. Bu nedenle işlemin güvenli bir şekilde uygulanabilmesi için yüksek düzeyde prosedürel deneyim ve hasta seçiminin titizlikle yapılması gereklidir (161,162).

Cerrahi akciğer biyopsisi, HP'de altın standart doku tanı yöntemi olarak kabul edilir ve %96 (95% CI: 90–100) oranında yüksek tanısal verim sağlar (4). Ancak hemoraji**,** pnömotoraks**,** postoperatif alevlenme ve mortalite gibi önemli riskler taşır. Bu riskler, özellikle hastanede yatan, hızlı ilerleyici hastalığı olan olgularda; erkek cinsiyette, ileri yaşta (65 yaş üstü), pulmoner hipertansiyon gibi birden fazla komorbidite varlığında ve düşük bazal akciğer fonksiyonu (beklenen FVC <%50 ve/veya DLCO <%35) bulunan hastalarda daha da belirgindir (4,163).

Akciğer biyopsisi yapılmasına yönelik karar süreci ve uygun biyopsi yönteminin seçimi, merkezdeki teknik olanaklar**,** prosedürel uzmanlık ve hastanın klinik uygunluğu dikkate alınarak şekillendirilmelidir. Kritik bir unsur olarak, biyopsi endikasyonu ve yöntemi MDD detaylı şekilde tartışılmalı ve ortak karar alınmalıdır.

2.3.8.1.4. Histopatoloji

Non-fibrotik HP, karakteristik olarak bronşiolosentrik interstisyel genişleme ile tanımlanır. Bu alanda belirgin lenfosit infiltrasyonu, yer yer plazma hücreleri ve eozinofiller bulunur. Ayrıca germinal merkez içermeyen az sayıda lenfoid agregatlar da gözlenebilir (4). Non-fibrotik HP'nin önemli histopatolojik bulgularından biri kronik sellüler bronşiolit ile peribronşiolar granülomatöz inflamasyondur**.** Bu inflamasyon, gevşek yapıda organize olmuş epiteloid hücreler ve çok çekirdekli makrofaj kümeleri ile karakterizedir. Ayrıca kolesterol yarıkları gibi non-spesifik inklüzyonlar içeren izole dev hücreler de görülebilir (164).

Fibrotik HP olgularında ise benzer inflamatuvar infiltratlar daha az hücreli olup fibrozis ile görülür. Fibrotik HP'nin histopatolojisi sıklıkla İPF izlenen OİP paternine

belirgin benzerlik gösterir. Özellikle fibroblast odakları ve subplevral bal peteği kistleri gibi yapılar bu benzerliği destekler (164). Ayrıca, HP'de zaman zaman NSİP veya OP gibi alternatif histopatolojik paternler de saptanabilir. Bu paternlerin idiyopatik formları, HP'nin önemli ayırıcı tanıları arasında yer alır. HP'nin ayırıcı tanısında ayrıca sarkoidoz, yaygın değişken immün yetmezlik sendromu ve mikobakteriyel, fungal veya spesifik viral solunum yolu enfeksiyonları gibi granülomatöz interstisyel akciğer hastalıkları da mutlaka dikkate alınmalıdır.

2.3.9. Tedavi ve Korunma

2.3.9.1. Non-fibrotik Hipersensitivite Pnömonisi

Akut HP atakları genellikle antijen maruziyetinin kesilmesinden sonra kendiliğinden sınırlanır. Bu nedenle HP'nin zamanında ve doğru şekilde tanınması ve özellikle tetikleyici antijenin ya da en azından en olası kaynakların belirlenmesi büyük önem taşır (165). Bazı durumlarda antijenin ortadan kaldırılması oldukça kolaydır (ör. iç mekân süs havuzlarının, kuşların veya kuş tüylerinin uzaklaştırılması gibi), ancak bazı vakalarda (ör. tarımsal çevrede yaşayan hastalar) uygulanması neredeyse imkânsız olabilir.

Oral kortikosteroidlerle geçici ilaç tedavisi, iyileşme sürecini hızlandırabilir; bu durum randomize bir çalışmayla gösterilmiştir (3,96,166,167). Antijen maruziyetinin kesilmesinden 12 ay sonra aynı düzeyde fonksiyonel iyileşme sağlanmış olsa da kortikosteroid kullanan hastalarda bu iyileşme anlamlı derecede daha hızlı elde edilmiştir. Sonuç olarak, kortikosteroid tedavisine başlanıp başlanmaması, başlangıçtaki klinik semptomların ve fonksiyonel bozulmanın şiddetine bağlıdır (168). Bu konuda kanıta dayalı çalışmalar eksiktir ve tedavi genellikle sarkoidozda önerildiği şekilde, vücut ağırlığına göre 0,5 mg/kg veya günde 40 mg prednizolon eşdeğeri dozla başlanıp, 2–3 ay gibi bir sürede yavaşça azaltılarak kesilir (3,5).

2.3.9.2. Fibrotik Hipersensitivite Pnömonisi

Antijenin tanımlanması ve özellikle antijen maruziyetinin ortadan kaldırılması, FHP hastalarında prognostik açıdan da önem taşır (169,170). Fibrotik HP'nin belirgin bir inflamatuvar bileşen varlığında anti-inflamatuvar tedaviye yanıt verebileceği

düşüncesine dayanarak, ilaç tedavisi kararını yönlendiren tanısal göstergeler şunlardır: sentrilobüler nodüller veya buzlu cam opasiteleri gösteren YRBT görüntüsü, BAL'da lenfositoz, histopatolojide lenfositik infiltrasyon (NSİP-benzeri) veya epiteloid hücre granülomları (3). Başka bir çalışmada hızlı klinik progresyon, subfebril ateş, tipik inflamasyon bulguları, YRBT'de inflamatuvar aktivite, BAL lenfositozu ve biyopside yüksek inflamatuvar aktivite kalıplarının anti-inflamatuvar tedavi başlanmasını desteklediği gösterilmiştir (171).

Bugüne kadarki kanıtlara göre, tamamen FHP'nin anti-inflamatuvar tedaviye yanıt verme olasılığı düşüktür ve bu tedavi hatta prognozu olumsuz etkileyebilir (172).

Kortikosteroidlerle sınırlı bir süre tedavi denemesi yapılması ve gerekirse tedaviye yanıt alınırsa kortikosteroid tasarrufu sağlayan immünosupresanların (ör. azatiyoprin, mikofenolat mofetil) eklenmesi önerisi yalnızca retrospektif çalışma verilerine dayanmaktadır (3,173,174). Önerilen maksimum başlangıç prednizolon dozu vücut ağırlığına göre 0,5 mg/kg'dır. Bu yaklaşımın tedavi hedefi klinik bulguların, akciğer fonksiyonlarının ve/veya akciğer grafisi bulgularının düzeltilmesidir ve bu hedef 4-6 hafta sonra ideal olarak doğrulanmalıdır. Eğer düzelme veya en azından stabilizasyon sağlanamazsa, etkisiz bir immünosupresif tedavinin yan etkilerinden kaçınmak için tedavi stratejisi yeniden gözden geçirilmelidir. Tedaviye yanıt alınırsa, dozun 2-3 ay içinde kademeli olarak günlük <10 mg idame dozuna indirilmesi ve bu dozun en az 6 ay süreyle devam ettirilmesi hedeflenir.

Refrakter vakalarda özellikle rituksimab tedavisi küçük olgu serilerinde bildirilmiştir ancak bu çalışmalardan kesin bir öneri çıkarılamaz (175,176). Yukarıda bahsedilen inflamasyon bulguları FHP'de yoksa, anti-inflamatuvar tedavi umut verici bir yaklaşım değildir ve bunun yerine PPF tedavisinde uygulanan antifibrotik tedavi endikasyonlarının karşılanıp karşılanmadığı değerlendirilmelidir (177,178). Eğer endikasyon mevcutsa, ilave immünosupresyon olmadan antifibrotik tedavi başlatılmalıdır.

INBUILD çalışması çeşitli kronik progresif fibrotizan İAH alt tiplerini içermiş ve FVC ile ölçülen hastalık progresyonunu yavaşlatma konusunda nintedanibin etkinliğini göstermiştir. HP hastaları bu çalışmada en büyük alt grubu oluşturmuştur

(%26) (178,179). Nintedanib, kronik progresif fibrotizan HP dahil olmak üzere progresif fibrotizan İAH'larda kullanım için onaylanmıştır. Nintedanibin etkinliği eşzamanlı immünmodülatör tedaviyle etkilenmemiştir (180).

Ayrıca pirfenidon ile antifibrotik tedavinin bu endikasyonda hastalık progresyonunu geciktirdiğine dair kanıtlar da mevcuttur. İlgili bir çalışmada HP, çeşitli kronik progresif fibrotik İAH'lardan oluşan çalışma popülasyonunun neredeyse yarısını (%45) oluşturmuştur (181). Diğer çalışmalar da fibrotik HP'de pirfenidonun etkinliğini destekleyen kanıtlar bulmuştur (182-184). Ancak pirfenidon bu endikasyon için onaylı değildir.

Fibrozisin karakteristik özellikleri açıkça baskın değilse, öncelikli olarak anti-inflamatuvar tedavi seçilmeli ve semptomların iyileştirilmesi hedeflenmelidir. Belirgin ama baskın olmayan fibrozis bulguları mevcutsa, hastalığı stabilize etmek amacıyla anti-inflamatuvar ve antifibrotik tedavi ya eşzamanlı olarak ya da kısa ardışık şekilde başlatılabilir. Bu yaklaşım, hastanın klinik durumu ve akciğer fonksiyonlarının izlenmesiyle doğrulanmalıdır (177).

Son yıllarda progresif fibrotik interstisyel akciğer hastalıklarının tedavisinde hedefe yönelik yeni moleküllerin geliştirilmesi klinik ilgi odağı olmuştur. Bu bağlamda, selektif bir PDE4B inhibitörü olan Nerandomilast, anti-inflamatuvar ve antifibrotik etkileri nedeniyle dikkat çekmektedir. Yakın zamanda yayımlanan randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 2 çalışmada, progresif fibrotik akciğer hastalığı (PPF) tanılı 122 hasta değerlendirilmiş ve hastalara günde 9 mg veya 18 mg Nerandomilast uygulanmıştır. Çalışmada Nerandomilast'ın %FVC kaybını yavaşlattığı, semptom kontrolünü iyileştirdiği ve yaşam kalitesi ölçütlerinde (özellikle SGRQ semptom skoru) anlamlı düzelmeler sağladığı gösterilmiştir. İlacın genel güvenlik profili de olumlu bulunmuş, advers olaylar çoğunlukla hafif-orta şiddette olup yönetilebilir nitelikte bildirilmiştir. Bu bulgular, Nerandomilast'ın özellikle FHP gibi hem inflamatuvar hem de fibrotik bileşeni barındıran interstisyel akciğer hastalıklarında umut vadeden bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, etkinliğini ve uzun dönem güvenliğini ortaya koymak amacıyla daha geniş kapsamlı faz 3 çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (185).

2.3.9.3. Farmakolojik Olmayan Tedaviler

HP hastalarında, fiziksel inaktivite, kronik inflamasyon, hormonal profil değişiklikleri ve metabolik bozukluklar sonucu belirgin fiziksel kondüsyon kaybı ve yaygın sarkopeni gelişebilir (186). Ayrıca sistemik kortikosteroid kullanımı, proksimal miyopati riskini artırır ve fonksiyonel kapasitenin daha da azalmasına katkıda bulunur. Birçok HP hastası, ayaktan yürütülen pulmoner rehabilitasyon programlarından önemli ölçüde yarar sağlar. Pulmoner rehabilitasyon, semptom kontrolü ve fonksiyonel kapasitenin artırılmasına yönelik multidisipliner bir yaklaşımdır. Karışık İAH popülasyonlarında yapılan çalışmalar, pulmoner rehabilitasyonun 6DYT, dispne skorları ve yaşam kalitesi ölçütlerinde anlamlı iyileşme sağladığını ortaya koymuştur (187-189).

Tamamlayıcı oksijen tedavisi, istirahat hipoksemisi bulunan tüm İAH hastalarında önerilmektedir. Ayrıca egzersiz sırasında gelişen hipoksemi varlığında da pulmoner rehabilitasyon programlarının bir parçası olarak uygulanmalıdır. Oksijen desteği, egzersiz sırasında dayanıklılığı artırabilir ve fonksiyonel kapasiteyi iyileştirerek yaşam kalitesini destekler (188,190).

Progresif fibrotik seyir gösteren seçilmiş HP hastaları, akciğer transplantasyonu için aday olarak değerlendirilebilir. Bir retrospektif seride, transplantasyon uygulanan HP hastalarının, akut rejeksiyon oranlarının daha düşük olması nedeniyle İPF hastalarına kıyasla daha iyi transplantasyon sonuçlarına sahip oldukları gösterilmiştir (5,191). Ancak önemli bir husus, sorumlu antijen maruziyetinin tamamen ortadan kaldırılmaması durumunda HP'nin transplante akciğerde de tekrar edebileceğidir (191). Akciğer transplantasyonu, progresif fibrotik İAH olan uygun hastalarda uzun dönem sağkalımı anlamlı olarak artıran bir tedavi seçeneğidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tek bir merkezde 2000–2013 yılları arasında transplantasyon uygulanan 31 HP hastasında 1., 3. ve 5. yıl sağkalım oranları sırasıyla %96, %89 ve %89 olarak rapor edilmiştir (191).

Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyonu Derneği (ISHLT) kılavuzları, İAH hastalarının transplantasyon açısından erken dönemde yönlendirilmesini önermektedir. Bu yaklaşım, hastaların listeye alınmaya uygunluk şansını maksimize etmek ve olası bekleme süresini azaltmak açısından büyük önem taşır (94).

2.4. HİATAL HERNİ

Hiatal herni, gastroözofageal bileşkenin (GÖB) anatomik bütünlüğünün bozulması sonucu alt özofagus sfinkteri (AÖS) ile birlikte midenin kardiya ve fundus segmentlerinin diafragmadaki özofageal hiatus yoluyla toraks boşluğuna (mediastene) doğru yer değiştirmesi durumudur (192,193).

2.4.1. Epidemiyoloji

Hiatal herniler, genel popülasyonda oldukça yaygın bir patoloji olup prevalansı çalışmalara göre %10 ila %50 arasında değişkenlik göstermektedir. Görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta olup, hiatal hernili olguların yaklaşık %50'si 50 yaş üzerindedir. 40 yaş altı bireylerde prevalans %10 civarındayken, bu oran 70 yaş üzerindeki genel popülasyonda bu oran %30–40 civarındadır (192-194).

2.4.2. Anatomisi, Fizyolojisi ve Patogenezi

Hiatal herni gelişimini anlamak için özofageal hiatusun anatomisi ve GÖB yapısı kritik öneme sahiptir. Özofageal hiatus, diyaframın sağ krus lifleri arasında yer alan, özofagusun torakstan abdominal boşluğa geçişine olanak sağlayan eliptik bir açıklıktır. Bu açıklıktan özofagusun yanı sıra vagus siniri ve sol gastrik arter dalları geçer (192-194).

Hiatusu çevreleyen endotorasik ve transversalis fasyalar, özofagusun longitudinal kasları ve hiatal kruslar arasında frenoözofageal ligamanı oluşturur. Bu ligaman özofagusu distalinde sabitler, gastroözofageal bileşkenin yerinde kalmasına katkıda bulunur ve mediastene herniasyonu önler (195).

Gastroözofageal bileşke; AÖS, diyafragmatik kruslar, His açısı ve frenoözofageal ligaman gibi yapılarla kompleks bir antireflü bariyer oluşturur. Endoskopide bu geçiş "Z hattı" olarak tanımlanır ve skuamöz epitelden kolumnar epitele dönüşüm bölgesini ifade eder. AÖS, istirahatte tonik olarak büzülen 3-4 cm'lik distal özofagus segmentidir ve normalde 10-45 mmHg basınçla intragastrik basınca karşı bariyer görevi görür. Tonusu intrinsik kas yapısı ve vagal innervasyonla sağlanır; yağlı yemekler, alkol, nane gibi faktörler AÖS basıncını azaltabilir (196–198). Fizyolojik olarak yutma sırasında özofagus kısalarak gastroözofageal bileşkenin hiatus

üzerinden geçici olarak yukarı kaymasına neden olur. Bu hareket "fizyolojik fıtık" olarak adlandırılır ve frenoözofageal ligamanın elastik geri çekilme kuvvetiyle yutma sonrası normale döner (199,200).

Hiatal herni gelişimi multifaktöriyeldir. Yaşlanma ile frenoözofageal ligamanın elastikiyetinin azalması, abdominal iç basınç artışı (obezite, gebelik), tekrarlayan karın içi basınç artışları (kusma, öksürük) ve diyafragmanın konjenital zayıflıkları başlıca risk faktörleridir. Ayrıca reflü hastalığına bağlı olarak mukozanın aside maruziyeti de özofagus kasında tonik kasılmaları artırarak ligaman üzerine stres bindirir ve herni riskini yükseltir (201,202).

2.4.3. Etyoloji

Hiatal herninin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, multifaktöriyel bir süreci içerdiği düşünülmektedir. Obezite, ağır kaldırma gibi fiziksel eforlar ve kronik intraabdominal basınç artışına yol açan durumlar, hiatal herni gelişimi ile ilişkili önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (203-205). Ayrıca yaşlanmaya bağlı olarak frenoözofageal ligamanın elastikiyetini kaybetmesi, gastroözofageal bileşkenin anatomik bütünlüğünün bozulmasına ve hiatus yoluyla göçüne zemin hazırlamaktadır. Bunun yanı sıra, reflü özofajiti nedeniyle özofagusun kısalmasının da hiatal herni gelişiminde predispozan bir mekanizma olabileceği öne sürülmektedir (206).

2.4.4. Sınıflandırma

Hiatal herniler, başlıca kayıcı (sliding) ve paraözofageal olmak üzere iki ana gruba ayrılır ve anatomik olarak dört tipe sınıflandırılır. En sık rastlanan form, tip 1 (kayıcı tip) hiatal hernidir ve tüm olguların %95'inden fazlasını oluşturur. Tip 1 hiatal herniler GÖRH ile yakın ilişkilidir ve herni boyutu ile reflü şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (193).

Tip 2 (paraözofageal) hiatal hernide, frenoözofageal ligamandaki lokalize defekt sonucu midenin fundus kısmı hiatus yoluyla toraks boşluğuna herniye olurken, gastroözofageal bileşke anatomik yerinde kalır. Tip 3 (mikst tip) hiatal herni, hem gastroözofageal bileşkenin hem de fundusun herniye olduğu karma bir formu temsil eder. Tip 4 hiatal herni ise geniş bir hiatus defekti nedeniyle dalak, pankreas, ince

bağırsak veya kolon gibi diğer intraabdominal organların da posterior mediastene herniasyonuyla karakterizedir.

Tip 2–4 hiatal herniler genel olarak paraözofageal herni başlığı altında sınıflandırılır ve tüm hiatal hernilerin yaklaşık %5'ini oluşturur. Bu alt tipler, iskemi, obstrüksiyon veya volvulus gibi ciddi komplikasyonlar geliştirme riski taşır. Bu nedenle, cerrahi endikasyonlar kayan ve paraözofageal hernilerde farklılık göstermekte olup, doğru anatomik sınıflama tedavi planlamasında kritik bir öneme sahiptir (207,208).

2.4.5. Klinik Özellikleri

Hiatal hernili bireylerin önemli bir kısmı asemptomatiktir. Semptomlar genellikle eşlik eden GÖRH geliştiğinde ortaya çıkar. En sık bildirilen semptomlar öksürük, mide yanması, ekşime, regürjitasyon, disfaji, epigastrik veya retrosternal ağrı, postprandial dolgunluk hissi, bulantı, kusma, ses kısıklığı ve dispnedir. (209,210).

Tanı: Özofageal hiatal herni tanısı genel olarak üç temel yöntemle konulmaktadır: baryumlu özofagus grafisi, endoskopi ve manometri. Torasik hernilerin değerlendirilmesinde radyografi, ultrasonografi, BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi çeşitli görüntüleme modaliteleri, kendilerine özgü avantaj ve sınırlılıklar içermelerine rağmen değerli bilgiler sunar (Tablo 1). Görüntüleme, tanının konulması, herni tipinin karakterizasyonu, yayılımının belirlenmesi, içeriğin tanımlanması, komplikasyonların saptanması ve girişim veya cerrahi planlaması için yol haritası oluşturulması gibi çok yönlü amaçlara hizmet eder (14).

Hiatal herni varlığı, özofagusun diyaframa göre konumunun standart anatomik kriterler temelinde sistematik olarak değerlendirilmesiyle belirlenmiştir. Her bir HH olgusu, uluslararası literatürde tanımlandığı şekilde Tip I-IV sınıflamasına göre kategorize edilmiştir (14).

Tablo 1. Hiatal hernide radyolojik tanı yöntemlerinin avantaj, dezavantaj ve endikasyonları

Tanı Yöntemi	Avantajlar	Dezavantajlar	Endikasyonlar
Göğüs Radyografisi	Ucuz, kolay ulaşılabilir	Duyarlılık ve özgüllüğü sınırlıdır	İlk basamak tarama testi olarak makul bir seçenektir.
Ultrasonografi	Taşınabilir, ucuz, yaygın erişilebilir, gerçek zamanlı görüntü sağlar	Operatöre bağımlıdır; akustik pencere kısıtlılığı (özellikle obez hastalarda)	Prenatal ve pediatrik hastalar gibi radyasyon dozunun sorun oluşturabileceği hasta gruplarında tercih edilir.
Bilgisayarlı Tomografi	İyi mekânsal çözünürlük; anatomik detay sunar; geniş görüş alanı; multiplanar rekonstrüksiyon imkânı	Radyasyon maruziyeti; potansiyel olarak nefrotoksik iyotlu kontrast gereksinimi	Torasik hernilerin kapsamlı değerlendirilmesi; tanının doğrulanması; tipin belirlenmesi; komplikasyonların saptanması ve cerrahi planlama için yol haritası sağlanması.
Manyetik Rezonans Görüntüleme	Yüksek mekânsal ve kontrast çözünürlüğü; multiplanar görüntüleme; geniş görüş alanı	Sınırlı merkezde uygulanabilir; zaman alıcı; maliyetli; kontrendikasyonlar olabilir	Diyafragmatik hernilerin ve özellikle kardiyak yapılara yakın olanların ileri sınıflandırılması.
Floroskopi	Gerçek zamanlı anatomik ve fonksiyonel bilgi sağlar	Radyasyon maruziyeti; hasta iş birliği gerektirir	Hiatal hernilerin değerlendirilmesi ve sınıflandırılması; gastrointestinal kaçakların tespiti.

2.4.6. Tedavi

Hiatal herni varlığı tek başına tedavi endikasyonu oluşturmaz; tedavi kararı hastanın semptomlarına ve herninin tipine bağlıdır. Semptomatik Tip 1 hiatal hernilerde yaklaşım, GÖRH tedavisine benzer şekilde planlanır. Yaşam tarzı değişiklikleri temel basamaktır: yatak başının yükseltilmesi, sol yana yatılması, kilo kaybı sağlanması, yatmadan önce 2-3 saat yemek yemekten kaçınılması ve çikolata, alkol, kafein, baharatlı veya gazlı içeceklerin sınırlandırılması önerilir. Medikal tedavide proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör antagonistleri, prokinetikler ve antiasitler kullanılabilir. Şiddetli ve medikal tedaviye dirençli GÖRH semptomları olan hastalarda cerrahi seçenek olarak fundoplikasyon düşünülmelidir (207,211,212).

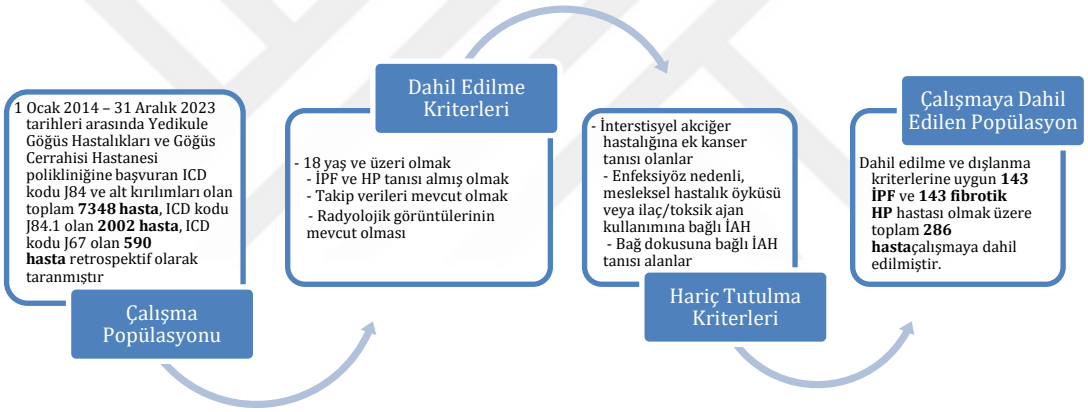
Paraözofageal hernilerde (Tip 2-4) ise kanama, perforasyon, obstrüksiyon veya inkarserasyon riski nedeniyle semptomatik olmasalar dahi cerrahi tedavi endikasyonu vardır. Bu tip herniler tanı anından itibaren cerrahi adaylarıdır. En sık uygulanan cerrahi teknik, Nissen fundoplikasyonudur (213,214).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE ETİK ONAY

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2023 tarihleri arasında tek merkezli, retrospektif kohort tasarımında yürütülmüştür. Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile Helsinki Deklarasyonu (1989) ilkeleri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir (Onay Tarihi: 22.08.2024, Kayıt No: 24/527, Karar Sayısı: 9/15).

3.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONU



Şekil 3. Hasta seçim süreci ve dahil edilme–hariç tutulma kriterleri

Belirtilen tarih aralığında hastanemiz otomasyon sisteminden ICD kodu J84 ve alt sınıfları olan toplam 7348 hasta, ICD kodu J84.1 olan 2002 hasta ve ICD kodu J67 olan 590 hasta retrospektif olarak taranmıştır. Dahil edilme kriterleri aşağıdaki şekilde belirlenmiştir; 18 yaş üzeri olmak, İPF ve HP tanısı almış olmak şeklinde belirlenmiştir.

Hariç tutulma kriterleri, interstisyel akciğer hastalığına ek olarak malignite**,** bağ dokusu hastalığı, enfeksiyöz, mesleksel, ilaç veya toksik ajanlara bağlı İAH varlığı bulunan; ayrıca radyolojik görüntüleme ve takip verileri eksik olan hastalar olarak belirlenmiştir.

Araştırmamızda örneklem büyüklüğü, Noth (2011) ve benzeri literatür verileri temel alınarak belirlenmiştir. Yapılan güç analizine göre %90 güç düzeyi için her iki gruptan en az 141 hasta olmak üzere toplamda 282 gözlem gerekmektedir. Buna dayanarak 143 İPF ve 143 FHP hastası örnekleme dahil edilmiştir.

İPF ve FHP tanısı ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzları doğrultusunda multidisipliner konsey kararı ile konuldu.

