



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİSLİ HASTALARIN
BAĞIRSAK MİKROBİYOTA PROFİLLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Kerim GÖKTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Baykal TÜLEK

KONYA, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgilerinden faydalandığım desteğini esirgemeyen, üzerimde büyük emeği olan danışman hocam Prof. Dr. Baykal TÚLEK'e değerli hocalarım Prof. Dr. Fikret KANAT, Doç. Dr. Burcu YORMAZ 'a, Doç. Dr. Dilek ERGÜN'e, Doç. Dr. Recai ERGÜN'e ve Mikrobiyoloji hocam Doç. Dr. Salih MAÇİN'e; Tezimin her aőamasında yardımını esirgemeyen eőime ve oğluma, asistan arkadaşlarıma, klinik personel ve hemőirelerine; Beni bugünlere getiren aileme ve her zorlukta yanımda olan herkese sonsuz sevgi ve teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Kerim GÖKTÜRK
KONYA 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Hastalığı'na Bakış	3
2.1.1. İPF'nin Tanımlanması	3
2.1.2. İPF'de Epidemiyolojik Durum	4
2.1.3. İPF Patogenezi ve Risk Faktörleri.....	5
2.1.4. İPF Klinik Bulguları	9
2.1.5. İPF'de Laboratuvar İncelemeleri	10
2.1.5.1. Biyobelirtece Yaklaşım	10
2.1.5.2. Solunum Fonksiyon Testin Önemi.....	12
2.1.5.3. Radyolojisi	13
2.1.5.5. Histopatolojik İncelemeleri	19
2.1.6. İPF Tanı Algoritmasına Yaklaşım	20
2.1.7. İPF ve Ayırıcı Tanıları	22
2.1.8. İPF ve Tedaviye Yaklaşım.....	24
2.2. Mikrobiyom	30
2.2.1. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Mikrobiyoma Yaklaşım	31
2.2.2. KOAH Hastasında Mikrobiyoma Yaklaşım	32
2.2.3. Astım Hastasında Mikrobiyoma Yaklaşım	33
2.2.4. Solunum Yolu Enfeksiyonunda Mikrobiyoma Yaklaşım.....	34
2.2.5. Akciğer Kanseri Mikrobiyoma Yaklaşım	35

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	37
3.1. Numuneler ve Veri Toplama	37
3.2. Çalışma Yöntem Yolağı	37
3.2.1 DNA İzolasyon İşlemi	37
3.2.2 Sekanslama/Dizileme ve Analiz İşlemine Bakış.....	39
3.2.3 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	42
3.2.4 16S Çalışma Protokol Modeli, Barkodlama ve Sekanslama Süreci	42
3.3. İstatistiksel Analiz	42
3.4. Etik Kurul Onayı	43
4. BULGULAR	44
4.1. İPF Tanılı Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Mikrobiyota Sonuçları.....	45
4.2 Antifibrotik İlaç Kullanan ve Antifibrotik İlaç Kullanmayan IPF Hastalarının Mikrobiyota Sonuçları	57
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇLAR	66
KAYNAKLAR.....	67
ÖZET.....	77
SUMMARY.....	78
EKLER.....	80

SİMGELER VE KISALTMALAR

İPF	: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalıkları
ATS/ERS	: American Thoracic Society/European Respiratory Society
DPAH	: Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları
İİP	: İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler
DİP	: Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni
BOOP	: Bronşiyolitis Obliterans Organize Pnömoni
DAD	: Yaygın Alveoler Hasar
LİP	: Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
GİP	: Giant Cell İnterstisyel Pnömoni
TNF-alfa	: Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
IL-1	: İnterlökin-1
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
TGF-beta	: Transforming Growth Factor-Beta
PDGF	: Platelet Drived Growth Factor
FGF	: Fibroblast Growth Factor
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
SPC-SPA	: Sürfaktan Proteinler C-A
MUC5B	: Mucine 5B Promotor Bölgesi
TERT	: Telomeraz Reverse Transkriptaz
TERC	: Telomeraz RNA Component
EBV	: Ebstein virusu
CMV	: Citomegalovirus
mMRC	: Modified Medical Research Council
KDH	: Kollojen Doku Hastalıkları
ECM	: Ekstraselüler Matriks

SCCA	: Squamous Cell Carcinoma Antigeni
MMP	: Metalloproteinaz
SP	: Surfaktan Protein
KL-6	: Krebs Von Den Lungen-6 Antijeni
CC16	: Club Cell Protein 16
PDGFR	: Trombosit Türevli Büyüme Faktörü Reseptörü
KPET	: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
6DYT	: 6 Dakika Yürüme Testi
TLC	: Total Akciğer Kapasitesi
FRC	: Fonksiyonel Rezidüel Volum
RV	: Rezidüel Volüm
FEV1	: Birinci Saniye Zorlu Expiratuvar Volum
FVC	: Fonksiyonel Rezidüel volüm
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon kapasitesi Ölçümü
YÇBT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
HSP	: Hipersensitivite Pnömonisi
NSİP	: Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
BDH	: Bağ Doku Hastalıkları
İMV	: İnvaziv Mekanik Ventilasyon
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
FMT	: Dışkı Mikrobiota Transplantasyonu
ROS	: Serbest Oksijen Radikalleri

TABLolar LİSTESİ

Tablo-1: İnterstisyel Akciğer Hastalıkların Sınıflaması.....	3
Tablo-2: İnterstisyel Akciğer Hastalıkları ve İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni Sınıflaması	4
Tablo-3: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi Modellemesi.....	14
Tablo-4: UİP Patolojik Sınıflama Şekli.....	19
Tablo-5: İPF Tanı Algoritmasına Yaklaşım.....	21
Tablo-6: HRCT ve Histopatolojik Değerlendirme İle Tanı Algoritması	21
Tablo-7: Yaş ve Cinsiyete Göre Ayırıcı Tanıda Bulunan Hastalıklar	23
Tablo-8: Anamnez Verilerine Göre Ayırıcı Tanıda Bulunan Hastalıklar	24
Tablo-9: Akciğer Bulgularına Göre Ayırıcı Tanıda Bulunan Hastalıklar.....	24
Tablo-10: Transplantasyon için Gereken Kriterler.....	26
Tablo-11: Kötü Prognoz Gösterge Bulguları	29
Tablo-12: Demografik Özelliklerle İPF	44
Tablo-13: İPF Tanılı Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Level-1 Mikrobiyota Sonuçları	45
Tablo-14: İPF Tanılı Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Level-2 Mikrobiyota Sonuçları	46
Tablo-15: İPF Tanılı Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Level-2 Düzey Gaita Mikrobiyom Bulgularına İlişkin Grafik.....	46
Tablo-16: İPF Tanılı Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Level-3 Mikrobiyota Sonuçları	47
Tablo-17: İPF Tanılı Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Level-4 Mikrobiyota Sonuçları	48
Tablo-18: İPF Tanılı Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Level-5 Mikrobiyota Sonuçları	51
Tablo-19: İPF Tanılı Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Level-6 Mikrobiyota Sonuçları	53
Tablo-20: Kontrol ve Hasta Grubunda Tür Çeşitliliğinin Karşılaştırılması.....	55
Tablo-21: Antifibrotik İlaç Kullanan ve Antifibrotik İlaç Kullanmayan İPF Hastaları Demografik Özellikler	57
Tablo-22: Antifibrotik İlaç Kullanan ve Antifibrotik İlaç Kullanmayan İPF Hastaları Level-2 Mikrobiyota Sonuçları	57
Tablo-23: Antifibrotik İlaç Kullanan İPF Hastaları ve Antifibrotik İlaç Kullanmayan İPF Hastaları Level-2 Düzey Gaita Mikrobiyom Bulgularına İlişkin Grafik	58
Tablo-24: Antifibrotik İlaç Kullanan ve Antifibrotik İlaç Kullanmayan İPF Hastaları Level-6 Mikrobiyota Sonuçları	58

Tablo-25: Antifibrotik İlaç Kullanan ve Antifibrotik İlaç Kullanmayan IPF Hastaları Tür Çeşitliliğinin Karşılaştırılması.....59



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil- 1: Traksiyonel Bronşektazisi/Bronşiolektazi Görseli.....	16
Şekil 2: Bal Peteği Görseli.....	17
Şekil-3: Kontrol- Hasta Gaita Mikrobiyom Grafiği Level-1 Düzeyi	45
Şekil-4: Kontrol- Hasta Gaita Mikrobiyom Grafiği Level-2 Düzeyi.....	47
Şekil 5: Kontrol- Hasta Gaita Mikrobiyom Grafiği Level-3 Düzeyi.....	48
Şekil 6: Kontrol- Hasta Gaita Mikrobiyom Grafiği Level-4 Düzeyi.....	49
Şekil 7: Kontrol- Hasta Gaita Mikrobiyom Grafiği Level-5 Düzeyi.....	52
Şekil 8: Kontrol- Hasta Gaita Mikrobiyom Grafiği Level-6 Düzeyi.....	54
Şekil-9: Kontrol- Hasta Gaita Mikrobiyom Beta Çeşitliliklerinin Karşılaştırılması .55	
Şekil-10: Antifibrotik İlaç Kullanan ve Antifibrotik İlaç Kullanmayan IPF Hastaları Gaita Mikrobiyom Bulgularının Lachnospiraceae UCG 004'ün Karşılaştırılması İlişkin Grafik	59
Şekil-11: Antifibrotik İlaç Kullanan ve Antifibrotik İlaç Kullanmayan IPF Hastaları Gaita Mikrobiyom Bulgularının Beta Çeşitliliklerinin Karşılaştırılması İlişkin Grafik	60

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF); irrevesibl özellikli, progresif seyirli, fibrozis içeren, çoğunlukla ileri yaşlarda klinik bulgular veren, kronik, akciğer tutulumlu parankimal bir hastalıktır [1, 2]. İPF'nin oluşumunda etyolojisine bakılacak olursa tek bir sebebe bağlı olarak gelişmemiştir ve etyolojisinin altında yatan sebebler bütünü; multipl genetik faktörler, çevresel maruziyetler, gastroözefageal reflü sonucuyla mikro aspiratlar, cinsiyet, sigara,yaş enfeksiyöz olaylar gibi faktörler hastalığın oluşumuna neden olmaktadır [3]. Prevelansı 6-20/100000 olmakla birlikte, bu görülme sıklığı özellikle 65 yaş üstü bireylerde artmaktadır [4].

Son zamanlarda mikrobiyom ve mikrobiyotadan sık bahsedilmektedir. Mikroorganizmaların kendi arasında, mikroorganizmayla konak arasında gelişen ilişkiler, mikrobiyom konulu araştırmalarla gün yüzüne çıkarılmaktadır. 300 gönüllü birey ile araştırılma sürecine girilen insan mikrobiyom projesi 2007 yılında başlatılmış olup, insan vücudunda saptanabilir mikroorganizmaları belirleyebilmek, insan mikrobiyomuna ait değişikliklerin hastalıklar ile ilişkisi araştırma hedefleri arasına alınmıştır. İnsan mikrobiyota çatısı; çoğunluğunu bakteriler oluşturmakla birlikte, virüs, mantar ve bazı ökaryotik mikroorganizmaları içermektedir. İnsan vücuduna ait bakteri genomu, insan genomu ile kıyaslandığında 150 kat daha büyük ve kapsamlıdır. İnsan vücuduna ait mikroorganizma miktarı da insan hücre miktarından 10 kat daha fazladır. Bu oranların bize verdiği değerlere göre; insan, %10 insan hücrelerinden ve %90 mikrobiyom hücrelerin toplam birleşimi ile oluşan holobiont (süperorganizma)'tur. İnsan mikrobiyotası dağılım olarak; büyük çoğunluğu, sindirim sistemi, cilt, genitoüriner sistem, solunum sistemi üzerine kolonize olarak dağılmıştır. Kalın bağırsaklar vücudumuzda bulunan mikroorganizmaların %70'inden fazlasını içermektedir. Mikrobiyota, hastalıkların oluşumunda ve sağlığın devamlılığında önemli role sahiptir. Mikrobiyota, biraz gözardı kalmış bir organ niteliğinde varsayılabilir. İntestinal sisteme ait mikrobiyota başta olmak üzere insan mikrobiyotası; hastalık oluşumu, sağlığın devamlılığı, bağışıklık sisteminin olgunlaşması, bağışıklık sistem gelişimini teşvik eder ve sinyal oluşumunu sağlar. Mikrobiyota adına elde edilen bilimsel veriler sayesinde hastalıklara yeni bir bakış açısı kazandırmıştır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar doğrultusunda bağırsak sistemi, ürogenital sistem, solunum sistemi mikrobiyota

yapısında meydana gelen değişikliklerin idiyopatik hastalıkların oluşum etyolojisi ve progresyon sürecinde etkili olabileceği gösterilmiştir [5]. İPF hastalığı süreç içerisinde radyolojik tutulum olarak genellikle traksiyon bronşektaziler, retiküler dansite artımı, bal peteği şeklinde görünümler oluşturabilmekte ve bu oluşumlar olağan interstisyel pnömoni (UIP) paterni altında toplanmaktadır [6].

Biz bu çalışmamızda göğüs hastalıkları kliniğinde İPF tanısı almış bir grup hastanın intestinal mikrobiyota profillerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmayı amaçladık. Ayrıca İPF tanısı aldıktan sonra antifibrotik ilaç kullanan ve antifibrotik ilaç kullanmayan hastaların sağlıklı kontrollerle mikrobiyota profillerini karşılaştırmayı amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Hastalığı'na Bakış

2.1.1. İPF'nin Tanımlanması

İPF; progresif fibrozisle karakterize olan, çoğunlukla yaşlı bireylerde izlenen, kötü prognoza sahip, akciğer parankim tutulumlu kronik bir hastalıktır. Etyolojik açıdan sebebi tam bilinmemekle birlikte mortal seyri yüksek ve geri dönüşümsüzdür. Histopatolojik veya radyolojik olarak bakıldığında olağan interstisyel pnömoni paterni izlenilmektedir [1, 7, 8].

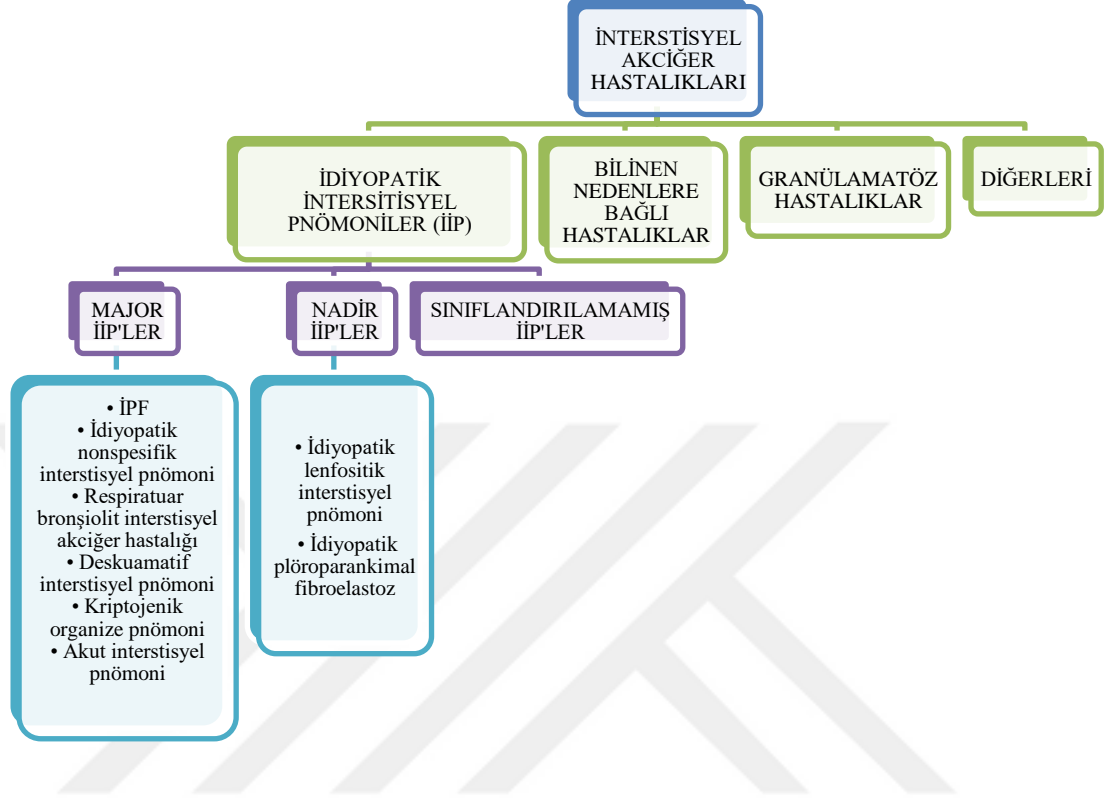
İnterstisyel akciğer hastalıklarının (İAH), yüzden fazla alt çeşiti mevcuttur. American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) uzlaşısı raporuna göre diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) olarak da adlandırılan bu hastalık grubunun önemli bir rehberidir ve bu rehberde DPAH 4 gruba ayrılmıştır (Tablo-1) [6].

Tablo 1: İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Sınıflaması

1.	Nedeni Bilinen İAH (İlaç, Kollajen Doku Hastalıkları, Çevresel Maruziyet Vb.)
2.	İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler
3.	Granümatöz İAH (Sarkoidoz, Hipersensitivite Pnömonisi Vb.)
4.	Diğer İAH

2013 yılında güncel İİP sınıflaması yayınlanmış olup üç ana başlık altında birleştirilmiştir (Tablo-2) [6, 9]. İPF; idiyopatik interstisyel pnömoni (İİP)'nin majör alt sınıfında yer almaktadır. 1969 yılında Liebow ve Carrington'nın yaptığı ilk sınıflamada; İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni (İİP) altında; usual/olağan interstisyel pnömoni (UİP), bronşiyolit obliterans organize pnömoni (BOOP), yaygın/diffüz alveoler hasar (DAD), deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) ve giant/dev cell interstisyel pnömoni (GİP) şeklinde sınıflandırılmıştır [10].

Tablo-2: İnterstisyel Akciğer Hastalıkları ve İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni Sınıflaması



2.1.2. İPF'de Epidemiyolojik Durum

İPF için yapılmış olan epidemiyolojik araştırmaların sonuçları farklı ülkelerden alınan neticeler doğrultusunda hastalığa ait insidans ve prevalans değerlerinde farklılıklar olduğu bildirilmektedir. ATS/ERS uzlaşısı raporuna bakıldığında prevalans değerinin 6-20/100000 olduğu ve özellikle 65 yaş üzeri bireylerde arttığı gösterilmiştir. Hastalık çoğunlukla 60-70 yaş civarı görülmekle birlikte, 50 yaş altında ise hastalık görülmesi nadirdir [4].

Hutchinson ve arkadaşlarının yaptığı araştırma neticesinde, hastalık insidansı 0.48-11.7/100.000 civarında olduğu belirtilmektedir [11]. Ülkemizde hastalık insidans değerinin saptanması için yapılmış olan bir araştırmaya; 19 il ve 31 merkez katılarak, 2245 DPAH tanılı hasta dahil edilmiştir. Genel popülasyona bakıldığında DPAH insidansı 25,8/100000 olarak saptanmıştır. Vakaların %23,7'si idiopatik interstisyel pnömoni olarak sınıflandırılırken, İPF vaka oranı ise %19,9 olduğu gösterilmiştir. İAH gruplaması altında sarkoidoz hastalığından sonra ikinci olarak İPF hastalığının görüldüğü ve insidansının 4.6/100000 olarak izlendiği

belirtilmiştir. 50 yaş üzeri erkek bireylerde en sık izlenen interstisyel akciğer hastalığı; İPF olduğu gösterilmiştir. Belirtilen insidans aralıkları geniş olmakla birlikte, popülasyonlar arasında görülen farklı değerlerin en büyük nedenleri arasında; yapılan çalışma sayı azlığı ve de yapılan çalışmalarda kullanılan metotların farklı niteliklerde olmasına bağlanılmaktadır. İnsidansın bulunmasına yönelik karşılaşılan zorluklardan bir diğeri, 2002 yılında tanı kriterlerinin değişmesine bağlı olarak güncel rehberde uygunluk değerlerinde farklılıkların olmasıdır. 2002 yılı sonrasında yapılan çalışmaların epidemiyolojik veri neticeleri daha anlamlı kabul edilmektedir [12]. Yapılan diğeri bir çalışmanın neticesinde ise dünya geneline bakıldığında hastalık insidansının kadınlarda tahmini değeri 7.4/100.000 ve erkeklerde tahmini değeri 10.7/100.000 olduğu belirtilmektedir [13].

2.1.3. İPF Patogenezi ve Risk Faktörleri

İPF hastalığının gelişim etyolojisine bakıldığında net olarak anlaşılammakla birlikte, hastalığın gelişmesine neden olabilecek olası risk faktörleri belirtilmiştir. Önceleri İPF'nin hastalık sürecinde fibrozise ilerleyen ve kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu bilinmekteydi. Sonraki süreç gösterdi ki antiinflamatuvar tedavi ile sonuçlarda ciddi bir iyileşme olmadığı gösterildi. Son çalışmalara göre İPF'nin etyolojisine bakıldığında multipl genetik faktörler, çevresel maruziyetler, gastro-özefageal reflüye bağlı gelişen mikro aspiratlar, cinsiyet, sigara, yaş, enfeksiyöz durumlara bağlı oluşabileceği gösterilmiştir [14].

Fibroblastların başta olduğu hücresel göçte, diğeri hücrelerin katılımlarıyla da mevcut olan doku zedelenmesinin artışına sebebiyet verir. Endotel, inflamatuvar ve epitel hücrelerden salgılanan transforming growth factor-Beta (TGF-beta), fibroblast growth factor (FGF), platelet drived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) gibi profibrojenler ile fibroblast sayısında artış sağlanır. Fibroblast yüzeyinde bulunan reseptör değişim sonucunda miyofibroblasta dönüşüm ve kollajen sentezi uyarılır. Sentez ve yıkım arasında bulunan dengenin bozulmasına bağlı, fazladan ve düzensiz depolanmalar oluşmaktadır. Bu birikimlerin sonucunda gaz alışverişinde ve kapiller yüzeyde anormal değişimler gelişmekte ve bu süreçte irreversible olan son dönem bal peteği gelişmesine neden olmaktadır [15, 16]. Çevresel ve genetik faktörlerin oluşturduğu etki sonucunda alveollerin epitel doku ve bazal membranında oluşan hasarlar, o bölgede hücre aktivasyonunu artırır ve tümör

nekroz faktör-alfa (TNF-alfa), monosit kemoatraktiv protein-1 (MCP-1), interlökin-1 (IL-1) gibi kemokinlerin ve sitokinlerin salınımını artırır [15, 17].

Ailesel ve rastlantısal İPF'yi tanımlarken kullanılan kriter eşikleri ayırdır; klinik ve histolojik açıdan ayırt edilememektedir, ailesel olanlar erken yaşta gelişebilmektedir ve farklı gen paternleri vardır [18-24]. Ailesel İPF, hastaların %5'den daha azdır [25]. İPF'nin rastlantısal ve ailesel olarak iki çeşit sınıflaması vardır. İkisinin de gelişim sürecinde çevre ve genetik etkin rol almaktadır. Rastlantısal olanda çevre etkisi, ailesel olanda ise genetiğin etkisi ön planda izlenmektedir [26]. Ailesel İPF olanlarda, sürfaktan proteinler C-A (SPC – SPA), telomeraz reverse transkriptaz (TERT) mucine 5B promotor bölgesi (MUC5B), telomeraz RNA component (TERC) mutasyonları izlenilmektedir. Bu mutasyonlar rastlantısal İPF olanlarda da gösterilmesi üzerine genetik zemin kaynaklı olabileceği düşünülmektedir [27, 28].

Tütün ürünü kullanımı ailesel ve rastlantısal İPF olan hastalarda önemli risk faktörüdür ve hastaların 2/3'ünde sigara kullanım öyküsü mevcuttur [29]. Sigara dumanı sonrası alveol epiteli üzerinde profibrotik salınımın ve TGF-beta artışı izlenilmiştir [30]. 20 paket/yıl üzerinde sigara kullanım öyküsü olanlarda kuvvetli ilişki olduğu gösterilmiştir [29, 31-35]. Fare üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada benzer bulgular olduğu gösterilmiştir. Bleomisin verilerek sigara dumanı maruziyetine bırakılanlarda; sadece bleomisin verilenlere göre, fibroblast sayısında artış ve fibrozis oluşan alanlarda da önemli düzeyde artış izlenilmiştir [36]. Ülkemizde bakılan UIP kayıt çalışma sonuçlarına göre sigara kullanım oranı %79,8 olduğu gösterilmiştir [37]. Yapılan başka bir çalışmada ise, kendisinin sigara kullanımı ve annesinin sigara kullanımı ile İPF arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu izlenilmiştir. Paket-yıl sigara kullanımıyla İPF arasında doz-yanıt ilişkisinin olduğu gösterilmiştir [38].

