



T.C. ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİSTE GENETİK
DEĞİŞİKLER, BU DEĞİŞİKLİKLERİN YAŞAM SÜRESİ VE
HASTALIK PROGNOZUNA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Meliha HASTEKKEŞİN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İnci GÜLMEZ

KAYSERİ- 2024



T.C. ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİSTE GENETİK
DEĞİŞİKLER, BU DEĞİŞİKLİKLERİN YAŞAM SÜRESİ VE
HASTALIK PROGNOZUNA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Meliha HASTEKKEŞİN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İnci GÜLMEZ

KAYSERİ- 2024

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca üzerimde emeği olan herkese en içten şekilde teşekkürlerimi sunarım.

İlk olarak, tez danışmanım ve çok sevgili yol gösterici hocam Prof. Dr. İnci Gülmez' e tüm kalbimle teşekkür etmek isterim. İleri tecrübeleri, öngörülleri, bilgi birikimi ve özverisi ile hocam olmasının büyük şansım olduğunu biliyor ve minnettarlığımı sunuyorum.

Bölümümüzdeki çok değerli ve kıymetli hocalarımız Prof. Dr. Nuri Tutar, Prof. Dr. Fatma Sema Oymak, Prof. Dr. İnsu Yılmaz, Doç. Dr. Murat Türk, Öğr. Gör. Dr. Burcu Baran, Öğr. Gör. Dr. Nur Aleyna Yetkin'e gelişimime bilgi birikimleri ile katkıda bulundukları ve elbette bu güzel çalışma ortamı için teşekkür ederim.

Asistanlığım ve çalışma sürecim boyunca desteğini esirgemeyen anneciğim, babacığım ve kardeşlerimin varlıklarından dolayı çok şanslıyım ve sevgilerine sahip olduğum için minnettarım her birine ayrı ayrı teşekkür ederim.

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalıştığım meslektaşlarıma ve göğüs hastalıkları ailesinin her bir üyesine teşekkür etmek isterim.

Meliha Hastekkeşin

2024 KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	3
2.2 İPF Patogenezi ve Risk Faktörleri.....	4
2.2.1 Çevresel Risk Faktörleri	6
2.2.2 Genetik Risk Faktörleri	8
2.3. İPF’ de Tanı.....	13
2.3.1. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları	13
2.3.2 İPF’ de Laboratuvar Testleri.....	14
2.3.3 İPF’ de Tanı Algoritmaları	18
2.4. İPF’ de Ayırıcı Tanı.....	19
2.5. İPF Tedavisi.....	21
2.5.1. Farmakolojik Tedavi.....	21
2.5.2. İlaç Dışı Tedaviler	22
2.6. İPF Takibinde İzlem Parametreleri ve Prognozu Belirleyen Parametreler	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Çalışmanın Oluşturulması ve Verilerin Toplanması	25
3.2. Genetik Analiz	26
3.3. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇLAR	70
7. KAYNAKLAR	74
EKLER.....	85
ONAY	89

KISALTMALAR

AEC	: Alveoler Epitelyal Hücre
DM	: Diabetes Mellitus
DKC1	: Dyskerin Pseudouridine Synthase 1
DLCO	: Akciğer Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
ECM	: Ekstra Selüler Matriks
ER	: Endoplazmik Retikulum
FEV1	: Zorlu Ekspirasyon Volüm Birinci Saniye
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktör
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GAP	: Gender Age Phsiology
GÖR	: Gastroözafagial Reflü
HT	: Hipertansiyon
IL-1	: İnterlökin 1
İPF	: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
MUC5B	: Müsin 5B
NSİP	: Nonspesifik İntertisyel Pnömoni
OİP-UIP	: Olağan İntertisyel Pnömoni
PAÇ	: Pulmoner Arter Çapı
RTEL1	: Regulator of Telomere Elongation Helicase 1
RV	: Rezidüel Volüm

SP	: Sürfaktan Protein
TERC	: Telomeraz RNA Komponent
TERT	: Telomeraz Revers Transkriptaz
TGF-B	: Transforme Edici Büyüme Faktör-Beta
TLC	: Total Akciğer Kapasitesi
TNF-A	: Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör
YÇBT	: Yüksek ��z�n�rl�kl� Bilgisayarlı Tomografi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: İPF' de Çevresel Risk Faktörleri	7
Tablo 2: İPF ile İlişkili Genetik Varyantlar	10
Tablo 3: İPF Tanısı İçin YÇBT ve Cerrahi Biyopsi Kombinasyonuna Göre Değerlendirme	18
Tablo 4: İPF Progresyonu İçin Risk Faktörleri	24
Tablo 5: GAP skoru (5)	24
Tablo 6: İPF Olgularında MUC5B Varyantların Cinsiyetlere Göre Dağılımı	30
Tablo 7: İPF Olgularında TERT Varyantların Cinsiyetlere Göre Dağılımı	31
Tablo 8: MUC5B ve TERT Varyantlarında Yaşa Göre Dağılım	31
Tablo 9: Malignite Şüphesi, Radyolojik Progresyon ve Mortalite ile MUC5B Varyantlarının İncelenmesi	33
Tablo 10: Malignite Şüphesi, Radyolojik Progresyon ve Mortalite ile TERT Varyantlarının İlişkisinin İncelenmesi	34
Tablo 11: Pulmoner Arter Çapının MUC5B ve TERT Gruplarına Göre Karşılaştırılması	35
Tablo 12: Son Bir Yılda Görülen Alevlenme Sayısının MUC5B ve TERT Gruplarına Göre Karşılaştırılması (^x Mann Whitney U Test)	36
Tablo 13: Yaş, Pulmoner Arter Çapı ve Alevlenme Sayıları ile Mortalite İlişkisinin Değerlendirilmesi	37
Tablo 14: Mevcut Antifibrotik Tedavi ile Malignite Şüphesi, Radyolojik Progresyon ve Mortalite İlişkisi Değerlendirilmesi	39
Tablo 15: MUC5B Subgrupları İçinde FVC değerlerinin Vizitlere Göre Karşılaştırılması	40
Tablo 16: MUC5B Subgrupları İçinde FEV1 değerlerinin Vizitlere Göre Karşılaştırılması	41
Tablo 17: MUC5B Subgrupları İçinde DLCO değerlerinin Vizitlere Göre Karşılaştırılması	42
Tablo 18: MUC5B Subgrupları İçinde Zamansal Olarak DLCO Değerlerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 19: MUC5B Subgrupları İçinde GAP Skorunun Karşılaştırılması	44
Tablo 20: TERT Subgrupları İçinde FVC Değerlerinin Karşılaştırılması	45
Tablo 21: TERT Subgrupları İçinde FEV1 Değerlerinin Karşılaştırılması	46
Tablo 22: TERT Alt Gruplarında Zamansal Olarak FEV1 Değerlerinin Karşılaştırılması	46
Tablo 23: TERT Subgrupları İçinde DLCO Değerlerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 24: TERT Subgrupları İçinde DLCO Değerlerinin Zamansal Karşılaştırılması	48
Tablo 25: TERT Subgrupları İçinde GAP Skorunun Zamansal Karşılaştırılması	49

Tablo 26: Mevcut Antifibrotik Tedavi ile Malignite Şüphesi, Radyolojik Progresyon ve Mortalite Bağlantısının İncelenmesi (MUC5B Alt Kategorilerine Göre)	51
Tablo 27: Mevcut Antifibrotiklere Göre Pulmoner Arter Çapı ve Son Bir Yılda Görülen Alevlenme Sayılarının Karşılaştırılması (MUC5B Subgruplarına Göre)	52
Tablo 28: Mevcut Antifibrotik Tedavi ile Malignite Şüphesi, Radyolojik Progresyon ve Mortalite Bağlantısının İncelenmesi (TERT Subgruplarına Göre)	63
Tablo 29: Antifibrotik Tedavi ile FVC ve DLCO Değerlerinin Karşılaştırılması	54
Tablo 30: Mortalitenin Antifibrotik Tedavi ile Karşılaştırılması	55
Tablo 31: İdiopatik Pulmoner Fibrozis Hastalarında Semptomların Dağılımı	55
Tablo 32: İPF Hastalarında Sigara Kullanımının Dağılımı	56
Tablo 33: Sigara İçme Durumunun Mortalite ve Radyolojik Progresyon Açısından Değerlendirilmesi	56
Tablo 34: Dispepsi Şikayetlerinin Dağılımı	57
Tablo 35: İdiopatik Pulmoner Fibrozis Hastalarında Ek Komorbiteler ve Oksijen Tedavisi	57

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: İPF Patogenezi	5
Şekil 2: Traksiyon bronşiolektazi, subplevral ağırlıklı retikülasyonlar ve bal peteği görünümü (Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden)	16
Şekil 3: Bölgemizde Çalışmaya Alınan İPF Hastalarında MUC5B ve TERT Varyantlarının Dağılımı Gösteren Grafik	29
Şekil 4: Pulmoner Arter Çapının Sağ Kalım Üzerine Etkisini Gösteren Grafik	37
Şekil 5: MUC5B Varyantlarına Göre DLCO Değerlerinin Zamansal Değişimini Gösteren Grafik	43

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİSTE GENETİK DEĞİŞİKLİKLER, BU DEĞİŞİKLİKLERİN YAŞAM SÜRESİ VE HASTALIK PROGNOZUNA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Bölgemizdeki İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) hastalarında MUC5B ve TERT varyantlarının dağılımını belirlemek, bulunan genetik varyantların hastalığın kliniği ile sağkalıma etkisi belirlemek ve takip sırasında akciğer kanseri gelişiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları İntertisyel Akciğer Hastalıkları Polikliniği' ne Ocak 2021-Haziran 2022 tarihleri arasında İPF tanısı ile takipli 94 olgu tarandıktan sonra 31 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Poliklinik vizitleri sırasında demografik veriler, klinik özellikler hastanın başvuru tarihine göre retrospektif olarak incelendikten sonra prospektif takipleri gerçekleştirilmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, meslek öyküsü, çevresel maruziyet öyküsü, sigara kullanımı, semptom sorgusu, uzun süreli oksijen tedavisi kullanımı, aldığı antifibrotik tedavi ve komorbiditeleri değerlendirilmiştir. 0-6-12-24. aylardaki yüz yüze vizitlerde hastalık progresyonunu belirlemek için solunum fonksiyon testleri (DLCO, FEV1, FVC), radyolojik değerlendirme yapılmıştır ve GAP skoru hesaplanmıştır. Hastaların tanı anındaki BT görüntülerinde pulmoner arter çapı ölçülüp kaydedilmiştir. Olgulardan alınan tam kan örneği EDTA'lı tüplerde -80°C derecede saklandıktan sonra genetik inceleme için DETAGEN Moleküler laboratuvarı iş birliği ile çalışılmıştır.

Bulgular: TERT geni varyant dağılımına bakıldığında; 31 İPF hastasının altısı (%19,3) CC (homozigot wild-type), 17'si (%54,8) CA (heterozigot), sekizi (%25,8) AA (homozigot mutant) genotipine sahipti. İPF TERT geni risk aleli olan A risk alelini taşımayan (CC) hasta grubunda bu aleli taşıyan (CA+AA) hastalar olarak karşılaştırılmaya alındı. TERT geni için risk aleli olan A alelini taşıyan grup (CA+AA) 25 hasta olup %80,6 ile çoğunluğu oluşturmaktaydı. MUC5B geni varyant dağılımı açısından incelendiğinde; GG (homozigot wilde-type) genotipine sahip İPF hasta sayısı yedi (%22,6) iken; GT (heterozigot) genotipine sahip olgular 23(%74,2) olarak bulundu. TT (homozigot mutant) genotipe sahip yalnızca bir hasta (%3,2) bulunmaktaydı. T alel içeren toplam hasta sayısı 24 olup olguların %77,4'ü ile çoğunluğunu oluşturmaktaydı.

TERT geninde A risk aleli taşıyan grupta tanı daha genç yaşta konulmuştu. MUC5B ve TERT geni mutant aleller açısından değerlendirildiğinde radyolojik progresyon, malignite şüphesi ve sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Tanı sırasında çekilen YÇBT' de ortalama PAÇ değerleri yüksek olan hastalarda alt mutasyonlardan bağımsız sağkalım daha düşük olarak bulundu ($p<0,001$). Yıllık alevlenme sayısının artması ile mortalitenin arttığı görüldü ($p<0,001$). Antifibrotik ajanlar ile İPF hastalarının sağkalımı, radyolojik progresyonu ve malignite şüphesi ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). MUC5B geni T alel varlığında iki yıllık izlemde ortalama DLCO değerlerine anlamlı düşüş izlenirken ($p<0,001$), ortalama GAP skorlarında istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi($p<0,001$). TERT geni A alel varlığında iki yıllık izlemde hem DLCO kaybının fazla olduğu ($p<0,001$) hem de GAP skorlarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$). Antifibrotik ajanlar, MUC5B ve TERT mutasyonlarına göre subgruplara ayrılarak; radyolojik progresyon, malignite şüphesi ve mortalite açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Bölgemizde TERT ve MUC5B mutant aleller İPF hastalarında yüksek oranda görülmüştür. Genetik değişiklikler ile antifibrotik ajanlar arasında sağkalım, radyolojik progresyon ve malignite gelişimi üzerine ilişki bulunamamıştır. MUCB5 geni için T alel varlığında takiplerimizde DLCO değerinde düşüş ve GAP skorunda artış izlenmiştir. TERT geninde A alel varlığında tanı yaşının daha erken olması ve DLCO değerinde düşüşe neden olduğu ortaya konmuş olup, İPF tansı konulduktan sonra TERT geninde A alel varlığı gösterildiği takdirde zaman geçirmeden transplantasyon sırasına alınması, sıra bekleyen hastalarda progresyonu yavaşlatmak ve alevlenme sayısını azaltmak için ülkemizde mevcut olan antifibrotik ilaçlardan biri başlanmalıdır. Prognozun iyi yönde değiştirebilmesi, yeni ya da mevcut tedavi yaklaşımlarına etkisinin belirlenmesi, radyoloji progresyonun değerlendirilmesi, malignite gelişiminin öngörülmesi, yaşam süresini ve kalitesini daha iyi duruma getirebilmesi açısından İPF hastalarında genetik değişikliklerin etkisin incelendiği daha geniş hasta sayısına sahip çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir

Anahtar kelimeler: İPF, genetik, MUC5B, TERT, akciğer kanseri

GENETIC VARIATIONS IN IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS AND THEIR IMPACT ON LIFE EXPECTANCY AND DISEASE PROGNOSIS

ABSTRACT

Aim: We aimed to determine the distribution of MUC5B and TERT variants in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) patients in our region, to determine the effect of genetic variants found on the clinic of the disease and survival, and to evaluate the development of lung cancer during follow-up.

Materials and Methods: After screening 94 patients who were followed up in Erciyes University Faculty of Medicine, Chest Diseases, Interstitial Lung Diseases Outpatient Clinic between January 2021 and June 2022 with the diagnosis of IPF, 31 patients were included in the study. During the outpatient visits, demographic data and clinical features were examined retrospectively according to the patient's admission date and prospective follow-up was performed. Age, gender, occupational history, environmental exposure history, smoking, symptom query, long-term oxygen therapy use, antifibrotic treatment and comorbidities were evaluated. Pulmonary function tests (DLCO, FEV1, FVC), radiologic evaluation and GAP score were calculated to determine disease progression at the face-to-face visits at 0-6-12-24 months. Pulmonary artery diameter was measured and recorded on the CT images of the patients at the time of diagnosis. Whole blood samples obtained from the patients were stored in EDTA tubes at -80°C and analyzed in collaboration with DETAGEN Molecular Laboratory for genetic analysis.

Results: The TERT gene variant distribution was analyzed; six (19.3%) of 31 IPF patients had CC (homozygous wild-type), 17 (54.8%) had CA (heterozygous) and eight (25.8%) had AA (homozygous mutant) genotype. Patients who did not carry the A risk allele (CC), which is the risk allele for the IPF TERT gene, were compared with patients who carried this allele (CA+AA). The group carrying the risk allele A for the TERT gene (CA+AA) consisted of 25 patients and constituted the majority with 80.6%. When the MUC5B gene was analyzed in terms of variant distribution, the number of IPF patients with GG (homozygous wild-type) genotype was seven (22.6%), while the number of patients with GT (heterozygous) genotype was 23 (74.2%). There was only one patient (3.2%) with TT (homozygous mutant) genotype. The total number of patients with the T allele was 24 (77.4%), which constituted the majority of the cases. In the group carrying the A risk allele in the TERT gene, the diagnosis was

confirmed at a younger age. MUC5B and TERT gene mutant alleles were not statistically significant in terms of radiologic progression, suspicion of malignancy and survival. Survival independent of sub-mutations was found to be lower in patients with higher mean PAD values on the HRCT taken at the time of diagnosis ($p<0.001$). Mortality was observed to increase with increasing number of annual exacerbations ($p<0.001$). There was no statistically significant difference between antifibrotic agents and IPF patients' survival, radiologic progression and suspicion of malignancy ($p>0.05$). In the presence of MUC5B gene T allele, a significant decrease was observed in mean DLCO values in the two-year follow-up ($p<0.001$), while a statistically significant increase was observed in mean GAP scores ($p<0.001$). In the presence of TERT gene A allele, both DLCO loss ($p<0.001$) and GAP scores ($p<0.001$) were statistically significantly increased in the two-year follow-up. When antifibrotic agents were divided into subgroups according to MUC5B and TERT mutations and evaluated in terms of radiologic progression, suspicion of malignancy and mortality, no statistically significant difference was observed between the groups ($p>0.05$).

Conclusion: TERT and MUC5B mutant alleles are highly prevalent in IPF patients in our region. There was no association between genetic alterations and antifibrotic agents on survival, radiologic progression and malignancy development. In the presence of T allele for MUCB5 gene, a decrease in DLCO value and an increase in GAP score were observed in our follow-up. In the presence of the A allele in the TERT gene, it has been revealed that the age of diagnosis is earlier and causes a decrease in DLCO value. If the presence of the A allele in the TERT gene is shown after the diagnosis of IPF, it should be included in the transplantation queue without delay, and one of the antifibrotic drugs available in our country should be started to slow progression and reduce the number of exacerbations in patients waiting in the queue. It is thought that studies with a larger number of patients should be conducted to examine the effect of genetic alterations in IPF patients in order to change the prognosis in a good way, to determine the effect of new or existing treatment approaches, to evaluate radiologic progression, to predict the development of malignancy, and to improve the duration and quality of life.

Keywords: IPF, genetics, MUC5B, TERT, lung cancer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer dokusunda fibrozis; geçirilen infeksiyon hastalıkları, çevresel ve mesleki maruziyet, sistemik hastalıkların akciğer tutulumu, kemoradyoterapi gibi sebepler ile gerçekleşebilmektedir. Pulmoner fibrotik hastalıkların çoğunluğunu oluşturan ancak etyolojisi açıklanamayan, radyolojik ve patolojik olarak olağan interstisyel pnömoniye uyan hastalık grubu idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) olarak tanımlanmıştır. İleri yaşlarda sinsi başlangıca sahip ilerleyici dispne ve öksürük kardinal semptomlar olarak görülmektedir. Sağkalım süresinin tanıdan sonra yaklaşık 3-5 yıl civarında olması nedeniyle erken tanının önemi büyüktür. İPF’ de mortalite nedenleri genellikle İPF alevlenmesine bağlı solunum yetmezliği, İPF ile birlikte olan kardiyovasküler hastalık ve akciğer kanseridir. İPF hastalarında akciğer kanserinin sıklığının arttığı bilinmektedir. Dünya genelinde İPF sıklığı giderek artmakta olup hastalık yükü fazla olması nedeniyle erken tanı oldukça önemlidir. İPF tedavisinde son yıllardaki en büyük gelişme; akciğer parankimindeki fibrozisin progresyonunu engelleyen antifibrotik ilaçlardır. İPF’ de kür sağlayan tedavi yalnızca akciğer nakli olmasına karşın çok az sayıda hastaya yapılabilmektedir. Hastalığın familial ya da sporadik, yavaş ya da hızlı seyirli formları bulunmaktadır. Familial idiyopatik pulmoner fibroziste (FPF) hastalığın başlangıcı daha erken yaşlarda izlenmektedir.

İPF gelişmesinde en güçlü genetik risk faktörlerinin başında Mucin5B (MUC5B) geni promotör bölgesindeki c.-3133G>T (rs35705950) varyantı gelmektedir. MUC5B c.-3133G>T varyantının hem ailesel hem sporadik İPF gelişme riskini arttırdığı ve sağlıklı popülasyon ile karşılaştırıldığında İPF hastalarında MUC5B protein miktarının daha fazla olduğu görülmüştür. Familial ve sporadik İPF olgularında yaygın olarak görülen Telomeraz Revers Transkriptaz (Telomerase Reverse Transcriptase, TERT) geni g.1286401C>A (rs2736100) varyantının akciğer kanseri ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. MUC5B ve TERT varyantlarının ikisini birden taşıyan olgularda İPF riski daha yüksek bulunmuştur.

Amacımız; bölgemizdeki İPF hastalarında MUC5B ve TERT varyantlarının dağılımını belirlemek, bulunan genetik varyantların hastalığın kliniği, antifibrotik tedavi yanıtı ve akciğer kanseri gelişme ilişkisini değerlendirmektir. Ulusal ve uluslararası çalışmalarda MUC5B ve TERT varyantları ile İPF sıklığına bakılmışken bu çalışmada MUC5B ve TERT varyantlarının bölgemizdeki dağılımı ile İPF akciğer kanseri ilişkisi ve antifibrotik yanıtını değerlendirilmesi de amaçlanmış böylece çalışmamıza özgünlük katmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

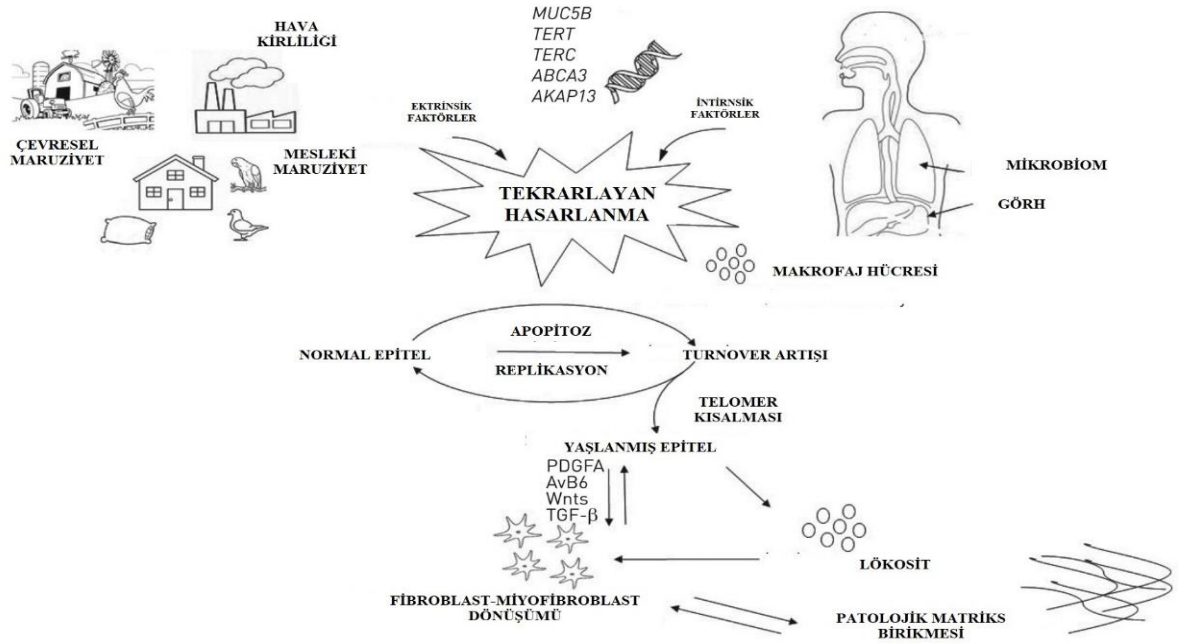
2.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) Tanımı ve Epidemiyoloji

İdiyopatik pulmoner fibroz (İPF), halen etyolojisi net olarak bilinmeyen, kötü prognozlu, fibrozis ile karakterize, kronik, ilerleyici akciğer hastalığı olarak tanımlanmaktadır(1). Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun yaptığı, 2007-2009 yılları arasındaki hastaların değerlendirildiği araştırmada İPF insidansı ülkemizde 100.000'de 5 olarak bulunmuştur(2). İPF ileri yaş hastalığı olup, hastaların ortalama tanı yaşı 66'dır(1). Yetmiş yaşından sonra daha sık görülürken, 40 yaşın altında çok nadirdir. İleri yaşlarda daha sık görülmesinin nedeni apoptoz ya da rejenerasyon kabiliyetinin azalmasına bağlanmaktadır(3–5).