3.3. DEĞİŞKENLER VE VERİLERİN TOPLAMASI

Hastaların demografik verileri yaş, cinsiyet, sigara içme durumu (hiç içmemiş, bırakmış, halen içen), toplam paket/yıl öyküsü ve başvuru tarihleri kayıt altına alınmıştır. Klinik ve radyolojik olarak; radyolojik patern (OİP, olası OİP, NSİP, belirsiz, nonfibrotik HP, FHP), amfizem varlığı, radyolojik olarak HH varlığı ve tipi (Tip 1–4) ile volümetrik ölçüm, komorbiditeler (hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, iskemik kalp hastalığı, aritmi, serebrovasküler hastalık, depresyon, benign prostat hiperplazisi, osteoporoz ve gastroözofageal reflü hastalığı varlığı), toplam komorbidite sayısı. Fonksiyonel ve klinik ölçümler; nefes darlığı, NYHA dispne skoru, öksürük ve balgam varlığı, öksürük semptom skorlaması, göğüs ağrısı, semptom süresi (yıl), oksijen satürasyonu, nabız, 6 DYT sonuçları, başlangıç ve bitiş satürasyonu, işlem sonu desatürasyon durumu, solunum fonksiyon testleri (FVC, FEV1, FEV1/FVC, DLCO), GAP indeksi evresi ve puanı, charlson komorbidite indeksi. Tedavi bilgileri olarak; ilaçlı ve ilaçsız takip, prednizon, mikofenolat mofetil, azatiyoprin, pirfenidon ve nintedanib kullanımı, antireflü tedavi başlanması ve PPİ kullanımı kaydedilmiştir.

Tanı yöntemleri klinik-radyolojik değerlendirme, k-TBAB, cerrahi biyopsi ve TBB olarak sınıflandırılmıştır. Tüm veriler retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyalarından elde edilmiş ve Microsoft Excel veri tabanına kaydedilmiştir.

3.4. RADYOLOJİ GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ VE DEĞERLENDİRME

3.4.1. Görüntüleme Protokolü

Çalışmaya tanı anında ve takipte YRBT veya toraks BT görüntüleri mevcut olan hastalar alındı. Hastaların hem tanı anında hem de sistemde takipte çekilen en son görüntüleri (Her hasta için 2 farklı görüntü) ayrı ayrı değerlendirildi. Önceden torasik cerrahi öyküsü bulunan veya görüntü kalitesi yetersiz olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların YRBT incelemeleri kontrastsız, supin pozisyonda ve tam inspiryum sırasında Canon Aquilion 64-slice multidetektör BT cihazı ile gerçekleştirildi. Çekim parametreleri:

- Kesit kalınlığı: 1–1,5 mm
- Rekonstrüksiyon aralığı: 1 mm
- Matris boyutu: 512 × 512
- Rekonstrüksiyon algoritmaları: yüksek uzaysal frekanslı kernel (akciğer penceresi) ve orta frekanslı kernel (yumuşak doku penceresi)
- Field of view: Tüm toraks ve diyafram altı seviyeleri kapsayacak şekilde

Gerekli olgularda koronal ve sagittal multiplanar rekonstrüksiyon görüntüler elde edildi.

3.4.2. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Tüm YRBT'ler, klinik ve fonksiyonel verilerden habersiz, 4 yıllık kıdemli ve 15 yıllık deneyimli iki göğüs radyoloğu tarafından bağımsız olarak değerlendirildi. Bulgular arasında görüş ayrılığı olduğunda karar konsensüs ile verildi.

- Radyolojik Paternler: Hastalar altı gruba ayrıldı: OİP, Olası OİP, NSİP, Nonfibrotik HP, Fibrotik HP ve belirsiz patern.

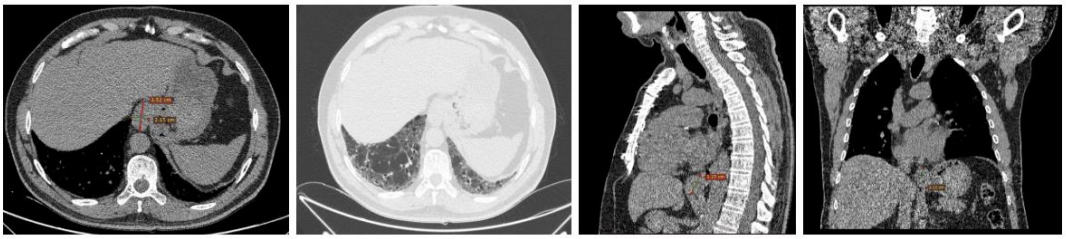
Ayrıca her hastada amfizem varlığı (var / yok) kaydedildi.

- Hiatal Herni: HH şu kriterlere göre tanımlandı:

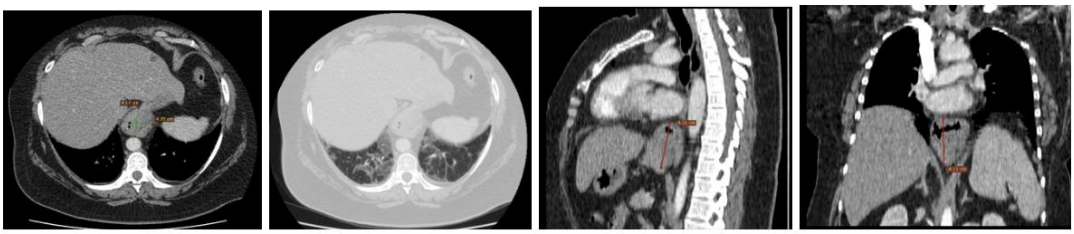
1. En az 2 cm mide dokusunun diyafram üzerinden toraks boşluğuna uzanması

2. Mide fundusunun diyafram seviyesinin üzerinde izlenmesi

HH tipleri yukarıda tariflenen standart sınıflamaya göre tip I–IV olarak gruplandırıldı. Ayrıca HH volümü, aksiyel, sagittal veya koronal planda en geniş kesitler kullanılarak ölçüldü. Her üç planda da 1 mm kalınlığında dilimler üzerinden yapılarak cm^3 cinsinden hesaplandı (Şekil 4).



Tip 1 hiatal herni.Sırasıyla transvers planda akciğer penceresinde ,transvers planda mediasten penceresinde,sagittal ve koronel planlarda mediasten penceresinde görüntüler ve herni ölçümleri.



Tip 3 hiatal herni.Sırasıyla transvers planda akciğer penceresinde ,transvers planda mediasten penceresinde,sagittal ve koronel planlarda mediasten penceresinde görüntüler ve herni ölçümleri.

Şekil 4. Tip 1 ve Tip 3 hiatal herni.Sırasıyla transvers planda akciğer penceresinde, transvers planda mediasten penceresinde, sagittal ve koronel planlarda mediasten penceresinde görüntüler ve herni ölçümleri.

3.5. TANIMLAMALAR

3.5.1. New York Kalp Derneği (NYHA) Fonksiyonel Sınıflandırması

Çalışmada İPF ve FHP hastalarının dispne düzeyi, efor kapasitesini yansıtan NYHA Fonksiyonel Sınıflandırmasına göre değerlendirildi. NYHA skalası, kardiyopulmoner hastalıklarda semptom şiddetini fonksiyonel kapasiteyle ilişkilendiren standart bir yöntemdir (215).

Sınıf I: Normal fiziksel aktivite dispne, çarpıntı ya da anginaya yol açmaz. Yani efor kapasitesi normaldir.

Sınıf II: Hafif fiziksel aktivite kısıtlıdır. Yani günlük aktiviteyle hafif düzeyde semptomlar (dispne, çarpıntı) oluşur ama istirahatte semptom yoktur.

Sınıf III: Belirgin fiziksel aktivite kısıtlıdır. Günlük aktiviteler sırasında belirgin semptomlar olur. İstirahatte semptom yoktur.

Sınıf IV: İstirahatte bile semptom vardır. En ufak bir fiziksel aktivite bile rahatsızlık yaratır.

3.5.2. Öksürük semptom skoru (ÖSS)

Hastaların gündüz ve gece öksürük şiddeti, ÖSS sistemine göre değerlendirildi. Ölçek, öksürük sıklığı ve günlük yaşam üzerindeki etkisini 0–5 arasında puanlayıp semptom yükünü niceliksel olarak değerlendirmektedir (216).

Puan	Gündüz	Gece
0	Gün boyunca öksürük yok	Gece boyunca öksürük yok
1	Kısa bir süre öksürük	Sadece uyanıkta öksürmek
2	İkiden fazla kısa süre öksürük	Öksürük nedeniyle bir kez veya erken uyanım
3	Her zamanki gündüz aktivitelerine müdahale etmeyen sık öksürük	Öksürük nedeniyle sık uyanma
4	Normal gündüz aktivitelerini engelleyen sık öksürük	Gecenin çoğunda sık öksürür
5	Günün çoğunda sıkıntılı öksürükler	Herhangi bir uykuyu engelleyen üzücü öksürük

3.5.3. Yaş-Cinsiyet-Fizyolojik indeks (Gender–Age–Physiology-GAP) Skoru

İPF hastalarının prognozunu değerlendirmek amacıyla, GAP kullanıldı. Bu indeks; cinsiyet, yaş, FVC (% beklenen) ve DLCO (% beklenen) değişkenlerine dayanan kantitatif bir model olup, hastalığın evresini ve 1 yıllık mortalite riskini öngörmektedir. Toplam puan 0–8 arasında değişmekte, buna göre hastalar Evre I–III arasında sınıflandırılmaktadır (217).

Değişken	**Puanlama Kriteri**	**Puan**
Cinsiyet	Erkek	1
	Kadın	0
Yaş (yıl)	<60	0
	61-65	1
	>65	2
FVC (%)	>75	0
	50-75	1
	<50	2
DLCO (%)	>55	0
	36-55	1
	<35 ve uyumsuz	2

GAP Skoru Toplamı	**GAP Evresi**	**1 Yıllık Mortalite**
0-3	Evre I	%5,6
4-5	Evre II	%16,2
6-8	Evre III	%39,2

3.5.4. Charlson Komorbidite İndeksi

Hastaların eşlik eden hastalık yükünü değerlendirmek amacıyla Charlson komorbidite indeksi kullanıldı. Bu indeks, mortaliteyle ilişkili 19 sistemik hastalığı puanlayarak toplam komorbidite skorunu hesaplayan, geçerliliği kanıtlanmış bir prognostik ölçüttür. Toplam puan arttıkça mortalite riski yükselmektedir (218).

Komorbidite	Puan	Komorbidite	Puan
Miyokard enfarktüsü	1	Diabetes mellitus (komplikasyonlu)	2
Konjestif kalp yetmezliği	1	Hemipleji/parapleji	2
Periferik vasküler hastalık	1	Orta-ağır böbrek hastalığı (kreatinin >3, vs.)	2
Serebrovasküler hastalık (inme, TIA)	1	Malignite (solid tümör, lenfoma vs.)	2
Demans	1	Lösemi	2
Kronik akciğer hastalığı (KOAH, fibrozis vs.)	1	Multiple myelom	2
Bağ dokusu hastalığı (RA, SLE, SS)	1	Ağır karaciğer hastalığı (siroz, kanama vs.)	3
Peptik ülser hastalığı	1	Metastatik solid tümör	6
Hafif karaciğer hastalığı	1	AIDS/HIV	6
Diabetes mellitus (komplikasyonsuz)	1		

Charlson Komorbidite İndeksi Skoru	10 Yıllık Mortalite Riski
0	%12
1-2	%26
3-4	%52
≥5	%85

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler Stata Statistical Software: Release 18 (StataCorp LLC., College Station, TX, 2023) kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogramlar ve Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler, ortanca (median) ve çeyrekler arası aralık (IQR 25–75) olarak sunuldu. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için Mann–Whitney U testi kullanıldı.

Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak özetlendi; gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare veya uygun olduğunda Fisher'in kesin testi ile değerlendirildi. Sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemi ile yapıldı ve gruplar arasındaki sağkalım farklılıkları log-rank testi ile test edildi.

Üç yıllık sağkalım sonuçlarına göre değişkenlerin etkisi önce tek değişkenli Cox regresyon analizi ile incelendi. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenler ile klinik olarak anlamlı olduğu düşünülen değişkenler daha sonra çok değişkenli Cox regresyon modeli ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizlerde $p<0,05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen toplam 286 hastanın demografik verileri ve sigara kullanımı özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur. Medyan yaş tüm kohortta 65 (IQR 25–75: 58-71) yıl olarak saptanmıştır. Alt gruplara bakıldığında, İPF hastalarında medyan yaş 67 (IQR 25–75: 61-74) yıl iken FHP grubunda 62 (IQR 25–75: 56-68) yıl bulunmuştur. Cinsiyet dağılımında, tüm hastaların %71,7'sini erkekler oluşturmuş; erkek oranı İPF grubunda %84,6'ya yükselirken FHP grubunda %58,7 olarak kaydedilmiştir. Sigara içme durumuna göre, tüm kohortta hastaların %31,1'i hiç sigara içmemiş, %8'i halen içici ve %60,8'i sigarayı bırakmış olarak bildirilmiştir. İPF hastalarında sigara bırakanların oranı (%68,5), FHP grubuna (%53,1) göre daha yüksekti. Ayrıca, kümülatif sigara maruziyeti medyanı tüm grupta 30 (IQR 25–75: 20-40) paket-yıl olarak hesaplanırken FHP grubunda 25 (IQR 25–75: 20-40) paket-yıl olarak belirlenmiştir.

Komorbidite dağılımına bakıldığında en sık görülen ek hastalık hipertansiyon (%34,27) ve diyabetes mellitus (%24,13) olarak saptanmıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) oranı %14,69, astım oranı ise %8,39 olarak belirlenmiştir. İskemik kalp hastalığı (İKH) öyküsü tüm grupta %29,02 oranında görülürken; aritmi, serebrovasküler hastalık, depresyon, benign prostat hiperplazisi, osteoporoz ve GÖRH hastalığı gibi diğer komorbiditeler de farklı sıklıklarda gözlenmiştir. Tüm grupta toplam komorbidite sayısının medyanı 1 (IQR 25–75: 1-2) olarak bulunmuştur.

Tüm grupta %80,07'sinde nefes darlığı semptomu mevcut olup, İPF grubunda bu oran %82,52, FHP grubunda ise %77,62 olarak belirlenmiştir. NYHA dispne skoru dağılımına bakıldığında, tüm hastalar arasında en sık skor 2 (%51,05) olarak bulunmuş, İPF grubunda %45,45, HP grubunda ise %56,64 oranında NYHA 2 skoru raporlanmıştır.

Öksürük semptomu tüm grupta %76,22 sıklıkta görülmüş olup, İPF hastalarının %80,42'sinde ve FHP grubunun %72,03'ünde öksürük bildirilmiştir. Öksürük semptom skorlaması tüm hastalar için medyan 2 (IQR 25-75: 1-3) olarak saptanmıştır. Göğüs ağrısı tüm grupta %6,99, balgam varlığı ise %14,69 oranında

kaydedilmiştir. Semptom süresi tüm grupta medyan 3 yıl (IQR 25–75: 2-5 yıl) olarak hesaplanmıştır.

Fizik muayene bulguları incelendiğinde; tüm hastaların %87,76'sında raller duyulmuş, %11,54'ü normal olarak değerlendirilmiş ve %0,70'inde ronküs saptanmıştır. Clubbing bulgusu tüm grupta %48,25 oranında gözlenmiş olup, İPF hastalarında %53,85, FHP hastalarında ise %42,66 oranında saptanmıştır.

Fonksiyonel ölçümlerde oksijen satürasyonu tüm hastalarda medyan %96 (IQR 25–75: 93-97) olup, İPF grubunda %95 (IQR 25–75: 92-97), FHP grubunda %96 (IQR 25–75: 94-98) olarak belirlenmiştir. Nabız değerleri tüm grupta medyan 84/dk (IQR 25–75: 76-97), İPF grubunda 84/dk (IQR 25–75: 75-95) ve FHP grubunda 85/dk (IQR 25–75: 77-99) olarak ölçülmüştür.

Tablo 2. Çalışma grubunun tanı gruplarına göre demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar (n=286)	İPF (n=143)	HP (n=143)
Yaş, yıl, medyan/IQR	65 / (58-71)	67 / (61-74)	62 / (56-68)
Cinsiyet, n/%			
Erkek	205 / (71,68)	121 / (84,62)	84 / (58,74)
Kadın	81 / (28,32)	22 / (15,38)	59 / (41,26)
Sigara içme durumu, n/%			
Sigara hiç içmemiş	89 / (31,12)	33 / (23,08)	56 / (39,16)
Sigara içiyor	23 / (8,04)	12 / (8,39)	11 / (7,69)
İçmiş bırakmış	174 / (60,84)	98 / (68,53)	76 / (53,15)
Sigara paket-yıl, medyan/IQR	30 (20-40)	30 (20-40)	25 / (20-40)
HT, n/%	98 / (34,27)	49 / (34,27)	49 / (34,27)
DM, n/%	69 / (24,13)	35 / (24,48)	34 / (23,78)
KOAH, n/%	42 / (14,69)	31 / (21,68)	11 / (7,69)
Astım, n/%	24 / (8,39)	4 / (2,80)	20 / (13,99)
İKH, n/%	83 / (29,02)	47 / (32,87)	36 / (25,17)
Aritmi, n/%	41 / (14,34)	22 / (15,38)	19 / (13,29)
SVH, n/%	4 / (1,40)	2 / (1,40)	2 / (1,40)
Depresyon, n/%	11 / (3,85)	6 / (4,20)	5 / (3,50)
BPH, n/%	19 / (6,64)	13 / (9,09)	6 / (4,20)
Osteoporoz, n/%	4 / (1,40)	2 / (1,40)	2 / (1,40)
BDH, n/%	9 / (3,15)	8 / (5,59)	1 / (0,70)
GÖRH, n/%	37 / (12,94)	20 / (13,99)	17 / (11,89)
Toplam komorbidite sayısı, medyan/IQR	1 / (1-2)	2 / (1-3)	1 / (0-2)
Nefes darlığı, n/%	229 / 80,07	118 / 82,52	111 / 77,62
NYHA dispne skoru, n/%			
1	64 / 22,38	27 /18,88	37 / 25,87
2	146 / 51,05	65 / 45,45	81 / 56,64
3	53 / 18,53	35 / 24,48	18 / 12,59
4	23 / 8,04	16 / 11,19	7 / 4,90
Öksürük, n/%	218 / 76,22	115 / 80,42	103 / 72,03
Öksürük semptom skoru, medyan/IQR			
Gündüz	2 / (1,3)	2 / (1-3)	2 / (0-3)
Gece	0 / (0-1)	0 / (0-1)	0 / (0-1)
Toplam	2 / (1,4)	2 / (1-4)	2 / (0-4)
Göğüs ağrısı, n/%	20 / 6,99	5 / 3,50	15 / 10,49
Balgam, n/%	42 / 14,69	27 / 18,88	15 / 10,49
Semptom süresi, yıl, medyan/IQR	3 / (2-5)	3 / (2-5)	3 / (2-5)
Oksijen satürasyonu, medyan/IQR	96 / (93-97)	95 / (92-97)	96 / (94-98)
Nabız, medyan/IQR	84 / (76-97)	84 / (75-95)	85 / (77-99)
Clubbing, n/%	138 / 48,25	77 / 53,85	61 / 42,66
Fizik muayene, n/%			
Normal	33 / 11,54	6 / 4,20	27 / 18,88
Ral	251 / 87,76	136 / 95,10	115 / 80,42
Ronküs	5 / 1,75	3 / 2,10	2 / 1,40

IQR: Çeyrekler arası aralık, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, İKH: İskemik kalp hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık, BPH: Benign prostat hiperplazisi, BDH: Bağ dokusu hastalığı, GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı.

Solunum fonksiyon testleri (SFT) sonuçlarına göre, FVC medyanı tüm hastalarda 2,38 L (IQR 25-75: 1,81-3,00), İPF grubunda 2,45 L (IQR 25-75: 1,88-3,08) ve FHP grubunda 2,26 L (IQR 25-75: 1,77-2,96) olarak bulunmuştur. FVC yüzdesi tüm grupta medyan %71 (IQR 25-75: 58,80-84,00) iken, İPF grubunda %72 (IQR 25-75: 58,80-85,00) ve HP grubunda %70 (IQR: 58,00-83,40) olarak saptanmıştır.

FEV1 değerleri ise tüm hastalarda medyan 2,01 L (IQR 25-75: 1,58-2,57), İPF'de 2,11 L (IQR 25-75: 1,62-2,56) ve FHP'de 1,90 L (IQR 25-75: 1,51-2,59) olarak kaydedilmiştir. FEV1 yüzdesi tüm grupta medyan %77 (IQR 25-75: 62-89), İPF'de %77 (IQR 25-75: 63-90) ve FHP'de %76,50 (IQR 25-75: 61-88) olarak bulunmuştur. FEV1/FVC oranı tüm hastalarda medyan %85 (IQR 25-75: 79-91), İPF'de %85 (IQR 25-75: 79-90) ve FHP'de %87 (IQR: 80-92) olarak saptanmıştır.

DLCO yüzdesi tüm hastalarda medyan %48 (IQR 25-75: 34-63), İPF'de %45 (IQR 25-75: 31-60) ve FHP'de %49 (IQR 25-75: 38-64) olarak bulunmuştur. 6 dakika yürüme testi mesafesi tüm grupta medyan 370 m (IQR 25-75: 210-630), İPF'de 370 m (IQR 25-75: 310-450) ve FHP'de 390 m (IQR 25-75: 310-462) olarak kaydedilmiştir. Test sonrası desatürasyon tüm grupta %47,14, İPF'de %44,44 ve FHP'de %52 oranında gözlenmiştir.

GAP indeksi tüm grupta %50,53'ü evre 1, %34,39'u evre 2 ve %15,09'u evre 3 olarak dağılım göstermiştir. İPF grubunda evre 1 oranı %40,56, FHP grubunda ise %60,56 olarak saptanmıştır. Charlson komorbidite indeksi tüm hastalarda medyan 4 (IQR 25-75: 3-5), İPF'de 4 (IQR 25-75: 3-6) ve FHP'de 4 (IQR 25-75: 2-5) olarak belirlenmiştir.

Radyolojik incelemelerde, hastaların %42,65'inde OİP paterni, %12,58'inde olası OİP, %9,44'ünde NSİP ve %2,45'inde belirsiz patern saptanmıştır. FHP oranı %18,53 iken nonfibrotik HP oranı %14,34 olarak belirlenmiştir. Amfizem varlığı tüm hastalarda %31,82 oranında bulunmuştur.

Hiatal herni varlığı tüm grupta %43,71 oranında saptanmış olup, hiatal hernisi olan hastalar arasında en sık Tip 1 (%80) ve Tip 3 (%20) tipleri izlenmiştir. Hiatal herni hacmi ise medyan 8,10 cm^3 (IQR 25-75: 6,00-12,25) olarak ölçülmüştür. İPF ve HP alt gruplarında da hiatal herni varlığı ve tipi benzer şekilde raporlanmış, İPF

grubunda medyan hiatal herni hacmi 7,55 cm³ (IQR 25-75: 6,00-10,00), HP grubunda ise 8,60 cm³ (IQR: 5,10-13,40) olarak bulunmuştur.

Tablo 3. Çalışma grubunun fonksiyonel, radyolojik özellikleri ve hiatal herni parametreleri

Değişkenler	Tüm hastalar (n=286)	İPF (n=143)	HP (n=143)
FVC, lt, medyan/ IQR	2,38 / (1,81-3,00)	2,45 / (1,88-3,08)	2,26 / (1,77-2,96)
FVC, %, medyan/ IQR	71 / (58,80-84,00)	72 / (58,80-85,00)	70 / (58,00-83,40)
FEV1, lt, medyan/ IQR	2,01 / (1,58-2,57)	2,11 / (1,62-2,56)	1,90 / (1,51-2,59)
FEV1, %, medyan/ IQR	77 / (62-89)	77 / (63-90)	76,50 / (61-88)
FEV1/FVC, %, medyan/ IQR	86 / (80-91)	85 / (79-90)	87 / (80-92)
DLCO, %, medyan/ IQR	48 / (34-63)	45 / (31-60)	49 / (38-64)
6 dakika yürüme testi, m, medyan/ IQR	450 / (20-630)	370 / (310-450)	390 / (310-462)
Test sonrası desatürasyon, n, %	66 / 47,14	40 / 44,44	26 / 52
GAP indeksi, n/%			
1	144 / 50,53	58 / 40,56	86 / 60,56
2	98 / 34,39	56 / 39,16	42 / 29,58
3	43 / 15,09	29 / 20,28	14 / 9,86
Charlson komorbidite indeksi, medyan/ IQR	4 / (3-5)	4 / (3-6)	4 / (2-5)
Radyolojik patern, n/%			
OİP	122 / 42,65	97 / 67,83	25 / 17,48
Olası OİP	36 / 12,58	36 / 25,17	-
NSİP	27 / 9,44	3 / 2,10	24 / (16,78)
Belirsiz	7 / 2,45	7 / 4,90	-
Nonfibrotik HP	41 / 14,34	-	41 / (28,67)
Fibrotik HP	53 / 18,53	-	53 / 37,06
Amfizem varlığı, n/%	91 / 31,82	56 / 39,16	35 / 24,48
Hiatal herni varlığı, n/%	125 / 43,71	59 / 41,26	66 / 46,15
Hiatal herni tipi, n/%			
Tip 1	100 / 34,97	45 / 31,47	55 / 38,46
Tip 3	25 / 8,74	14 / 9,79	11 / 7,69
Hiatal herni hacmi, medyan/IQR	8,10 (6,00-12,25)	7,55 / (6,00-10,00)	8,60 / (5,10-13,40)

IQR: Çeyrekler arası aralık, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon testi, OİP: Olağan interstisyel pnömoni, NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni, HP: Hipersensitivite pnömonisi.

Tanı yöntemleri klinik-radyolojik değerlendirme, TBB, k-TBAB ve cerrahi biyopsi olarak sınıflandırıldı. Tüm hastalar arasında en sık tanı yöntemi cerrahi biyopsi olup %48,38 oranında uygulandı. Klinik-radyolojik değerlendirme %44,40 oranında saptandı. k-TBAB oranı %6,86, TBB ise %0,36 oranında kullanıldı. İPF grubunda hastaların %60,87'sinde tanı klinik-radyolojik olarak konulurken, %36,23'ünde

cerrahi biyopsi, %2,17'sinde k-TBAB ve %0,72'sinde TBB uygulandı. FHP grubunda ise %60,43 oranında cerrahi biyopsi, %28,06 oranında klinik-radyolojik değerlendirme ve %11,51 oranında k-TBAB ile tanı konuldu; TBB uygulanmadı. Tedavi yönetimi açısından tüm hasta grubunda en sık tedavi yaklaşımı metilprednisolon (%45,10) olurken, %36,71 oranında pirfenidon, %13,29 oranında nintedanib, %5,59 oranında mikofenolat mofetil (MMF) ve %1,40 oranında azatiyoprin tedavisi uygulandı. İlaçsız takip oranı tüm hastalarda %15,03 olarak bulundu. İPF grubunda metilprednisolon tedavisi %9,79 oranında, pirfenidon %62,24 oranında ve nintedanib %23,08 oranında kullanıldı. Mikofenolat mofetil oranı %1,40, ilaçsız takip oranı %11,19 olarak belirlendi. FHP grubunda ise metilprednisolon tedavisi %80,42 oranında tercih edilirken, MMF %9,79, azatiyoprin %2,80, pirfenidon %11,19 ve nintedanib %3,50 oranında kullanıldı. FHP hastalarında ilaçsız takip oranı %18,88 olarak kaydedildi. Proton pompa inhibitörü (PPİ) kullanımı tüm hastalarda %62,94 oranında bulunurken, İPF grubunda %42,66 ve FHP grubunda %83,22 oranında saptandı. Anti-reflü tedavisi başlanma oranı ise tüm hastalarda %10,49 olup, İPF grubunda %16,08 ve FHP grubunda %4,90 olarak belirlendi.