Yaşın artması ile akciğer parankim yenilenmesi veya apoptozis özelliğinde azalma olması nedeni ile hastalık prevalansında artış olmaktadır. Özellikle <40 yaş olan bireylerde hastalık daha nadir izlenirken, >70 yaş üzeri olan bireylerde görülme oranında artış olmaktadır [4, 16].

Yapılan diğer çalışmalarda İPF ataklarıyla reflü arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir [39]. Reflü oluşumuna bağlı gelişen kronik maruziyetli mikro aspiratların akciğer parankiminde fibrozise yol açabileceği düşünülerek bu konuyla

ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır. İPF tanılı hastalarda %87 civarında reflü izlenilmiştir. Hastaların %47'si semptomatik olarak izlenilmiş fakat hastalığın şiddeti ile prognoz arasında korelasyon izlenilmemiştir [40].

Bir otopsi çalışmasında çevresel toz maruziyeti ile İPF arasındaki ilişkiyi destekler nitelikte olduğu ve hastaların lenf nodlarında inorganik partikül sayısında artış olduğu da izlenilmiştir [41]. Farklı çevresel maruziyetlerin hastalık gelişim sürecini etkileyebileceği belirtilmiştir. Çiftçi, kuş besiciliği, kuaför, taş kesimi, parlatma, kumlama, odun tozu, hayvancılık, tekstil tozları maruziyeti olanlarda İPF daha sık gözlenilmektedir [32, 42]. Mesleki toz maruziyeti olanların İPF seyrinde prognozu etkilediği belirtilmiştir. Kore'de yapılan bir çalışmada, İPF tanılı 1311 hasta üzerinde Lee ve arkadaşlarının yaptığı anket çalışmasında, toz maruziyeti olan işçilerin, toz maruziyeti olmayanlara göre daha erken başlangıçlı olduğu, daha uzun semptom süresi ve daha yüksek mortaliteye sahip oldukları gösterilmiştir. Akciğer mikrobiyom dengesinin bozulması sonucunda progresyon ve atak sıklığında artış söz konusu olmakla birlikte bu yaklaşım ön planda vurgulanmaktadır [43]. Akciğer mikrobiyomuna ait değişimlerin hastalık üzerinde neden mi yoksa sonuç mu olduğu tam olarak anlaşılammıştır. Değişime uğramış mikrobiyom, İPF patogenezinin seyrinde farklı seviyelerinde rol alabilir. Enfeksiyona sebep olan etkenler alveol yüzeyinde hasara neden olabilir ve apoptozisi başlatabilir. Bu potansiyeller İPF gelişimini başlatır [44]. Fibrozis boyutunun bakteri toplulukları ile ilişkili olduğuna dair anlamlı bir veri mevcut değildir. Akciğer mikrobiyota konulu ilk çalışma, İPF'li 5 olgu alınarak heterojen bir İAH grubunda 16S rRNA gen dizilimine bakılarak yapılmıştır. Az sayıda örnek ve tek merkez olarak yönetilen bu çalışma; İAH hastalarında solunum sisteminde bulunan bakteriyel DNA'nın mevcudiyetini gösterir ilk çalışmaydı. Bu çalışmada İAH olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında mikrobiyom açısından anlamlı bir fark saptanmadı [45]. MUC5B rs35705950 polimorfizminin mutant T alel varyantı, bağışıklık sistemi üzerindeki etkisiyle enfeksiyöz süreci ve disbiyozisi kolaylaştırabilir [46].

Molyneaux ve arkadaşları da yaptıkları çalışmayla akciğer mikrobiyotasının İPF patogenezi üzerindeki rolünü aydınlatmak amacıyla bu çalışmayı yapmışlardır. İPF tanılı 65 hasta, 27 sağlıklı kontrol ve 17 KOAH hastası dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu ve KOAH hastalarına göre bakıldığında, İPF tanılı hastalarda akciğer mikrobiyotasında bulunan bakteri düzeyinde iki kat artış izlenilmiştir. Tanı anında

artmış bakteri düzeyi İPF'nin prognozunun daha hızlı ilerlemesine ve mortalite üzerinde risk artışıyla ilişkisi gösterilmiştir. İPF tanılı hastalarda Veillonella,, Streptococcus, Neisseria, Haemophilus düzeyinde artış izlenilirken bazı türlerde ise azalma gözlenildi. Bu verilere dayanarak, spesifik bakteri popülasyonlarının değil, bakteri miktarındaki artışın hastalığın progresyonu ve mortalite riskiyle ilişkisinin daha kuvvetli olduğu neticesine varılmıştır [47].

İPF tanılı hastaların alveol epitelinde epstein-barr virüs (EBV) ye ait protein ve DNA yapısı saptanmıştır. EBV, respiratuar bozukluğa ve solunumsal atak oluşturması nedeniyle İPF'nin klinik seyrinde kötü prognoz oluşturmaktadır [48]. İPF hastalığının oluşum sürecinde, progresif seyrinde herpes virüsün kofaktör olabileceğine dair veriler bulunmaktadır. İPF tanılı hastaların akciğer parankiminde herpes virüs oranı %30-100 olduğu gösterilmiştir [49]. Diğer bir çalışmada ise, İPF ve kontrol grup üzerinde akciğer parankiminde herpes virüs araştırılmış ve İPF'li olanların tamamına yakınında herpes virüs varlığı saptanmışken; kontrol grubunda ise 1/3'ünde virüs izlenilmiştir [17]. Farklı bir çalışmanın sonuçlarında ise diğer çalışmaların tersine veriler elde edilmiştir. Zamo ve arkadaşları'nın yaptığı bu çalışmada EBV ve HHV-8'in patogeneze rol almadığını gösterir veriler sergilenmiştir [50]. Bazı hasta grubunda ise sitomegalavirüs (CMV)'e karşı yüksek antikor üretimi gösteren çalışmalar bulunmaktadır [51].

Mikrobiyom ile inflamasyon ve fibrozis arasında bulunan ilişkiyi araştıran çalışmalar, alt solunum sistemi mikrobiyomun alveol yüzeyinde inflamasyon ve fibrogenezis üzerindeki rolünü göstermiştir [43, 52]. İPF tanılı 68 hasta ile yapılan çalışmada ise, Huang ve arkadaşları mikrobiyomun etkileşimini, konak bağışıklık yanıtını, hastalık progresyonunu, fibroblast fonksiyonunu, lökosit fenotipleri ile arasında olan ilişkiyi değerlendirdi. Staphylococcus, Prevotella artışı konakçı immün yanıtı ile negatif koreledir. Bu veriler, bağışıklık yanıtının İPF hastalarında anormal olduğunu destekler niteliktedir. Konak-mikrobiyom arasındaki değişime bağlı olarak fibroblast miktarının artışı ve sağkalımın azaldığını gösteren öncü çalışmalardandı [53].

Takahashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise akciğer mikrobiyota denge bozukluğunun İPF seyrinde önemli rol aldığını vurgulamışlardır [54]. Streptococcaceae, Veillonellaceae, Prevotellaceae ailesi miktarındaki artışın

ve Proteobacteria filumda izlenen azalmanın hastalığın prognozu ile korele olarak bulundu. Bu yapılan çalışmada kontrol grubu mevcut olmaması, retrospektif yapılması ve örneklem boyutunun küçük olması bu çalışmanın kısıtlılıklarındandır [54].

Mikrobiyolojik etkenlerin hastalığın başlangıç, progresyon ve seyrinde etkili olduğu düşünülmele birlikte veri eksiklikleri devam etmektedir, yeni çalışmaların sayısının artırılmasınave yeni verilere ihtiyaç vardır.

2.1.4. İPF Klinik Bulguları

İPF hastalığının klinik, semptom, bulguları yavaş seyirli oluşmaktadır. Akciğer parankiminde ciddi değişiklikler yapmadan çoğunlukla hastalık saptanamaz. İPF’de izlenen en sık bulgular; nefeste daralma, kuru öksürük, bilateral alt zonlarda velcro ral ve çomak parmak izlenmektedir.

Hastalarda en yaygın yakınmalardan biri eforla gelişen nefes darlığıdır. 50 yaş üzeri eforla gelişen nefes darlığında ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Klinikte gelişen nefes darlığı progresif seyirlidir ve tanı anından 6 ay öncesinde dahi mevcuttur. Eforla gelişen nefes darlığı zamanla istirahat halinde de izlenir olur. Sedanter yaşayan bireylerde klinik farkındalık ileri akciğer fonksiyon kaybından sonra fark edilebilir. Ani gelişimli nefes darlığı ile ilk kez teşhis alabilirler [55]. Hastalığın progresyon ve mortalitesinde nefes darlığı çok önemli rol oynar [56]. Nefes darlığına bağlı depresyon eşlik edebilir [57]. İPF’de mMRC (Modified Medical Research Council) skorunun hastalığın progresyon monitörizasyonu ve survey belirlemede bağımsız bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. mMRC sonucunda 0-3 puandan 4-5 puana artış olanlarda mortalitede de artış olacağı bildirilmiştir [58]. Semptomatik klinik ile ilk başvuru arası süre 18 ayı bulabilmektedir [59].

Öksürük kuru vasıflı ve egzersiz ile artış sergiler ve gündüzleri daha fazladır [60]. Genellikle öksürük ilk saptanan bulgudur ve hastaların %70-85’inde gözlenir [61]. Öksürük çıkış mekanizması periferik reseptörlerin mekanik ve kimyasal olarak uyarılması ile olur. Mekanik reseptörün uyarımı, fibrozisin etkisiyle oluşan yapısal distorsiyon ile ilişkilidir. Kimyasal reseptörün uyarımı ise inflamasyon sonucuyla oluşmaktadır. İPF’nin balgam ve BAL sıvısında eozinofil ve inflamatuvar belirteçlerinde yükseklik vardır [62, 63]. İPF öksürüğü genellikle tedaviye dirençlidir, birçok hastada yaşam kalitesini kötü etkiler. Öksürük, progresyonda

bağımsız bir belirteçtir. Mortalite ve transplantasyon açısından ön görü sağlar [64]. Havayolunda mukus üretimi ve temizlenme işlemi de öksürük oluşumunu tetikleyen bir diğer faktördür. MUC5B gen poliformizminde izlenen değişiklikler, İPF patogenezi ve öksürük şiddetinde artış ile bağlantılıdır [65].

Bilateral akciğer bazalinde fibrotik değişikliklere bağlı gelişen ‘velcro ral’ mevcuttur. UİP Kayıt Çalışması’na göre İPF hastalarının %92,2 oranında velcro ral duyulduğu belirtilmiştir. Semptom ortaya çıkmasa dahi duyulabileceği gibi tüm inspiyum süresince bilateral akciğerin tüm alanlarında duyulabilmektedir. Kronik hipoksemiye bağlı çomak parmak gelişebilmektedir. Çomak parmak sıklığı %30-60 civarındadır [55, 66, 67]. Kliniğin prognozuyla birlikte siyanoz, takipne, batında asit, alt ekstremitelerde ve karında ödem, senkop gibi kor pulmonale bulguları da eşlik edebilmektedir [68]. Hastalık seyrinde sistemik tutulum çok beklenilmemektedir. Eğer klinikte ek olarak ateş, göğüste ağrı, balgam, yorgunluk, kiloda azalma gibi sistemik şikayetler mevcutsa kollajen doku hastalıkları (KDH), ilaç reaksiyonu, hipersensitivite pnömoni, ilaç reaksiyonu ayırıcı tanıda yer almalıdır [69-71].

2.1.5. İPF’de Laboratuvar İncelemeleri

2.1.5.1. Biyobelirtece Yaklaşım

İPF tanı ve prognozunda çok sayıda morfolojik ve moleküler özellikte biyobelirteç ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Morfolojik biyobelirtece örnek olarak, fibroblastik odak sayısında artış mortalite ile ilişkilidir [56].

Epitelde unstabiliteyi gösteren az miktarda doku belirteci bulunmuştur. Neoplastik ve metaplastik proliferasyonda etkili K-ras, p53 mutasyonları, guanin nitrasyonu, squamous cell carcinoma antijeni (SCCA)’nin aşırı üretimi bunlara örnektir [72, 73]. Periostin, ekstraselüler matriks (ECM) birikimini, mezenkimal çoğalımı, parankim fibrozis oluşumunu sağlayan bir ECM proteindir. Serum ve akciğer dokusunda yüksek oranda tespit edilmiştir [74]. Periostin, akciğer parankiminde aktif fibrozis, fibroblastik odak, subepitelyal, subendotelyal alanda bulunmaktadır. 48. hafta plazma seviyesi progresyon ön görüşünde önemli yer alır [75].

Progresyon sırasında oluşan anormal matriksin temel bileşenleri kollajen I, III, IV’dür. Erken dönem İPF’de kollajen III baskın iken, ileri dönem baskın olan kollajen tip I’dır [76]. Erken dönemde kollajen, elastik liflerin sayısında metalloproteinaz (MMP) ve elastazlar ile azaltım yapılır. MMP’ler, ECM’nin

degradasyon ve remodellinginde önemli rol alır; büyüme faktörü, sitokin, kemokin, hücre yüzey reseptör oluşumuna katkıda bulunur. Apoptozis, migrasyon, proliferasyon, anjiogenez gibi süreçleri yapılandırır [77]. Elastinde izlenen değişiklikler erken ve geç fazda farklı ECM remodellinge dönüşür [78]. Sürfaktan protein-A (SP-A), Krebs vonden Lungen-6 antijeni (KL-6), MMP7' nin yüksek serum düzeyinde olması kısa survey göstergesidir [79]. Serumda (MMP1, 2, 7) ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında (MMP3, 8, 9) sentezinde artış izlenilmiştir [80]. Yeni yapılan bir çalışmanın sonucuna göre, MMP-7, sürfaktan protein D (SP-D), osteopontin İPF dışı İAH'yi ayırt etmede oldukça duyarlıdır. Cerrahi olarak akciğer biyopsisi yapılamayan, HRCT'si tanısal düzeyde olmayan hastalarda tanıya yol gösterici olacağı bildirilmiştir [81]. MMP-7 prognozu gösteren bir belirteç olarak; FVC, DLCO ile korele olup yaşam surveyi ile ilişkilidir [82]. İPF tanılı 65 hasta, bakteriyel pnömoni takipli 31 hasta, 101 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmada; İPF tanılı hastalarda serum MMP-7, KL-6, SP-D değerlerinin diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlenilmiştir ve MMP-7, KL-6'nın yüksek değeri kötü prognoz ile ilişkili olup bağımsız prediktör oldukları belirtilmiştir. Bu iki belirteç survey üzerinde iyi bir ön görü sağlar [83]. Başka bir çalışmada ise, bir yıllık takibin sonunda KL-6 seviyesinde artış olanlarda FVC azalması belirgin izlenilmiş olup buna dayanarak KL-6'nın seri takibi prognozu daha iyi gösterebileceği belirtilmiştir [84].

Başka bir belirteç ise, club cell protein-16 (CC-16)'dır. CC-16 siliyasız solunum epitel hücrelerinden üretilen antiinflamatuvar özellikte proteindir. Ayrıca apoptozisi başlatabilmektedir. Serum ve BAL sıvısında CC-16 düzeyinin kollajen doku hastalığı ile kronik hipersensitivite pnömönisi olanlara göre belirgin yüksek olduğu bildirilmiştir [85].

PROFILE çalışmasında ise, MMP'nin ürettiği protein fragmanlarının (6 adet neoepitop; BGM, C1M, C3M, C3A, C6M, CRPM) serumda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu protein fragmanlarının yüksek seyretmesi progresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [86].

İPF hastaların BAL sıvısında VEGF düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir [87]. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) fibrotik yapılanmada önemli rol alır ve mezenkimal hücre göç ve çoğalmasını düzenler. Plazma VEGF düzeyi HRCT'de fibrozis artışı ile ilişkili olup, plazma VEGF düzeyi progresif hastalarda

(FVC' de 6.ay sonu \geq %10 azalma), progresif olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir [88]. Başka bir çalışmada ise, VEGF'nin fibrotik lezyonlarda düşük, kapiller endotel hücresi, alveol tip II epitel hücresinde artmış olduğu belirtilmiştir [89]. Buna karşılık, rat modelinde ise VEGF'nin fibrotik lezyonlarda izlenmediği fakat epitelyal ve endotel hücrelerinde mevcut olduğu gösterilmiştir [90].

İPF'de biyobelirteçlerin rutin kullanımı önerilmemektedir. Çalışmaların çoğunda az sayıda hasta dahil edilmiştir. Rutin kullanım için daha fazla sayıda çalışma yapılması gerekmektedir. Klinik kullanımın ön koşulu; geniş, iyi tanımlanmış fenotipler ile klinik ve moleküler takibin kolay yapılabilir olmasıdır.

2.1.5.2. Solunum Fonksiyon Testin Önemi

Hastanın fonksiyonu değerlendirilirken solunum fonksiyon testi önemli rol almaktadır. Tanı, prognoz, tedavi planı, tedavi yanıt değerlendiriminde difüzyon testi, solunum fonksiyon testi, kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), altı dakika yürüme testi (6DYT) kullanılmaktadır.

İPF'de parankimin destrüksiyonu akciğer kapasitesinde azalmaya neden olmaktadır [91]. Akım-volüm halkası beklenen boyutundan daha küçüktür. Erken dönemde solunum fonksiyon testi normal olabilir. Eşlik eden havayolu hastalığı mevcutsa obstrüktif patern de izlenebilir. Akım-volüm halkasında genellikle küçülme izlenir [92].

Solunum fonksiyon testinde restriktif tip bozukluğa yol açmaktadır. Fibrozis ile inflamasyona bağlı gelişen, kapiller ve alveol duvarında oluşan destrüksiyon sonucu gaz alışverişinde bozulma gerçekleşir. Erken evrede difüzyon kapasitesinde izlenen azalma ilk bulgu olarak oluşabilmektedir. Total akciğer kapasitesi (TLC), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), rezidüel volüm (RV) diğer bozulmuş parametrelerdir. Birinci saniyede çıkarılan forced ekspiratuar volüm (FEV1), forced vital kapasite (FVC)'de akım hızında azalma izlenirken FEV1/FVC oranı korunur ya da artar [91]. Takip ve tedavide FVC ve DLCO kullanımı önerilmektedir. Prognozu gösterebilmesi için yapılan çalışmalarda, FVC ve DLCO düzeyinin %60'dan az olması, FVC değerinde %10 ve üzeri kayıp olması, DLCO düzeyinin beklenenden %45 daha az olması veya bir yıl içerisinde %20 üzerinde kaybın olması kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir [93, 94].

Alveolar-kapiller gaz değişiminde en erken bozulan parametre karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO)'dur ve bu değerde azalma izlenir. Akciğer hacim ve diffüzyonda azalma nedeniyle DLCO/VA (1 litre akciğer alanına düşen difüzyon kapasitesi) oranı değişmemektedir. Bu bulgu İAH'nın obstruktif patern ayırımında kullanılabilir. Ek olarak akciğer hacimi azalmış ve diffüzyonu normal olanlarda, akciğer dışı restriktif hastalıkları ayırıcı tansında da yol gösteririr [95].

Altı dakika yürüme testi; değerlendirmesi kolay, tekrarlanabilir, güvenilir bir testtir ve mortalitede önemli bir göstergedir. 6DYT'nin 250 metreden azolması veya 6 ay içerisinde 50 metre üzerinde artış olması, test sürecinde sO₂ 'nin %88 ve altında seyretmesi kötü prognoz göstergelerindedir [96].

Kardiyopulmoner egzersiz testinde, egzersiz sırasında VO₂max (pik oksijen alımı), VEmax (pik dakika ventilasyonu), solunum rezerv değerleri azalır. VEmax/MVV (pik dakika ventilasyon/maksimum istemli ventilasyon oran değeri) ile VE/VCO₂ (dakika ventilasyon /karbondioksit atılım oran değeri) artış gösterir. Ventilasyondaki azalma ile VD/VT (ölü boşluk solunumu- fizyolojik ölü boşluk/tidal volüm oranı) artış gösterir. Egzersiz sırasında VT'de çok artış yapılamaz, ventilasyon artışın sağlanması solunum hız sayısındaki artım ile sağlanır. Solunum sayısı 60 /dak üzerine çıkabilir. Bozulmuş ventilasyon/perfüzyon oranına bağlı olarak P(a-ET) CO₂ (alveoler karbondioksit – end tidal karbondioksit basınç farkı) ve P(A-a) O₂ (alveolo arteryel oksijen gradient farkı) artış izlenir. Oksijen taşınmasında oluşan bozulmaya bağlı olarak laktik asidoz düzeyinde artış izlenir. Oksijen tüketimi-iş yükü oranında ise azalma olur [97].

2.1.5.3. Radyolojisi

Radyolojik açıdan posterior-anterior (PA) akciğer grafiesi ilk tercih edilen görüntülemedir. Radyolojik tutulum olarak bilateral bazal ve periferleri retiküler dansite artımı, bal peteği görünümü ve alt loblarda hacim kaybı şeklinde tutabilir. Erken evrede PA grafiesi normal saptanabilir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) tanı ve ayırıcı tanı da yardımcı olur. İleri evrede traksiyonel bronşektazili retiküler dansite artımı, bal peteği görünümü ile olağan interstisyel pnömoni (UİP) paternini sergilemektedir. Traksiyonel bronşektazi eşlik etmesi dahi bal peteği görünümü kesin UİP tanısı için gerekli bulgudur. Bilateral subplevral alanda alt lobların tutulumunun belirgin olması tanıda yol gösterir [4, 6].