İPF, klinik olarak heterojen özellik gösterir(6). Yeterince tanınamayan ve yanlış tanı alan bir hastalık olduğundan, mortalite istatistiklerinde gözden kaçtığı düşünülmektedir(7). Amerika'da İPF hastalarında ölüm nedenleri sırasıyla en sık neden yaklaşık %60 ile solunum yetmezliği, ikinci sırada kardiyovasküler hastalıklar (%8.5), üçüncü sırada ise akciğer kanseri (%2.9) gelmektedir(8).

2.2.İPF Patogenezi ve Risk Faktörleri

İPF gelişmesine neden olan kesin patofizyolojik mekanizmalar net bilinmemekle birlikte; sürekli tekrarlayan alveol hasarı, fibroblastlar ve miyofibroblastlarda farklılaşma sonucu İPF geliştiği düşünülmektedir. Farklılaşan miyofibroblastlar ve ekstraselüler matriksin aşırı birikmesi anormal doku onarımını tetikleyerek dokuda skar oluşması ve geri dönüşümsüz akciğer fonksiyon kaybıyla sonuçlanır(1,9). Şekil 1’de ana başlıkları ile özetlenen mekanizmalar ve risk faktörlerine maruz kalma sonucunda, genetik olarak yatkın bireylerde, bazıları bilinen ama çoğu bilinmeyen ajanların neden olduğu tekrarlayan mikro-yaralanmalar alveoler epitel ve bazal membranı hasara uğratarak, burada bulunan hücreleri aktive edip tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin (IL)-1 ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salgılanmasına neden olur (10,11). Mediatörler aracılığı ile başta fibroblastlar olmak üzere diğer hücreleri aktive ederek doku hasarının sürmesine yol açar. Eş zamanlı olarak transforme edici büyüme faktör-beta (TGF- β), trombosit kaynaklı büyüme faktör (PDGF), fibroblast büyüme faktör (FGF) ve vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) gibi profibrojenik moleküller de endotelial, epitelyal ve inflamatuvar hücrelerden salgılanır. Bütün bu değişikliklerin sonucunda fibroblastların sayısı artarak, yüzey reseptör ekspresyonunda değişiklikler meydana gelir(12). Fibroblastların bir bölümü de miyofibroblastlara dönüşerek aktif olarak kollajen sentezler. Kollajen sentezinin artması ve yıkımının azalması sonucunda aşırı ve anormal kollajen depolanması gerçekleşir. Yeni sentezlenen kollajen ve mezenkimal hücreler bir arada kümelenerek fibroblastik odakları oluşturur. İlerleyici kollajen depolanması, gaz değişim ünitesi ve kapiller yüzeyin normal mimarisini bozarak onarım ve rejenerasyon potansiyeli olmayan bal peteği akciğeri oluşumu ile sonuçlanır (12).



Şekil 1:İPF Patogenezi (13 numaralı kaynaktan yazarlardan izin alınarak çevrilmiştir.)

Akciğer yaşlanmasıyla birlikte maruziyetler akciğerin yenilenme kapasitesinde bozulma ile İPF gelişimine neden olmaktadır(14). Alveolar makrofajlar akciğerdeki hasarın başlangıcında ve ilerlemesinde başlıca görev alan hücrelerdir(14). Genetik olarak yatkınlığı bulunan kişilerde tekrarlayan maruziyetler sonrasında alveol hasarlanması izlenir(15).

Tip I alveoler epitelyal hücre (AEC)' lerin hasarı ile profibrotik sitokin salınımı ve AEC katmanının hasarlanması ile başlayan apoptozis süreci, tip II AEC hasar ve disfonksiyonu ile devam eder(15).

AEC tip 2 hücreleri, yetişkin akciğerinde epitelyal kök hücre olarak işlev görür, Normal akciğer epitel hasar onarım sürecinde; AEC tip 2'lerin proliferasyonu sağlanır, hücreler farklılaşır, stromal fibroblast ve miyofibroblastlar ekstraselüler matriksi(ECM) oluşturmak üzere fibriler kolajen ve fibronektinden biriktirirler (16). Kronik hasarlanma ve maruziyet ile yaşlanma epitel yenilenmesini azaltarak ECM ve mezenkimal hücre birikimi artırır (17). Telomerlerin kısalması, mitokondriyal disfonksiyon ve artan endoplazmik retikulum(ER) stresi, İPF 'de AEC tip 2

hücrelerinin disfonksiyonu ile tip 1 AEC hücrelerinin yerini alarak alveol hasarına neden olduğu gösterilmiştir(18).

İPF’ deki fazla kolajen birikiminde fibroblastların patolojik persistan aktivasyonları sorumlu tutulmaktadır. fibroblastların kökeni hala tartışmalı olmakla birlikte T-Box Transkripsiyon Faktör 4 geni (TBX4)’ nin akciğer fibrozisinde önemli olduğu gösterilmiştir (19).

Yapılan çalışmalar ile “Dağınık nükleus içeren atipik monositler (SatM)” olarak tanımlanan atipik monositlerin TGF- β ’dan bağımsız mekanizmalarla fibroblastları aktive ederek fibroze yol açtığı hipotezi üzerinde de durulmaktadır(20).

İPF’ nin patogenezi net aydınlatılamamakla birlikte , hastalığın gelişiminde rol aldığı düşünülen risk faktörleri arasında genetik mutasyonlar ve sigara dumanı başta olmak üzere çevresel veya mesleki maruziyetler, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, kronik mikroadspirasyon, yaşlanma, sayılabilir (21,22).

2.2.1 Çevresel Risk Faktörleri

Akciğerler sürekli olarak çeşitli partiküller, mikroorganizmalar, zararlı gazlar ve çevre kirliliğine yol açan maddeler bulunan dış ortama maruz kalmaktadır. Akciğerin remodeling ve fibrozisinde inhalasyon ile gerçekleşen bu maruziyetlerin önemli olduğu düşünülmektedir(13). İPF hastalarının akciğer dokusundan alınan örneklerde inorganik partiküller izlenmiş, polarize ışık mikroskobu, elektron mikroskobu ve X-ray floroskopi kullanılarak akciğer parankimi ve mediastinal lenf nodlarının mineral içerikleri incelendiğinde yüksek düzeylerde alüminyum, silika ve nikel tespit edilmiştir. Bu veriler göz önüne alındığında toz partiküllerinin kesin olmamakla birlikte hastalığın ortaya çıkışında önemli bir bileşen olabileceğini düşündürmektedir (13,23,24).

İPF hastalarında görülen maruziyetler intrinsik ve ekstrinsik olarak ikiye ayrılabilir. Bu faktörler Tablo 1’de özetlenmektedir.

Tablo 1: İPF' de Çevresel Risk Faktörleri (13)

	Risk faktörleri	
İntrinsik Risk Faktörleri	Gastroözofagial reflü	Mikrobiom
	Mikroaspirasyon	Viral enfeksiyon
Ekstrinsik Risk Faktörleri		
Çevresel	Sigara/tütün kullanımı	Tüy ürünleri (yastık, ceket, yorgan)
	Odun ateşi	Küf mantarı
	Kuşlar (kümes hayvanları vs)	Organik tozlar
	Hava kirliliği	Saç spreyi
Mesleki	Kaynakçı	Metal tozları
	Çiftçi	Odun tozu/kağıt fabrikası işçiliği
	Kuaför/berber	Kuş çiftçiliği
	Diş hekimi /diş teknisyeni	Nükleer atık/radyasyon hasarı

İPF hastalarının yaklaşık %80'inde görülen GÖR' ün gelişimi ve progresyonunda rol aldığı düşüncesiyle ilgili tartışmalar devam etmekle birlikte kesin neden olarak açıklığa kavuşturulamamıştır(25). İntrinsik çevresel faktörlerden bir diğeri olarak akciğer mikrobiyotası gösterilmektedir. İPF hastalarında yüksek bakteri yükü ve daha fazla patolojik suş içeren mikrobiyata olduğu gösterilmiştir (26). Epitelyal hücrelerde bakteri ve virüslerin doğrudan veya konak immün yanıtı ile dolaylı olarak hasar oluşturması İPF' de potansiyel terapötik hedef haline gelmiştir (26). Viral enfeksiyonların, özellikle insan herpes virüs ve adenovirüsün hastalığı alevlendiren veya başlatan etkenler olduğu düşünülmektedir(27).

İPF ilişkili ekstresek çevresel risk faktörlerinin başında sigara gelmektedir. Sigara kullanan veya kullanıp bırakmış kişilerde hiç sigara içmeyen kişilere göre İPF gelişimi daha sık izlenmekte ve hastalık progresyonu daha hızlı olmaktadır(28,29) . Mesleki maruziyetlerle İPF ilişkisi endüstriyel araç temizliği, süt çiftçiliği ve kaynakçılık dahil yüksek miktarda toz ve dumana maruziyeti olan hastaların vaka serileriyle gösterildikten sonra vaka kontrol ve kohort çalışmalarında ise en önemli mesleksi risk faktörlerinin metal ve ahşap tozları olduğu belirlenmiştir (13). Hava kirliliği de epitel hasarı, oksidatif stres ve hava yolları inflamasyonu açısından önemli bir risk faktörüdür (13).

2.2.2 Genetik Risk Faktörleri

İPF hastalarının %35'inde genetik yatkınlık saptanmıştır(30). Genetik varyasyonların başlıcaları sürfaktan proteinler A ve C , müsin 5B promotor bölge (MUC5B) mutasyonları, telomer ile ilişkili değişiklikler [telomerase ribonucleic acid (RNA) component - TERC, telomerase reverse transcriptase - TERT]' dir (31). Bu mutasyonlara yalnızca ailevi İPF olgularında değil sporadik İPF olgularında da görülmesi genetik yatkınlık görüşünü desteklemektedir (32). Benzer çevresel risk faktörlerine maruziyetlere sahip kişilerin bir kısmında fibrozis gelişmesi, bazı genetik hastalıklarla İPF' nin birlikte görülmesi, ailesel İPF olguları ve farklı çevrelerde büyüyen tek yumurta ikizlerinde pulmoner fibrozis gelişmesi İPF' nin genetik bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir (33,34).

İPF çoğunlukla sporadik görülse de ailevi tanımlamalar da yapılmıştır. FPF, Hermansky-Pudlak sendromu (HPS) ve kısa telomer sendromlarında genellikle İPF' den daha erken yaşlarda klinik ortaya çıkar (5).

Ailesel Pulmoner Fibrozis:

Aynı biyolojik ailenin en az iki üyesinde fibrotik idiyopatik interstisyel pnömoni (İİP) varsa ailesel pulmoner fibrozis tanısı konabilir. FPF tüm İPF hastalarının %5' inden azını oluşturur. Kalıtımın değişken penetrasyon ile otozomal dominant patern izlediği düşünülmektedir (35). FPF tanısı koyarken ayrıntılı aile anamnezi alınması gerekmektedir. Sürfaktan protein ilişkili genler ve MUC5B gibi bir dizi genetik varyant ile ilişkilendirilmiştir(36–38).

Hermansky-Pudlak Sendromu:

Okülo kütanöz albinizm ve trombosit anormallikleri ile karakterize otozomal resesif bir hastalık olan HPS, daha erken yaşlarda ortaya çıkan interstisyel pnömoninin nadir nedenlerinde biridir(39).

Telomeropatiler:

Kısa telomer sendromları Telomeraz Revers Transkriptaz (TERT), Telomeraz RNA Komponent (TERC), Poly(A)-Specific Ribonuclease (PARN), Dyskerin

Pseudouridine Synthase 1 (DKC1), Regulator of Telomere Elongation Helicase 1 (RTEL1) gibi telomer ilişkili genlerin mutasyonu ile karakterizedir (40). Ailede pulmoner fibrozis öyküsü olması, hastada ya da aile bireylerinde saçlarda erken beyazlama, karaciğer fonksiyon bozukluğu, sitopeni veya açıklanamayan makrositoz bulguları kısa telomer sendromlarını düşündürten bulgulardır(41). Araştırmalar sporadik İPF hastalarının %11'inin kısa telomer ilişkili gen varyantlarının bulunduğunu göstermektedir (42).

Genetik Predispozisyon

Genetik risk faktörlerinin belirlenmesinin hastalık patogenezinin aydınlatılmasında ve küratif tedaviler açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle son yıllarda akciğer fibrozunun nedenini açıklamaya yönelik birçok çalışma yapılmaktadır. Genom- boyu asosiyasyon çalışmaları (genome – wide association studies- GWAS) bazı aday genlerin belirlenmesini sağlamıştır. GWAS analizleri sonucu fibrozis gelişmesine neden olan genetik varyantlar tanımlanmıştır(36).

Sporadik ve FPF hastalarından elde edilen veriler ile İPF gelişimine en sık neden olan varyantlar sürfaktan protein ilişkili genler ve telomer onarımında görevli genler olarak izlenmiştir(31). Ayrıca konak savunmasında etkili genlerdeki mutasyonlar (MUC5B gibi) ve epitel bariyer fonksiyonundaki değişikliklerin İPF gelişimindeki önemleri ortaya konulmuştur(31,43).

Sporadik İPF riskini belirlemek için yapılan birkaç geniş ölçekli genom-boyu çalışmalarda 17 bağımsız lokusta ortak tek nükleotid varyantlar tanımlanmıştır. Hastalık riskinin yaklaşık %25-30'unu açıklamaktadır; İPF gelişiminde telomer onarımı, hücre adezyonu/yara iyileşmesi, fibrojenik ve immünite/konak savunma yollarının önemli rol oynadığını desteklemektedir (36). Hem ailesel hem sporadik İPF için bilinen en güçlü genetik risk faktörü MUC5B geni distal promotör bölgesindeki c.-3133G>T (rs35705950) varyantı olduğu bilinmekle birlikte Toll-Interacting Protein (TOLLIP, 11p15.5) ve Signal Peptide Peptidase Like 2C (SPPL2C,17q21.31)' yi kodlayan genlerin İPF gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (36).

TOLLIP’ de rs574890 minör aleli taşımalarına rağmen İPF gelişen hastalarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Bu minör alelin İPF duyarlılığını azalttığı bu nedenle “koruyucu alel” olarak tanımlanabileceği belirtilerken, paradoks olarak rs5743894’ün minör alelinin hastalık riskini de arttırdığı saptanmıştır.(31,44).

Sürfaktan protein C ve A’ yı kodlayan genlerde tanımlanan nadir varyantların yanlış katlanmış proteinler ile ER stresine yol açması ve böylece apoptozu tetiklemesi ile ailesel pulmoner fibrozis gelişiminde etkileri gösterilmiş olmakla birlikte, sporadik İPF’ de nadiren bulunmuştur (45,46). İPF ile ilişkili genetik varyantlar Tablo 2’ de gösterilmiştir.

Tablo 2: İPF ile İlişkili Genetik Varyantlar (20)

Ortak Varyantlar		Tek Nükleotid Polimorfizmi	Ortak Varyantlar		Tek Nükleotid Polimorfizmi
Lokus	Gen		Lokus	Gen	
3q26	TERC	rs793295	4q22	FAM13A	rs2609255
4q32	NAFI		5p15	TERT	rs2736100
6q24	DSP	rs2076295	7q22	İntergenik	rs47274443
8q21	SFTPC		10q22	SFTPA2	
10q24	OBFC1	rs11191865	13q34	ATP11A	rs1278769
11p15	MUC5B	rs35705950	14q12	TINF2	
	MUC2	rs7934606	14q21	MDGA2	rs7144383
	TOLLIP	rs111521887	19q13	DPP9	rs12610495
		rs5743894	20q13	RTEL1	
16p13	ABCA3		Xq28	DKC1	
	PARN		17q21	MAPT	rs1981997
15q25	AKAP13	rs62025270		SPPL2C	rs17690703

MUC5B Geni

MUC5B geni 11. kromozomun kısa kolunda 15.5 (11p15.5) lokusunda ve 1,223,066 – 1,262,172 baz çiftleri arasında konumlanmış olup 39112 baz ve 39 ekzona sahiptir (47).

MUC5B varyantı düşük penetranslı, havayolu mukus üretimini sağlayan musin-5B prekürsör proteinini kodlar, bu nedenle akciğer konak savunmasında önemli role sahip olduğu düşünülmektedir(48). MUC5B’de promoter variant olan rs35705950, İPF’ de hastalığın erken döneminde tanımlamada kullanılabilir(49).

Trakeobronşiyal sistemde Mucin5AC (MUC5AC) ve MUC5B proteinleri yüzey ve submukozal hücreler tarafından eksprese edilirken bronşiyollerde MUC5B daha baskın izlenmektedir. Astımda IL-13 artışı ile MUC5AC ekspresyonunu güçlü bir şekilde uyarılırken MUC5B ekspresyonu azalır. Erken evre Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı(KOAH)’da yüzey epitelinden MUC5B ekspresyonu azalırken; geç evre KOAH’ ta, kistik fibrozis (KF)’te ve İPF’ de arttığı gösterilmiştir (50). İPF’ deki MUC5B ekspresyonu distal hava yolu, respiratuvar bronşiol, bal peteği kistleri ve bronşiol epitelinde lokalize olarak bulunmuştur. Distal hava yollarındaki bozulmuş mukozal savunma, ER stresi veya doğrudan hücre toksisitesi ile fibroproliferatif yanıtın başladığı ve alveolar interstisyumun ilerleyici skarlaşması, bal peteği gelişimi meydana geldiği düşünülmektedir. (43,46,51)

Çalışmalarda MUC5B’nin rs35705950 minör alelinin (G>T SNV) frekansı Avrupa kökenlilerde %11,8, Güney ve Doğu Asya kökenlilerde %1 olarak bulunmuş, Afrika kökenlilerde ise hemen hemen hiç rastlanmazken bu varyantla ilişkili İPF gelişim riskinin Avrupa kökenli topluluklardaki riske benzer olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (32).

İPF gelişimi için bilinen en güçlü risk faktörü MUC5B geni promotör bölgesindeki c.-3133G>T (rs35705950) varyantı olup İPF gelişme riskinin %30-35’ini oluşturmakta, hem ailesel hem sporadik İPF gelişme riskini artmaktadır(50). MUC5B promotör rs35705950 genotipi artmış İPF riskine rağmen paradoksal olarak İPF ilişkili mortaliteyi azaltmaktadır (46).

MUC5B rs357057950 varyantının özellikle radyografik olarak UİP paternine sahip romatoid artrit (RA) hastalarında fibrotik İAH riskini arttırdığı gösterilmiştir (52–54). MUC5B promotör varyantının çeşitli akciğer hastalıkları (asbestozis, sarkoidoz, KOAH, astım, skleroderma ilişkili İAH, akciğer kanseri) ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda rs35705950 genotipinin sadece İPF ve nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) ile ilişkisinin olduğu bulunmuştur (50).

TERT Geni

TERT geni 5. kromozomun kısa kolunda 15.33 (5p15.33) pozisyonunda ve 1,253,148 – 1,295,068 baz çiftleri arasında konumlanan, 41923 baz ve 16 ekzona sahip gendir. Bu genin kodladığı Telomeraz Revers Transkriptaz enzimi telomeraz enziminin katalitik alt ünitelerinden biridir(55).

Shelterin kompleksi (uçların korunması), telomeraz kompleksi (uzama) ve telomer capping kompleks (CST; Ctc1, Stn1, Ten1) arasındaki karmaşık etkileşime dayanan Telomerlerin korunması yolağında görevli genlere varyantlar telomerlerin erkenden kısılmasına neden olabilir. Özellikle TERT ve TERC genlerinde olmak üzere sık rastlanan bazı SNV' lar telomer kısalmasıyla ilişkilendirilmişken DNA onarım hataları gibi durumlar da hücreyi apoptoz ve ölüm sürecine sokabilir. Ömür boyu sürekli yenilenme ve bölünme gösteren akciğer dokusunda da telomer korunamamasına bağlı patolojiler görülebilir (56).

Ailesel İPF olgularının %8'inde TERT veya TERC mutasyonları mevcutken, vakaların %37'sinde mutasyondan bağımsız olarak yaşa göre uyarlanmış telomer uzunluğu 10. persentilin altındadır (57). Daha geniş sporadik İPF kohortlarında hastaların %25'inde telomer uzunluklarının 10. persentilin altında olduğu ve hastaların %10'unda özellikle TERT geninde olmak üzere telomer ilişkili mutasyonların olduğu anlaşılmıştır (56,58). Telomer yıpranması sonucu oluşan kromozomal kısalma kontrol noktası inhibitörü olan p53 aktive olur, aktive p53 mitokondriyal stresi ve reaktif oksijen radikallerini artırarak yaşlanmaya ve doku onarımının bozulmasına neden olur. Böylece fibrozis gelişir (59). Telomer uzunluğunun amfizem ile ilişkili olduğu da gösterilmiş ve telomer ilişkili mutasyonu olan ailelerde fibrozisle birlikte amfizeminde görüldüğü belirtilmektedir (56).

2018 yılında INSPIRE, CAPACITY ve ASCEND çalışmalarına alınan 1510 sporadik İPF hastası ve 1874 non-İPF kontrol grubunun numunelerini değerlendirildiğinde MUC5B rs35705950 risk alelini taşıyan 1046 hastanın %3'ünde TERT varyantı da saptanırken; bu risk alelini taşımayan 464 hastada bu oranın %7 saptanması sporadik İPF içinde potansiyel bir alt fenotip olduğunu düşündürmüştür (60).

TERT geni promotör bölgesindeki g.1286401C>A varyantı (rs2736100) İPF' de olduğu gibi diğer interstisyel pnömoniler, kardiyovasküler hastalıklar ve akciğer kanseri ile de ilişkili bulunmuştur(61,62). Yapılan çalışmalarda TERT genindeki bu tek nükleotid varyantının(rs2736100) 'A' aleli için İPF; 'C' aleli için de akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğu belirtilmekteyken İPF için 'C' ise koruyucu alel olarak saptanmıştır (30,63).

2.3. İPF' de Tanı

2.3.1. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

Efor dispnesi en belirgin yakınmadır. Nefes darlığı genellikle sinsi bir şekilde ortaya çıkar ve ilerler(1). İPF hastalarında mMRC (Modified Medical Research Council) dispne skorunun hastalık progresyonunun izlenmesinde ve survey için bağımsız bir belirteç olduğu belirtilmiş olup skorun artmasıyla mortalitenin belirgin arttığı tespit edilmiştir (64). Öksürük rahatsız edici düzeylerde olabilen bir yakınma iken, olguların %80'den fazlası inatçı, öksürük kesici ilaçlara yanıt vermeyen, kuru öksürüğe sahiptir.(1,65). Mekanik öksürük reseptörlerinin uyarılması, fibrozisin artması nedeni ile ortaya çıkan yapısal distorsiyon ile ilişkili iken kimyasal öksürük reseptörlerinin uyarılması ise subklinik inflamasyonun sonucu oluşur. İPF hastalarının balgam ve bronkoalveolar lavaj sıvısında eozinofillerin ve diğer inflamatuvar belirteçlerin yüksek saptanması bu hipotezi desteklemektedir(66,67). Havayolu müsinini kodlayan MUC5B genindeki poliformizmin İPF gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmekteyken, öksürük şiddeti ile korelasyonu da gösterilmiştir(68). Öksürük hastalık progresyonu açısından bağımsız bir belirteç olarak bulunmuş olup, Reyerson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada surveyi ve akciğer nakli zamanını öngörebildiği gösterilmiştir(69).

Bazen hastaların ilk başvurusu İPF alevlenmesi tablosu ile olabilir; hasta akut ya da subakut şekilde ortaya çıkan solunum sıkıntısı tanımlarken, bu duruma ateş ve influenza benzeri belirtiler de eşlik edebilir(70).

İPF hastalarının çoğunluğunda en az 20 paket-yıl sigara öyküsü vardır(5). İPF olgularında GÖR ile uyumlu yakınmaların eşlik ettiği bilinmektedir (5,71).

İPF tanısı için tüm sistemlere ait ayrıntılı bir sorgulama yapılmalı, sigara kullanımı, çevresel ve mesleksi maruziyetler (inorganik, organik tozlar, kimyasal ajanlar), ilaç öyküsü (örneğin amiodaron, nitrofurantoin, bleomisin vb.), detaylı aile öyküsü alınmalıdır. Hastanın sistemik belirtilerinin ve bulgularının olması İPF dışı tanıları düşündürmelidir (65,70). Saçların erken beyazlaşması, sitopeniler ve karaciğer sirozu telomer patolojilerini akla getirmeli ve ailesel pulmoner fibrozisi düşündürmelidir. Eklem, deri, kas sorunları altta yatan romatizmal ve bağ doku hastalıklarını(BDH) düşündürmelidir (70). TURK-UIP çalışma verilerine göre İPF ön tanısıyla tetkik edilen olguların %4.8'sinde (16/336) BDH saptanmıştır (72). İPF' de hemoptizi beklenen bir semptom olmamakla birlikte akciğer kanseri, pnömoni, pulmoner emboli gibi komplikasyonların eklenmesi halinde görülebilir (73).

Fizik muayenede her iki hemitoraksta, bazallerde ince raller (velkro raller) duyulması İPF için tipiktir(12). Çomak parmak İPF'de %30-60 gibi oranlar ile sık bildirilmektedir (12,73). Ağır, hipoksemik İPF olgularında pulmoner hipertansiyon (PH), sağ kalp yetmezliği gelişmesine bağlı pretibial ödem, hepatomegali, boyun ven dolgunluğu saptanabilir (12).