Tablo 4. Çalışma Grubunun Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Değişkenler	Tüm hastalar (n=286)	İPF (n=143)	HP (n=143)
Tanı yöntemi, n/%			
Klinik-radyolojik	123 / 44,40	84 / 60,87	39 / 28,06
TBB	1 / 0,36	1 / 0,72	-
k-TBAB	19 / 6,86	3 / 2,17	16 / 11,51
Cerrahi Biyopsi	134 / 48,38	50 / 36,23	84 / 60,43
Tedavi yönetimi, n/%			
İlaçsız Takip	43 / 15,03	16 / 11,19	27 / 18,88
Metilprednisolon	129 / 45,10	14 / 9,79	115 / 80,42
Mikofenolat mofetil	16 / 5,59	2 / 1,40	14 / 9,79
Azatioprin	4 / 1,40	-	4 / 2,80
Pirfenidon	105 / 36,71	89 / 62,24	16 / 11,19
Nintedanib	38 / 13,29	33 / 23,08	5 / 3,50
Proton pompa inhibitörü	180 / 62,94	61 / 42,66	119 / 83,22
Anti-reflü tedavisi	30 / 10,49	23 / 16,08	7 / 4,90

TBB: Transbronşiyal biyopsi, k-TBAB: Kriyo transbronşiyal akciğer biyopsisi.

4.2. HİATAL HERNİSİ OLAN VE OLMAYAN İPF ALT GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

İPF hastalarının 59'unda (%41,26) HH saptanmıştır. Median yaş herni var grubunda 68 (IQR 25-75: 64-75), yok grubunda ise 66 (IQR 25-75: 60-73) olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.207). Cinsiyet dağılımı benzerdi; erkek oranı herni var grubunda %79,66, yok grubunda %88,10 olarak kaydedildi. Sigara içme durumu açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0.626). Hiç sigara içmeyenlerin oranı herni var grubunda %27,12, yok grubunda %20,24 olarak bulundu. Aktif sigara içiciliği oranı sırasıyla %8,47 ve %8,33, sigarayı bırakmış olanlar ise %64,41 ve %71,43 idi. Sigara paket-yıl yükü de benzerdi. Komorbidite profili değerlendirildiğinde HT, DM, KOAH, astım, İKH, aritmi, SVH, depresyon, osteoporoz, BPH ve GÖRH açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (tümü p>0.05). Toplam komorbidite sayısı median değeri herni var grubunda 2 (IQR 25-75: 1-3), yok grubunda 1 (IQR 25-75: 1-2) olarak saptandı (p=0.465). Nefes darlığı sıklığı herni var grubunda %79,66, yok grubunda %84,52 idi (p=0.506). NYHA dispne skorları dağılımı da benzerdi (p=0.612). Ancak öksürük varlığı anlamlı olarak daha yüksekti (herni var: %91,53; yok: %72,62; p=0.005). Öksürük semptom skorları açısından da gündüz (p=0.003), gece (p<0.001) ve toplam skorlar (p=0.010) anlamlı fark saptandı. Göğüs ağrısı, balgam varlığı, semptom süresi, clubbing bulgusu ve fizik muayenede raller ya da ronküs varlığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. FVC, FEV1, FEV1/FVC oranı ve DLCO değerleri median/IQR düzeyinde hiatal herni varlığına göre anlamlı fark göstermedi (tümü p>0.05). Altı dakika yürüme testi mesafesi median olarak herni var grubunda 355 m (IQR 25-75: 300-420), yok grubunda 375 m (IQR 25-75: 330-450) idi (p=0.232). Test sonrası desatürasyon oranlarında da fark bulunmadı (herni var: %38,24; yok: %48,21; p=0.389). GAP indeksi dağılımı iki grup arasında benzerdi (p=0.226). Charlson komorbidite indeksi median/IQR değerleri de farklılık göstermedi. Radyolojik patern dağılımları açısından hiatal herni varlığına göre anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.391). Amfizem varlığı oranı da benzerdi (herni var: %42,37; yok: %36,90; p=0.602). Tanı yöntemleri açısından klinik-radyolojik değerlendirme, TBB, k-TBAB ve cerrahi biyopsi kullanım oranları HH varlığına göre anlamlı fark göstermedi (p=0.589). Herni var grubunda cerrahi biyopsi oranı %37,50, yok

grubunda %35,37 idi. Tedavi yönetimi açısından ilaçsız takip, metilprednisolon, MMF, azatiyoprin, pirfenidon, nintedanib, PPİ kullanımı ve anti-reflü tedavisi uygulama oranları iki grup arasında anlamlı fark göstermedi (tümü p>0.05).

Tablo 5. İPF hastalarının hiatal herni varlığına göre demografik ve klinik özelliklerinin kıyaslanması

Değişkenler	Tüm hastalar (n=143)	Hiatal herni var (n=59)	Hiatal herni yok (n=84)	p
Yaş, medyan/ IQR	66 / (60-73)	68 / (64-75)	66 / (60-73)	0.207
Cinsiyet, n/%				0.239
Erkek	121 / 84,62	47 / 79,66	74 / 88,10	
Kadın	22 / 15,38	12 / 20,34	10 / 11,90	
Sigara içme durumu, n/%				0.626
Sigara hiç içmemiş	33 / 23,08	16 / 27,12	17 / 20,24	
Sigara içiyor	12 / 8,39	5 / 8,47	7 / 8,33	
İçmiş bırakmış	98 / 68,53	38 / 64,41	60 / 71,43	
Sigara paket-yıl, medyan/IQR	30 / (20-40)	30 (20-40)	30 / (20-45)	0.633
Komorbiditeler				p>0.05
HT	49 / 34,27	21 / 35,59	28 / 33,33	
DM	35 / 24,48	12 / 20,34	23 / 27,38	
KOAH	31 / 21,68	15 / 25,42	16 / 19,05	
Astım	4 / 2,80	3 / 5,08	1 / 1,19	
İKH	47 / 32,87	23 / 38,98	24 / 28,57	
Bilinen İAH öyküsü	2 / 1,40	-	2 / 2,38	
Aritmi	22 / 15,38	12 / 20,34	10 / 11,90	
SVH	2 / 1,40	1 / 1,69	1 / 1,19	
Depresyon	6 / 4,20	4 / 6,78	2 / 2,38	
Osteoporoz	2 / 1,40	1 / 1,69	1 / 1,19	
BDH	8 / 5,59	1 / 1,69	7 / 8,33	
GÖRH	20 / 13,99	10 / 16,95	10 / 11,90	
Toplam komorbidite sayısı, medyan/IQR	2 / (1-3)	2 / (1-3)	1 / (1-2)	0.465
Nefes darlığı, n/%	118 / 82,52	47 / 79,66	71 / 84,52	0.506
NYHA dispne skoru, n/%				0.612
1	27 / 18,88	12 / 20,34	15 / 17,86	
2	65 / 45,45	23 / 38,98	42 / 50	
3	35 / 24,48	16 / 27,12	19 / 22,62	
4	16 / 11,19	8 / 13,56	8 / 9,52	
Öksürük, n/%	115 / 80,42	54 / 91,53	61 / 72,62	**0.005**
Öksürük semptom skoru, medyan/IQR				**0.010**
Gündüz	2 / (1-3)	2 / (2-3)	2 / (0-3)	**0.003**
Gece	0 / (0-1)	1 / (0-2)	0 / (0-1)	**<0.001**
Toplam	2 / (1-4)	3 / (2-5)	2 / (0-4)	
Göğüs ağrısı, n/%	5 / 3,50	3 / 5,08	2 / 2,38	0.404
Balgam, n/%	27 / 18,88	13 / 22,03	14 / 16,67	0.516
Semptom süresi, yıl, medyan/IQR	3 / (2-5)	3 (2-6)	3 (2-5)	0.363

Değişkenler	Tüm hastalar (n=143)	Hiatal herni var (n=59)	Hiatal herni yok (n=84)	p
Clubbing, n/%	77 / 53,85	30 / 50,85	47 / 55,95	0.611
Fizik muayene, n/%				p>0.05
Normal	6 / 4,20	3 / 5,08	3 / 3,57	
Ral	136 / 95,10	56 / 94,92	80 / 95,24	
Ronküs	3 / 2,10	1 / 1,69	2 / 2,38	
FVC, lt, medyan/ IQR	2,45 / (1,88-3,08)	2,40 / (1,7-2,83)	2,505 / (2,03-3,21)	0.148
FVC, %, medyan/ IQR	72 / (58,80-85,00)	74 / (57-84)	70 / (61-86)	0.858
FEV1, lt, medyan/ IQR	2.11 / (1,62-2,56)	2.06 / (1,51-2,41)	2.16 / (1,66-2,60)	0.203
FEV1, %, medyan/ IQR	77 / (63-90)	82 / (61-88)	76 / (63-91)	0.575
FEV1/FVC, %, medyan/ IQR	85 / (79-90)	85 / (80-89)	85 / (79-90)	0.882
DLCO, %, medyan/ IQR	45 / (31-60)	45 / (28-59)	46,50 / (33-60)	0.625
6 dakika yürüme testi, m, medyan/ IQR	370 / (310-450)	355 / (300-420)	375 / (330-450)	0.232
Test sonrası desatürasyon, n, %	40 / 44,44	13 / 38,24	27 / 48,21	0.389
GAP indeksi, n/%				
1	58 / 40,56	19 / 32,20	39 / 46,43	0.226
2	56 / 39,16	27 / 45,76	29 / 34,52	
3	29 / 20,28	13 / 22,03	16 / 19,05	
Charlson komorbidite indeksi, medyan/ IQR	4 / (3-6)	5 / (3-6)	4 / (3-5)	0.621
Radyolojik patern, n/%				
OİP	97 / 67,83	40 / 67,80	57 / 67,86	0.391
Olası OİP	36 / 25,17	16 / 27,12	20 / 23,81	
NSİP	3 / 2,10	2 / 3,39	1 / 1,19	
Belirsiz	7 / 4,90	1 / 1,69	6 / 7,14	
Amfizem varlığı, n/%	56 / 39,16	25 / 42,37	31 / 36,90	0.602
Tanı yöntemi, n/%				
Klinik-radyolojik	84 / 60,87	35 / 62,50	49 / 59,76	0.589
TBB	1 / 0,72	-	1 / 1,22	
k-TBAB	3 / 2,17	-	3 / 3,66	
Cerrahi Biyopsi	50 / 36,23	21 / 37,50	29 / 35,37	
Tedavi yönetimi, n/%				
İlaçsız Takip	16 / 11,19	5 / 8,47	11 / 13,10	p>0.05
Metilprednisolon	14 / 9,79	6 / 10,17	8 / 9,52	
Mikofenolat mofetil	2 / 1,40	2 / 3,39	-	
Azatioprin	-	-	-	
Pirfenidon	89 / 62,24	38 / 64,41	51 / 60,71	
Nintedanib	33 / 23,08	13 / 22,03	20 / 23,81	
Proton pompa inhibitörü	61 / 42,66	25 / 42,37	36 / 42,86	
Anti-reflü tedavisi	23 / 16,08	14 / 23,73	9 / 10,71	0.063

IQR: Çeyrekler arası aralık, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, İKH: İskemik kalp hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık, BPH: Benign prostat hiperplazisi, BDH: Bağ dokusu hastalığı, GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon testi, OİP: Olağan interstisyel pnömoni, NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni, TBB: Transbronşiyal biyopsi, k-TBAB: Kriyo transbronşiyal akciğer biyopsisi.

4.3. HİATAL HERNİSİ OLAN VE OLMAYAN FİBROTİK HP ALT GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Fibrotik HP, HH varlığına göre iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Hiatal herni saptanan grup 66 hastadan (%46,15), hiatal herni saptanmayan grup ise 77 hastadan (%53,85) oluşmaktaydı. Hiatal herni varlığı olan hastaların medyan yaşı 63 yıl (IQR 25-75: 58-68), olmayanların medyan yaşı ise 62 yıl (IQR 25-75: 53-67) olup, yaş açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0.057). Cinsiyet dağılımı benzerdi (p=0.865); her iki grupta da erkek hastalar baskındı (herni var: %57,58 erkek; herni yok: %59,74 erkek). Sigara içme durumu ve paket-yıl öyküsü gruplar arasında benzerdi (p=0.157 ve p=0.684). Sigara hiç içmemiş hastalar hiatal herni var grubunda %42,42, yok grubunda %36,36 oranındaydı.

Hipertansiyon, DM, KOAH, İKH, bilinen İAH öyküsü, aritmi, SVH, depresyon, osteoporoz ve BDH varlığı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (tüm p>0.05). Bununla birlikte astım (p=0.029) ve GÖRH (p=0.039) HH varlığında daha sık saptandı. Toplam komorbidite sayısı açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0.074). Nefes darlığı sıklığı iki grupta da yüksek ve benzerdi (herni var: %78,79; yok: %76,62; p=0.842). NYHA dispne skorları dağılımı anlamlı fark göstermedi (p=0.746). Öksürük prevelansı yüksek olup (herni var: %80,30; yok: %64,94), HH varlığında daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.061 sınırda anlamlı). Öksürük semptom skorları ise gündüz (p=0.051), gece (p=0.014) ve toplam (p=0.020) için hiatal herni varlığında belirgin olarak daha yüksekti. Göğüs ağrısı, balgam varlığı, semptom süresi ve clubbing varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Normal muayene oranları ve oskültasyonda raller ya da ronküs varlığı açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05). FVC, FEV1, FEV1/FVC, DLCO, 6 dakika yürüme testi mesafesi ve test sonrası desatürasyon oranları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (p>0.05). GAP indeksi evresi ve Charlson komorbidite indeksi açısından da iki grup arasında fark yoktu (p=0.675 ve p=0.335, sırasıyla). Fibrotik HP ve nonfibrotik HP oranları arasında fark yoktu (p=0.084). OİP ve NSİP paternleri de benzerdi. Amfizem varlığı oranları gruplar arasında anlamlı değildi (p=0.846). Klinik-radyolojik değerlendirme, kriyo-TBB ve cerrahi biyopsi oranları hiatal herni varlığına göre anlamlı farklılık göstermedi (p=0.616). İlaçsız takip, metilprednisolon, MMF, azatioprin, pirfenidon, nintedanib,

PPİ ve anti-reflü tedavisi kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (tüm p>0.05).

Tablo 6. Fibrotik HP hastalarının hiatal herni varlığına göre demografik ve klinik özelliklerinin kıyaslanması

Değişkenler	Tüm hastalar (n=143)	Hiatal herni var (n=66)	Hiatal herni yok (n=77)	p
Yaş, medyan/ IQR	62 / (56-68)	63 / (58-68)	62 / (53-67)	**0.057**
Cinsiyet, n/%				0.865
Erkek	84 / 58,74	38 / 57,58	46 / 59,74	
Kadın	59 / 41,26	28 / 42,42	31 / 40,26	
Sigara içme durumu, n/%				0.157
Sigara hiç içmemiş	56 / 39,16	28 / 42,42	28 / 36,36	
Sigara içiyor	11 / 7,69	2 / 3,03	9 / 11,69	
İçmiş bırakmış	76 / 53,15	36 / 54,55	40 / 51,95	
Sigara paket-yıl, medyan/IQR	25 / (20-40)	22,50 / (15-40)	25 / (20-40)	0.684
Komorbiditeler, n(%)				p>0.05
HT	49 / 34,27	26 / 39,39	23 / 29,87	
DM	34 / 23,78	13 / 19,70	21 / 27,27	
KOAH	11 / 7,69	3 / 4,55	8 / 10,39	
İKH	36 / 25,17	19 / 28,79	17 / 22,08	
Bilinen İAH öyküsü	5 / 3,50	4 / (6,06)	1 / 1,30	
Aritmi	19 / 13,29	9 / 13,64	10 / 12,99	
SVH	2 / 1,40	1 / 1,52	1 / 1,30	
Depresyon	5 / 3,50	1 / 1,52	4 / 5,19	
Osteoporoz	2 / 1,40	-	2 / 2,60	
BDH	1 / 0,70	-	1 / 1,30	
Astım	20 / 13,99	14 / 21,21	6 / 7,79	**0.029**
GÖRH	17 / 11,89	12 / 18,18		**0.039**
Toplam komorbidite sayısı, medyan/IQR	1 / (0-2)	2 / (1-2)	1 / (0-2)	0.074
Nefes darlığı, n/%	111 / 77,62	52 / 78,79	59 / 76,62	0.842
NYHA dispne skoru, n/%				
1	37 / 25,87	16 / 24,24	21 / 27,27	0.746
2	81 / 56,64	40 / 60,61	41 / 53,25	
3	18 / 12,59	8 / 12,12	10 / 12,99	
4	7 / 4,90	2 / 3,03	5 / 6,49	
Öksürük, n/%	103 / 72,03	53 / 80,30	50 / 64,94	**0.061**
Öksürük semptom skoru, medyan/IQR				
Gündüz	2 / (0-3)	2 / (2-3)	2 / (0-3)	**0.020**
Gece	0 / (0-1)	0,50 / (0-2)	0 / (0-1)	**0.051**
Toplam	2 / (0-4)	2,50 / (2-5)	2 / (0-4)	**0.014**
Göğüs ağrısı, n/%	15 / 10,49	5 / 7,58	10 / 12,99	0.413
Balgam, n/%	15 / 10,49	6 / 9,09	9 / 11,69	0.786

Değişkenler	Tüm hastalar (n=143)	Hiatal herni var (n=66)	Hiatal herni yok (n=77)	p
Semptom süresi, yıl, medyan/IQR	3 / (2-5)	3 / (2-4)	3 / (2-6)	0.202
Clubbing, n/%	61 / 42,66	32 / 48,48	29 / 37,66	0.236
Fizik muayene, n/%				p>0.05
Normal	27 / 18,88	11 / 16,67	16 / 20,78	
Ral	115 / 80,42	55 / 83,33	60 / 77,92	
Ronküs	2 / 1,40	-	2 / 2,60	
FVC, lt, medyan/ IQR	2,26 / (1,77-2,96)	2,26 / (1,80-2,73)	2,22 / (1,67-3,05)	0.990
FVC, %, medyan/ IQR	70 / (58,00-83,40)	70 / (59-87)	70,50 / (55,50-82,00)	0.545
FEV1, lt, medyan/ IQR	1,90 / (1,51-2,59)	1,92 / (1,57-2,44)	1,89 / (1,50-2,67)	0.866
FEV1, %, medyan/ IQR	76,50 / (61-88)	77 / (63-90)	76,50 / (58,00-86,50)	0.262
FEV1/FVC, %, medyan/ IQR	87 / (80-92)	86 / (81-92)	87 / (80-92)	0.750
DLCO, %, medyan/ IQR	49 / (38-64)	48,50 / (38-64)	50 / (38-64)	0.853
6 dakika yürüme testi, m, medyan/ IQR	390 / (310-462)	360 / (310-475)	393 / (330-450)	0.656
Test sonrası desatürasyon, n, %	26 / 52	9 / 40,91	17 / 60,71	0.254
GAP indeksi, n/%				0.675
1	86 / 60,56	38 / 57,58	48 / 63,16	
2	42 / 29,58	20 / 30,30	22 / 28,95	
3	14 / 9,86	8 / 12,12	6 / 7,89	
Charlson komorbidite indeksi, medyan/ IQR	4 / (2-5)	4 / (3-5)	3 / (2-5)	0.335
Radyolojik patern, n/%				0.084
Fibrotik HP	53 / 37,06	28 / 42,42	25 / 32,47	
Nonfibrotik HP	41 / 28,67	12 / 18,28	29 / 37,66	
OİP	25 / 17,48	13 / 19,70	12 / 15,58	
NSİP	24 / 16,78	13 / 19,70	11 /14,29	
Amfizem varlığı, n/%	35 / 24,48	17 / 25,76	18 / 23,38	0.846
Tanı yöntemi, n/%				0.616
Klinik-radyolojik	39 /28,06	16 / 25,40	23 / 30,26	
k-TBAB	16 / 11,51	9 / 14,29	7 / 9,21	
Cerrahi Biyopsi	84 / 60,43	38 / 60,32	46 / 60,53	
Tedavi yönetimi, n/%				p>0.05
İlaçsız Takip	27 / 18,88	13 / 19,70	14 / 18,18	
Metilprednisolon	115 / 80,42	52 / 78,79	63 / 81,82	
Mikofenolat mofetil	14 / 9,79	9 / 13,64	5 / 6,49	
Azatioprin	4 / 2,80	1 / 1,52	3 / 3,90	
Pirfenidon	16 / 11,19	7 / 10,61	9 / 11,69	
Nintedanib	5 / 3,50	3 / 4,55	2 / 2,60	
Proton pompa inhibitörü	119 / 83,22	56 / 84,85	63 / 81,82	
Anti-reflü tedavisi	7 / 4,90	3 / 4,55	4 / 5,19	

IQR: Çeyrekler arası aralık, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, İKH: İskemik kalp hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık, BPH: Benign prostat hiperplazisi, BDH: Bağ dokusu hastalığı, GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon testi, OİP: Olağan interstisyel pnömoni, NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni, HP: Hipersensitivite pnömonisi, k-TBAB: Kriyo transbronşiyal akciğer biyopsisi.

4.4. İPF HASTALARININ 3 YILLIK SAĞKALIM ANALİZİ

İPF hastalarının üç yıllık sağkalım analizi kapsamında demografik ve klinik özellikler karşılaştırıldığında, sağ kalan hastalar ile vefat edenler arasında yaş dağılımında anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0,201). Cinsiyet dağılımı incelendiğinde ise erkek cinsiyetin vefat grubunda anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu belirlendi (%93,10 vs. %78,82; p=0,032). Sigara içme durumu, paket-yıl öyküsü ve komorbiditeler (HT, DM, KOAH, astım, İKH, aritmi, SVH, depresyon, osteoporoz, BPH ve GÖRH) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). Nefes darlığı varlığı vefat eden grupta anlamlı olarak daha yüksekti (%93,10 vs. %75,29; p=0,007). NYHA dispne skorlamasında ileri derecede dispne skoru olan hastaların vefat grubunda anlamlı olarak daha yüksek oranlarda olduğu saptandı (skor 3 ve 4 toplamı %62,07 vs. %24,71; p<0,001). Öksürük semptomu sıklığı açısından gruplar arasında fark izlenmezken (p=0,669), öksürük semptom skorunun gece alt parametresi vefat grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,014).

Solunum fonksiyon testleri değerlendirildiğinde, vefat eden hastalarda FVC (lt) (medyan/IQR 25-75: 2,30 [1,80-2,77] vs. 2,60 [2,04-3,31]; p=0,006), FVC % (medyan/IQR 25-75: 64 [51-73] vs. 79 [67-91]; p<0,001), FEV1 (lt) (medyan/IQR 25-75: 1,90 [1,51-2,33] vs. 2,25 [1,71-2,60]; p=0,012), FEV1 % (medyan/IQR 25-75: 70 [54-82] vs. 82 [69-95]; p<0,001) ve DLCO % (medyan/IQR 25-75: 33 [26-47] vs. 55 [42-64]; p<0,001) değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. 6 dakika yürüme testi mesafesi de vefat eden grupta anlamlı olarak daha kısaydı (medyan/IQR 25-75: 340 [270-420] vs. 390 [333-455]; p=0,005). Test sonrası desatürasyon eğilimi ise anlamlılığa yakın bulundu (p=0,056). GAP indeksi incelendiğinde, daha ileri evre GAP skoruna sahip hastaların vefat grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlendi (p<0,001). Charlson komorbidite indeksi de vefat edenlerde daha yüksek bulunarak anlamlılık gösterdi (medyan/IQR 25-75: 5 [4-6] vs. 4 [3-5]; p=0,010).

Radyolojik patern açısından OİP paterninin vefat eden grupta anlamlı olarak daha sık olduğu (%79,31 vs. %60,00; p<0,001), buna karşılık olası OİP ve NSİP paternlerinin sağ kalan grupta daha yaygın olduğu saptandı. Hiatal herni varlığı ve hacmi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi (sırasıyla, p=0,304 ve p=0,117). Amfizem varlığı da anlamlı farklılık göstermedi (p=0,486). Tanı yöntemi

olarak klinik-radyolojik tanının vefat eden grupta daha sık olduğu (%75,44 vs. %50,62; p=0,008), cerrahi biyopsi oranının ise sağ kalanlarda daha yüksek olduğu gözlendi. Tedavi yönetimi analizinde, pirfenidon ve nintedanib kullanım oranlarının sağ kalan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu (sırasıyla p=0,001 ve p=0,001), ayrıca proton pompa inhibitörü kullanımının da sağ kalan grupta daha yüksek olduğu saptandı (p=0,001). Diğer tedavi ajanları açısından anlamlı fark izlenmedi (p>0,05).

Tablo 7. İPF hastalarının 3 yıllık sağkalım analizi

Değişkenler	Tüm hastalar (n=143)	Sağ kalan (n=85)	Vefat eden (n=58)	p
Yaş, medyan/ IQR	67 / (61-74)	66 / (61-73)	70 / (62-74)	0.201
Cinsiyet, n/%				**0.032**
Erkek	121 / 84,62	67 / 78,82	54 / 93,10	
Kadın	22 / 15,38	18 / 21,18	4 / 6,90	
Sigara içme durumu, n/%				0.733
Sigara hiç içmemiş	33 / 23,08	21 / 24,71	12 / 20,69	
Sigara içiyor	12 / 8,39	8 / 9,41	4 / 6,90	
İçmiş bırakmış	98 / 68,53	56 / 65,88	42 / 72,41	
Sigara paket-yıl, medyan/IQR	30 / (20-40)	30 / (20-40)	30 / (20-50)	0.537
Komorbiditeler				p>0.05
HT	49 / 34,27	28 / 32,94	21 / 36,21	
DM	35 / 24,48	23 / 27,06	12 / 20,69	
KOAH	31 / 21,68	17 / 20,00	14 / 24,14	
Astım	4 / 2,80	2 / 2,35	2 / 3,45	
İKH	47 / 32,87	23 / 27,06	24 / 41,38	
SVH	2 / 1,40	-	2 / 3,45	
Depresyon	6 / 4,20	5 / 5,88	1 / 1,72	
Osteoporoz	2 / 1,40	1 / 1,18	1 / 1,72	
BDH	8 / 5,59	5 / 5,88	3 / 5,17	
GÖRH	20 / 13,99	14 / 16,47	6 / 10,34	
Aritmi	22 / 15,38	9 / 10,59	13 / 22,41	
Toplam komorbidite sayısı, medyan/IQR	2 / (1-3)	2 / (1-2)	2 / (1-3)	0.513
Nefes darlığı, n/%	118 / 82,52	64 / 75,29	54 / 93,10	**0.007**
NYHA dispne skoru, n/%				**<0.001**
1	27 / 18,88	25 / 29,41	2 / 3,45	
2	65 / 45,45	39 / 45,88	26 / 44,83	
3	35 / 24,48	15 / 17,65	20 / 34,48	
4	16 / 11,19	6 / 7,06	10 / 17,24	
Öksürük, n/%	115 / 80,42	67 / 78,82	48 / 82,76	0.669
Öksürük semptom skoru, medyan/IQR				p>0.05
Gündüz	2 / (1-3)	2 / (1-3)	2 / (1-3)	
Gece	0 / (0-1)	1 / (0-1)	0 / (0-1)	
Toplam	2 / (1-4)	2 / (1-4)	2 / (1-4)	
Göğüs ağrısı, n/%	5 / 3,50	2 / 2,35	3 / 5,17	0.395
Balgam, n/%	27 / 18,88	12 / 14,12	15 / 25,86	0.086

Değişkenler	Tüm hastalar (n=143)	Sağ kalan (n=85)	Vefat eden (n=58)	p
Semptom süresi, yıl, medyan/IQR	2 / (1-3)	2 / (1-2)	2 / (1-3)	0.513
Clubbing, n/%	77 / 53,85	43 / 50,59	34 / 58,62	0.395
Fizik muayene, n/%				p>0.05
Normal	6 / 4,20	5 / 5,88	1 / 1,72	
Ral	136 / 95,10	80 / 94,12	56 / 96,55	
Ronküs	3 / 2,10	-	3 / 5,17	
FVC, lt, medyan/ IQR	2, 45 / (1,88-3,08)	2, 60 / (2,04-3,31)	2, 30 / (1,80-2,77)	**0.006**
FVC, %, medyan/ IQR	72 / (58,80-85,00)	79 / (67-91)	64 / (51-73)	**<0.001**
FEV1, lt, medyan/ IQR	2,11 / (1,62-2,56)	2,25 / (1,71-2,60)	1,90 / (1,51-2,33)	**0.012**
FEV1, %, medyan/ IQR	77 / (63-90)	82 / (69-95)	70 / (54-82)	**<0.001**
FEV1/FVC, %, medyan/ IQR	85 / (79-90)	85 / (79-89)	87 / (80-92)	**0.049**
DLCO, %, medyan/ IQR	45 / (31-60)	55 / (42-64)	33 / (26-47)	**<0.001**
6 dakika yürüme testi, m, medyan/ IQR	370 / (310-450)	390 / (333-455)	340 / (270-420)	**0.005**
Test sonrası desatürasyon, n, %	40 / 44,44	17 / 34,69	23 / 56,10	**0.056**
GAP indeksi, n/%				**<0.001**
1	58 / 40,56	47 / 55,29	11 / 18,97	
2	56 / 39,16	29 / 34,12	27 / 46,55	
3	29 / 20,28	9 / 10,59	20 / 34,48	
Charlson komorbidite indeksi, medyan/ IQR	4 / (3-6)	4 / (3-5)	5 / (4-6)	**0.010**
Radyolojik patern, n/%				**<0.001**
OİP	97 / 67,89	51 / 60,00	46 / 79,31	
Olası OİP	36 / 25,17	30 / 35,29	6 / 10,34	
NSİP	3 / 2,10	-	3 / 5,17	
Belirsiz	7 / 4,90	4 / 4,71	3 / 5,17	
Amfizem varlığı, n/%	56 / 39,16	31 / 36,47	25 / 43,10	0.486
Hiatal herni varlığı, n/%	59 / 39,16	32 / 37,65	27 / 46,55	0.304
Hiatal herni hacmi, medyan/IQR	7,55 / (6,00-10,00)	8 / (6,50-13,10)	6,70 / (5,70-9,90)	0.117
Tanı yöntemi, n/%				**0.008**
Klinik-radyolojik	84 / 60,87	41 / 50,62	43 / 75,44	
TBB	1 / 0,72	1 / 1,23	-	
k-TBAB	3 / 2,17	3 / 3,70	-	
Cerrahi Biyopsi	50 / 36,23	36 / 44,44	14 / 24,56	
Tedavi yönetimi, n/%				p>0.05
İlaçsız Takip	16 / 11,19	10 / 11,76	6 / 10,34	
Metilprednisolon	14 / 9,79	7 / 8,24	7 / 12,07	
Mikofenolat mofetil	2 / 1,40	1 / 1,18	1 / 1,72	
Pirfenidon	89 / 62,24	52 / 61,18	37 / 63,79	
Nintedanib	33 / 23,08	20 / 23,53	13 / 22,41	
Anti-reflü tedavisi	23 / 16,08	18 / 21,18	5 / 8,62	
Proton pompa inhibitörü	61 / 42,66	46 / 54,12	15 / 25,86	**0.001**

IQR: Çeyrekler arası aralık, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, İKH: İskemik kalp hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık, BPH: Benign prostat hiperplazisi, BDH: Bağ dokusu hastalığı, GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon testi, OİP: Olağan interstisyel pnömoni, NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni, TBB: Transbronşiyal biyopsi, k-TBAB: Kriyo transbronşiyal akciğer biyopsisi.