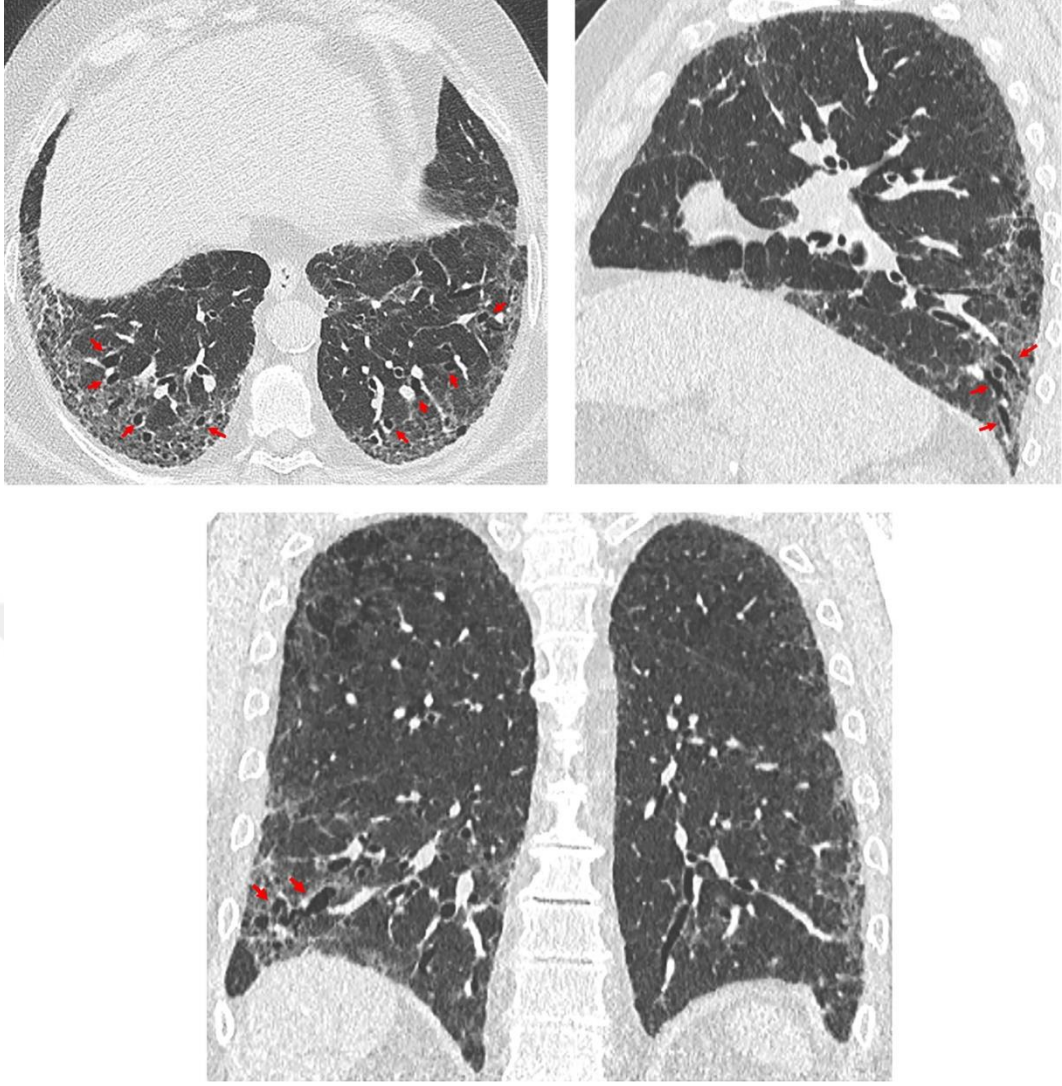
Akciğer fibrozisi, traksiyon bronşektazisi (Şekil 1) ve/veya bal peteği görünümü (Şekil 2) mevcutsa tanıda güven konur. Bal peteği, paraseptal amfizem ve fibrozis içerikli hava boşluğundan ayırt edilmelidir. Bilgisayarlı tomografide izlenen bal peteği görünümü, traksiyon bronşektazinin yakından ilişkilidir ve bal peteği oluşurken, fibrotik alveoler septada kollaps ve terminal hava yolu dilatasyonu ile gelişen bronşioler kistlere tekabül dönüşür [98, 99]. Kistik yapılar, lobüler alanda takip edilebilen bu yapılar birbirleriyle ve bronş ağacı ile devamlılık içindedir [100]. Bal peteği kisti, alveolar septal fibroze bağlı gelişen periferik hava yolu dilatasyonu ve traksiyonel bronşiyolektaziden oluşmaktadır [101]. Yeniden yapılanma sürecinde, traksiyonel bronşektaziden bal peteği geçişine kadar bir süreklilik hali görünür gibi olsa da bu süreç yanıltıcı olabilir [102]. UIP'ye ait en iyi HRCT bulgusu bal peteği görünümü olurken histolojik olarak en iyi bronşiyolektazi olarak izlenir [103]. 2022'de yayınlanan ATS/ERS uzlaşısı raporunda HRCT – İPF ilişkisi Tablo -3' de olduğu gibi güncelleştirilmiştir.

Tablo-3 : İdiyopatik Pulmoner Fibrozisin Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi Modellemesi [104]

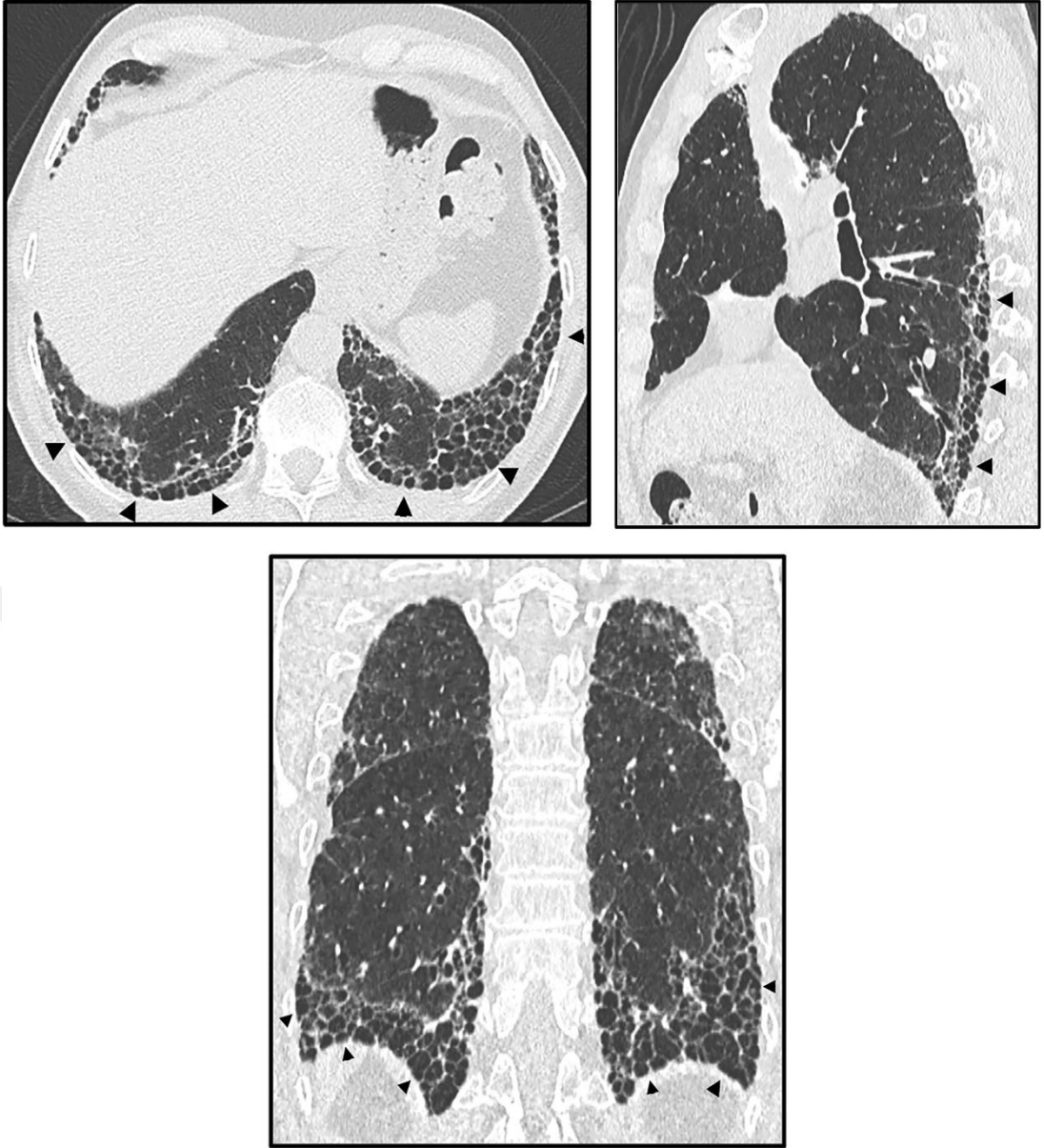
Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (HRCT) Modeli				
	UIP	Olası UIP	UIP için belirsiz	Alternatif Bir Tanıyı öngören BT Bulguları
Dağılım	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Subplevral ve bazallerde baskın ❖ Sıklıkla heterojen (aralarına fibrozisde olan normal akciğer alanları) ❖ Nadiren yaygın ❖ Asimetrik olabilir 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Subplevral ve bazallerde baskın ❖ Genellikle heterojen (aralarına retikülasyon ve traksiyon bronşektazisi/ bronşiolektazisi serpiştirilmiş normal akciğer alanları) 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Subplevral baskınlık olmadan yaygın dağılım 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Subplevral korunmuş ile baskın peribronkovasküler yayılım (NSIP'yi düşünün) ❖ Perilenfatik dağılım (sarkoidozu düşünün) ❖ Üst veya orta zonlarda tutulum (fibrotik HP, CTD-ILD ve sarkoidozu düşünün) ❖ Subplevral korunmuş (NSIP'yi veya sigarayla ilişkili IP'yi)

				düşünün)
BT özellikleri	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Traksiyon bronşektazisi / bronşiolektazisi olan veya olmayan bal peteği görünümü ❖ İnterlobüler septada düzensiz kalınlaşma varlığı ❖ Genellikle üst üste binen retiküler patern, hafif GGO ❖ Pulmoner ossifikasyon olabilir 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Traksiyon bronşektazisi / bronşiolektazisi olan retiküler patern ❖ Hafif GGO olabilir ❖ Subplevral korunmuş 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Herhangi bir spesifik etiyojisi olmayan akciğer fibrozunun BT özellikleri 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Akciğer bulguları <ul style="list-style-type: none"> • Kistler (LAM, PLCH, LIP ve DIP'yi düşünün) • Mozaik zayıflama veya üç yoğunluklu işaret (HP'yi düşünün) • Baskın GGO (HP'yi, sigarayla ilişkili hastalıkları, ilaç toksisitesini ve fibrozisin akut alevlenmesini düşünün) • Bol sentrilobüler mikronodüller (HP veya sigarayla ilişkili hastalığı düşünün) • Nodüller (sarkoidozu düşünün) • Konsolidasyon (organize pnömoniyi düşünün, vb.) ❖ Mediastinal bulgular <ul style="list-style-type: none"> • Plevral plaklar (asbestozu düşünün) • Dilate özofagus (CTD'yi düşünün)

Kısaltmalar: CT = bilgisayarlı tomografi; CTD = bağ dokusu hastalığı; DIP = deskuamatif interstisyel pnömoni; GGO = buzlu cam opaklığı; HP = hipersensitivite pnömonisi; HRCT = yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; ILD = interstisyel akciğer hastalığı; IP = interstisyel pnömoni; LAM = lenfanjiyoleiomyomatozis; LIP = lenfoid interstisyel pnömoni; NSIP = nonspesifik interstisyel pnömoni; PLCH = pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz; UIP = olağan interstisyel pnömoni



Şekil 1: Traksiyonel bronşektazi/bronşiolektazi Görsele



Şekil 2: Bal Peteği Görseli

Buzlu cam baskın retiküler artımın olması, üst ve orta zonda peribronkovasküler tutulumun olması, bilateral difüz kistik lezyonların olması, pnömonik infiltrasyon ve/veya konsolide alanların olması, üst lob tutulumlu mikronodüler infiltrasyonun olması UİP ile uyumsuz bulgular olarak kabul edilir.

UİP patern, kollajen doku hastalıkları, ilaca bağlı ve çevresel faktörlere sekonder gelişebilir. IPF tanısı konulurken UİP paternine neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanması gerekmektedir.

Subplevral alt zon baskın, retikülasyon artışı olması, traksiyonel bronşektazi olsun veya olmasın, bal peteği görünümü mevcut olan hastalarda kesin UİP paternden bahsedilebilir ve biyopsi şartı aranmadan IPF tanısı konulur. HRCT’de bal

peteği görünümü yoksa, ancak diğer bulgular mevcut ise UIP patern olarak değerlendirilebilir ve biyopsi alınarak tanı doğrulanma ya da dışlama yapılması gerekir [4, 105-107].

2.1.5.4. Bronkoskopik İnceleme ve Biyopsi Değerlendirmesi

Bronkoalveolar lavaj (BAL), ilk olarak 1980 yılında kullanılmıştır. Klinikte pulmoner alveolar proteinozis, maligniteler, hemoraji, granümatöz hastalık ayırıcı tanısı gibi durumlarda fayda sağlamaktadır [108, 109]. İPF tanısında, BAL alınmasının yeri kısıtlıdır. BAL'da nötrofil hakimiyeti vardır. Bazı hastalarda %10'dan daha az eozinofil saptanabilir [110].

Fibrozis ile seyreden parankimal hastalıkların ayırıcı tanısında yetersizdir. İPF'de, kronik hipersensitiv pnömoni (HSP) ile ayırıcı tanısında yardımcıdır. Lenfosit sayısı %20'nin üzeri olan hastalarda tanı hipersensitiv pnömoni lehinedir [111].

Kriyobiyopsinin tanı şansı araştırılmıştır. Fibrozisli 69 interstisyel akciğer tutulumlu hastanın 68'ine kriyobiyopsi yapılmış ve 52 hastaya tanı konulurken, 19 hastada pnömotoraks, 1 hastada kanama, 1 hastada biyopsinin 7. gününde vefat ettiği bildirilmiştir [112]. Kriyobiyopsi tanı oranını arttırmayla birlikte, komplikasyon ve süreç yönetimi için deneyimli merkezlerde yapılmalıdır. Bazı hastalarda klinik, radyolojik, bronkoskopik işlemlere rağmen tanıda yetersiz kalılabilmektedir. Doku tanısı için cerrahi biyopsi gerekmektedir. Yamalı tutulumuna bağlı olarak transbronşiyel biyopsi önerilmemektedir [111].

Tanısal amaçlı biyopsi yapılacak ise kriyobiyopsi ilk tercihtir. Transbronşiyel akciğer biyopsi tanı için önerilmez. Tanıya ulaşamaz ise seçili vakalarda torakoskopik veya torakotomi ile doku biyopsi önerilebilir [4]. Tanı için tranbronşiyel, kriyobiyopsi, transtorasik biyopsi gibi yöntemler önerilse de altın standart olan torakoskopik veya torakotomi ile yapılacak olan cerrahi biyopsidir [4].

İPF, multi disiplinler yaklaşım ile noninvaziv yöntemler ile tanısı konulabilmektedir. Yılı ATS/ERS/JRS/ALAT tanı rehberinde HRCT'de UIP paterni olan hastalarda bronkoalveolar lavaj (BAL), cerrahi akciğer biyopsi, transbronşiyel biyopsi, kriyobiyopsi tanı için önerilmemiştir [113].

2.1.5.5. Histopatolojik İncelemeleri

İPF tanısı için tipik olan UIP paternidir. Tipik UIP patern için aşağıda belirtilen bulguların olması gerekmektedir [113]. Histopatolojik olarak, bu bulguların tamamı mevcut ise kesin UIP patern denilir. Fibrozis varlığında; zamansal veya mekansal heterojeniteden sadece biri mevcutsa 'olası UIP patern' ; her ikisinde mevcut değilse 'muhtemel UIP patern' olarak sınıflandırılır [4, 106].

a. Subplevral ve paraseptal alanlarda belirgin fibrozisin olması, bal peteği görünümü eşlik edebilir ya da etmeyebilir.

b. Mekansal heterojenitenin olması, fibrozis heterojen görünümde ve parankimde yama tarzında fibrozisli ve sağlam doku aynı anda bulunmaktadır.

c. Zamansal/temporal heterojenite olması, fibrozisli doku ile yeni fibroblastik odakların aynı anda bulunmasıdır.

d. UIP paterni diyebilmek için yukarıdaki 3 histolojik özelliğe ek olarak; granülom, hyalen membran, yoğun inflamasyon, organize pnömoni görünümünün olmaması gerekmektedir.

İPF patogenezisinde antioksidanlar, koagülasyonlar; neovaskülarizasyon, matriksin düzenlenmesi gibi birden fazla yolak mevcuttur [114]. Tablo-4 'de UIP paterninin histopatolojik sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo-4: UIP Patolojik Sınıflama Şekli [113]

Tipik UIP	Olası UIP	Belirsiz UIP	Alternatif tanı
<ul style="list-style-type: none">❖ Alveol çatı hasarı yapan yoğun fibrozis (skar ve/veya mikroskopik bal peteği)❖ Subplevral ve paraseptal yerleşimli❖ Heterojen dağılımlı fibrozis❖ Eşlik eden	<ul style="list-style-type: none">❖ UIP paterni düşündüren bulgulardan bazılarının mevcut olması ve❖ Alternatif tanı yokluğu❖ Veya sadece bal peteğinin varlığı	<ul style="list-style-type: none">❖ Fibrozis (çatı hasarı yapan veya yapmayan)❖ Sekonder nedenlere bağlı UIP özellikleri❖ UIP paterni özelliklerinden bazılarının mevcut olması yanında alternatif tanı düşündürecek	<ul style="list-style-type: none">❖ İİP'nin histolojik bulgusu olmaması❖ Diğer hastalıklara ait bulgular olması;-OP-Granülomlar-Hiyalen membranlar vb

fibroblast odaklarının görülmesi		bulguların da olması	
❖ Alternatif tanı düşündürecek bulgu olmaması			

Kısaltmalar: UIP: olağan interstisyel pnömoni, OP: organize pnömoni

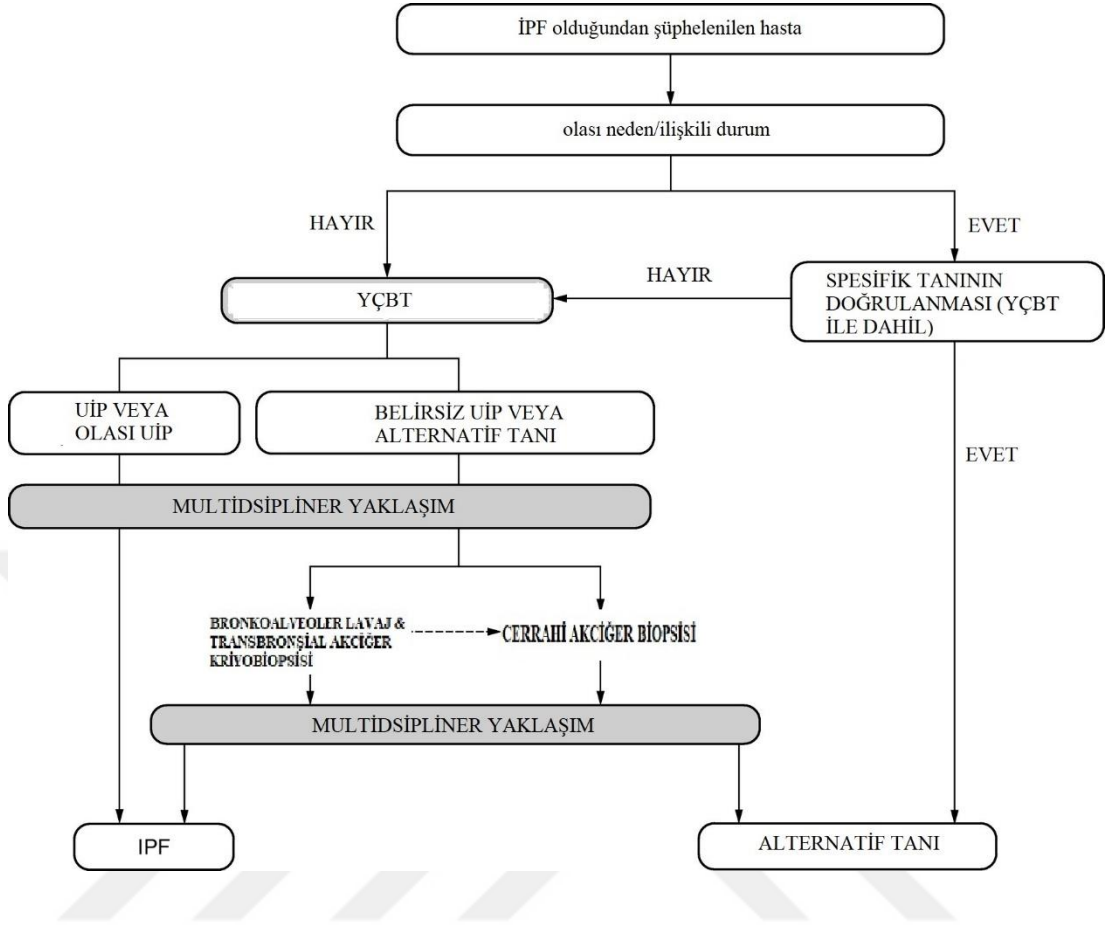
Histopatolojik olarak UIP patern görünümüne benzeyebilecek fibrotik nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP), kollajen doku hastalıkları, kronik hipersensitiv pnömoni, fibrotik sarkoidozis, asbestozis, ilaç reaksiyonları, radyasyon hasarı, kronik aspirasyon, pnömokonyoz gibi durumlar ayırıcı tanıda olmalıdır [115-117].

2.1.6. İPF Tanı Algoritmasına Yaklaşım

50 yaş üzeri, sigara kullanım öyküsü, eforla gelişen nefes darlığı, fizik muayenesinde çomak parmak, bazallerde dinlemekle velcro ral duyulan hastalarda İPF açısından şüphelenilmelidir. PA grafisi yol göstericidir fakat altın standart yöntem HRCT'dir. İPF şüphesi olan hastalarda tomografi ile değerlendirme yapılmalıdır. Hastada etyolojiye yönelik etken saptanmış ise İPF tanısı dışlanır. HRCT' de UIP paterni mevcut ise etyolojik olarak herhangi bir etken saptanmamış ise biyopsiye ihtiyaç duyulmadan tanısı konulur. HRCT bulguları tipik değil ise tanı için biyopsi gerekir [4, 118, 119].

İdiopatik interstisyel pnömonilerin arasında en sık görülen İPF'dir. Tanı için uzmanlaşmış bir merkezde multidisipliner yaklaşım ile radyolojik, klinik, histopatolojik açıdan ele alarak diğer hastalıkların dışlanması ile konulabilmektedir. Tanı konulabilmesi için gereken basamaklar aşağıda belirtilmiştir ve Tablo-5' de gösterilmiştir [4, 120-126].

Tablo-5: İPF Tanı Algoritmasına Yaklaşım [104]



Tablo-6 : HRCT ve Histopatolojik Değerlendirme ile Tanı Algoritması [104]

		HİSTOPATOLOJİK PATERN			
		UİP	Olası UİP	Belirsiz UİP	Alternatif tanı
HRCT paterni	UİP	İPF	İPF	İPF	İPF değil
	Olası UİP	İPF	İPF	Olası İPF	İPF değil
	Belirsiz UİP	İPF	Olası İPF	Belirsiz İPF	İPF değil
	Alternatif tanı	Olası İPF/ İPF değil	İPF değil	İPF değil	İPF değil

2.1.7. İPF ve Ayırıcı Tanıları

İPF’de temel olan radyolojik, patolojik UIP paterni gösterilmesi gerekir [4]. Fakat UIP patern spesifik bir bulgu değildir. İPF tanısı için, diğer idiyopatik interstisyel pnömoni, otoimmün hastalık, ilaç, mesleki, çevresel etkenlerin dışlanması gerekir.

İPF Dışı İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler: İPF ile en çok karışan nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP)’dir. NSİP idiyopatik olabilir ya da kollajen doku, ilaç reaksiyonu, hipersensitiv pnömoni gibi durumlara eşlik edebilir. İdiyopatik NSİP için, bağ doku hastalıklarının bir komponenti veya otoimmün olabileceği ön görülmektedir [127, 128]. HRCT’de bazallerde diffüz buzlu cam, retiküler dansite artımı, traksiyonel bronşektazi izlenir. Bal peteği görünümü başlangıçta olmayabilir; ilerleyen süreçte bal peteği tutlumu yaygınlaşabilir. Subplevral bölge korunur ve UIP paterninden ayırt edilir. NSİP başlangıç yaşı; 40-50 yaş civarı izlenir. İPF’ye göre daha erken ortaya çıkar [8]. Fibrotik NSİP’de bazallerde bal peteği görünümü belirgindir. İPF ile ayırımı cerrahi biyopsi ile mümkündür. Hücreli, fibrotik, mix olarak gruplara ayrılırken fibrotik formda prognozu kötü seyirlidir [129]. Her iki cins için eşit oranda görülürken, sigara ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir [8].

Respiratuar bronşiyolit, sigara içenlerde görülür ve tipik HRCT bulguları buzlu cam ile birlikte sentriasiner nodüller izlenir. Sigaranın bırakılması tedavidir ve semptomlar regrese olur. Bazı hastalarda ise sigarayı bırakmasına rağmen progresif seyredebilir [130]. Deskuamativ interstisyel pnömoni (DİP)’de klinik benzerdir. DİP sigara ile ilişkilidir ve HRCT’de bazallerde yama tarzında buzlu cam dansitesi, retiküler dansite artımı izlenir. Sigara bırakılması ve kortikosteroid tedaviye yanıt iyidir [130].

Akut interstisyel pnömoni, lenfositik interstisyel pnömoni, kriptojenik organize pnömoni; akut/subakut klinik, konsolidasyonun ön planda olması, immünsüpresif tedaviye yanıt vermeleri ile İPF’den ayrılır [131].

Kronik Hipersensitiv Pnömoni: Klinik, radyolojik olarak İPF’ye çok benzer görünüm sergiler. İPF için risk faktörleri içermeyen hastalarda (sigara içmeyen kadın) UIP paterni izlenmesi halinde hipersensitiv pnömoni de ayırıcı tanıda olmalıdır. Bal peteği görünümünün üst ve orta lobda belirgin olması, mozaik perfüzyon ile hava hapsinin bulunması, iyi seçilemeyen sentrilobüller nodüller yapının olması kronik hipersensitiv pnömoni tanısına yönlendirir [131]. Tanı

koyabilmek için; BAL, akciğer biyopsi (transbronşiyal, kriyobiopsi, cerrahi biyopsi) yapılır. Etken maruziyeti araştırılmalıdır. BAL lenfosit oranı %20 üzerinde olması, biyopside lenfositik bronşiyolit, gevşek nonkazeifiye granülom, peribronşiyol interstisyumda multinükleer dev hücre izlenmesi kronik hipersensitiv pnömoni lehinedir [132].

