

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS

TANIDAN TEDAVİYE
GÜNCEL YAKLAŞIM

Yazar:
DOÇ. DR. HASAN ÖLMEZ



© Copyright 2025

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademişyen Kitabevi AŞ'ye aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kayıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN 978-625-375-600-0	Kapak ve Sayfa Tasarımı Öğr. Gör. Ümit PARSIL
Kitap Adı İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Tanıdan Tedaviye Güncel Yaklaşım	Yayıncı Sertifika No 47518
Yazar Doç. Dr. Hasan ÖLMEZ ORCID iD: 0000-0003-4153-9953	Baskı ve Cilt Vadi Matbaacılık
Yayın Koordinatörü Yasin DİLMEN	Bisac Code MED022000
	DOI 10.37609/akya.3774

Kütüphane Kimlik Kartı

Ölmez, Hasan.

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Tanıdan Tedaviye Güncel Yaklaşım / Hasan Ölmez.

Ankara : Akademişyen Yayınevi Kitabevi, 2025.

136 s. : tablo, şekil. ; 135x210 mm.

Kaynakça var.

ISBN 9786253756000

GENEL DAĞITIM

Akademişyen Kitabevi AŞ

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

“Bu kitabın hazırlanma süreci, uzun yıllar boyunca süren klinik gözlemler, akademik birikimler ve sabırla yürütülen çalışmaların ürünüdür. Çalışma boyunca bana en büyük desteği sağlayan sabırlı ve anlayışlı eşim Ahu Köksal Ölmez'e en derin şükranlarımı sunarım. Yoğun mesai ve yorgunluklara rağmen, her zaman yanımda olarak bu sürecin en büyük güç kaynağı olmuştur.

Ayrıca, meslek hayatımda her daim fikirlerine değer verdiğim, yol arkadaşım ve dostum Doç. Dr. Mustafa Tosun'a teşekkür etmek isterim. Onun desteği, eleştirileri ve güven veren dostluğu, bu kitabın hazırlanışında önemli bir katkı sağlamıştır.

Bu eserin, öğrencilerime, meslektaşlarıma ve göğüs hastalıkları alanında çalışan tüm hekimlere yol gösterici olmasını temenni ederim.”

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1	Tarihi Bakış	1
Bölüm 2	Epidemiyoloji	7
Bölüm 3	Patogenez ve Risk Faktörleri	11
Bölüm 4	Klinik Özellikler ve Tanı Süreci.....	19
Bölüm 5	Laboratuvar İncelemeleri	23
Bölüm 6	Radyoloji	25
Bölüm 7	Histopatoloji	33
Bölüm 8	Fonksiyonel Değerlendirme	39
Bölüm 9	Tanı Algoritmaları	43
Bölüm 10	Ayrıcı Tanı	51
Bölüm 11	Antifibrotik Tedavi	57
Bölüm 12	Destek Tedavi	67

Bölüm 13	Akut Alevlenme.....	77
Bölüm 14	Komorbiditeler	87
Bölüm 15	İzlem ve Prognoz.....	97
Bölüm 16	Gelecekteki Tedavi Yaklaşımları.....	109
Bölüm 17	Progresif Pulmoner Fibrozis.....	113
Bölüm 18	Post-COVID-19 Pulmoner Fibrozis	121

TARİHİ BAKIŞ

IPF (İdiyopatik Pulmoner Fibrozis) ile ilgili anlayışın zaman içindeki gelişimi geçmişte yapılan önemli bilimsel katkıları ortaya koymaktadır. Bu hastalığın tanımlanmasında yaşanan zorlukların temel nedenlerinden biri pulmoner fibrozisi tanımlamak için önceden kullanılan çeşitli terimlerin çokluğu olmuştur. İdiyopatik Akciğer Hastalığı (İAH)'nin genel olarak ve özellikle de pulmoner fibrozisin birçok farklı nedeni bulunsa da, IPF'nin idiopatik interstisyel pnömoniler arasında özgül bir hastalık olduğu akılda tutulmalıdır. IPF'nin tarihçesinin gözden geçirilmesi, hem güncel terminolojinin daha iyi anlaşılmasına hem de eski kaynaklardaki geçerliliğini yitirmiş ifadelerin ayıklanmasına yardımcı olacaktır.

Akciğer fibrozisi uzun yıllar boyunca enfeksiyonlar veya toz inhalasyonu ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir. 19. yüzyılda pulmoner fibrozis “akciğer sirozu” adıyla anılmaktaydı; ancak bu tabloya sınırlı ilgi gösterilmişti. 1944 yılında Louis Hamman ve Arnold Rich “akut yaygın interstisyel fibrozis” olarak adlandırdıkları tabloyu tanımlayarak bu alanda önemli bir ilgi uyandırmıştı (1). Hamman ve Rich idiopatik subakut solunum yetmezliği ile

KAYNAKLAR

1. Hamman L, Rich AR. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1944;74:177-212.
2. Noble PW, Homer RJ. Back to the future: historical perspective on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005;33(2):113-120.
3. Rubin EH, Lubliner R. The Hamman-Rich syndrome: review of the literature and analysis of 15 cases. *Medicine (Baltimore).* 1957;36(4):397-463.
4. Gross P. The concept of the Hamman-Rich syndrome. A critique. *Am Rev Respir Dis.* 1962;85:828-832.
5. Sheridan LA, Harrison EG Jr, Divertie MB. The current status of idiopathic pulmonary fibrosis (Hamman-Rich Syndrome). *Med Clin North Am.* 1964;48:993-1010.
6. Scadding JG. Fibrosing alveolitis. *Br Med J.* 1964;2(5410):686.
7. Gaensler EA, Moister VB, Hamm J. Open-lung biopsy in diffuse pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1964;270:1319-1331.
8. Liebow A, Carrington C. The interstitial pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, LeMay M, editors. *Frontiers of pulmonary radiology.* New York: Grune & Stratton; 1969. p. 102-141.
9. Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135(4):880-884.
10. Katzenstein AL, Myers JL. Nonspecific interstitial pneumonia and the other idiopathic interstitial pneumonias: classification and diagnostic criteria. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(1):1-3.
11. Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann Intern Med.* 1976;85(6):769-788.
12. Myers JL, Katzenstein AL. Epithelial necrosis and alveolar collapse in the pathogenesis of usual interstitial pneumonia. *Chest.* 1988;94(6):1309-1311.
13. Katzenstein AL. Pathogenesis of "fibrosis" in interstitial pneumonia: an electron microscopic study. *Hum Pathol.* 1985;16(10):1015-1024.
14. Katzenstein A-LA, Askin FB, Livolsi VA. *Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-neoplastic Lung Disease.* 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2006.
15. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4 Pt 1):1301-1315.
16. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44-e68.
17. Nicholson AG, Addis BJ, Bharucha H, et al. Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease. *Thorax.* 2004;59(6):500-505.
18. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2015;46(4):976-987.

EPİDEMİYOLOJİ

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF), nedeni bilinmeyen, kronik seyirli ve fibrozan özellikte bir interstisyel pnömoni olup, olağan interstisyel pnömoni (UIP) paternine sahip radyolojik ve histopatolojik bulgularla tanımlanır. Genellikle ileri yaşta ortaya çıkar. İlerleyici dispne ve solunum fonksiyonlarında bozulma ile seyreden bu hastalık genel olarak kötü bir prognoza sahiptir (1).

Nadir hastalıklar arasında kabul edilmesine rağmen, IPF'nin insidansı ve prevalansı son yıllarda küresel ölçekte artış göstermektedir. Bu artışın hastalığa yönelik farkındalığın artması ve nüfusun yaşlanması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (2). IPF idiyopatik interstisyel pnömoniler (IIP) grubunun en yaygın ve aynı zamanda en ciddi formudur (3-5).

IPF, tüm interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) arasında yaklaşık %17-37 oranında görülmekte olup, ortalama olarak %20'sini oluşturmaktadır (6). Küresel ölçekte yapılan çalışmalarda, IPF'nin yıllık insidansının 100.000 kişi başına yaklaşık 10 olduğu bildirilmektedir. Hastalık erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülür ve tüm ırk ve etnik gruplarda rastlanabilir; ancak

alabilmektedir. Bu durum mortalite istatistiklerinde de IPF'nin sıklıkla gözden kaçmasına neden olmaktadır (19). Tüm bu faktörlere rağmen, dünya genelinde IPF'ye bağlı ölüm oranlarında istikrarlı bir artış söz konusudur. Bu artışın nedenleri arasında tanı olanaklarının gelişmesi, tarama yöntemlerinin etkinleşmesi ve daha fazla olgunun saptanması gibi etkenler yer almaktadır. Mortalite de, tıpkı prevalans ve insidans oranlarında olduğu gibi, erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek oranlar izlenmekte; mortalite yaşla birlikte artış göstermektedir (20).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen bir çalışmada IPF'ye bağlı ölümlerin en sık nedeni yaklaşık %60 oranla solunum yetmezliği olarak tespit edilmiştir. Bunu %8,5 oranla kardiyovasküler hastalıklar ve %2,9 oranla akciğer kanseri izlemektedir (20).

KAYNAKLAR

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18–e47.
2. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2018;378:1811–1823.
3. Cottin V, Valenzuela C. Diagnostic approach of fibrosing interstitial lung diseases of unknown origin. *Presse Med.* 2020;49(2):104021.
4. Buendía-Roldán I, Mejía M, Navarro C, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and aging associated comorbidities. *Respir Med.* 2017;129:46–52.
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:733–748.
6. Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin Belg.* 2001;56:163–172.
7. American Thoracic Society (ATS). European Respiratory Society idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment, international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:646–664.

8. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J*. 2013;8:55–62.
9. Nalysnyk L, Cid-Rufaza J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev*. 2012;21:355–361.
10. Maffessanti M, Dalpiaz G. Diffuse lung diseases: clinical features, pathology, YÇBT. 1st ed. Milan: Springer-Verlag; 2006. p.66–70.
11. Musellim B, Mogulkoc N, Uzun O, et al. Evaluation of patients with fibrotic interstitial lung disease: preliminary results from the Turk-UIP study. *Turk Thorac J*. 2021;22(2):102–109.
12. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:967–972.
13. Navaratnam V, Fleming KM, West J, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax*. 2011;66:462–467.
14. Fernandez Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest*. 2010;137:129–137.
15. Ekström M, Gustafson T, Boman K, et al. Effects of smoking, gender and occupational exposure on the risk of severe pulmonary fibrosis: a population-based case-control study. *BMJ Open*. 2014;4(1):e004018.
16. Redente EF, Jacobsen KM, Solomon JJ, et al. Age and sex dimorphisms contribute to the severity of bleomycin-induced lung injury and fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301(4):L510–L518.
17. Vancheri C, Failla M, Crimi N, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur Respir J*. 2010;35:496–504.
18. Collard HR, Chen SY, Yeh WS, et al. Health care utilization and costs in idiopathic pulmonary fibrosis in United States Medicare beneficiaries aged 65 years and older. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:981–987.
19. Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, et al. Increasing global mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the twenty-first century. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:1176–1185.
20. Mannino DM, Etzel RA, Parrish RG. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979–1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1548–1552.

PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF) ileri yaş erişkinlerde görülen, kronik seyirli, ilerleyici ve fibrotik özellikte bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Her ne kadar hastalığın kesin patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmese de son yıllarda bu alandaki bilgi birikimi kayda değer ölçüde artmıştır. Günümüzde genel kabul gören görüşe göre IPF, tekrarlayan alveolar epitel hasarlarına bağlı olarak fibroblast ve miyofibroblast aktivasyonu ile gelişmektedir. Bu hücrelerin farklılaşması ve hücre dışı matriksin aşırı birikimiyle birlikte doku onarımı bozulur ve skar dokusu oluşur ve bu durum geri dönüşümsüz akciğer fonksiyon kaybıyla sonuçlanır (1).

Genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel veya bilinmeyen bazı ajanların tekrarlayan mikro hasarlarına maruz kalınması, alveolar epitel ve bazal membranda hasara neden olarak bu bölgede bulunan hücrelerin aktive olmasına ve proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-1 ve MCP-1 salgılanmasına yol açar (2, 3). Bu mediyatörler interstisyumda yer alan ya da dolaşımdan göç eden fibroblastlar başta olmak üzere çeşitli hücreleri uyarak hasarın

Tablo 3.1 IPF patogenezinde rol alan mekanizmalar ve risk faktörleri**Genetik yatkınlık**

- Telomer kısalığı
- MUC5B genine bağlı mukosilyer klirens azalması
- Surfaktan proteinindeki değişiklikleri
- TOLLIP gen mutasyonu

Çevresel maruziyetler

- Sigara
- Metal tozu, odun talaşı, tarım ve hayvancılık,
- Tekstil tozu, kum, taş ve silika

Yaşlanma

- Gastroözofageal reflü ve mikroaspirasyon
- Epigenetik değişiklikler
- DNA metilasyonu ve RNA disregülasyonu
- Epitel hücre hasarı ve yara iyileşme bozukluğu
- Kök hücre disfonksiyonu ve tükenmesi
- Fibroblast ve miyofibroblastlardaki değişiklikler
- TGF- β 1, TNF- α , MCP-1, VEGF, PDGF, IL-1, IL-6 gibi büyüme faktörleri
- Ekstraselüler matriks birikimi
- Matriks sertleşmesi ve skar dokusu gelişimi

Bu tablo Raghu et al. ve Fischer et al'den uyarlanmıştır (33, 34)

KAYNAKLAR

1. Betensley A, Sharif R, Karamichos D. A systematic review of the role of dysfunctional wound healing in the pathogenesis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Med.* 2017;6:2–19.
2. Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Molecular Mechanisms and Potential Treatment Approaches. *Respir Investig.* 2020;58:320–335.
3. Heukels P, Moor CC, von der Thüsen JH, et al. Inflammation and Immunity in IPF Pathogenesis and Treatment. *Respir Med.* 2019;147:79–91.
4. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lancet.* 2017;389:1941–1952.
5. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res.* 2018;19:32–50.
6. Mei G, Liu Z, Zuo H, Yang Z, Qu J. Idiopathic fibrosis: An update on Pathogenesis. *Front Pharmacol.* 2022;12.
7. Kaur A, Mathai SK, Schwartz DA. Genetics in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis, prognosis, and treatment. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:154.

8. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;364(16):1503–1512.
9. Noth I, Zhang Y, Ma SF, et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(4):309–317.
10. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA.* 2013;309:2232–2239.
11. Garcia CK, Raghu G. Inherited interstitial lung disease. *Clin Chest Med.* 2004;25(3):421–433.
12. Hunninghake GM, Quesada-Arias LD, Carmichael NE, et al. Interstitial lung disease in relatives of patients with pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1240–1248.
13. Pardo A, Selman M. The Interplay of the Genetic Architecture, Aging, and Environmental Factors in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2021;64:163–172.
14. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. *Am J Epidemiol.* 2000;152:307–315.
15. Zaman T, Moua T, Vittinghoff E, et al. Differences in clinical characteristics and outcomes between men and women with idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter retrospective cohort study. *Chest.* 2020;158(1):245–251.
16. Zaman T, Lee JS. Risk factors for the development of idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Curr Pulmonol Rep.* 2018;7(4):118–125.
17. Savarino E, Carbone R, Marabotto E, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J.* 2013;42:1322–1331.
18. Lee JS. The role of gastroesophageal reflux and microaspiration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Pulm Med.* 2014;21:81–85.
19. Piñero-Hermida S, Autilio C, Martínez P, et al. Telomerase Treatment Prevents Lung Profibrotic Pathologies Associated with Physiological Aging. *J Cell Biol.* 2020;219(10):e202002120.
20. Moore C, Blumhagen RZ, Yang IV, et al. Resequencing Study Confirms that Host Defense and Cell Senescence Gene Variants Contribute to the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(2):199–208.
21. LiPinski JH, Moore BB, O'Dwyer DN. The Evolving Role of the Lung Microbiome in Pulmonary Fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319(4):L675–682.
22. Wolters PJ, Blackwell TS, Eickelberg O, et al. Time for a change: is idiopathic pulmonary fibrosis still idiopathic and only fibrotic? *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):154–160.

23. Alvarez D, Cardenes N, Sellares J, et al. IPF lung fibroblasts have a senescent phenotype. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2017;313(6):L1164–1173.
24. Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J, et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):557–655.
25. Alder JK, Chen JJ, Lancaster L, et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(35):13051–13056.
26. Huang Y, Ma SF, Espindola MS, et al. Microbes are associated with host innate immune response in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:208–219.
27. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, et al. Herpes virus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2003;41:2633–2640.
28. Han MLK, Zhou Y, Murray S, et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study. *Lancet Respir Med.* 2014;2:548–556.
29. Molyneux PL, Cox MJ, Willis-Owen SA, et al. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(8):906–913.
30. Schwartz DA. Idiopathic pulmonary fibrosis is a complex genetic disorder. *Trans Am Clin Clim Assoc.* 2016;127:34–45.
31. Bartczak K, Białas AJ, et al. More Than a Genetic Code: Epigenetics of Lung Fibrosis. *Mol Diagn Ther.* 2020;24:665–681.
32. Selman M, Martinez FJ, Pardo A. Why Does an Aging Smoker's Lung Develop Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Not Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(3):279–285.
33. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2015;46(4):976–987. doi:10.1183/13993003.00150-2015
34. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18–e47. doi:10.1164/rccm.202202-0399ST

KLİNİK ÖZELLİKLER VE TANI SÜRECİ

İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) kronik seyirli, ilerleyici ve fibrotik özellikte bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Tanı konulduktan sonra ortalama sağkalım süresi 3-5 yıl olarak bildirilmektedir. Kötü prognoza sahip bu hastalıkta erken tanı hayati önemdedir. Ancak IPF tanısının çoğu zaman geciktiği görülmektedir.

Araştırmalar IPF'li bireylerin tanı öncesinde birden fazla hekim tarafından değerlendirildiğini ve tanının çoğu zaman yıllarca gecikebildiğini ortaya koymuştur (1, 2). Hastaların önemli bir bölümü, tanı öncesinde bronşit, astım, KOAH ya da kalp hastalığı gibi yanlış tanıları almakta; olguların %38'inin tanıdan önce en az üç hekim tarafından muayene edildiği bildirilmektedir (2). Tanıdaki yalnızca bir yıllık gecikme bile progresyonsuz sağkalımı kısaltmakta, yaşam kalitesini düşürmekte ve hastaneye yatış oranlarını artırmaktadır (3).

KAYNAKLAR

1. Oldham JM, Noth I. Idiopathic pulmonary fibrosis: early detection and referral. *Respir Med.* 2014;108:818–828.
2. Collard HR, Tino G, Noble PW, et al. Patient experiences with pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2007;101:1350–1354.
3. Hoyer N, Prior TS, Bendstrup E, Shaker SB. Diagnostic delay in IPF impacts progression-free survival, quality of life and hospitalisation rates. *BMJ Open Respir Res.* 2022;9:e001276.
4. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18–47.
5. Raghu G, Collard HR, Egan J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788–824.
6. Martinez F, Chisholm A, Collard HR, et al. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *Lancet Respir Med.* 2017;5:61–71.
7. van Manen MJ, Birring SS, Vancheri C, et al. Cough in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2016;25(141):278–286.
8. Musellim B, Mogulkoc N, Uzun O, et al. Evaluation of patients with fibrotic interstitial lung disease: preliminary results from the TURK-UIP study. *Turk Thorax J.* 2021;22(2):102–109.
9. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher T. Interstitial lung disease. *Lancet.* 2022;400:769–786.
10. Cottin V, Tomassetti S, Valenzuela C, et al. Integrating clinical probability into the diagnostic approach to idiopathic pulmonary fibrosis: an international working group perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206:247–255.
11. Wells AU, Hirani N; British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group. Interstitial lung disease guideline. *Thorax.* 2008;63(5):1–58.
12. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2017;389:1941–1952.
13. Sellares J, Hernandez-Gonzalez V, Lucena C, et al. Auscultation of velcro crackles is associated with usual interstitial pneumonia. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(5):e2573.
14. van Manen MJG, Vermeer LC, Moor CC, et al. Clubbing in patients with fibrotic interstitial lung diseases. *Respir Med.* 2017;132:226–231.

LABORATUVAR İNCELEMELERİ

İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) tanısında laboratuvar testlerinin temel amacı bağ doku hastalıklarını (BDH) ekarte etmek ve ayırıcı tanıyı desteklemektir. Bu kapsamda tam kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin yanı sıra, bağ doku hastalıklarına yönelik antikor analizleri de yapılmalıdır. Rutin incelemeler arasında romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA) ve anti-siklik sitrülünlenmiş peptid (anti-CCP) antikorları yer almalıdır.

IPF'li olguların yaklaşık %20'sinde ANA, düşük titrelerde pozitiflik gösterebilir. BDH düşündürülen sistemik bulguların varlığı veya ANA'nın yüksek düzeyde saptanması durumunda ileri düzey antikor testleri istenmelidir. Bu bağlamda Mikst bağ doku hastalığı şüphesinde anti-U1 ribonükleoprotein antikorları, Sjögren sendromu için anti-SSA (Ro) ve anti-SSB (La), Sistemik lupus eritematozus olasılığında anti-Sm ve çift sarmallı DNA (dsDNA), İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler için anti-Jo-1, anti-PL-7 ve anti-PL-12, Sistemik skleroz varlığında ise anti-sentromer, anti-

topoizomeraz I (Scl-70) ve anti-fibrilların (anti-U3 RNP) antikorları incelenmelidir. Ayrıca vaskülit olasılığı açısından anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) da değerlendirilmelidir (1,2).

IPF'DE BİYOBELİRTEÇLER

IPF'de hastalığın gelişme riskini öngörmek, erken tanıya ulaşmak, prognozu belirlemek ve tedaviye yanıtı izlemek amacıyla biyobelirteçler giderek önem kazanmaktadır. İdeal bir biyobelirteç; noninvaziv yollarla kolayca elde edilebilmeli, tekrarlanabilir, güvenilir ve klinik anlamda yol gösterici olmalıdır.

Bu alanda pek çok biyobelirteç üzerinde araştırmalar yapılmış olmasına rağmen henüz günlük klinik uygulamaya girmiş, standartlaşmış bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Ancak bazı moleküller gelecek vadeden adaylar arasında yer almaktadır. Bunlar arasında Matriks metalloproteinazlar (özellikle MMP-1 ve MMP-7) Sülfaktan protein A ve D, Endotelin-1, Krebs von den Lungen-6 (KL-6) antijeni öne çıkmaktadır. Bu biyobelirteçlerin ilerleyen dönemlerde klinik pratiğe entegre edilmesi beklenmektedir (3-5).