İPF hastalarının 3 yıllık sürviye göre Univariate Cox Regresyon analizi

İPF tanılı hastaların 3 yıllık sağkalım ile ilişkili faktörler Univariate Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Analiz sonuçlarına göre erkek cinsiyet (HR: 2.86, %95 GA: 1.03–7.89, p=0.043) sağkalım üzerinde anlamlı bir risk faktörü olarak belirlendi. Komorbiditelerden İKH (HR: 1.77, %95 GA: 1.05–2.99, p=0.032) ve aritmi (HR: 1.97, %95 GA: 1.06–3.68, p=0.031) varlığı sağkalım süresini anlamlı olarak azaltmaktaydı. Nefes darlığı (HR: 3.56, %95 GA: 1.29–9.85, p=0.014) ve NYHA dispne skorunun artışı (HR: 1.86, %95 GA: 1.41–2.45, p<0.001) mortalite riskinde belirgin artış ile ilişkiliydi.

Solunum fonksiyon parametrelerinden FVC (%, HR: 0.56, %95 GA: 0.40–0.81, p=0.002), FEV1 (%, HR: 0.97, %95 GA: 0.95–0.98, p<0.001) ve DLCO (%, HR: 0.95, %95 GA: 0.93–0.97, p<0.001) değerlerinde her bir birimlik artış sağkalımda anlamlı iyileşme ile ilişkili bulundu. Ayrıca 6 DYM (HR: 0.99, %95 GA: 0.99–0.99, p=0.001) sağkalım ile pozitif yönde ilişkiliydi. Test sonrası desatürasyon (HR: 1.98, %95 GA: 1.07–3.68, p=0.029) mortalite riskini artıran bir faktör olarak öne çıktı. Charlson komorbidite indeksi (HR: 1.21, %95 GA: 1.05–1.40, p=0.006) ve GAP skoru (puan olarak HR: 1.53, %95 GA: 1.31–1.78, p<0.001) daha yüksek mortalite riski ile anlamlı şekilde ilişkili bulundu. GAP indeksi alt gruplarına göre değerlendirildiğinde, GAP evresi 3 olmak (HR: 2.46, %95 GA: 1.74–3.47, p<0.001) sağkalım üzerinde belirgin olumsuz etki göstermekteydi.

Fizik muayenede ronküs varlığı (HR: 5.14, %95 GA: 1.59–16.54, p=0.006) mortalite riskini anlamlı şekilde artırıyordu. Tanı yöntemi açısından cerrahi biyopsi uygulananlarda mortalite riski anlamlı olarak yüksekti (HR: 2.04, %95 GA: 1.21–3.43, p=0.007). Tedavi yönetimi içinde PPİ kullanımı (HR: 0.38, %95 GA: 0.21–0.69, p=0.001) daha düşük mortalite riski ile ilişkili olarak saptandı. Diğer ilaç grupları veya HH varlığı mortalite üzerinde anlamlı bir etki göstermedi (p>0.05).

Tablo 8. İPF hastalarının 3 yıllık sürviye göre Univariate Cox Regresyon Analizi

Değişkenler	**HR**	**CI**	**p**
Yaş	1.01	(0.98 - 1.04)	0.217
Cinsiyet Erkek	2.85	(1.03 - 7.89)	**0.043**
Sigara içme durumu	0.99	(0.61 - 1.60)	0.986
Sigara paket-yıl	1.00	(0.99 - 1.02)	0.223
Komorbiditeler			
HT	1.18	(0.69 - 2.01)	0.540
DM	0.77	(0.40 - 1.45)	0.420
KOAH	1.16	(0.63 - 2.11)	0.628
Astım	1.48	(0.36 - 6.09)	0.581
İKH	1.77	(1.05 - 2.99)	**0.032**
Aritmi	1.97	(1.06 - 3.67)	**0.031**
SVH	3.09	(0.75 - 12.74)	0.118
Depresyon	0.35	(0.04 - 2.55)	0.303
Osteoporoz	1.92	(0.26 - 13.88)	0.517
BDH	0.87	(0.27 - 2.78)	0.818
GÖRH	0.62	(0.27 - 1.46)	0.282
Toplam komorbidite sayısı	1.09	(0.92 - 1.30)	0.289
Nefes darlığı	3.56	(1.29 - 9.85)	**0.014**
NYHA dispne skoru	1.86	(1.41 - 2.45)	**0.000**
Öksürük	1.26	(0.63 - 2.49)	0.506
Öksürük semptom skoru			
Gündüz	0.91	(0.74 - 1.11)	0.376
Gece	0.88	(0.67 - 1.15)	0.361
Toplam	0.94	(0.83 - 1.07)	0.384
Göğüs ağrısı	1.85	(0.58 - 5.94)	0.297
Balgam	1.75	(0.97 - 3.16)	0.060
Semptom süresi, yıl	1.03	(0.96 - 1.10)	0.316
Clubbing	1.25	(0.74 - 2.11)	0.392
Fizik muayene			
Normal	0.32	(0.04 - 2.32)	0.261
Ral	1.76	(0.43 - 7.25)	0.428
Ronküs	5.14	(1.59 - 16.54)	**0.006**
FVC, %	0.56	(0.40 - 0.80)	**0.002**
FEV1, %	0.96	(0.95 - 0.98)	**0.000**
DLCO, %	0.95	(0.93 - 0.97)	**0.000**
6 dakika yürüme testi	0.99	(0.99 - 0.99)	**0.001**
Test sonrası desatürasyon	1.98	(1.07 - 3.68)	**0.029**
GAP puan	1.53	(1.31 - 1.78)	**0.000**

Değişkenler	HR	CI	p
GAP indeksi	2.46	(1.74 - 3.47)	**0.000**
Charlson komorbidite indeksi	1.21	(1.05 - 1.40)	**0.006**
Radyolojik patern	0.84	(0.56 - 1.25)	0.400
Amfizem varlığı	1.19	(0.70 - 2.00)	0.508
Hiatal herni varlığı	1.33	(0.79 - 2.23)	0.275
Hiatal herni hacmi	0.94	(0.87 - 1.02)	0.166
Tanı yöntemi	2.04	(1.21 - 3.43)	**0.007**
Tedavi yönetimi	0.41	(0.16 - 1.03)	**0.059**
İlaçsız Takip	0.97	(0.41 - 2.26)	0.949
Metilprednisolon	1.33	(0.60 - 2.93)	0.476
Mikofenolat mofetil	1.52	(0.21 - 11.02)	0.676
Pirfenidon	1.05	(0.61 - 1.80)	0.839
Nintedanib	0.95	(0.51 - 1.77)	0.887
Reflü tedavisi	0.41	(0.16 - 1.03)	**0.059**
Proton pompa inhibitörü	0.38	(0.21 - 0.69)	**0.001**

HR (Hazard Ratio)**:** Tehlike oranı, CI (Confidence Interval)**:** Güven aralığı, IQR: Çeyrekler arası aralık, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, İKH: İskemik kalp hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık, BPH: Benign prostat hiperplazisi, BDH: Bağ dokusu hastalığı, GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon testi, OİP: Olağan interstisyel pnömoni, NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni, TBB: Transbronşiyal biyopsi, k-TBAB: Kriyo transbronşiyal akciğer biyopsisi.

Model 1: İPF hastalarının Multivariate Cox Regresyonu Analizi

Multivariate Cox regresyon analizinde, potansiyel karıştırıcı değişkenler kontrol edildikten sonra FVC (%), DLCO (%) ve PPİ kullanımı sağkalım üzerinde anlamlı etkiler göstermiştir. FVC (%); her bir birimlik artışta ölüm riski %73 azalmaktadır (HR=0,27; %95 GA=0,08–0,96; p=0,043). DLCO (%); difüzyon kapasitesi de önemli bir prediktör olarak saptanmıştır (HR=0,97; %95 GA=0,95–0,99; p=0,007). Daha yüksek DLCO değerleri mortalite riskinde azalma ile ilişkilidir ve gaz değişimindeki bütünlüğün İPF prognozunda kritik rolünü yansıtır. Proton pompa inhibitörü kullanımı; PPİ kullanan hastalarda ölüm riski anlamlı derecede daha düşüktür (HR=0,45; %95 GA=0,21–0,96; p=0,039). Bu bulgu, gastroözofageal reflünün kontrolünün İPF prognozunu iyileştirebileceğini düşündürmektedir. Buna karşın yaş (p=0,764), 6 dakika yürüme mesafesi (p=0,751), Charlson komorbidite indeksi (p=0,179), HH varlığı (p=0,626), cinsiyet (erkek, p=0,191) ve reflü tedavisi

(p=0,741) çok değişkenli modelde sağkalım üzerinde bağımsız olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak bu model, İPF hastalarında özellikle FVC, DLCO ve PPI kullanımı gibi klinik parametrelerin sağkalım öngörüsünde kritik rol oynadığını göstermektedir.

Tablo 9. Model-1: İPF hastalarının Multivariate Cox Regresyon Analizi

Değişkenler	**HR**	**CI**	**p**
Yaş	0.99	(0.94 - 1.03)	0.764
FVC, %	0.27	(0.07 - 0.95)	**0.043**
DLCO, %	0.96	(0.94 - 0.99)	**0.007**
6 DYT, m	0.99	(0.99 - 1.00)	0.751
Charlson komorbidite indeksi	1.11	(0.94 - 1.31)	0.179
Hiatal herni varlığı	1.16	(0.63 - 2.15)	0.626
Cinsiyet, Erkek	2.64	(0.61 - 11.43)	0.191
Proton pompa inhibitörü	0.44	(0.21 - 0.96)	**0.039**
Reflü tedavisi	1.23	(0.35 - 4.31)	0.741

HR (Hazard Ratio)**:** Tehlike oranı, CI (Confidence Interval)**:** Güven aralığı, FVC: Zorlu vital kapasite, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon testi, 6 DYT: Altı dakika yürüme testi.

Model 2. İPF hastalarının Multivariate Cox Regresyonu Analizi

Model 2 çok değişkenli Cox regresyon analizinde, İPF tanılı hastalarda mortalite riskini öngören bağımsız değişkenler değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre FVC (%), DLCO (%) ve PPİ kullanımı sağkalım üzerinde anlamlı etkili bulunmuştur. Sonuç olarak, bu modelde FVC, DLCO ve PPİ kullanımı, İPF hastalarında sağkalım için bağımsız prediktörler olarak öne çıkmaktadır.

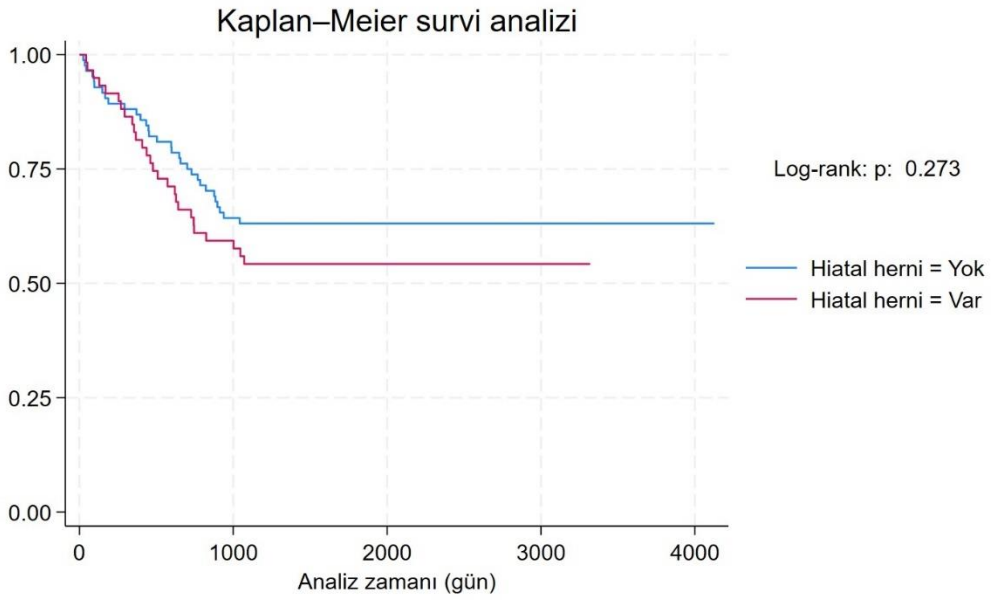
Tablo 10. Model 2: İPF hastalarının multivariate Cox Regresyon analizi

Değişkenler	**HR**	**CI**	**p**
FVC, %	0.22	(0.06 - 0.73)	**0.014**
DLCO, %	0.96	(0.94 - 0.98)	**0.001**
Proton pompa inhibitörü	0.44	(0.23 - 0.84)	**0.013**

HR (Hazard Ratio)**:** Tehlike oranı, CI (Confidence Interval)**:** Güven aralığı, FVC: Zorlu vital kapasite, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon testi

Kaplan–Meier Sağkalım Analizi

Kaplan–Meier sağkalım eğrileri, İPF hastalarında HH varlığına göre sağkalım farkını değerlendirmek amacıyla oluşturulmuştur. Analiz sonucunda, HH olan hastaların sağkalım eğrisinin, HH olmayanlara kıyasla daha erken ve daha dik bir düşüş gösterdiği gözlenmiştir. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Log-rank testi, p=0.273). Bu bulgu, HH varlığının sağkalım üzerinde potansiyel bir etkisi olabileceğini düşündürse de, mevcut veriler bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığını göstermektedir. Daha güçlü bir kanıt elde edilebilmesi için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



Şekil 5. İPF tanılı hastalarda hiatal herni varlığına göre sağkalım eğrileri (Kaplan–Meier analizi).

4.5. FHP HASTALARININ 3 YILLIK SAĞKALIM ANALİZİ

Fibrotik HP hastalarının üç yıllık sağkalım analizinde sağ kalan (n=90) ve yaşamını kaybeden (n=53) olmak üzere iki gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da yaş dağılımı benzer bulunmuş olup, medyan yaş sağ kalan grupta 62 (IQR 25-75: 56–68), vefat eden grupta ise 63 (IQR 25-75: 56–68) idi (p=0.637). Cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken (p=0.113), erkek cinsiyet oranı vefat eden grupta (%67,9) daha yüksekti. Sigara içme durumunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.250). Paket-yıl öyküsü de benzerdi (p=0.986). Komorbid hastalıklar genel olarak benzer sıklıkta olup, DM varlığı vefat eden grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu (%33,96 vs. %17,78; p=0.041). Clubbing varlığı da vefat eden grupta anlamlı olarak fazlaydı (%54,72 vs. %35,56; p=0.035). Fizik muayenede rallerin varlığı (p=0.028) ve normal muayene bulgularının azlığı (p=0.008), kötü prognoz ile ilişkili bulundu. Fonksiyonel değerlendirmede, FVC, FVC yüzdesi ve FEV1 yüzdesi vefat eden grupta anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla p=0.029, p=0.002 ve p=0.007). Altı DYM de vefat eden grupta daha kısaydı (p=0.016). GAP indeksi değerlendirmesinde, vefat eden hastaların daha yüksek evrelere sahip olduğu gözlendi (p=0.006). Charlson komorbidite indeksi de bu grupta anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.035). Radyolojik olarak fibrotik HP, nonfibrotik HP, OİP ve NSİP paternleri gruplar arasında benzer dağılmıştı (p=0.850). Amfizem ve HH varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak HH varlığı her iki grupta da yüksek oranlardaydı (sağ kalanlarda %43,33, vefat edenlerde %50,94; p=0.391). Tanı yöntemi olarak klinik-radyolojik değerlendirme, kriyobiyopsi ve cerrahi biyopsi oranları gruplar arasında benzerdi. Tedavi seçenekleri açısından bakıldığında, metilprednisolon kullanımı her iki grupta da yüksekti. Ancak pirfenidon (p=0.002), MMF (p=0.039) ve PPİ (p=0.006) kullanımı vefat eden grupta daha sık gözlendi. İlaçsız takip ise sağ kalan grupta daha yaygındı (p=0.028).

Tablo 11. FHP hastalarının 3 yıllık sürviye göre kıyaslanması

Değişkenler	Tüm hastalar (n=143)	Sağ kalan (n=90)	Vefat eden (n=53)	p
Yaş, medyan/ IQR	62 / (56-68)	62 / (56-68)	63 / (56-68)	0.637
Cinsiyet, n/%				0.113
Erkek	84 / 58,74	48 / 53,33	36 / 67,92	
Kadın	59 / 41,26	42 / 46,67	17 / 32,08	
Sigara içme durumu, n/%				0.250
Sigara hiç içmemiş	56 / 39,16	39 / 43,33	17 / 32,08	
Sigara içiyor	11 / 7,69	8 / 8,89	3 / 5,66	
İçmiş bırakmış	76 / 53,15	43 / 47,78	33 / 62,26	
Sigara paket-yıl, medyan/IQR	25 / (20-40)	25 / (20-40)	27,50 / (17,50-40,00)	0.986
Komorbiditeler				p>0.05
HT	49 / 34,27	29 / 32,22	20 / 37,74	
KOAH	11 / 7,69	5 / 5,56	6 / 11,32	
Astım	20 / 13,99	11 / 12,22	9 / 16,98	
İKH	36 / 25,17	22 / 24,44	14 / 26,42	
Aritmi	19 / 13,29	9 / 10,00	10 / 18,87	
SVH	2 / 1,40	1 / 1,11	1 / 1,89	
Depresyon	5 / 3,50	2 / 2,22	3 / 5,66	
Osteoporoz	2 / 1,40	2 / 2,22	-	
BDH	1 / 0,70	1 / 1,11	-	
GÖRH	17 / 11,89	9 / 10,00	8 / 15,09	
DM	34 / 23,78	16 / 17,78	18 / 33,96	**0.041**
Nefes darlığı, n/%	111 / 77,62	66 / 73,33	45 / 84,91	0.146
NYHA dispne skoru, n/%				0.088
1	37 (25,87)	28 (31,11)	9 (16,98)	
2	81 (56,64)	50 (55,56)	31 (58,49)	
3	18 (12,59)	10 (11,11)	8 (15,09)	
4	7 (4,90)	2 (2,22)	5 (9,43)	
Öksürük, n/%	103 / 72,03	62 / 68,89	41 / 77,36	0.337
Öksürük semptom skoru, medyan/IQR				p>0.05
Gündüz	2 (0-3)	2 (0-3)	2 (1-3)	
Gece	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	
Toplam	2 (0-4)	2 (0-4)	2 (1-4)	
Göğüs ağrısı, n/%	15 (10,49)	8 (8,89)	7 (13,21)	0.414
Balgam, n/%	15 (10,49)	9 (10,00)	6 (11,32)	0.785
Semptom süresi, yıl, medyan/IQR	3 (2-5)	2 (1-5)	3 (2-5)	0.280
Clubbing, n/%	61 (42,66)	32 (35,56)	29 (54,72)	**0.035**
Fizik muayene, n/%				
Normal	27 (18,88)	23 (25,56)	4 (7,55)	**0.008**
Ral	115 (80,42)	67 (74,44)	48 (90,57)	**0.028**
Ronküs	2 (1,40)	0 (0,00)	2 (3,77)	0.136
FVC, lt, medyan/ IQR	2.26 (1,77-2,96)	2.34 (1,90-3,04)	1.94 (1,55-2,94)	**0.029**
FVC, %, medyan/ IQR	70.00 (58,00-83,40)	75.50 (62,00-87,00)	65.00 (49,50-77,50)	**0.002**
FEV1, lt, medyan/ IQR	1.90 (1,51-2,59)	1.96 (1,62-2,62)	1.68 (1,39-2,42)	**0.051**
FEV1, %, medyan/ IQR	76.50 (61,00-88,00)	82.00 (62,00-90,00)	68.50 (57,50-80,00)	**0.007**
FEV1/FVC, %, medyan/ IQR	87.00 (80,00-92,00)	86.00 (80,00-91,00)	88.00 (80,00-94,00)	0.171
DLCO, %, medyan/ IQR	49.00 (38,00-64,00)	51.50 (41,00-65,00)	43.00 (33,00-64,00)	0.122

Değişkenler	Tüm hastalar (n=143)	Sağ kalan (n=90)	Vefat eden (n=53)	p
6 dakika yürüme testi, m, medyan/ IQR	390.00 (310-462)	402.50 (360-480)	346.00 (265-435)	**0.016**
Test sonrası desatürasyon, n, %	26 (52,00)	11 (42,31)	15 (62,50)	0.171
GAP indeksi, n/%				**0.006**
1	86 (60,56)	62 (68,89)	24 (46,15)	
2	42 (29,58)	24 (26,67)	18 (34,62)	
3	14 (9,86)	4 (4,44)	10 (19,23)	
Charlson komorbidite indeksi, medyan/ IQR	4.00 (2,00-5,00)	3.00 (2,00-5,00)	4.00 (3,00-6,00)	**0.035**
Radyolojik patern, n/%				0.850
Fibrotik HP	53 (37,06)	33 (36,67)	20 (37,74)	
Nonfibrotik HP	41 (28,67)	27 (30,00)	14 (26,42)	
OİP	25 (17,48)	14 (15,56)	11 (20,75)	
NSİP	24 (16,78)	16 (17,78)	8 (15,09)	
Amfizem varlığı, n/%	35 (24,48)	21 (23,33)	14 (26,42)	0.691
Hiatal herni varlığı, n/%	66 (46,15)	39 (43,33)	27 (50,94)	0.391
Hiatal herni hacmi, medyan/IQR	8.60 (5,10-13,40)	9.20 (5,10-13,40)	8.20 (4,80-16,10)	0.901
Tanı yöntemi, n/%				0.188
Klinik-radyolojik	39 (28,06)	20 (22,73)	19 (37,25)	
k-TBAB	16 (11,51)	11 (12,50)	5 (9,80)	
Cerrahi Biyopsi	84 (60,43)	57 (64,77)	27 (52,94)	
Tedavi yönetimi, n/%				
İlaçsız Takip	27 (18,88)	22 (24,44)	5 (9,43)	**0.028**
Metilprednisolon	115 (80,42)	68 (75,56)	47 (88,68)	0.080
Mikofenolat mofetil	14 (9,79)	5 (5,56)	9 (16,98)	**0.039**
Azatioprin	4 (2,80)	3 (3,33)	1 (1,89)	1.000
Pirfenidon	16 (11,19)	4 (4,44)	12 (22,64)	**0.002**
Nintedanib	5 (3,50)	4 (4,44)	1 (1,89)	0.651
Proton pompa inhibitörü	119 (83,22)	69 (76,67)	50 (94,34)	**0.006**
Anti-reflü tedavisi	7 (4,90)	4 (4,44)	3 (5,66)	0.710

IQR: Çeyrekler arası aralık, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, İKH: İskemik kalp hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık, BPH: Benign prostat hiperplazisi, BDH: Bağ dokusu hastalığı, GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon testi, HP: Hipersensivite pnömonisi, OİP: Olağan interstisyel pnömoni, NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni, k-TBAB: Kriyo transbronşiyal akciğer biyopsisi.