Hasta yaşının 60'ın üzerinde olması, erkek cinsiyet, sigara öyküsü İPF ihtimalini artırırken, yaşın 50'nin altında olması, kadın cinsiyet olasılığı azaltmaktadır. (74).

2.3.2.İPF'de Laboratuvar Testleri

Göğüs hastalıkları kliniğinde İPF' de laboratuvar testleri daha çok ayırıcı tanı için kullanılmaktadır. BDH düşünülen durumlarda romatoid faktör (RF), anti-nükleer antikor (ANA) ve anti-siklik sitrillenmiş peptid antikorları (anti-CCP) bakılmalı pozitif olması halinde araştırılmalıdır. Bu testler dışında tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri tanı ve izlemde kullanılan testlerdir (5).

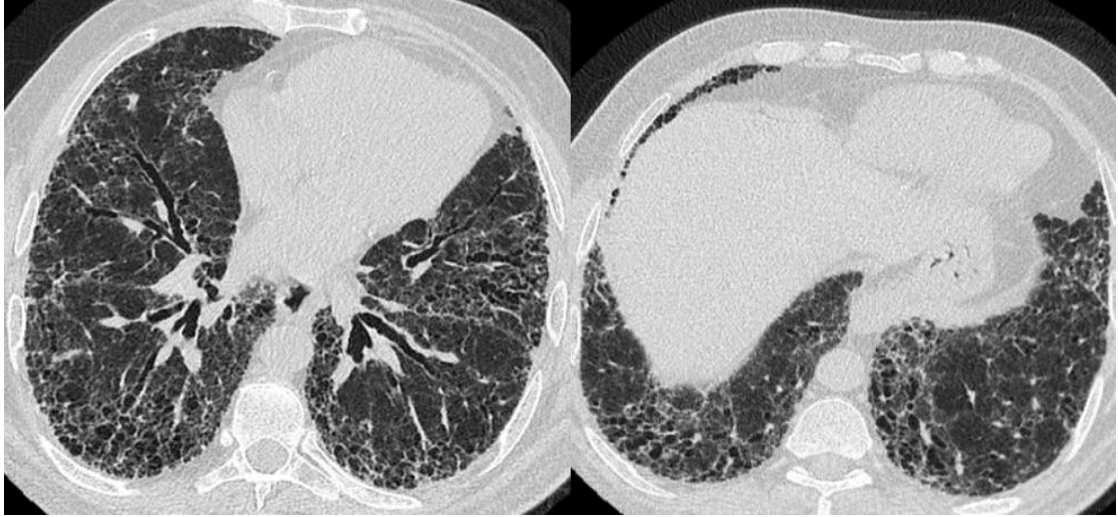
İPF’ de henüz klinik pratikte kullanılabilen bir biyobelirteç belirlenemese de Matriks metalloproteinaz (özellikle MMP-7 ve MMP-1), sürfaktan protein A ve D(SP-A ve SP-D), endotelin-1, Krebsvon den lungen-6 antijen üzerinde en çok durulan biyobelirteçlerdir (75,76). MMP-7, SP-D ve osteopontin kombinasyonunun İPF ile İPF dışı İAH ayırıcı tanısında oldukça duyarlı iken cerrahi akciğer biyopsisi yapılamayacak ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografinin (YÇBT-HRCT) diagnostik olmadığı İPF hastalarında tanı koymada önemli bir belirteç olacağı işaret edilmektedir(77). MMP7 önemli bir prognostik belirteç olup; zorlu vital kapasite (FVC), karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ve survey ile ilişkili bulunmuştur(78). Periostin, fibrozis ile karakterize bir protein olup İPF hastalarında kanda ve akciğerde yüksek bulunmuştur (79).

Radyolojik değerlendirmede postero-anterior akciğer grafisinde(PAAG) akciğer volümleri azalmıştır. Bazallerde ve periferik alanlarda retiküler interstisyel gölgelenmeler izlenir. İPF düşünüldüğünde YÇBT tetkiki istenmeli, İPF’ de görülen ve tipik olan olağan interstisyel pnömoni (OİP-UIP) paterni açısından değerlendirilmelidir (1).

YÇBT UIP radyolojik bulgularına göre dört kategoride değerlendirilir (1) (Tablo-3).

- 1- Kesin UIP paterni:** Kesin UIP paterninde fibrozis ağırlıklı olarak bazallerde ve subplevral bölgelerde görülür ve heterojen dağılımlı izlenir. Fibrotik ve sağlam akciğer dokusu asimetrik şekilde olup, az da olsa buzlu cam ve pulmoner ossifikasyonlar görülebilir. Kesin UIP için bal peteği görünümü tipik bulgudur, traksiyon bronşektazi/bronşiolektazileri, ince retikülasyonlar, interlobuler septal kalınlaşmalar da birlikte görülebilir (Resim 1). YÇBT’ de kesin UIP paterni olan hastalarda %90 ve üzerinde histopatolojik olarak da UIP paterni görülmektedir (1).
- 2- Olası UIP paterni:** Bal peteğinin izlenmediği, ancak kesin UIP’ nin diğer özelliklerinin görüldüğü paterndir. YÇBT’ de olası UIP paterni olan hastalarda histopatolojik UIP ile uyum oranı 70-90’dır (Tablo 3). Yapılan çalışmalarda tomografide kesin ve olası UIP paterni ile histopatolojik UIP paterni arasındaki korelasyonun yüksek olması nedeniyle kliniği uyumlu hastalarda akciğer biyopsisine ihtiyaç duyulmadan İPF tanısı konulabilir(80,81).

3- UIP için belirsiz bulgular: Pulmoner fibrozisin subplevral olmaksızın yaygın izlendiği UIP için tipik bulguların olmadığı paterndir (5).



Şekil 2:Traksiyon bronşiolektazi, subplevral ağırlıklı retikülasyonlar ve bal peteği görünümü (Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden)

4- Diğer İAH'nı düşündüren bulguların varlığı

- a) Ağırlıklı olarak orta ve üst zon tutulumu (fibrotik HP, sarkoidoz, BDH)
- b) Peribronkovasküler tutulum, subplevral alan korunmuş (NSİP)
- c) Perilenfatik tutulum (sarkoidoz)
- d) Korunmuş subplevral alanlar (NSİP)
- e) Yaygın buzlu cam görünümü (HP, respiratuvar bronşiolitle ilişkili interstisyel akciğer hastalığı-RB-İAH, ilaç toksisitesi, alevlenme)
- f) Yaygın mikronodüller (HP, RB-İAH, sarkoidoz)
- g) Kistik lezyonlar (lenfanjiyomiyomatozis, lenfositik interstisyel pnömoni, deskuamatif interstisyel pnömoni, Langerhans hücreli histiyositozis)
- h) Yaygın mozaik atenüasyon ve hava hapsi (HP)
- i) Konsolidasyon ve bronkopnömoni
- j) ilate özofagus, plevral plak (1)

UIP paterni İPF dışında fibrotik HP, BDH ile ilişkili interstisyel pnömoniler, asbest maruziyeti gibi diğer kronik fibrotik İAH' da da görülebileceği için UIP paterni hastalarda ayırıcı tanıların değerlendirilip dışlanması önemlidir (1).

İPF' de bronkoalveoler lavaj bulgularının tanısal değeri yoktur. Ancak ayırıcı tanıları değerlendirmek amacıyla kullanılabilir (5). Transbronşiyal kriyobiyopsi deneyimli merkezlerde olmak kaydıyla önerilse de İPF tanısı için altın standart hala torakoskopik veya torakotomi ile cerrahi biyopsidir (1,5).

YÇBT' de kesin ve olası UIP paternine sahip hastalar multidisipliner konseyde değerlendirilerek histopatolojik doğrulamaya gerek olmadan İPF tanısı alabilir. Ancak tomografi UIP için belirsiz olan hastalarda klinik olarak tanının kesinleştirilemediği durumlarda akciğer biyopsisine ihtiyaç duyulmaktadır. UIP histopatolojik görüntüsü aşağıdaki bulguları içerir(1,5).

- 1- Akciğer yapısını bozan yama tarzında yoğun fibrozisin varlığı
- 2- Fibrozisin özellikle subplevral ve paraseptal bölgelerde olması
- 3- Fibroblastik odakların varlığı
- 4- Diğer tanıları düşündürecek granülom, hiyalen membran, organize pnömoni, hava yolu merkezli fibrozis ve yoğun inflamasyon gibi spesifik bulguların olmaması gerekir.

Yukarda sıralanan dört histopatolojik özelliğin hepsi birlikte bulunan örnekler “kesin UIP” paterni kabul edilir, eğer bu özelliklerden birkaçı olmakla birlikte diğer tanıları düşündürecek tipik bulguların olmaması halinde “olası UIP” denir (5).

Tablo 3' te radyoloji ve patolojik paternler ile İPF tanısı özetlenmiştir.

Tablo 3: İPF Tanısı İçin YÇBT ve Cerrahi Biyopsi Kombinasyonuna Göre Değerlendirme (1)

İPF ŞÜHELİ HASTA		Biyopsi Paterni			
		UIP	Olası UIP	Belirsiz UIP	Alternatif Tanı
YÇBT Paterni	UIP	İPF	İPF	İPF	İPF DEĞİL
	Olası UIP	İPF	İPF	İPF (Büyük Olasılıkla)	İPF DEĞİL
	Belirsiz UIP	İPF	İPF (Büyük Olasılıkla)	İPF İÇİN BELİRSİZ	İPF DEĞİL
	Alternatif Tanı	İPF (Büyük Olasılıkla)	İPF İÇİN BELİRSİZ	İPF DEĞİL	İPF DEĞİL

2.3.3. İPF' de Tanı Algoritmaları

İPF intertisyel pnömoniler arasından kliniği, tipik radyolojik bulguları ile ayrılabilir. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile etiyolojisi belirlenebilen İAH dışlanmalıdır. Ayrıntılı bir öykü alınması; hastalığının ortaya çıkış şekli ve gelişme hızı, hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara öyküsü, aile öyküsü, önceden aldığı tanılar (BDH), romatolojik hastalığı düşündüren semptomlar, kullandığı ilaçlar, radyoterapi, çevresel ve mesleki maruziyetler (asbest, silika), hobiler, hayvan besleyip beslemediği sorgulanması ilk aşamada yapılacak en önemli basamaktır (82).

Solunum fonksiyon testleri (SFT) değerlendirmesi başlangıçta hastalığın ağırlığının, sonrasında progresyonun değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Hastalarda spirometri, akciğer volümleri, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), istirahat ve egzersizde parmak satürasyonu ölçümleri yapılmalıdır. SFT' de genellikle restriktif paten izlenmektedir. Zorlu vital kapasite (FVC) ile zorlu ekspirasyon volüm birinci saniye (FEV1) düşük, FEV1 /FVC normal ya da hafif

yüksek, total akciğer kapasitesi (TLC) düşük, rezidüel volüm (RV) normal veya hafif düşük beklenir. DLCO yüksek duyarlılıkla hastaların çoğunda düşüktür. (83). Altı dakika yürüme testi de progresyonu değerlendirme kullanılan testlerdendir (84).

Akciğer grafisi değerlendirdikten sonra hastalığın tanısı için en değerli görüntüleme yöntemi YÇBT' dir. İPF tanısında klinik, radyolojik ve patolojik multidisipliner değerlendirmeler yapılmalıdır. Tipik klinik prezantasyonu olan İPF' de öncelikle nedeni bilinen İAH' nın dışlandıktan sonra YÇBT' de kesin ya da olası UIP paterni olması veya herhangi bir YÇBT tutulumu ile birlikte biyopside tipik UIP paterninin varlığı tanı için gerekmektedir(1).

2.4. İPF' de Ayırıcı Tanı

YÇBT' nin UIP tanısında pozitif prediktif değerinin %90 ile 100 arasında olduğu gösterilmiştir. Ancak “bal peteği” görünümü İPF için tipik olmasına rağmen spesifik bir durum değildir. Bu nedenle tanı kesinleştirilmeden önce İPF dışı interstisyel pnömoni yapan sebeplerin ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir (5). Bunlar;

Akut interstisyel pnömoni: Akut klinik prezantasyonu, alvelolit gösteren iki taraflı yama tarzında buzlu cam opasitelere yaygın konsolidasyonların eşlik etmesi ile İPF' den ayrılır(5).

Kriptojenik organize pnömoni: Subakut başlangıçlı öksürük ve nefes darlığı ile klinik gösteren, YÇBT' de yama tarzında, çoğunlukla gezici subplevral ve peribronşiyal infiltrasyonlar ile buzlu cam opasiteler görülür. İlaçlar, BDH ve çevresel maruziyetlere sekonder olabileceği gibi idiyopatik de olabilir. Genellikle steroid tedavisine iyi cevap vererek klinik ve radyolojik olarak tam iyileşme görülse de sıklıkla nükslerle seyredir. Bazı hastalarda progresif interstisyel fibrozise ilerleyen tablolar görülebilir (85).

Respiratuvar bronşiyolit ile ilişkili İAH(RB-İAH): Sigara ilişkili YÇBT' de buzlu cam opasiteleri ile birlikte sentriasiner nodüllerin görülmesi ile karakterizedir. sigara bırakılması çoğunlukla tedavi için yeterli iken nadiren progresif fibrozise ilerleyebilir (86).

Deskuamatif interstisyel pnömoni: RB-İAH gibi sigara ile ilişkili İAH'dır. YÇBT'de özellikle bazallerde yamasal tarzda buzlu cam ve retiküler opasiteler görülür. Tedavide sigaranın bırakılması ve kortikosteroid verilir (86)

Lenfositik interstisyel pnömoni: Sıklıkla kadın hastalarda görülen ve Sjögren Sendromu başta olmak üzere otoimmün hastalıklar ile ilişkili İAH' dır. YÇBT' de buzlu cam opasiteler, ince cidarlı perivasküler kist formasyonu ve bal peteği görülmektedir(87).

Nonspesifik interstisyel pnömoni: NSİP idiyopatik olarak da görülebilir. Ancak BDH, ilaç reaksiyonları ve HP gibi birçok duruma eşlik edebilir. YÇBT' de difüz buzlu cam, retiküler patern ve traksiyon bronşektazileri her iki akciğerin bazal bölgelerinde görülür. Korunan subplevral alanlar ile UIP' den ayrılır (88).

Bağ doku hastalıkları: UIP benzeri akciğer tutulum görülebileceğinden İPF ayırıcı tanısında önemlidir. Özellikle romatoid artrit ve sklerodermada UIP benzeri akciğer tutulumu sıklıkla izlenir. Özofagus anormallikleri, plöro-perikardiyal efüzyon ve kalınlaşma BDH' nı İPF' den ayıran özelliklerdir. Artrit, Reynaud fenomeni, cilt bulguları (sklerodaktili, cilt kalınlığının artması, dijital ülserler), kas güçsüzlüğü gibi sistemik bulgular da değerlendirilmelidir (85).

Asbestozis: Asbest işçiliği ile ilişkili maruziyetlerle ya da ülkemizde çevresel maruziyetlere bağlı görülebilir. Genellikle eşlik eden plevral kalsifikasyonlarla İPF' den ayrılır(89).

Fibrotik hipersensitivite pnömonisi: YÇBT' de üst/orta lobda belirgin bal peteği alanları, mozaik gölgelenme alanları bulunması ve iyi seçilemeyen sentrilobuler nodüller fibrotik HP lehine bulgulardır (85). Bronkoalveolar lavaj, akciğer biyopsisi tanıda kullanılmaktadır. BAL' da lenfosit oranının %20-30 aralığında olması HP için değerlidir(90).

Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem (KPFA): Sigara içen erkeklerde üst loblarda sentrilobuler amfizem, alt loblarda fibrozis ile karakterize hastalıktır(85).

2.5. İPF Tedavisi

Tamamlanan ve devam eden çok sayıda klinik araştırmaya rağmen günümüzde İPF'nin gerçek anlamda bir tedavisi henüz bulunmamaktadır. İPF tedavisinde immün supresör ve antioksidan tedaviler araştırılmış, bu tedavilerin etkisiz olduğu gözlemlenmiş, yan etkileri nedeniyle de önerilmemektedir(91–93). Hastalığın kendisi kadar komplikasyonları ve komorbiditelerinin de tedavisi önemliyken, hastaların klinikleri ve prognozları oldukça heterojendir. Farmakolojik tedavinin yanı sıra ilaç dışı tedaviler ve komorbiditelerin tedavisi planlanmalıdır(5). İPF tedavisindeki en önemli gelişme pirfenidon ve nintedanib isimli antifibrotik ajanların kullanıma girmesi ile olmuştur. İPF hastalarında hastalık progresyonunu yavaşlatmaya, akciğer fonksiyon kaybını azaltmaya ve surveye katkısı vardır(92).

2.5.1.Farmakolojik Tedavi

a. Antifibrotik tedaviler

1. Pirfenidon:

Antifibrotik ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Etki mekanizması tam olarak bilinmese de TGF- β yolağını inhibe ederek, fibroblastların proliferasyonunu ve miyofibroblastlara diferansiyasyonu engellediği düşünülmektedir (94). Pirfenidonun İPF alevlenmesini ve FVC kaybını azalttığı gösterildikten sonra onaylanmıştır. Pirfenidon etkinlik çalışmalarına FVC ve FVC düşüşü, hastalığın prognozunu öngörmede ve antifibrotik tedavi etkinliğini değerlendirmek için en iyi takip testi olarak kabul görür(95). Pirfenidonun en sık görülen yan etkileri; ciltte (%28- 51; döküntü ve fotosensitivite) ve gastrointestinal sistem (%5- 36; dispepsi, iştahsızlık, bulantı, kusma, diyare) yan etkileridir. Yan etkiler doz bağımlı olması nedeniyle düşük dozda başlanıp tolere edilebilen maksimum doza titrasyonu ile ulaşılır (95). Baş edilemeyen yan etki olması durumunda ilaç kesilerek, nintedanibe geçilmelidir (5). Tüm hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyonları ilk üç ayda; ayda bir, sonrasında üç-altı aylık aralıklarla kontrol edilmesi önerilmektedir(5). Pirfenidon klirensini yavaşlattığı bilinen siprofloksasin, fluvoksamin ve omeprazol ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır (5,96).

2. Nintedanib

Nintedanib, VEGF, FGF ve PDGF gibi büyüme faktörleri reseptörleri üzerinde etkili olan bir tirozin kinaz inhibitörüdür (97). TOMORROW ve INPULSIS çalışmaları ile hafif-orta şiddetli İPF hastalarında kullanım onayı almıştır(98,99). Nintedanib kullananlarda görülen en sık yan etkiler diyare, mide bulantısı, iştah azalması, karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem yan etkileri ve karaciğer enzim yükselmeleridir. Yan etkiler öncelikle doz düşülerek yönetilmeye çalışılmalıdır(100). Nintedanibin %90'ından fazlası safra/feçes yoluyla elimine edildiği için bilinen karaciğer hastalığı olanlarda ve ağır böbrek yetersizliği olanlarda güvenli olup olmadığı bilinmediğinden kullanılması önerilmemektedir (1). Nintedanib kanama ve kardiyovasküler olay riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur(97). Bu nedenle tam doz antikoagülasyon alan ve ciddi kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (97).

b. Antiasit Tedaviler

İPF hastalarında GÖR ve hiatal herni birlikteliğinin fazla olması ve mikroaspirasyonların İPF' yi progrese edebileceği nedeniyle antiasit tedavi önerilmekteyken son çalışmalarla birlikte GÖR eşlik etmeyenlere tedavi önerilmemektedir(1).

2.5.2. İlaç Dışı Tedaviler

1. Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ; istirahat hipoksemisi olan İPF hastalarında USOT önerilmektedir(5).
2. Pulmoner rehabilitasyon; İPF' li hastalarda egzersiz kapasitesinde iyileşme ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (101,102)
3. Mekanik ventilasyon; invaziv mekanik ventilasyon uygulanan İPF hastalarında mortalite oldukça yüksek olması nedeniyle öncelikle yüksek akımlı oksijen veya noninvaziv mekanik ventilasyon tercih edilmelidir (5,103)
4. Akciğer transplantasyonu; orta ve şiddetli İPF olgularında kontrendike bir durum yoksa akciğer nakli düşünülmeli, süreç aylar sürebileceği ve hastalık

progresyonu olabileceği için hastalar transplantasyon için erken teşvik edilmelidir (104,105).

2.6. İPF Takibinde İzlem Parametreleri ve Prognozu Belirleyen Parametreler

Hastaların izleminde kullanılacak temel parametreler semptomların, fonksiyonel kapasitenin, fizyolojinin, radyolojinin, hastalıkla ilişkili komorbiditelerin ve tedavi komplikasyonlarının değerlendirilmesini içermelidir(1). Hasta vizitler sırasında değerlendirilirken klinik olarak kötüleşme var mı, fonksiyonel kapasitede kayıp, USOT ihtiyacı, eşlik eden komorbiditeler araştırılmalıdır. Prognoz açısından risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, düşük FVC ve DLCO, UIP paterni yer alır. Altı ayda veya bir yılda FVC’ de $\geq\%10$ veya DLCO’ da $\geq\%15$ azalma, kötüleşen arter kan gazı değerleri, oksijen saturasyonunun $\%88$ ’in altında olması, kötüleşen dispne ve egzersizde kısıtlanma, öksürük semptomlarının artması hastalığın progresyon göstergeleri ve mortalite için önemli risk faktörleridir. Altı dakika yürüme mesafesinde 24 haftada >50 m düşüşün mortaliteyi 2-4 kat artırdığı bilinmektedir. Pulmoner hipertansiyon(PHT) tanısı, pnömotoraks veya İPF alevlenmesi nedenleriyle hastane yatışı mortalite için risk faktörleridir(71,118–122.). Tablo 4’te İPF’ de progresyon için risk faktörleri gösterilmiştir. İPF’ ye bağlı mortaliteyi belirlemede klinik ve fizyolojik değişkenleri içeren dayalı GAP skoru kullanılabilir (111). GAP skoru Tablo-5’ te gösterilmiştir.

Tablo 4: İPF Progresyonu İçin Risk Faktörleri

KLİNİK	MORFOLOJİK	FİZYOLOJİK
Demografik özellikler - İleri Yaş - Erkek Cinsiyet Semptomlar - Dispne şiddeti - Öksürük Fizik muayene - Düşük vücut kitle indeksi Komorbiditeler - Akciğer kanseri - Kardiyak hastalık - Pulmoner hipertansiyon Akut sonulumsal kötüleşme - Alevlenme - Hastane yatışı	YÇBT - UIP Paterni - Fibrozis Bulgularının Yaygınlığı Cerrahi Akciğer Biyopsisi - Fibrotik odakların yaygınlığı	Solunum fonksiyon testi - Düşük FVC(özellikle %50) - Düşük DLCO(özellikle %35) - FVC’ de 6-12 ayda $\geq$%10 azalma - DLCO’ da 6-12 ayda $\geq$ %15 azalma Altı Dakika Yürüme Testi - Kısa yürüme mesafesi (özellikle <250 m) - Yürüme mesafesinde 6 ayda $\geq$50 m azalma - Desatüre olma

Tablo 5: GAP skoru (5)

GAP SKORLAMASI		PUAN	
G	CİNSİYET		
	Kadın		0
	Erkek		1
A	YAŞ		
	≤ 60		0
	61-65		1
	> 65		2
P	FİZYOLOJİ		
	FVC %	< 75	0
		50-75	1
		< 50	2
	DLCO %	> 55	0
		36-55	1
		< 35	2
		Testi yapamadı	3
	MORTALİTE (%)		
	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3
	0-3 PUAN	4-5 PUAN	6-8 PUAN
	Birinci Yıl	5.6	16.2
	İkinci Yıl	10.9	29.9
	Üçüncü Yıl	16.3	42.1
			76.8

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Oluşturulması ve Verilerin Toplaması

Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' dan **2022/194 numaralı** onayı alındıktan sonra tek merkezli, prospektif olarak yürütülmüştür. Çalışmamızın finansal bütçesi kişisel destek ile sağlanmıştır.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları İntertisyel Akciğer Hastalıkları Polikliniği' ne Ocak 2021-Nisan 2022 tarihleri arasında İPF tanısı ile takipli 94 olgu taranmıştır. 2022 ATS/ERS/ JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu'na uygun olarak multidisipliner konseylerle tanı konulmuş, İPF tanı kriterlerini karşılayan, hastane elektronik veri kayıt sisteminde klinik, fizyolojik, radyolojik ve/veya histopatolojik verileri olan 31 İPF hastası çalışmaya dahil edilmiştir (1).