KAYNAKLAR

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
2. Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Switzerland: diagnosis and treatment position paper of the Swiss Working Group for Interstitial and Rare Lung Diseases of the Swiss Respiratory Society. *Respiration.* 2017;93:363-378.
3. Ley B, Brown KK, Collard HR. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014;307:L681-691.
4. Hambley N, Shimbori C, Kolb M. Molecular classification of idiopathic pulmonary fibrosis: personalized medicine, genetics and biomarkers. *Respirology.* 2015;20:1010-1022.
5. Guiot J, Moermans C, Henket M, et al. Blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2017;195:273-280

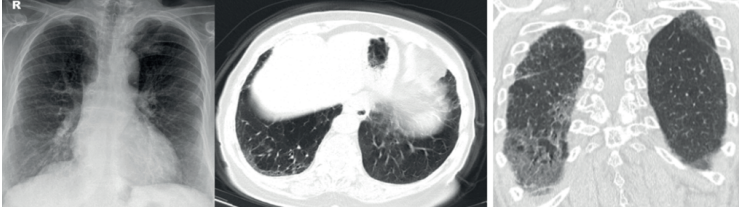
RADYOLOJİ

AKCİĞER GRAFİSİ

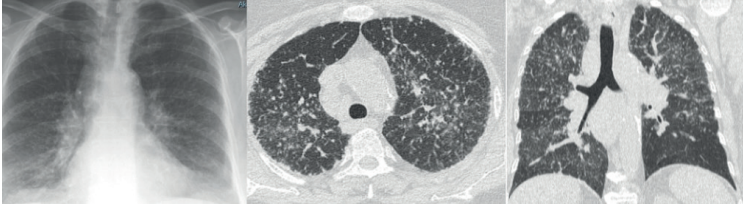
İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) olgularında klasik akciğer grafisinin tanısasal değeri sınırlıdır. Standart postero-anterior akciğer grafilerinde genellikle akciğer volümlerinde azalma izlenir. Bu azalma özellikle bazal ve periferik bölgelerde retiküler opasitelerle birlikte görülür. En belirgin radyolojik bulgu, alt akciğer bölgelerinde baskın retiküler değişikliklerdir ve nadiren traksiyon bronşektazi eşlik edebilir. Akciğer hacmindeki azalma sigara içen bireylerde görülebilse de obstrüktif akciğer hastalığı eşlik etmediği sürece IPF’li olgularda daha belirgindir. IPF hastalarının büyük çoğunluğunda grafilerde anormallikler mevcuttur. Ancak hastalığın erken dönemlerinde olguların yaklaşık %10’unda akciğer grafisi normal görülebilir.

YÜKSEK ÇÖZÜNÜRLÜKLÜ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (YÇBT)

IPF şüphesi olan her hastada yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) çekilmesi önerilir. YÇBT geleneksel kontrastsız toraks BT’den farklı olarak 1,5 mm veya daha ince kesitler elde



Şekil 6.3 85 yaşındaki hastanın akciğer grafisi ve YÇBT bulguları. Belirsiz UIP ile uyumlu.



Şekil 6.4 72 yaşında bayan hastanın Akciğer grafisi ve TÇBT bulguları sarkoidoz ile uyumlu bulgular mevcut. Alternatif tanılar düşünülmeli.

KAYNAKLAR

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44–e68.
2. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society white paper. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):138–153.
3. Gotway MB, Freemer MM, King TE Jr. Challenges in pulmonary fibrosis. 1: Use of high-resolution CT scanning of the lung for the evaluation of patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax.* 2007;62(6):546–553.
4. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(4):285–292.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18–47.

6. van Beek EJR, Hoffman EA. Functional imaging: CT and MRI. *Clin Chest Med.* 2008;29(1):195–216.
7. Romei C, Turturici L, Tavanti L, et al. The use of chest magnetic resonance imaging in interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2018;27(150):180061.
8. Meissner HH, Soo Hoo GW, Khonsary SA, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: evaluation with positron emission tomography. *Respiration.* 2006;73(2):197–202.
9. Kwee TC, Torigian DA, Alavi A. Nononcological applications of positron emission tomography for evaluation of the thorax. *J Thorac Imaging.* 2013;28(1):25–39.
10. Justet A, Laurent-Bellue A, Thabut G, et al. [18F]FDG PET/CT predicts progression-free survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2017;18(1):74.
11. Lavalaye J, Grutters JC, van de Garde EMW, et al. Imaging of fibrogenesis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with cis-4-[18F]-fluoro-L-proline PET. *Mol Imaging Biol.* 2009;11(2):123–127

HİSTOPATOLOJİ

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF) tanısında bronkoalveoler lavajın (BAL) özgül bir değeri bulunmamaktadır. Atak dönemlerinde nötrofil ve eozinofil sayısında artış gözlenebilir, ancak eozinofil oranı genellikle %10'un altındadır (1, 2). Bununla birlikte BAL analizi IPF ile fibrotik hipersensitivite pnömonisi (HP) arasındaki ayırmada yardımcı olabilir. Özellikle BAL'da lenfosit oranının %20'nin üzerinde olması durumunda HP olasılığı düşünülmelidir (3).

IPF'nin doku tanısı amacıyla bronkoskopik transbronşiyal akciğer biyopsisi hastalığın yamalı dağılım göstermesi nedeniyle genellikle yeterli doku sağlamaz. Bu nedenle son yıllarda transbronşiyal kriyobiyopsi daha büyük örnekler elde edilerek tanı başarısını artırmak amacıyla tercih edilmektedir. Kriyobiyopsi ile alınan örnekler daha az artefakt içerir ve tanı değeri daha yüksek olabilir. Ancak bu yöntemde %78'e kadar kanama ve %22'ye varan pnömotoraks gibi komplikasyon oranları artmıştır (3-5). 2022 yılında güncellenen American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS),

Bu tablo, Raghu et al., Am J Respir Crit Care Med 2018'den uyarlanmıştır (1). UIP: Olağan İnterstiyel Pnömoni, NSIP: Nonspesifik İnterstiyel Pnömoni, LIP: Lenfositik İnterstiyel Pnömoni, IPD: idiyopatik Pulmoner Hastalık, CTD-ILD: Bağ Dokusu Hastalığı ile İlişkili İnterstiyel Akciğer Hst., HP: Hipersensitivite Pnömonisi (Organik toz hastalığı), MDD: Multidisipliner Değerlendirme Toplantısı

KAYNAKLAR

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. The 2018 diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis guidelines: surgical lung biopsy for radiological pattern of probable usual interstitial pneumonia is not mandatory. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:1089–1092.
2. Brix N, Rasmussen F, Poletti V, Bendstrup E. Eosinophil alveolitis in two patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med Case Rep.* 2016;19:61–64.
3. Kebbe J, Abdo T. Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy. *J Thorac Dis.* 2017;9(10):996–1000.
4. Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One.* 2014;9:e86716.
5. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:745.
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18–47.
7. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788–824.
8. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44–68.
9. Larsen BT, Colby TV. Update for pathologists on idiopathic interstitial pneumonias. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(10):1234–1241.
10. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol.* 2008;39(9):1275–1294.

FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF) tanısı alan tüm hastalarda hastalığın şiddetini değerlendirmek amacıyla spirometri, akciğer hacimleri ve karbon monoksit difüzyon kapasitesini (DLCO) içeren kapsamlı solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır.

SOLUNUM FONKSİYON TESTİ

IPF'ye özgü solunum fonksiyon testi bulguları genellikle Zorlu vital kapasite (FVC) ve Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV_1) değerlerinde simetrik azalma ile karakterize restriktif bir ventilasyonel defekt şeklindedir. Akciğer hacimlerinde orantılı bir küçülme gözlenir. Total akciğer kapasitesi (TLC) ve rezidüel volüm (RV) düzeylerindeki azalma, akciğerin azalmış kompliyansına işaret eder. Obstrüktif bir patoloji eşlik etmediği sürece, RV/TLC oranı genellikle normal sınırlarda kalır.

- SpO₂ < %85: Hastalığın ileri evresini işaret eder ve evde oksijen tedavisinin değerlendirilmesini gerektirir.
- 6 ayda 6DYT'de \geq %50 düşüş: Antifibrotik tedaviye rağmen ilerlemeyi düşündürür ve tedavi başarısızlığı veya transplantasyon zamanlaması açısından uyarı niteliğindedir (9).

KAYNAKLAR

1. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26(4):586–593.
2. Jankowich MD, Rounds SI. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest*. 2012;141(1):222–231.
3. Kumar A, Cherian SV, Vassallo R, Yi ES, Ryu JH. Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and management of smoking-related interstitial lung diseases. *Chest*. 2018;154(2):394–408.
4. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir J*. 2016;47(2):657–666.
5. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1801003.
6. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):1–15.
7. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a six-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(9):1084–1090.
8. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggarr R, Belperio JA, Lynch JP. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2011;105(4):612–618.
9. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111–117.

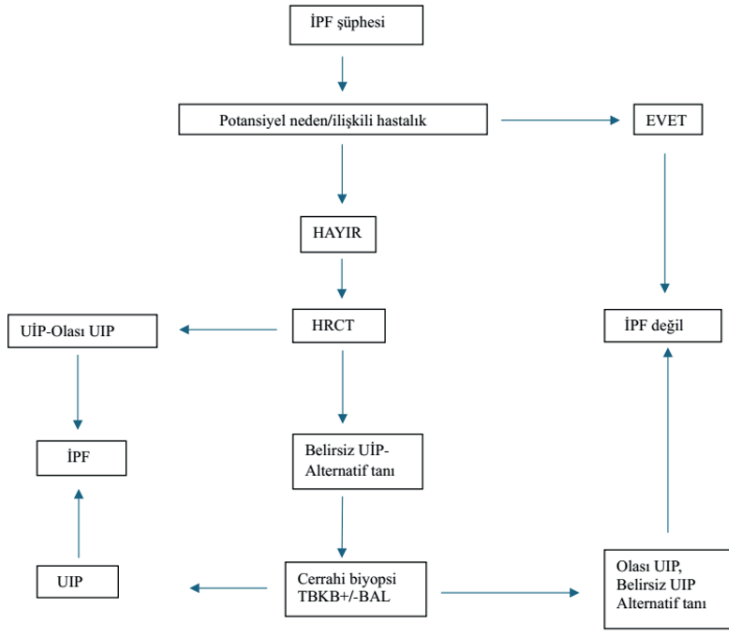
TANI ALGORİTMALARI

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF) idiyopatik interstisyel pnömonilerin (IIP) en yaygın alt tipidir (1). IPF'yi diğer IIP formlarından ayırt etmek için öykü, fizik muayene, radyolojik bulgular, laboratuvar incelemeleri ve patolojik özelliklerin birlikte değerlendirilmesi gereklidir (2-4). İlk olarak etiyojisi bilinen interstisyel akciğer hastalıklarının dışlanması önemlidir.

IPF şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde ilk adım ayrıntılı bir anamnez alınmasıdır. Hastalığın başlangıç şekli ve ilerleme hızı, hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara kullanımı, aile öyküsü, önceden konmuş tanılar (örneğin bağ dokusu hastalıkları), romatizmal belirtiler, ilaç kullanımı, radyoterapi öyküsü, çevresel veya mesleki maruziyetler (asbest, silika), hobiler ve hayvan teması sorgulanmalıdır (5). Ayrıca erken saç grileşmesi, sitopeni, açıklanamayan makrositoz veya ailede interstisyel akciğer hastalığı öyküsü olan bireylerde kısa telomer sendromu (KTS) akla gelmelidir. Tanı klinik bulgularla birlikte lökosit telomer uzunluğunun ölçülmesiyle desteklenir. Genetik testlerde TERT, PARN, TERC ve RTEL1 gibi genlerde patojenik

Belirsiz UIP	UIP	Evet
UIP	Olası UIP	Olası
	Belirsiz UIP	Belirsiz
	Alternatif tanı düşündür	Hayır
UIP ile uyumsuz	UIP	Olası
	Olası UIP	Belirsiz
	Belirsiz UIP	Hayır
	Alternatif tanı düşündür	Hayır

Bu tablo Raghu et al., ATS/ERS 2018 IPF Tanı Kılavuzundan uyarlanmıştır (29).



Şekil 9.1 IPF şüpheli olguya yaklaşım

Bu şekil, Raghu et al., Am J Respir Crit Care Med, 2018'den uyarlanmıştır (29).

KAYNAKLAR

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med.