FHP hastalarının 3 yıllık sürviye göre Univariate Cox Regresyon Analizi

FHP tanılı hastalar için yapılan Univariate Cox regresyon analizinde klinik, radyolojik ve tedaviye ilişkin değişkenlerin 3 yıllık sağkalım üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Yaş (HR=1.01; %95 GA: 0.98–1.04; p=0.261) ve cinsiyet (HR=1.49; %95 GA: 0.83–2.65; p=0.179) gibi temel demografik faktörler sağkalım üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir. Komorbiditeler arasında HT, DM, KOAH, astım, İKH, aritmi, SVH, depresyon ve GÖRH varlığı ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0.05). Charlson komorbidite

indeksi ise anlamlı bulunmuştur (HR=1.21; %95 GA: 1.04–1.40; p=0.011) ve artışı mortalite riskini yükseltmektedir. NYHA dispne skoru anlamlı bir prognostik faktör olarak öne çıkmıştır (HR=1.69; %95 GA: 1.20–2.37; p=0.002), artan dispne şiddeti daha yüksek mortalite riski ile ilişkilidir. Toplam komorbidite sayısı (HR: 1.29; %95 CI: 1.09–1.54; p=0.003) ve GAP puanı (HR: 1.37; %95 CI: 1.15–1.61; p<0.001) mortalite ile pozitif ilişki gösterdi. GAP indeksi ≥3 olan hastalarda mortalite riski anlamlı olarak yüksekti (HR: 2.11; %95 CI: 1.45–3.06; p<0.001). Fizik muayene bulguları arasında ral (HR: 2.73, %95 CI: 1.08–6.86; p=0.032), ronküs (HR: 10.05, %95 CI: 2.34–43.11; p=0.002) ve clubbing (HR: 1.88, %95 CI: 1.09–3.24; p=0.021) varlığı mortalite açısından anlamlı prediktörler olarak saptanmıştır. Solunum fonksiyon testleri parametrelerinden FVC% (HR=0.98; %95 GA: 0.96–0.99; p=0.001), FEV1% (HR=0.98; %95 GA: 0.96–0.99; p=0.005) ve DLCO% (HR=0.98; %95 GA: 0.96–0.99; p=0.026) düşük değerleri daha kötü sağkalımla anlamlı şekilde ilişkilidir. 6 dakika yürüme testi mesafesi de anlamlı bulunmuştur (HR=0.99; %95 GA: 0.99–1.00; p=0.001), daha kısa yürüme mesafesi mortalite riskini artırmaktadır. Tedavi yönetimi açısından, prednizolon (HR=2.35; %95 GA: 1.00–5.51; p=0.048), mikofenolat mofetil (HR=2.71; %95 GA: 1.32–5.58; p=0.007) ve pirfenidon (HR=3.45; %95 GA: 1.86–6.59; p<0.001) kullanımı anlamlı olarak artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. İlaçsız takip ise sağkalım açısından koruyucu görünmüş ve anlamlı bir fark göstermiştir (HR=0.36; %95 GA: 0.14–0.91; p=0.032). Proton pompa inhibitörü kullanımı ise artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (HR=4.26; %95 GA: 1.33–13.67; p=0.015). Bu bulgular, tedavi seçiminde olası endikasyon biasını ve ağır hastalara daha agresif tedavi verilmesini de yansıtmaktadır. Hiatal herni varlığı (HR: 1.28, %95 CI: 0.75–2.20; p=0.36) ve HH hacmi (HR: 1.00, %95 CI: 0.99–1.01; p=0.25) sağkalım üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir. Benzer şekilde, amfizem varlığı, radyolojik patern, sigara içme durumu ve test sonrası desatürasyon da anlamlı prediktörler olarak saptanmamıştır.

FHP hastalarında 3 yıllık sağkalımı etkileyen bağımsız faktörler arasında komorbidite yükü, dispne şiddeti (NYHA skoru), GAP indeksi ve puanı, fizik muayene bulguları (ral, ronküs, clubbing), düşük FVC, FEV1, DLCO değerleri ve kısalmış 6 DYM öne çıkmıştır. Tedavi açısından, bazı immünsüpresif ilaçlar ve PPİ kullanımı

mortalite riskini artıran faktörler olarak belirlenmiştir. Buna karşılık HH varlığı ve hacmi sağkalım üzerinde anlamlı bir etkiye sahip bulunmamıştır.

Tablo 12. FHP hastalarının Univariate Cox Regresyon Analizi

Değişkenler	**HR**	**CI**	**p**
Yaş	1.01	(0.98 - 1.04)	0.261
Cinsiyet Erkek	1.48	(0.83 - 2.64)	0.179
Sigara içme durumu	1.13	(0.73 - 1.74)	0.571
Sigara paket-yıl	0.99	(0.97 - 1.015505)	0.670
Komorbiditeler			
HT	1.27	(0.72 - 2.21)	0.397
DM	1.87	(1.06 - 3.31)	**0.030**
KOAH	1.96	(0.83 - 4.60)	0.120
Astım	1.15	(0.56 - 2.35)	0.702
İKH	1.12	(0.60 - 2.06)	0.715
Aritmi	1.66	(0.83 - 3.30)	0.149
SVH	1.86	(0.25 - 13.52)	0.536
Depresyon	1.97	(0.61 - 6.34)	0.252
GÖRH	1.49	(0.70 - 3.16)	0.298
Toplam komorbidite sayısı	1.29	(1.09 - 1.53)	**0.003**
Nefes darlığı	1.79	(0.84 - 3.80)	0.128
NYHA dispne skoru	1.69	(1.20 - 2.37)	**0.002**
Öksürük	1.39	(0.73 - 2.65)	0.311
Öksürük semptom skoru			
Gündüz	1.00	(0.82 - 1.22)	0.985
Gece	0.89	(0.65 - 1.21)	0.480
Toplam	0.98	(0.86 - 1.11)	0.768
Göğüs ağrısı	1.26	(0.57 - 2.80)	0.559
Balgam	1.03	(0.44 - 2.41)	0.945
Semptom süresi, yıl	0.98	(0.92 - 1.04)	0.616
Clubbing	1.88	(1.09 - 3.24)	**0.021**
Fizik muayene			
Normal	0.28	(0.10 - 0.79)	**0.017**
Ral	2.73	(1.08 - 6.86)	**0.032**
Ronküs	10.05	(2.34 - 43.11)	**0.002**
FVC, %	0.97	(0.96 - 0.98)	**0.001**
FEV1, %	0.98	(0.96 - 0.99)	**0.005**
DLCO, %	0.98	(0.96 - 0.99)	**0.026**
6 dakika yürüme testi	0.99	(0.99 - 0.99)	**0.001**
Test sonrası desatürasyon	1.97	(0.86 - 4.51)	0.108
GAP puan	1.36	(1.15 - 1.61)	**0.000**
GAP indeksi	2.11	(1.45 - 3.06)	**0.000**
Charlson komorbidite indeksi	1.20	(1.04 - 1.39)	**0.011**
Radyolojik patern	0.88	(0.68 - 1.13)	0.344
Amfizem varlığı	1.06	(0.57 - 1.96)	0.837

Değişkenler	HR	CI	p
Hiatal herni varlığı	1.28	(0.75 - 2.20)	0.360
Hiatal herni hacmi	1.00	(0.99 - 1.01)	0.252
Tanı yöntemi	1.56	(0.97 - 2.49)	0.061
Tedavi yönetimi			
İlaçsız Takip	0.36	(0.14 - 0.91)	**0.032**
Metilprednisolon	2.35	(1.00 - 5.51)	**0.048**
Mikofenolat mofetil	2.71	(1.32 - 5.58)	**0.007**
Azatioprin	0.57	(0.07 - 4.15)	0.582
Pirfenidon	3.45	(1.80 - 6.58)	**0.000**
Nintedanib	0.43	(0.06 - 3.16)	0.413
Anti-reflü tedavisi	1.22	(0.38 - 3.94)	0.729
Proton pompa inhibitörü	4.26	(1.32 - 13.67)	**0.015**

HR (Hazard Ratio)**:** Tehlike oranı, CI (Confidence Interval)**:** Güven aralığı, IQR: Çeyrekler arası aralık, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, İKH: İskemik kalp hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık, BPH: Benign prostat hiperplazisi, BDH: Bağ dokusu hastalığı, GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon testi, HP: Hipersensivite pnömonisi, OİP: Olağan interstisyel pnömoni, NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni, TBB: Transbronşiyal biyopsi, k-TBAB: Kriyo transbronşiyal akciğer biyopsisi.

Model 1: FHP hastalarının Multivariate Cox Regresyon Analizi

FHP tanılı hastalarda yapılan multivariate cox regresyon analizinde 3 yıllık sağkalım üzerine etkili bağımsız prediktörler değerlendirildi. Modelde yaş, cinsiyet, FVC (%), DLCO (%), 6 DYT, Charlson komorbidite indeksi, HH varlığı, toplam komorbidite sayısı, nefes darlığı, NYHA skoru ve clubbing değişkenleri yer aldı.

Analiz sonuçlarına göre erkek cinsiyet, mortalite riskini bağımsız ve anlamlı düzeyde artıran bir faktör olarak saptandı (HR: 3.72, %95 CI: 1.39–9.98; p=0.009). Fonksiyonel parametrelerden 6 DYT anlamlı bir prognostik belirteç olarak öne çıkmış ve yürüme mesafesindeki her bir birim artışın sağkalım üzerinde koruyucu etkisi olduğu görülmüştür (HR: 0.99, %95 CI: 0.99–0.99, p=0.013). Bunun dışında, yaş (HR: 0.97, p=0.356), FVC (HR: 0.99, p=0.463) ve DLCO (HR: 1.00, p=0.913) gibi diğer solunum fonksiyon parametreleri, sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermemiştir. Benzer şekilde Charlson komorbidite indeksi (HR: 1.23, p=0.081), hiatal herni varlığı (HR: 1.67, p=0.068), toplam komorbidite sayısı (HR: 0.98, p=0.865), nefes darlığı varlığı (HR: 0.74, p=0.660) ve clubbing (HR: 1.24, p=0.469) değişkenleri de istatistiksel anlamlılık eşiğinin altında kalmıştır. NYHA fonksiyonel sınıflaması mortalite ile ilişkili görünmekle birlikte, NYHA skorları açısından istatistiksel anlamlılık sağlanamamıştır (p>0.05). NYHA skorunun

artmasıyla risk oranlarının da arttığı gözlemlenmiştir (NYHA-2: HR: 2.24, NYHA-3: HR: 2.17, NYHA-4: HR: 2.37), ancak geniş güven aralıkları nedeniyle sonuçlar belirsizliğini korumaktadır.

Tablo 13. Model 1: FHP hastalarının Multivariate Cox Regresyon Analizi

Değişkenler	**HR**	**CI**	**p**
Yaş	0.97	(0.93 - 1.02)	0.356
Cinsiyet, Erkek	3.72	(1.38 - 9.98)	**0.009**
FVC, %	0.99	(0.97 - 1.01)	0.463
DLCO, %	1.00	(0.98 - 1.02)	0.913
6 DYT, m	0.99	(0.99 - 0.99)	**0.013**
Charlson komorbidite indeksi	1.22	(0.97 - 1.54)	0.081
Hiatal herni varlığı	1.67	(0.96 - 2.92)	0.068
Toplam komorbidite sayısı	0.98	(0.80 - 1.19)	0.865
Nefes darlığı	0.73	(0.18 - 2.88)	0.660
NYHA skoru			
2	2.24	(0.49 - 10.15)	0.292
3	2.17	(0.43 - 10.77)	0.342
4	2.37	(0.46 - 12.15)	0.301
Clubbing	1.23	(0.69 - 2.19)	0.469

HR (Hazard Ratio)**:** Tehlike oranı, CI (Confidence Interval)**:** Güven aralığı, FVC: Zorlu vital kapasite, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon testi, 6 DYT: Altı dakika yürüme testi.

Model 2. FHP hastalarının Multivariate Cox Regresyon Analizi

Fibrotik HP tanılı hastalarda yapılan Model 2 multivariate cox regresyon analizinde 3 yıllık sağkalım üzerine etkili bağımsız faktörler değerlendirildi. Modele cinsiyet (erkek) ve 6 DYT dahil edildi.

Analiz sonuçlarına göre erkek cinsiyet, mortalite riskini bağımsız olarak anlamlı düzeyde artıran bir faktör olarak saptandı (HR: 4.23, %95 CI: 1.84–9.73; p=0.001). Erkek hastalarda mortalite riskinin kadın hastalara göre yaklaşık dört kat daha fazla olduğu görüldü. Altı DYT mesafesi ise sağkalım üzerinde koruyucu bir etkiye sahipti. 6 DYT mesafesi arttıkça mortalite riskinde anlamlı bir azalma izlendi (HR: 0.99, %95 CI: 0.99–0.99; p<0.001). Bu bulgu, egzersiz kapasitesinin hastalık şiddetini ve prognozu önemli ölçüde yansıttığını göstermektedir. Sonuç olarak, bu modelde erkek cinsiyetinin kötü prognoz ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğu

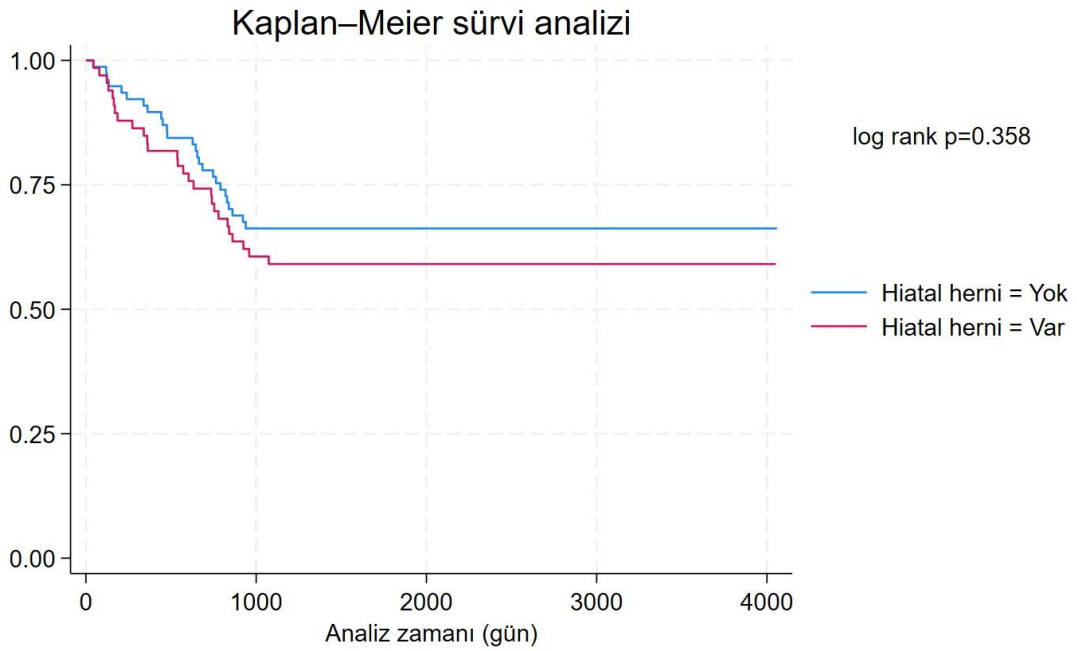
ve 6 DYM ise sağkalımı öngörmede güçlü bir bağımsız belirteç olduğu ortaya konmuştur.

Tablo 14. Model 2: FHP hastalarının Multivariate Cox Regresyon Analizi

Değişkenler	**HR**	**CI**	**p**
Cinsiyet, Erkek	4.23	(1.84 - 9.73)	**0.001**
6 DYT, m	0.99	(0.99 - 0.99)	**0.000**

Kaplan–Meier Sağkalım Analizi

Hiatal herni varlığına göre FHP hastalarının genel sağkalımını karşılaştırmak amacıyla Kaplan–Meier sağkalım eğrileri oluşturulmuştur. Hiatal herni bulunan hastalarda sağkalım oranlarının zaman içerisinde daha düşük olduğu gözlemlenmiş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (log-rank testi, p = 0.358). Bu sonuç, hiatal herni varlığının FHP hastalarında sağkalımı bağımsız olarak etkileyen bir belirleyici olmayabileceğini düşündürmektedir. Ancak, hiatal herninin prognostik etkisini daha net değerlendirebilmek için daha büyük hasta gruplarıyla yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



Şekil 6. FHP tanılı hastalarda hiatal herni varlığına göre sağkalım eğrileri (Kaplan–Meier analizi).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hem İPF hem de FHP tanılı interstisyel akciğer hastalarında hiatal herni prevalansı ile bu anatomik değişikliğin klinik, fonksiyonel ve prognostik etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hiatal herni varlığı tüm grupta %43,7 oranında saptanmış olup, en sık Tip 1 (%80) ve Tip 3 (%20) tipleri izlenmiştir. Hiatal herni sıklığı İPF hastalarında %41,26, FHP hastalarında ise %46,15 olarak saptanmış olup, her iki hasta grubunda da oldukça yüksek prevalans oranları dikkat çekmektedir. Bu çalışmanın literatürdeki benzer araştırmalardan farkı, hiatal herni varlığının yanı sıra hiatal herni hacminin kantitatif olarak ölçülmüş olmasıdır. Bilgimiz dahilinde, bu değerlendirme yöntemi daha önce interstisyel akciğer hastalıkları kapsamında rapor edilmemiştir. İPF ve HP alt gruplarında hiatal herni sıklığı ve tipi benzer oranlarda olup, medyan hiatal herni hacmi sırasıyla İPF grubunda medyan 7,55 cm^3 ve HP grubunda medyan 8,60 cm^3 olarak ölçülmüştür. Her iki hasta grubunda da HH hacmi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular, hiatal herni hacminin hastalık seyrinden ziyade semptom yüküyle ilişkili olabileceğini, ancak sağkalım üzerinde bağımsız bir belirleyici faktör olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca, volumetrik ölçümlerin reflü şiddeti, mikroaspirasyon düzeyi veya diyafragma mekanik etkileriyle ilişkisinin değerlendirilmemiş olması, gelecekte yapılacak çalışmalarda bu değişkenlerin birlikte incelenmesini gerekli kılmaktadır. Sonuç olarak, hiatal herni hacminin kantitatif olarak ölçülmesi İPF ve HP hastalarında morfolojik karakterizasyon açısından yeni bir yaklaşım sunmakta olup, bu yöntemin klinik sonuçlarla ilişkisinin prospektif ve çok merkezli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Hiatal herni varlığı, yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, komorbidite yükü, solunum fonksiyon testleri, radyolojik patern dağılımları ve GAP skoru gibi temel klinik ve fonksiyonel parametrelerle anlamlı ilişki göstermemiştir. Bununla birlikte, hernisi bulunan hastalarda öksürük prevalansının ve semptom skorlarının anlamlı düzeyde daha yüksek olması, hiatal herninin semptom yükünü artırabileceğini düşündürmektedir. Üç yıllık sağkalım analizlerinde, İPF grubunda FVC (%), DLCO (%) ve PPİ kullanımı sağkalımın bağımsız belirleyicileri olarak öne çıkarken; FHP grubunda erkek cinsiyet ve azalmış 6 DYM sağkalımı öngören bağımsız faktörler

olarak belirlenmiştir. Buna karşın, hiatal herni varlığı her iki hasta grubunda da sağkalım üzerinde bağımsız ve istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermemiştir. Bu bulgular, hiatal herninin İPF ve FHP hastalarında semptomatolojiyi etkileyebileceğini, ancak uzun dönem mortalite açısından belirgin bir prognostik belirteç olmadığını ortaya koymaktadır.

İAH, sağkalımın öngörülmesinde etkili olan klinik ve fonksiyonel değişkenlerin tanımlanması, hasta yönetiminin kişiselleştirilmesi ve prognozun belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle yaş ve cinsiyet, İPF gibi prognozu kötü seyreden hastalık alt tiplerinde sağkalımı etkileyen önemli demografik faktörler olarak tanımlanmıştır. Literatürde, İPF tanılı erkek hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu ve yaş ilerledikçe ölüm riskinin arttığı yaygın olarak kabul edilmektedir (26,28,219,220). Çalışmamızda İPF tanılı hastalar özelinde yapılan değerlendirmelerde, sağ kalan bireylerin yaş medyanı 66 (IQR 25-75: 61–73) iken, vefat eden bireylerde bu değer 70 (IQR 25-75: 62–74) olarak saptanmıştır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca, yaş değişkeni çok değişkenli Cox regresyon analizine dahil edildiğinde sağkalımı öngören bağımsız bir prediktör olarak saptanmamıştır. Bu bulgu, çalışmamızda İPF grubunda, yaşın sağkalım üzerinde bağımsız bir prediktör olarak saptanmamış olması dikkat çekicidir. Öncelikle, İPF tanısı bazı hastalarda ileri evrede konulmakta ve tanı anında hastalık doğal progresyonunun ileri basamaklarında olabilmektedir. Ayrıca, tanı öncesinde sessiz seyreden ancak klinik belirti vermeyen subklinik fibrozis evresinin varlığı, tanı anında yaşa göre heterojen bir hastalık yükü ile karşılaşılmasına neden olabilir. Bunun yanında, tanıdan kısa süre sonra gelişen akut alevlenmeler veya hızlı ilerleyen fenotipe sahip hastaların mortaliteye katkısı, yaş faktörünün etkisini baskılayabilir. Son olarak, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması da yaş ile sağkalım arasındaki istatistiksel ilişkinin belirginleşmesini engellemiş olabilir. Bu nedenle, yaşın İPF'de prognozu belirlemedeki rolü daha büyük kohortlarla ve klinik fenotiplerin dikkate alındığı alt grup analizleriyle daha net biçimde ortaya konulmalıdır. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, İPF grubundaki tüm hastaların %84,62'si erkek olup, mortalite gözlenen hastaların da %93,10'u erkektir. Sağ kalan grupta erkek oranı %78,82 iken, bu oran vefat eden grupta belirgin şekilde daha yüksektir. Yapılan analizlerde erkek cinsiyetin mortalite ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır (p=0.032).

Univariate Cox regresyon analizinde de benzer şekilde erkek cinsiyetin sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olduğu gözlemlenmiş; ancak FVC (%) ve DLCO (%) değişkenlerini içeren çok değişkenli modellerde bu ilişki istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Bu durum, örneklem büyüklüğü, modeldeki kovaryat sayısı ve değişkenler arası etkileşim gibi faktörlerle açıklanabilir. Buna rağmen, erkek cinsiyetin İPF'de artmış mortalite ile ilişkili olduğu yönündeki literatürle genel uyum söz konusudur.

FHP tanılı hasta grubuna yönelik analizlerde, mortalite ile ilişkili olabilecek klinik ve demografik değişkenler değerlendirildiğinde; yaş medyan değerleri sağ kalan ve vefat eden bireyler arasında benzer saptanmış olup, yaş değişkeni univariate analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde, çok değişkenli Cox regresyon analizinde de yaşın sağkalım üzerinde bağımsız bir prognostik belirleyici olmadığı görülmüştür. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, vefat eden hastaların %67,92'si erkek iken, sağ kalan hastalarda bu oran %53,33 olarak bulunmuştur. Her ne kadar bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamış olsa da univariate analizlerde erkek cinsiyet artmış mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuş; çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise erkek cinsiyet, sağkalımın bağımsız olumsuz belirleyicisi olarak saptanmıştır. Ayrıca, azalmış 6 DYM de hem univariate hem de multivariate analizlerde sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan bir diğer değişken olarak öne çıkmıştır. Buna karşılık; FVC (%), DLCO (%), GAP skoru gibi diğer önemli klinik ve fonksiyonel parametreler, sağkalım üzerinde bağımsız bir etki göstermemiştir. Bu bulgular, çalışmamızda hem İPF hem de FHP hasta alt gruplarında erkek cinsiyetin olumsuz prognostik etkisini ortaya koyarken, yaş değişkeninin sağkalım üzerinde anlamlı bağımsız bir belirleyici olmadığını göstermektedir. Özellikle FHP hastalarının görece daha genç yaşlarda tanı alması ve akut alevlenmelere yatkın olmaları gibi faktörler, yaşın sağkalım üzerindeki etkisini istatistiksel olarak gölgede bırakmış olabilir.

İPF, karakteristik olarak progresif nefes darlığı ve inatçı kuru öksürük ile seyreden, fibrotik bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Bu hastalıkta öksürük, yalnızca sık görülen bir semptom olmakla kalmayıp, yaşam kalitesini belirgin şekilde düşüren, fonksiyonel kapasiteyi sınırlayan ve hatta hastalık progresyonunun potansiyel bir

belirteci olarak değerlendirilen önemli bir klinik bulgudur. İPF'ye özgü öksürüğün patofizyolojisi multifaktöryel olup, fibrotik akciğer dokusunda mekanosensitif sinir uçlarının (ör. rapid adapting reseptörler) maruziyeti, artmış epitel hasarı, mikroaspirasyon, GÖR, bronşiyal distorsiyon ve artmış hava yolu irritabilitesi gibi mekanizmalar öne sürülmektedir. (2,23,33,221). Bu kapsamda, Jones ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışma, İPF hastalarında öksürük semptomatolojisinin periferik mekanik uyarana artmış yanıt ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (221). Mekanik stimülasyona verilen öksürük yanıtı, İPF hastalarının %85'inde indüklenebilirken, sağlıklı kontrollerde bu oran yalnızca %17 olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). Posterior göğüs duvarına 20 Hz frekansında uygulanan titreşim, en yüksek öksürük yanıtını oluşturmuştur. Aynı çalışmada, ÖSS kullanılarak değerlendirilen subjektif öksürük şiddeti, İPF hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (ortanca ÖSS skoru 4, IQR 25-75: 2–6), ve bu skor total öksürük sayısı ile anlamlı korelasyon göstermiştir. Buna karşın, öksürük skorları ile FVC, DLCO gibi solunum fonksiyon parametreleri arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular, İPF'deki öksürüğün fonksiyonel bozulmadan ziyade, lokal reseptör aktivasyonu ve fibrotik remodelinge bağlı mekanik stimülasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda da İPF hastalarında HH varlığı ile öksürük semptomu arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Hiatal herni bulunan İPF olgularında, hem öksürük prevalansı hem de subjektif semptom şiddeti istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0.005$). Bununla birlikte, bu hastalarda FVC, DLCO ve radyolojik patern gibi objektif fonksiyonel parametrelerde anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu durum, Jones ve ark. tarafından rapor edilen bulgularla paralellik göstermekte olup, İPF'deki öksürük semptomunun sadece akciğer fonksiyonundaki bozulma ile değil, aynı zamanda mekanik veya anatomik faktörler (örneğin hiatal herni, GÖR) üzerinden gelişebileceğini desteklemektedir. Sonuç olarak gerek literatürde gerekse çalışmamızda elde edilen veriler, İPF'deki öksürüğün heterojen patofizyolojik temellere dayandığını ve semptom yükünün yalnızca solunum fonksiyon parametreleriyle açıklanamayacağını ortaya koymaktadır. Özellikle hiatal herni gibi yapısal eşlikçi durumlar, öksürük şiddetini artırmakta ve hastaların semptomatik yükünü ağırlaştırmaktadır. Bu nedenle, İPF hastalarında öksürüğün

yönetiminde yalnızca anti-fibrotik tedaviler değil, eşlik eden GÖR ve/veya HH gibi faktörlerin de bütüncül olarak değerlendirilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Öksürüğün sadece varlığı değil, günlük zaman dilimleri içerisindeki dağılımı da hasta konforu, yaşam kalitesi ve uyku düzeni açısından önem arz etmektedir. Literatürde bu konuyu objektif olarak ele alan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Key ve arkadaşlarının çalışmasında, İPF hastalarında 24 saatlik objektif öksürük izleme yöntemiyle gündüz ve gece öksürük sıklıkları karşılaştırılmış; sonuçlar gündüz saatlerinde (medyan: 14.6 öksürük/saat) belirgin artmış öksürük gözlenirken, gece saatlerinde bu oran anlamlı düzeyde azalmıştır (medyan: 1.9 öksürük/saat, $p = 0.003$) (222). Çalışmanın dikkat çekici bulgularından biri, objektif öksürük sıklığı ile öznel değerlendirmeler (Görsel analog skala-VAS ve Leicester öksürük anketi-LCQ) arasında güçlü korelasyon (VAS için $r = 0.80$, LCQ toplam skor için $r = -0.80$, $p<0.001$) bulunmuş olmasıdır. Bu durum, İPF hastalarının öksürüğü subjektif olarak oldukça doğru bir şekilde algıladıklarını göstermektedir. İPF hastalarında öksürüğün sirkadiyen bir varyasyon gösterdiğini, özellikle gündüz saatlerinde daha belirgin semptomatik yüke yol açtığını ortaya koymaktadır. Kendi çalışmamızda, İPF hastalarına özgü öksürük semptomatolojisi ÖSS yöntemiyle değerlendirilmiş olup, gündüz ve gece semptom skorları ayrı ayrı incelenmiştir. Bulgularımıza göre: gündüz ÖSS skoru ortalaması: 2.24 ± 1.20, gece ÖSS skoru ortalaması: 1.62 ± 1.14. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.015$). Sonuç olarak, hem Key ve ark. tarafından yürütülen objektif ölçümlere dayalı çalışma hem de tarafımızdan yürütülen subjektif değerlendirmeye dayalı analiz, İPF hastalarında öksürüğün gündüz saatlerinde belirgin şekilde daha yoğun, gece saatlerinde ise anlamlı düzeyde azaldığını ortaya koymaktadır. Key ve arkadaşlarının çalışmasında, subjektif değerlendirme yöntemleri (VAS ve LCQ) ile objektif öksürük frekansı arasında güçlü korelasyon bildirilmiş olması, İPF hastalarının öksürüğü doğru algılama kapasitesini desteklemektedir. Bu bulgular, bizim çalışmamızda ÖSS skorları ile değerlendirilen gündüz ve gece öksürük şiddeti arasındaki farkın güvenilirliğini artırmakta ve subjektif değerlendirmelerin klinik anlamlılığını vurgulamaktadır. Dolayısıyla, öznel semptom skorlarının hem klinik izlemde hem de tedavi yanıtının değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken değerli araçlar olduğu söylenebilir. Ayrıca, Key ve arkadaşları ile benzer şekilde çalışmamızda da öksürük skoru ile yaş, cinsiyet, FVC

veya DLCO gibi temel klinik ve fonksiyonel parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, öksürüğün İPF'de hastalığın fizyolojik şiddetinden bağımsız olarak ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, gündüz saatlerine yönelik semptomatik tedavilerin planlanması açısından klinik uygulamada dikkate alınmalıdır. Ayrıca, öksürüğün yaşam kalitesine etkisini azaltmaya yönelik tedavi stratejilerinde sirkadiyen varyasyonun dikkate alınması önerilmektedir.