Dahil edilme kriterleri

- Radyolojik ve/veya patolojik olarak İPF tanısına sahip olması
- Multidisipliner konseyde İPF kabul edilmesi
- Çalışma için onam vermiş olması
- Hastanemiz elektronik veri kayıt sistemine kayıtlı olması

Dışlama kriterleri

BT' de UIP paterni olmasına rağmen;

- Bağ dokusu hastalığına bağlı fibrozis (Sistemik skleroza bağlı fibrozis, romatoid artrit, sjögren vs.) olması
- Non-spesifik intestisyel pnmoni(patolojik tanılı) olması
- Hipersensitevite pnmonisi tanısı olması
- İlaça bağlı fibrozis tanısı olması
- Viral pnmoni sonrası(post covid dahil) fibrozis gelişmesi
- Lenfositik interstisyel pnmoni tanısı olması
- Kriptojenik organize pnmoni tanısı olması
- Sigara ilişkili respiratuar bronşiolit tanısı olarak belirlenmiştir.

Çalışma amacı, içeriği ve protokolü ayrıntılı olarak anlatıldıktan sonra Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu alınmıştır (Ek-1). Poliklinik vizitleri sırasında demografik veriler, klinik özellikler hastanın başvuru tarihine göre retrospektif olarak incelendikten sonra takipleri gerçekleştirilmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, meslek öyküsü, çevresel maruziyet öyküsü, sigara kullanımı, semptom sorgusu, uzun süreli oksijen tedavisi kullanımı, aldığı antifibrotik tedavi ve komorbiditeleri değerlendirildi. 0-6-12-24. aylardaki yüz yüze vizitlerde hastalık progresyonunu belirlemek için solunum fonksiyon testleri (DLCO, FEV1, FVC) ve radyolojik değerlendirme yapılmıştır. Mortalite riskini saptamak amacıyla cinsiyet, yaş, FVC ve DLCO parametreleri geçmişe yönelik incelenerek GAP skoru hesaplanmıştır. Radyolojik değerlendirme sırasında nodül ya da malignite açısından şüpheli lezyon varlığı periyodik BT görüntülemeleri ile takip edilmiştir. Hastaların tanı anındaki BT görüntülerinde pulmoner arter çapı ölçölüp kaydedilmiştir. Olgulardan alınan tam kan örneği EDTA'lı tüplerde -80°C derecede saklandıktan sonra genetik inceleme için DETAGEN Moleküler laboratuvarı iş birliği ile çalışılmıştır.

3.2. Genetik analiz

Çalışmada örnek izolasyonu için DETAGEN GeneStruc Tam Kan DNA İzolasyon (Katalog Numarası; DT-E003.50) protokolü takip edilerek DNA izolatlarının eldesi gerçekleştirilmiştir.

Periferik kan örneklerinden protokol doğrultusunda ilk olarak liziz basamağı gerçekleştirilmiştir. DNA izolatları elde edilen örneklerin MUC5B ve TERT2

mutasyon analizi DETAGEN GeneAly MUC5B Mutation Detection Kit (Katalog Numarası; RT040.50) ve GeneAly TERT2 Mutation Detection Kiti (Katalog Numarası; RT041.50) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Liziz basamağı sonrasında yıkama basamakları ve elüsyon basamağıyla birlikte DNA izolasyonu tamamlanmıştır. DNA izolatlarının Nanodrop ölçüm aralıkları 20-130 nanogram ve A260/A280 oranı ise 1.80-2.20. GeneAly MUC5B Mutation Detection Kit Real Time PCR çalışması; 1 örnek için MUC5B Mix A 10 µL, MUC5B Mix B 8 µL ve DNA izolatından 2 µL olmak üzere toplam hacim 20 µL' dir. GeneAly TERT2 Mutation Detection Kit Real Time PCR çalışması; 1 örnek için TERT2 Mix A 10 µL, TERT2 Mix B 8 µL ve DNA izolatından 2 µL olmak üzere toplam hacim 20 µL' dir. Real Time PCR protokolü her iki kit için geçerli olan; 95 °C 5 dakika, 95 °C 10 saniye ve 58 °C 50 saniye (Go To 2) Floresan okuma (FAM ve HEX), (Biorad CFX Connect) şeklindedir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edilmiştir. Normal dağılıma uygunluk Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında bağımsız örnekler T testi, normal dağılım göstermeyenler ise Mann Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiştir. Grup içi zamansal değişimlerin incelenmesinde; normal dağılım gösteren verilerde tekrarlı ölçümler varyans analizi, normal dağılmayanlarda ise Friedman testi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda ise Bonferroni testinden yararlanılmıştır. Kategorik verilerin incelenmesinde Pearson kare, yates düzeltmesi ve Fisher's exact test kullanılmıştır. Yapılan analizlerin sonucunda p değerinin 0.05 'ten küçük olması anlamlı kabul edilmiştir. Tanımlayıcı sayısal değişkenler için minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri verilmiştir.

4. BULGULAR

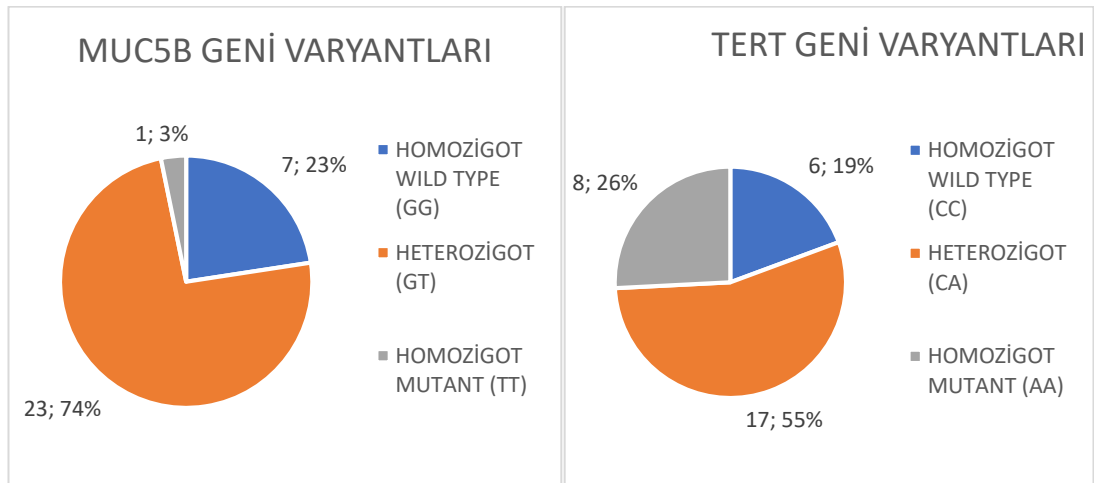
Çalışmaya 25'si (%80,6) erkek, altısı (%19,4) kadın olmak üzere 31 İPF hastası dahil edildi. Erkek/Kadın oranı değerlendirildiğinde yaklaşık 4/1 olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 68.03 olup en genç hasta 53 en yaşlı hasta 85 yaşındadır. Hastaların ortalama yaşam süresi semptom başlangıcından itibaren $34,3 \pm 15$ ay olarak bulunmuştur. TERT geni için A risk aleli taşımayan hastaların ortalama yaşam süresi 34 ay iken A alel taşıyan hastaların ortalama yaşam süresi 32,6 ay olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. MUC5B geni için değerlendirildiğinde ise homozigot wild-type genotipe sahip hastaların ortalama yaşam süresi 34,1 ay iken T alel içeren grupta ise 34,4 ay olarak bulunmuştur ve her iki grup arasında istatistiksel olarak fark izlenmemiştir.

Çalışmaya alınan İPF olgunlarının altısı takipleri sırasında yaşamını yitirmiştir. Yaşamına devam eden hasta grubunun tanı anındaki ortalama yaşı 67,9 iken hayatını kaybeden İPF hastalarında tanı anındaki yaş ortalaması 68,7 olarak bulunmuştur. Elde edilen ortalama değerler yaşamına devam eden ve hayatını kaybeden hastalar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0,806$).

Çalışmaya alınan hastaların yalnızca birinde tanıya açık akciğer biyopsisi ile gidilmiş olup patolojik tanısı bulunmaktadır. Geriye kalan 30 hastada (%96,7) tanı BT bulguları ve multidisipliner yaklaşım ile konulmuştur.

Çalışmaya alınan olguların TERT g.1286401C>A (rs2736100) varyant dağılımı açısından değerlendirmeleri yapıldığında, TERT geni açısından 31 İPF hastasının altısında (%19,3) CC (homozigot wild-type), 17'sinde (%54,8) CA (heterozigot), sekizinde (%25,8) AA (homozigot mutant) genotipi bulunmuştur. İPF TERT geni rs2736100 risk aleli olan A risk alelini taşımayan (CC) hasta grubu ile bu aleli taşıyan (CA+AA) hastalar olarak karşılaştırılmaya alındı. Risk aleli A alelini taşıyanların (CA+AA) sayısı 25 olup %80,6 oranla çoğunluğu oluşturmaktaydı.

MUC5B c.-3133G>T (rs35705950) varyant dağılımı açısından da değerlendirmeleri yapıldı. GG (homozigot wilde-type) genotipine sahip İPF hasta sayısı yedi (%22,6) iken; GT (heterozigot) genotipine sahip olguların sayısı 23(%74,2) olarak bulundu. TT (homozigot mutant) genotipe sahip yalnızca bir hasta (%3,2) bulunmaktaydı. T alel içeren toplam hasta sayısı 24 olup olguların %77,4'ü ile çoğunluğunu oluşturmuştur. Bölgemizde çalışmaya alınan İPF hastalarında MUC5B ve TERT varyantlarının dağılımı Şekil 3' de verilmiştir.



Şekil 3: Bölgemizde Çalışmaya Alınan İPF Hastalarında MUC5B ve TERT Varyantlarının Dağılımı Gösteren Grafik

Çalışmaya alınan altı kadın hastanın ikisinde (%33,3) MUC5B geni için homozigot wild-type varyantı izlenirken dört hastada (%66,6) heterozigot genotip (GT varyant) bulunmaktadır. MUC5B geni için kadın hastalarda homozigot mutant varyant görülmemiştir. Erkek cinsiyette mutasyon dağılımları değerlendirildiğinde beş hastada (%20) homozigot wild-type, 19 hastada (%76) heterozigot (GT varyant) ve bir hastada (%4) homozigot mutant TT varyant bulunmuştur. MUC5B risk aleli varlığına göre karşılaştırıldığında ise kadın cinsiyette homozigot wild type genotipe sahip iki hasta varken, T alele sahip hasta sayısı toplam dördür. Erkek cinsiyette homozigot wild type varyant bulunan hasta sayısı beş iken T risk aleline sahip hasta sayısı 20 olarak bulunmuş olup aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,546$).

Tablo 6:İPF Olgularında MUC5B Varyantların Cinsiyetlere Göre Dağılımı

MUC5B	ERKEK		KADIN		P ^x
	n=25	%	n=6	%	
Homozigot wild type (GG)	5	20	2	33,3	0,546
T alel içeren grup (GT+TT)	20	80	4	66,6	
TOPLAM	25	80,6	6	19,3	

^x Fisher's Exact Test

Çalışmaya alınan altı kadın hastanın birinde (%16,6) TERT geni için homozigot wild-type varyantı izlenirken dört hastada (%66,6) heterozigot genotip CA varyant bulunmaktadır. TERT geni için kadın hastalarda bir hastada (%16,6) homozigot mutant AA varyant görülmüştür. Erkek cinsiyette dağılım değerlendirildiğinde beş hastada (%20) homozigot wild-type, 13 hastada (%52) heterozigot ve yedi hastada (%28) homozigot mutant varyant bulunmuştur. TERT risk aleli varlığına göre karşılaştırıldığında ise kadın cinsiyette homozigot wild type genotipe sahip bir hasta varken A alele sahip hasta sayısı toplam beş olarak bulunmuştur. Erkek cinsiyette homozigot wild type varyant bulunan hasta sayısı beş iken A risk aleline sahip hasta

sayısı 20 olarak bulunmuş olup aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (p=1,000).

Tablo 7: İPF Olgularında TERT Varyantların Cinsiyetlere Göre Dağılımı

TERT	ERKEK		KADIN		P ^x
	n=25	%	n=6	%	
Homozigot wild type (CC)	5	20	1	16,6	1,000
A alel içeren grup (CA+AA)	20	80	5	83,3	
TOPLAM	25	80,6	6	19,3	

^x Fisher's Exact Test

İPF olguları da MUC5B genotipleri bakımından homozigot wild-type (GG) ve T alel taşıyan (GT+TT) olarak sınıflandırıldığında en az bir risk aleli taşıyan olguların tanı yaşı ortalaması 67,5±6,4 iken, homozigot wild-type grubunun ortalama yaşı 69,7±8,4 idi. Her iki grup karşılaştırıldığında yaş açısından istatistiksel fark bulunmamıştır. TERT geninde homozigot wild-type (CC) için yaş ortalaması 73,3±3,5 iken A risk aleli içeren grupta yaş ortalaması 66,7±6,9 bulunmuştur. TERT geninde A risk aleli taşıyan grupta tanı yaşı istatistiksel anlamlı olarak daha genç hastalardan oluşmaktadır(p=0,033).

Tablo 8: MUC5B ve TERT Varyantlarında Yaşa Göre Dağılım

MUC5B	n	Ortalama	S.Sapma	p ^x
T alel taşıyanlar (GT+TT)	24	67,54	6,48	0,472
Homozigot Wildtype (GG)	7	69,71	8,44	
TOPLAM	31			

TERT	n	Ortalama	S.Sapma	p ^x
A alel taşıyanlar (CA+ AA)	25	66,76	6,92	0,033 ^x
Homozigot Wildtype (CC)	6	73,33	3,50	
TOPLAM	31			

^x Independent T Test

Çalışmaya alınan İPF hastalarında akciğer kanseri gelişmesi yönünde değerlendirildiğinde ise kesin akciğer kanseri tanısına sahip yalnızca bir hasta vardı. Biyopsiyi kabul etmeyen, işleme rağmen tanısı kesinleşmeyen büyüyen nodul, regresyon göstermeyen pnömonik infiltrasyon gibi kuvvetle malignite düşündürecek bulgulara sahip hastalar da malignite şüphesi olanlar şeklinde gruplandırıldı. Akciğer kanseri tanısı kesin olan hastanın MUC5B geni homozigot wild-type (GG) iken TERT geni heterozigot (CA) olarak görüldü. Bir hasta olması nedeniyle istatistiksel anlamlı veri elde edilemedi.

MUC5B geninde T alel, mutant alel olarak kabul edilmesi nedeniyle gruplar T alel varlığına göre belirlenmiştir. Homozigot wildt-type (GG) grubunda malignite şüphesi incelendiğinde şüpheli olgular %28,6 iken, malignite şüphesi bulunmayan olgular %71,4 olarak bulunmuştur. İPF açısından koruyucu T aleli içeren grupta (GT+TT) ise malignite şüphesi olanların oranı %16,7 iken, olmayanların oranı %83,3 olarak elde edilmiştir. Malignite şüphesi ile MUC5B arasında bağlantılı olup olmadığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır ($p=0,596$).

MUC5B geni homozigot wildt-type (GG) grubunda radyolojik progresyon dağılımları incelendiğinde stabil hastalık kabul edilen grupta oran %42,9 iken, progrese olanların oranı %57,1 olarak elde edilmiştir. Koruyucu T alel içeren diğer grupta (GT+TT) ise radyolojik progresyon açısından dağılımlar incelendiğinde stabil hastalık oranı %45,8 iken, progrese olguların oranı %54,2 olarak elde edilmiştir. Radyolojik progresyon varlığı ile MUC5B varyantlarından GG homozigot wild-type ile T alel varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p=1,000$).

MUC5B geni homozigot wild-type (GG) grup mortalite açısından incelendiğinde yaşamına devam eden hasta grubu %71,4 iken, yaşamını yitirenler %28,6 olarak elde edilmiştir. T alel içeren grupta (GT+TT) ise yaşamını yitirenlerin oranı %16,7' tir. Her iki grup arasında mortalite açısından anlamlı istatistiksel fark yoktur ($p=0,596$). Yaşam süresi yönünden T koruyucu alel varlığının bir katkısının olmadığı bulunmuştur.

Tablo 9: Malignite Şüphesi, Radyolojik Progresyon ve Mortalite ile MUC5B Varyantlarının İncelenmesi

MUC5B	Homozigot wild type (GG)		T alel içeren grup (GT+TT)		Toplam		p
	n=7	%	n=24	%	n=31	%	
Malignite Şüphesi							
Var	2	28,6	4	16,7	6	19,4	0,596 ^x
Yok	5	71,4	20	83,3	25	80,7	
Radyolojik Progresyon							
Stabil	3	42,9	11	45,8	14	45,2	1,000 ^x
Progrese	4	57,1	13	54,2	17	54,8	
Mortalite							
Yok	5	71,4	20	83,3	25	80,7	0,596 ^x
Var	2	28,6	4	16,7	6	19,4	

^x Fisher's Exact Test

TERT geni için A risk aleli olarak bilinmekte olup, gruplar A aleline sahip olup olmamasına göre ikiye ayrılmıştır. Homozigot wild-type (CC) grubunda malignite şüphesi açısından dağılımlar incelendiğinde malignite şüphesine sahip olanların oranı %16,7 iken, olmayanların oranı %83,3 olarak elde edilmiştir. A alel içeren grupta (CA+AA) malignite şüphesi olanların oranı %20 iken, olmayanların oranı %80 olarak elde edilmiştir. Malignite şüphesi ile TERT arasında bağlantılı olup olmadığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantının olmadığı tespit edilmiştir (p=1,000).

TERT geni için homozigot wild-type (CC) grubunda radyolojik progresyon varlığı incelendiğinde stabil seyreden olguların oranı %50 iken, progrese olanların oranı %50 olarak elde edilmiştir. CA+AA genotipe sahip grupta ise radyolojik olarak progrese hastaların oranı %56'dır. Radyolojik progresyon ile TERT varyantları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p=1,000).

Çalışmamızda İPF hastalarının mortalite yönünden değerlendirildiğinde homozigot wild-type (CC) grubunda mortalite tespit edilmemiştir. A alel içeren grupta (CA+AA) sağkalım gösterenler %76 iken, mortalite oranı %24 olarak elde edilmiştir. Mortalite ile TERT mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantının var olmadığı tespit edilmişse de (p=0,309), CC homozigot wild-type genotipe sahip hasta grubunda iki yıllık izlemde yaşamını yitiren hasta olmamış, tamamını hayatta kalmıştır.

Tablo 10: Malignite Şüphesi, Radyolojik Progresyon ve Mortalite ile TERT Varyantlarının İlişkisinin İncelenmesi

TERT	Homozigot wild type (CC)		A alel içeren grup (CA+AA)		Toplam		p
	n=6	%	n=25	%	n=31	%	
Malignite Şüphesi							
Var	1	16,7	5	20	6	19,4	1,000 ^x
Yok	5	83,3	20	80	25	80,7	
Radyolojik Değerlendirme							
Stabil	3	50	11	44	14	45,2	1,000 ^x
Progrese	3	50	14	56	17	54,8	
Mortalite							
Yok	6	100	19	76	25	80,7	0,309 ^x
Var	0	0	6	24	6	19,4	

^x Fisher's Exact Test

MUC5B geni homozigot wild-type grubunda ortalama pulmoner arter çapı (PAÇ) değeri 31,7 mm iken GT+TT genotipe sahip grupta 32,9 mm olarak elde edilmiştir. Elde edilen ortalama PAÇ değerleri açısından MUC5B varyantları arasında farklılık izlenmemektedir (p=0,500).

TERT genindeki A aleli varlığına göre oluşturulan iki grup arasında ortalama PAÇ değerleri açısından da istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir (p=0,604). Homozigot wild-type (CC) grubunda ortalama PAÇ değeri 31,9 mm iken CA+AA genotipine sahip grupta ortalama değeri 32,9 mm olarak elde edilmiştir.

Tablo 11: Pulmoner Arter apının MUC5B ve TERT Gruplarına Göre Karşılaştırılması

	Ortalama ± SS	Ortanca (min-mak)	p ^x
MUC5B			
Homozigot wild type (GG) n=7	31,7 ± 3,3	32 (26 - 37)	0,500 ^x
T alel içeren grup (GT+TT) n=24	32,9 ± 4,2	32,5 (24 - 40,5)	
TERT			
Homozigot wild type (CC) n=6	31,9 ± 3,9	32,4 (25,6 - 37)	0,604 ^x
A alel içeren grup (CA+AA) n=25	32,9 ± 4,1	32 (24 - 40,5)	

^x Independent T Test

Son bir yıldaki alevlenme sayıları ve MUC5B mutasyonu ilişkisine bakıldığında homozigot wild-type (GG) grubunda son bir yıldaki alevlenme sayısı ortanca değeri 0 iken, GT+TT varyantlarında da yine 0 olarak elde edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır (p=0,735).

TERT mutasyonu ve son bir yıldaki alevlenme sayısı ortanca değeri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir (p=0,474). Her iki grupta da ortanca değeri 0 olarak bulunmuştur.

Tablo 12: Son Bir Yılda Görülen Alevlenme Sayısının MUC5B ve TERT Gruplarına Göre Karşılaştırılması (χ^2 Mann Whitney U Test)

	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-mak)	p^x
MUC5B			
Homozigot wild type (GG) n=7	1 $\pm$ 1,7	0 (0 - 4)	0,735 ^x
T alel içeren grup (GT+TT) n=24	0,6 $\pm$ 1,3	0 (0 - 5)	
TERT			
Homozigot wild type (CC) n=6	0,2 $\pm$ 0,4	0 (0 - 1)	0,474 ^x
A alel içeren grup (CA+AA) n=25	0,8 $\pm$ 1,5	0 (0 - 5)	

Çalışmaya alınan İPF hastalarının tanı anında BT kesitlerinden elde edilen pulmoner arter çapı (PAÇ) ortalaması 32,7 mm (standart sapma=4,0) olup en düşük 24 mm en yüksek ise 40,5 mm ölçülmüştür. Sağ kalıma göre ortalama PAÇ değerleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Çalışma süresince sağ kalan grupta ortalama değer 31,5 mm iken yaşamını yitiren grupta 37,4 mm olarak elde edilmiştir. Ancak MUC5B ve TERT varyantları arasında fark gözlemlenmemiştir.

Çalışmamızda iki yıllık takip süresi boyunca hastaların bir yılda izlenen alevlenme sayısı ortalama 0,7 olup (standart sapma=1,4) tüm gruplarda en fazla yılda beş kez İPF alevlenmesi izlenmiştir. Hayatta kalan olgularda son bir yıldaki alevlenme sayısının ortanca değeri sıfır iken yaşamını yitiren olgularda alevlenme sayısı üç olarak elde edilmiştir. Olguların ortanca alevlenme sayısı ile mortalite arasında

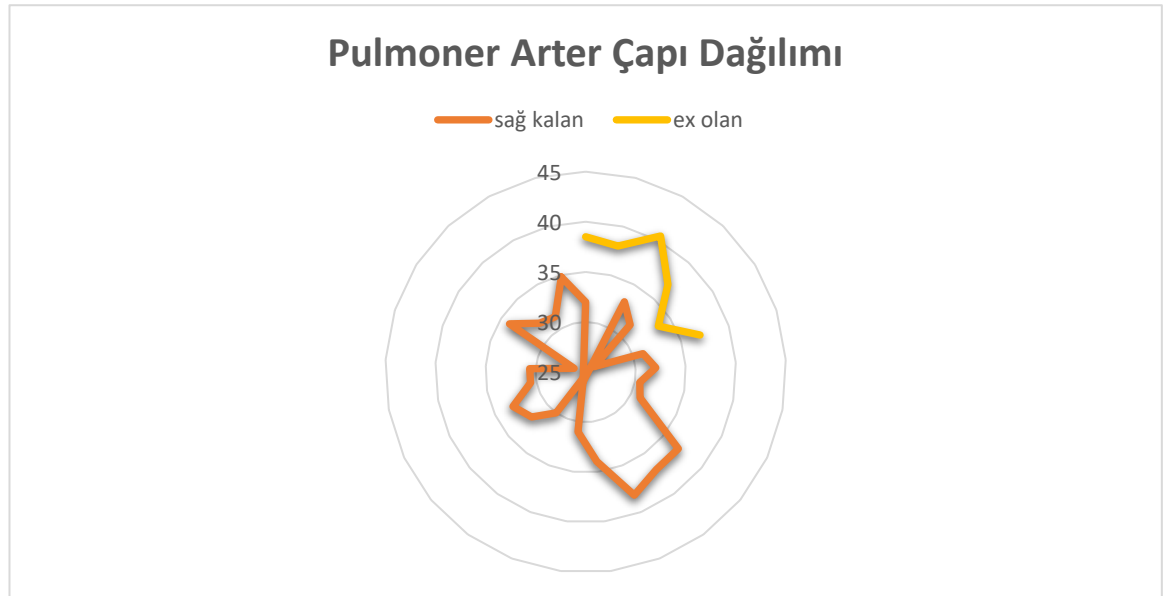
anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,001$) (Tablo 10). Ancak mutasyonlar açısından alevlenme sayıları yönünden fark yoktur.

Pulmoner arter çapı ile sağkalım arasındaki ilişki Şekil 4’ te gösterilmiştir.