- 2022;205(9):e18-e47.
2. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(4):967-972.
 3. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):810-816.
 4. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(4):285-292.
 5. Patti MG, Tedesco P, Golden J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J Gastrointest Surg.* 2005;9(8):1053-1056.
 6. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2009;103(8):1209-1215.
 7. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(10):1150-1157.
 8. Fell CD, Liu LX, Motika C, et al. The prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(5):402-407.
 9. Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, et al. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2005;25(1):96-103.
 10. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(4):488.
 11. Gruden JF, Panse PM, Gotway MB, et al. Diagnosis of usual interstitial pneumonitis in the absence of honeycombing: evaluation of specific CT criteria with clinical follow-up in 38 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;206(3):472.
 12. Brownell R, Moua T, Henry TS, et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax.* 2017;72(5):424.
 13. Gruden JF, Panse PM, Leslie KO, et al. UIP diagnosed at surgical lung biopsy, 2000-2009: YÇBT patterns and proposed diagnostic approach. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(6):W458-467.
 14. Hodnett PA, Naidich DP. Fibrosing interstitial lung disease. A practical high-resolution computed tomography-based approach to diagnosis and management and a review of the literature. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(2):141-149.
 15. Søyseth V, Aaløkken TM, Mynarek G, et al. Diagnosis of biopsy-verified usual interstitial pneumonia by computed tomography. *Respir Med.* 2015;109(7):897-903.
 16. Quadrelli S, Molinari L, Ciallella L, et al. Radiological versus histopatho-

- logical diagnosis of usual interstitial pneumonia in the clinical practice: does it have any survival difference? *Respiration*. 2010;79(1):32-37.
17. Fell CD, Martinez FJ, Liu LX, et al. Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(8):832-837.
 18. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(4):433-439.
 19. Wells AU. Managing diagnostic procedures in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(128):158-162.
 20. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(8):904-910.
 21. Pezzuto G, Claroni G, Puxeddu E, et al. Structured multidisciplinary discussion of YÇBT scans for IPF/UIP diagnosis may result in indefinite outcomes. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2015;32:32.
 22. Chung JH, Lynch DA. The value of a multidisciplinary approach to the diagnosis of usual interstitial pneumonitis and idiopathic pulmonary fibrosis: radiology, pathology, and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;206:463.
 23. Fukihara J, Kondoh Y, Brown KK, et al. Probable usual interstitial pneumonia pattern on chest CT: is it sufficient for a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J*. 2020;55:1802465.
 24. Kwon BS, Choe J, Do KH, et al. Computed tomography patterns predict clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2020;21:295.
 25. Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:78-85.
 26. Salisbury ML, Tolle LB, Xia M, et al. Possible UIP pattern on high-resolution computed tomography is associated with better survival than definite UIP in IPF patients. *Respir Med*. 2017;131:229-235.
 27. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society white paper. *Lancet Respir Med*. 2018;6:138-53.
 28. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J, et al. The 2018 diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis guidelines: surgical lung biopsy for radiological pattern of probable usual interstitial pneumonia is not mandatory. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:1089-1092.
 29. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:e44-e68.
 30. Kheir F, Uribe Becerra JP, Bissell B, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in patients with interstitial lung disease: a systematic review. *Ann Am Thorac*

- Soc. 2022;19(7):1193-1202.
31. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, et al. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the cryobiopsy working group on safety and utility and a call for standardization of the procedure. *Respiration*. 2018;95:188–200.
 32. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:171–181.
 33. Aburto M, Perez-Izquierdo J, Agirre U, et al. Complications and hospital admission in the following 90 days after lung cryobiopsy performed in interstitial lung disease. *Respir Med*. 2020;165:105934.
 34. Hutchinsonson JP, Fogarty AW, McKeever TM, et al. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:1161–1167.
 35. Lentz RJ, Argento AC, Colby TV, et al. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges. *J Thorac Dis*. 2017;9:2186–2203.
 36. Kim SY, Diggans J, Pankratz D, et al. Classification of usual interstitial pneumonia in patients with interstitial lung disease: assessment of a machine learning approach using high-dimensional transcriptional data. *Lancet Respir Med*. 2015;3:473–482.
 37. Raghu G, Flaherty KR, Lederer DJ, et al. Use of a molecular classifier to identify usual interstitial pneumonia in conventional transbronchial lung biopsy samples: a prospective validation study. *Lancet Respir Med*. 2019;7:487–496.
 38. Kheir F, Uribe Becerra JP, et al. Use of a genomic classifier in patients with interstitial lung disease: a systematic review. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(5):827-832.
 39. Kheir F, Alkhatib A, Berry GJ, et al. Using bronchoscopic lung cryobiopsy and a genomic classifier in the multidisciplinary diagnosis of diffuse interstitial lung diseases. *Chest*. 2020;158:2015-2025.
 40. Pankratz DG, Choi Y, Imtiaz U, et al. Usual interstitial pneumonia can be detected in transbronchial biopsies using machine learning. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:1646–1654.
 41. Richeldi L, Scholand MB, Lynch DA, et al. Utility of a molecular classifier as a complement to high-resolution computed tomography to identify usual interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:211–220.

AYIRICI TANI

İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) nedeni bilinmeyen, Olağan İnterstisyel Pnömoni (UIP) paterninde seyreden kronik bir interstisyel pnömonidir. Tanıda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) temel inceleme yöntemidir. Yapılan bazı çalışmalarda YÇBT'nin UIP tanısında pozitif prediktif değerinin %90–100 arasında olduğu bildirilmiştir (1). Bu bağlamda YÇBT'de görülen “bal peteği” görünümü IPF tanısını destekleyen en karakteristik özelliktir. Ancak UIP paterni yalnızca IPF'ye özgü değildir. Bu nedenle IPF tanısı konulurken tipik YÇBT bulgularına ek olarak UIP'ye benzer tablo oluşturabilecek bağ dokusu hastalıkları, ilaç kullanımı ve çevresel/mesleki maruziyetlerin dışlanması gereklidir.

IPF DIŞI DİĞER İDİYOPATİK İNTERSTİSYEL PNÖMONİLER (IIP)

- **Akut İnterstisyel Pnömoni (AIP):** Hızlı başlangıçlı semptomlar, YÇBT'de bilateral yaygın buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyonlarla karakterizedir. Kronik fibrozis evresine geçen olgularda bronkovasküler distorsiyon ve bronşektazi gözlemlenebilir.

İlaçlara bağlı pulmoner fibrozis	Amiodaron, bleomisin, ve nitrofurantoin en sık etkindir.	YÇBT ve SFT nonspesifiktir.
Fibrotik hipersensitivite pnömonisi	IPF risk faktörleri sıklıkla yoktur.	Çiftçilik, su sızıntısı, kuş maruziyeti araştırılmalı. YÇBT’de üst ve orta lob dominansı ve mozaik patern siktir.
Langerhans hücreli histiositoz	Sigara içen genç erkeklerde sık. Tekrarlayan PNX siktir.	Nodüllerin eşlik ettiği üst loblarda kistler siktir. Bazal bölgeler korunmuştur.

Bu tablo, Raghu et al., Am J Respir Crit Care Med 2018’den uyarlanmıştır (10). BDH:Bağ dokusu hastalığı, HIV: insan bağışıklık yetmezliği virüsü, YÇBT: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi BDH: Bağ dokusu hastalığı SFT: Solunum fonksiyon testi PNX: Pnömotoraks

KAYNAKLAR

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(6):788–824.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(6):733–48.
3. Vassallo R, Ryu JH. Smoking-related interstitial lung diseases. Clin Chest Med. 2012;33(1):165–178.
4. American Thoracic Society, European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(2):277–304.
5. Kinder BW, Collard HR, Koth L, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(7):691–697.
6. Romagnoli M, Nannini C, Piciocchi S, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders? Eur Respir J. 2011;38(2):384–391.
7. Kinder BW. Nonspecific interstitial pneumonia. Clin Chest Med.

- 2012;33(1):111–21.
8. Schuhmann M, Brims FJ, O'Reilly KM. Asbestos-related lung disease: an update. *Clin Pulm Med.* 2011;18(6):265–273.
 9. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, et al. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia: where we stand and where we need to go. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(6):690–699.
 10. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44–e68.

ANTİFİBROTİK TEDAVİ

Tedavi hastalıkların tamamen iyileştirilmesi ya da en azından kontrol altına alınması anlamına gelir. Ancak günümüzde yürütülen çok sayıda klinik çalışmaya rağmen İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF) için hastalığı tam olarak ortadan kaldıran bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır (1).

Geçmişte IPF tedavisinde immünosupresif ilaçlar (kortikosteroidler, azatiyoprin, siklofosamid), antioksidanlar (glutasyon, N-asetilsistein), interferon-gama, etanersept, imatinib ve varfarin gibi çeşitli ajanlarla birlikte kortikosteroid, NAC ve azatiyoprin kombinasyonu gibi üçlü tedavi yaklaşımları araştırılmıştır. Ancak bu tedavilerin etkin olmadığı, hatta bazı durumlarda yan etkileri nedeniyle hastalara zarar verebileceği gösterilmiştir (1-4).

IPF bireyler arasında farklı seyir gösterebilen heterojen bir hastalıktır. Bazı hastalar uzun süre stabil kalabilirken, diğerlerinde hastalık yavaş veya hızlı şekilde ilerleyebilir (5). Bu nedenle yalnızca hastalığın kendisi değil, aynı zamanda komplikasyonları ve eşlik eden hastalıkların (komorbiditelerin) da tedavisi önem arz

İlaç etkileşimi	CYP1A2 ile metabolize olur ve sigara içmek etkinliğini azaltır. Fluvoksamin, siprofloksasin, omeprazol ile etkileşimi vardır.	P-gp ve CYP3A4 substratıdır ve etkileşim potansiyeli vardır.
Yan etkiler	– En sık: GİS semptomları (bulantı, dispepsi), fotosensitivite – Kilo kaybı olabilir.	En sık: Diyare (en yaygın), karaciğer enzim yüksekliği – Bulantı ve kusma olabilir.
Gebelik kategorisi	C	D-Kontraendike
Yan etkilerin yönetimi	Yemeklerle birlikte alınmalı, antiemetik kullanılmalı, güneşten kaçınılmalıdır.	İlaç dozu azalt, antidiyaretik kullanılmalıdır.
Uyarılar	GFR < 30 ml/dk ve karaciğer yetmezliği var ise kullanılmamalıdır.	Karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır, antikoagülan kullanıyorsa dikkatle değerlendirilmelidir.

Tablo, Raghu G. Eur Respir J. 2017;50:1701209'dan uyarlanmıştır (2).

KAYNAKLAR

1. Türk Toraks Derneği. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2018 p. 69-72.
2. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. Eur Respir J. 2017;50:1701209.
3. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2012;366:1968-1977.
4. Wiertz IA, Wuyts WA, Van Moorsel CHM, et al. Unfavourable outcome of glucocorticoid treatment in suspected idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology. 2018;23(3):311-317.
5. Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med. 2015;109(6):661-670.
6. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(2):e3-19.