Bağ Doku Hastalıkları (BDH): UIP patern benzeri tutulum yapabildiğinden ayırıcı tanıda yre alınmalıdır. En sık NSİP paterninde görülmektedir. Başlangıç bulgusu akciğer tutulumu ile başlayıp, yıllar sonrasında klinik tam çıkabilir. Romatoid artritte UIP benzeri tutulum, sklerodermada fibrotik NSİP paterni sık izlenir. HRCT’de BDH ve IPF’de görülen UIP patern ayırt edilemez. Perikardiyal effüzyon, plevral kalınlaşma, plevral effüzyon, özefagus anomalisi bağ doku hastalıkları için yol gösterici olur. Klinik, serolojik bulgulardan destek alınmalıdır. Artrit, Raynaud fenomeni, cilt belirtileri (sklerodaktili, cilt kalınlaşması, dijital ülser), kas gücünde yetersizlik gibi bulgular bağ doku hastalıkları açısından yönlendirici bulgular olabilir [133].

Asbestozis: Gemi işçiliği, kaynakçılık, asbest madenciliği, taş yıkımı gibi mesleki konuma bağlı gelişebileceği çevresel maruziyete bağlı da gelişebilir. HRCT bulguları İPF’ye benzer özelliktedir ve plevral kalsifikasyon asbest maruziyeti için özel bir bulgudur. Kesin tanı konulurken için mesleki, çevresel maruziyete bakılır ve dokuda asbest minerali gösterilir [134].

İlaçlara Bağlı Gelişen Pulmoner Fibrozis: Her türlü histopatolojik paternde bulgu izlenebilir (NSİP, organize pnömoni, eozonofilik pnömöni, granümatöz pnömoni, UIP, LİP, DİP). Ayırıcı tanıda düşünölmeli anamneze dikkat edilmelidir. Fibroze neden olan ilaçlar ; en sık kemoterapi ilaçları (siklofosamid, karmustin, bleomisin), amiodaron, altın, sülfasalazin, metotreksattır [135]. İlaç toksitesi oral veya parenteral kullanım ile gelişebilir. İlaç kesildikten sonra klinikte düzelme olması, tekrar kullanımında kliniğin geri nüks etmesi ilaç akciğeri tanısı lehinedir.

Tablo-7: Yaş Ve Cinsiyete Göre Ayırıcı Tanıda Bulunan Hastalıklar [136]

İdiyopatik pulmoner fibrozis	50-60 yaş erkek
Kronik eozinofilik pnömoni	Orta yaş kadın
Eozinofilik granümatozis	Genç erkek
Lenfanjiyoleyomiyomatozis	Doğurgan çağında kadın
Sarkoidozis	20-40 yaş yetişkin
Bağ doku hastalığı	Kadın
Romatoid artrit	Erkek

Tablo-8: Anamnez Verilerine Göre Ayırıcı Tanıda Bulunan Hastalıklar [136]

Sigara kullanım öyküsü	Respiratuar bronşiyolit ilişkili akciğer hastalığı Eozinofilik granüloatozis DIP İPF
Maruziyet durumu (ilaç kullanımı, çevresel, mesleki durum, hobiler)	İlaça bağlı gelişen akciğer hastalığı Hipersensitiv pnömoni Pnömokonyozis
Hemoptizi	Diffüz alveolar hemoraji sendromu Lenfanjiyoleyomiyomatozis
Tekrarlayan /nüks pnömotoraks	Lenfanjiyoleyomiyomatozis Eozinofilik granüloatozis Histiyositozis-X (langerhans hücreli granüloatoz)
Tekrarlayıcı sinüzit	Granüloatozisli polianjitis
Aile öyküsü	Ailesel İPF Ailesel sarkoidozis Tüberoskleroz

Tablo-9: Akciğer Bulgularına Göre Ayırıcı Tanıda Bulunan Hastalıklar

RADYOLOJİK TUTULUM	TANISI
Üst lob baskınlığı	Sarkoidozis Kömür işçisi pnömokonyozisi Silikozis Eozinofilik pnömoni Langerhans hücreli histiyositozis Hipersensitiv pnömoni
Alt lob baskınlığı	İdiopatik pulmoner fibrozis Asbestozis Kollajen vasküler hastalıklar
Periferik baskınlık	İdiopatik pulmoner fibrozis Kollajen vasküler hastalıklar Asbestozis Eozinofilik pnömoni Kriptojenik organize pnömoni
Santral (peribronkovasküler) baskınlık	Sarkoidozis Langerhans hücreli histiyositoz

2.1.8. İPF ve Tedaviye Yaklaşım

İPF günümüzde tam tedavi edilebilir bir hastalık değildir. Steroid tedavisi ile 6 ay takip edilen hastaların FVC'sinde %5'ten fazla azalış izlenmiştir. Hastanede yatış sayısı, enfeksiyon, mortalite oranında artış izlenilmiştir [137]. Bu bilgelere

dayanarak kortikosteroid tedavisinin İPF’de iyi bir seçenek olmadığını gösterir. Prednizolon, azatiyopürin, siklofosfamid içeriğindeki immünsüpresif tedaviler, interferon-gama, imatinib, etanersept gibi kombine yaklaşımların etkisi tam gösterilememiştir [138, 139].

İPF’nin non-farmakolojik tedavi içeriğinde pulmoner rehabilitasyon, aşılama, palyatif bakım, mekanik ventilasyon, oksijen ve pulmoner transplantasyonu kapsamaktadır. Farmakolojik olarak ise, antifibrotik olan pirfenidon ve nintedanib yer alır.

Nonfarmakolojik Tedavi Yöntem Çeşitleri

- Pulmoner Rehabilitasyon: İPF ile hastalarda rehabilitasyonun yeri önemlidir. Yapılan bir çalışmada, 113 IPF hastasına uygulanan rehabilitasyon sonrası bakılan 6 dakika yürüme testi ve nefes darlığı şiddetinde azalma olduğu gösterilmiştir [140-142]. Başlangıç kliniği kötü olan hastalarda daha etkili ve gereklidir [140]

-Aşılama: İnfluenza, pnömokok aşuları önerilmektedir [143].

-Oksijen Tedavisi: İPF’de hastalık seyrinde oksijen desteği gerekebilmektedir. Eforla ya da istirahat ile gelişen hipoksevide evde oksijen desteği gerekebilir. Yaşam kalitesini artırır ancak ek tedavi ihtiyacı vardır [106, 144-147].

-Mekanik Ventilasyon: İnvazif mekanik ventilasyon (İMV) ihtiyacı olan hastalarda mortalite değeri %90 üzerindedir. İnvaziv mekanik ventilatör desteği mortal olması nedeniyle son tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Enfeksiyon, emboli, kardiyak yetmezliğin eşlik ettiği solunum sıkıntısında non-invazif mekanik ventilasyon ilk seçenek olmalıdır. Yanıt alınamazsa invavif solunum desteği verilmelidir [106].

-Pulmoner Transplantasyon: Hastaların transplantasyon için uygunluk kriterleri tablo-10’da gösterilmiştir. Transplant sonrası 5 yıllık beklenen survey %50’dir [148]. 65 yaş altı hastalarda tercih edilir. Uygun hastalar transplantasyon için değerlendirilmelidir [149].

Tablo-10: Transplantasyon İçin Gereken Kriterler

a. 6 aydan daha fazla bir sürede FVC'de \geq %10 azalma ya da DLCO \geq %15 azalma
b. O2 değerinde düşüklük (SaO2 < % 88)
c. 6 DYM < 250 m
d. 6 aydan daha fazla bir sürede yürüme mesafesinin > 50 m azalması
e. Pulmoner hipertansiyonun eşlik etmesi
f. Akut alevlenme, kötüleşme ya da pnömotoraks sebebiyle hastaneye yatış hikayesi

Farmakolojik Tedaviler

Medikal tedavilerden pirfenidon ve nintedanib, pulmoner fibrozisi önlemeye yönelik kullanılır. SFT bulgularında ağır hastalığı olmayan, pirfenidon ve nintedanibe karşı kullanımında sakıncalı durumu olmayan hastalara medikal tedavi başlanıp düzenlenmesi önerilir [4].

Fonksiyonel açıdan kaybın azaltılması, progresyonun yavaşlatılması, mortalitede azalmaya yönelik yararları vardır [139].

Pirfenidon

Pirfenidon, TGF-beta üzerinden etkilidir. TGF-beta inhibisyonu ile fibroblastik hücrenin miyofibroblasta dönüşümü ve fibroblast çoğalmasını engeller [150]. Pirfenidon, 3* 267 mg (1 kapsül) oral kapsül olarak başlanıp bir hafta sonrasında 3 * 534 mg (2 kapsül)' e ve 3. haftadan itibaren etkin düzeyde 2403 mg/güne (801 mg kapsül 3*3 olacak şekilde) kullanılır

CAPACITY 004 çalışmasına, 435 hasta dahil edilerek; pirfenidon 2403 mg/gün, 1197 mg/gün, plasebo olarak ayrılmıştır. CAPACITY 006 çalışmasında ise, 344 hasta dahil edilerek, 2403 mg/gün pirfenidon ve plasebo karşılaştırılmıştır. 72 hafta takip edilen hastaların sonuçlarına göre; 2403 mg/gün pirfenidon alanlarda FVC değerinde kayıp daha az izlenilmiştir. Difüzyon testi, nefes darlığı, egzersiz ile gelişen desaturasyonda, tomografik değişikliklerde anlamlı fark izlenilmemiştir [151].

Yapılan çalışmada 1800 mg/gün ilaç uygulanmış ve sonuçlar plasebo grubu ile kıyaslanmıştır [152]. İlaç kullananlarda FVC düzeyinde kaybın daha az olduğu gösterilmiştir. ASCEND çalışmasında, 555 hasta pirfenidon ve plasebo olacak şekilde 52 hafta takip edilmiştir. Tedavi alanlarda FVC değerinde kayıp daha az izlenilmiştir. Nefes darlığında anlamlı değişme izlenilmedi. Pirfenidon tedavisi alanlarda 6 dakika yürüme mesafesinde daha az miktarda azalma izlendi. İlaç alanlarda survey daha uzun olduğu belirtilmiştir [152].

Pirfenidonun bağırsak mikrobiyotasına olan etkileri araştırılmaktadır. Başka bir çalışmada, leptin reseptör düzeyinde eksiklik olan db/db fare model formu (obezite, tip 2 DM , diyabetik böbrek hastalığını incelemek için kabul edilen bir in vivo model) ile kontrol heterozigot db/m fareleri, uzun süreli pirfenidon kullanımını ve bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi incelenmiştir. Uzun süre pirfenidon tedavisi alanlarda, diyabetik db/db farelerde bağırsak mikrobiyata bulunan çeşitlilikte artış izlenilmiştir. db/m farelerinde en çok bulunan filum olan Firmicutes, db/db farelerde önemli ölçüde azalmıştır, ancak uzun süre pirfenidon tedavisi alanlarda artış göstermiştir. Lactobacillus ve bazı Bacteroides türleri dahil birçok bakteri türü, db/db farelerinde daha az ve uzun süreli pirfenidon tedavisi alan db/db farelerinde daha fazla saptandı. Uzun süreli pirfenidon tedavisi alanlarda, db/db farelere kıyasla Akkermansia muciniphila sayısında azalma izlendi. db/db faresindeki bağırsak mikrobiyal disbiyozisinde, uzun süreli pirfenidon alanlarda, bağırsak mikrobiyal metabolit profiline yararlı etkileri olmuştur [153]. Ayrıntılı veri için insan etkenli ve daha geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

İlaç toksitesine bağlı en sık görülen cilt ve gastrointestinal sistemde gelişir. Ciltte döküntü, fotosensitiv artışı, bulantı-emezis, ishal, karında şişkinlik en sık yan etkilerdendir. Nadir olarak kaşıntı, başta ağrı, güçsüzlük, kabızlık görülebilir. İlaçlar yemekler ile alınmalıdır [154]. İlaç toksitesine bağlı karaciğer değerinde yükselme izlenebilir. Tedavi öncesi ve takip sürecinde bazal karaciğer değerleri (AST, ALT, bilirübin) incelenmelidir. Takip sürecinde ilk 6 ay kontrollerinde ayda bir ve devamında 3 ayda bir kontrol edilmelidir.

Nintedanib

Tirozin kinaz inhibitörü olan nintedanib, antifibrotik etkisini Platelet derive growth factor, vascular endotelial growth factor, fibroblast growth factor üzerinden gösterir. Ekstrasellüler matriks ve fibroblast proliferasyonunu önler; böylece

fibrozisin progresyonunu yavaşlatır [155]. Solunum fonksiyon kaybında yavaşlama sağlar [156]. Akut alevlenmeye kadar geçen sürenin, ilaç kullanan hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür.

Bir Faz 3 çalışmasında solunum fonksiyon test değerlerinde anlamlı farklılıklar izlenmektedir [156]. INPULSIS-1 ve INPULSIS-2'ye, nintedanib ve plasebo gruplarına 1066 hasta alınmıştır. INPULSIS-1'e göre, nintedanib kullananlarda yıllık FVC değerinde 125.3 ml daha az kayıp izlenilmiştir. İlk atak sürecine kadar anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. INPULSIS-2'de tedavi almayanlarda yıllık FVC değerinde 93.7 ml daha fazla kayıp izlenilmiştir. Tedavi alanlarda, ilk atağa kadar geçen süre anlamlı düzeyde uzamıştır

Faz 2 TOMORROW çalışmasında, İPF tanılı 432 hasta dahil edilerek, 4 farklı nintedanib dozu ve plasebo grubu olarak ayrılmıştır,.150 mg günde iki kez şeklinde verilen grupta plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde fonksiyon kaybının az olduğu ve de alevlenme sayısında azalma gösterilmiştir [157].

Diğer tirozin kinaz inhibitörü imatinib ile yapılan 119 hasta 96 hafta boyunca takip edilmiş; tedavi alanlarda plaseboya göre solunum fonksiyon testi, difüzyon kapasitesi, survey açısından anlamlı farklılık izlenilmemiştir [158].

Nintedanib, oral olarak günde iki defa alınır ve safra ile atılımı sağlanır. İlaç toksisite takibi için karaciğer fonksiyon testi yakından izlenmelidir. Tedavi öncesi-takibinde alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve bilirubin bakılmalıdır. Karaciğer hastalığı olanlara verilmemelidir. Takip sırasında karaciğer fonksiyon bozukluğu saptananlarda doz azaltılmalı ya da direkt kesilmelidir. Hafif-orta düzeyde böbrek bozukluğu olanlarda doz ayarı gerekmez fakat ağır böbrek yetmezliği olanlarda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Metabolik yıkımı glikoprotein-p ve CYP3A4 üzerinden olduğu için antikoagülan kullananlarda kanama açısından dikkat edilmelidir. İlaç toksisitesi olarak en sık diyare görülür. GİS semptomları karında ağrı, emezis, kusma, karaciğer değerinde bozulma diğer yan etkilerdendir [156]. İshal, antidiyaretiklerle kontrol altına alınabilir. Doz azaltımı (100 mg oral 2*1) yapılabilir veya ilaç kesilebilir.

2.1.9. İPF'de İzlem ve Prognozu Belirleyen Faktörler

İPF'de 5 yıllık survey %20-30 civarındadır [159]. İPF ortalama surveyi 2 – 5 yıl olup sağ kalımı azdır [11].

Hasta takip sürecinde; semptom, FVC, DLCO, 6DYT, puls oksijenizasyonu, 3-6 ay aralıklarla yakından izlenilmelidir. Takip aralıkları ileri düzey hastalarda yakınlaştırılabilir. HRCT ve kardiyak ekokardiyografi takibi için net bir öneri sunulmamaktadır [160]. Kötü prognostik faktör kriterleri Tablo' 11 de gösterilmiştir.

Tablo-11: Kötü Prognoz Gösterge Bulguları

İleri yaş (50 Yaş üzeri)
Erkek yetişkin
Takiplerde progrese nefes darlığı
VKİ<25 kg/m ²
Eşlik eden akciğer kanseri, kardiyak hastalıklar ve pulmoner hipertansiyon olması
Alevlenmeler ve hastane yatışları
HRCT'de geniş fibrozis ve progresif olması
Düşük FVC (<%50), düşük DLCO (<%35) değeri
6-12 aylık takipte FVC'de %10 ve üzeri azalma, DLCO'da %15 ve üzeri azalma
6DYT mesafesinin 250 m ve altında olması, test esnasında saturasyonun %90'dan düşük olması,
6 aylık takipte 6DYT mesafesinin 50m ve üzeri azalma olması

Mortalite skorlamada Du-Bois indexi, GAP indeksi, modifiye GAP indeksi, genişletilmiş GAP, ROSE skorlamaları önerilmektedir. GAP indeksinde cinsiyet, yaş, FVC, DLCO; modifiye GAP indexinde ise DLCO yerine HRCT'de fibrozis ölçüsü dikkate alınır. Genişletilmiş GAP skorlamasına; hastanede yatış ve 24. haftada FVC'deki yüzde değişikliği eklenmiştir. Bu skorlamalar kılavuz düzeyinde şu an için kullanımları önerilmemektedir [161].

2.2. Mikrobiyom

İnsan vücut organizmasında $\geq 10^{14}$ mikrobiyal hücre olup, bu miktar tüm hücrelerin hepsinin yaklaşık 10 katına denktir. İnsan, %10 insan hücresi ve %90 mikrobiyal hücre toplamından oluşan süperorganizmadır [162]. Genetik, diyet, coğrafi şartlar, yaşam şekli mikrobiyomu şekillendirir [163-169]. Kommensal, simbiyotik, patojenik mikroorganizma (bakteriler, mantarlar, protozoalar) toplamına ekolojik sistemde “mikrobiyota”, bu bünyede yaşayan mikroorganizmaların toplam genom kümesi ise “mikrobiyom” şeklinde tanımlanır. Mikrobiyom, konağın metabolizma ve immün sistemi üzerinde etkisi sağlığın korunması lehine işlev görür [170]. Yetişkin bireyin mikrobiyomunda %99 oranını; Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacter oluşturur [171].

Çevreyle temas halinde olan vücut yüzeyi kendine ait bir mikrobiyoma sahiptir. Cilt, mukozal membran, dış kulak yolu, üst solunum yolu, GİS, üretra kanalının dış kısmı, eksternal genital organlar, göz, konjunktiva, göz kapağı, vajinanın kendine ait bir mikrobiyomu mevcuttur. Fetusun mikroorganizmalar ile ilk teması doğum anında olur. Vajinal doğumla doğan bebeklerin mikrobiyomunda Lactobacillus ve Prevotella baskın şekilde tespit edilirken; sezaryen ile doğan bebeklerde Staphylococcus ve Corynebacterium türünün baskın olduğu tespit edilmiştir [172].

2007 yılında “İnsan Mikrobiyom Projesi” (Human Microbiome Project-HMP), ile başlayan çalışma ile yeni yayınlara ufuk açtırmıştır [173]. Yeni nesil sekanslama ve hedeflenmiş 16S RNA (ribonükleik asit) analizlerini birleştiren metagenomik analizler ile farklı anatomik bölgelerde kümelenen mikrobiyom toplulukları tanımlanabilmektedir [174-176]. Bağırsak mikrobiyom taksonomik sınıf ve özel türleri belirlenirken; kültür, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), floresan in situ hibridizasyon (FISH), jel bazlı yöntemler kullanılmıştır. Son zamanlarda kültür bağımlı olmayan poligenetik metot, 16S rRNA sekanslama gibi yeni sekans analizleme yöntemleri kullanılarak yeni tür tanımlama ve sınıflamaları artmıştır [177, 178]. Yeni yöntemlerle daha geniş kapsamlı mikrobiyom saptanabilmektedir. 16S rRNA kullanılma nedeni, bütün bakteri yapılarında mevcut olması, fonksiyonel olarak korunmuş vaziyette olması ve yeterli veriye sahip olmasıdır [179].

Bağırsak mikrobiyom disbiyozisi hastalıkların patogenezinde rol alır. Bağırsak mikrobiyomunun kronik akciğer hastalıkları üzerindeki etkileri araştırılmaktadır.

2.2.1. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Mikrobiyoma Yaklaşım

Ülkemizde ve dünyada idiyopatik pulmoner fibrozis hastalarının mikrobiyota taksonomisi ve sağlıklı bireylerle kıyaslama çalışmaları yetersiz sayıdadır.

Owyer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, akciğerin bakteriyel yükü İPF prognozunda etkilidir. Farklı akciğer mikrobiyata suşları, artmış alveoler profibrotik sitokinler ile ilişkili bulunmuştur [43]. İPF hastalarının bronkoalveolar lavajlarında, orofarenkste bulunan bakterilere ek olarak Neisseria, Streptococcus, Actinobacterium sp. bulunmuştur [180]. Knippenberg ve arkadaşlarının yaptığı fare modelli çalışmada, Streptococcus pneumoniae'nin alveoler epitel yüzeyinde hasarlanma yaparak fibrotik sürece etkili toksini, pnömölizini ürettiği bildirilmiştir [181].

COMET çalışması, İPF hastalarında Prevotella, Veillonella ve Cronobacter spp en çok bulunan bakteriler olarak gösterilmiştir. Streptococcus veya Staphylococcus düzeyi artırılmış numuneler progresyonsuz yaşamda anlamlı uzama ile körele bulunmuştur [182]. Mikroorganizmaların pulmoner fibrozis progresyonda ve patogenezinde etkisi olabileceğini göstermektedir [182].

Takahashi ve arkadaşları 34 hastanın BAL numunesinde İPF'nin progresyonu ile körele akciğer mikrobiyota disbiyozisi gösterilmiştir. Filum düzeyinde Firmicutes ve Bacteroidetes artış ve Proteobacteria azalma saptanmıştır[54]. Streptococcaceae'daki artış 6DYT'deki azalma ile körele olduğunun gösterilmiştir. Akciğer fibrozisinin progresyonunda akciğer mikrobiyotasının etkisi olduğu gösterilmiştir [54]. Bazı mantarlar bakteri miktarını etkileyebilir. Pneumocistis jirovecii ile kolonize olan hastalarda bakteriyel DNA tespit edilememiştir ve bu da mantarların bakteri kolonizasyonunu etkileyebileceğine dikkat çekmektedir [180].

Molyneaux ve arkadaşları İPF hastalarındaki tanı anındaki BAL örneklerindeki artmış bakteri yükü progresyon ve mortalite ile körele bulunmuştur. Fakat hangi bakteri türü ile ilişkisi olduğu gösterilememiştir. Çalışmanın diğer sonucuda ; İPF hastalarında KOAH ve sağlıklı kontrollere göre yüksek bakteri yükünün olduğu saptanmıştır [183]. Molyneaux ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İPF hastalarında

Aspergillus, Cryptococcus, Malassezia, Exophiala ve Candida türlerinin baskın olduğunu saptanmıştır [184].

Gong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, pulmoner fibrozisli farelerin bağırsak mikrobiyotasında önemli değişiklikler izlenmiştir. 412 cins bağırsak mikroflorasında değişiklik olduğu belirtilmiş olup, bağırsak mikrobiyotası ve pulmoner fibrozis arasında ilişki saptanmıştır. Bununla birlikte, 7 bağırsak mikroorganizmasında (Alloprevotella Dubosiella, Helicobacter, OIsenella, Parasutterella, Rikenella, Rikenellaceae RC9 bağırsak grubu) fibrotik süreçle anlamlı düzeyde ilişkili olduğu belirtilmiş ve buna dayanarak pulmoner fibrozise sahip fare bağırsak mikrobiyotası ile sağlıklı kontrollerin mikrobiyotası ayırt edilebilir olduğu bildirilmiştir [185].

Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, silika maruziyetine bağlı gelişen progresiv pulmoner fibrozis olan hastaların bağırsak mikrobiyotası araştırılmıştır. Bağırsak mikrobiyota disbiyozunun hastalıklarla ilişkisi ve çevresel toz maruziyetinden etkilendiği bilinmektedir. Erken evre silikozisli hastalar üzerinde 16S rRNA gen sekanslama yaparak 18 hasta ve 21 sağlıklı bireyden dışkı örneği alınarak bağırsak mikrobiyotası çalışılmıştır. Pulmoner fibrozisli hastalarda; Firmicutes, Actinobacteria miktarında azalma izlenirken; Devosia, Clostridiales, Alloprevotella, Rikenellaceae, Lachnospiraceae, Lachnoclostridium miktarında artış saptanmıştır. Kontrol grubu ve silikozisli hastaların mikrobiyotaları farklılık gösterdiği belirtilmiştir [186].