Tablo 13: Yaş, Pulmoner Arter Çapı ve Alevlenme Sayıları ile Mortalite İlişkisinin Değerlendirilmesi

	Mortalite		p
	Yok n=25	Var n=6	
Yaş	67,9 ± 7,3	68,7 ± 5,2	0,806 ^x
Pulmoner arter çapı	31,5 ± 3,5	37,4 ± 2,3	< 0,001 ^x
Son bir yıldaki alevlenme sayısı	0 (0 - 1)	3 (2 - 5)	< 0,001 ^z

^x Independent T Test; ^z Mann Whitney U Test; ortalama ± s.sapma; ortanca (min-mak)



Şekil 4: Pulmoner Arter Çapının Sağ Kalım Üzerine Etkisini Gösteren Grafik

Çalışmaya alınan 31 olgudan ikisi ilaç kullanmayı kabul etmemesi nedeniyle toplam 29 hasta antifibrotik tedavi almakta idi. Yirmi dokuz hastanın 11'i nintedanib kullanırken, 18 hasta pirfenidon almaktaydı. Nintedanib kullanan hastalar malignite açısından incelendiğinde malignite şüphesi olanların oranı %27,3 iken, malignite şüphesi olmayanların oranı %72,7 olarak bulunmuştur. Pirfenidon kullanan hasta grubu malignite açısından incelendiğinde malignite şüphesi olanların oranı %11,1 iken, malignite şüphesi olmayanlar %88,9 olarak elde edilmiştir. Malignite Şüphesi ile mevcut antifibrotik tedavi arasında bağlantılı olup olmadığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,339$). Ancak her ne kadar istatistiksel olarak farklılık izlenmemiş olsa da oransal ve sayısal olarak nintedanib kullanan hastalarda malignite şüphesi daha fazla bulunmuştur.

Nintedanib grubundaki hastalar radyolojik progresyon açısından incelendiğinde stabil hastalık oranı %36,4 iken, progrese hastalık oranı %63,6 olarak elde edilmiştir. Pirfenidon grubunda ise stabil radyolojiye sahip olanların oranı %50 iken, radyolojik progresyon görülenler %50 olarak eşit bulunmuştur. Radyolojik progresyon ile mevcut antifibrotik tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı olmamasına ($p=0,702$) rağmen pirfenidon kullanan hastalarda hastalık stabilizasyonunun daha yüksek olduğu görülmektedir.

Nintedanib grubunda mortaliteye bakıldığında çalışma süresince yaşamını kaybeden hastaların oranı %18,2 iken, pirfenidon grubunda ise yaşamını yitiren hastaların oranı %22,2 olduğu bulunmuştur. Mortalite ile mevcut antifibrotik tedavi arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantının olmadığı tespit edilmiştir ($p=1,000$).

Tablo 14: Mevcut Antifibrotik Tedavi ile Malignite Şüphesi, Radyolojik Progresyon ve Mortalite İlişkisi Değerlendirilmesi

	Nintedanib n=11(%)	Pirfenidon n=18(%)	Toplam	p^x
Malignite Şüphesi				
Var	3 (27,3)	2 (11,1)	5 (17,2)	0,339
Yok	8 (72,7)	16 (88,9)	24 (82,8)	
Radyolojik Progresyon				
Stabil	4 (36,4)	9 (50)	13 (44,8)	0,702
Progrese	7 (63,6)	9 (50)	16 (55,2)	
Mortalite				
Yok	9 (81,8)	14 (77,8)	23 (79,3)	1,000
Var	2 (18,2)	4 (22,2)	6 (20,7)	

^x Fisher's Exact Test ; n(%)

MUC5B varyantları arasında homozigot wild-type (GG) hastalarda başlangıç ortalama FVC %97,3 iken sırayla ortalama FVC değerleri; 6. ay %96 12. Ay %94,4 ve 24. ay %97,6 olarak edilmiştir. T alel içeren grup (GT+TT) incelendiğinde ise sırayla ortalama FVC değerleri başlangıç %91,7; 6. ay %91,5; 12. ay %93,4 ve 24. ay %91,5 olarak bulunmuştur. Yapılan takiplerde ortalama FVC değerleri ile varyant mutasyonlar arasında fark bulunamamıştır (sırayla p=0,605; p=0,711; p=0,943; p=0,697).

MUC5B varyantlarına göre FVC ortalama değerleri arasında zamansal ilişki olup olmadığına bakıldığında ise ne homozigot wild type (GG) grubunda (p = 0,913) ne de T alel içeren (GT+TT) grupta (p=0,649) anlamlılık bulunmamıştır.

Tablo 15: MUC5B Subgrupları İçinde FVC değerlerinin Vizitlere Göre Karşılaştırılması

	Homozigot wild type(GG) n=7	T alel içeren grup (GT+TT) n=24	p^x
Başlangıç FVC %	97,3 ± 26,1	91,7 ± 14,8	0,605
6. ay FVC %	96 ± 29,7	91,5 ± 13	0,711
12. ay FVC %	94,4 ± 36,5	93,4 ± 14	0,943
24. ay FVC %	97,6 ± 38,4	91,5 ± 17,5	0,697
p^y	0,913	0,649	

^x Independent T Test; ^y Tekrarlı ölçümler varyans analizi; ortalama ± s.sapma

MUC5B genine FEV1 değerindeki değişiklikler ele alındığında Homozigot wild type (GG) grubunda başlangıç ortalama FEV1 değeri %96,9 iken GT+TT genotipine sahip grupta 92,4 olarak bulunmuştur. Bulgularımız iki grup arasında FEV1 yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını göstermiştir (p=0,716). Homozigot wild type (GG) varyantına sahip hastalarda 6. ay ortalama FEV1 değeri %94,7 iken T alele sahip grupta %92,8 olarak elde edilmiştir. İki grup arasında anlamlı fark yoktur (p=0,888). Her iki grup arasında 12 ve 24. aylardaki ortalama FEV1 değerleri incelendiğinde sırayla Homozigot wild type (GG) grubunda 12. ay ortalama FEV1 değeri %95 24. ay ortalama FEV1 %97,7 iken diğer grupta ise 12. ay FEV1 %94,5 ve 24. ay FEV1 %91,3 olarak bulunmuştur. Elde edilen ortalama değerler MUC5B faktörüne göre farklılık göstermemektedir (p=0,973) (p=0,704).

Homozigot wild type (GG) hastalarda FEV1 ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir (p = 0,907). Başlangıçta ortalama değer %96,9 iken, 6. ayda %94,7, 12. ayda %95 ve 24. ayda %97,7 olarak elde edilmiştir. T alel içeren grup (GG+TT) ise FEV1 ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir (p = 0,521).

Başlangıçta ortalama değer %92,4 iken, 6. ayda %92,8, 12. ayda %94,5 ve 24. ayda %91,3 olarak elde edilmiştir.

Tablo 16: MUC5B Subgrupları İçinde FEV1 değerlerinin Vizitlere Göre Karşılaştırılması

	Homozigot wild type(GG) n=7	T alel içeren grup (GT+TT) n=24	p^x
Başlangıç FEV1 %	96,9 ± 30,1	92,4 ± 15,7	0,716
6. ay FEV1 %	94,7 ± 33,1	92,8 ± 13,7	0,888
12. ay FEV1 %	95 ± 40,2	94,5 ± 17,3	0,973
24. ay FEV1 %	97,7 ± 41,4	91,3 ± 19	0,704
p	0,907 ^y	0,521 ^y	

^xIndependent T Test; ^y Tekrarlı ölçümler varyans analizi; ortalama ± s.sapma

Ortanca DLCO değerleri MUC5B gruplarına göre incelendiğinde başlangıç DLCO homozigot wild-type (GG) grubunda %56 iken diğer grupta (GT+TT) %73,5 (p=0,194); 6. ay DLCO homozigot wild-type (GG) varyantında %55 iken T alel içeren grupta %72 (p=0,321); 12. ay DLCO GG varyant grubunda %54 iken T alel içeren GT+TT grubunda %66,5 (p=0,478); 24. ay değerlendirildiğine ortanca DLCO homozigot wild type varyantlarında %52 T alel içeren diğer varyantlarda %66,5 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlılık yoktur.

Her ne kadar MUCB geni varyantları arasında DLCO değerleri açısından istatistiksel olarak fark bulunamasa da T alele sahip grupta (GT+TT) homozigot wild type (GG) grubuna göre % DLCO değerleri daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 17: MUC5B Subgrupları İçinde DLCO değerlerinin Vizitlere Göre Karşılaştırılması

DLCO (% Ortanca)	Homozigot wild type (GG)	T alel içeren grup (GT+TT)	p ^z
	n=7	n=24	
Başlangıç DLCO %	56 (34 - 91)	73,5 (41 - 156)	0,194
6. ay DLCO %	55 (36 - 94)	72 (43 - 140)	0,321
12. ay DLCO %	54 (32 - 98)	66,5 (41 - 137)	0,478
24. ay DLCO %	52 (30 - 81)	66,5 (33 - 133)	0,450

^zMann Whitney U Test; ortanca (min-mak)

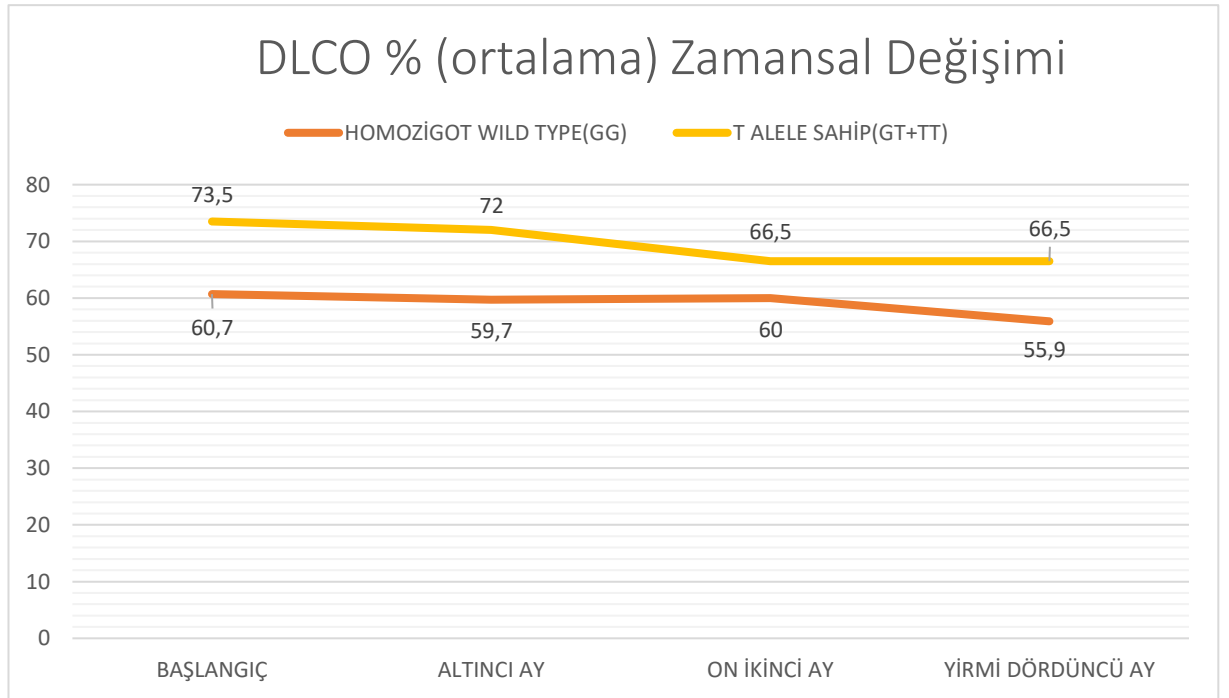
Homozigot wild-type (GG) grubu içinde zamansal olarak DLCO ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir (p = 0,461). Başlangıçta ortalama değer %60,7 iken, 6. ayda %59,7, 12. ayda %60 ve 24. ayda %55,9 olarak elde edilmiştir. T alel içeren grup (GT+TT) incelendiğinde DLCO ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu tespit edilmiştir (p<0,001). Başlangıçta ortanca değer %73,5 iken, 6. ayda %72, 12 ayda %66,5 ve 24. ayda %66,5 olarak elde edilmiştir. Başlangıç ile 6. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken başlangıç ile 12.ay ve 24.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir (Tablo 18). Her ne kadar T alel içeren mutasyonlarda tanı anında yüksek DLCO değeri mevcut olsa da 24. ayda anlamlı olarak düştüğü tespit edilmiştir (Şekil 5).

Tablo 18: MUC5B Subgrupları İçinde Zamansal Olarak DLCO Değerlerinin Karşılaştırılması

DLCO (% Ortalama)	Homozigot wild type (GG) n=7	T alel içeren grup (GT+TT) n=24
Başlangıç DLCO %	60,7 ± 19,9	73,5 (41 - 156) ^a
6. ay DLCO %	59,7 ± 19,2	72 (43 - 140) ^{ab}
12. ay DLCO %	60 ± 21,8	66,5 (41 - 137) ^b
24. ay DLCO %	55,9 ± 18	66,5 (33 - 133) ^b
p	0,461 ^y	<0,001^t

^y Tekrarlı ölçümler varyans analizi; ^t Friedman testi; ortalanca (min-mak); ortalama ± s.sapma;

^{a-b} Her bir sütunda aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur



Şekil 5: MUC5B Varyantlarına Göre DLCO Değerlerinin Zamansal Değişimini Gösteren Grafik

MUC5B faktörüne göre ortalanca GAP skorunun başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir (p=0,148). Homozigot wild-type

(GG) grubunda ortalama değer üç iken T alel içeren grupta da üç olarak elde edilmiştir. Homozigot wild-type (GG) ve T alel içeren gruplarda (GT+TT) GAP skoru ortalama değeri tüm vizitlerde üç olarak bulunmuştur. Altıncı, 12. ve 24. aylarda her iki grup arasında ortalama GAP skoru açısından anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla $p=0,260$; $p=0,123$; $p=0,293$) (Tablo 19).

MUC5B geni için homozigot wild-type (GG) grubunda zamansal olarak GAP ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir ($p = 0,284$). Ancak T alel içeren grupta (GT+TT) zamansal olarak GAP ortalama değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak fark olduğu tespit edilmiştir (**$p < 0,001$**). Başlangıç ile altıncı, 12. ve 24. aylar arasında anlamlı fark bulunmaktadır. GAP değerleri arasında ortalama değerler üç olarak bulunsa da dağılım nedeniyle istatistiksel olarak anlamlılık bulunmuştur.

Tablo 19: MUC5B Subgrupları İçinde GAP Skorunun Karşılaştırılması

	Homozigot wild type(GG) n=7	T alel içeren grup (GT+TT) n=24	p^z
Başlangıç GAP skoru	3 (2 - 6)	3 (0 - 5) ^a	0,148
6. ay GAP skoru	3 (2 - 7)	3 (0 - 5) ^b	0,260
12. ay GAP skoru	3 (3 - 6)	3 (0 - 5) ^b	0,123
24. ay GAP skoru	3 (3 - 7)	3 (0 - 6) ^b	0,293
p^y	0,284	<u>$\leq 0,001$</u>	

^zMann Whitney U Test; ortalama (min-mak); ^y Friedman testi

*Başlangıç GAP skoru değerleri ile 6. ay, 12. ay, ve 24. ay GAP skoru değerleri ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

TERT gen varyantları FVC açısından incelendiğinde homozigot wild-type (CC) grubunda ortalama FVC değeri başlangıçta %88,7 iken A alel içeren grupta (CA+AA) %94 bulunmuştur. Ortalama başlangıç FVC değerleri açısından TERT faktörüne göre farklılık göstermemektedir ($p=0,514$). TERT geni homozigot wild-type (CC) olanlar

ve A alel içeren grupta FVC değerleri açısından takip eden vizitler karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamaktadır. Değerler Tablo 20’de verilmiştir.

TERT geni homozigot wild-type(CC) grubunda FVC ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir (p = 0,516). Başlangıçta ortalama FVC değeri %88,7 iken, 6. ayda %88,8, 12. ayda %93,3 ve 24. ayda %86 olarak elde edilmiştir. A alel içeren grupta (CA+AA) FVC ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır (p = 0,938). Başlangıçta ortalama FVC değeri %94 iken, 6. ayda %93,4, 12. ayda %93,7 ve 24. ayda %94,5 olarak elde edilmiştir.

Tablo 20: TERT Subgrupları İçinde FVC Değerlerinin Karşılaştırılması

	Homozigot wild type(CC) n=6	A alel içeren grup (CA+AA) n=25	p^x
Başlangıç FVC %	88,7 ± 20,7	94 ± 17,1	0,514
6. ay FVC %	88,8 ± 12,8	93,4 ± 18,7	0,574
12. ay FVC %	93,3 ± 15,3	93,7 ± 21,7	0,971
24. ay FVC %	86 ± 18,6	94,5 ± 24,1	0,427
p^y	0,516	0,938	

^x Independent T Test; ^y Tekrarlı ölçümler varyans analizi; ortalama ± s.sapma

Hastalar TERT varyantları açısından incelendiğinde homozigot wild-type (CC) için başlangıç ortalama FEV1 değeri %93,5 iken a alele sahip ikinci grupta %93,4 olarak elde edilmiştir, her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,988) (Tablo 21). Homozigot wild-type (CC) 6. Ay ortalama FEV1 %92,7 iken A alel içeren grupta (CA+AA) %93,4 olarak elde edilmiştir. Bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,934). On ikinci ay FEV1 değerleri CC genotopine sahip grupta %97,3 ve A aleline sahip grupta %93,9 olup ve elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak fark yoktur (p=0,755) (Tablo 21). TERT faktörüne göre 24. Ay ortanca FEV1 değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir (p=0,582) sırayla Homozigot wild-type (CC) için ortanca değer %87 iken CA+AA grubunda %89 olarak elde edilmiştir (Tablo 21).

Tablo 21: TERT Subgrupları İçinde FEV1 Değerlerinin Karşılaştırılması

	Homozigot wild type(CC)	A alel içeren grup (CA+AA)	p
	n=6	n=25	
Başlangıç FEV1 %	93,5 ± 19,9	93,4 ± 19,6	0,988 ^x
6. ay FEV1 %	92,7 ± 11,8	93,4 ± 20,6	0,934 ^x
12. ay FEV1 %	97,3 ± 15,6	93,9 ± 25,3	0,755 ^x
24. ay FEV1 %	87 (68 - 119)	89 (58 - 178)	0,582 ^z

^xIndependent T Test; ^zMann Whitney U testi; ortalama ± s.sapma; ortanca (min-mak)

TERT geninde homozigot wild-type (CC) paternine sahip hastalarda FEV1' in ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir (p = 0,390). Başlangıçta ortalama değer %93,5 iken, 6. ayda %92,7, 12. ayda %97,3 ve 24. Ayda ise %86,8 olarak elde edilmiştir. A alel içeren grupta (CA+AA) ise zamansal olarak FEV1 ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir (p = 0,807). Ortanca FEV1 değerleri başlangıçta %89 iken, 6. ayda %86, 12. ayda %87 ve 24. ayda %89 olarak bulunmuştur (Tablo 22).

Tablo 22: TERT Alt Gruplarında Zamansal Olarak FEV1 Değerlerinin Karşılaştırılması

	Homozigot wild type (CC)	A alel içeren grup (CA+AA)
Zamansal Fev1 Değişimi	n=6	n=25
Başlangıç FEV1 %	93,5 ± 19,9	89 (58 - 146)
6. ay FEV1 %	92,7 ± 11,8	86 (60 - 155)
12. ay FEV1 %	97,3 ± 15,6	87 (52 - 169)
24. ay FEV1 %	86,8 ± 18,9	89 (58 - 178)
p	0,390 ^y	0,807 ^x

^xFriedman testi; ortanca (min-mak); ^y Tekrarlı ölçümler varyans analizi; ortanca (min-mak); ortalama ± s.sapma

TERT geni homozigot wild-type (CC) varyantı için başlangıç ortalama DLCO değeri %78,8 iken A alele sahip ikinci grupta (CA+AA) %68,3 olarak elde edilmiştir ve TERT faktörüne göre farklılık göstermemektedir ($p=0,582$) (Tablo 23). Altıncı ay ortalama DLCO değeri homozigot wild-type grubunda (CC) %75,8 iken A alel içeren (CA+AA) grupta %66,6 olarak elde edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,584$). Homozigot wild-type grubunda (CC) 12. ay ortalama DLCO değeri %78,2; ikinci grupta %62,2 olarak elde edilmiştir ve elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p=0,302$). Yirmi dördüncü ayda DLCO değerleri homozigot wild-type grubunda %66 ve A alel içeren grupta %66'dır ve istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0,271$) (Tablo 23).

Tablo 23: TERT Subgrupları İçinde DLCO Değerlerinin Karşılaştırılması

	Homozigot wild type(CC) n=6	A alel içeren grup (CA+AA) n=25	p
Başlangıç DLCO %	78,8 ± 43,3	68,3 ± 15,8	0,582 ^x
6. ay DLCO %	75,8 ± 38,1	66,6 ± 16,3	0,584 ^x
12. ay DLCO %	78,2 ± 33,5	62,2 ± 14,6	0,302 ^x
24. ay DLCO %	66 (48 - 133)	66 (30 - 81)	0,271 ^z

^x Independent t test; ^zMann Whitney U Test; ortanca (min-mak); ortalama ± s.sapma

TERT geni homozigot wild-type varyantlarında (CC), DLCO ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir ($p = 0,559$) (Tablo 24). Başlangıç ortalama DLCO değeri %78,8 iken, 6. ayda %75,8, 12. ayda %78,2 ve 24. ayda %74,8 olarak elde edilmiştir. A alel içeren (CA+AA) grupta DLCO ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu tespit edilmiştir (**$p<0,001$**). Başlangıç ortanca DLCO değeri %71 iken, 6. ayda %70, 12. ayda %66 ve 24. ayda %66 olarak elde edilmiştir. Başlangıç ile 6. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken başlangıç ile 12. ay ve 24. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmaktadır ($p < 0,001$). Altıncı ay ile 12. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken 6.ay ile 24.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasına rağmen 12.ay ile 24.ay arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 24).

Tablo 24: TERT Subgrupları İçinde DLCO Değerlerinin Zamansal Karşılaştırılması

	Homozigot wild type (CC) n=6	A alel içeren grup (CA+AA) n=25
Başlangıç DLCO %	78,8 ± 43,3	71 (34 - 94)^a
6. ay DLCO %	75,8 ± 38,1	70 (36 - 94)^{ab}
12. ay DLCO %	78,2 ± 33,5	66 (32 - 98)^{bc}
24. ay DLCO %	74,8 ± 32,8	66 (30 - 81)^c
p	0,559 ^y	<u>≤0,001^x</u>

^xFriedman testi; ^y Tekrarlı ölçümler varyans analizi ortanca (min-mak);ortanca (min-mak);

^{a-b} Her bir sütunda aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur. Başlangıç ile 12. ve 24. Ay arası anlamlı farklılık bulunmaktadır.

TERT faktörüne göre ortanca GAP skoru başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir ($p = 0,177$). Homozigot wild-type (CC) grubunda ortanca değer 3,5 iken A alel içeren (CA+AA) diğer grupta üç olarak bulunmuştur. Homozigot wild-type (CC) ve A alel içeren gruplarda (CA+AA) GAP skoru ortanca değeri 6. ay vizitinde homozigot wild-type (CC) grubunda 3,5 iken A alele sahip grupta 3; 12. Ay vizitinde her iki grupta da üç olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktur ($p = 0,138$, $p = 0,407$). Yirmi dördüncü ay ortanca GAP skoru değerlendirildiğinde A aleline sahip grupta (CA+AA) üç olarak bulunurken homozigot wild-type (CC) grubunda da üç olarak bulunmuştur ve TERT faktörüne göre farklılık göstermemektedir ($p = 0,407$) (Tablo 25) .

TERT geni homozigot wild-type (CC) grubunda GAP ortanca değerleri arasında zamansal olarak istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir ($p = 0,572$). A aleli

içeren grupta (CA+AA) zamansal olarak GAP ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$) (Tablo 25) . CA+AA varyantlarında başlangıç ortanca GAP skoru üç iken; 6. ayda 3, 12. ayda 3 ve 24. ayda üç olarak elde edilmiştir. Başlangıç ile 6. ay, 12. ay ve 24. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. A alel taşıyan grupta altıncı ay ile 12. ay ve 24. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 25: TERT Subgrupları İçinde GAP Skorunun Zamansal Karşılaştırılması

	Homozigot wild type(CC) n=6	A alel içeren grup (CA+AA) n=25	p^z
Başlangıç GAP skoru	3,5 (1 - 4)	3 (0 - 6) ^a	0,177
6. ay GAP skoru	3,5 (3 - 4)	3 (0 - 7) ^b	0,138
12. ay GAP skoru	3 (3 - 4)	3 (0 - 6) ^b	0,407
24. ay GAP skoru	3,5 (3 - 4)	3 (0 - 7) ^b	0,407
p^y	0,572	<u><0,001</u>	

^zMann Whitney U Test; ^y Friedman testi; ortanca (min-mak); ^{a-b} Her bir sütunda aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur; ortanca (min-mak)

MUC5B geninde homozigot wild-type varyantına sahip hastalar incelendiğinde; nintedanib alan grupta malignite şüphesi dağılımları değerlendirildiğinde malignite şüphesi olanların oranı %33,3 iken, olmayanların oranı %66,7 olarak elde edilmiştir. Pirfenidon alanlarda malignite şüphesi değerlendirildiğinde malignite şüphesi olanların oranı %33,3 iken, olmayanların oranı %66,7 olarak elde edilmiştir. Malignite Şüphesi ile antifibrotik tedavi ajanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı olmadığı tespit edilmiştir ($p = 1,000$) (Tablo 26).