7. Oliveira DS, Araújo Filho JA, Paiva AFL, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: review of the latest American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Radiol Bras.* 2018;51(5):321-327.
8. Conte E, Gili E, Fagone E, et al. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- β -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharm Sci.* 2014;58:13-19.
9. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760-1769.
10. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083-2092.
11. Zang C, Zheng Y, Wang Y, Li L. The effects and safety of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Med Res.* 2021;26(1):129.
12. Costabel U, Albera C, Lancaster LH, et al. An open-label study of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (RECAP). *Respiration.* 2017;94(5):408-415.
13. Fisher M, Nathan SD, Hill C, et al. Predicting life expectancy for pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(3-b):S17-S24.
14. Caminati A, Cassandro R, Torre O, Harari S. Severe idiopathic pulmonary fibrosis: what can be done? *Eur Respir Rev.* 2017;26(145):170047.
15. Nathan SD, Costabel U, Albera C, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and more advanced lung function impairment. *Respir Med.* 2019;153:44-51.
16. Costabel U, Albera C, Glassberg MK, et al. Effect of pirfenidone in patients with more advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2019;20(1):55.
17. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2016;71(5):429-435.
18. Rahaghi FF, Safdar Z, Brown AW, et al. Expert consensus on the management of adverse events and prescribing practices associated with the treatment of patients taking pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: a Delphi consensus study. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):191.
19. Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2014;19(5):740-747.
20. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2018;378:1811-1823.
21. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhi-

- ditor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1079-1087.
22. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-82. Erratum in: *N Engl J Med.* 2015;373(8):782.
 23. Richeldi L, Kolb M, Azuma A, et al. Efficacy and safety of nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and severe impairment in gas exchange (INSTAGE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *N Engl J Med.* 2018;379(18):1722-1731.
 24. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med.* 2019;7(1):60-68
 25. Lancaster L, Crestani B, Hernandez P, et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6:e000397.
 26. Finnerty JP, Ponnuswamy A, Dutta P, et al. Efficacy of antifibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone, in treatment of progressive pulmonary fibrosis in both idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and non-IPF: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):411.
 27. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17074.
 28. Torrisi SE, Pavone M, Vancheri A, Vancheri C. When to start and when to stop antifibrotic therapies. *Eur Respir Rev.* 2017;26(145):170053.
 29. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, et al. Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: results of the INJOURNEY trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(3):356-363.
 30. Hisata S, Bando M, Homma S, et al. Safety and tolerability of combination therapy with pirfenidone and nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter retrospective observational study in Japan. *Respir Investig.* 2021;59(6):819-826.
 31. Richeldi L, Crestani B, Azuma A, et al. Outcomes following decline in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the INPULSIS and INPULSIS-ON trials of nintedanib. *Respir Med.* 2019;156:20-25.

DESTEK TEDAVİ

GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ

Son kılavuz güncellemeleri İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) hastalarda solunum parametrelerini iyileştirmek amacıyla asit baskılayıcı kullanımını önermemektedir. Hem IPF hem de gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) bulunan olgularda, GÖRH'e özgü kılavuzlarda tarif edilen şekilde antiasit tedavisi veya antireflü cerrahi gibi girişimlerin reflüye bağlı semptomları azaltmak için uygun olabileceği vurgulanmaktadır (1). Buna karşın yaşam tarzı modifikasyonları (örneğin küçük porsiyonlarla beslenme, reflü tetikleyici gıdalardan ve alkolden kaçınma) ya da prokinetik gibi farmakolojik yaklaşımların IPF'ye özgü sonuçlar üzerindeki etkisi henüz açıklığa kavuşmamıştır (2, 3).

IPF'Lİ HASTALARDA ÖKSÜRÜK YÖNETİMİ

Kronik öksürük IPF'de yaşam kalitesini ciddi biçimde düşüren, inatçı ve rahatsız edici bir semptomdur. Patogenezinin mekanik, biyokimyasal ve nörosensoryel mekanizmaların yanı sıra çeşitli komorbiditeleri de içeren multifaktöriyel bir yapıya sahip olduğu

Akciğer Transplantasyonu

Orta-ağır IPF'li, kontrendikasyonu olmayan hastalar erken dönemde nakil merkezine yönlendirilmelidir (64). Nakil sonrası medyan sağkalım yaklaşık 4,5 yıl olup, diğer endikasyonlara göre daha düşüktür (65). Değerlendirme süreci uzun olabileceğinden hastalık ilerlemeden işlem planlanmalıdır (66–69).

Genel Önlemler

Sigaranın bırakılması, influenza ve pnömokok aşılı, beslenme desteği ve hastalık hakkında eğitim programları tedavi planına mutlaka dâhil edilmelidir (66).

SONUÇ

IPF yönetimi multidisipliner yaklaşım ve hastaya özgüleştirilmiş kararlar gerektirir. Nintedanib ve pirfenidon gibi farmakolojik ajanların yanı sıra USOT, pulmoner rehabilitasyon, uyku bozukluklarının tedavisi ve komorbidite yönetimi bütüncül bakışın temel bileşenleridir. PH, GÖR, OSA ve akciğer kanseri yönünden düzenli tarama yapılmalı, yüksek mortalite riski olan olgular vakit kaybetmeden akciğer nakli programlarına sevk edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18–e47.
2. Allaix ME, Fisichella PM, Noth I, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and gastroesophageal reflux: implications for treatment. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(1):100–105.
3. Lee JS, Collard HR, Raghu G, et al. Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Med.* 2010;123(4):304–311.
4. Horton MR, Santopietro V, Mathew L, et al. Thalidomide for the treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial. *Ann Intern*

- Med. 2012;157(6):398–406.
5. Biring SS, Wijsenbeek MS, Agrawal S, et al. A novel formulation of inhaled sodium cromoglicate (PA101) in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic cough: a randomized, double-blind, proof-of-concept, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(10):806–815.
 6. Maher TM, Avram C, Bortey E, et al. Nalbuphine tablets for cough in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *NEJM Evidence.* 2023;2(8):EVI-Doa2300083. doi:10.1056/EVIDoA2300083.
 7. Vigeland CL, Hughes AH, Horton MR. Etiology and treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2017;123:98–104.
 8. Allen S, Raut S, Woollard J, et al. Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Palliat Med.* 2005;19(2):128–130.
 9. Bajwah S, Davies JM, Tanash H, et al. Safety of benzodiazepines and opioids in interstitial lung disease: a national prospective study. *Eur Respir J.* 2018;52(6):1801278.
 10. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005;128(4):2393–2399.
 11. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J.* 2007;30(4):715–721.
 12. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2006;129(3):746–752.
 13. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2008;31(6):1357–1367.
 14. Shlobin OA, Brown AW, Nathan SD. Pulmonary hypertension in diffuse parenchymal lung diseases. *Chest.* 2017;151(1):204–214.
 15. Nathan SD, Noble PW, Tudor RM. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: connecting the dots. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(9):875–880.
 16. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):735–740.
 17. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(7):615–621.
 18. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, et al. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):360–365.
 19. Ruocco G, Cekorja B, Rottoli P, et al. Role of BNP and echo measurement for pulmonary hypertension recognition in patients with interstitial lung disease: an algorithm application model. *Respir Med.* 2015;109(3):406–

- 415.
20. Alkukhun L, Wang XF, Ahmed MK, et al. Non-invasive screening for pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2016;117:65–72.
 21. Yagi M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. CT-determined pulmonary artery to aorta ratio as a predictor of elevated pulmonary artery pressure and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2017;22(7):1393–1399.
 22. Hoepfer MM, Behr J, Held M, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS One.* 2015;10(12):e0141911.
 23. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):600–607.
 24. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, et al. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;131(3):897–899.
 25. Zisman DA, Schwarz MI, Anstrom KJ, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2010;363(7):620–628.
 26. Harari S, Elia D, Humbert M. Pulmonary hypertension in parenchymal lung diseases: any future for new therapies? *Chest.* 2018;153(1):217–223.
 27. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801914. doi:10.1183/13993003.01914-2018
 28. Mermigkis C, Bouloukaki I, Schiza SE. Sleep as a new target for improving outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2017;152(6):1327–1338.
 29. Agarwal S, Richardson B, Krishnan V, et al. Interstitial lung disease and sleep: what is known? *Sleep Med.* 2009;10(9):947–951.
 30. Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep Breath.* 2010;14(4):387–390.
 31. Mermigkis C, Chapman J, Golish J, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2007;185(3):173–178.
 32. Bosi M, Milioli G, Parrino L, et al. Quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: the impact of sleep disordered breathing. *Respir Med.* 2019;147:51–57.
 33. Aubry MC, Myers JL, Douglas WW, et al. Primary pulmonary carcinoma in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(8):763–770.
 34. Daniels CE, Jett JR. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11(5):431–437.
 35. Le Jeune I, Gribbin J, West J, et al. The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Respir Med.* 2007;101(12):2534–2540.

36. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2015;147(1):157–164.
37. Ozawa Y, Suda T, Naito T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology*. 2009;14(5):723–728.
38. Kato E, Takayanagi N, Takaku Y, et al. Incidence and predictive factors of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res*. 2018;4(1):2011–2016.
39. JafariNezhad A, YektaKooshali MH. Lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202360.
40. Watanabe Y, Kawabata Y, Koyama N, et al. A clinicopathological study of surgically resected lung cancer in patients with usual interstitial pneumonia. *Respir Med*. 2017;129:158–163.
41. Antoniou KM, Tomassetti S, Tsitoura E, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: a clinical and pathogenesis update. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(6):626–633.
42. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151425.
43. Torrisi SE, Ley B, Kreuter M, et al. The added value of comorbidities in predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre observational study. *Eur Respir J*. 2019;53(3): 1801587. doi:10.1183/13993003.01587-2018.
44. Omori T, Tajiri M, Baba T, et al. Pulmonary resection for lung cancer in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(3):954–960.
45. Ryu JH. Chemotherapy-induced pulmonary toxicity in lung cancer patients. *J Thorac Oncol*. 2010;5(9):1313–1314.
46. Moua T, Ryu JH. Recognizing and treating co-morbidities of IPF. In: Meyer KC, Nathan SD, editors. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide*. New York: Springer Science and Business Media; 2013. p. 313–336.
47. Raghu G, Amatto VC, Behr J, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J*. 2015;46(4):1113–1130.
48. Hilberg O, Bendstrup E, Lokke A, et al. Co-morbidity and mortality among patients with interstitial lung diseases: a population-based study. *Respirology*. 2018;23(6):606–612.
49. Pedraza-Serrano F, Jimenez-Garcia R, Lopez-de-Andres A, et al. Comorbidities and risk of mortality among hospitalized patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Spain from 2002 to 2014. *Respir Med*. 2018;138:137–143.
50. Raghu G, Collard HR, Egan J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT state-

- ment: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788–824.
51. Frank RC, Hicks S, Duck AM, et al. Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit? *Eur Respir J.* 2012;40(1):269–270.
 52. Arizono S, Furukawa T, Taniguchi H, et al. Supplemental oxygen improves exercise capacity in IPF patients with exertional desaturation. *Respirology.* 2020;25(11):1152–1159.
 53. Johannson KA, Pendharkar SR, Mathison K, et al. Supplemental oxygen in interstitial lung disease: an art in need of science. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(9):1373–1377.
 54. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest.* 2009;135:442–447.
 55. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2008;13(3):394–399.
 56. Dowman L, Hill CJ, May A, et al. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2021(2):CD006322.
 57. Iwanami Y, Ebihara K, Nakao K, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving antifibrotic drug treatment. *J Clin Med.* 2022;11(18):5336.
 58. Swigris JJ, Fairclough DL, Morrison M, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care.* 2011;56(6):783–789.
 59. Jackson RM, Gomez-Marin OW, Ramos CF, et al. Exercise limitation in IPF patients: a randomized trial of pulmonary rehabilitation. *Lung.* 2014;192(3):367–376.
 60. Gaunard IA, Gomez-Marin OW, Ramos CF, et al. Physical activity and quality of life improvements of patients with idiopathic pulmonary fibrosis completing a pulmonary rehabilitation program. *Respir Care.* 2014;59(12):1872–1879.
 61. Vainshelboim B, Oliveira J, Yehoshua L, et al. Exercise training-based pulmonary rehabilitation program is clinically beneficial for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2014;88(5):378–388.
 62. Blivet S, Philit F, Sab JM, et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest.* 2001;120:209–212.
 63. Türk Toraks Derneği. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. Ankara: Türk Toraks Derneği Yayınları; 2018. s. 217–218.
 64. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17074.
 65. Kistler KD, Nalysnyk L, Rotella P, et al. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med.* 2014;14:139.

66. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2018;378:1811–1823.
67. Albera C, Costabel U, Fagan EA, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J.* 2016;48(3):843–851.
68. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1–15.
69. Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 2021;30(161):210017.

AKUT ALEVLENME

İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) yüksek mortalite oranına sahip olup genellikle yıllar içinde solunum fonksiyonlarında progresif azalma ile seyretmektedir. Ancak bazı hastalarda, günler ile haftalar içerisinde ani solunumsal kötüleşme gelişebilir (1, 2). Klinik olarak bu hızlı bozulma özgün tanı ölçütlerini karşılıyorsa “IPF alevlenmesi” olarak tanımlanır.

İNSİDANS

IPF alevlenmesi genellikle %5–10 oranında görülmekle birlikte bazı çalışmalarda bu oran %40’a kadar çıkmaktadır (3–6). Bu farklılık analiz yapılan kohortlardaki çalışma tasarımı, tanı kriterleri, hasta grubu, hastalık şiddeti ve izlem süresi gibi parametrelerin standart olmamasından kaynaklanmaktadır. Retrospektif çalışmalar ve gerçek yaşam verileri daha yüksek insidans oranları bildirmektedir. Bu durum eşlik eden hastalıkları bulunan tüm IPF hastalarının değerlendirmeye alınmasına bağlanabilir (7).

YÜKSEK AKIM OKSİJEN VE PALYATİF YAKLAŞIM

Yüksek akım nazal oksijen tedavisi kanıt düzeyi düşük olmasına rağmen önerilmektedir. Dispne, öksürük, ağrı ve anksiyete gibi semptomlar için opioid ve benzodiazepinler kullanılabilir (12, 37).

KORUNMA

Antifibrotik ilaçların; özellikle nintedanibin IPF alevlenme sıklığını azalttığına dair veriler mevcuttur (38, 39). Pirfenidonun cerrahi sonrası alevlenmeleri önleyebileceği ileri sürülmektedir (40). Gerçek yaşam verileri pirfenidonun nintedanibe kıyasla daha etkili olabileceğini, ancak sağkalım açısından fark olmadığını ortaya koymuştur (41). Öte yandan antifibrotiklerin alevlenme sırasında başlanması etkinliğine dair yeterli veri bulunmamaktadır ve bu uygulama kılavuzlarda önerilmemektedir (12).

KAYNAKLAR

1. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):431–440.
2. Balestro E, Calabrese F, Turato G, et al. Immune inflammation and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154516.
3. Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(7):773–779.
4. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(3):265–275.
5. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest.* 2010;137(1):129–137.
6. Song JW, Hong SB, Lim CM, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J.* 2011;37(2):356–363.

7. Biondini D, Balestro E, Sverzellati N, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis (AE-IPF): an overview of current and future therapeutic strategies. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(4):405–414.
8. Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *Eur Respir J.* 2015;46(2):512–520.
9. Cuerdo S, Moisés J, Hernández-González F, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: does clinical stratification or steroid treatment matter? *Chron Respir Dis.* 2019;16:1479973119869334.
10. Hambly N, Cox G, Kolb M. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: tough to define; tougher to manage. *Eur Respir J.* 2017;49(3):1700811.
11. Kolb M, Bondue B, Pesci A, et al. Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2018;27(150):180071.
12. Meyer KC. Acute exacerbations of interstitial lung disease: what is the best treatment? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2021;38(1):e2021001.
13. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):636–643.
14. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(4):372–378.
15. Tanizawa K, Collard HR, Ryerson CJ. IPF: definition, severity and impact of pulmonary exacerbations. In: Burgel PR, Contoli M, López-Campos JL, eds. *Acute Exacerbations of Pulmonary Diseases.* Sheffield: European Respiratory Society; 2017:58–65.
16. Kato M, Yamada T, Kataoka S, et al. Prognostic differences among patients with idiopathic interstitial pneumonias with acute exacerbation of varying pathogenesis: a retrospective study. *Respir Res.* 2019;20(1):287.
17. Teramachi R, Kondoh Y, Kataoka K, et al. Outcomes with newly proposed classification of acute respiratory deterioration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2018;143:147–152.
18. Fujimoto K, Taniguchi H, Johkoh T, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality. *Eur Radiol.* 2012;22(1):83–92.
19. Hirano C, Ohshimo S, Horimasu Y, et al. Baseline high-resolution CT findings predict acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: German and Japanese cohort study. *J Clin Med.* 2019;8(12):2069.
20. Sakamoto S, Shimizu H, Isshiki T, et al. New risk scoring system for predicting 3-month mortality after acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep.* 2022;12:1134.
21. Spagnolo P, Wuyts W. Acute exacerbations of interstitial lung disease: lessons from idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(5):411–417.

22. Condulci C, Inchingolo R, Mastrobattista A, et al. IPF: treatment and prevention of pulmonary exacerbations. In: Burgel PR, Contoli M, López-Campos JL, eds. *Acute Exacerbations of Pulmonary Diseases*. Sheffield: European Respiratory Society; 2017:199–223.
23. Juarez MM, Chan AL, Norris AG, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis—a review of current and novel pharmacotherapies. *J Thorac Dis*. 2015;7(3):499–519.
24. Anan K, Kataoka Y, Ichikado K, et al. Early corticosteroid dose tapering in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2022;23(1):291.
25. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44–e68.
26. Nacache JM, Jouneau S, Didier M, et al. Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXA-FIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(1):26–34.
27. Ding J, Chen Z, Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Med Sci*. 2013;10(7):903–907.
28. Martinez FJ, Yow E, Flaherty KR, et al. Effect of antimicrobial therapy on respiratory hospitalization or death in adults with idiopathic pulmonary fibrosis: the CleanUP-IPF randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(18):1841–1851.
29. Enomoto N, Mikamo M, Oyama Y, et al. Treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized fiber column improves survival. *BMC Pulm Med*. 2015;15:15.
30. Oishi K, Aoe K, Mimura Y, et al. Survival from an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with or without direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column: a retrospective analysis. *Intern Med*. 2016;55(24):3551–3559.
31. Kondoh Y, Azuma A, Inoue Y, et al. Thrombomodulin alfa for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(9):1110–1119.
32. Raghu G, Collard HR, Egan J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788–824.
33. Kreuter M, Polke M, Walsh SLF, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: international survey and call for harmonisation. *Eur Respir J*. 2020;55(4):1901760.
34. Mallick S. Yoğun bakım ünitesinde ventile edilen idiyopatik pulmoner fibrozlu (IPF) hastaların sonuçları. *Respir Med*. 2008;102(10):1355–1359.

35. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(5):381–389.
36. Costabel U, Behr J, Crestani B, et al. Anti-acid therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the INPULSIS® trials. *Respir Res.* 2018;19:167.
37. Bräunlich J, Beyer D, Mai D, et al. Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration.* 2013;85(4):319–325.
38. Collard HR, Richeldi L, Kim DS, et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1601339.
39. Petnak T, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Moua T. Impact of antifibrotic therapy on mortality and acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2021;160(5):1751–1763.
40. Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711L (PEOPLE Study). *Respir Res.* 2016;17(1):90.
41. Isshiki T, Sakamoto S, Yamasaki A, et al. Incidence of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in patients receiving antifibrotic agents: real-world experience. *Respir Med.* 2021;187:106551

KOMORBİDİTELER

İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) ilerleyici doğası nedeniyle komorbiditelerin ve alevlenmelerin hastalık seyrine önemli ölçüde etki ettiği bir hastalıktır. Literatürdeki veriler IPF hastalarında komorbidite prevalansının genel popülasyona kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu ve çoğu olguda ikiden fazla eşlik eden hastalık bulunduğunu göstermektedir (1-3).

PULMONER HİPERTANSİYON

IPF'de sık rastlanan önemli bir komorbidite pulmoner hipertansiyondur (PH). Pulmoner vasküler yatağın küçük damarlarını etkileyen bu ilerleyici durum kötü prognoz ve artmış mortaliteyle yakından ilişkilidir. Genel olarak PH prevalansı %36 ile %86 arasında bildirilmektedir. Transplantasyon adayı olan hastalarda sağ kalp kateterizasyonu ile yapılan değerlendirmelerde PH sıklığı başlangıçta %38,6 iken transplantasyona yakın dönemde bu oran %86,4'e kadar yükselmektedir (4, 5). PH'nin gelişiminde hipoksemik vazokonstrüksiyon ve pulmoner damar yatağının fibrotik destrüksiyonu rol oynamaktadır (6).

mesafesi 200 metre olan bu olgularda, pulmoner rehabilitasyon ile anlamlı iyileşme sağlanabilmektedir (58–63).

DIABETES MELLİTUS (DM)

IPF hastalarında diabetes mellitus prevalansı %10–42 olarak bildirilmektedir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte reaktif oksijen türlerinin hiperglisemiye neden olabileceği öne sürülmektedir. Tedavide klasik DM yönetimi esas alınır (64, 65).

KAYNAKLAR

1. Raghu G, Collard HR, Egan J, et al. An Official ATS/ERS/ JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
2. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J.* 2015;46:1113–1130.
3. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2016;11:e0151425.
4. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2008;76:288-294.
5. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2008;31:1357-1367.
6. Sherner J, Collen J, King CS, Nathan SD. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiology, diagnosis, and therapeutic implications. *Curr Respir Care Rep.* 2012;1:233–242.
7. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2021;384:325–334.
8. King CS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir Med.* 2017;5:72–84.
9. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J.* 2007;30:715-721.
10. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2007;101:2153-2159.
11. Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary

- fibrosis. *Respiration*. 2013;85:456-463.
12. Nathan SD, King CS. Treatment of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: shortfall in efficacy or trial design? *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:875-885.
 13. Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43:3618-3731.
 14. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26:586-593.
 15. Alfaro TM, Cordeiro CR. Comorbidity in idiopathic pulmonary fibrosis – what can biomarkers tell us? *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1-10.
 16. Suzuki A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2017;55:94-103.
 17. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013;144:234-240.
 18. Ye Q, Huang K, Ding Y, et al. Cigarette smoking contributes to idiopathic pulmonary fibrosis associated with emphysema. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127:469-474.
 19. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010;35:105-111.
 20. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-2092.
 21. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-2082.
 22. Jankowich MD, Rounds SIS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest*. 2012;141(1):222-231.
 23. Lee T, Park JY, Lee HY, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: clinical characteristics and impact on survival. *Respir Med*. 2014;108:1549-1555.
 24. Hubbard R, Venn A, Lewis S, et al. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:5-8.
 25. Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, Zeibecoglou K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest*. 2002;121:1278-1289.
 26. Kishi K, Homma S, Kurosaki A, et al. High-resolution computed tomography findings of lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30:95-99.
 27. Antoniou KM, Tomassetti S, Tsitoura E, Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: a clinical and pathogenesis update. *Curr Opin*

- Pulm Med. 2015;21:626–633.
28. Fulton BG, Ryerson CJ. Managing comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Gen Med.* 2015;8:309–318.
 29. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2015;147:157–164.
 30. Kumar P, Goldstraw P, Yamada K, et al. Pulmonary fibrosis and lung cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:1321–1327.
 31. Watanabe A, Miyajima M, Mishina T, et al. Surgical treatment for primary lung cancer combined with idiopathic pulmonary fibrosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;61:254–261.
 32. Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, et al. The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced nonsmall cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung Cancer.* 2011;71:70–74.
 33. Takeda A, Enomoto T, Sanuki N, et al. Acute exacerbation of subclinical idiopathic pulmonary fibrosis triggered by hypofractionated stereotactic body radiotherapy in a patient with primary lung cancer and slightly focal honeycombing. *Radiat Med.* 2008;26:504–507.
 34. Boonpheng B, Ungprasert P. Risk of venous thromboembolism in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2018;35:109–114.
 35. Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, et al. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:1257–1261.
 36. Sprunger DB, Olson AL, Huie TJ, et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur Respir J.* 2012;39:125–132.
 37. Hernandez-Rodriguez NA, Cambrey AD, Chambers RC, et al. Role of thrombin in pulmonary fibrosis. *Lancet.* 1995;346:1071–1073.
 38. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005;128:1475–482.
 39. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:88–95.
 40. Lee JS. The role of gastroesophageal reflux and microaspiration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Pulm Med.* 2014;21:81–85.
 41. Gao F, Hobson AR, Shang ZM, et al. The prevalence of gastro-esophageal reflux disease and esophageal dysmotility in Chinese patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:26.
 42. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1390–1394.
 43. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibro-