2.2.2. KOAH Hastasında Mikrobiyoma Yaklaşım

Yaygın, kronik, önlenemez, tedavi edilebilir bir solunum yolu hastalığıdır ve kalıcı hava akımı kısıtlaması, hava yolu inflamasyonunda artış ile karakterize bir hastalıktır. Artmış prevalansı, morbiditesi, mortalitesiyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. KOAH hastalarının bağırsak mikrobiyotasını inceleyen çalışma sayısı azdır. Sigara, bağırsak mikrobiyota miktarı ve immün yanıtı üzerine etkilidir [187]. Biedermann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; sağlıklılar, sigara içenler, sigara içmeyenler kıyaslandığında bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler izlenmiştir ve sigarayı bıraktıktan sonra Actinobacteria, Firmicutes miktarında artış izlenirken, Bacteroidetes ve Proteobacteria miktarında azalma izlenilmiştir [188]. Bağırsak mikrobiyotadaki değişim içilen sigara durumuna bağlı değişiklik gösterir [189]. Bir fare çalışmasının sonuçlarına göre, Lachnospiraceae sp. Sigara kullanımından sonra

bağırsak mikrobiyotasında artış saptanmıştır [187]. In vitro olarak yapılan probiyotik takviyeli iki çalışmada, sigara dumanı maruziyetine bağlı gelişen inflamasyona karşı antiinflamatuvar etki gösterdiği kanıtlanmıştır [190].

Probiyotikler ile KOAH arasındaki bağlantıyı gösteren çalışma sayısı azdır. KOAH'lı farelere *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve* takviyesi sonrası hava yolu inflamasyonu ve alveoler hasarda azalma izlendi [191]. KOAH'ta probiyotiklerin rolü ve yeni tedavi stratejileri için ek araştırmalar gerekmektedir.

2.2.3. Astım Hastasında Mikrobiyoma Yaklaşım

Astım, geri dönüşümlü, hava akımında kısıtlanma, hava yolunda aşırı duyarlılıkla karakterize kronik hava yolu hastalığıdır. Artan morbidite ve mortalite nedeniyle insan sağlığı için önemli hale gelmiştir. Hijyen hipotezine göre, yaşamın erken döneminde zengin mikrobiyota bileşeni bağışıklık sistemini güçlendirir. Mikrobiyota bileşenindeki yetersizlik; astım ve alerjik hastalıklara olan meyili arttırır [192]. Sekanslama teknolojisinin ilerlemesiyle yapılan çalışmalara göre, bağırsak mikrobiyotası ve astım arasında bulunan ilişki gösterilmiştir. Bağırsak mikrobiyota içeriği sağlıklı bireylerde ve astımlı hastalar arasında farklılıklar gösterir.

Astımda bağırsak mikrobiyotası değişmektedir ve bağırsak mikrobiyotası iyileştirilerek astımı önlemeye ve tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Arrieta ve arkadaşları astımlı bebeklerin bağırsak mikrobiyomunda *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium*, *Rothia* miktarında azalma izlendi. Ayrıca, bu bakteriler farelere aşılama sonrası hava yolu iltihabında iyileşme izlendi ve astım gelişimini önledi [193]. 160 astım tanılı çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, *Lactobacillus*'un astım şiddetini azalttığı ve kontrol sağladığı gösterilmiştir [194]. *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*'nin oral yoldan verildiği çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. *Bifidobacterium breve*, allerji ve astım gelişimini önlemiş ve tedavi ettiği gösterilmiştir [195-197].

Mikrobiyom çeşitliliğindeki artış faydalıdır. Yapılan bir çalışmaya göre, yaşamın erken döneminde bağırsak mikrobiyomunda çeşitliliğin az olması ile çocuklukta gelişen astım arasında ilişki gösterilmiştir [198]. Mikrobiyom çeşitliliğine yanı sıra spesifik türlerinde astımla ilişkisi gösterilmiştir. *Clostridium*, *Eggerthella lenta* astım hastalarında daha fazla saptandı [199]. *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* miktarında azalma olması ve

Akkermansia, *Candida*, *Rhodotorula* miktarındaki artış çocuklarda allerji ve astım riskini arttırdığı saptandı [200]. *Clostridium difficile*'in, 1 aylık bebeğin bağırsak kolonizasyonu ile 6-7 yaşındaki bağırsak kolonizasyonu ile astım arasındaki ilişki gösterildi [201]. Anne sütü emen çocuklarda astım ve allerjik hastalıklara karşı bağışıklık sağlanır. Ayrıca mamayla beslenenlerde bağırsak mikrobiyom çeşitliliği de daha azdır [202]. Dengelenmiş mikrobiyota konak sağlığı için faydalıdır ve mikrobiyal çeşitliliğin azalması patolojik durumların oluşuma sebebiyet vermektedir.

Bazı çalışmalar ise probiyotiklerin astımlı çocuklarda önemli yararları olmadığını gösteren sonuçlara ulaşmıştır [203]. Bazı çalışmalarda, 7 hafta ile 6 ay boyunca probiyotik takviye yapılmasının (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) astım riski açısından koruyuculuğunun veya tedavi ediciliğinin olmadığı gösterildi. Probiyotik kullanan ve plasebo grubu arasında astım insidansı, klinik verilerde; astımla ilgili olaylarda, yaşam kalitesinde, solunum yolu enfeksiyonunda, antibiyotik kullanımında ve astım alevlenmesinde anlamlı farklılık izlenmedi. Aynı şekilde FeNO ve FEV1 değerinde pulmoner fonksiyonlarda da önemli farklılık izlenmedi [204-209]. Başka bir çalışma ise, allerji riski yüksek olan gebe ve bebeklere probiyotik destek vermenin sezaryenle doğan çocuklarda allerjik hastalık oluşumundan koruyabileceği gösterilmiştir [197]. Probiyotik kullanımının astım üzerinde önemli derecede yararı olmasa dahi, hastalığı önleme ve tedavi etme olasılığı göz ardı edilemez. Ek tedavi olarak, feçesin mikrobiyota transplantasyonu (FMT), bağırsak mikrobiyotası üzerinde başka bir tedavi seçeneğidir, klinik uygulaması astımda sınırlıdır. Probiyotik ve FMT kullanımının klinik stabilite ve güvenliğinin doğrulaması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bağırsak mikrobiyotası astım riski ve şiddeti ile yakından ilişkilidir. Uygun bağırsak mikrobiyota tedavilerinin astımı önleme ve tedavi etmede düşünülmesi gereken bir seçenektir.

2.2.4.Solunum Yolu Enfeksiyonunda Mikrobiyoma Yaklaşım

Solunum yolu enfeksiyonları, morbidite ve mortalitesi yüksek yaygın bulaşıcı hastalıklardır. Bağırsak mikrobiyotası, pulmoner mukozal bağışıklığa yardımcı olur ve pnömoniye karşı konak yanıtını artırır [210]. Alt veya üst solunum yolu enfeksiyonu olan ve sağlıklı bireyler arasında bağırsak mikrobiyotası farklılık göstermiştir. Toplum kökenli pnömoni (CAP)'de Enterococcaceae oranı bağırsak mikrobiyotasında değişmektedir. Respiratuvar sinsityal virüsü ve influenza virüslerinin farelerde bağırsak mikrobiyotası disbiyozisine sebep olduğu

görülmektedir [211]. Bağırsak mikrobiyota azlığının veya olmamasının, konakçı bağışıklığını etkilediği düşünülmektedir. Schuijt ve arkadaşlarının çalışmasında, mikrobiyota tükenmiş fareler ve kontrol fareler ile kıyaslandığında bakteri çoğalımı, inflamasyon, organ harabiyeti, ölüm sayılarında artış görülmüştür. Bağırsak mikrobiyota çeşitliliği FMT ile artış göstermekte olup vücut savunmasını artırarak pnömoni oranında azalmaya neden olabileceği gösterilmiştir [212].

Tüberküloz (TB) sıklıkla olarak akciğer parankiminde tutulum yapar. Dünya çapında yıl içerisinde yaklaşık 10 milyon kişide hastalık oluştururken, 1 milyondan fazla kişinin de ölümüne sebep olur. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde ölümler daha fazla olur. Bağırsak mikrobiyotası, *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) erken kolonizasyona karşı akciğerde bağışıklık sağlayabilir [213]. Anti-TB tedavisinin bağırsak mikrobiyota üzerine farklı etkileri vardır. Standart HRZE (izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol) tedavisi uygulanan hastalarda *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*'te azalma izlenirken; *Erysipelatoclostridium*, *Prevotella* miktarında artış izlenilmiştir [214]. Bağırsak mikrobiyotası, TB tutulumlu hastalar, sağlıklı bireyler arasında önemli düzeyde farklılıklar saptandı. Filum düzeyinde, Actinobacteria, Proteobacteria, tüberküloz hastalarında artış saptanırken; Bacteroidetes, sağlıklı kişilere göre tüberküloz hastalarında azalmış olarak saptandı [215]. Cins düzeyinde ise, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Eubacterium*, *Phascolarctobacterium* gibi birkaç bütirat ve propiyonat üreten bakteri, tüberküloz hastalarında daha fazla saptandı [216]. Probiyotik takviyesi üzerine yapılan çalışmalarda, *Lactobacillus* ile takviyenin akciğerlerde anti - *Mtb* bağışıklığını arttırabileceğine dikkat çekilmiştir [217]. Bu bulgular doğrultusunda bağırsak mikrobiyotasının TB patofizyolojisine katkıda bulunabileceği vurgulanmaktadır. Çalışmalara göre, probiyotik takviyesinin bakteriyel pnömoni ve viral enfeksiyon üzerinde iyileşim sürecine olumlu etkileri gösterilmiştir [218-220].

2.2.5. Akciğer Kanserinde Mikrobiyoma Yaklaşım

Akciğer kanseri, morbidite ve mortalitesi yüksek hayati tehdit edici malignitedir. Yeni yapılan bazı çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının akciğer kanser tedavisine katkı sağladığını belirtmiştir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) hastalarında, programlanmış ölüm 1 (PD-1) immün tedavisine yanıt verenlerde yanıt vermeyenlere göre daha yüksek bağırsak mikrobiyota

çeşitliliği izlendi. Ayrıca bağırsak mikrobiyota çeşitliliği progresyonsuz sağkalım (PFS) ile ilişkili bulundu [221]. Başka bir çalışmada ise, tedaviye yanıt verenlerde *Akkermansia muciniphila*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Alistipes* miktarında artış izlenirken; *Bifidobacterium*, *Parabacteroides* miktarında azalma olduğu saptandı [222]. *Enterococcus hirae*, *Barnesiella intestinihominis* takviyesi yapılan, kemoimmünoterapi kullanan ileri akciğer kanserli farelerde progresyonsuz sağ kalımı artırılabilir [223]. Antibiyotik kullanım öyküsü olan farelere FMT takviyesi verilerek, antitümör tedavi etkinliği artırılabilir [224]. Antibiyotik kullanımı akciğer kanser tedavi yanıt etkinliğini değiştirebilir. Antibiyotik kullanımının KHDAK'li hastalarda antitümör ilaç tedavi etkinliğini progresyonsuz sağ kalım ve genel sağkalım açısından önemli düzeyde azalttığı saptanmıştır [225, 226].

Antibiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotası üzerinde değişim yaptığı bilinmektedir. Yapılan kapsamlı bir çalışmaya göre, penisilin, sefalosporin, makrolid gibi antibiyotiklere artmış maruziyet akciğer malignite riskini artırır [227]. Filum ve cins seviyelerinde, akciğer kanseri hastalarında artış izlenirken; *Enterokok*, *Actinobacteria*, *Bifidobacterium* cinsinde azalma izlenmesi akciğer karsinogenezi için potansiyel biyobelirteç olarak rol alabileceğini yansıtmaktadır [228]. Bağırsak mikrobiyotası ve akciğer kanseri bağırsak mikrobiyota 16S rRNA sekanslama kullanılarak yapılan çalışmada, akciğer kanserli hastalarda alfa çeşitliliğinde anlamlı bir fark saptanmazken, bağırsak mikrobiyotasının beta çeşitliliğinde anlamlı fark saptandı [228, 229].

Bağırsak mikrobiyotası, akciğer kanserinin antitümör tedavisini önemli derecede etkiler. Klinik sonuçları iyileştirmek için potansiyel yeni bir strateji için yol açmaktadır. FMT ve diğer probiyotik takviye tedavilerin etkinlik ve güvenliği için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Numuneler ve Veri Toplama

15 Ekim 2021 – 1 Ocak 2023 tarihleri arasında 24 interstisyel pulmoner fibrozisli hastadan mikrobiyoloji laboratuvarına rutin tetkikler amacıyla gönderilen gaita örneklerinden arta kalan kısımları çalışmaya dahil edildi. Ayrıca kontrol grubu olarak interstisyel pulmoner fibrozisli olmayan 8 sağlıklı bireyden rutin tetkikler amacıyla laboratuvara gönderilen gaita örneklerinden arta kalan kısımlar çalışmaya dahil edildi ve yeni nesil sekanslama yöntemi ile mikrobiyota profilleri çıkarıldı. Çalışmanın sonunda retrospektif olarak dosya taraması yapıldı ve hastaların kullanmış oldukları tedaviler ve mikrobiyota değişimleri incelendi. Alınan tüm örnekler -80 °C’de çalışılincaya kadar saklandı.

Çalışmaya alınması planlanan hastalara çalışmanın amacı ve yöntemlerini anlatan bilgilendirme formu okutuldu ve yazılı onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- ❖ İdiyopatik pulmoner fibrozis tanılı hastalar
- ❖ İdiyopatik pulmoner fibrozisi bulunmayan sağlıklı kontroller
- ❖ 18 yaş üzeri olmak
- ❖ Araştırmaya katılmayı kabul etmek

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- ❖ Son üç ay içerisinde antibiyotik kullanımı
- ❖ Son üç ay içerisinde kortikosteroid kullanımı
- ❖ Malignitesinin varlığı
- ❖ İmmünesupresif hastalığının varlığı
- ❖ Vücut kitle indeksi < 18,5 olan hastalar

3.2. Çalışma Yöntem Yolağı

3.2.1 DNA İzolasyon İşlemi

Çalışmada kullanılmak amacıyla gaita örneklerinden DNA izolasyonu işlemi gerçekleştirildi. Numune örneklerinden DNA izolasyonu için, ZymoBIOMICS™ DNA miniprep kiti (Katalog no: D4300T, D4300, D4304), (Zymo Research/USA) kullanıldı.

Kit protokolünde belirtilen şekilde yapılan işlem sıralamasında, ZR BashingBead™ lizis tüpleri (0.1 & 0.5 mm) içeriğine 750 µl ZymoBIOMICS™ lizis

solüsyonu takviye edildi. Gaita, 200 miligramı liziz tüpleri içindeki liziz buffer'ın üstüne ilave edildi. Oda sıcaklığında bulunan karıştırıcı özellikli ısıtıcı cihazda maksimum hızda ve 5 dakika boyunca karıştırılmaya bırakıldı. Örnek numune ve liziz solüsyonu ilave edilmiş liziz tüpler $\geq 10,000 \times g$ 1 dk boyunca santrifüj edilmesi sağlandı.

Santrifüj edilen tüpün içinden 400 μ l'lık kadar alınan süpernatant, kit içinde bulunan Zymo-Spin™ III-F filtre kolona aktarımı sağlandı. 8,000 $\times g$ 1 dk santrifüj edilmesi sağlandı. Santrifüj işlemi tamamlandıktan sonra kolona takılmış olan Zymo-Spin™ III-F filtre atıldı.

Örnek numuneler için 5 adımda DNA Binding buffer ilave edildikten sonra 800 μ l Zymo-Spin™ IICR filtre ile oluşturulan kolona aktarımı yapıldı. 10,000 $\times g$ 1 dk santrifüj edilmesi sağlandı. Geriye kalan karışıma 6. adım tekrardan yapıldı.

Zymo-Spin™ IICR filtre yeni toplama tüp içine aktarıldı. 400 μ l ZymoBIOMICS™ DNA Wash Buffer 1 eklenip 10,000 $\times g$ 1 dk santrifüj edilmesi sağlandı. Zymo-Spin™ IICR filtre yeni toplama tüp içine alınıp 700 μ l ZymoBIOMICS™ DNA Wash Buffer 2 ilave edilerek 10,000 $\times g$ 1 dk santrifüj edilmesi sağlandı.

Zymo-Spin™ IICR filtre yeni toplama tüp içine aktararak 200 μ l ZymoBIOMICS™ DNA Wash Buffer 2 ilave ederek 10,000 $\times g$ 1 dk santrifüj edilmesi sağlandı.

Zymo-Spin™ IICR filtre temiz toplama tüp içine aktarıldı. 100 μ l (50 μ l min) ZymoBIOMICS™ DNaz/RNase free water ilave edilerek 1 dk boyunca inkübe edilip 10,000 $\times g$ 1 dk santrifüj edilmesi sağlandı.

Zymo-Spin™ III-HRC filtre yeni toplama tüp içine yerleşimi sağlandı. 600 μ l ZymoBIOMICS™ HRC prep solüsyon ilave edildi. 8,000 $\times g$ 3 dk santrifüj edilmesi sağlandı. Filtre yeni toplama tüp içine aktarımı sağlandı.

11. adımda elde edilen DNA Zymo-Spin™ III-HRC filtre içine aktarımı sağlandı. 16,000 $\times g$ 3 dk santrifüj edilmesi sağlandı. Bu şekilde elde edilmiş olan DNA yeni ependorfa alındı.

3.2.2 Sekanslama/Dizileme ve Analiz İşlemine Bakış

Örnek numuneler DNA izolasyon işlem sonrasında sekanslama işlemine alındı. Sekanslama yapılabilmesi için Swift Amplicon™ 16s + ITS Panel kiti (Swift Bioscience/USA) kullanımı sağlandı.

Multiplex PCR ve dizin oluşturabilmek için Thermocycler ayarı aşağıda belirtilen değerlere göre ayarlandı.

PCR ADIMI	DÖNGÜ KOŞULLARI	
<i>Multiplex PCR Thermocycler Programı</i>	Kapak ısıtması AÇIK (105 °C)	
	30 sn 98 °C	
	10 sn 98 °C	4 döngü
	5 dk 63 °C	
	1 dk 65 °C	
	10 sn 98 °C	2 döngü
	1 dk 64 °C	
	1 dk 65 °C	
	Bekle 4 °C	
<i>İndeksleme Thermocycler Programı</i>	Kapak ısıtması KAPALI	
	20 dk 37 °C	

Multiplex PCR programı ayarlandı ve örnekleri yüklenmeden önce bloğun 98° C'ye ulaşması sağlandı.

BİLEŞEN	Hacim (1 reaksiyon için)
<i>Reaktif G1</i>	2 µl
<i>Reaktif G2</i>	3 µl
<i>Enzim G3</i>	15 µl
<i>MiX</i>	20 µl

Reaktif G1, Reaktif G2 vortekslendi. Enzim G3 pipetaj yapıp çözülmesi sağlandı. Yukarıda tabloda mevcut alan master mix bileşenleri örnek sayılarına göre hazırlanarak vortekslendi. 10 µl örnek DNA üzerine hazırlanmış olan miksten 20 µl ilave edildi. Thermocyclera yerleştirildi ve program başlatıldı (Master mix hazırlama, dağıtım işlemleri soğuk blok üzerinde uygulanmalıdır).

Boyutun Seçilmesi ve Temizleme Basamak-1

Boncukların ve numuneler oda sıcaklığı içerisinde bekletilmesi sağlandı. Kullanıma girmeden önce homojeniteyi sağlamak için boncukları kısa bir zaman dilimi vortekslendi.

30 µl'lik numunelere (Thermocyclerdan çıkarılan numuneler) 36 µl (oran: 1.2) olacak şekilde manyetik boncuk ilave edildi. Vortekslenip veya pipetaj yapıp karışımı sağlandı. Numuneler oda sıcaklığı içinde 5 dakika boyunca inkübe edilmesi sağlandı.

Numunelik tüpler, manyetik stant üzerinde 5 dakika (solüsyonun berraklaştığı izlenene kadar) bekletildi.

Süpernatant pellet bozulmadan alınıp atıldı.

Numuneler manyetik boncuk üzerinde bulunurken taze hazırlanmış etanol çözeltisinden (%80'lik etanol) 200 µl pipetaj yapılmadan ilave edildi. 30 sn inkübe edilip etanol çözeltisine aktarıldı.

Etanol ile yapılan yıkama işlemi tekrarlandı. İçinde alkol bırakmayacak şekilde alkolun uzaklaştırılması yapıldı.

Numuneler manyetik stant üstünden alınır. Her numune boncuk pelletine 5 µl İndeks D50X + 10 µl İndeks D7XX kombine solüsyon ilave edildi (Pelletler uçmadan hızlıca ilave edilir).

İndeksleme adımının yapılabilmesi için Thermocycler programı yüklenildi. Numuneleri yükleme öncesi bloğun 37°C sıcaklığa ulaşması için beklenildi.

BİLEŞEN	Hacim (1 reaksiyon için)
Bufer Y1	31 µl
Enzim Y2	1 µl
Enzim Y3	1 µl
Enzim Y4	2 µl
Miks	35 µl

Her numuneye yukarıda belirtilen miktara uygun hazırlanmış olan miksten 35 µl ilave edildi (toplam hacim 50 µl olacak şekilde). Vorteks ve spin işlemi gerçekleştirildi. Thermocyclera yerleştirilip program başlatıldı (37 ° C sıcaklıkta 20 dakika boyunca).

Boyut Seçim İşlemi ve Temizleme Basamak-2

PEG NaCl çözeltisi kullanım öncesi oda sıcaklığına getirilip homojenite için kısa bir zaman vortekslendi. Her 50 µl numuneye 42.5 µl (oran: 0.85) PEG NaCl çözeltisi ilave edildi. Vortekslenip karışımı sağlandı. Numuneler oda sıcaklığı içinde 5 dakika boyunca inkübe edilmesi sağlandı.

Örnek tüpler, manyetik stant üzerinde 5 dakika (solüsyonun berraklaşması gerçekleşene kadar) boyunca bekletilmesi sağlandı.

Süpernatant pellet bozulmadan alınıp atıldı.

Numuneler, manyetik boncuk üstünde iken taze hazırlanan etanol çözeltisinden (%80' lik etanol) 180 µl pipetaj yapılmadan ilave edildi. 30 sn boyunca inkübe edilip etanol çözeltisi alındı.

Etanolle yıkama yapma işlemi tekrarlandı. İçinde alkol bırakılmayacak şekilde alkol uzaklaştırılması sağlandı.

Numuneler manyetik stant üzerinden alınıp 20 µl Post-PCR TE tamponu pipetaj yapılarak ilave edildi. Oda sıcaklığı içinde 2 dakika boyunca inkübe edilmesi sağlandı.

Devamında numuneler manyetik stant üstüne yerleştirilip 2 dk boyunca bekletildi. 20 µl süpernatant yeni tüp içine aktarımı sağlandı.

3.2.3 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Kütüphane sayımı qPCR yapımı gerçekleştirildi. Her bir numunenin 1: 10.000 oranında seyreltilmesi sağlandı. Standart qPCR protokol şartlarına uygun miks hazırlanıp ve Real-time cihazına yüklendi. Real-time PCR işlemi, QIAGEN cihazı tarafından gerçekleştirildi. 475 bp'lik kütüphane büyüklüğü göz önüne alınıp numunelerin konsantrasyon dozu hesaplandı. PCR tüplerine 17 µl PCR miksi, 3 µl bakteri DNA'sı dağıtımı sağlandı. Real-time PCR testi yapılırken DNA içermeyen negatif kontrolle ve pozitif kontrol kullanılarak yapıldı.

3.2.4 16S Çalışma Protokol Modeli, Barkodlama ve Sekanslama Süreci

PCR sonrasında 1500 bp boyutundaki amplicona uygun bir yöntem ile pürifikasyon işlemi gerçekleştirildi. Numunelerin konsantrasyon dozu Miniseq yükleme protokol değerine göre sulandırılması yapıldı. Numunelerden eşit miktarda alınıp miks oluşturulması sağlandı. Miniseq kütüphane denatürasyon protokol değerine göre numuneler denatüre edilip cihaza yüklenildi.