Nintedanib kullanan hastalar radyolojik progresyon açısından değerlendirildiğinde stabil radyolojiye sahip olanların oranı %33,3 iken, progrese olanların oranı %66,7 olarak elde edilmiştir. Pirfenidon alanlar grubunda radyolojik progresyon varlığı incelendiğinde stabil seyredenlerin oranı %33,3 iken, progresyon gösterenlerin oranı

%66,7 olarak elde edilmiştir. Radyolojik progresyon varlığı ile antifibrotik ajan arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır ($p = 1,000$).

MUC5B geni T alele sahip olan hastalar radyolojik progresyon açısından incelendiğinde de nintedanib kullanan grupta stabil olanların oranı %37,5 iken, progrese olanların oranı %62,5 olarak elde edilmiştir. Pirfenidon grubunda ise stabil hastalık oranı %53,3 iken, progresyon oranı %46,7 olarak elde edilmiştir. Radyolojik progresyon varlığı ile antifibrotik ajan açısından değerlendirildiğinde her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantının olmadığı tespit edilmesine karşın, pirfenidon alan hastalarda hastalık stabilizasyonu daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,667$).

Mortalite açısından incelendiğinde nintedanib alan hastalarda yaşamını yitirenlerin oranı %33,3 olarak elde edilmiştir. Pirfenidon kullanan grupta ise mortalite %33,3' tür. Mortalite ile antifibrotik tedavi ajanı arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktur ($p = 1,000$).

MUC5B geni T alele sahip hasta grubu incelendiğinde; nintedanib alan hastalar grubunda malignite şüphesi açısından incelendiğinde malignite şüphesi olanların oranı %25 iken, maligniteden şüphelenilmeyen olguların oranı %75 olarak bulunmuştur. Pirfenidon kullanan hastalarda ise malignite şüphesi dağılımları incelendiğinde malign şüphesi olanların oranı %6,7 iken, maligniteden şüphelenilmeyen olguların oranı %93,3 olarak bulunmuştur. Malignite şüphesi olan ya da tespit edilen hastalar, kullanılan antifibrotik tedavi tipi açısından incelendiğinde istatistiksel anlamlılık olmasa dahi MUC5B mutasyonunda pirfenidon kullanan hastalarda nintedanib alan hasta grubuna göre daha az olduğu izlenmektedir ($p = 0,269$).

Mevcut antifibrotik tedavi ile malignite şüphesi, radyolojik progresyon, mortalite ilişkisinin MUC5B alt varyantlarına göre incelenmesi toplu olarak Tablo 26' da özetlenmiştir.

Tablo 26: Mevcut Antifibrotik Tedavi ile Malignite Şüphesi, Radyolojik Progresyon ve Mortalite Bağlantısının İncelenmesi (MUC5B Alt Kategorilerine Göre)

MUC5B		NINTEDANIB n=11	PIRFENIDON n=18	p ^x
Homozigot Wildtype (GG)	Malignite Şüphesi			
	Var	1 (9,09)	1 (5,6)	1,000
	Yok	2 (18,2)	2 (11,1)	
	Radyolojik Progresyon			
	Stabil	1 (9,09)	1 (5,6)	1,000
	Progrese	2 (18,2)	2 (11,1)	
	Mortalite			
	Yok	2 (18,2)	2 (11,1)	1,000
	Var	1 (9,09)	1 (5,6)	
T alel içeren grup (GT+TT)	Malignite Şüphesi			
	Var	2 (18,2)	1 (5,6)	0,269
	Yok	6 (54,2)	14 (77,8)	
	Radyolojik Progresyon			
	Stabil	3 (37,5)	8 (53,3)	0,667
	Progrese	5 (62,5)	7 (46,7)	
	Mortalite			
	Yok	7 (63,6)	12 (66,7)	1,000
	Var	1 (9,09)	3 (16,7)	

^x Fisher's Exact Test ; n(%)

MUC5B geninde homozigot wild-type (GG) olanlarda; nintedanib kullanan hastalarda ortalama PAÇ değeri 33,2 mm iken pirfenidon kullanan hastalarda 32,2 mm olarak elde edilmiştir. Elde edilen ortalama PAÇ değerleri mevcut antifibrotik etken maddeye göre farklılık göstermemektedir ($p = 0,657$) (Tablo 27). Antifibrotik kullanımından bağımsız olarak değerlendirildiğinde PAÇ ile mortalite arasında doğrusal bir ilişki olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$). Ancak antifibrotik kullanımından bağımsız olarak Son bir yılda görülen alevlenmelerin ortanca sayısı nintedanib kullanan grupta da

pirfenidon kullanan grupta da 0 olarak belirlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 27: Mevcut Antifibrotiklere Göre Pulmoner Arter Çapı ve Son Bir Yılda Görülen Alevlenme Sayılarının Karşılaştırılması (MUC5B Subgruplarına Göre)

MUC5B		Nintedanib n=11	Pirfenidon n=18	p
Homozigot wild type (GG)	Pulmoner Arter Çapı	33,2 ± 3,4	32,2 ± 1,3	0,657 ^x
	Son bir yıldaki alevlenme sayısı	0 (0 - 3)	0 (0 - 4)	1,000 ^y
T alel içeren grup (GT+TT)	Pulmoner Arter Çapı	33,4 ± 4,3	32,4 ± 4,3	0,585 ^x
	Son bir yıldaki alevlenme sayısı	0 (0 - 2)	0 (0 - 5)	0,296 ^y

^x Independent T Test; ^y Mann Whitney U Test

MUC5B geninde T alel içiren grupta (GT+TT), pulmoner arter çapı ortalama değeri nintedanib alan grupta 33,4 mm ve pirfenidon grubunda 32,4 mm'dir. Her iki grupta ortalama PAÇ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p=0,585)

Son bir yılda yaşanan alevlenme sayısı ortanca değeri her iki antifibrotik tedaviyi alan hasta grubunda da 0 olarak elde edilmiştir. Elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak fark yoktur (p = 0,296).

TERT geni homozigot wild-type (CC) olanlarda; hastalar ister nintedanib ister pirfenidon kullansın malignite şüphesi ya da mortalite gözlemlenmemiştir. TERT homozigot wild-type genotipe sahip olup nintedanib kullanan yalnızca bir hasta izlenmiş olup iki yıllık takipte radyolojik olarak stabil olduğu görülmüştür. TERT geni CC genotipe pirfenidon kullanan dört hasta mevcutken ikisinde radyolojik progresyon görülmüş, iki hasta ise stabil kalmıştır.

Radyolojik progresyon varlığına göre antifibrotik ajanlar değerlendirildiğinde; nintedanib grubunda progresyon %70 iken, pirfenidon grubunda progresyon izlenme

oranı %50 olarak elde edilmiştir. Radyolojik progresyon ile mevcut antifibrotik arasında istatistiksel olarak ilişki olmadığı tespit edilmiştir (p = 0,421). TERT geni mutasyonlarına göre mevcut antifibrotik tedavi ile malignite şüphesi, radyolojik progresyon ve mortalite ilişkisi toplu olarak Tablo 28’ de özetlenmiştir.

Tablo 28: Mevcut Antifibrotik Tedavi ile Malignite Şüphesi, Radyolojik Progresyon ve Mortalite Bağlantısının İncelenmesi (TERT Subgruplarına Göre)

TERT		NINTEDANİB n=11	PIRFENİDON n=18	p ^x
Homozigot wild type (CC)	Malignite Şüphesi			
	Var	---	---	---
	Yok	1 (100)	4 (100)	
	Radyolojik Progresyon			
	Stabil	1 (100)	2 (50)	1,000 ^y
	Progrese	0 (0)	2 (50)	
	Mortalite			
	Yok	1 (100)	4 (100)	---
	Var	---	---	
A alel içeren grup (CA+AA)	Malignite Şüphesi			
	Var	3 (30)	2 (14,3)	0,615 ^x
	Yok	7 (70)	12 (85,7)	
	Radyolojik Progresyon			
	Stabil	3 (30)	7 (50)	0,421 ^x
	Progrese	7 (70)	7 (50)	
	Mortalite			
	Yok	8 (80)	10 (71,4)	1,000 ^x
	Var	2 (20)	4 (28,6)	

^x Fisher’s Exact Test ; n(%)

TERT geni A alel içeren grupta (CA+AA) olanlarda; malignite şüphesi açısından incelendiğinde pirfenidon kullanan hastalarda malignite şüphesi olanların oranı %14,3 iken nintedanib kullanan hastalarda bu oran %30 olarak bulunmuştur. Malignite

şüphesi ile mevcut antifibrotik tedavi arasında bağlantılı olup olmadığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantının olmadığı tespit edilmiştir (p=0,615).

Antifibrotik ilaçlara göre genetik varyantlardan bağımsız olarak hastaların FVC ve DLCO değerleri incelendiğinde pirfenidon ve nintedanib arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 29). Pirfenidon kullanan hastalarda ortalama FVC değerleri sırayla başlangıçta %91; altıncı ayda %92,27; 12. ayda %92,8 iken 24. Ayda %92,8 bulunmuştur. Nintedanib alan grupta ise başlangıç ortalama FVC %92; altıncı ayda %88,36; 12. ayda %88,8 iken 24. Ayda %90,8 olarak bulunmuştur. Antifibrotik tedavi ile FVC değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır (p=0,306). DLCO değerlendirildiğinde pirfenidon kullanan grupta başlangıç ortalama DLCO değeri %68,44; altıncı ayda %67,72; on ikinci ayda %64,66 ve 24. Ayda %60,55 olarak bulunmuştur. Nintedanib alan hastalarda ise ortalama başlangıç DLCO değeri %73,18; altıncı ayda %68,72; 12. ayda %63,90 ve 24. ayda ise %63,81 olarak bulunmuştur. Nintedanib ve pirfenidon olana hastalarda nintedanib alan grupta DLCO değerleri yüksek olarak izlense dahi zamansal olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,556) (Tablo 29).

Tablo 29: Antifibrotik Tedavi ile FVC ve DLCO Değerlerinin Karşılaştırılması

(%)	NINTEDANIB n=11	PIRFENIDON n=18	p ^x
Başlangıç FVC	92 ± 10,6	91 ± 19,7	0,306
6. ay FVC	88,36 ± 14,4	92,27 ± 17,6	
12. ay FVC	88,8 ± 14,02	92,83 ± 21,1	
24. ay FVC	90,8 ± 18,4	92,88 ± 25,7	
Başlangıç DLCO	73,18 ± 11,7	68,44 ± 28,3	0,556
6. ay DLCO	68,72 ± 14,0	67,72 ± 25,6	
12. ay DLCO	63,90 ± 12,09	64,66 ± 23,4	
24. ay DLCO	63,81 ± 13,1	60,55 ± 24,6	

^x Independent T Test

Mutasyon varlığına bakılmaksızın nintedanib kullanan hasta grubunda mortalite oranı %18,8 iken, pifafenidon kullananlarda ise mortalite oranı %22,2 olarak bulunmuştur. Mortalite ile antifibrotik ajan arasında ilişki kurulamamıştır ($p = 1,000$) (Tablo 30).

Tablo 30: Mortalitenin Anitfibrotik Tedavi ile Karşılaştırılması

Mortalite	NINTEDANIB n=11	PIRFENIDON n=18	P ^x
Var	2 (18,8)	4 (22,2)	1,000
Yok	9 (81,9)	14 (77,8)	
Toplam	11	18	

^x Independent T Test

Çalışmaya alınan 31 hastanın 29'unda nefes darlığı yakınması bulunmaktaydı. Yirmi hasta öksürükten şikayetçi iken, hemoptizi iki hastada, göğüs ağrısı dört hastada, balgam ise beş hastada mevcuttu. En çok yakınılan semptom değerlendirildiğine ilk sıradaki semptom hastaların 23'ünde (%74,1) dispne iken, yedi (%22,6) hastada öksürük idi (Tablo 31).

Tablo 31: İdiopatik Pulmoner Fibrozis Hastalarında Semptomların Dağılımı

	Var	%	Yok	%	Toplam
Nefes Darlığı	29	93,5	2	6,5	31
Öksürük	20	64,5	11	35,5	31
Balgam	5	16,1	26	83,9	31
Göğüs Ağrısı	4	12,9	27	87,1	31
Hemoptizi	2	6,5	29	93,5	31

İPF hastalarının 24'ünde (%77,4) sigara kullanım öyküsü mevcutken yedisi (%22,6) hiç sigara kullanmamıştı. Olguların tamamında sigara kullanımı ortalama 31.4 paket/yıl olarak değerlendirildi. Sigara içmeye aktif devam eden hasta sayısı 11 (%35,4) iken, 13 (%41,9)'ü sigarayı terk etmiş olarak bulundu (Tablo 32).

Tablo 32: İPF Hastalarında Sigara Kullanımının Dağılımı

Sigara öyküsü	n=31		%
Yok n=7(%22,6)	7		22,6
Var n=24(%77,4)	Aktif içici	11	35,4
	Ex-smoker	13	41,9

Mortalite ile sigara öyküsü ilişkisi incelendiğinde olguların iki yıllık takibinde yaşamını yitiren altı hastanın tamamı sigarayı bırakmış olduğu görülürken, yaşamına devam eden 25 hastanın sekizi (%32) sırayı bırakmış, yedisi (%28) daha önce sigara kullanmamış ve 10 (%40) hasta aktif olarak sigara içmeye devam etmekteydi. Yaşamını yitiren hastaların tamamının sigarayı bırakmış olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,010$). Ancak hastalar radyolojik progresyon açısından incelendiğinde ise sigara içme durumu ile hastalık progresyonu arasında anlamlı ilişki kurulamadı (0,240) (Tablo 33).

Tablo 33: Sigara İçme Durumunun Mortalite ve Radyolojik Progresyon Açısından Değerlendirilmesi

Sigara İçme Durumu	Mortalite		
	Var	Yok	P^x
Terk	6 (100)	8(32)	0,010
Aktif İçici	0	10(40)	
Hiç İçmemiş	0	7(28)	

^x Fisher's Exact Test; n(%)

Dispeptik yakınma varlığı incelendiğinde 21 olgunun (%67,7) semptomatik olduğu değerlendirildi. Hastaların 10'un (%32,2) da ise dispeptik şikayetler bulunmamaktaydı (Tablo 34).

Tablo 34: Dispepsi Şikayetlerinin Dağılımı

Dispepsi	n=31	%
Yok	10	32,2
Var	21	67,7

Hastaların 18'inde (%58,1) USOT ihtiyacı yokken, 13'ünde (%41,9) tanı anında ya da iki yıllık takipte USOT ihtiyacı geliştiği tespit edilmiştir. Komorbitelerin varlığı değerlendirildiğinde ise; diabetes mellitus (DM) 14 hastada (%54,8), hipertansiyon(HT) 18 hastada (%41,9) ve koroner arter hastalığı(KAH) 16 hastada (%51,6) İPF ile birlikte tespit edilmiştir. En sık komorbit durumlar sırayla hipertansiyon, KAH, DM olarak görülmekte idi (Tablo 35).

Tablo 35: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Hastalarında Ek Komorbiteler ve Oksijen Tedavisi

	n=31	%
USOT⁴		
Yok	18	58,1
Var	13	41,9
DM¹		
Yok	17	54,8
Var	14	45,2
HT²		
Yok	13	41,9
Var	18	58,1
KAH³		
Yok	15	48,4
Var	16	51,6

1: Diabetes Mellitus 2: Hipertansiyon 3: Koroner Arter Hastalığı 4: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi

5. TARTIŞMA

İPF' nin ilerleyici, kötü prognozlu ve etyolojisi netleştirilememiş bir hastalık olduğu bilinmektedir. Etoloji için yapılan araştırmalar arasında genetik yatkınlık ilişkisine ait çalışmalar yapılmıştır (46). Çalışmamızda ise İPF' de sık görülen iki genetik değişiklik olan MUC5B ve TERT varyantları incelenmiş, bölgesel farklılık olup olmadığına bakılmıştır.

Çalışmamızda bölgemizdeki İPF hastaları TERT geni açısından incelendiğinde altısı (%19,3) CC (homozigot wild-type), 17'si (%54,8) CA (heterozigot), sekizi (%25,8) AA (homozigot mutant) olup İPF için risk aleli kabul edilen A alele sahip hastaların oranı %80,6 olarak bulunmuştur, MUC5B açısından incelendiğinde T alel içeren grup (GT+TT) ise %77,4 olarak tespit edilmişken GG homozigot varyant oranının %22,6 olduğu bulunmuştur. MUC5B geni T alel varlığının da incelendiği Çin kohort çalışmasında %44,94 olarak izlenmiştir (112). Bulgularımız İPF gelişen hastalarda Asya ırkına göre genetik mutasyonların daha fazla olduğunu göstermektedir. Wang ve arkadaşlarının yaptığı Çin kohort çalışmasında TERT geni A alel varlığına bakıldığında %12,05 olarak bulunmuştur(112), bizim çalışmamızda ise A alele sahip hastaların oranı %80,6 olup Asya ırkına göre daha yüksek çıkmıştır. Çalışmamızda İPF için risk aleli olarak değerlendirilen her iki alel de Çin kohortundan daha yüksek bulunmuştur. Çukurova Üniversitesi'nde yapılan İPF hastalarında TERT

mutasyonunun incelendiği çalışmada da çalışmamızla benzer şekilde mutant alel oranı %82,6 olarak belirtilmiştir(113). Akdeniz Üniversitesi'nde 2019 yılında yapılan çalışmada TERT geni incelendiğinde 67'si (%69,1) en az bir A aleli (CA, AA) taşıırken, MUC5B geni varyantları T alel taşıyıp taşıyamamalarına göre sınıflandırıldığında İPF hastalarında T alel taşıyanların oranı %81 olarak bulunmuştur(114). Akdeniz Üniversitesi' nin yaptığı çalışma da çalışmamızla uyumlu olarak mutasyonlar tespit değerlendirilmiştir. Bulgularımız Anadolu yarımadasında karasal iklim kuşağındaki İç Anadolu bölgesi ile Akdeniz bölgesi arasında mutant varyantlar arasında farklılık olmadığını göstermektedir.

Bölgemizde daha önce yapılan Covid-19 ilişkili fibrozis çalışmasında TERT geni için A alel varlığı %60 çıkmışken MUC5B geni varyantları incelendiğinde yalnızca heterozigot mutasyon izlenmiş olup oran %33,3 olarak bulunmuştur(115). Benzer bölgede yapılan bu çalışmada ise İPF hastalarında A alel varlığı %70 olarak tespit edilmiştir(115). Çalışmamızda ise TERT geni için risk aleli oranı %80,6 olup gerek Covid-19 ilişkili fibrozis hastalarında gerekse İPF hastalarında bölgemizde benzer mutasyonlar olduğunu göstermektedir.

Çalışmaya alınan hastaların %80,6 si erkek hastalardan oluşmaktadır. İPF ile ilgili yapılan çalışmalarda benzer şekilde bizim çalışmamızda da erkek cinsiyet baskınlığı görülmüştür(5,116). Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Hastaların MUC5B ve TERT varyantları dağılımı açısından cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise erkek- kadın cinsiyet arasında fark izlenmemiştir. Literatürde de MUC5B genotipi-cinsiyet ve T alel varlığı da ilişkisiz bulunmuştur(52,60) . Elde ettiğimiz veriler literatür ile uyumludur.

Takip edilen İPF hastalarımızda yaş ortalaması 68.03(standart sapma 6,9) olarak bulunmuştur. Literatürde epidemiyolojik veriler ile ilgili çalışmalar incelendiğinde çalışmamız ile benzer şekilde İPF semptomlarının 50-70 yaş aralığında başladığı, hastaların 60 yaşından sonra tanı aldığı görülmüştür (117,118) . Yaş-İPF ilişkisinde bulgularımız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

MUC5B varyantları arasında alt grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında (GG ve GT+TT) tanı yaşı açısından anlamlı fark izlenmemiştir. TERT geninde homozigot wild-type (CC) için İPF tanı yaşı ortalaması 73,3 iken A risk aleli içeren grupta yaş ortalaması 66,7'dir. TERT geninde A risk aleli taşıyan grupta tanı yaşı daha genç bulunmuştur (**p<0,05**). TERT mutasyonu A alel varyantı olduğunda İPF' nin daha genç yaşlarda görülebileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca Borie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da TERT için A risk aleli taşıyan bireylerde erken yaşta İPF tanısı konulduğu gösterilmiştir(119). Borie ve arkadaşlarının çalışması da elde ettiğimiz bulguları desteklemektedir.

Pejito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MUC5B T alel varlığı İPF gelişimi ile ilişkili bulunmasının yanı sıra paradoksal şekilde T alel bulunan hastalarda alevlenme sayısı ve mortalite riskinin azaldığı gösterilmiştir(32). Bizim çalışmamızda ise MUC5B için subgruplar incelendiğinde mortalite ve alevlenme sayısı açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Pejito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak T alel varlığında ne mortalite ne de alevlenme sayısında farklılık tespit edilememiştir. Ancak T alel varlığında DLCO değeri irdelendiğinde zamana göre DLCO değerinde daha fazla düşüş olduğu bulunmuştur. Literatürden farklı olan bulgularımız hasta sayımızın az olması nedeniyle alevlenme ve mortalite ilişkisinin kurulamamış olabileceğini düşündürmektedir. T alel varlığı ile mortalite ve alevlenme ilişkisinin daha net ortaya konabilmesi için iki yıllık değil beş yıllık takiplerinin yapılması, hasta sayısının artırılması ile elde edilebileceği düşünülmektedir. Böylece T alel varlığı ile DLCO ilişkisinin daha doğru irdelenebileceği düşünülmektedir.

İPF gelişimi için risk faktörü olarak bilinen MUC5B geninde T alel varlığı incelendiğinde 31 İPF olgusunun 24'ünde %77 oranında tespit edilmiştir. Literatür incelendiğinde de %69 oranında T alel içeren hasta gruplarının bulunduğu çalışmalar bulunmaktadır(120). Bulgularımız literatürle uyumlu olmakla birlikte hasta sayısının artırılması ile mutant alel varlığı oranının da daha doğru olarak gösterilebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda yaşam süresi açısından MUC5B varyantları arasında fark izlenmese de literatür incelendiğinde MUC5B rs35705950 T alel varlığında yaşam süresinin uzadığı gösterilmiştir(32). Hasta sayısının artırılması ve takip süresinin uzatılması ile T alel varlığı ve yaşam süresi arasındaki ilişkinin daha gerçekçi sonuçlar ile gösterilebileceği düşündürmektedir.

FVC değerinde %10'dan fazla düşüş olmasının mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir(121). Yaptığımız çalışmada MUC5B ve TERT varyantları açısından değerlendirildiğinde yapılan vizitlerde elde edilen FVC değerleri arasında anlamlı farklılık elde edilememiştir. MUC5B ve FVC arasında ilişki bulunmadığı gösteren çalışmalar olsa da (122) çalışmamızın örnekleminin az olması nedeniyle ilişki gösterilememiş olabileceği düşündürmektedir.

Wei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MUC5B ve TERT varyantlarının fonksiyonel testlere etkisini incelenmiş olup; rs35705950-T aleline sahip İPF olgularının daha yüksek FEV1, değerlerine sahip olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). TERT geni rs2736100 varyantı ile pulmoner fonksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (122). Bizim çalışmamızda ise FEV1 ve FVC değerleri açısından incelenen her iki değişiklik açısından ilişki kurulamamıştır. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

MUC5B genindeki değişikliklerin DLCO başlangıç değerlerinde ve hastalık şiddeti açısından etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte(32); yaptığımız çalışmada MUC5B ve TERT varyantları arasında başlangıç değerlerinde anlamlı değişiklik olmasa da zamansal olarak istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler izlenmiştir (**$p<0,001$**) (Tablo 18, Tablo 24). MUC5B geni T alele sahip İPF hastaları ile TERT geni A alel içeren İPF hastalarında DLCO değerleri zamanla azalmış olup hastalık progresyonu ile ilişkilendirilebilir. DLCO ne kadar düşerse İPF' nin klinik olarak kötüleştiği iyi bilinen bir durumdur (123). Ayrıca çalışmamızda MUCB geni varyantları arasında DLCO değerleri açısından istatistiksel olarak fark bulunamamış olsa da T alele sahip grupta (GT+TT) homozigot wild type (GG) grubuna göre yüzde DLCO değerleri daha yüksek bulunmuştur. MUC5B geninde T alelin paradoksal olarak hastalık prognozuna olumlu etkisinin gösterildiği çalışmalar bulunmaktadır (32,46). Literatürden farklı olarak çalışmamızda T alel varlığında DLCO değerlerinin

zamanla anlamlı şekilde düştüğü görülmüştür. Hasta sayısının artırılması ve takip süresinin uzatılması ile T alel varlığının DLCO üzerine etkisi ile ilgili daha doğru sonuçlar elde edileceği düşünülmektedir.