- sis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18–47.
44. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(2):e3–19.
 45. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4:381–389.
 46. Raghu G, Yang ST, Spada C, et al. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest.* 2006;129:794–800.
 47. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2013;1:369–376.
 48. Raghu G, Crestani B, Bailes Z, et al. Effect of anti-acid medication on reduction in FVC decline with nintedanib. *Eur Respir J.* 2015;46:A4502.
 49. Troy LK, Corte TJ. Sleep disordered breathing in interstitial lung disease: a review. *World J Clin Cases.* 2014;2:828–834.
 50. Pihtilä A, Bingöl Z, Kiyani E, et al. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath.* 2013;17:1281–1288.
 51. Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep Breath.* 2010;14:387–390.
 52. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2009;136:772–778.
 53. Kolilekas L, Manali E, Vlami KA, et al. Sleep oxygen desaturation predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Sleep Med.* 2013;9:593–601.
 54. Clark M, Cooper B, Singh S, et al. A survey of nocturnal hypoxaemia and health-related quality of life in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax.* 2001;56:482–486.
 55. Corte TJ, Wort SJ, Talbot S, et al. Elevated nocturnal desaturation index predicts mortality in interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2012;29:41–50.
 56. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath.* 2015;19:385–391.
 57. Zisman DA, Kawut SM. Idiopathic pulmonary fibrosis: a shot through the heart? *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:1192–1193.
 58. Akhtar AA, Ali MA, Smith R. Depression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron Respir Dis.* 2013;10:127–133.

59. Ryerson CJ, Arean PA, Berkeley J, et al. Depression is a common and chronic comorbidity in patients with interstitial lung disease. *Respirology*. 2012;17:525–532.
60. Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, et al. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest*. 2011;139:609–616.
61. Holland AE, Fiore JF Jr, Bell EC, et al. Dyspnoea and comorbidity contribute to anxiety and depression in interstitial lung disease. *Respirology*. 2014;19:1215–1221.
62. Ryerson CJ, Cayou C, Topp F, et al. Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Respir Med*. 2014;108:203–210.
63. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, et al. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:659–664.
64. Kim YJ, Park JW, Kyung SY, et al. Clinical characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis patients with diabetes mellitus: the national survey in Korea from 2003 to 2007. *J Korean Med Sci*. 2012;27:756–760.
65. Enomoto T, Usuki J, Azuma A, et al. Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2003;123:2007–2011.

İZLEM VE PROGNOZ

GENEL SAĞKALIM

Ulusal kayıtlar ve klinik çalışmalar tanısı konulan idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) hastalarında ortalama 3–5 yıllık yaşam süresi bildirir. Tanıdan sonraki beş yılda sağkalım oranı yalnızca %20–35'tir (1–3). Tanı sıklıkla semptomların başlamasından birkaç yıl sonra konulduğundan gerçek hastalık süresi daha uzun olabilir. Toplum temelli kohortlarda interstisyel akciğer anormalliklerinin (ILA) prevalansı %7–10'dur ve bunların bir kısmı radyografik Olağan İnterstisyel Pnömoni (UIP) paternindedir (4–6).

HASTALIK GİDİŞATI

Akciğer fonksiyonlarındaki düşüş tüm hastalarda görülmekle birlikte hızı değişkenlik gösterir:

- Yavaş ilerleyen olgular,
- Hızlı ilerleyen olgular,
- Stabil dönemlerin ani alevlenmelerle kesildiği olgular.

Hastanın zaman içinde bu fenotipler arasında geçiş yapabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Strongman H, Kausar I, Maher TM. Incidence, prevalence, and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Adv Ther.* 2018;35(5):724–736.
2. Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2213–2217.
3. BJORAKER JA, RYU JH, EDWIN MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):199–203.
4. Papadopoulos CE, Pitsioug G, Karamitsos TD, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in idiopathic pulmonary fibrosis: a tissue doppler echocardiographic [corrected] study. *Eur Respir J.* 2008;31(4):701–706.
5. Podolanczuk AJ, Oelsner EC, Barr RG, et al. High attenuation areas on chest computed tomography in community-dwelling adults: the MESA study. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1442–1452.
6. Putman RK, Hatabu H, Araki T, et al. Association between interstitial lung abnormalities and all-cause mortality. *JAMA.* 2016;315(7):672–681.
7. Ley B, Bradford WZ, Vittinghoff E, et al. Predictors of mortality poorly predict common measures of disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(6):711.
8. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res.* 2020;21(1):32.
9. Ley B, Bradford WZ, Weycker D, et al. Unified baseline and longitudinal mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1374.
10. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(4):459.
11. Mura M, Porretta MA, Bargagli E, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J.* 2012;40(1):101.
12. Nathan SD, du Bois RM, Albera C, et al. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2015;109(7):914.
13. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(3):265–275.
14. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010;36(5):1067–1072.

15. Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Switzerland: diagnosis and treatment position paper of the Swiss Working Group for Interstitial and Rare Lung Diseases of the Swiss Respiratory Society. *Respiration*. 2017;93:363–378.
16. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):684–691.
17. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(4):431–440.
18. Tomassetti S, Ryu JH, Poletti V. Staging systems and disease severity assessment in interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(5):463–469.
19. Han MK, Murray S, Fell CD, et al. Sex differences in physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1183–1188.
20. Olson AL, Swigris JJ, Raghu G, Brown KK. Seasonal variation: mortality from pulmonary fibrosis is greatest in the winter. *Chest*. 2009;136(1):16–22.
21. Manali ED, Stathopoulos GT, Kollintza A, et al. The Medical Research Council chronic dyspnea score predicts the survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2008;102(4):586–592.
22. McCormack FX, King TE Jr, Bucher BL, Nielsen L, Mason RJ. Surfactant protein A predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):751–759.
23. Kinder BW, Brown KK, McCormack FX, et al. Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009;135(6):1557–1563.
24. Prasse A, Probst C, Bargagli E, et al. Serum CC-chemokine ligand 18 concentration predicts outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(8):717–723.
25. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 Pt 1):1063–1072.
26. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax*. 2003;58(2):143–148.
27. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(4):488–493.
28. Best AC, Meng J, Lynch AM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology*. 2008;246(3):935–940.
29. Walsh SLF. Imaging biomarkers and staging in IPF. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(5):445–452.

30. Ley B. A glimpse into the future: automated quantitative computed tomography as a biomarker in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(7):850–852.
31. Raghunath S, Rajagopalan S, Karwoski RA, et al. Quantitative stratification of diffuse parenchymal lung diseases. *PLoS One.* 2014;9(3):e93229.
32. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2008;31(6):1357–1362.
33. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):803–809.
34. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):538–542.
35. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, 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.* 2012;185(9):1004–1014.
36. Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI, et al. Basal BAL neutrophilia predicts early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2008;133(1):226–232.
37. Katzenstein A-LA, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol.* 2008;39(9):1275–1294.
38. Nicholson AG, Fulford LG, Colby TV, et al. The relationship between individual histologic features and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(2):173–177.
39. Flaherty KR, Colby TV, Travis WD, et al. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1410–1415.
40. Enomoto N, Suda T, Kato M, et al. Quantitative analysis of fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia. *Chest.* 2006;130(1):22–29.
41. Hanak V, Ryu JH, de Carvalho E, et al. Profusion of fibroblast foci in patients with idiopathic pulmonary fibrosis does not predict outcome. *Respir Med.* 2008;102(6):852–856.
42. King TE Jr, Schwarz MI, Brown K, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(6):1025–1032.
43. Ley B, Elicker BM, Hartman TE, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: CT and risk of death. *Radiology.* 2014;273(2):570–579.
44. Torrisi SE, Ley B, Kreuter M, et al. The added value of comorbidities in predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre observational study. *Eur Respir J.* 2019;53(3): 1801587. doi:10.1183/13993003.01587-2018.

45. Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, King TE Jr. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med.* 1990;88(4):396–404.
46. Atkins CP, Loke YK, Wilson AM. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis from placebo-controlled trials. *Respir Med.* 2014;108(2):376–387.
47. Daniels CE, Yi ES, Ryu JH. Autopsy findings in 42 consecutive patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2008;32(1):170–174.
48. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest.* 2011;140(1):221–229.
49. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2005;142(12 Pt 1):963–967.
50. Nathan SD, Barnett SD, Urban BA, et al. Pulmonary embolism in idiopathic pulmonary fibrosis transplant recipients. *Chest.* 2003;123(5):1758–1763.
51. Kizer JR, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Association between pulmonary fibrosis and coronary artery disease. *Arch Intern Med.* 2004;164(5):551–556.

GELECEKTEKİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

GİRİŞ

INPULSIS ve ASCEND çalışmalarının ardından onaylanan ilk iki antifibrotik ilacın kullanımına rağmen yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yönelik çabalar sürmektedir. Bu ilginin temelinde, mevcut Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı antifibrotik ajanların yaklaşık %20 oranında hastalar tarafından tolere edilememesi, ayrıca bu ilaçların fibrotik süreci tamamen durdurmak yerine yalnızca yavaşlatmalarıdır. Bu bağlamda özellikle genetik belirteçlere dayalı hasta fenotiplendirmesi gibi bilgi boşluklarının giderilmesi önem kazanmıştır. Güncel klinik araştırmalar, ağırlıklı olarak Faz III ile Faz IIa/IIb düzeylerinde yürütülmektedir.

OTOTAKSİN İNHİBİTÖRÜ: ZİRİTAXESTAT (GLPG-1690)

Ziritaxestat ototaksin enzimini seçici olarak inhibe eden ilk küçük molekül sınıfındadır. Ototaksin lizofosfatidik asit (LPA) üretimini uyarak fibrozisin patogeneğinde rol oynar. Bu nedenle IPF'de artan ototaksin aktivitesi terapötik bir hedef

- Şimdiye kadar birçok Faz II çalışması umut vadetmiş olsa da Faz III düzeyindeki başarı oranı düşüktür. Bu durum gelecekteki klinik çalışmalarda daha titiz hasta seçimi ve kombine sonlanım noktalarının belirlenmesi gerekliliğine işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Ziritaxestat in idiopathic pulmonary fibrosis: results from the randomized, placebo-controlled phase 3 ISABELA 1 and 2 trials. *N Engl J Med.* 2021;385(10):930–939. doi:10.1056/NEJMoa2108780
2. Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ, et al. Effect of recombinant human pentraxin 2 vs placebo on change in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;326(4):370–379. doi:10.1001/jama.2021.11095
3. Waxman AB, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2021;384(4):325–334. doi:10.1056/NEJMoa2008470
4. United Therapeutics Corporation. A study of inhaled treprostinil in subjects with idiopathic pulmonary fibrosis (TETON-1 and TETON-2). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2021 Jan 14 [cited 2025 Aug 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04708782>
5. Richeldi L, Fernández Pérez ER, Costabel U, et al. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):25–33. doi:10.1016/S2213-2600(19)30262-0
6. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, et al. Trial of a preferential phosphodiesterase 4B inhibitor for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2022 Jun 9;386(23):2178–2187. doi:10.1056/NEJMoa2201737.
7. Podolanczuk AJ, Kim JS, Cooper CB, et al. Design and rationale for the prospective treatment efficacy in IPF using genotype for NAC selection (PRECISIONS) clinical trial. *BMC Pulm Med.* 2022 Dec 13;22(1):475. doi:10.1186/s12890-022-02281-8.