Miniseq cihazında sonuçlanan veriler biyo-informatik işlemi için, sekanslama sırasında kullanılan primer diziler ham data içinden çıkarımı sağlandı. Primerinden arınan okumalar birbirleri ile eşleştirilmesi yapıldı. Eşleşmesi yapılan okumalar bacteria taxon database içinde araştırılması yapıldı. Araştırma sonrası biom formatı elde edilip otu formatına dönüşümü gerçekleştirildi. Otu tablosu içinden alfa-beta çeşitlilik analizi yapımı için qiime araçlarıyla istatistiksel çeşitlilik analizi oluşturularak analizi gerçekleştirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın birincil amacı, idiopatik pulmoner fibrozisli (IPF) hastalar ile sağlıklı bireylerin gaita mikrobiyomları arasındaki farklılığın incelenmesidir. Bu amaç doğrultusunda, iki bağımsız grup arasındaki farkın iki bağımsız örneklem *t*-testi ile iki yönlü (*two-sided*) olarak araştırılması için %5 anlam seviyesi ($\alpha=0.05$), 1.15 etki büyüklüğü ($effect\ size=1.15$) ve %80 istatistiksel güçte

çalışmaya alınması gereken minimum birey sayısının 20 olduğu hesaplandı. Bu 20 hastadan 12'i IPF'li ve 8'i sağlıklı kontrol olarak alındı. İkincil olarak tedavi almış olan 12 hasta alındı ve aynı yöntemlerle kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Tüm istatistiksel testler SPSS for Windows, Version 15.0 paket programı ile gerçekleştirildi.

3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışma protokolü için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 12.10.2021 tarihinde 2021/18 sayılı karar ile onay alımı sağlandı. Etik kuralların öngördüğü biçimde her hastadan imzalı yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun şekilde gerçekleştirildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya IPF tanılı 14'ü erkek (%58,3) ,10'u kadın (%41,7) 24 hasta katıldı. Kontrol grubundaki bireylerin ise 3'ü kadın (%37,5), 5'i erkek (%62,5) idi. IPF tanılı hasta grubunun yaş aralığı 57-85 yıl olup ortalaması $67,792\pm 8,314$ olarak saptandı. Kontrol grubunun yaş aralığı 63-74 yıl olup ortalaması $68\pm 4,274$ olarak saptandı. Her iki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,800$).

IPF tanılı hasta grubunun sigara içme ortalaması $17,083\pm 20,319$ paket/yıl olarak saptandı. Kontrol grubunun ortalaması $16,875\pm 20,518$ paket/yıl olarak saptandı. Her iki grup arasında sigara içme ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,980$).

IPF tanılı hasta grubunun vücut kitle indeksi ortalaması $27,454\pm 3,637$ olarak saptandı. Kontrol grubunun ortalaması $27,736\pm 3,092$ olarak saptandı. Her iki grup arasında vücut kitle indeksi ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,846$).

IPF tanılı hasta grubunun komorbiditesi varlığına açısından bakıldığında kontrol grubunda 3 kişide (%37,5), IPF tanılı hasta grubunun ise 9 kişide (%37,5) komorbid ek hastalık saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,00$).

Tablo-12: Demografik Özellikler

		Hasta (n:24)	Kontrol (n:8)	P değeri
Cinsiyet	Erkek	5(%62,5)	14(%58,3)	
	Kadın	3(%37,5)	10(%41,7)	
Yaş		$68,79\pm 8,31$	$68\pm 4,27$	0,800
Sigara (paket/yıl)		$17,08\pm 20,32$	$16,87\pm 20,52$	0,980
Vücut indeksi	kitle	$27,45\pm 3,64$	$27,74\pm 3,10$	0,846

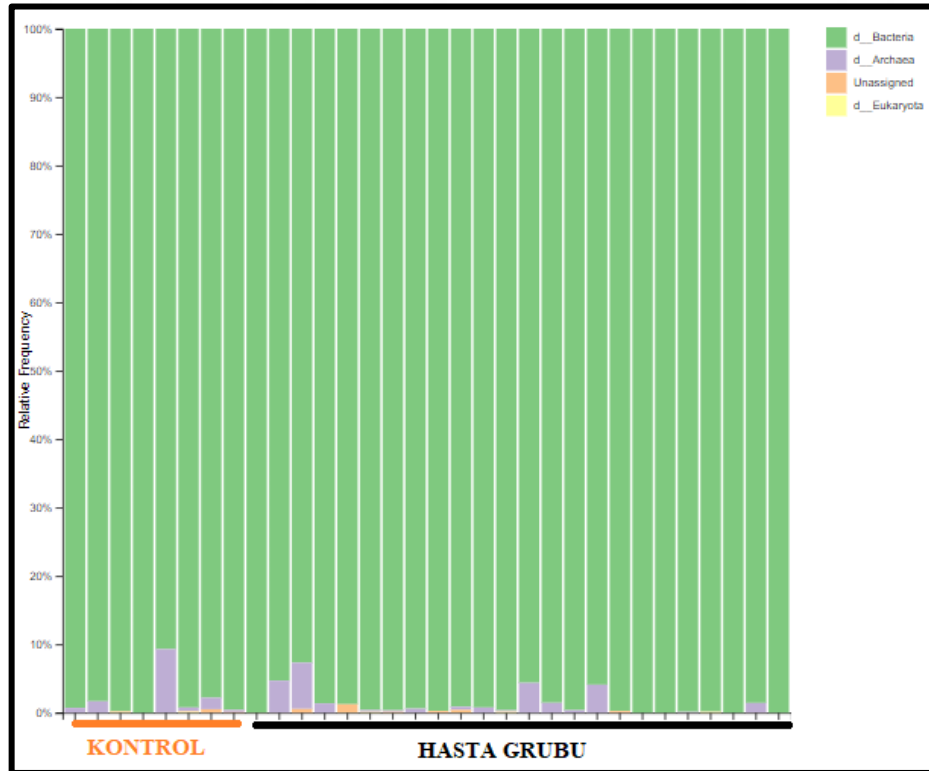
Komorbidite	Var	5(%62,5)	15(%62,5)	1,00
	Yok	3(%37,5)	9(%37,5)	

4.1. İPF Tanılı Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Mikrobiyota Sonuçları

Tablo-13: İPF Tanılı Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Level-1 Mikrobiyota Sonuçları

	Grup	N	Ortalama	S.S	P değeri
Level 1					
Alem Seviyesi					
Bakteriler	Hasta	24	98,87	1,87	0,416
	Kontrol	8	98,22	3,10	
Arkeler	Hasta	24	1,13	1,87	0,416
	Kontrol	8	1,78	3,10	

Hasta ve kontrol grubunun gaitalarında mikrobiyom analizi 6 düzeyde yapıldı. Level-1 düzeyinde bakteriler ve arkeler bulunmaktaydı. Hem hasta hem kontrol gruplarının büyük kısımları bakterilerden oluşmaktaydı.



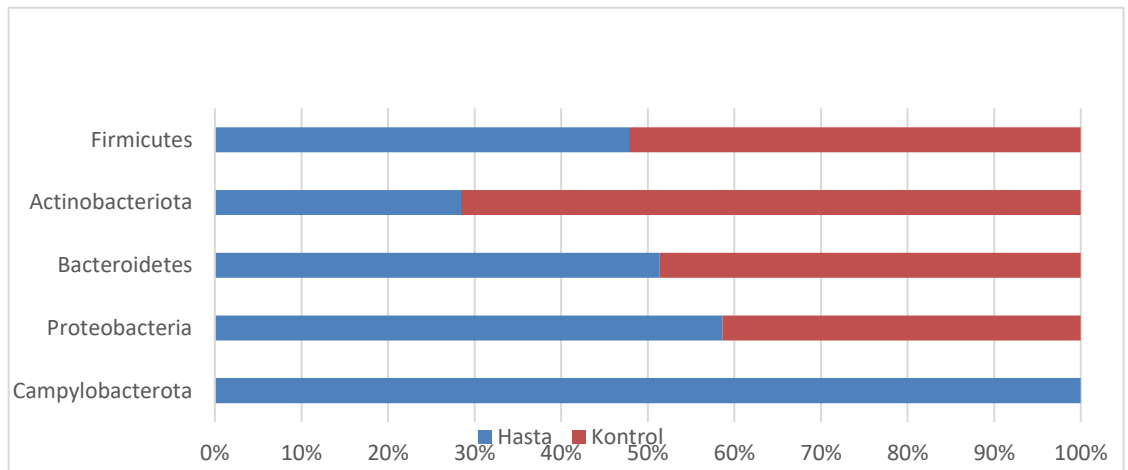
Şekil-3: Kontrol- Hasta Gaita Mikrobiyom Grafiği Level-1 Düzeyi

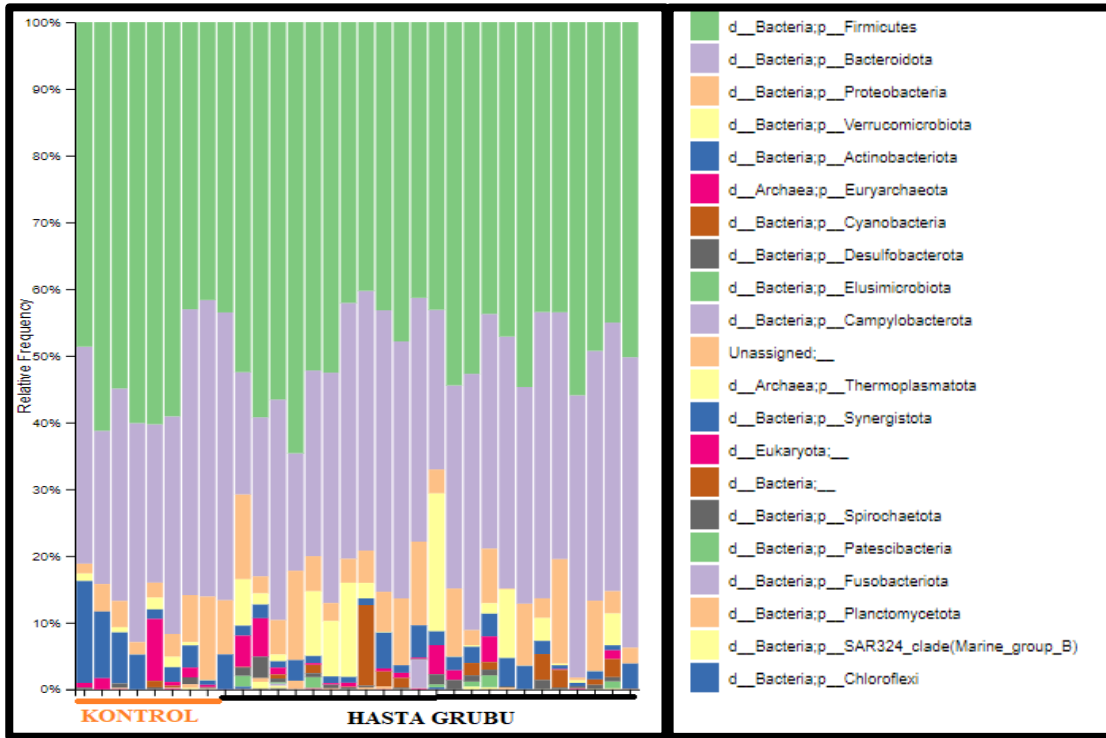
Tablo-14: İPF Tanılı Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Level-2 Mikrobiyota Sonuçları

	Grup	N	Ortalama	S.S	P değeri
Level 2					
Şube Seviyesi					
Firmicutes	Hasta	24	49,13	6,45	0,174
	Kontrol	8	53,62	8,07	
Actinobacteriota	Hasta	24	2,27	1,54	0,070
	Kontrol	8	5,72	5,00	
Bacteroidetes	Hasta	24	34,77	7,56	0,404
	Kontrol	8	32,98	7,71	
Proteobacteria	Hasta	24	6,49	0,12	0,237
	Kontrol	8	4,58	1,48	
Campylobacterota	Hasta	24	0,20	0,87	0,025
	Kontrol	8	0	0	

Level-2 düzeyinde Firmicutes, Actinobacteriota, Bacteroidetes ve Proteobacteria, Campylobacterota istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bu beş bakteriden sadece Campylobacterota için kontrol ve İPF tanılı hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. İPF tanılı hasta grubunda Campylobacterota oranı %0,20 iken kontrol grubunda ise hiç rastlanmadı (p=0,025).

Tablo-15: İPF hastaları ve kontrol grubu Level 2 düzey gaita mikrobiyom bulgularına ilişkin grafik





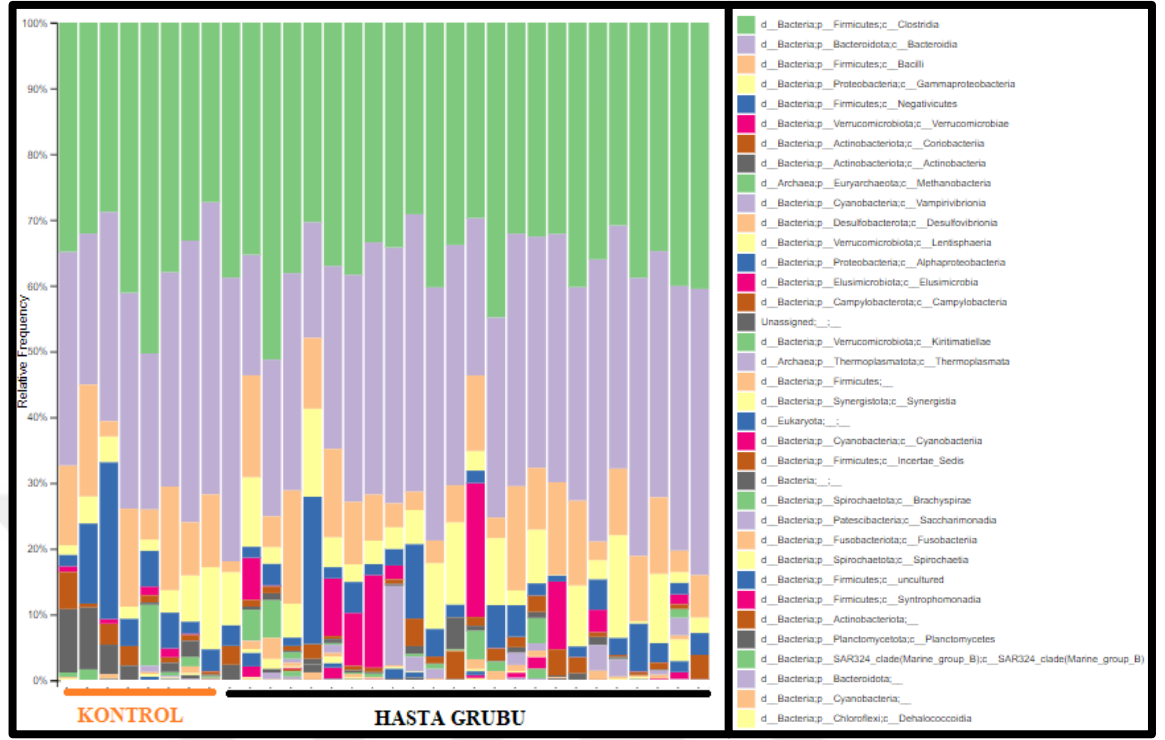
Şekil-4: Kontrol- Hasta Gaita Mikrobiyom Grafiği Level-2 Düzeyi

IPF tanılı hasta grubunda *Firmicutes* oranı azalırken *Bacteroidetes* oranı artmış olarak bulundu. *Firmicutes* / *Bacteroidetes* oranı kontrol grubu için 1,751 iken IPF tanılı hasta grubunda ise 1,537 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,38$).

Tablo-16: İPF Tanılı Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Level-3 Mikrobiyota Sonuçları

	Grup	N	Ortalama	S.S	P değeri
Level 3					
Sınıf Seviyesi					
Actinobacteria	Hasta	24	0,75	1,02	0,008
	Kontrol	8	3,76	3,78	

Level-3 düzeyinde Actinobacteria istatistiksel olarak karşılaştırıldı. IPF tanılı hasta grubunda Actinobacteria oranı %0,75 iken kontrol grubunda %3,76 oranında bulundu. IPF tanılı hasta grubunda istatistik olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,08$).



Şekil 5: Kontrol- Hasta Gaita Mikrobiyom Grafiği Level-3 Düzeyi

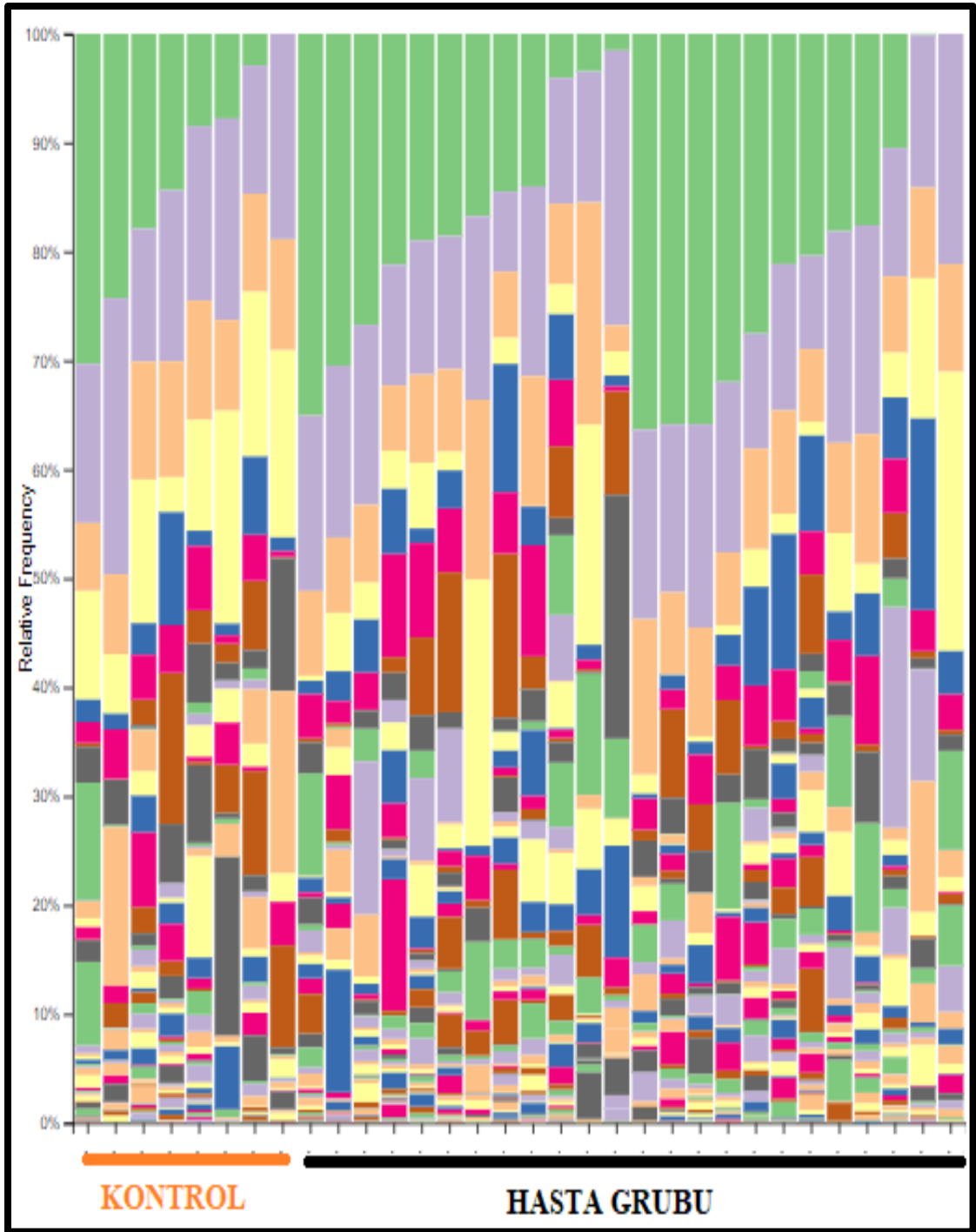
Tablo-17: İPF Tanılı Hasta Grubu Ve Kontrol Grubu Level-4 Mikrobiyota Sonuçları

	Grup	N	Ortalama	S.S	P değeri
Level 4					
Takım Seviyesi					
Enterobacterales	Hasta	24	4,90	4,26	0,033
	Kontrol	8	1,78	3,91	
Bifidobacteriales	Hasta	24	0,71	1,02	0,009
	Kontrol	8	3,75	3,79	
Burkholderiales	Hasta	24	1,28	1,50	0,046
	Kontrol	8	2,73	2,51	
Staphylococcales	Hasta	24	0	0	0,042
	Kontrol	8	0,01	0,01	

d_Bacteria;p_Cyanobacteria;c_Cyanobacteria;o_Chloroplast
 d_Bacteria;p_Actinobacteriota;c_Actinobacteria;o_Micrococcales
 d_Bacteria;p_Actinobacteriota;c_Actinobacteria;o_Actinomycetales
 d_Bacteria;p_Firmicutes;c_Incertae_Sedis;o_DTU014
 d_Bacteria;__;_
 d_Bacteria;p_Firmicutes;c_Clostridia;o_uncultured
 d_Bacteria;p_Spirochaetota;c_Brachyspirae;o_Brachyspirales
 d_Bacteria;p_Bacteroidota;c_Bacteroidia;_
 d_Bacteria;p_Patescibacteria;c_Saccharimonadia;o_Saccharimonadales
 d_Bacteria;p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Staphylococcales
 d_Bacteria;p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Clostridia
 d_Bacteria;p_Fusobacteriota;c_Fusobacteria;o_Fusobacteriales
 d_Bacteria;p_Actinobacteriota;c_Actinobacteria;o_Corynebacteriales
 d_Bacteria;p_Spirochaetota;c_Spirochaetia;o_Spirochaetales
 d_Bacteria;p_Actinobacteriota;c_Actinobacteria;o_Streptomycetales
 d_Bacteria;p_Proteobacteria;c_Alphaproteobacteria;o_Rickettsiales
 d_Bacteria;p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Caldicoprobacteriales
 d_Bacteria;p_Proteobacteria;c_Gammaproteobacteria;o_Pseudomonadales
 d_Bacteria;p_Bacteroidota;c_Bacteroidia;o_Chitinophagales
 d_Bacteria;p_Firmicutes;c_uncultured;o_uncultured
 d_Bacteria;p_Firmicutes;c_Bacilli;_
 d_Bacteria;p_Proteobacteria;c_Gammaproteobacteria;o_Xanthomonadales
 d_Bacteria;p_Firmicutes;c_Syntrophomonadia;o_Syntrophomonadales
 d_Bacteria;p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Mycoplasmatales
 d_Bacteria;p_Proteobacteria;c_Alphaproteobacteria;o_Micavibrionales
 d_Bacteria;p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Entomoplasmatales
 d_Bacteria;p_Actinobacteriota;__;_
 d_Bacteria;p_Proteobacteria;c_Alphaproteobacteria;o_Rhizobiales
 d_Bacteria;p_Plandomycotota;c_Plandomycetes;o_Plandomycetales
 d_Bacteria;p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Bacillales
 d_Bacteria;p_Proteobacteria;c_Alphaproteobacteria;o_Rhodobacteriales
 d_Bacteria;p_Firmicutes;c_Clostridia;o_Eubacteriales
 d_Bacteria;p_Actinobacteriota;c_Actinobacteria;_
 d_Bacteria;p_SAR324_clade(Marine_group_B);c_SAR324_clade(Marine_group_B);o_SAR324_clade(Marine_group_B)
 d_Bacteria;p_Bacteroidota;__;_
 d_Bacteria;p_Proteobacteria;c_Alphaproteobacteria;_
 d_Bacteria;p_Cyanobacteria;__;_
 d_Bacteria;p_Actinobacteriota;c_Actinobacteria;o_Pseudonocardiales
 d_Bacteria;p_Cyanobacteria;c_Cyanobacteria;o_Synechococcales
 d_Bacteria;p_Chloroflexi;c_Dehalococcoidia;o_8085

Level-5 düzeyinde Bacteroidaceae, Erysipelotrichaceae, Gemellaceae istatistiksel olarak karşılaştırıldı. IPF tanılı hasta grubunda Bacteroidaceae oranı %5,64 iken kontrol grubunda %11,77 oranında bulundu. IPF tanılı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,009$). IPF tanılı hasta grubunda Erysipelotrichaceae oranı %1,49 iken kontrol grubunda %0,41 oranında bulundu. IPF tanılı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p=0,018$). IPF tanılı hasta grubunda Gemellaceae yokken kontrol grubunda %0,01 oranında bulundu. Kontrol ve IPF tanılı hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,008$).