2011 yılında Ley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GAP skorunun İPF mortalite riskini öngörmeye kullanılabileceği gösterilmiştir(124). Yaptığımız çalışmada MUC5B T alel içeren grup ile TERT A alel içeren grup arasında GAP skoru zamansal olarak değerlendirildiğinde; bu alelleri içeren varyantların her iki grubunda da GAP skorunun zamanla yükseldiği izlenmiştir ($p<0,001$) (Tablo 19).

MUC5B ve TERT genlerindeki değişiklikler ile DLCO ve GAP skoru arasındaki zamansal ilişki mortalite ve hastalık progresyonun dolaylı göstergesi olabilirken, hastalarımızın çoğunluğunun antifibrotik tedavi alıyor olması progresyonu yavaşlatan bir durum olup örneklem genişletildiği takdirde genetik değişiklikler ile progresyon ilişkisinin daha iyi değerlendirileceği öngörülebilir.

Pejito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (32); MUC5B için T alel varlığı hastalık gelişmesi için risk faktörü kabul edilmişken, survey açısından iyileştirici faktör olarak gösterilse de yaptığımız çalışmada mortalite ile direkt ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda TERT geni ve A risk alel açısından da mortalite arasında direk ilişki bulunamamışken mortalite belirteci olan GAP skorunun zamansal değerlendirilmesinde A alel varlığı ile GAP skoru zamansal olarak arttığı gösterilmiştir ($<0,001$) (Tablo 25). Literatürde de A alel varlığının mortalite açısından bir risk faktörü olduğu bilinmektedir(125). MUC5B ve TERT varyantları açısından direkt GAP skoru incelendiği çalışmalar literatürde oldukça sınırlıdır. Çalışmamızda GAP skorunu da değerlendirdiğimiz için TERT geninde A alel varlığında GAP skorunun kendi içinde zamansal olarak arttığı tespit edilmiştir. Bulgularımız TERT geninde A alel varyantı tespit edildiği takdirde prognoz daha kötü olabileceği, bu hastaların çok daha erken transplantasyon sırasına alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Literatürde pulmoner fibrozis hastalarında ikincil olarak gelişen pulmoner hipertansiyon(PH) sık görülen bir komorbidite olarak bilinmekle birlikte; fibrozis hastalarında PH prevalansının yüksek olması mortalitenin güçlü bir belirleyicisidir(126). Çalışmamızda da ortalama pulmoner arter çapı 32,6 mm olup normalden yüksek bulunmuştur. PAÇ yaşamını yitiren hastalarda ortalama $37,4 \pm 2,3$ mm olup, sağ kalım gösteren grupta $31,5 \pm 3,5$ mm olarak bulunmuştur. Bulgularımız literatür bilgisi ile benzer şekilde mortalite açısından pulmoner arter genişliği ilişkili bulunmuştur($p<0,001$) (Tablo 13).

Transtorastik ekokardiyografi ile PH tanısının netleştirilmesi tanı ve takip açısından oldukça önemlidir. Ancak çalışmamızda sadece YÇBT’ de PAÇ ölçebildik. Geniş vaka serilerinde ekokardiyografi (EKO) ile birlikte değerlendirildiğinde İPF-PHT ve mortalite ilişkisi daha net gösterilebileceği öngörülmektedir.

GÖR’ ün İPF gelişimi ve progresyonunda rolü ile ilgili tartışmalar devam etmekle birlikte yaklaşık %80 oranında görülen bir komorbiditedir(25). Çalışmamızda İPF olgularının %64,5’ inde dispeptik şikayetler görülmesine karşın çalışma grubumuzun tamamına reflü sintigrafisi yaptırmadığımız için GÖR tanısı kesinleştirilmemiştir. Bu sonuç, tüm İPF hastalarında reflü tanısı için özofagus manometresi ya da reflü sintigrafisinin rutin olarak yapılmamasından kaynaklanıyor olabilir şeklinde düşünülmektedir.

İPF hastalarında KAH gelişme riskinin 2-4 kat fazla olduğu bilinmektedir(127). Çalışmamızda ise 31 hastanın 16’sında (%51,6) koroner arter hastalığının İPF’ ye eşlik ettiği saptanmıştır. Ancak en sık görülen %58,1 oranı ile hipertansiyondur. Dolaylı olarak HT hastalarında koroner arter hastalığının sık olarak görülmesi İPF-KAH ilişkisini desteklemektedir(128).

İPF hastalarının 24’ ünde (%77,4) sigara kullanım öyküsü mevcutken 7’ si (%22,6) hiç sigara kullanmamıştı. Olguların tamamında sigara kullanımı ortalama 31.4 paket/yıl

bulundu. İPF için bilinen bir risk faktörü olan sigaranın ortalama kullanımı literatürde en az 20-40 paket/yıl olarak belirtilmiştir. Çalışmamızın bulguları literatür ile uyumludur(28) .

Sigara içmeyen İPF hastalarının mortalitesinin daha az olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır(129). Çalışmamızda ise yaşamını yitiren hastaların tamamının sigara öyküsü bulunmakla birlikte sigarayı bırakmış olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,010$) (Tablo 33). Literatürde de paradoksal şekilde aktif sigara içen hastaların sigarayı bırakan hastalara göre daha uzun bir sağkalım süresine sahip olduğu gösterilmiştir(130). Bu durum İPF progresyonu ve hastalığın şiddetlenmesi ile hastaların sigarayı terk etmek zorunda kalması ile açıklanabilir. Hasta sayısının artırılması, nikotin bağımlılık testleri ve sigarayı bırakma nedeninin incelenmesi sigara-İPF-mortalite ilişkisini daha net şekilde açıklığa kavuşturacaktır.

TERT geni C aleli için akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğu belirten çalışmalar mevcut iken(63); TERT genindeki mutasyonların telomer uzunluğuna etki ederek İPF gelişiminin yanı sıra akciğer kanseri için de bir risk faktörü olduğu bilinmektedir(131,132). Öyle ki TERT geni üzerinden Nandrolon dekanat isimli ajanla faz çalışmaları yapılmaktadır(132). Ancak çalışmamızda TERT geni C aleli ile akciğer kanseri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Antifibrotik tedavilerle birlikte FVC ve DLCO değerlerinde düşüş anlamlı derecede azalmış(95,98) olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da ortalama değerler FVC için %75' in, DLCO içinse %60'ın üzerinde bulunmuştur. Ancak iki antifibrotik tedavi karşılaştırıldığında FVC ve DLCO açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Gerçek yaşam verilerinin değerlendirildiği Hughes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da nintedanib ve pirfenidon etkinlik ve güvenlik açısından benzer sonuçlar bulunmuştur(133). Bizim çalışmamızda da her iki antifibrotik ilaç grubunda yaşamı tehdit edici yan etkiye rastlanmamıştır.

İPF ile akciğer kanseri birlikteliğinin ilk olarak 1965 yılında Meyer ve arkadaşlarının çalışmasında gösterilmiş olup(134); sıklığının %3-22 arasında olduğu bilinmekteyken bazı vaka serilerinde %50' den fazla olduğu gösterilmiştir(135). Komşu ülke Yunanistan' da yaşayan İPF hastalarında akciğer kanseri prevalansı %2.94- %26.2 aralığında olup ortalaması %10,3 olarak kaydedilmiştir(136). Bizim çalışmamızda akciğer kanseri tanısı netleştirilen bir (%3,2) hasta bulunmasına karşın kuvvetli akciğer kanseri şüphesi olan ancak tanısı kesinleşmeyen beş (%16,1) hasta bulunmaktaydı. Hepsi bir grupta incelendiğinde toplam hasta sayının %19,3' ünü oluşturmaktadır. Tüm grubun kanser tanısı netleşmemesine rağmen ortaya çıkan oranın literatür ile uyumlu olduğunu göstermiştir.

Antifibrotik kullanan hastalarda akciğer kanseri daha az görülürken akciğer kanseri ilişkili mortalitenin de düştüğü gösterilmiştir(137). Miura ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladığı çalışmada pirfenidon kullanan hastalarda akciğer kanseri gelişiminin daha az olduğu gösterilirken(138); pirfenidon-sisplatin kombinasyonu rejimlerin küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yeni bir tedavi rejimi olabileceği vurgulanmıştır(139). Yaptığımız çalışmada alınan antifibrotik tedavi ile mortalite ve akciğer kanseri şüphesi arasında korelasyon bulunmamıştır. Ancak örneklemin küçük olması çalışmamızı kısıtlandırmaktadır. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da nintedanib alan hastalarda pirfenidon alanlara göre malignite şüphesi oransal olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bulgularımız pirfenidon kullanımında akciğer kanserinin daha az görülebileceğini düşündürülebilir.

İPF' de en sık görülen akciğer kanseri tipi skuamöz hücreli karsinom iken ikinci sırada adenokarsinom yer almaktadır. Bizim çalışmamızda da tanısı kesinleşen tek akciğer kanseri hastasında alt tip skuamöz hücreli kanseri olarak tanı almıştır.

MUC5B genindeki T alel varlığının bal peteği paterni ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olsa dahi (140), herhangi bir korelasyon gösterilemeyen kohort çalışması da literatürde mevcuttur (112). TERT genindeki değişimler, radyolojik patern ve progresyon açısından literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda genetik değişimler ile radyolojik progresyon açısından ilişki bakılmış ancak genetik değişiklik-

radyolojik progresyon ilişkisi tespit edilememiştir. Ayrıca genetik varyantlar antifibrotik ajanlara göre radyolojik progresyon açısından incelendiğinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Antifibrotik ajanlar genetik değişiklikleri dışarda tutularak mortalite ve malignite şüphesi açısından incelendiğinde her iki antifibrotik ilaç arasında farklılık bulunamamıştır. 840 hastanın incelendiği kohort çalışmasında pirfendone ve nintedanib arasında iki yıllık mortalite açısından anlamlı fark izlenmemiştir(141). Rogliani ve arkadaşlarının yaptığı 12 aylık çalışmada da benzer şekilde her iki antifibrotik ajan arasında mortalite açısından farklılık izlenmemiştir(142). Bu bilgiler ışığında elde ettiğimiz veriler literatürle uyumlu görülmüştür.

Genetik değişikliklere bakılmaksızın her iki antifibrotik ajan radyolojik progresyon açısından değerlendirildiğinde çalışmamızda herhangi biri diğerine üstünlük sağlamamıştır. Mısır’ da yapılan bir çalışmada her iki antifibrotik ajanın fonksiyonel ve radyolojik olarak hastalığın ilerleyişini durdurduğu gösterilmekle birlikte nintedanib alan hastalarda daha iyi sonuçlar elde edildiği ancak ilacın tolerasyonunun düşük olduğu belirtilmiştir(143). Nintedanib alan hastalarda, istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemese de hastalık stabilizasyonu daha az orandadır. Örneklem sayısının artırılmasıyla hastalık stabilizasyonu yönünden her iki antifibrotik ajanın karşılaştırılması açısından daha anlamlı bilgiler edinilebileceği düşünülmektedir.

MUC5B ve TERT alt gruplarında pirfenidon ve nintedanib için pulmoner arter çapı ve alevlenme sayısı arasında ilişki incelendiğinde her iki antifibrotik ilaç için birbirine üstünlük sağlamadığı ortaya konulmuştur.

Pirfenidon ve nintedanib tedavilerinin akut alevlenme sayısının düşürdüğü bilinmektedir(144). Pirfenidonun intertisyel akciğer hastalığı olan fare popülasyonunda tek başına pulmoner hipertansiyon tedavinde etkili olduğunu gösteren çalışma ile pirfenidonun fibrozise sekonder PHT tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir(145). Nintedanib tedavisinin de fibrozise bağlı PHT tedavisinde klinik olarak iyileşme sağladığı Harari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada belirtilmiştir

(146). Literatür tarandığında MUC5B ve TERT varyantları açısından alevlenme sayısı ile ilgili verilerin yetersiz olduğu görölmüştür. Bizim çalışmamızda da her ne kadar MUC5B ve TERT varyantları arasında fark tespit edilememiş olsa da vaka sayısının artırılarak ve takip süresinin uzatılarak daha açık sonuçların elde edilebileceğı düşünölmektedir.

Mortalite ve son bir yılda geçirilen alevlenme sayısı genetik varyantlardan bağımsız olarak değeriendirildiğinde; alevlenme sayısının artması ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,001$). Akut alevlenmelerin fonksiyonel kayba neden olarak İPF hastalarında mortaliteyi artırdığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (109,147,148). Çalışmamızda da bulgularımız literatür ile uyumludur.

PHT ile mortalite arasında da ilişki bulunmuş olup hastaların tanı anından itibaren, semptomu olmasa dahi kardiyak muayene ile değeriendirilmesinin önemli olduğu düşünölmektedir. Belirli periyodlarla transtorakal ekokardiyografi ile PHT tanısı olabildiğince erken konulmalı ve zaman geçirilmeden spesifik tedavi açısından da değeriendirilmelidir.

İPF hastalarında; prognozun iyi yönde değıştirebilmesi, yeni ya da mevcut tedavi yaklaşımlarına etkisinin belirlenmesi, radyolojik progresyonun değeriendirilmesi, malignite gelişiminin öngörölmesi, yaşam süresini ve kalitesini daha iyi duruma getirebilmesi açısından İPF hastalarında genetik değışikliklerin etkisin incelendiğı daha geniş hasta sayısına sahip çalışmalar yapılması gerektiğı düşünölmektedir.

Sonuç olarak; İPF kötü prognozlu, kesin tedavisi mümkün olmayan hastalıklardan biridir. İPF genetik yatkınlığı bilinen bir durum olup, genetik değışikliklerin etkisi henüz net aydınlatılamamıştır. Ancak tespit edilen genetik mutasyonlar hastalığın prognozunu belirleyebilmektedir. Çalışmamızda olduğı gibi genetik değışikliklerin hastalık şiddeti, hastalık progresyonu üzerine etkisinin açıklanması halinde farklı tedavi stratejilerinin geliştirilebileceğı düşünölmektedir. İPF tanısı konulan 60 yaşından genç bir hastada, İPF tansı konulduktan sonra TERT geninde A alel varlığı gösterildiğı takdirde zaman geçirilmeden transplantasyon sırasına alınması, sıra

bekleyen hastalarda progresyonu yavaşlatmak ve alevlenme sayısını azaltmak için ülkemizde mevcut olan antifibrotik ilaçlardan biri başlanmalıdır. İPF tanısı alan hastalarda hem MUC5B hem TERT genotiplerine bakılmalı, gerek T alel gerekse A alel varlığında DLCO kaybının daha fazla olacağı düşünülerek, mümkün olan en kısa süre ve erken dönemde antifibrotik tedaviye başlanmalıdır.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur.

Bunlar;

- Çalışmaya alınan hasta sayısı 31 olup sınırlı sayıdadır.
- Çalışma grubumuzda yalnızca İPF hastalarından oluşmaktadır. Kontrol grubu bulunmamaktadır.
- Mortalite ile pulmoner hipertansiyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmek açısından çalışma protokolüne ekokardiyografi eklenebilirdi. Ancak çalışmamızda yalnızca YÇBT ile PAÇ ölçüldü.
- Hastaların pnömotoraks riski ya da hastanın kabul etmemesi nedeniyle malignite şüphelenilen tüm hastalarda biyopsi ile patolojik tanıları netleştirilememiştir. Malignite şüphesi olan tüm hastalarda risk göze alınarak biyopsi ile tanı kesinleştirilebilirdi. Böylece İPF-malignite ilişkisi daha net şekilde gösterilebilirdi.
- Antifibrotik almayan hasta sayısının az olması nedeniyle antifibrotik alan ve almayan hastaların tedavi yanıtını net olarak değerlendirmek mümkün olmamıştır.

Çalışmamızın üstün yönleri ise;

- Hastalar iki yıl süreyle fonksiyonel testler ve görüntüleme de dahil olmak üzere düzenli olarak altı ayda bir yapılan yüz yüze fiziki vizitlerde prospektif olarak değerlendirilmiştir.
- Ülkemizde İPF hastalarında yapılan genetik çalışmalarının sayısı az olup, daha önce bölgemizde İPF hastalarında MUC5B ve TERT varyantlarının dağılımı yalnızca Covid-19 hastalarında incelenmiştir. Ancak İPF hastalarında incelenmemiştir. Çalışmamızda İç Anadolu bölgesinde İPF hastalarında

MUC5B ve TERT mutasyonlarına bakılmıştır. Mutant alellerin bölgesel farklılığının olmadığı gösterilmesi yönünden literatüre katkı sunacaktır.

- Çalışmamızda DLCO, GAP skor ile MUC5B ve TERT varyantları arasında zamansal ilişki bulunmuş olup, kısa süreli izlemler yerine uzun süreli gözlemin daha değerli olduğu gösterilmiştir. DLCO değerinde düşüş ve GAP skorunda artışın mortalitenin ve hastalık progresyonun dolaylı göstergeleri olduğu unutulmamalıdır. Çalışmamızda bu ilişki bulunmuştur. Bulgularımız literatüre katkı sunacak güçtedir.
- Çalışmamızda tanı anında ölçülen PAÇ değerinin sağkalım üzerine etkisi ortaya konmuştur ve literatüre katkı sağlayacak güçtedir.
- Son bir yılda yaşanan alevlenme sayısı ile sağkalım arasında korelasyon izlenmiş olup sık alevlenmeler ve mortalite arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Verilerimiz literatüre katkı sağlayacak güçtedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 25'si (%80,6) erkek, altısı (%19,4) kadın olmak üzere 31 İPF hastası dahil edildi. Erkek/Kadın oranı değerlendirildiğinde yaklaşık 4/1 olarak bulundu.
2. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 68.03 idi.
3. Hastaların ortalama yaşam süresi semptom başlangıcından itibaren $34,3 \pm 15$ ay olarak bulundu.
4. Hastaların 11'i nintedanib, 18'i pirfenidon kullanmaktayken iki hasta antifibrotik ilaç kullanmıyordu.
5. TERT g.1286401C>A (rs2736100) varyant dağılımına bakıldığında; 31 İPF hastasının altısı (%19,3) CC (homozigot wild-type), 17'si (%54,8) CA (heterozigot), sekizi (%25,8) AA (homozigot mutant) genotipine sahipti. İPF TERT geni rs2736100 risk aleli olan A risk alelini taşımayan (CC) hasta grubunda bu aleli taşıyan (CA+AA) hastalar olarak karşılaştırılmaya alındı.

Risk aleli A alelini taşıyan grup (CA+AA) 25 hasta olup %80,6 oranla çoğunluğu oluşturmaktaydı.

6. MUC5B c.-3133G>T (rs35705950) varyant dağılımı açısından incelendiğinde; GG (homozigot wilde-type) genotipine sahip İPF'li hasta sayısı yedi (%22,6) iken; GT (heterozigot) genotipine sahip olgular 23(%74,2) olarak bulundu. TT (homozigot mutant) genotipe sahip yalnızca bir hasta (%3,2) bulunmaktaydı. T alel içeren toplam hasta sayısı 24 olup olguların %77,4'ü ile çoğunluğunu oluşturmaktaydı.
7. MUC5 ve TERT geni varyantları incelendiğinde cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark izlenmedi.
8. TERT geninde A risk aleli taşıyan grupta tanı daha genç yaşta konulmuştu.
9. MUC5B geninde ise varyantlar ile tanı yaşı arasında ilişki kurulamadı.
10. MUC5B ve TERT geni mutant aleller açısından değerlendirildiğinde radyolojik progresyon, malignite şüphesi ve sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
11. MUC5B ve TERT geni varyantları ile ortalama PAÇ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulamadı.
12. MUC5B ve TERT geni varyantları arasında yıllık alevlenme sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulamadı.
13. Tanı sırasında çekilen YÇBT' de ortalama PAÇ değerleri yüksek olan hastalarda sağkalım daha düşük olarak bulundu.
14. Yıllık alevlenme sayısının artması ile mortalitenin arttığı görüldü.

15. Antifibrotik ajanlar ile İPF hastalarının sağkalımı, radyolojik progresyonu ve malignite şüphesi ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.
16. MUC5B geni varyantları arasında; ortalama FVC ve ortalama FEV1 değerlerinin iki yıllık izleminde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.
17. MUC5B geni T alel varlığında iki yıllık izlemde ortalama DLCO değerlerine anlamlı düşüş izlenirken, mortalite ortalama GAP skorlarında istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi.
18. TERT geni varyantları arasında; ortalama FVC ve ortalama FEV1 değerlerinin iki yıllık izleminde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.
19. TERT geni A alel varlığında iki yıllık izlemde ortalama GAP skorlarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış gösterirken, kendi içinde ortalama DLCO değerlerinde zamanla istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi.
20. Antifibrotik ajanlar ile İPF hastalarının sağkalımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.
21. Antifibrotik ajanlar, MUC5B ve TERT mutasyonlarına göre subgruplara ayrılarak; radyolojik progresyon, malignite şüphesi ve mortalite açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.
22. Antifibrotik ajanlar, MUC5B ve TERT mutasyonlarına göre subgruplara ayrılarak değerlendirildiğinde; ortalama PAÇ ve yıllık alevlenme sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulamadı.
23. Antifibrotik ilaçlar ile İPF hastalarının iki yıllık izlemindeki ortalama FVC ve DLCO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

24. Sigara kullanımı ortalama 31.4 paket/yıl olarak bulundu. Sigara içmeye aktif devam eden hasta sayısı 11 (%35,4) iken, 13 (%41,9)'ü sigarayı terk etmiş olarak tespit edildi.
25. Yaşamını yitiren hastaların tamamının sigara içme öyküsü olup İPF tanısı konulduktan sonra sigarayı bırakmış olmaları paradoksal şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
26. İPF hastalarının 13' ünün (%41,9) USOT ihtiyacı mevcuttu.
27. İPF hastalarında komorbiditelere bakıldığında sırasıyla en fazla hipertansiyon (%58,1), KAH (%51,6) ve DM (%45,2) bulunmakta idi.

7. KAYNAKLAR

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, vd. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18-47.
2. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, vd. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J*. 2014;8(1):55-62.
3. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2014;9:157-79.
4. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(4):967-72.
5. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, vd. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
6. 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(3):496-504.
7. Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, Navaratnam V, Hubbard RB. Increasing global mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the twenty-first century. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(8):1176-85.
8. 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(5):1548-52.
9. 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*. 2016;6(1):2.
10. Heukels P, Moor CC, Von der Thüsen JH, Wijsenbeek MS, Kool M. Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment. *Respir Med*. 2019;147:79-91.
11. Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, Agarwala P, Spiegler P, Kasselmann LJ, vd. Idiopathic pulmonary fibrosis: Molecular mechanisms and potential treatment approaches. *Respir Investig*. 2020;58(5):320-35.
12. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet*. 2017;389(10082):1941-52.
13. Sack C, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: unmasking cryptogenic environmental factors. *Eur Respir J*. 2019;53(2).
14. Puttur F, Gregory LG, Lloyd CM. Airway macrophages as the guardians of tissue repair in the lung. *Immunol Cell Biol*. 2019;97(3):246-57.

15. Meyer KC, Decker CA. Role of pirfenidone in the management of pulmonary fibrosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;427-37.
16. Thannickal VJ, Toews GB, White ES, Lynch Iii JP, Martinez FJ. Mechanisms of pulmonary fibrosis. *Annu Rev Med.* 2004;55:395-417.
17. Chanda D, Otoupalova E, Smith SR, Volckaert T, De Langhe SP, Thannickal VJ. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis. *Mol Aspects Med.* 2019;65:56-69.
18. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcelli E, Biondini D, Della Casa G, vd. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):750-2.
19. Xie T, Liang J, Liu N, Huan C, Zhang Y, Liu W, vd. Transcription factor TBX4 regulates myofibroblast accumulation and lung fibrosis. *J Clin Invest.* 2016;126(8):3063-79.
20. Kropski JA, Blackwell TS. Progress in understanding and treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Med.* 2019;70:211-24.
21. Mei Q, Liu Z, Zuo H, Yang Z, Qu J. Idiopathic pulmonary fibrosis: an update on pathogenesis. *Front Pharmacol.* 2022;12:797292.
22. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res.* 2018;19:1-18.
23. Gannon P, Rickard RW. Pulmonary fibrosis associated with aluminum trihydrate (Corian) dust. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2156-7.
24. Mookherjee N, Piyadasa H, Ryu MH, Rider CF, Ezzati P, Spicer V, vd. Inhaled diesel exhaust alters the allergen-induced bronchial secretome in humans. *Eur Respir J.* 2018;51(1).
25. Fahim A, Dettmar PW, Morice AH, Hart SP. Gastroesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study. *Medicina (Mex).* 2011;47(4):28.
26. Fastrès A, Felice F, Roels E, Moermans C, Corhay JL, Bureau F, vd. The lung microbiome in idiopathic pulmonary fibrosis: a promising approach for targeted therapies. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2735.
27. Sheng G, Chen P, Wei Y, Yue H, Chu J, Zhao J, vd. Viral Infection Increases the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Meta-Analysis. *Chest.* 01 May 2020;157(5):1175-87.
28. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(1):242-8.
29. Ekström M, Gustafson T, Boman K, Nilsson K, Tornling G, Murgia N, vd. 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.
30. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, Peljto AL, Brown KK, Steele MP, vd. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet.* 2013;45(6):613-20.