Ryerson ve arkadaşlarının prospektif kohort çalışmasında, 242 İPF hastası değerlendirilmiş ve hastaların %84,3'ünde öksürük semptomu bildirilmiştir (223). Bu yüksek prevalans, öksürüğün İPF'de sık karşılaşılan bir semptom olduğunu açıkça göstermektedir. Çalışmada, öksürüğün özellikle daha düşük FVC ve eforla oksijen desatürasyonu gibi parametrelerle anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmış; bununla birlikte, multivaryant analizlerde öksürüğün hastalık progresyonunun bağımsız bir belirleyicisi olduğu ortaya konmuştur (OR=4.97, %95 GA: 1.25–19.80; p=0.02). Ayrıca, öksürük transplantasyonsuz sağkalımı öngörmede de anlamlı bir eğilim göstermiştir (HR=1.78, %95 GA: 0.94–3.35; p=0.08). Bu sonuçlar, öksürüğün yalnızca semptomatik bir bulgu olmanın ötesinde, hastalık aktivitesinin erken bir klinik göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Araştırmacılar, öksürüğün mekanik (fibrozise bağlı akciğer mimari bozulma) ya da kimyasal (inflamatuar mediatörler, özellikle BAL'da artmış eozinofil veya nötrofil varlığı) mekanizmalarla ortaya çıkabileceğini ileri sürmektedir. Bu durum, öksürüğün İPF'de patofizyolojik bir bileşen olabileceğine işaret eder. Bizim çalışmamızda, İPF tanılı hastaların %75'inde semptomatik öksürük mevcuttu. Öksürük varlığı, hastaların yaş, cinsiyet, FVC ve DLCO gibi temel klinik ve fonksiyonel parametreleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemekle birlikte, öksürüğü olan hastalarda semptom skorları belirgin düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p=0.005). Bu bulgu, öksürüğün İPF'deki semptom yüküne önemli katkı sağladığını ve yaşam kalitesini etkileyen faktör olduğunu desteklemektedir. Ancak çalışmamızda, Ryerson ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, öksürük varlığı hastalık progresyonu ya da mortalite ile bağımsız bir ilişki göstermemiştir. Bu farklılığın, hasta popülasyonunun özellikleri (örneğin, bizim çalışmamızda tanı anında daha erken evrede olan hastalar), öksürük şiddetinin kantitatif olarak değerlendirilmemesi, öksürüğün subjektif olarak kaydedilmesi ve izlem süresindeki farklılıklar gibi metodolojik unsurlardan kaynaklanabileceği

düşünülmektedir. Sonuç olarak hem literatürdeki veriler hem de çalışmamızdaki bulgular, öksürüğün İPF'de sık rastlanan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir semptom olduğunu ortaya koymaktadır. Ryerson ve arkadaşlarının bulguları, öksürüğün hastalık progresyonu açısından potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini öne sürerken; bizim çalışmamız, öksürüğün semptomatik yükle ilişkili olabileceğini ancak sağkalım üzerinde doğrudan belirleyici olmadığını göstermektedir.

Cheng ve arkadaşlarının çok merkezli, prospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmada, İPF (n=77), kronik HP (n=32) ve SSc-İAH (n=67) hastalarında öksürüğün prevalansı, şiddeti ve yaşam kalitesine etkileri analiz edilmiştir. VAS ile değerlendirilen öksürük skoru, İPF hastalarında medyan 39 (IQR 25-75: 17–65), HP hastalarında 29 (IQR 25-75: 11–48) ve SSc-İAH hastalarında 18 (IQR 25-75: 0–33) olarak saptanmıştır ($p<0.0001$). Öksürüğün İPF ve HP hastalarında, SSc-İAH'ye kıyasla hem daha yaygın (%87 ve %83 vs %68, $p=0.02$) hem de daha prodüktif karakterde olduğu gösterilmiştir. Multivaryat analizde, öksürük şiddetinin en güçlü belirleyicileri olarak İAH alt tipi ve dispne skoru belirlenmiş; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara öyküsü veya GÖR gibi yaygın etiyolojik nedenlerle anlamlı ilişki gösterilmemiştir. Çalışmamızda da, İPF ve FHP hastalarında öksürük yüksek sıklıkta gözlenmiş olup, İPF grubunda %80,42, FHP grubunda ise %72,03 oranında öksürük bildirilmiştir. Bu oranlar, Cheng ve ark.'nın verileriyle uyumludur. Ayrıca, öksürük semptomlarının gündüz saatlerinde daha yoğun olduğu, gece ise belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır. Örneğin, İPF hastalarında gündüz öksürük skorları, HH varlığında medyan 1 (IQR 25-75: 0–2) ve yokluğunda 0 (IQR 25-75: 0–1) idi ($p=0.003$). FHP hastalarında ise gündüz skorları sırasıyla 0.5 (IQR 25-75: 0–2) ve 0 (IQR 25-75: 0–1) idi ($p=0.051$). Gece öksürüğü ise İPF'de medyan 3'e kadar yükselmekteydi. Bu bulgular, öksürüğün sirkadiyen ritmini de ortaya koymakta ve Key et al. (222) ile Ryerson et al. (223) tarafından bildirilen objektif öksürük monitörizasyon verileriyle paralellik göstermektedir. Cheng ve ark.'nın çalışmasında öksürüğün yaşam kalitesi üzerindeki etkisi de detaylı biçimde analiz edilmiştir. İPF ve SSc-İAH hastalarında öksürük şiddeti, St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) toplam skoru ve alt domainleriyle anlamlı korelasyon göstermiştir (İPF'de SGRQ semptom skoru için $r=0.55$, $p=0.001$). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da öksürük skorlarıyla gün içindeki fonksiyonel kısıtlılık düzeyleri arasında anlamlı ilişki

gözlenmiştir. Ancak bizim çalışmamızda yaşam kalitesi özelinde LCQ veya SGRQ gibi validasyonlu ölçekler kullanılmadığı için doğrudan karşılaştırma sınırlıdır. Önemli bir ayrıntı olarak, Cheng ve ark., öksürüğün İPF ve HP'de daha prodüktif özellikte seyrettiğini (%63 ve %43) bildirirken, bu detay bizim çalışmamızda sorgulanmamıştır. Ayrıca, onların çalışmasında öksürüğün sıklığı ve şiddeti, yaş, cinsiyet, GÖR, ACE inhibitörü kullanımı, sinüzit gibi ek etmenlerle ilişkilendirilmemiştir; bu durum, öksürüğün esasen fibrotik İAH'ların patofizyolojisine özgü bir yansıma olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak, Cheng ve arkadaşlarının çalışması ile bizim çalışmamızın bulguları büyük ölçüde örtüşmektedir. Her iki çalışmada da, İPF ve fibrotik HP hastalarında öksürüğün yüksek sıklıkta ve şiddette olduğu; bu semptomun yaşam kalitesini etkilediği ve hastalığın bir parçası olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

İPF'de FVC, hastalık progresyonunu izlemek için en sık kullanılan fonksiyonel parametrelerden biridir ve çok sayıda randomize kontrollü çalışmada, özellikle kısa dönemli mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle de gün içi varyasyon göstermesi nedeniyle bireysel FVC ölçümlerinin hastalık progresyonunu öngörme kapasitesi sınırlanmaktadır. Buna rağmen, popülasyon düzeyinde yapılan çok sayıda çalışmada, FVC'deki mutlak veya göreceli düşüşlerin sağkalım süresi ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (224). Jeon ve arkadaşlarının İPF hastalarıyla yaptıkları retrospektif analizde, FVC'deki her %10'luk azalma ile mortalite riskinin anlamlı şekilde arttığı ve benzer şekilde DLCO'da düşüşün de bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır (224). Bu bulgular, İPF tanısı konulduğu anda FVC ve DLCO gibi akciğer fonksiyon testlerinin yalnızca hastalığın evresini değil, aynı zamanda sağkalımı öngörmede de önemli bir role sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, çalışmamızda da İPF tanılı hastaların sağkalım analizlerinde FVC (%) ve DLCO (%) değerleri ile mortalite arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde hem FVC hem de DLCO, sağkalımın bağımsız belirleyicileri olarak öne çıkmıştır. Bu bulgular, literatürdeki verilerle tamamen uyumlu olup, FVC ve DLCO gibi fonksiyonel parametrelerin İPF hastalarının izleminde sadece tanısal değil aynı zamanda prognostik amaçla da kullanılması gerektiğini göstermektedir.

İPF ve FHP gibi progresif fibrotik İAH'larında, egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi hem hastalığın fonksiyonel etkilerinin takibi hem de uzun dönem prognozun öngörülmesi açısından klinik yönetimde kritik bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda, 6 DYT, kolay uygulanabilirliği, maliyet etkinliği ve tekrarlanabilirliği nedeniyle klinik pratiğe en sık entegre edilen fonksiyonel testlerden biridir. Literatürde 6 DYM ve egzersiz sırasında gelişen oksijen desatürasyonu, özellikle İPF hastalarında artmış mortalite ile güçlü biçimde ilişkilendirilmiştir. Min Jee Kim ve arkadaşlarının çalışmasında, 198 İPF hastası retrospektif olarak incelenmiş ve başlangıç SpO_2 <%88 olan bireylerde mortalite riskinin belirgin şekilde arttığı, ayrıca bir yıllık izlemde ≥50 metre mesafe kaybı olan hastalarda sağkalımın anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmiştir (225). Benzer şekilde, Flaherty ve arkadaşlarının çalışmasında da bazal test sırasında <%88 SpO_2 düzeyine ulaşan İPF hastalarında medyan sağkalımın ciddi şekilde azaldığı gösterilmiştir (3.21 yıl vs 7.83 yıl; p=0.006) (226). Lancaster ve arkadaşlarının geniş ölçekli analizinde ise başlangıçta <250 m yürüyebilen hastaların, >350 m yürüyenlere kıyasla bir yıl içinde 2,65 kat daha yüksek mortalite riskine sahip olduğu raporlanmıştır (227). Bu bulgular, sadece yürünebilen mesafenin değil, eşlik eden oksijen satürasyon düzeylerinin de sağkalım öngörüsünde güçlü belirteçler olduğunu ortaya koymaktadır.

Mevcut çalışmamızda, İPF ve FHP tanılı hastalar ayrı gruplar olarak analiz edilmiştir. FHP grubunda 6 DYM, sağkalımı öngören bağımsız prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (HR: 0.98, p=0.016). Univariate analizlerde de 6 DYM ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmış ve bu durum literatürdeki verilerle uyumlu bulunmuştur. Buna karşın İPF grubunda, çok değişkenli analizlerde 6 DYM istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu farklılık, çalışma kohortumuzdaki İPF hastalarının tanı anında ileri evre olması, test sırasındaki satürasyon ölçüm kayıtlarındaki eksiklikler nedeniyle değerlendirilmeye alınmamış olması, hastaların komorbiditeleri, kullanılan oksijen desteği ve subjektif semptomların test performansına etkisi gibi çeşitli faktörlerle açıklanabilir. Literatürdeki veriler, 6 DYT sonuçlarının yaş, vücut kompozisyonu, kardiyovasküler eşlik eden hastalıklar gibi çok sayıda değişkenden etkilendiğini göstermekte olup, bu durum testin yorumlanmasında dikkatli yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Özellikle İPF'de pulmoner hipertansiyon (PHT) gelişiminin 6 DYM ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiş olup, bu parametre

testin dolaylı bir prognostik belirteç olarak kullanılabileceğini desteklemektedir (228). Sonuç olarak, çalışmamızda FHP grubunda 6 DYM'nin sağkalımı öngörmede anlamlı bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiş; İPF grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte literatür destekli klinik önemi vurgulanmıştır. İleriye dönük, örneklem büyüklüğü daha geniş, desatürasyon verilerini içeren ve PHT gibi eşlik eden faktörleri dikkate alan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. 6DYT'nin hem yürünebilen mesafe hem de test sırasındaki minimum SpO_2 ile birlikte değerlendirilmesi, fibrotik İAH hastalarında hastalık progresyonunun ve mortalitenin daha doğru öngörülmesine katkı sağlayacaktır.

Gastroözofageal reflü, İPF hastalarında oldukça sık gözlenen bir komorbiditedir. Reflüye bağlı mikroaspirasyonun, alveoler hasarı tetikleyerek hastalık patogenezine ve progresyonuna katkıda bulunabileceği uzun süredir tartışılmaktadır. Bu nedenle, GÖR tedavisinde yaygın olarak kullanılan PPİ'lerin İPF prognozu üzerindeki olası etkileri dikkat çekmektedir. Ancak, mevcut literatürde PPİ kullanımının hastalık seyrine etkisine ilişkin bulgular çelişkilidir ve bu konuda henüz net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Tran ve arkadaşlarının retrospektif analizinde, PPİ kullanımının İPF'de sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı; hatta ciddi enfeksiyon riskiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (229). Bu bulgular doğrultusunda, 2022 yılında yayımlanan ATS/ERS/JRS/ALAT İPF kılavuzunda, PPİ tedavisinin GÖR semptomları olan hastalarla sınırlı tutulması, asemptomatik hastalarda ise rutin olarak önerilmemesi gerektiği vurgulanmıştır (1).

Çalışmamızda ise İPF tanılı hastalarda yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde, PPİ kullanımının sağkalım üzerinde bağımsız olarak pozitif etkili olduğu saptanmıştır (Model 1: HR=0.45, p=0.039; Model 2: HR=0.44, p=0.013). Bu durum, PPİ tedavisinin bazı hasta alt gruplarında potansiyel fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bulgularımız, özellikle reflü semptomlarının varlığı veya reflüyle ilişkili komplikasyonlar açısından değerlendirilmeyen kohortlarda PPİ kullanımının belirli avantajlar sağlayabileceğine işaret etmektedir. Bu farklılığın, hasta popülasyonlarındaki heterojenlik, GÖR tanı yöntemlerinin standardize edilmemesi, eşlik eden komorbiditeler, PPİ doz ve süre farkları gibi birçok faktörden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızda reflü semptomlarına

yönelik spesifik alt grup analizleri yapılmamış olması, tedavi yanıtının daha hassas değerlendirilmesini sınırlandırmaktadır. Sonuç olarak, mevcut veriler ışığında, PPİ tedavisinin İPF'deki yeri halen tartışmalı olmakla birlikte, çalışmamızda elde edilen sağkalım avantajı dikkat çekicidir. Bu nedenle, PPİ kullanımının İPF hastalarında bireyselleştirilmiş şekilde, GÖR semptomlarının varlığı ve olası risk–yarar dengesi göz önüne alınarak planlanması uygun olacaktır.

İPF, ortalama yaşam süresi 3 ila 5 yıl arasında değişen, progresif seyirli ve yüksek mortaliteye sahip nadir bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Hastalığın patogenezinde yaş, genetik yatkınlık, tütün maruziyeti ve GÖR gibi çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Literatürde, GÖR'ün İPF'li bireylerin yaklaşık %87'sinde mevcut olduğu, bu hastaların ise %47'sinde semptomatik reflü geliştiği bildirilmiştir (230,231). Mide içeriğinin mikroaspirasyonu sonucu gelişen tekrarlayıcı alveoler hasarın, fibrotik süreci tetikleyebileceği öne sürülmektedir. Bu hipotezi destekleyen Lee ve arkadaşları, İPF hastalarının BAL sıvılarında yüksek pepsin düzeyleri saptamış ve bu düzeylerin hastalık alevlenmeleri sırasında daha da yükseldiğini göstermiştir (12,14). Hiatal herni, alt özofagus sfinkterinin fonksiyonunu bozarak GÖR gelişimine zemin hazırlayan ve İPF patogenezinde dolaylı etkisi olabileceği düşünülen önemli bir anatomik bozukluktur. Ancak HH varlığının İPF prognozuna doğrudan etkisi olup olmadığı, güncel literatürde halen tartışmalıdır. Tossier ve arkadaşlarının İPF tanılı 79 hastayı içeren retrospektif kohort çalışmasında hiatal herni prevalansı %53 olarak bildirilmiş ve bu oran diğer interstisyel akciğer hastalıklarına kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (11). Söz konusu çalışmada, HH varlığı ile GÖR semptomları arasında güçlü bir ilişki saptanmış ve respiratuvar nedenli mortalite ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Gray testi p=0.009; multivaryant analizde HR=2.43, %95 GA: 1.09–5.43, p=0.030). Öte yandan, FVC, DLCO ve radyolojik fibrozis skoru gibi fonksiyonel ve morfolojik parametrelerde anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir. Mevcut çalışmamızda ise İPF hastalarında HH prevalansı %41,26 olarak saptanmış olup, bu oran Tossier ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer düzeydedir. Hiatal herni varlığı; yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, solunum fonksiyon testleri, radyolojik patern ve GAP skoru gibi klinik ve fonksiyonel değişkenlerle istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemiştir. Bununla birlikte, herni varlığı olan hastalarda öksürük semptomu ve semptom skorlarının anlamlı olarak daha yüksek

olması, HH'nin semptom yükünü artırabileceğine işaret etmektedir. Üç yıllık sağkalım analizinde HH varlığı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Log-rank p=0.273). Multivariate analizde ise yalnızca FVC (%), DLCO (%) ve PPİ kullanımı sağkalımın bağımsız belirleyicileri olarak öne çıkmıştır. Tossier ve arkadaşlarının bulgularının aksine, çalışmamızda HH varlığı mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. Bu farklılık hasta popülasyonundaki heterojenite, örneklem büyüklüğü, reflü semptomlarının değerlendirilme yöntemleri, HH alt tiplerinin ayrılmaması ve PPİ kullanım oranlarındaki değişkenlik gibi faktörlerle açıklanabilir. Ayrıca, çalışmamızda PPİ kullanımının sağkalımı olumlu yönde etkilediği gösterilmiş olup, bu durum HH'nin olası olumsuz etkilerini baskılamış olabilir.

Torasik hernilerin tanısal değerlendirilmesinde radyografi, ultrasonografi, MRG ve özellikle BT gibi görüntüleme yöntemleri önemli yer tutmaktadır. BT, üstün anatomik çözünürlüğü sayesinde HH varlığının, diyafragma ve özofagusun relatif konumuna göre sistematik ve objektif biçimde değerlendirilmesine olanak tanır. HH'nin doğru sınıflanması, içeriğin tanımlanması, komplikasyonların saptanması ve olası cerrahi planlamalar açısından BT görüntülemenin temel tanı aracı olarak ön plana çıktığı bildirilmektedir (14,232). Özellikle çok dedektörlü BT hem HH'nin tespiti hem de İPF gibi parankimal hastalıklarla ilişkili yapısal değişikliklerin eşzamanlı olarak değerlendirilmesinde üstün tanısal değer sunar. Noth ve arkadaşları tarafından yürütülen prospektif çalışmada, çok kesitli BT ile değerlendirilen İPF hastalarında HH prevalansı %39 olarak bildirilmiş ve bu oran, KOAH (%13,3) ve astım (%16,7) hastalarıyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (14). Araştırmacılar ayrıca, HH varlığının asidik GÖR ile korele olduğunu göstermiş; buna karşın, HH'nin tek başına solunum fonksiyonlarında anlamlı bir azalma ile ilişkili olmadığını rapor etmişlerdir. Bununla birlikte, anti-reflü tedavisi alan HH'li İPF hastalarında DLCO ve CPI skorlarının daha iyi olması, GÖR'ün kontrol altına alınmasının fonksiyonel kapasite üzerinde olumlu etkiler yaratabileceğini düşündürmüştür. Benzer şekilde, çalışmamızda İPF hastalarında HH prevalansı %41,26 olarak saptanmış olup, bu oran Noth ve arkadaşlarının verileriyle büyük ölçüde uyumludur. HH varlığı; yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, solunum fonksiyon testleri (FVC, DLCO) ve radyolojik paternler gibi klinik-fonksiyonel parametrelerle

istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemiştir. Ancak Noth ve arkadaşlarının bulgularını destekleyecek şekilde, çalışmamızda da PPİ kullanımının İPF hastalarında sağkalım üzerinde bağımsız koruyucu etki sağladığı gösterilmiştir (HR=0.45, p=0.039). Bu bulgu, HH'nin İPF hastalarında tek başına prognostik bir belirteç olmaktan ziyade, eşlik eden reflü patofizyolojisinin yönetiminin sağkalımı olumlu etkileyebileceğini düşündürmektedir. HH tanısında BT'nin temel rolü göz önünde bulundurulduğunda, İPF hastalarının değerlendirilmesinde HH varlığının sistematik olarak raporlanması ve eşlik eden reflü belirtilerinin proaktif şekilde yönetilmesi, klinik seyri modifiye edebilecek önemli bir yaklaşım olabilir.

Desai ve arkadaşlarının İPF hastalarında HH prevalansını değerlendirdiği çalışmada, HH sıklığı %42,9 olarak bildirilmiş ve bu oran, diğer kronik akciğer hastalıklarında tanımlanan oranlardan belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (233). Mevcut çalışmamızda benzer şekilde HH prevalansı %41,26 olarak saptanmış olup, bu bulgu, İPF popülasyonunda HH'nin sık görülen bir anatomik değişiklik olduğunu desteklemektedir. Desai ve arkadaşlarının çalışmasında, HH varlığı FVC'deki yıllık düşüş miktarı ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuş, HH'li hastalarda FVC azalımı anlamlı düzeyde daha fazla saptanmıştır (−298 mL ±451 mL vs −114 mL ±289 mL; p=0.02). Buna karşılık, bizim kohortumuzda HH varlığı ile FVC dahil olmak üzere temel solunum fonksiyon parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Her iki çalışmada da HH boyutunun fonksiyonel kayıpla korele olmadığı ve HH'nin sağkalım üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı görülmektedir. Desai ve arkadaşları, HH varlığına rağmen sağkalım farkının anlamlı düzeye ulaşmadığını (31 ay vs 44 ay; p=0.7) bildirirken, çalışmamızda da benzer şekilde HH varlığı sağkalım üzerinde bağımsız bir prognostik belirteç olarak saptanmamıştır. Bu benzerlikler, HH'nin İPF'de sık gözlenen bir bulgu olduğunu ancak hastalık progresyonu ve mortaliteye etkisinin karmaşık ve çok faktörlü olabileceğini düşündürmekte olup, reflü kontrolü ve HH varlığının uzun dönem sonuçlara etkisini değerlendiren prospektif çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Ayten ve arkadaşlarının İPF hastalarında HH varlığı ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi inceledikleri retrospektif çalışmada, HH prevalansı %62,7 olarak

rapor edilmiştir. Çalışmada HH varlığının, mortalite veya sağkalım süresiyle ilişkili olmadığı; ayrıca alevlenme sıklığı, FVC, DLCO, 6 DYM ve total fibrozis skoru açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir. (234). Mevcut çalışmamızda HH prevalansı %41,26 olup, bu oran literatürle uyumlu şekilde İPF hastalarında HH'nin sık görülen bir bulgu olduğunu, ancak genel sağkalım ve mortalite ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Bulgularımız, HH'nin İPF'de prognozdan ziyade semptom yüküyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Literatürdeki farklı sonuçlar, hasta seçimi, HH'nin radyolojik sınıflandırması ve çalışma tasarımlarındaki heterojenliklerden kaynaklanabilir. HH'nin İPF patogenezindeki rolünün netleştirilmesi için mikroaspirasyon, reflü tipi ve HH morfolojisini içeren prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mackintosh ve arkadaşlarının 2019 yılında gerçekleştirdiği retrospektif kohort çalışmada, antifibrotik ajan (pirfenidon) ile tedavi edilen İPF hastaları değerlendirilmiş ve toraks BT ile HH varlığı %42 oranında saptanmıştır. HH varlığı, yıllık FVC düşüşü ve sağkalım süresi açısından anlamlı derecede kötüleşme ile ilişkili bulunmuştur. HH olan hastalarda median transplantasyonsuz sağkalım süresi 31 ay iken, HH olmayanlarda bu süre 55 ay olarak saptanmıştır (p=0.049). Ayrıca, HH olan hastalarda yıllık FVC düşüşü medyan −250 mL iken, HH olmayanlarda −36 mL olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.01). Çalışmada HH büyüklüğü ile FVC düşüşü arasında ilişki gösterilmemiştir. Çok değişkenli analizlerde, yaş, cinsiyet, bileşik fizyolojik indeks ve PPİ kullanımı kontrol edildiğinde HH'nin transplantasyonsuz sağkalım üzerindeki hazard oranı 1.74 (95% CI: 0.95–3.2; p=0.07) olarak rapor edilmiştir. Bu bulgular ışığında, HH'nin yalnızca GÖR ile ilişkili semptomatik bir durumdan ziyade, İPF patogenezine katkıda bulunabilecek potansiyel bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür. Araştırmacılar, HH'nin hem asidik hem de non-asidik reflüye aracılık ederek, mikroaspirasyon yoluyla akciğer hasarını artırabileceğini ve dolayısıyla hastalık progresyonunu hızlandırabileceğini vurgulamışlardır (10). Bizim çalışmamızda ise İPF tanılı hastalarda HH prevalansı %41,26 olarak saptanmış olup, bu oran Mackintosh ve ark.'nın çalışması ile oldukça uyumludur. Ancak bizim çalışmamızda HH varlığı ile üç yıllık sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (Log-rank p=0.273). Buna karşın, HH varlığı ile öksürük prevalansı ve semptom skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Çok değişkenli