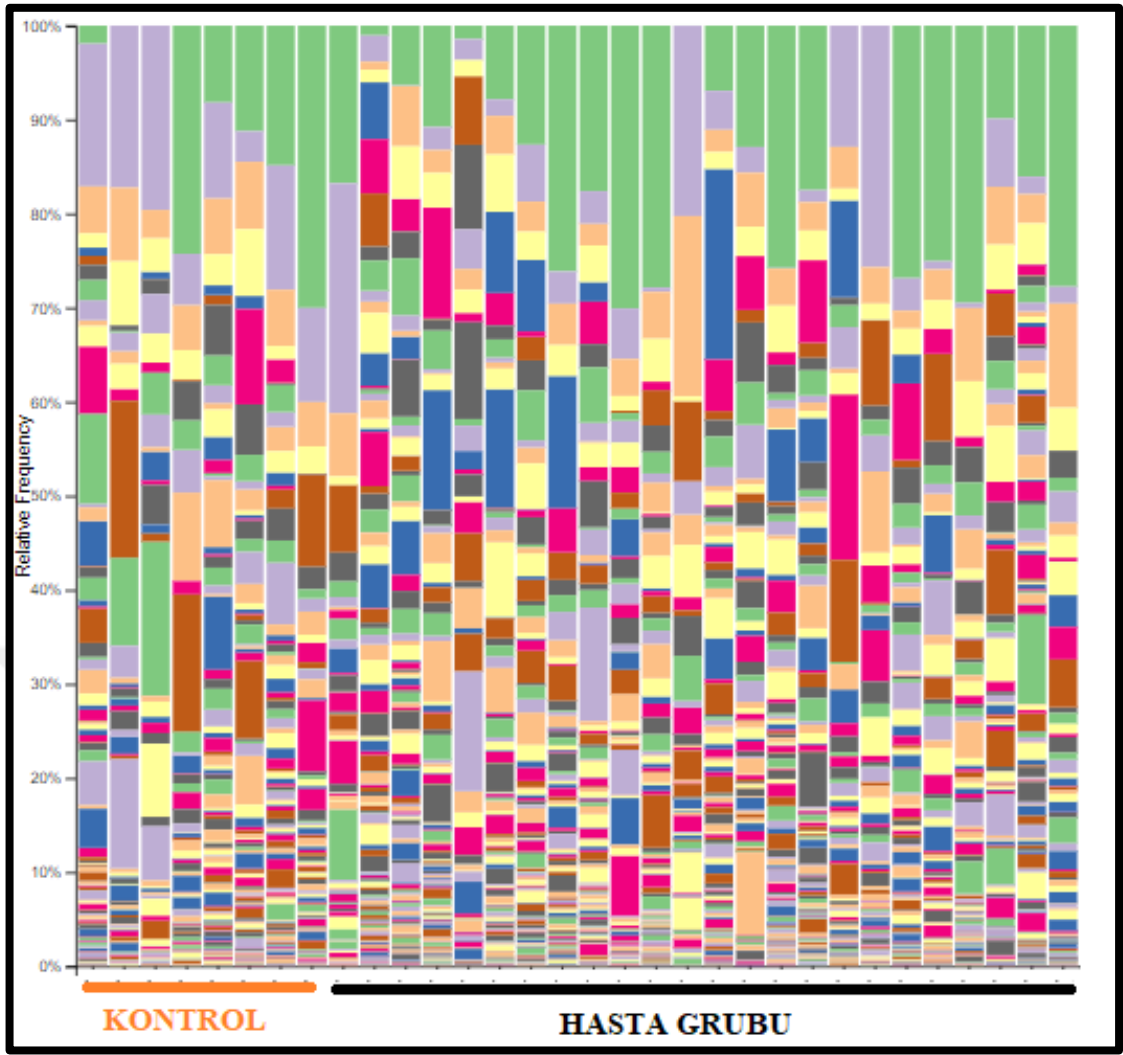


Şekil-7: Kontrol- Hasta Gaita Mikrobiyom Grafiği Level-5 Düzeyi

Tablo-19: İPF Tanılı Hasta Grubu Ve Kontrol Grubu Level-6 Mikrobiyota Sonuçları

	Grup	N	Ortalama	S.S	P değeri
Level 6					
Cins Seviyesi					
Holdemanella	Hasta	24	1,33	1,45	0,017
	Kontrol	8	0,27	0,55	
Dorea	Hasta	24	0,41	0,24	0,010
	Kontrol	8	0,66	0,25	
Alloprevotella	Hasta	24	1,63	1,95	0,017
	Kontrol	8	0,08	0,23	
Fusicatenibacter	Hasta	24	0,17	0,11	0,048
	Kontrol	8	0,38	0,27	
Ruminococcus gauvreauii group	Hasta	24	0,10	0,10	0,004
	Kontrol	8	0,53	0,63	
CAG 56	Hasta	24	0,05	0,08	0,014
	Kontrol	8	0,11	0,07	

Level-6 düzeyinde Holdemanella, Dorea, Alloprevotella, Fusicatenibacter, Ruminococcus gauvreauii group, CAG 56 istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İPF tanılı hasta grubunda Holdemanella oranı %1,33 iken kontrol grubunda %0,27 oranında bulundu. İPF tanılı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p=0,017$). İPF tanılı hasta grubunda Dorea oranı %0,41 iken kontrol grubunda %0,66 oranında bulundu. İPF tanılı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,010$). İPF tanılı hasta grubunda Alloprevotella oranı %1,63 iken kontrol grubunda %0,08 oranında bulundu. İPF tanılı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p=0,017$). İPF tanılı hasta grubunda Fusicatenibacter oranı %0,17 iken kontrol grubunda %0,38 oranında bulundu. İPF tanılı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,048$). İPF tanılı hasta grubunda Ruminococcus gauvreauii group oranı %0,10 iken kontrol grubunda %0,53 oranında bulundu. İPF tanılı hasta grubunda istatistiksel anlamlı azalış saptandı ($p=0,004$). İPF tanılı hasta grubunda CAG 56 oranı %0,05 iken kontrol grubunda %0,11 oranında bulundu. İPF tanılı hasta grubunda istatistiksel anlamlı azalış saptandı ($p=0,014$).



Şekil-8: Kontrol- Hasta Gaita Mikrobiyom Grafiği Level-6 Düzeyi

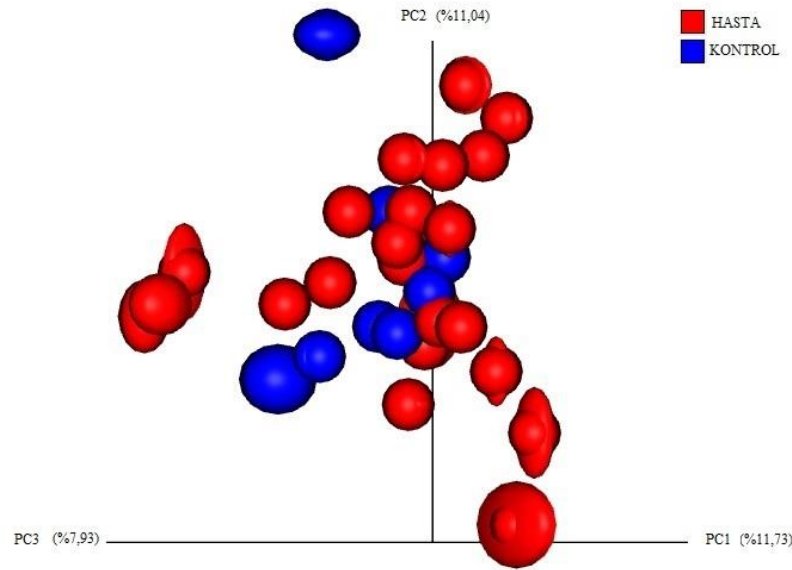
Kontrol ve Hasta Grubunda Tür Çeşitliliğinin Karşılaştırılması

Çalışılan biyomateriyallerdeki alfa çeşitliliğini belirlemede Shannon-Wiener, Simpson ve chao indeksleri kullanıldı. Kontrol grubu ve hasta grubu arasında Shannon, Simpson ve chao indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo-20: Kontrol ve Hasta Grubunda Tür Çeşitliliğinin Karşılaştırılması

	Shannon İndeks	p-değeri (Shannon)	Simpson İndeks	p-değeri (Simpson)	Chao İndeks	p-değeri (chao)
Hasta	6,50 ± 0,57		0,97 ± 0,01		420,78 ± 140,94	
Kontrol	6,37 ± 0,37	0,557	0,97 ± 0,01	0,988	360,52 ±128,12	0,294

Hasta ve kontrollerin beta çeşitlilik analizlerine baktığımız zaman Bray-Curtis mesafesinin temel koordinat analizinde PC1, PC2 ve PC3 çeşitliliğin çoğunu yakalayan ilk üç ana koordinatı temsil etmektedir. Koordinat ekseninde mesafenin artması, birbirinden farklılaşmış hasta ve sağlıklı gönüllülerin mikrobiyomunu göstermektedir. Beta çeşitlilik analizinde iki grup arasında PC1 maksimum varyasyon oranı: Bray-Curtis Plot; Bray-Curtis Plot olarak saptanmıştır.



Şekil-9: Kontrol- Hasta Gaita Mikrobiyom Beta Çeşitliliklerinin Karşılaştırılması

4.2 Antifibrotik İlaç Kullanan ve Antifibrotik İlaç Kullanmayan IPF Hastalarının Mikrobiyota Sonuçları

Çalışmaya IPF tanılı olup antifibrotik ilaç kullanmayan hastaların 7'si erkek (%58,3) ,5'i kadın (%41,7) 12 hasta katıldı. IPF tanılı olup antifibrotik ilaç kullanan hastaların 7'si erkek (%58,3) ,5'i kadın (%41,7) 12 hasta katıldı. Antifibrotik ilaç kullanmayan hasta grubunun yaş aralığı 57-82 yıl olup ortalaması $68,75 \pm 8,23$ iken antifibrotik ilaç kullanan hasta grubunun yaş aralığı 57-85 yıl olup ortalaması $68,83 \pm 8,77$ olarak saptandı. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Antifibrotik ilaç kullanmayan hasta grubunun sigara içme ortalaması $17,50 \pm 20,21$ paket/yıl iken antifibrotik ilaç kullanan hasta grubunun sigara içme ortalaması $16,67 \pm 19,23$ paket/yıl olarak saptandı. Gruplar arasında sigara içme ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Antifibrotik ilaç kullanmayan hasta grubunun vücut kitle indeksi ortalaması $27,88 \pm 3,21$ iken antifibrotik ilaç kullanan hasta grubunun vücut kitle indeksi ortalaması $27,03 \pm 4,12$ olarak saptandı. Gruplar arasında vücut kitle indeksi ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Antifibrotik ilaç kullanmayan hasta grubunun tanı aldıktan sonra ay olarak geçen süre ortalaması $1,58 \pm 0,66$ iken antifibrotik ilaç kullanan hasta grubunun ortalaması $5,25 \pm 1,76$ ay olarak saptandı. Gruplar arasında hastalık süreleri ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,009$).

Tablo-21: Antifibrotik İlaç Kullanan Ve Antifibrotik İlaç Kullanmayan IPF Hastaları Demografik Özellikler

		Antifibrotik İlaç kullanmayan IPF hastaları (n:12)	Antifibrotik İlaç kullanan IPF hastaları (n:12)	P değeri
Cinsiyet	Erkek	7(%58,3)	7(%58,3)	1,000
	Kadın	5(%41,7)	5(%41,7)	1,000
Yaş		68,75±8,2 3	68,83±8, 77	0,981
Sigara (paket/yıl)		17,50±22, 21	16,67±19 ,23	0,995
Vücut kitle indeksi		27,88±3,2 1	27,03±4, 12	0,830
Hastalık süreleri (tanı aldıktan sonra geçen ay)		1,58±0,66	5,25±1,76	0,009

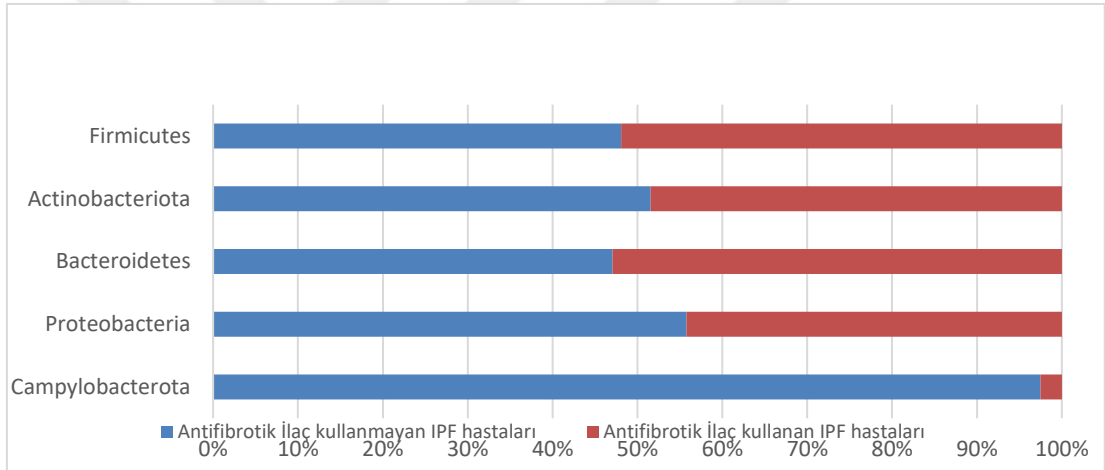
Tablo-22: Antifibrotik İlaç Kullanan Ve Antifibrotik İlaç Kullanmayan IPF Hastaları Level-2 Mikrobiyota Sonuçları

	Antifibrotik İlaç kullanmayan IPF hastaları (n:12)	Antifibrotik İlaç kullanan IPF hastaları (n:12)	P değeri
Level 2 Şube Seviyesi			
Firmicutes	49,65±7,88	48,60±4,92	0,993

Actinobacteriota	2,34±1,80	2,20±1,29	1,000
Bacteroidetes	32,74±8,83	36,81±5,69	0,552
Proteobacteria	7,24±4,00	5,74±4,87	0,516
Campylobacterota	0,39±1,23	0,01±0,01	0,899

Grupların gaitalarında mikrobiyom analizi 6 düzeyde yapıldı. Level-2 düzeyinde Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes ve Proteobacteria, Campylobacterota istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bu beş bakteriden karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

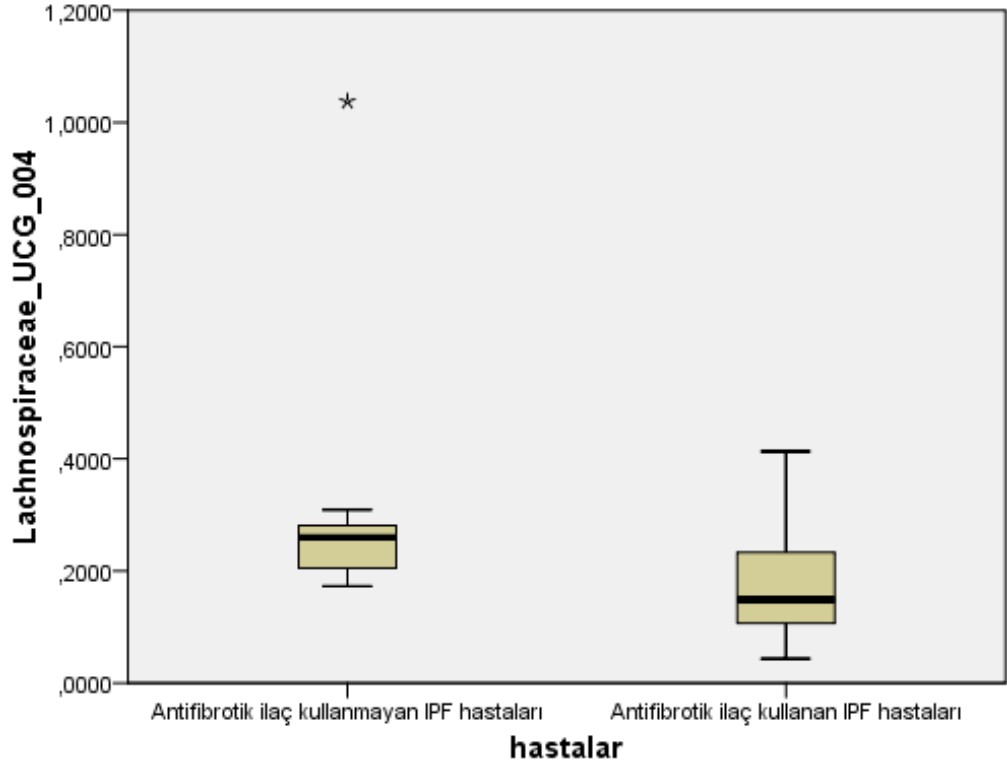
Tablo-23: Antifibrotik İlaç kullanmayan IPF hastaları -Antifibrotik İlaç kullanan IPF hastaları Level 2 düzey gaita mikrobiyom bulgularına ilişkin grafik



Tablo-24: Antifibrotik İlaç Kullanan Ve Antifibrotik İlaç Kullanmayan IPF Hastaları Level-6 Mikrobiyota Sonuçları

	Antifibrotik İlaç kullanmayan IPF hastaları (n:12)	Antifibrotik İlaç kullanan IPF hastaları (n:12)	P değeri
Level 6			
Cins Seviyesi			
Lachnospiraceae UCG 004	0,31±0,23	0,18±0,10	0,035

Level-6 düzeyinde Lachnospiraceae UCG 004 istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Lachnospiraceae UCG 004, antifibrotik ilaç kullanmayan IPF hastalarında %0,31 oranında saptanırken, antifibrotik ilaç kullanan IPF hastalarında azalarak %0,18 oranında bulundu. İlaç kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış olarak saptandı (p=0,035).

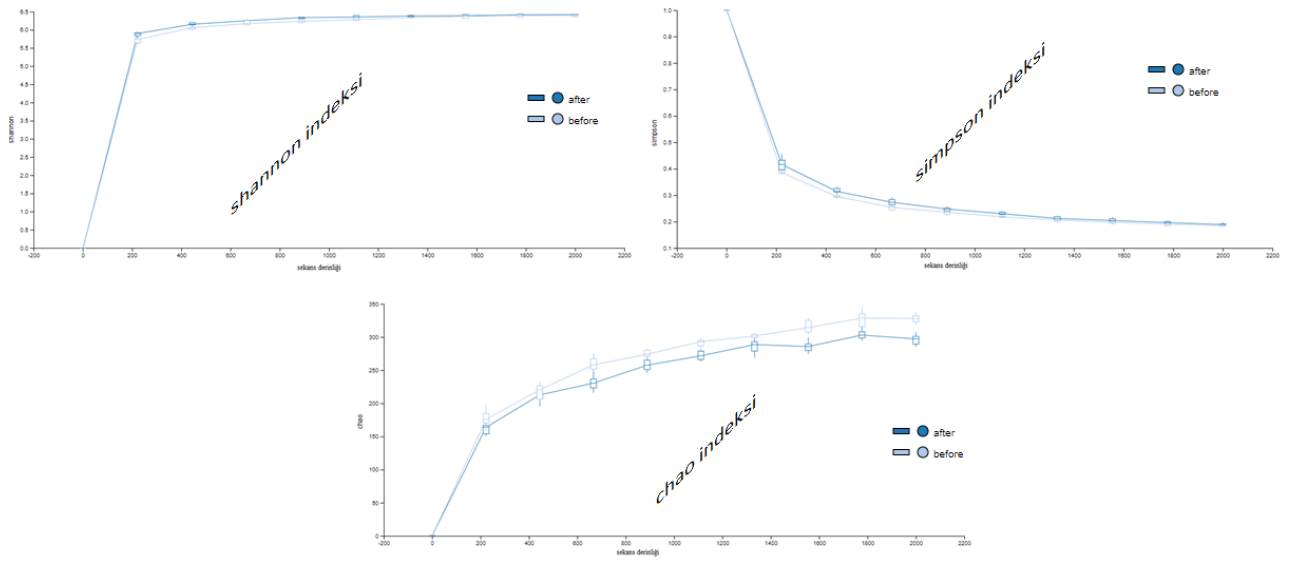


Şekil-10: Antifibrotik İlaç Kullanan ve Antifibrotik İlaç Kullanmayan IPF Hastaları Gaita Mikrobiyom Bulgularının Lachnospiraceae UCG 004'ün Karşılaştırılması İlişkin Grafik

Çalışılan biyomateryallerdeki tür çeşitliliğini belirlemede Shannon-Wiener, Simpson ve chao indeksleri kullanıldı. Hasta grupları arasında Shannon, Simpson ve chao indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo-25: Antifibrotik İlaç Kullanan Ve Antifibrotik İlaç Kullanmayan IPF Hastaları Tür Çeşitliliğinin Karşılaştırılması

Grup	Shannon İndeks	p-değeri (Shannon)	Simpson İndeks	p-değeri (Simpson)	Chao İndeks	p-değeri (chao)
Antifibrotik kullanmayan hastaları	ilaç 6,44±0,63 IPF	0,847	0,97±0,01	1	410,04± 146,79	0,925
Antifibrotik kullanan hastaları	ilaç 6,57±0,52 IPF		0,97±0,02		140,48	



Şekil-11: Antifibrotik İlaç Kullanan Ve Antifibrotik İlaç Kullanmayan IPF Hastaları Gaita Mikrobiyom Bulgularının Alfa Çeşitliliklerinin Karşılaştırılması İlişkin Grafik

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmamız, idiyopatik pulmoner fibrozis hastaları ile benzer demografik özelliklere sahip kontrol grubunun gaita mikrobiyota profilleri inceleyerek ülkemizde idiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında bağırsak disbiyozisinin olduğunu gösteren öncü bir çalışma olmuştur.

İnsan bağırsak mikrobiyotasının farklı hastalıklarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bağırsak mikrobiyota ve immün sistem gelişim sürecinde etkileşim halindedir. İdiyopatik ve otoimmün hastalıkların patofizyolojik ve hastalık şiddeti üzerine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir [230]. Bağırsak mikrobiyotanın, inflamatuvar ve metabolik hastalıklarda rol aldığı bilinmektedir [231, 232]. Hastalıklar açısından bağırsak mikrobiyota bileşimi detaylandırılmalı ve patogenez aydınlatılmalıdır. Böylelikle tedavilere öncülük edilecektir.

Zhou ve arkadaşlarının yaptığı silika kaynaklı pulmoner fibrozisli hastaların bağırsak mikrobiyotada izlenen değişimlerle ilgili çalışmada, Level-2 düzeyinde, silikozise bağlı pulmoner fibrozisli hastaların bağırsak mikrobiyotasında Firmicutes ve actinobacteria miktarı gaitada daha az saptandı. Hastaların gaitalarında Bacteroides, Escherichia Shigella'nın miktarlarında azalma saptanırken; Megamonas, Lachnospiraceae, Lachno clostridium, Parabacteroides'in gaitada bulunan miktarlarında artış saptandı. Level-2 düzeyinde silikozise bağlı pulmoner fibrozisli hastalarda, Actinobacteria, Acidobacteria, Gemmatimonadetes, Saccharibacteria, Fusobacteria, Aminicenantes, Verrucomicrobia miktarları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı. Proteobacteria, Synergistetes, Lentisphaerae, Tenericutes miktarı ise hastalarda istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Level-6 düzeyinde hastaların gaita örneklerinde Subdoligranum, Blautia, prokaryote, Nitrosomonadaceae, Bifidobacterium, Pseudomonas_aeruginosa miktarlarında azalma saptanırken, Megamonas, Dialiste, uncultured bacterium g Rumminiclostridium_6'nın gaitada izlenen miktarında anlamlı ölçüde artış saptandı. Bu sonuçlar, silikozise bağlı pulmoner fibrozisli hastaların mikrobiyotasında bulunan bakteri miktarlarının farklı olması silikozisli hastaların disbiyozisinin anormal gaita mikrobiyotası ile ilişkili olduğunu göstermektedir [186].