PROGRESİF PULMONER FİBROZİS

TANIMLAR VE GENEL YAKLAŞIM

İnterstisyel akciğer hastalıklarında (İAH) fibrozis gelişimi üç ana grupta incelenmektedir:

- a. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF),
- b. IPF dışı İAH,
- c. Sınıflandırılmayan İAH.

Bu gruplar içinde IPF en çok tanınan ve farkındalığı en yüksek olan formdur. Bununla birlikte nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP), hipersensitivite pnömonisi (HP) ve sarkoidoz gibi diğer İAH alt tiplerinde de fibrozis gelişimi gözlenebilir. Ancak fibrozis gelişen her hastalık seyri mutlaka progresif özellik göstermez. Bu tür durumların tanımlanmasında geçmişte “progresif fibrozan İAH” terimi yaygın şekilde kullanılmıştır.

Fibrotik İAH’da progresyon; semptomlar, yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi, solunum fonksiyon testleri (SFT), görüntüleme bulguları ve alevlenme sıklığı gibi parametrelerle değerlendirilmiştir. Ancak bu hastalık grubunda progresyonu tanımlayan net ve evrensel olarak kabul görmüş kriterler uzun süre tanımlanamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18–e47.
2. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(11):2015–2024.
3. Shumar JN, Chandel A, King CS. Antifibrotic therapies and progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD): building on INBUILD. *J Clin Med.* 2021;10(11):2285.
4. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019;381:1718–1727.
5. Raghu G, Collard HR, Egan J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788–824.
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:e44–e68.
7. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2019;20:57.
8. Putman RK, Gudmundsson G, Axelsson GT, et al. Imaging patterns are associated with interstitial lung abnormality progression and mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:175–183.
9. Hatabu H, Hunninghake GM, Lynch DA. Interstitial lung abnormality: recognition and perspectives. *Radiology.* 2019;291:1–3.
10. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8:147–157.
11. Behr J, Prasse A, Kreuter M, et al; RELIEF Investigators. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:476–486.
12. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518–2528.
13. Ghazipura MHM, Mammen MJ, Herman DD, et al. Nintedanib in progressive pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(6):1040–1049.

14. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8:453–460.

POST-COVID-19 PULMONER FİBROZİS

GİRİŞ VE TANIMLAR

Dünya Sağlık Örgütü'nün Kasım 2022 tarihli verilerine göre dünya genelinde 634 milyon kişide COVID-19 enfeksiyonu saptanmış ve 6,5 milyon civarında ölüm gerçekleşmiştir. Türkiye verilerine bakıldığında ise yaklaşık 1,7 milyon doğrulanmış vaka ve 100 bin dolayında ölüm bildirimi yapılmıştır (1,2).

Pandeminin başlangıcında tanı ve tedaviye ilişkin çalışmalar ön plandayken zamanla COVID-19'un uzun dönem etkileri ve komplikasyonları daha fazla gündeme gelmeye başlamıştır. Özellikle enfeksiyon sonrası 12 haftadan uzun süre devam eden semptom ve bulgular "Post-COVID-19" olarak tanımlanmaktadır (2).

POST-COVID-19 TANI KRİTERLERİ (3,4)

1. Kalıcı veya kötüleşen semptomların bulunması ve eşlik eden yeni akut enfeksiyon bulgularının olmaması,
2. COVID-19 öncesine göre yaşam kalitesi veya fonksiyonel durumda bozulma,

AKCİĞER TRANSPLANTASYONU

Traksiyon bronşektazisi ve bal peteği görünümü gibi kalıcı fibrotik bulguların 8 hafta veya daha uzun süreyle devam ettiği, radyolojik olarak progresyon gösteren olgularda çift akciğer nakli gündeme gelebilir (23). Post-COVID-19 nedeniyle yapılan nakil sayısı sınırlı olup özellikle inflamatuvar sürecin devam ettiği durumlarda unilateral yerine bilateral transplantasyon önerilmektedir.

SONUÇ

İleri yaş, erkek cinsiyet, şiddetli enfeksiyon, yoğun bakım veya mekanik ventilasyon öyküsü olan bireylerde 12 haftayı aşan solunumsal semptomlar varlığında PCPF mutlaka düşünülmelidir. Bu olgular YÇBT, toraks BT anjiyografi, SFT, DLCO, 6DYT ve ekokardiyografi ile detaylı biçimde değerlendirilmelidir. Tanı doğrulandıktan sonra radyolojik patern göz önüne alınarak steroid ve/veya antifibrotik tedavi planlaması yapılmalıdır. Ayrıca pulmoner rehabilitasyon, uzun süreli oksijen tedavisi ve aşılamalar unutulmamalıdır. Gelecekte özellikle tedaviye yönelik yapılacak çalışmalar doğrultusunda PCPF'ye yaklaşımın daha da şekilleneceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2025 Aug 1]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long-term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021;372:n136. doi:10.1136/bmj.n136.
3. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Kesari S, Lybeck M, Caroen S. A review of persistent post-Covid syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;20:1-9.

4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Science brief: Long COVID or post-COVID conditions [Internet]. Atlanta (GA): CDC; [cited 2025 Aug 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-science.html>
5. BATTERY S, PHILIP KEJ, WILLIAMS P, FALLAS A, WEST B, CUMELLA A, et al. Patients' symptoms and experience following COVID-19: Results from UK-wide survey. *BMJ Open Respir Res.* 2021;8:e001075.
6. FERNANDEZ-DE-LAS-PENAS C, PALACIOS-CENA D, GOMEZ-MAYORDOMO V, CUADRADO ML, FLORENCIO LL. Fatigue and dyspnoea as main persistent post-COVID-19 symptoms in previously hospitalized patients: Related functional limitations and disability. *Respiration.* 2022;101:132–41.
7. ACHKAR M, JAMAL O, CHAABAN T. Post-COVID lung diseases. *Ann Thorac Med.* 2022;17:137–144.
8. GEORGE PM, BARRATT SL, CONDLIFFE R, DESAI SR, DEVARAJ A, FORREST I, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax.* 2020;75:1009–1016.
9. AUL R, GATES J, DRAPER A, DAS KM, SHANKAR S, EL-GHAZAWI A, et al. Complications after discharge with COVID-19 infection and risk factors associated with development of post-COVID pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2020;8(8):807–815.
10. ZOU JN, SUN L, WANG BR, ZOU Y, XU S, DING YJ, et al. The characteristics and evolution of pulmonary fibrosis in COVID-19 patients as assessed by AI-assisted chest YÇBT. *PLoS One.* 2021;16(3):e0248957.
11. HAMA AMIN BJ, KAKAMAD FH, AHMED GS, ABDULLA BA, MOHAMMED SH, RASUL SF, et al. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: A meta-analysis study. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;77:103590.
12. FERNANDEZ IE, EICKELBERG O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2021;380:680–688.
13. UDWADIA ZF, KOUL PA, RICHELDI L. Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake. *Lung India.* 2021;38(Suppl):S41–47.
14. JOHN AE, JOSEPH C, JENKINS G, TATLER AL. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev.* 2021;302:228–240.
15. ANDRADE BS, SIQUEIRA S, SOARES WR, SOUZA WS, FREITAS AD, VILLAR-DELFINO PH, et al. Long-COVID and post-COVID health complications: An up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses.* 2021;13:700.
16. THACHIL J, LISMAN T. Pulmonary megakaryocytes in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Roles in thrombi and fibrosis. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46:831–834.
17. McDONALD LT. Healing after COVID-19: Are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320:L257–265.

18. Hu ZJ, Xu J, Yin JM, Li L, Hou W, Zhang LL, et al. Lower circulating interferon-gamma is a risk factor for lung fibrosis in COVID-19 patients. *Front Immunol.* 2020;11:585647.
19. Huang W, Wu Q, Chen Z, Xiong Z, Wang L, Wu J, et al. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19. *J Infect.* 2021;82:e5–e7.
20. Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H, et al. Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section CT and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia. *Korean J Radiol.* 2020;21:746–755.
21. Lazar M, Barbu EC, Chitu CE, Tarmure S, Ciobanu AM, Costache C, et al. Interstitial lung fibrosis following COVID-19 pneumonia. *Diagnosics (Basel).* 2022;12:2028.
22. Nabahati M, Ebrahimpour S, Khanleghnejad Tabari R, Mehraeen R. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis and its predictive factors: A prospective study. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2021;52(1):1–7.
23. King CS, Mannem H, Kukreja J, Annam A, Benzaquen S, Dahhan T, et al. Lung transplantation for patients with COVID-19. *Chest.* 2022;161(1):169–178.
24. Jakubec P, Fiserova K, Genzor S, Kolaf M. Pulmonary complications after COVID-19. *Life (Basel).* 2022;12:357.
25. Konopka KE, Perry W, Huang T, Farver CF, Myers JL. Usual interstitial pneumonia is the most common finding in surgical lung biopsies following infection with SARS-CoV-2. *Clin Med.* 2021;42:101209.
26. Culebras M, Loor K, Sansano I, Martinez E, Aguilar R, Rodó C, et al. Histological findings in transbronchial cryobiopsies obtained from patients after COVID-19. *Chest.* 2022;161:647–650.
27. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:693–704.
28. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease: An observational study of corticosteroid treatment. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18:799–806.
29. Vadasz I, Husain-Syed F, Dorfmueller P, Roller FC, Heukamp L, Mayer K, et al. Severe organizing pneumonia following COVID-19. *Thorax.* 2021;76(2):201–204.
30. Farghaly S, Badedi M, Ibrahim R, Alnami A, Gohal G, Balawi M, et al. Clinical characteristics and outcomes of post-COVID-19 pulmonary fibrosis: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(3):e28639.
31. Mohammadi A, Balan I, Yadav S, Pearce N, Callaway L, Houghton L, et al. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis. *Cureus.* 2022;14(3):e22770.
32. Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020;144:110005.

33. Zhang F, Wei Y, He L, Wang H, Zhao Y, Zhang X, et al. A trial of pirfenidone in hospitalized adult patients with severe coronavirus disease 2019. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135:368–370.
34. Umemura Y, Mitsuyama Y, Minami K, Tanaka T, Inomata M, Nishida T, et al. Efficacy and safety of nintedanib for pulmonary fibrosis in severe pneumonia induced by COVID-19: An interventional study. *Int J Infect Dis*. 2021;108:454–460.
35. Echeverria-Esnal D, Martin-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, De-Antonio C, Ferrández O, Horcajada JP, et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: A review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19:147–163.
36. The RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomized, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397:605–612.
37. Beauchamp MK, Janaudis-Ferreira T, Wald J, Goldstein RS, Brooks D. Canadian Thoracic Society position statement on rehabilitation for COVID-19 and implications for pulmonary rehabilitation. *Can J Respir Crit Care Sleep Med*. 2022;6:9–13.
38. Funke-Chambour M, Bridevaux PO, Clarenbach CF, Soccacal PM, Nicod L. Swiss recommendations for the follow-up and treatment of pulmonary long COVID. *Respiration*. 2021;100:826–841.
39. Brigham E, O’Toole J, Kim SY, Friedman E, Friedman C, Bhasin R, et al. The Johns Hopkins Post-Acute COVID-19 Team (PACT): A multidisciplinary, collaborative, ambulatory framework supporting COVID-19 survivors. *Am J Med*. 2021;134:462–467.
40. Li J, Xia W, Zhan C, Liu S, Yin Z, Wang Z, et al. A telerehabilitation programme in post-discharge COVID-19 patients (TERECO): A randomized controlled trial. *Thorax*. 2022;77(7):697–706.