31. Noth I, Zhang Y, Ma SF, Flores C, Barber M, Huang Y, vd. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(4):309-17.
32. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, Ma SF, Garcia JG, Richards TJ, vd. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Jama*. 2013;309(21):2232-9.
33. Javaheri S, Lederer DH, Pella JA, Mark GJ, Levine BW. Idiopathic pulmonary fibrosis in monozygotic twins: the importance of genetic predisposition. *Chest*. 1980;78(4):591-4.
34. Armanios MY, Chen JJL, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, vd. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2007;356(13):1317-26.
35. Bennett D, Mazzei MA, Squitieri NC, Bargagli E, Refini RM, Fossi A, vd. Familial pulmonary fibrosis: Clinical and radiological characteristics and progression analysis in different high resolution-CT patterns. *Respir Med*. 2017;126:75-83.
36. Lorenzo-Salazar JM, Ma SF, Jou J, Hou PC, Guillen-Guio B, Allen RJ, vd. Novel idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility variants revealed by deep sequencing. *ERJ Open Res*. 2019;5(2).
37. Moore C, Blumhagen RZ, Yang IV, Walts A, Powers J, Walker T, vd. 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.
38. van Moorsel CH, Ten Klooster L, van Oosterhout MF, de Jong PA, Adams H, Wouter van Es H, vd. SFTPA2 mutations in familial and sporadic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(10):1249-52.
39. Vicary GW, Vergne Y, Santiago-Cornier A, Young LR, Roman J. Pulmonary fibrosis in Hermansky-Pudlak syndrome. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(10):1839-46.
40. Snetselaar R, Van Moorsel CH, Kazemier KM, Van Der Vis JJ, Zanen P, Van Oosterhout MF, vd. Telomere length in interstitial lung diseases. *Chest*. 2015;148(4):1011-8.
41. George G, Rosas IO, Cui Y, McKane C, Hunninghake GM, Camp PC, vd. Short telomeres, telomeropathy, and subclinical extrapulmonary organ damage in patients with interstitial lung disease. *Chest*. 2015;147(6):1549-57.
42. Petrovski S, Todd JL, Durheim MT, Wang Q, Chien JW, Kelly FL, vd. An exome sequencing study to assess the role of rare genetic variation in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(1):82-93.
43. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, vd. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1503-12.
44. Allen RJ, Porte J, Braybrooke R, Flores C, Fingerlin TE, Oldham JM, vd. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(11):869-80.

45. Liang J, Zhang Y, Xie T, Liu N, Chen H, Geng Y, vd. Hyaluronan and TLR4 promote surfactant-protein-C-positive alveolar progenitor cell renewal and prevent severe pulmonary fibrosis in mice. *Nat Med.* 2016;22(11):1285-93.
46. Barros A, Oldham J, Noth I. Genetics of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med Sci.* 2019;357(5):379-83.
47. Desseyn JL, Buisine MP, Porchet N, Aubert JP, Laine A. Genomic Organization of the Human Mucin Gene MUC5B: cDNA AND GENOMIC SEQUENCES UPSTREAM OF THE LARGE CENTRAL EXON. *J Biol Chem.* 1998;273(46):30157-64.
48. Roy MG, Livraghi-Butrico A, Fletcher AA, McElwee MM, Evans SE, Boerner RM, vd. Muc5b is required for airway defence. *Nature.* 2014;505(7483):412-6.
49. Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y, Gao W, Dupuis J, Latourelle JC, vd. MUC5B promoter polymorphism and interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2192-200.
50. Evans CM, Fingerlin TE, Schwarz MI, Lynch D, Kurche J, Warg L, vd. Idiopathic pulmonary fibrosis: a genetic disease that involves mucociliary dysfunction of the peripheral airways. *Physiol Rev.* 2016;96(4):1567-91.
51. Kaur A, Mathai SK, Schwartz DA. Genetics in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis, prognosis, and treatment. *Front Med.* 2017;4:154.
52. Borie R, Crestani B, Dieude P, Nunes H, Allanore Y, Kannengiesser C, vd. The MUC5B variant is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with systemic sclerosis interstitial lung disease in the European Caucasian population. *PloS One.* 2013;8(8):e70621.
53. Stock CJ, Sato H, Fonseca C, Banya WA, Molyneaux PL, Adamali H, vd. Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis. *Thorax.* 2013;68(5):436-41.
54. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, vd. MUC5B promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2209-19.
55. Poole JC, Andrews LG, Tollefsbol TO. Activity, function, and gene regulation of the catalytic subunit of telomerase (hTERT). *Gene.* 2001;269(1-2):1-12.
56. Courtwright AM, El-Chemaly S. Telomeres in interstitial lung disease: the short and the long of it. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(2):175-81.
57. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, Chin KM, Torres F, Rosenblatt RL, vd. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(7):729-37.
58. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein ALA, Godwin JD, Raghu G, Glazer CS, vd. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PloS One.* 2010;5(5):e10680.
59. Sui B, Hu C, Jin Y. Mitochondrial metabolic failure in telomere attrition-provoked aging of bone marrow mesenchymal stem cells. *Biogerontology.* 2016;17:267-79.

60. Dessen A, Abbas AR, Cabanski C, Reeder J, Ramalingam TR, Neighbors M, vd. Analysis of protein-altering variants in telomerase genes and their association with MUC5B common variant status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a candidate gene sequencing study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(8):603-14.
61. Nie W, Zang Y, Chen J, Xiu Q. TERT rs2736100 polymorphism contributes to lung cancer risk: a meta-analysis including 49,869 cases and 73,464 controls. *Tumor Biol*. 2014;35:5569-74.
62. Wei R, Li C, Zhang M, Jones-Hall YL, Myers JL, Noth I, vd. Association between MUC5B and TERT polymorphisms and different interstitial lung disease phenotypes. *Transl Res*. 2014;163(5):494-502.
63. Snetselaar R, Van Oosterhout MF, Grutters JC, Van Moorsel CH. Telomerase reverse transcriptase polymorphism rs2736100: a balancing act between cancer and non-cancer disease, a meta-analysis. *Front Med*. 2018;5:41.
64. Mura M, Porretta MA, Bargagli E, Sergiacomi G, Zompatori M, Sverzellati N, vd. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J*. 2012;40(1):101-9.
65. Martinez FJ, Chisholm A, Collard HR, Flaherty KR, Myers J, Raghu G, vd. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):61-71.
66. Birring SS, Parker D, McKenna S, Hargadon B, Brightling CE, Pavord ID, vd. Sputum eosinophilia in idiopathic pulmonary fibrosis. *Inflamm Res*. 2005;54:51-6.
67. Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU, Pantelidis P, Nicholson AG, Colby TV, vd. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2003;22(2):239-44.
68. Scholand MB, Wolff R, Crossno PF, Sundar K, Winegar M, Whipple S, vd. Severity of cough in idiopathic pulmonary fibrosis is associated with MUC5 B genotype. *Cough*. 2014;10(1):1-6.
69. Ryerson CJ, Abbritti M, Ley B, Elicker BM, Jones KD, Collard HR. Cough predicts prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2011;16(6):969-75.
70. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *The Lancet*. 2022;400(10354):769-86.
71. Collard HR, Tino G, Noble PW, Shreve MA, Michaels M, Carlson B, vd. Patient experiences with pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2007;101(6):1350-4.
72. Benan M, Nesrin M, Oguz U, Fatma TA, Haluk T, Ozlem OK, vd. Evaluation of patients with fibrotic interstitial lung disease: Preliminary results from the turk-uip study. *Turk Thorac J*. 2021;22(2):102.
73. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline. *Thorax*. 2008;63(Suppl 5):v1-58.
74. Cottin V, Tomassetti S, Valenzuela C, Walsh SL, Antoniou KM, Bonella F, vd. Integrating clinical probability into the diagnostic approach to idiopathic pulmonary fibrosis: an international working group perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(3):247-59.

75. Guiot J, Moermans C, Henket M, Corhay JL, Louis R. Blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2017;195:273-80.
76. Ley B, Brown KK, Collard HR. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*. 2014;307(9):L681-91.
77. White ES, Xia M, Murray S, Dyal R, Flaherty CM, Flaherty KR, vd. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(10):1242-51.
78. Richards TJ, Kaminski N, Baribaud F, Flavin S, Brodmerkel C, Horowitz D, vd. Peripheral blood proteins predict mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(1):67-76.
79. Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, Sakazaki Y, Kawayama T, Fujimoto K, vd. Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1119-27.
80. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, vd. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):138-53.
81. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J, Richeldi L, Wilson KC. The 2018 diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis guidelines: surgical lung biopsy for radiological pattern of probable usual interstitial pneumonia is not mandatory. *C. 200, American journal of respiratory and critical care medicine. American Thoracic Society*; 2019. s. 1089-92.
82. Patti MG, Tedesco P, Golden J, Hays S, Hoopes C, Meneghetti A, vd. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J Gastrointest Surg*. 2005;9:1053-8.
83. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, Tanaka M, Kuraki T, Fujita M, vd. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2009;103(8):1209-15.
84. Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, Spada CA, Hayes JG, Raghu G. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2005;25(1):96-103.
85. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King Jr TE, Lynch DA, Nicholson AG, vd. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-48.
86. Vassallo R, Ryu JH. Smoking-related interstitial lung diseases. *Clin Chest Med*. 2012;33(1):165-78.
87. Society ER, Society AT. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277-304.
88. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(2):136-47.
89. Schuhmann M, Brims FJ, O'Reilly KM. Asbestos-related lung disease: an update. *Clin Pulm Med*. 2011;18(6):265-73.

90. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. Where we stand and where we need to go. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):690-9.
91. Wiertz IA, Wuyts WA, van Moorsel CH, Vorselaars AD, van Es HW, van Oosterhout MF, vd. Unfavourable outcome of glucocorticoid treatment in suspected idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2018;23(3):311-7.
92. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J*. 2017;50(4).
93. Network IPFCR. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1968-77.
94. Conte E, Gili E, Fagone E, Fruciano M, Iemmolo M, Vancheri C. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- β -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharm Sci*. 2014;58:13-9.
95. 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):1-9.
96. Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, King Jr TE, Leff JA, vd. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2014;19(5):740-7.
97. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1811-23.
98. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, vd. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1079-87.
99. Richeldi L, Du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, vd. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-82.
100. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, vd. 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):60-8.
101. Iwanami Y, Ebihara K, Nakao K, Sato N, Miyagi M, Nakamura Y, vd. Benefits of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving Antifibrotic drug treatment. *J Clin Med*. 2022;11(18):5336.
102. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, vd. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2008;13(3):394-9.
103. Blivet S, Philit F, Sab JM, Langevin B, Paret M, Guérin C, vd. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest*. 2001;120(1):209-12.
104. Kistler KD, Nalysnyk L, Rotella P, Esser D. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med*. 2014;14(1):1-12.

105. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, vd. 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):1-15.
106. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res*. 2020;21(1):1-10.
107. Ley B, Bradford WZ, Weycker D, Vittinghoff E, du Bois RM, Collard HR. Unified baseline and longitudinal mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1374-81.
108. Nathan SD, Du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, vd. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2015;109(7):914-22.
109. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, vd. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(3):265-75.
110. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, vd. A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;36(5):1067-72.
111. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, vd. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):684-91.
112. Wang H, Zhuang Y, Peng H, Cao M, Li Y, Xu Q, vd. The relationship between MUC5B promoter, TERT polymorphisms and telomere lengths with radiographic extent and survival in a Chinese IPF cohort. *Sci Rep*. 2019;9(1):15307.
113. Yılmaz GS, Toprak OB, Yıldız ŞSM, Gözet Y, Hanta İ. TERT Mutation Analysis in IPF Patients: A Pilot Cohort Study. *Turk Toraks Derg*. 2019;20:157.
114. Ödemiş A. İdiyopatik pulmoner fibrozis tanılı hastalarda MUC5B ve tert genleri varyantlarının incelenmesi. [a.yer 23 Nisan 2024]; Erişim adresi: <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/27982>
115. Yetkin NA, Kiraz A, Bol C, Tutar N. Are MUC5B and TERT mutations genetic risk factors for pulmonary fibrosis in individuals with severe COVID-19? *Tuberk Ve Toraks*. 2023;71(1):34-40.
116. Sesé L, Nunes H, Cottin V, Israel-Biet D, Crestani B, Guillot-Dudoret S, vd. Gender differences in idiopathic pulmonary fibrosis: are men and women equal? *Front Med*. 2021;8:713698.
117. Kim: Classification and natural history of the idiopathic... - Google Akademik [İnternet]. [a.yer 03 Nisan 2024]. Erişim adresi: https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Proc+Am+Thorac+Soc&title=Classification+and+natural+history+of+the+idiopathic+interstitial+pneumonias&author=DS+Kim&author=HR+Collard&author=TE+King&volume=3&issue=4&publication_year=2006&pages=285-292&pmid=16738191&

118. Myers: Beyond a consensus classification for idiopathic... - Google Akademik [İnternet]. [a.yer 03 Nisan 2024]. Erişim adresi: https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Histopathology&title=Beyond+a+consensus+classification+for+idiopathic+interstitial+pneumonias:+progress+and+controversies&author=JL+Myers&author=AL+Katzenstein&volume=54&issue=1&publication_year=2009&pages=90-103&pmid=19054158&
119. Borie R, Tabèze L, Thabut G, Nunes H, Cottin V, Marchand-Adam S, vd. Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2016;48(6):1721-31.
120. Biondini D, Cocconcelli E, Bernardinello N, Lorenzoni G, Rigobello C, Lococo S, vd. Prognostic role of MUC5B rs35705950 genotype in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) on antifibrotic treatment. *Respir Res*. Aralık 2021;22(1):98.
121. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, vd. Prognostic Implications of Physiologic and Radiographic Changes in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Eylül 2003;168(5):543-8.
122. Mathai SK. Genetic associations and lung function in IPF: unexpected answers, persistent questions. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):5-6.
123. Allen RJ, Oldham JM, Jenkins DA, Leavy OC, Guillen-Guio B, Melbourne CA, vd. Longitudinal lung function and gas transfer in individuals with idiopathic pulmonary fibrosis: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):65-73.
124. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Şubat 2011;183(4):431-40.
125. Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J, Noth I, Devine MS, Glazer CS, vd. 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):557-65.
126. Ruffenach G, Hong J, Vaillancourt M, Medzikovic L, Eghbali M. Pulmonary hypertension secondary to pulmonary fibrosis: clinical data, histopathology and molecular insights. *Respir Res*. Aralık 2020;21(1):303.
127. Bray K, Bodduluri S, Kim Y il, Sthanam V, Nath H, Bhatt SP. Idiopathic pulmonary fibrosis is more strongly associated with coronary artery disease than chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2023;211:107195.
128. Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, Shlobin OA, Ahmad S, Kiernan J, vd. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2010;104(7):1035-41.
129. Antoniou KM, Hansell DM, Rubens MB, Marten K, Desai SR, Siafakas NM, vd. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Outcome in Relation to Smoking Status. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Ocak 2008;177(2):190-4.
130. King TE, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Scoring System and Survival Model. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Ekim 2001;164(7):1171-81.

131. Tzouvelekis A, Gomatou G, Bouros E, Trigidou R, Tzilas V, Bouros D. Common pathogenic mechanisms between idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer. *Chest*. 2019;156(2):383-91.
132. Ballester B, Milara J, Cortijo J. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: mechanisms and molecular targets. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):593.
133. Hughes G, Toellner H, Morris H, Leonard C, Chaudhuri N. Real world experiences: pirfenidone and nintedanib are effective and well tolerated treatments for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Med*. 2016;5(9):78.
134. Yoshida R, Arakawa H, Kaji Y. Lung Cancer in Chronic Interstitial Pneumonia: Early Manifestation From Serial CT Observations. *Am J Roentgenol*. Temmuz 2012;199(1):85-90.
135. Wang C, Yang J. Mechanical forces: The missing link between idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer. *Eur J Cell Biol*. 2022;101(3):151234.
136. Tzouvelekis A, Karampitsakos T, Gomatou G, Bouros E, Tzilas V, Manali E, vd. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. A retrospective multicenter study in Greece. *Pulm Pharmacol Ther*. 2020;60:101880.
137. Naoi H, Suzuki Y, Mori K, Aono Y, Kono M, Hasegawa H, vd. Impact of antifibrotic therapy on lung cancer development in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2022;77(7):727-30.
138. Miura Y, Saito T, Tanaka T, Takoi H, Yatagai Y, Inomata M, vd. Reduced incidence of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone. *Respir Investig*. 2018;56(1):72-9.
139. Mediavilla-Varela M, Boateng K, Noyes D, Antonia SJ. The anti-fibrotic agent pirfenidone synergizes with cisplatin in killing tumor cells and cancer-associated fibroblasts. *BMC Cancer*. Aralık 2016;16(1):176.
140. Cocconcelli E, Bernardinello N, Giraudo C, Castelli G, Greco C, Polverosi R, vd. Radiological Assessment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Patients According to MUC5B Polymorphism. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15890.
141. Marijic P, Schwarzkopf L, Schwettmann L, Ruhnke T, Trudzinski F, Kreuter M. Pirfenidone vs. nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study. *Respir Res*. Aralık 2021;22(1):268.
142. Rogliani P, Calzetta L, Cavalli F, Matera MG, Cazzola M. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016;40:95-103.
143. Sadon AAA, Kenawy AS, Abdelsalam AH, Attia HM. Pirfenidone vs nintedanib for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: efficacy, tolerability, and adverse effects. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2020;69(3):549-59.
144. Dempsey TM, Sangaralingham LR, Yao X, Sanghavi D, Shah ND, Limper AH. Clinical Effectiveness of Antifibrotic Medications for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Temmuz 2019;200(2):168-74.

145. Poble PB, Phan C, Quatremare T, Bordenave J, Thuillet R, Cumont A, vd. Therapeutic effect of pirfenidone in the sugen/hypoxia rat model of severe pulmonary hypertension. *FASEB J*. 2018;33(3):3670-9.
146. Harari S, Elia D, Humbert M. Pulmonary hypertension in parenchymal lung diseases: any future for new therapies? *Chest*. 2018;153(1):217-23.
147. Salonen J, Purokivi M, Bloigu R, Kaarteenaho R. Prognosis and causes of death of patients with acute exacerbation of fibrosing interstitial lung diseases. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1):e000563.
148. Paterniti MO, Bi Y, Rekić D, Wang Y, Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Acute Exacerbation and Decline in Forced Vital Capacity Are Associated with Increased Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. Eylül 2017;14(9):1395-402.

EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sayın Gönüllü,

Akciğeri ve solunumu etkileyen hastalıkların genetik (kalıtsal) nedenlerini bulmak üzere yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın adı “İdiopatik Pulmoner Fibroziste Genetik Değişikler, Bu Değişiklerin Yaşam Süresi ve Hastalık Prognozu Etkisinin Değerlendirilmesi; Tek Merkezi ve Gözlemsel Çalışma” dır. Bu araştırmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Araştırmaya katılacak gönüllü sayısı 30 olarak öngörülmektedir. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım, gönüllülük esasına dayalıdır. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgür iradenizle vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Çalışma hakkında bilgi sahibi olduktan sonra; araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni; çocuğunuzda/ailenizin bir üyesinde idiyopatik pulmoner fibrozis tanısının konulmuş olmasıdır. Böyle bir analiz, ilgili genetik hastalığın nedeninin öğrenilmesinde yararlı olacaktır. Şu anda bu çalışmanın size veya çocuğunuza hemen bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi; ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışma için, kolunuzdan alacağımız 10 mL (bir yemek kaşığı) kan örneğinden genetik materyal (DNA) elde edilecektir. Başka bir müdahale yapılmayacaktır. (Ancak kan alınamadığında; biyolojik örneğin bulunabileceği yanak içinden az miktar sürüntü, bir tel saç, idrar gibi örneklerin alınması gerekebilir). Bu nedenle, bu araştırma, kan alınırken oluşabilecek riskler (iğne batmasına bağlı acı; düşük bir ihtimal de olsa, iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski; az bir ihtimalle çok kısa süreli baş dönmesi) dışında ek bir risk içermez. Zaten, olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

Diğer taraftan, genetik bilginin kullanılmasına bağlı sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Size ait genetik bilginin gizli kalması için, elimizden geleni yapacağız. Ancak hemen belirtmemiz gerekir ki; yaptığımız testler sizin veya ailenizin bir ferdinin yıllar içerisinde bu genetik hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden etkileyebilir. Sizin anormal bir gen taşıdığınızı saptadığımızda bulgularımızı herhangi bir ücret talep etmeden size bildireceğiz. Ancak böyle bir bilgiyi öğrenmeyi reddetmek, her zaman hakkınızdır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda biriyle paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır. Genetik testlerin önemli bir riski de, test sonucunda anne ya da babanın biyolojik kimliğinin saptanmasıdır. Böyle bir durumda gizlilik ilkesine bağlı kalınacaktır. Lütfen aşağıdaki kutucuklardan size uygun olanı işaretleyiniz:

☐ *Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istiyorum.* İmza:

☐ *Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istemiyorum.*

İmza:

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz; katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında olurunuzu çekme hakkına da sahipsiniz. Eğer örneğinizin imha edilmesine karar verirsiniz, bu isteğinizden önce üretilmiş her türlü veri ve yapılmış analiz ortadan kaldırılmayacak, ama daha fazla analiz yapılmayacaktır.

Sizden alınan örneklerin kullanımı, bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlıdır. Ancak, bu araştırma sırasında alınan örneklerin bir kısmı, benzer araştırmalarda kullanılmak üzere saklanabilir. Lütfen aşağıdaki seçeneklerden size en uygun olanını işaretleyiniz:

☐ *Kan ve DNA örneklerimin sadece bu çalışmada kullanılması, çalışma sonunda kalan örneklerin uygun*

şekilde yok edilmesini istiyorum. İleride yapılması planlanan çalışmalar için izin vermiyorum.

İmza:

- ☐ *Kan ve DNA örneklerimin, hastalığımla ilgili olan/olmayan, ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.*

İmza:

Bu örneklerin, başka test/amaçlar için kullanılması gerektiğinde; önce Etik Kurul onayı alınacak; onaylanan yeni araştırma için, sizden yeni bir BGOF imzalamanız istenecektir.

Gönüllünün Beyanı:

Bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler, aşağıda adı belirtilen hekim tarafından bana aktarıldı. Bu bilgilendirmelerden sonra, bu araştırmaya “gönüllü” olarak davet edildim. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu araştırmaya katılırsam, hekimle aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine büyük bir özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Doğrudan ya da dolaylı olsun araştırmanın uygulanmasından kaynaklanabilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde; her türlü tıbbi müdahalenin yapılacağı konusunda gerekli güvence de verildi (tıbbi müdahalelerle ilgili olarak, parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda ya da araştırmayla ilgili herhangi bir konuda bilgi edinebilmek için, günün 24 saatinde **Dr. Meliha Hastekkeşin’e, ()’den** ulaşabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmadım. Katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekimle olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Kendi başıma belli bir dūřünme süresi sonunda, söz konusu bu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, özgür irademle (kendi rızamla) katılmayı kabul ediyorum. Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

- Gönüllünün

- Adı / Soyadı / İmzası / Tarih:

- Açıklamaları Yapan Hekimin

- Adı / Soyadı / İmzası / Tarih:

- Gerekliyorsa Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin

- Adı / Soyadı / İmzası / Tarih:

- Gerekliyorsa Yasal Temsilcinin

- Adı / Soyadı / İmzası / Tarih:

Not: Onam formundan gönüllüye verilmek ve çalışma dosyasında kalmak amaçlarıyla iki adet alınmıştır.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlisi **Dr. Meliha HASTEKKEŞİN'** e ait '**İdiyopatik Pulmoner Fibroziste Genetik Değişikler, Bu Değişikliklerin Yaşam Süresi ve Hastalık Prognozuna Etkisinin Değerlendirilmesi**' isimli çalışma Tıpta Uzmanlık Tezi Değerlendirme Sınavında BAŞARILI olmuştur.

İş bu tutanak tarafımızca imza altına alınmıştır

Tarih:..../.../2024

JÜRİ

İmza

Başkan:.....

.....

Üye:.....

.....

Üye:.....

.....