Cox regresyon analizinde ise, FVC (%), DLCO (%) ve PPİ kullanımı sağkalımın bağımsız belirleyicileri olarak öne çıkarken; HH varlığı bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmamıştır. Bu farkın birkaç nedeni olabilir: Mackintosh ve ark.'nın çalışması yalnızca pirfenidon kullanan hastaları içermekte olup, daha homojen bir tedavi grubunu yansıtmaktadır. Ayrıca, bu çalışmada GÖR varlığı DeMeester skoru gibi spesifik fizyolojik parametrelerle ölçülmüş, bizim çalışmamızda ise semptom temelli değerlendirme yapılmıştır (10). Bununla birlikte, bizim çalışmamızda PPİ kullanımının sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilmiş (HR=0.45, p=0.039), bu durum HH'nin potansiyel olumsuz etkilerini maskelemiş olabilir. Bu bulgu, reflüye yönelik farmakolojik tedavinin, HH ile ilişkili hastalık progresyonu üzerindeki etkisini dengeleme potansiyelini işaret etmektedir. Sonuç olarak, her iki çalışmada da HH'nin İPF hastalarında yüksek prevalansta görüldüğü teyit edilmiştir. Ancak Mackintosh ve ark. HH'yi doğrudan hastalık progresyonu ve mortalite ile ilişkilendirirken, bizim çalışmamız bu ilişkinin belirgin olmadığını ve PPİ tedavisinin bu etkiyi modüle edebileceğini göstermektedir. HH'nin İPF üzerindeki prognostik etkisini netleştirmek adına, HH alt tiplerini sınıflandıran, reflü parametrelerini objektif ölçen ve antifibrotik tedavi değişkenlerini kontrol eden prospektif

Hiatal herninin HP hastalarının yaklaşık üçte birinde görüldüğü raporlanmış, ancak bu hasta grubuna ilişkin literatür oldukça sınırlıdır (11). FHP ve İPF arasında gözlenen klinik, radyolojik ve histopatolojik benzerlikler, HH'nin her iki hastalık alt tipinde de benzer etkiler gösterebileceği hipotezini desteklemektedir (235). Bununla birlikte, HH ile akciğer fibrozu arasında doğrudan nedensel bir ilişki henüz netleştirilememiştir. Literatürde, HH'nin kronik mikroaspirasyonu kolaylaştırarak fibroz gelişimini teşvik edebileceği veya var olan fibrotik süreci şiddetlendirebileceği ileri sürülmektedir (10). Alternatif olarak, fibrotik hastalık sürecinde artan negatif intratorasik basınç sonucu gastroözofageal bileşkenin toraks içine doğru çekilmesiyle HH gelişebileceği de varsayılmaktadır (7). Heriot ve arkadaşlarının retrospektif çok merkezli çalışmasında, 2010–2014 yılları arasında tanı almış 141 FHP hastası değerlendirilmiş ve bu hastaların %60'ında HH saptanmıştır. HH'li hastalarda daha sık Grade 2–4 düzeyinde orta-büyük boyutlu herniler saptanmış ve bu oran kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (%60 vs. %25; p<0.001). Bununla birlikte, HH varlığı; FVC, DLCO gibi solunum fonksiyon parametreleri,

fibrozisin yaygınlığı, takipteki fonksiyonel kayıp ve mortalite ile anlamlı ilişki göstermemiştiri OİP paternine sahip küçük bir hasta alt grubunda (n=23) HH varlığı, sağkalımda düşüş ve fonksiyonel kayıpla ilişkili görünse de bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Çalışmamızda ise 143 FHP hastası değerlendirilmiş ve HH prevalansı %46,15 olarak saptanmıştır. HH varlığı; yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, radyolojik patern veya GAP skoru ile anlamlı ilişki göstermemiştir. Solunum fonksiyonları açısından, HH varlığı FVC (%), DLCO (%) gibi değerlerle ilişkili bulunmamış; ancak HH varlığı ile öksürük semptomunun sıklığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki izlenmiştir (p=0.005). Üç yıllık sağkalım analizinde, HH varlığı mortalite ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmemiştir. Ancak, çok değişkenli Cox regresyon analizinde PPİ kullanımının sağkalımı olumlu yönde etkilediği ve bağımsız prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir. Heriot ve ark.'nın çalışmasında HH varlığının FHP hastalarında prognozla ilişkili olmadığı belirtilmiş, ancak HH'nin neden olduğu mikroaspirasyona bağlı konsolidasyon bulgularının HH derecesiyle arttığı ve bu ilişkinin nonspesifik de olsa aspirasyon hipotezini desteklediği ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda HH ile doğrudan BT bulguları arasında istatistiksel analiz yapılmamış olmakla birlikte, HH varlığının semptomatoloji üzerindeki etkisi (özellikle öksürük) belirgin düzeyde ortaya konmuştur. Bu bulgu, HH'nin FHP hastalarında yaşam kalitesi ve semptom yükünü artırabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, Heriot ve arkadaşlarının çalışması ile paralel şekilde, bizim FHP kohortumuzda da HH yüksek prevalansa sahiptir ancak mortalite veya fonksiyonel kayıpla doğrudan ilişkilendirilmemiştir. Bununla birlikte, HH'nin aspirasyon ve semptomatoloji üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, FHP hastalarının bütüncül yönetiminde HH varlığının dikkate alınması gerektiği düşünülmektedir.

George ve arkadaşlarının 2020 yılında yayımladıkları çalışmada, interstisyel akciğer anormallikleri (İLA) olan bireylerde HH prevalansı ve bu anatomik değişikliğin İLA gelişimi, progresyonu ve mortalite üzerindeki potansiyel etkileri toraks BT temelli bir yaklaşımla değerlendirilmiştir (7). George ve arkadaşlarının 4885 katılımcının analiz edildiği bu büyük kohort çalışmasında, HH prevalansı genel popülasyonda %23, İLA'lı bireylerde ise %21 olarak bildirilmiş ve HH'nin İLA varlığıyla anlamlı bir ilişki göstermediği saptanmıştır (OR: 1.01; p=0.94). Aynı şekilde, HH varlığı İLA progresyonu (OR: 1.50; p=0.25) ve yeni İLA gelişimiyle (OR:

1.05; p=0.71) de ilişkili bulunmamıştır. Ancak, İLA alt tipleri incelendiğinde, OİP paternine sahip bireylerde HH prevalansının anlamlı derecede arttığı (%37) ve bu grubun mortalite riskinin de daha yüksek olduğu (özellikle grade II–IV HH'de HR: 1.65; p=0.0005) gösterilmiştir. Bu bulgular, HH'nin fibrozis spektrumundaki klinik önemini vurgulamakla birlikte, HH'nin yalnızca OİP ile karakterize ileri fibrotik paternlerde belirgin prognostik etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmada ayrıca, HH varlığı ile artmış antiasit tedavi (PPİ veya H2 reseptör antagonistleri) kullanımı arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmış (OR: 1.88; p<0.0001), bu da HH'si olan bireylerde reflü semptomlarının daha belirgin olabileceğini ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda da FHP hastaları özelinde HH prevalansı %46,15 olarak saptanmış olup, bu oran George ve ark.'nın İLA popülasyonunda genel HH prevalansının (%21) yaklaşık iki katıdır ve OİP paterni ile HH arasındaki potansiyel ilişkiyi destekler niteliktedir. Bununla birlikte, çalışmamızda HH varlığı FHP grubunda sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulunmamış ve multivaryant analizlerde HH, bağımsız bir prognostik belirteç olarak öne çıkmamıştır. Bu durum, George ve arkadaşlarının İLA progresyonu açısından HH'yi nötr bir faktör olarak tanımlamalarıyla paralellik göstermektedir. Öte yandan, George ve ark.'nın OİP paterni olan bireylerde HH varlığının mortalite ile ilişkili olabileceğini öne süren bulguları, bizim İPF grubundaki gözlemlerimizle örtüşmemektedir. Çalışmamızda İPF hastalarında HH varlığı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış, buna karşılık PPİ kullanımının sağkalımı olumlu yönde etkilediği görülmüştür. Bu sonuç, George ve ark.'nın antiasit kullanımının İLA varlığı ve progresyonu ile ilişkili olmadığını belirttikleri bulgularla farklılık göstermektedir. Ancak bu farklılık, çalışmalardaki kohort yapısı, HH derecelendirme yöntemleri ve farmakolojik tedaviye verilen yanıtın değişkenliği gibi faktörlerle açıklanabilir. Sonuç olarak, George ve arkadaşlarının çalışması, HH'nin İLA bağlamında erken fibrozis evrelerinde belirleyici bir faktör olmadığını, ancak OİP paternli olgularda belirgin prognostik etkilere sahip olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, bizim FHP grubumuzda HH prevalansının yüksek olmasına rağmen prognostik belirleyici olmaması, İLA-OİP ilişkisi ile HH varlığının ancak belirli alt gruplarda anlam kazandığını desteklemektedir.

SONUÇ

Çalışmamızda, İPF ve FHP hastalarında HH prevalansını ve volumetrik hacim ölçümlerini kapsamlı biçimde değerlendirmiştir. HH, her iki hasta grubunda da yüksek oranda saptanmış (İPF %41,26; FHP %46,1) olup, çoğunlukla Tip 1 morfolojide izlenmiştir. Medyan HH hacmi 8 cm^3 olarak hesaplanmış, ancak hacim ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bu bulgular, HH'nin hastalık progresyonundan ziyade semptom yüküyle ilişkili olabileceğini ve özellikle öksürük semptomatolojisinde katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. HH varlığı, yaş, cinsiyet, solunum fonksiyon testleri ve GAP skoru gibi temel klinik parametrelerle ilişkili bulunmamış; ancak öksürük sıklığı ve semptom skorlarıyla anlamlı düzeyde ilişki göstermiştir. İPF'de FVC% ve DLCO% düşüklüğü ile proton pompa inhibitörü (PPİ) kullanımı, FHP'de ise erkek cinsiyet ve azalmış altı dakika yürüme mesafesi sağkalımın bağımsız belirleyicileri olarak saptanmıştır. Sonuç olarak, HH fibrotik interstisyel akciğer hastalıklarında sık gözlenen, semptomatik yükü artıran ancak sağkalım üzerinde bağımsız prognostik etkisi olmayan bir anatomik değişikliktir. Multidisipliner değerlendirmelerde HH'nin sistematik olarak raporlanması ve GÖR ile ilişkili semptomların yönetiminde dikkate alınması klinik açıdan önem taşımaktadır.

6. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ

Bu çalışmanın en önemli güçlü yönlerinden biri İAH alanındaki özellikle de 3. Basamak merkezlerde sıklıkla görülen ve fibrotik akciğer hastalıklarından İPF ve HP olgularının dahil edildiği geniş hasta kohortunda HH sıklığı, herni hacminin değerlendirilmesi, klinik ve sağkalıma etkisinin araştırılmasıdır. HH'nin semptom yükü ve sağkalım üzerindeki potansiyel etkilerini analiz etmek üzere hem fonksiyonel (FVC, DLCO, 6DYT) hem radyolojik hem de semptom temelli parametrelerin entegre biçimde kullanılması, çalışmaya bütüncül bir bakış açısı kazandırmıştır. Üç yıllık sağkalım verileriyle desteklenen çok değişkenli analizlerin yapılması, HH ve PPİ kullanımının prognostik rolünün derinlemesine incelenmesine olanak tanımış; özellikle PPİ kullanımının sağkalımı olumlu yönde etkileyen bağımsız bir faktör olarak saptanması, bu alandaki literatür tartışmalarına önemli bir veri sağlamıştır. Tek merkezli olmasına rağmen, yüksek hasta sayısı, detaylı klinik karakterizasyon ve semptomatik sorgulama ile çalışmanın bilimsel güvenirliği ve özgünlüğü artırılmıştır.

7. LİMİTASYONLAR

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Öncelikle, retrospektif ve tek merkezli bir tasarıma sahip olması nedeniyle nedensellik ilişkisi kurulamamakta, yalnızca gözlemsel veriler üzerinden yorum yapılabilmektedir. Hasta verileri geçmişe dönük olarak elde edildiği için semptom sorgulamalarında yanıt önyargısı, eksik veri ve subjektif değerlendirme hataları gibi faktörler söz konusu olabilir. HH tanısı için kullanılan toraks BT görüntüleri her ne kadar sistematik şekilde değerlendirilmiş olsa da endoskopik doğrulama yapılmamıştır. Ayrıca, GÖR semptomları invazif testlerle desteklenen objektif reflü verileri olmadığı için, GÖR ile HH varlığı arasındaki ilişki doğrudan analiz edilememiştir. Öksürük semptomuna ilişkin gece-gündüz ayrımı yapılarak detaylı değerlendirme yapılmış olsa da semptom şiddeti için kullanılan skorlamalar subjektif olup, objektif öksürük frekansı ölçümü yapılmamıştır. Bu nedenlerle, elde edilen bulguların daha geniş ve prospektif tasarımlı, çok merkezli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Antoniou KM, Bissell BD, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022 May 1;205(9):E18–47.

2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 May 17];198(5):e44–68. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30168753/

3. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2017 Sep 15 [cited 2025 Jul 3];196(6):690–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28002680/

4. Raghu G, Wilson KC, Bargagli E, Bendstrup E, Chami HA, Chua AT, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Jul 3];202(3):E36–69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706311/

5. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2017 Sep 15 [cited 2025 Jun 28];196(6):680–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28598197/

6. Barnes H, Troy L, Lee CT, Sperling A, Strek M, Glaspole I. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. Allergy [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Jun 29];77(2):442–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34293188/

7. George PM, Hida T, Putman RK, Hino T, Desai SR, Devaraj A, et al. Hiatus hernia and interstitial lung abnormalities. Eur Respir J [Internet]. 2020 [cited 2025 Aug 22];56(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32527737/

8. Iftikhar S, Alhaddad SF, Paulsingh CN, Riaz MF, Garg G, Umeano L, et al. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Realm of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and its Associated Comorbidities: A Systematic Review. Cureus [Internet]. 2024 Mar 12 [cited 2025 Aug 7];16(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38606271/

9. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2011 Dec 15 [cited 2025 Aug 7];184(12):1390–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21700909/

10. Mackintosh JA, Desai SR, Adamali H, Patel K, Chua F, Devaraj A, et al. In patients with idiopathic pulmonary fibrosis the presence of hiatus hernia is associated with disease progression and mortality. Eur Respir J [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 Aug 21];53(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30923184/

11. Tossier C, Dupin C, Plantier L, Leger J, Flament T, Favelle O, et al. Hiatal hernia on thoracic computed tomography in pulmonary fibrosis. Eur Respir J [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2025 Aug 22];48(3):833–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27174889/

12. Lee JS, Song JW, Wolters PJ, Elicker BM, King TE, Kim DS, et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2025 Aug 7];39(2):352–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22183478/

13. Bennett D, Bargagli E, Refini RM, Campagna MS, Gennari L, Nuti R, et al. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2025 Aug 7];43(2):635–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24114963/

14. Noth I, Zangan SM, Soares R V., Forsythe A, Demchuk C, Takahashi SM, et al. Prevalence of hiatal hernia by blinded multidetector CT in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2025 Jul 5];39(2):344–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21737563/

15. Heriot DA, Stock CJW, Mumtaz ZUA, Jenkins RG, Chua F, Molyneaux PL, et al. The impact of hiatus hernia in hypersensitivity pneumonitis. Respirology [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Aug 21];29(5):421–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38479405/

16. Harari S, Caminati A. Update on diffuse parenchymal lung disease. Eur Respir Rev [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2025 May 15];19(116):97–108. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20956177/

17. American Thoracic Society American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias [Internet]. Available from: www.atsjournals.org

18. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. N Engl J Med [Internet]. 1978 Apr 13 [cited 2025 May 17];298(15):801–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/634315/

19. Liebow AA. Definition and Classification of Interstitial Pneumonias in Human Pathology1. 1975 Jan 1 [cited 2025 May 17];8:1–33. Available from: https://scispace.com/papers/definition-and-classification-of-interstitial-pneumonias-in-1dv92urhfm

20. Katzenstein ALA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 1998 [cited 2025 May 17];157(4 Pt 1):1301–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9563754/

21. Travis WD, King TE, Bateman ED, Lynch DA, Capron F, Center D, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2002 Jan 15 [cited 2025 May 17];165(2):277–304. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11790668/

22. Wells AU. The revised ATS/ERS/JRS/ALAT diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)--practical implications. Respir Res [Internet]. 2013 [cited 2025 May 17];14 Suppl 1(Suppl 1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23734820/

23. King J, Costabel U, Cordier JF, DoPico GA, DuBois RM, Lynch D, et al. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2000 [cited 2025 May 17];161(2 Pt 1):646–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10673212/

24. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Longo DL, editor. N Engl J Med [Internet]. 2018 May 10 [cited 2025 May 17];378(19):1811–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29742380/

25. Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in flanders. Acta Clin Belg. 2001;56(3):163–72.

26. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The Epidemiology of Interstitial Lung Diseases. Vol. 150, Am J Respir Crit Care Med. 1994.

27. Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, Kaarteenaho R, Myllärniemi M. Idiopathic pulmonary fibrosis - a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. BMC Pulm Med. 2013 Aug 20;13(1).

28. Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smith CJP, Jenkins RG, Fogarty A, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. Thorax. 2011;66(6):462–7.

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

30. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. Respir Med. 2009 Aug;103(8):1122–9.

31. Aycicek O, Cetinkaya E, Ucsular FD, Bayram N, Senyigit A, Aksel N, et al. Research Burden of Interstitial Lung Diseases in Turkey - RBILD. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Oct 9];39(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35494165/

32. Mannino DM, Etzel RA, Gibson Parrish R. An Analysis of Multiple-Cause Mortality Data.

33. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Mar 15;183(6):788–824.

34. Thannickal VJ, Zhou Y, Gaggar A, Duncan SR. Fibrosis: ultimate and proximate causes. J Clin Invest [Internet]. 2014 Nov 3 [cited 2025 May 19];124(11):4673–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25365073/

35. Distler JHW, Györfi AH, Ramanujam M, Whitfield ML, Königshoff M, Lafyatis R. Shared and distinct mechanisms of fibrosis. Nat Rev Rheumatol [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 May 19];15(12):705–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712723/

36. Adegunsoye A, Vij R, Noth I. Integrating Genomics Into Management of Fibrotic Interstitial Lung Disease. Chest [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 May 19];155(5):1026–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30660786/

37. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. N Engl J Med [Internet]. 2018 Dec 6 [cited 2025 May 19];379(23):2209–19. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30345907/

38. Ley B, Torgerson DG, Oldham JM, Adegunsoye A, Liu S, Li J, et al. Rare Protein-Altering Telomere-related Gene Variants in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2025 May 19];200(9):1154–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31268371/

39. Wolters PJ, Blackwell TS, Eickelberg O, Loyd JE, Kaminski N, Jenkins G, et al. Time for a change: is idiopathic pulmonary fibrosis still idiopathic and only fibrotic? Lancet Respir Med [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 May 19];6(2):154–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29413083/

40. Grutters JC, du Bois RM. Genetics of fibrosing lung diseases. Eur Respir J [Internet]. 2005 May [cited 2025 May 19];25(5):915–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15863652/

41. Spagnolo P, Grunewald J, Du Bois RM. Genetic determinants of pulmonary fibrosis: Evolving concepts. Lancet Respir Med. 2014;2(5):416–28.

42. Allam JS, Limper AH. Idiopathic pulmonary fibrosis: Is it a familial disease? Curr Opin Pulm Med. 2006 Sep;12(5):312–7.

43. Khalil N, Churg A, Muller N, O'connor R. Environmental, inhaled and ingested causes of pulmonary fibrosis. Toxicol Pathol [Internet]. 2007 [cited 2025 May 19];35(1):86–96. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17325977/

44. Bonner JC. Lung Fibrotic Responses to Particle Exposure. Toxicol Pathol. 2007;35(1):148–53.

45. Demedts M, Wells AU, Antó JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, et al. Interstitial lung diseases: An epidemiological overview. European Respiratory Journal, Supplement. 2001;18(32).

46. Margaritopoulos GA, Vasarmidi E, Jacob J, Wells AU, Antoniou KM. Smoking and interstitial lung diseases. Eur Respir Rev [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 May 19];24(137):428–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324804/

47. Alarcon-Calderon A, Vassallo R, Yi ES, Ryu JH. Smoking-Related Interstitial Lung Diseases. Immunol Allergy Clin North Am. 2023 May 1;43(2):273–87.

48. Davies G, Wells AU, du Bois RM. Respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease and desquamative interstitial pneumonia. Clin Chest Med [Internet]. 2004 Dec [cited 2025 May 19];25(4):717–26, vi. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15564017

49. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: The British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax. 2008;63(SUPPL. 5).

50. Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. Fundamentals of lung auscultation. N Engl J Med [Internet]. 2014 Feb 20 [cited 2025 May 19];370(8):744–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24552321/

51. Gadre A, Highland KB, Mehta A. Reversible Platypnea-Orthodeoxia Syndrome from Ventilation-Perfusion Mismatch in Interstitial Lung Disease: A Novel Etiology. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 May 19];13(1):137–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26730870/

52. Maciejewska M, Sikora M, Maciejewski C, Alda-Malicka R, Czuwara J, Rudnicka L. Raynaud's Phenomenon with Focus on Systemic Sclerosis. J Clin Med [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 May 19];11(9). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35566614/

53. SPITERI MA, MATTHEY F, GORDON T, CARSTAIRS LS, JAMES DG. Lupus pernio: a clinico-radiological study of thirty-five cases. Br J Dermatol [Internet]. 1985 [cited 2025 May 19];112(3):315–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2983750/

54. Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Löfgren's syndrome. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2025 May 19];175(1):40–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17023727/

55. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. Proc Am Thorac Soc [Internet]. 2006 Jun [cited 2025 May 22];3(4):315–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16738195/

56. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. Respiration [Internet]. 2004 [cited 2025 May 22];71(3):209–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15133338/

57. Boros WP, Franczuk M, Wesolowski S. Value of spirometry in detecting volume restriction in interstitial lung disease patients. Spirometry in interstitial lung diseases. Respiration [Internet]. 2004 [cited 2025 May 22];71(4):374–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15316211/

58. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, Tanaka M, Kuraki T, Fujita M, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med [Internet]. 2009 Aug [cited 2025 May 22];103(8):1209–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19251407/

59. B B, HM B, JJ E, MS G, DM H, NK H, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax [Internet]. 2008 [cited 2025 May 22];63 Suppl 5(SUPPL. 5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18757459/

60. Lynch JP, Saggar R, Weigt SS, Zisman DA, White ES. Usual interstitial pneumonia. Semin Respir Crit Care Med [Internet]. 2006 Dec [cited 2025 May 22];27(6):634–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17195140/

61. Lancaster LH. Utility of the six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Multidiscip Respir Med [Internet]. 2018 Dec 13 [cited 2025 May 22];13(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559965/

62. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2025 May 22];166(1):111–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12091180/

63. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. Heart [Internet]. 2007 Oct [cited 2025 May 22];93(10):1285–92. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17890705

64. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. Postgrad Med J [Internet]. 2007 Nov [cited 2025 May 22];83(985):675–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17890705/

65. Muller NL. Clinical value of high-resolution CT in chronic diffuse lung disease. AJR Am J Roentgenol [Internet]. 1991 [cited 2025 May 22];157(6):1163–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1950859/

66. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2005 Aug 15 [cited 2025 May 22];172(4):488–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15894598/

67. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Elicker BM, Leung JWT. High-resolution CT of the lung: patterns of disease and differential diagnoses. Radiol Clin North Am [Internet]. 2005 [cited 2025 May 22];43(3):513–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15847814/

68. Tzouvelekis A, Kouliatsis G, Anevlavis S, Bouros D. Serum biomarkers in interstitial lung diseases. Respir Res [Internet]. 2005 Jul 21 [cited 2025 May 22];6(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16042760/

69. Ross C, Makhzoum JP, Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. Eur J Rheumatol [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 May 22];9(3):153–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35156630/

70. Poletti V, Ravaglia C, Gurioli C, Piciucchi S, Dubini A, Cavazza A, et al. Invasive diagnostic techniques in idiopathic interstitial pneumonias. Respirology [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 May 22];21(1):44–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26682637/

71. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, Du Bois RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2012 May 1 [cited 2025 May 22];185(9):1004–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22550210/

72. Mathur PN, Wolf KM, Busk MF, Briete WM, Datzman M. Fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction. Chest [Internet]. 1996 [cited 2025 May 22];110(3):718–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8797417/

73. Welker L, Jörres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. Eur Respir J [Internet]. 2004 Dec [cited 2025 May 22];24(6):1000–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15572545/

74. Turan D, Chousein EGU, Koç AS, Çörtük M, Yıldırım Z, Demirkol B, et al. Transbronchial cryobiopsy for diagnosing parenchymal lung diseases: real-life experience from a tertiary referral center. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis [Internet]. 2021 [cited 2025 May 22];38(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33867791/

75. Babiak A, Hetzel J, Krishna G, Fritz P, Moeller P, Balli T, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. Respiration [Internet]. 2009 Jul [cited 2025 May 22];78(2):203–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19246874/

76. Schumann C, Hetzel J, Babiak AJ, Merk T, Wibmer T, Möller P, et al. Cryoprobe biopsy increases the diagnostic yield in endobronchial tumor lesions. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2010 [cited 2025 May 22];140(2):417–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20226474/

77. Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJF, Petermann C, Reichle G, Freitag L, et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. Eur Respir J [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2025 May 22];39(3):685–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21852332/

78. Aktas Z, Gunay E, Hoca NT, Yilmaz A, Demirag F, Gunay S, et al. Endobronchial cryobiopsy or forceps biopsy for lung cancer diagnosis. Ann Thorac Med [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2025 May 22];5(4):242–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20981186/

79. Poletti V, Chilosi M, Olivieri D. Diagnostic invasive procedures in diffuse infiltrative lung diseases. Respiration [Internet]. 2004 [cited 2025 May 22];71(2):107–19. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15031564/

80. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology [Internet]. 2008 May [cited 2025 Jun 28];13(3):394–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18399862/

81. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, Hilling L, Rigler J, Farrell S, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. Chest [Internet]. 2009 [cited 2025 Jun 28];135(2):442–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18849399/

82. Bell EC, Cox NS, Goh N, Glaspole I, Westall GP, Watson A, et al. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. Eur Respir Rev [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Jun 28];26(143). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28223395/

83. Gaudry S, Vincent F, Rabbat A, Nunes H, Crestani B, Naccache JM, et al. Invasive mechanical ventilation in patients with fibrosing interstitial pneumonia. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 Jun 28];147(1):47–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23968871/

84. Finnerty JP, Ponnuswamy A, Dutta P, Abdelaziz A, Kamil H. Efficacy of antifibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone, in treatment of progressive pulmonary fibrosis in both idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and non-IPF: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Jun 28];21(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34895203/

85. Oliveira DS, Araújo Filho J de A, Paiva AFL, Ikari ES, Chate RC, Nomura CH. Idiopathic interstitial pneumonias: review of the latest American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. Radiol Bras [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 Jun 28];51(5):321–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30369660/

86. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet [Internet]. 2011 [cited 2025 Jun 28];377(9779):1760–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21571362/

87. King TE, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet [Internet]. 2009 [cited 2025 Jun 28];374(9685):222–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19570573/

88. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J [Internet]. 2015 May 1 [cited 2025 Jun 28];45(5):1434–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25745043/

89. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med [Internet]. 2014 May 29 [cited 2025 Jun 28];370(22):2071–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24836310/

90. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med [Internet]. 2011 Sep 22 [cited 2025 Jun 28];365(12):1079–87. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21992121/

91. Reininger D, Fundel-Clemens K, Mayr CH, Wollin L, Laemmle B, Quast K, et al. PDE4B inhibition by nerandomilast: Effects on lung fibrosis and transcriptome in fibrotic rats and on biomarkers in human lung epithelial cells. Br J Pharmacol [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Oct 9];181(23):4766–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39183442/

92. Herrmann FE, Hesslinger C, Wollin L, Nickolaus P. BI 1015550 is a PDE4B Inhibitor and a Clinical Drug Candidate for the Oral Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Front Pharmacol [Internet]. 2022 Apr 20 [cited 2025 Oct 9];13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35517783/

93. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, Kreuter M, Maher TM, Martinez FJ, et al. Nerandomilast in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med [Internet]. 2025 Jun 12 [cited 2025 Oct 9];392(22):2193–202. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40387033/

94. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Jul 3];40(11):1349–79. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34419372/

95. Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. Eur Respir Rev [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Jun 28];30(161). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34348979/

96. Costabel U, Bonella F, Guzman J. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2012 [cited 2025 Jun 28];33(1):151-163. doi:10.1016/j.ccm.2011.12.004.

97. Rittig AH, Hilberg O, Ibsen R, Løkke A. Incidence, comorbidity and survival rate of hypersensitivity pneumonitis: a national population-based study. ERJ Open Res [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Jun 29];5(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31649947/

98. Perez ERF, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Claims-based Cohort Analysis. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Jun 29];15(4):460–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29236517/

99. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev [Internet]. 2018 [cited 2025 Jun 29];27(150). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30578335/

100. Stanford CF, Hall G, Chivers A, Martin B, Nicholls DP, Evans J. Farmer's lung in Northern Ireland. Br J Ind Med [Internet]. 1990 [cited 2025 Jun 29];47(5):314–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2357452/

101. Hoppin JA, Umbach DM, Kullman GJ, Henneberger PK, London SJ, Alavanja MCR, et al. Pesticides and other agricultural factors associated with self-reported farmer's lung among farm residents in the Agricultural Health Study. Occup Environ Med [Internet]. 2007 May [cited 2025 Jun 29];64(5):334–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17182642/

102. Hypoxemia: an early indication of pigeon breeders' disease. Clinical and laboratory findings among pigeon breeders in the Salonica area - PubMed [Internet]. [cited 2025 Jun 29]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16261958/

103. Uzun O, Yilmaz DK, Sunter AT, Erkan L. The prevalence of "Pigeon breeder's disease" in a Turkish city and review of the literature. Lung. 2011 Jun;189(3):243–50.

104. Banham SW, McSharry C, Lynch PP, Boyd G. Relationships between avian exposure, humoral immune response, and pigeon breeders' disease among Scottish pigeon fanciers. Thorax [Internet]. 1986 [cited 2025 Jun 29];41(4):274–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3738847/

105. Tsushima K, Fujimoto K, Yoshikawa S, Kawakami S, Koizumi T, Kubo K. Hypersensitivity pneumonitis due to Bunashimeji mushrooms in the mushroom industry. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 2005 Jul [cited 2025 Jun 29];137(3):241–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15961953/

106. Tanaka H, Saikai T, Sugawara H, Tsunematsu K, Takeya I, Koba H, et al. Three-year follow-up study of allergy in workers in a mushroom factory. Respir Med [Internet]. 2001 [cited 2025 Jun 29];95(12):943–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11778790/

107. Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2012 Aug 15 [cited 2025 Jun 29];186(4):314–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22679012/

108. Limongi F, Fallahi P, Fallahi P. Hypersensitivity pneumonitis and alpha-chemokines. Clin Ter. 2017;168(2):140–5.

109. Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2001 [cited 2025 Jun 29];108(5):661–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11692086/

110. Israël-Assayag E, Dakhama A, Lavigne S, Laviolette M, Cormier Y. Expression of costimulatory molecules on alveolar macrophages in hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 1999 [cited 2025 Jun 29];159(6):1830–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10351927/

111. Gudmundsson G, Hunninghake GW. Interferon-gamma is necessary for the expression of hypersensitivity pneumonitis. J Clin Invest [Internet]. 1997 May 15 [cited 2025 Jun 29];99(10):2386–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9153280/

112. Agostini C, Calabrese F, Poletti V, Marcer G, Facco M, Miorin M, et al. CXCR3/CXCL10 interactions in the development of hypersensitivity pneumonitis. Respir Res [Internet]. 2005 Feb 22 [cited 2025 Jun 29];6(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15725351/

113. Polarized type 1 cytokine profile in bronchoalveolar lavage T cells of patients with hypersensitivity pneumonitis - PubMed [Internet]. [cited 2025 Jun 29]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10477626/

114. Girard M, Israël-Assayag E, Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. Eur Respir J [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2025 Jun 29];37(3):632–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20650993/

115. Is the different T helper cell activity in sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis also reflected by the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile? - PubMed [Internet]. [cited 2025 Jun 29]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9186987/

116. Korosec P, Osolnik K, Kern I, Silar M, Mohorcic K, Kosnik M. Expansion of pulmonary CD8+CD56+ natural killer T-cells in hypersensitivity pneumonitis. Chest [Internet]. 2007 [cited 2025 Jun 29];132(4):1291–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17646229/

117. Barrera L, Mendoza F, Zuñiga J, Estrada A, Zamora AC, Melendro EI, et al. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2025 Jun 29];177(1):44–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17947613/

118. Bernatchez E, Langlois A, Brassard J, Flamand N, Marsolais D, Blanchet MR. Hypersensitivity pneumonitis onset and severity is regulated by CD103 dendritic cell expression. PLoS One [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 Jun 29];12(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28628641/

119. Girard M, Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. Allergy [Internet]. 2009 Mar [cited 2025 Jun 29];64(3):322–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19210361/

120. Barnes H, Lu J, Glaspole I, Collard HR, Johannson KA. Exposures and associations with clinical phenotypes in hypersensitivity pneumonitis: A scoping review. Respir Med [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Jun 29];184. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991845/

121. Blanc PD, Redlich CA, Annesi-Maesano I, Balmes JR, Cummings KJ, Fishwick D, et al. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Jun 29];199(11):1312–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31149852/

122. Ojanguren I, Morell F, Ramón MA, Villar A, Romero C, Cruz MJ, et al. Long-term outcomes in chronic hypersensitivity pneumonitis. Allergy [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 Jun 29];74(5):944–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30515826/

123. Barnes H, Olin AC, Torén K, McSharry C, Donnelly I, Lärstad M, et al. Occupation versus environmental factors in hypersensitivity pneumonitis: population attributable fraction. ERJ Open Res [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Jun 29];6(4):1–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33043057/

124. Salisbury ML, Gu T, Murray S, Gross BH, Chughtai A, Sayyouh M, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. Chest [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2025 Jun 29];155(4):699–711. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30243979/

125. Ley B, Newton CA, Arnould I, Elicker BM, Henry TS, Vittinghoff E, et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. Lancet Respir Med [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2025 Jun 29];5(8):639–47. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28648751/

126. Ley B, Torgerson DG, Oldham JM, Adegunsoye A, Liu S, Li J, et al. Rare Protein-Altering Telomere-related Gene Variants in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2025 Jun 29];200(9):1154–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31268371/

127. Mathai SK, Yang I V., Schwarz MI, Schwartz DA. Incorporating genetics into the identification and treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. BMC Med [Internet]. 2015 Sep 24 [cited 2025 Jun 29];13(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26400796/

128. Blanchet MR, Israël-Assayag E, Cormier Y. Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis in vivo and in vitro. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2004 Apr 15 [cited 2025 Jun 29];169(8):903–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14701707/

129. Molyneaux PL, Cox MJ, Willis-Owen SAG, Mallia P, Russell KE, Russell AM, et al. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2014 Oct 15 [cited 2025 Jun 29];190(8):906–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25184687/

130. Invernizzi R, Wu BG, Barnett J, Ghai P, Kingston S, Hewitt RJ, et al. The Respiratory Microbiome in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis Is Distinct from That of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Jun 29];203(3):339–47. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32692582/

131. Pérez ERF, Swigris JJ, Forssén A V., Tourin O, Solomon JJ, Huie TJ, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. Chest [Internet]. 2013 [cited 2025 Jul 3];144(5):1644–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23828161/

132. Walters GI, Mokhlis JM, Moore VC, Robertson AS, Burge GA, Bhomra PS, et al. Characteristics of hypersensitivity pneumonitis diagnosed by interstitial and occupational lung disease multi-disciplinary team consensus. Respir Med [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Jul 3];155:19–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31295673/

133. Morell F, Roger À, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Muñoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. Medicine [Internet]. 2008 Mar [cited 2025 Jul 3];87(2):110–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18344808/

134. Pereira CAC, Soares MR, Boaventura R, Castro MDC, Gomes PS, Gimenez A, et al. Squawks in interstitial lung disease prevalence and causes in a cohort of one thousand patients. Medicine [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 Jul 3];98(29):e16419. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31335692/

135. Miyazaki Y, Tateishi T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. Chest [Internet]. 2008 [cited 2025 Jul 3];134(6):1265–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18689595/

136. Kang J, Kim YJ, Choe J, Chae EJ, Song JW. Acute exacerbation of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: incidence and outcomes. Respir Res [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Jul 3];22(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34016104/

137. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, Brown KK, Johannson KA, Selman M, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Jul 3];160(2):e97–156. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33861992/

138. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2003 Oct 15 [cited 2025 Jul 13];168(8):952–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12842854/

139. Hapke EJ, Seal RM, Thomas GO, Hayes M, Meek JC. Farmer's lung. A clinical, radiographic, functional, and serological correlation of acute and chronic stages. Thorax [Internet]. 1968 [cited 2025 Jul 13];23(5):451–68. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4971361/

140. Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. Mayo Clin Proc [Internet]. 2007 [cited 2025 Jul 13];82(7):812–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17605960/

141. Schwaiblmair M, Beinert T, Vogelmeier C, Fruhmann G. Cardiopulmonary exercise testing following hay exposure challenge in farmer's lung. Eur Respir J [Internet]. 1997 Oct [cited 2025 Jul 13];10(10):2360–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9387965/

142. Freedman PM, Ault B. Bronchial hyperreactivity to methacholine in farmers' lung disease. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 1981 [cited 2025 Jul 13];67(1):59–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7451772/

143. Kreuter M, Behr J, Bonella F, Costabel U, Gerber A, Hamer OW, et al. [Consensus guideline on the interdisciplinary diagnosis of interstitial lung diseases]. Pneumologie [Internet]. 2023 May 9 [cited 2025 Jul 13];77(5):269–302. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36977470/

144. Silver SF, Muller NL, Miller RR, Lefcoe MS. Hypersensitivity pneumonitis: evaluation with CT. Radiology [Internet]. 1989 [cited 2025 Jul 13];173(2):441–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2798875/

145. Monkare S, Ikonen M, Haahtela T. Radiologic findings in farmer's lung. Prognosis and correlation to lung function. Chest [Internet]. 1985 [cited 2025 Jul 13];87(4):460–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3979132/

146. Gayá García-Manso I, Arenas-Jiménez J, García-Sevila R, Ruiz-Alcaraz S, Sirera-Matilla M, García-Garrigós E, et al. Mosaic attenuation in non-fibrotic areas as a predictor of non-usual interstitial pneumonia pathologic diagnosis. Sci Rep [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Jul 13];12(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35508493/

147. Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B, Abdullah R, Hare SS, Vancheeswaran R, et al. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 Jul 13];54(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31164428/

148. Webb WR. Thin-section CT of the secondary pulmonary lobule: anatomy and the image--the 2004 Fleischner lecture. Radiology [Internet]. 2006 May [cited 2025 Jul 13];239(2):322–38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16543587/

149. Franquet T, Hansell DM, Senbanjo T, Remy-Jardin M, Müller NL. Lung cysts in subacute hypersensitivity pneumonitis. J Comput Assist Tomogr [Internet]. 2003 [cited 2025 Jul 13];27(4):475–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12886127/

150. Malinen AP, Erkinjunti-Pekkanen RA, Partanen PLK, Rytkönen HT, Vanninen RL. Long-term sequelae of Farmer's lung disease in HRCT: a 14-year follow-up study of 88 patients and 83 matched control farmers. Eur Radiol [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2025 Jul 13];13(9):2212–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12928967/

151. Koschel D, Holfert J, Rolle A, Holotiuk O, Höffken G. Farmer's lung in a case after bullectomy. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 2012 Jun [cited 2025 Jul 14];158(3):313–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22398814/

152. Baqir M, White D, Ryu JH. Emphysematous changes in hypersensitivity pneumonitis: A retrospective analysis of 12 patients. Respir Med Case Rep [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Jul 14];24:25–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29977751/

153. Johannson KA, Rose CS, Barnes H, Bellanger AP, Dalphin JC, Fernández Pérez ER, et al. Exposure Assessment Tools for Hypersensitivity Pneumonitis. An Official American Thoracic Society Workshop Report. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Jul 3];17(12):1501–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33258669/

154. Millerick-May ML, Mulks MH, Gerlach J, Flaherty KR, Schmidt SL, Martinez FJ, et al. Hypersensitivity pneumonitis and antigen identification--An alternate approach. Respir Med [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2025 Jul 3];112:97–105. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26831202/

155. Demirkol B, Satici C, Tanriverdi E, Eren R, Hatman EA, Yardimci HA, et al. Serum Specific Antibodies Do Not Seem to Have an Additional Role in the Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. Med Lav [Internet]. 2023 Oct 25 [cited 2025 Jul 3];114(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37878260/

156. Adams TN, Newton CA, Batra K, Abu-Hijleh M, Barbera T, Torrealba J, et al. Utility of Bronchoalveolar Lavage and Transbronchial Biopsy in Patients with Hypersensitivity Pneumonitis. Lung [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Jul 3];196(5):617–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29959521/

157. Welker L, Jörres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. Eur Respir J [Internet]. 2004 Dec [cited 2025 Jul 3];24(6):1000–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15572545/

158. Adderley N, Humphreys CJ, Barnes H, Ley B, Premji ZA, Johannson KA. Bronchoalveolar lavage fluid lymphocytosis in chronic hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Jul 3];56(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265306/

159. Patolia S, Kakazu MT, Chami HA, Chua A, Diaz-Mendoza J, Duggal A, et al. Bronchoalveolar Lavage Lymphocytes in the Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis among Patients with Interstitial Lung Disease. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Jul 3];17(11):1455–67. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32757946/

160. Chami HA, Diaz-Mendoza J, Chua A, Duggal A, Jenkins AR, Knight SL, et al. Transbronchial Biopsy and Cryobiopsy in the Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis among Patients with Interstitial Lung Disease. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Jul 3];18(1):148–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32810411/

161. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, Vallely MP, Cooper WA, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. Lancet Respir Med [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Jul 3];8(2):171–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578168/

162. Johannson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ. Diagnostic Yield and Complications of Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease. A Systematic Review and Metaanalysis. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2025 Jul 3];13(10):1828–38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27466899/

163. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2016 May 15 [cited 2025 Jul 3];193(10):1161–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26646481/

164. Barrios RJ. Hypersensitivity pneumonitis: histopathology. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2008 Feb [cited 2025 Jul 3];132(2):199–203. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18251576/

165. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CAC. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. Thorax [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Jul 3];73(4):391–2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28883091/

166. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. Am Rev Respir Dis [Internet]. 1992 [cited 2025 Jul 14];145(1):3–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1731594/

167. Influence of corticosteroid treatment on the course of farmer's lung - PubMed [Internet]. [cited 2025 Jul 14]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6861923/

168. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Recovery of pulmonary function in farmer's lung. A five-year follow-up study. Am Rev Respir Dis [Internet]. 1993 [cited 2025 Jul 14];147(4):793–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8466111/

169. Petnak T, Thongprayoon C, Baqir M, Ryu JH, Moua T. Antigen identification and avoidance on outcomes in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. Eur Respir J [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 Jul 14];60(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35236720/

170. Pérez ERF, Swigris JJ, Forssén A V., Tourin O, Solomon JJ, Huie TJ, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. Chest [Internet]. 2013 [cited 2025 Jul 14];144(5):1644–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23828161/

171. de Sadeleer LJ, Hermans F, de Dycker E, Yserbyt J, Verschakelen JA, Verbeken EK, et al. Impact of BAL lymphocytosis and presence of honeycombing on corticosteroid treatment effect in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a retrospective cohort study. Eur Respir J [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Jul 14];55(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31949120/

172. De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, Yserbyt J, Verschakelen JA, Verbeken EK, et al. Effects of Corticosteroid Treatment and Antigen Avoidance in a Large Hypersensitivity Pneumonitis Cohort: A Single-Centre Cohort Study. J Clin Med [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Jul 14];8(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30577667/

173. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernández Pérez ER, Hamblin M, Patel N, Tener M, et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. ERJ Open Res [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Jul 3];3(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28845429/

174. Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, et al. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. Chest [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Jul 3];151(3):619–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816444/

175. Ferreira M, Borie R, Crestani B, Rigaud P, Wemeau L, Israel-Biet D, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis (cHP): A retrospective, multicentric, observational study. Respir Med [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Jul 3];172. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32971360/

176. Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, De Lauretis A, Wickremasinghe M, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. Respirology [Internet]. 2014 [cited 2025 Jul 3];19(3):353–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286447/

177. Behr J, Bonella F, Frye BC, Günther A, Hagmeyer L, Henes J, et al. [Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (update) and progressive pulmonary fibrosis - S2k Guideline of the German Respiratory Society]. Pneumologie [Internet]. 2023 Feb 15 [cited 2025 Jul 14];77(2):94–119. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36791790/

178. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med [Internet]. 2019 Oct 31 [cited 2025 Jul 3];381(18):1718–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566307/

179. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Lancet Respir Med [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Jul 14];8(5):453–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145830/

180. Cottin V, Richeldi L, Rosas I, Otaola M, Song JW, Tomassetti S, et al. Nintedanib and immunomodulatory therapies in progressive fibrosing interstitial lung diseases. Respir Res [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Jul 14];22(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33726766/

181. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. Lancet Respir Med [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Jul 14];9(5):476–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33798455/

182. Fernández Pérez ER, Crooks JL, Lynch DA, Humphries SM, Koelsch TL, Swigris JJ, et al. Pirfenidone in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a double-blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. Thorax [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 Jul 14];78(11):1097–104. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37028940/

183. Shibata S, Furusawa H, Inase N. Pirfenidone in chronic hypersensitivity pneumonitis: a real-life experience. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis [Internet]. 2018 Aug 9 [cited 2025 Jul 14];35(2):139–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32476893/

184. Mateos-Toledo H, Mejía-Ávila M, Rodríguez-Barreto Ó, Mejía-Hurtado JG, Rojas-Serrano J, Estrada A, et al. An Open-label Study With Pirfenidone on Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. Arch Bronconeumol [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Jul 14];56(3):163–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31784348/

185. Maher TM, Assassi S, Azuma A, Cottin V, Hoffmann-Vold AM, Kreuter M, et al. Nerandomilast in Patients with Progressive Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med [Internet]. 2025 Jun 12 [cited 2025 Oct 10];392(22):2203–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40388329/

186. Guler SA, Hur SA, Lear SA, Camp PG, Ryerson CJ. Body composition, muscle function, and physical performance in fibrotic interstitial lung disease: a prospective cohort study. Respir Res [Internet]. 2019 Mar 12 [cited 2025 Jul 3];20(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30866948/

187. Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Jul 3];2(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34559419/

188. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, Zu Wallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2013 Oct 15 [cited 2025 Jul 3];188(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24127811/

189. Tonelli R, Cocconcelli E, Lanini B, Romagnoli I, Florini F, Castaniere I, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease of different etiology: a multicenter prospective study. BMC Pulm Med [Internet]. 2017 Oct 10 [cited 2025 Jul 3];17(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29017478/

190. Troy LK, Young IH, Lau EMT, Corte TJ. Exercise pathophysiology and the role of oxygen therapy in idiopathic interstitial pneumonia. Respirology [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Jul 3];21(6):1005–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26416262/

191. Kern RM, Singer JP, Koth L, Mooney J, Golden J, Hays S, et al. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. Chest [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2025 Jul 3];147(6):1558–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25412059/

192. Siegal SR, Dolan JP, Hunter JG. Modern diagnosis and treatment of hiatal hernias. Langenbecks Arch Surg [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 Jun 9];402(8):1145–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28828685/

193. Hyun JJ, Bak YT. Clinical significance of hiatal hernia. Gut Liver [Internet]. 2011 Sep [cited 2025 Jun 9];5(3):267–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21927653/

194. The anatomy of esophageal hiatus of the diaphragm and the pathogenesis of hiatus herniation - PubMed [Internet]. [cited 2025 Jun 9]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13621476/

195. Bombeck CT, Dillard DH, Nyhus LM. Muscular anatomy of the gastroesophageal junction and role of phrenoesophageal ligament; autopsy study of sphincter mechanism. Ann Surg [Internet]. 1966 [cited 2025 Jun 9];164(4):643–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5924786/

196. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. J Clin Invest [Internet]. 1980 [cited 2025 Jun 9];65(2):256–67. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7356677/

197. Genesis of basal sphincter pressure: effect of tetrodotoxin on lower esophageal sphincter pressure in opossum in vivo - PubMed [Internet]. [cited 2025 Jun 9]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1278651/

198. Wallner B, Sylvan A, Janunger KG. Endoscopic assessment of the "Z-line" (squamocolumnar junction) appearance: reproducibility of the ZAP classification among endoscopists. Gastrointest Endosc [Internet]. 2002 [cited 2025 Jul 5];55(1):65–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11756917/

199. Pouderoux P, Lin S, Kahrilas PJ. Timing, propagation, coordination, and effect of esophageal shortening during peristalsis. Gastroenterology [Internet]. 1997 [cited 2025 Jun 9];112(4):1147–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9097997/

200. Edmundowicz SA, Clouse RE. Shortening of the esophagus in response to swallowing. Am J Physiol [Internet]. 1991 [cited 2025 Jun 9];260(3 Pt 1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2003613/

201. Carré IJ, Johnston BT, Thomas PS, Morrison PJ. Familial hiatal hernia in a large five generation family confirming true autosomal dominant inheritance. Gut [Internet]. 1999 [cited 2025 Jun 9];45(5):649–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10517898/

202. Menon S, Trudgill N. Risk factors in the aetiology of hiatus hernia: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2011 Feb [cited 2025 Jun 9];23(2):133–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21178776/

203. DiMarino AJ. Therapy of digestive disorders: A companion to sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Gastroenterology [Internet]. 2000 Jun [cited 2025 Jun 28];118(6):1275. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10833506/

204. Vaezi MF, Richter JE. Duodenogastro-oesophageal reflux. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]. 2000 [cited 2025 Jun 28];14(5):719–29. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11003805/

205. Lee SW, Lien HC, Chang C Sen, Peng YC, Ko CW, Chou MC. Impact of body mass index and gender on quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. World J Gastroenterol [Internet]. 2012 [cited 2025 Jul 5];18(36):5090–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23049219/

206. Paterson WG, Kolyn DM. Esophageal shortening induced by short-term intraluminal acid perfusion in opossum: a cause for hiatus hernia? Gastroenterology [Internet]. 1994 [cited 2025 Jun 28];107(6):1736–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7958685/

207. Roman S, Kahrilas PJ. The diagnosis and management of hiatus hernia. BMJ [Internet]. 2014 Oct 23 [cited 2025 Jun 28];349. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25341679/

208. Sfara A, Dumitrascu DL. The management of hiatal hernia: an update on diagnosis and treatment. Med Pharm Rep [Internet]. 2019 [cited 2025 Jun 28];92(4):321–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31750430/

209. Petersen H, Johannessen T, Sandvik AK, Kleveland PM, Brenna E, Waldum H, et al. Relationship between endoscopic hiatus hernia and gastroesophageal reflux symptoms. Scand J Gastroenterol [Internet]. 1991 [cited 2025 Jun 28];26(9):921–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1947783/

210. Berstad A, Weberg R, Larsen IF, Hoel B, Hauer-Jensen M. Relationship of hiatus hernia to reflux oesophagitis. A prospective study of coincidence, using endoscopy. Scand J Gastroenterol [Internet]. 1986 [cited 2025 Jun 28];21(1):55–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3952452/

211. Fock KM, Talley NJ, Fass R, Goh KL, Katelaris P, Hunt R, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2008 [cited 2025 Jul 5];23(1):8–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18171339/

212. Bak YT. Management strategies for gastroesophageal reflux disease. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2004 [cited 2025 Jul 5];19 Suppl 3(SUPPL. 3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15324382/

213. Krähenbühl L, Schäfer M, Farhadi J, Renzulli P, Seiler CA, Büchler MW. Laparoscopic treatment of large paraesophageal hernia with totally intrathoracic stomach. J Am Coll Surg [Internet]. 1998 [cited 2025 Jun 28];187(3):231–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9740179/

214. Menguy R. Surgical management of large paraesophageal hernia with complete intrathoracic stomach. World J Surg [Internet]. 1988 Jun [cited 2025 Jul 5];12(3):415–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3400251/

215. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart - PubMed [Internet]. [cited 2025 Oct 11]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12501831/

216. Hsu JY, Stone RA, Logan-Sinclair RB, Worsdell M, Busst CM, Chung KF. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder. Eur Respir J [Internet]. 1994 [cited 2025 Oct 11];7(7):1246–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7925902/

217. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Intern Med [Internet]. 2012 [cited 2025 Oct 11];156(10):684–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22586007/

218. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis [Internet]. 1987 [cited 2025 Oct 11];40(5):373–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558716/

219. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, St. Sauver J, Hartman TE, Bartholmai BJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. Chest [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2025 Aug 21];137(1):129–37. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19749005/

220. Raghu G, Chen SY, Hou Q, Yeh WS, Collard HR. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. European Respiratory Journal. 2016 Jul 1;48(1):179–86.

221. Jones RM, Hilldrup S, Hope-Gill BDM, Eccles R, Harrison NK. Mechanical induction of cough in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Cough [Internet]. 2011 Apr 10 [cited 2025 Aug 22];7(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21477349/

222. Key AL, Holt K, Hamilton A, Smith JA, Earis JE. Objective cough frequency in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Cough [Internet]. 2010 Jun 21 [cited 2025 Aug 22];6(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20565979/

223. Ryerson CJ, Abbritti M, Ley B, Elicker BM, Jones KD, Collard HR. Cough predicts prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology [Internet]. 2011 Aug [cited 2025 Aug 22];16(6):969–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21615619/

224. Jeon K, Chung MP, Lee KS, Chung MJ, Han J, Koh WJ, et al. Prognostic factors and causes of death in Korean patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med [Internet]. 2006 [cited 2025 Aug 22];100(3):451–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16084076/

225. Kim MJ, Nathan SD, Kim HH, Kim HC. Clinical implications of six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study. Ther Adv Respir Dis [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Aug 22];18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39175212/

226. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby T V., Travis WD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2025 Aug 22];174(7):803–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16825656/

227. Lancaster LH. Utility of the six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Multidiscip Respir Med [Internet]. 2018 Dec 13 [cited 2025 Aug 22];13(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559965/

228. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2011 May 1 [cited 2025 Aug 22];183(9):1231–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21131468/

229. Tran T, Assayag D, Ernst P, Suissa S. Effectiveness of Proton Pump Inhibitors in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Population-Based Cohort Study. Chest [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Aug 22];159(2):673–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32882251/

230. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J [Internet]. 2006 Jan [cited 2025 Aug 21];27(1):136–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16387946/

231. Fahim A, Crooks M, Hart SP. Gastroesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: a review. Pulm Med [Internet]. 2011 [cited 2025 Aug 21];2011. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21738875/

232. Walther B, DeMeester TR, Lafontaine E, Courtney J V., Little AG, Skinner DB. Effect of paraesophageal hernia on sphincter function and its implication on surgical therapy. Am J Surg [Internet]. 1984 [cited 2025 Jul 5];147(1):111–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6691536/

233. Desai S, Mackintosh J, Chua F, Renzoni E, Kouranos V, Margaritopoulos G, et al. P157 Hiatus hernia is highly prevalent in idiopathic pulmonary fibrosis and impacts disease progression. Thorax [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 Aug 21];73(Suppl 4):A187–8. Available from: https://thorax.bmj.com/content/73/Suppl_4/A187.2

234. Ayten Ö, Okutan O, Kalbaran Kismet G, Türkoğlu Ö, Samanci C, Çalişkan T, et al. Comparison of clinical outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis patients with and without hiatal hernia. Tuberk Toraks [Internet]. 2022 [cited 2025 Aug 21];70(2):113–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35785875/

235. Wells AU, Brown KK, Cottin V. The progressive fibrotic phenotype in current clinical practice. Curr Opin Pulm Med [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Aug 22];27(5):368–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34231535/