Bakteriler, konakçı immün yanıtı indükleyerek hava yolunda doğrudan veya dolaylı olarak epitel hasarına neden olur [44]. Mitokondri ile mikrobiyota arası ilişki şu şekildedir; bağırsak mikrobiyotası, reaktif oksijen radikal (ROS) üretimini artırıp

salgılanan toksin, protein, metabolitler aracılığıyla mitokondriyi hedeflediği gösterilmiştir [233]. Bakteriler, konak yanıtını aktifleştirip fibroblast yanıtını etkiler. Mikrobiyotaların tekrarlayan düzeyde alveolar hasara sebep olabilmektedir [52, 234]. Bu etkileşimle akciğerde hücre farklılaşması gerçekleşmektedir [235, 236]

Ikubo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın verileri ise, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu (KTEPH) olan 11 hasta ve 22 kontrol grubundan gaita numunesi alındı. Mikrobiyota analizinin alfa çeşitliliği, KTEPH'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha az saptandı. PCoA analizi sonucuna göre ise, KTEPH'li hastalarda Faecalibacterium, Roseburia, Fusicatenibacter'in gaitada miktarı istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı [237].

Andreasson K ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, pulmoner fibrozisin eşlik ettiği sistemik sklerozisli hastalarda, bağırsak disbiyozisin sık izlendiğini bildirmişlerdir [238]. Disbiyozis, her hastalığa göre değişebilmektedir. Her hastalığın bağırsak mikrobiyotasına ait disbiyozise özel probiyotik tedavi yaklaşımı özelleştirilmelidir. Otoimmün hastalıklarla ilgili fare modeli çalışmalarda, bağırsak disbiyozisinde gelişen değişimler gösterilmiştir [239, 240].

Araştırmamızda gaita mikrobiyotasında İPF tanılı hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında Level-2 düzeyinde Campylobacterota'ya kontrol grubunda hiç rastlanmazken İPF tanılı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde saptandı.

Campylobacter, bakteriyel gastroenteritin en sık etkenidir [241]. Campylobacterin salgıladığı sitokinler, nötrofil kaynaklı proteolitikler, oksidatif stres ve vasküler yapılanmayı destekler. Hücre ölümüne, fibroze genetik ilişkili olarak rol alabileceği belirtilmektedir [242]. Yapılan bir çalışmada, MMP-8 (matriks metaloproteinaz 8), MMP-9, nötrofil elastazı, miyeloperoksidaz, MMP-1 doku inhibitörü Campylobacter ile enfekte olmuş hastalarda 2-3 kat artmış olarak saptandı. Bu veri, Campylobacterlerin inflamatuvar cevabı arttırabileceğini yansıtmaktadır. Crohn, ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında MMP değeri artmış olarak saptanmıştır [243]. Serebral anevrizma rüptürü ile ilgili yapılan güncel çalışmada, rüptüre olmuş anevrizmalı hastaların bağırsak mikrobiyotasında Campylobacter miktarı artmış olarak saptandı [244]. Bizim çalışmamızda da hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmış olması pulmoner fibrozisle uyumlu olarak artmış olabileceğini düşündürmektedir.

İnsan bağırsak mikrobiyotası Firmicutes ve Actinobacteria'nın çoğunluğundan oluşmaktadır [245, 246]. Bizim çalışmamızda bunu desteklemektedir. İPF tanılı hasta grubunda Firmicutes oranı azalırken Bacteroidetes oranı artmış olarak bulundu. Fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Firmicutes / Bacteroidetes oranında da anlamlı fark saptanmadı. Firmicutes ve Actinobacteria arasında bulunan dengede bozulma olması halinde insülin direnci ve obezite gibi hastalıkların riski artmaktadır [247, 248]. Pulmoner fibrozise olan etkisi netleştirilememiştir ancak Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda, silikozise bağlı pulmoner fibrozisli hastaların gaitasında Firmicutes, Actinobacteria'nın miktarında anlamlı derecede azalma saptandı. Actinobacteriota, Proteobacteria'nın miktarı ise, hastalar ve kontrol grubunda benzer olarak saptandı.

Çalışmamızın, Level-3 düzeyinde; Actinobacteria miktarında, İPF tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistik olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı.

Level-4 düzeyinde; Enterobacterales, Burkholderiales miktarında İPF tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artış saptandı. Bifidobacteriales miktarında, İPF tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalma saptandı. Hasta grubunda Staphylococcales hiç bulunmazken kontrol grubunda anlamlı olarak saptandı.

Level-5 düzeyinde; Bacteroidaceae oranı, İPF tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalma saptandı. Erysipelotrichaceae, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artış saptandı. İPF tanılı hasta grubunda Gemellaceae yokken kontrol grubunda anlamlı olarak saptandı.

Level-6 düzeyinde; Holdemanella, Alloprevotella oranı İPF tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre olarak anlamlı düzeyde artış saptandı. Dorea, Fusicatenibacter, Ruminococcus gauvreauii group, CAG 56 oranı, İPF tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalma saptandı.

Antifibrotik ilaç kullanan ve antifibrotik ilaç kullanmayan İPF hastaları karşılaştırıldığında ise, sadece Level-6 düzeyinde Lachnospiraceae UCG 004 miktarında anlamlı düzeyde farklılık saptandı. Antifibrotik ilaç kullananlarda anlamlı düzeyde azalma saptandı.

Kardiyovasküler hastalıkların bağırsak mikrobiyotası üzerinde yaptığı değişimle ilgili yapılan bir çalışmada; Lachnospiraceae UCG 004 düzeyinin koroner arter hastalığı olanlarda anlamlı olarak artış yaptığı bildirilmiştir [249]. İlaçların

kardiyak yan etki açısından değerlendirilmesi gerektiğinin gostergesi olarak düşünölmelidir.

Araştırmanın bazı sınırlılıklarından söz edilmelidir. İlk olarak, kısıtlı maddi imkanlar nedeniyle tedavi sonrası kontrol değerlendirmelerimiz aynı hasta grubu üzerinden yapılamadı ve örneklem boyutlarımız küçüktü. Daha büyük örneklem boyutları ile yapılan gelecek çalışmalarda; antifibrotik ilaç kullanımından önce ve ilaç kullanımından sonra kontrol değerlendirilmelerinde gaitalarının aynı hastalar üzerinden tekrar incelenmesi; ilaç yan etki ve tedavi sürecinde daha iyi yol gösterebilir. Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki farkı daha net gösterebilmek için büyük örnekleme sahip çalışmalar planlanılmalıdır. İkinci olarak, bağırsak mikrobiyotasını değiştiren faktörlerden en büyüğü olan diyet bileşeni bu çalışmada dikkate alınmamıştır. Bir diğer sınırlılık ise; kriterlerimize göre iki grup halinde yapılan incelemede sosyal çevre, partiköl madde inhalasyonu, barınma yeri, farklı çocukluk bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle ilişkili olabilmektedir. Bu nedenle, sonuçların yorumlanmasını daha güvenilir hale getirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızın bulguları neticesinde; İPF'li hastalarda bağırsak mikrobiyaya disbiyozisi olduğunu göstermektedir. Bağırsak mikrobiyaya disbiyozisi, hastalığın patogeneğinde ve tedavisinde yeni bakış açıları sağlayabilir. Ayrıca tedavi sürecinde bağırsak mikrobiyotasında değişikliklerin olabileceği gösterilmiş olup yan etkilere yaklaşımda yol gösterici olabilir.



KAYNAKLAR

1. Med, A.T.S.J.A.J.R.C.C., *European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement.* 2000. **161**: p. 646-664.
2. Travis, W.D., et al., *American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias.* 2002. **165**(2): p. 277-304.
3. Wolters, P.J., H.R. Collard, and K.D.J.A.R.o.P.M.o.D. Jones, *Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis.* 2014. **9**: p. 157-179.
4. Raghu, G., et al., *An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management.* 2011. **183**(6): p. 788-824.
5. Chatzeli, L., M. Gaete, and A.S.J.D. Tucker, *Fgf10 and Sox9 are essential for the establishment of distal progenitor cells during mouse salivary gland development.* 2017. **144**(12): p. 2294-2305.
6. Raghu, G., et al., *An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline.* 2015. **192**(2): p. e3-e19.
7. Visscher, D.W. and J.L.J.P.o.t.A.T.S. Myers, *Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias.* 2006. **3**(4): p. 322-329.
8. *American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(2): p. 277-304.
9. Raghunath, S., et al., *Quantitative stratification of diffuse parenchymal lung diseases.* 2014. **9**(3): p. e93229.
10. Katzenstein, A.-L.A. and J.L.J.T.A.j.o.s.p. Myers, *Nonspecific interstitial pneumonia and the other idiopathic interstitial pneumonias: classification and diagnostic criteria.* 2000, LWW. p. 1.
11. Hutchinson, J., et al., *Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review.* 2015. **46**(3): p. 795-806.
12. Musellim, B., et al., *Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey.* 2014. **8**(1): p. 55-62.
13. Kim, D.S., H.R. Collard, and T.E.J.P.o.t.A.T.S. King Jr, *Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias.* 2006. **3**(4): p. 285-292.
14. Medicine, I.P.F.C.R.N.J.N.E.J.o., *Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis.* 2012. **366**(21): p. 1968-1977.
15. Wolters, P.J., H.R. Collard, and K.D.J.A.R.o.p. Jones, *Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis.* 2014. **9**: p. 157.
16. Funke, M. and T.J.S.m.w. Geiser, *Idiopathic pulmonary fibrosis: the turning point is now!* 2015. **145**: p. w14139.
17. Tang, Y.-W., et al., *Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* 2003. **41**(6): p. 2633-2640.
18. Bitterman, P.B., et al., *Familial idiopathic pulmonary fibrosis.* 1986. **314**(21): p. 1343-1347.
19. Marshall, R.P., et al., *Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom.* 2000. **55**(2): p. 143-146.
20. Hodgson, U., T. Laitinen, and P.J.T. Tukiainen, *Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland.* 2002. **57**(4): p. 338-342.
21. Allam, J.S. and A.H.J.C.o.i.p.m. Limper, *Idiopathic pulmonary fibrosis: is it a familial disease?* 2006. **12**(5): p. 312-317.
22. Lee, H.-L., et al., *Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome.* 2005. **127**(6): p. 2034-2041.
23. Raghu, G. and R. Hert. *Interstitial lung diseases: genetic predisposition and inherited interstitial lung diseases.* in *Seminars in respiratory medicine.* 1993. Copyright© 1993 by Thieme Medical Publishers, Inc.
24. Mageto, Y.N. and G.J.C.o.i.p.m. Raghu, *Genetic predisposition of idiopathic pulmonary fibrosis.* 1997. **3**(5): p. 336-340.

25. Fingerlin, T.E., et al., *Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis*. 2013. **45**(6): p. 613-620.
26. Kropski, J.A., T.S. Blackwell, and J.E.J.E.R.J. Loyd, *The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis*. 2015. **45**(6): p. 1717-1727.
27. Noth, I., et al., *Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study*. 2013. **1**(4): p. 309-317.
28. Peljto, A.L., et al., *Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. 2013. **309**(21): p. 2232-2239.
29. Miyake, Y., et al., *Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan*. 2005. **49**(3): p. 259-265.
30. Checa, M., et al., *Cigarette smoke enhances the expression of profibrotic molecules in alveolar epithelial cells*. 2016. **11**(3): p. e0150383.
31. Iwai, K., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure*. 1994. **150**(3): p. 670-675.
32. Baumgartner, K.B., et al., *Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis*. 1997. **155**(1): p. 242-248.
33. Enomoto, T., et al., *Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis*. 2003. **123**(6): p. 2007-2011.
34. Steele, M.P., et al., *Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia*. 2005. **172**(9): p. 1146-1152.
35. Taskar, V.S. and D.B.J.P.o.t.A.T.S. Coultas, *Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease?* 2006. **3**(4): p. 293-298.
36. Cisneros-Lira, J., et al., *Cigarette smoke exposure potentiates bleomycin-induced lung fibrosis in guinea pigs*. 2003. **285**(4): p. L949-L956.
37. Trethewey, S.P. and G.I.J.M. Walters, *The role of occupational and environmental exposures in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: a narrative literature review*. 2018. **54**(6): p. 108.
38. Bellou, V., L. Belbasis, and E. Evangelou, *Tobacco Smoking and Risk for Pulmonary Fibrosis: A Prospective Cohort Study From the UK Biobank*. *Chest*, 2021. **160**(3): p. 983-993.
39. Fahim, A., et al., *Gastroesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study*. 2011. **47**(4): p. 28.
40. Raghu, G., et al., *High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis*. 2006. **27**(1): p. 136-142.
41. Kitamura, H., et al., *Inhalation of inorganic particles as a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis—elemental microanalysis of pulmonary lymph nodes obtained at autopsy cases*. 2007. **203**(8): p. 575-585.
42. Baumgartner, K.B., et al., *Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study*. 2000. **152**(4): p. 307-315.
43. O'Dwyer, D.N., et al., *Lung microbiota contribute to pulmonary inflammation and disease progression in pulmonary fibrosis*. 2019. **199**(9): p. 1127-1138.
44. Molyneaux, P.L. and T.M.J.T.L.R.M. Maher, *Respiratory microbiome in IPF: cause, effect, or biomarker?* 2014. **2**(7): p. 511-513.
45. Garzoni, C., et al., *Microbial communities in the respiratory tract of patients with interstitial lung disease*. 2013. **68**(12): p. 1150-1156.
46. Roy, M.G., et al., *Muc5b is required for airway defence*. 2014. **505**(7483): p. 412-416.
47. Molyneaux, P.L., et al., *The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis*. 2014. **190**(8): p. 906-913.
48. Egan, J.J., et al., *Epstein-Barr virus replication within pulmonary epithelial cells in cryptogenic fibrosing alveolitis*. 1995. **50**(12): p. 1234-1239.
49. Calabrese, F., et al., *Herpes virus infection is associated with vascular remodeling and pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis*. 2013. **8**(2): p. e55715.
50. Zamò, A., et al., *HHV-8 and EBV are not commonly found in idiopathic pulmonary fibrosis*. 2005. **22**(2): p. 123-128.
51. Yonemaru, M., et al., *Elevation of antibodies to cytomegalovirus and other herpes viruses in pulmonary fibrosis*. 1997. **10**(9): p. 2040-2045.

52. Huang, Y., et al., *Microbes are associated with host innate immune response in idiopathic pulmonary fibrosis*. 2017. **196**(2): p. 208-219.
53. Molyneaux, P.L., et al., *Host-microbial interactions in idiopathic pulmonary fibrosis*. 2017. **195**(12): p. 1640-1650.
54. Takahashi, Y., et al., *Impaired diversity of the lung microbiome predicts progression of idiopathic pulmonary fibrosis*. 2018. **19**: p. 1-10.
55. Collard, H.R., et al., *Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report*. 2016. **194**(3): p. 265-275.
56. King Jr, T.E., et al., *Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model*. 2001. **164**(7): p. 1171-1181.
57. De Vries, J., B. Kessels, and M.J.E.R.J. Drent, *Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients*. 2001. **17**(5): p. 954-961.
58. Mura, M., et al., *Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study*. 2012. **40**(1): p. 101-109.
59. Daniil, Z.D., et al., *A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis*. 1999. **160**(3): p. 899-905.
60. Key, A.L., et al., *Objective cough frequency in idiopathic pulmonary fibrosis*. 2010. **6**(1): p. 1-7.
61. Crystal, R.G., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects*. 1976. **85**(6): p. 769-788.
62. Birring, S., et al., *Sputum eosinophilia in idiopathic pulmonary fibrosis*. 2005. **54**(2): p. 51-56.
63. Veeraraghavan, S., et al., *BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia*. 2003. **22**(2): p. 239-244.
64. Ryerson, C.J., et al., *Cough predicts prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis*. 2011. **16**(6): p. 969-975.
65. Scholand, M.B., et al., *Severity of cough in idiopathic pulmonary fibrosis is associated with MUC5 B genotype*. 2014. **10**(1): p. 1-6.
66. Richeldi, L., H.R. Collard, and M.G.J.T.L. Jones, *Idiopathic pulmonary fibrosis*. 2017. **389**(10082): p. 1941-1952.
67. Bradley, B., et al., *Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society*. 2008. **63**: p. v1-v58.
68. Özlü, T., et al., *Solunum sistemi ve hastalıkları Temel başvuru kitabı*. 2010: p. 1723-77.
69. Oldham, J.M. and I.J.R.m. Noth, *Idiopathic pulmonary fibrosis: early detection and referral*. 2014. **108**(6): p. 819-829.
70. Collard, H.R., et al., *Patient experiences with pulmonary fibrosis*. 2007. **101**(6): p. 1350-1354.
71. Martinez, F.J., et al., *The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches*. 2017. **5**(1): p. 61-71.
72. Calabrese, F., et al., *Serpin B4 isoform overexpression is associated with aberrant epithelial proliferation and lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis*. 2012. **44**(3): p. 192-198.
73. Calabrese, F., et al., *Overexpression of squamous cell carcinoma antigen in idiopathic pulmonary fibrosis: clinicopathological correlations*. 2008. **63**(9): p. 795-802.
74. Okamoto, M., et al., *Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias*. *Eur Respir J*, 2011. **37**(5): p. 1119-27.
75. Naik, P.K., et al., *Periostin promotes fibrosis and predicts progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012. **303**(12): p. L1046-56.
76. Kirk, J.M., et al., *Quantitation of types I and III collagen in biopsy lung samples from patients with cryptogenic fibrosing alveolitis*. 1984. **4**(3): p. 169-182.
77. Pardo, A. and M.J.P.o.t.A.T.S. Selman, *Matrix metalloproteases in aberrant fibrotic tissue remodeling*. 2006. **3**(4): p. 383-388.
78. Rozin, G., et al., *Collagen and elastic system in the remodelling process of major types of idiopathic interstitial pneumonias (IIP)*. 2005. **46**(4): p. 413-421.

79. Song, J.W., et al., *Blood biomarkers MMP-7 and SP-A: predictors of outcome in idiopathic pulmonary fibrosis*. 2013. **143**(5): p. 1422-1429.
80. Dancer, R., A. Wood, and D.J.E.R.J. Thickett, *Metalloproteinases in idiopathic pulmonary fibrosis*. 2011. **38**(6): p. 1461-1467.
81. White, E.S., et al., *Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias*. 2016. **194**(10): p. 1242-1251.
82. Richards, T.J., et al., *Peripheral blood proteins predict mortality in idiopathic pulmonary fibrosis*. 2012. **185**(1): p. 67-76.
83. Hamai, K., et al., *Comparative study of circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as disease markers of idiopathic pulmonary fibrosis*. 2016. **2016**.
84. Wakamatsu, K., et al., *Prognostic value of serial serum KL-6 measurements in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. 2017. **55**(1): p. 16-23.
85. Buendía-Roldán, I., et al., *Increased expression of CC16 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. 2016. **11**(12): p. e0168552.
86. Jenkins, R.G., et al., *Longitudinal change in collagen degradation biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the prospective, multicentre PROFILE study*. 2015. **3**(6): p. 462-472.
87. Meyer, K.C., et al., *Vascular endothelial growth factor in bronchoalveolar lavage from normal subjects and patients with diffuse parenchymal lung disease*. 2000. **135**(4): p. 332-338.
88. Simler, N., et al., *Angiogenic cytokines in patients with idiopathic interstitial pneumonia*. 2004. **59**(7): p. 581-585.
89. Ebina, M., et al., *Heterogeneous increase in CD34-positive alveolar capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. **169**(11): p. 1203-8.
90. Farkas, L., et al., *VEGF ameliorates pulmonary hypertension through inhibition of endothelial apoptosis in experimental lung fibrosis in rats*. 2009. **119**(5): p. 1298-1311.
91. Lama, V.N. and F.J.J.C.i.c.m. Martinez, *Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases*. 2004. **25**(3): p. 435-453.
92. Chetta, A., E. Marangio, and D. Olivieri, *Pulmonary function testing in interstitial lung diseases*. *Respiration*, 2004. **71**(3): p. 209-13.
93. Jezek, V., et al., *The prognostic significance of functional tests in cryptogenic fibrosing alveolitis*. 1980. **16**(6): p. 711-720.
94. Miki, K., et al., *Impairments and prognostic factors for survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. 2003. **97**(5): p. 482-490.
95. Bonella, F., F.d. Marco, and P. Spagnolo, *Pulmonary Function Tests in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, in *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. 2019, Springer. p. 85-95.
96. Lancaster, L.H., *Utility of the six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. *Multidiscip Respir Med*, 2018. **13**: p. 45.
97. Weisman, I.M.J.A.j.o.r. and c.c. medicine, *Erratum: ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing*. 2003. **167**(10): p. 1451-1452.
98. Galvin, J.R., A.A. Frazier, and T.J.J.R. Franks, *Collaborative radiologic and histopathologic assessment of fibrotic lung disease*. 2010. **255**(3): p. 692-706.
99. Leslie, K.O.J.A.o.p. and I. medicine, *Idiopathic pulmonary fibrosis may be a disease of recurrent, tractional injury to the periphery of the aging lung: a unifying hypothesis regarding etiology and pathogenesis*. 2012. **136**(6): p. 591-600.
100. Mai, C., et al., *Thin-section CT features of idiopathic pulmonary fibrosis correlated with micro-CT and histologic analysis*. 2017. **283**(1): p. 252.
101. Johkoh, T., et al., *Do you really know precise radiologic-pathologic correlation of usual interstitial pneumonia?* 2014. **83**(1): p. 20-26.
102. Piciucchi, S., et al., *From "traction bronchiectasis" to honeycombing in idiopathic pulmonary fibrosis: a spectrum of bronchiolar remodeling also in radiology?* 2016. **16**(1): p. 1-4.
103. Staats, P., et al., *A comparative study of honeycombing on high resolution computed tomography with histologic lung remodeling in explants with usual interstitial pneumonia*. 2015. **211**(1): p. 55-61.

104. Raghu, G., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline*. 2022. **205**(9): p. e18-e47.
105. Cottin, V., et al., *Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines*. 2014. **23**(132): p. 193-214.
106. Funke-Chambour, M., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis in Switzerland: diagnosis and treatment*. 2017. **93**(5): p. 363-378.
107. Robalo Cordeiro, C., et al., *Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica*. Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition), 2016. **22**(2): p. 112-122.
108. Klech, H.J.E.R.J., *Current guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): report of the European Society of Pneumology Task Force of BAL*. 1990. **3**: p. 937-974.
109. Wells, A.J.E.r.r., *The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease*. 2010. **19**(117): p. 237-241.
110. Brix, N., et al., *Eosinophil alveolitis in two patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. 2016. **19**: p. 61-64.
111. Kebbe, J. and T.J.J.o.T.D. Abdo, *Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy*. 2017. **9**(Suppl 10): p. S996.
112. Ravaglia, C., et al., *Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature*. 2016. **91**(3): p. 215-227.
113. Raghu, G., et al., *Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline*. 2018. **198**(5): p. e44-e68.
114. Maher, T., A. Wells, and G.J.E.R.J. Laurent, *Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms?* 2007. **30**(5): p. 835-839.
115. Song, J.W., et al., *Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia*. 2009. **136**(1): p. 23-30.
116. Kim, E.J., et al., *Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease*. 2010. **35**(6): p. 1322-1328.
117. Smith, M.L.J.A.o.p. and I. medicine, *Update on pulmonary fibrosis: Not all fibrosis is created equally*. 2016. **140**(3): p. 221-229.
118. Flaherty, K.R., et al., *Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications*. 2003. **58**(2): p. 143-148.
119. Sumikawa, H., et al., *Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival*. 2008. **177**(4): p. 433-439.
120. Chung, J.H. and D.A.J.A.J.o.R. Lynch, *The value of a multidisciplinary approach to the diagnosis of usual interstitial pneumonitis and idiopathic pulmonary fibrosis: radiology, pathology, and clinical correlation*. 2016. **206**(3): p. 463-471.
121. Esposito, D.B., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis in United States automated claims. Incidence, prevalence, and algorithm validation*. 2015. **192**(10): p. 1200-1207.
122. Flaherty, K.R., et al., *Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis?* 2004. **170**(8): p. 904-910.
123. Lynch, D.A., et al., *High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis*. 2005. **172**(4): p. 488-493.
124. Pezzuto, G., et al., *Structured multidisciplinary discussion of HRCT scans for IPF/UIP diagnosis may result in indefinite outcomes*. 2015. **32**(1): p. 32-6.
125. Souza, C.A., et al., *Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients*. 2006. **186**(4): p. 995-999.
126. Wells, A.U.J.E.R.R., *Managing diagnostic procedures in idiopathic pulmonary fibrosis*. 2013. **22**(128): p. 158-162.
127. Kinder, B.W., et al., *Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease?* 2007. **176**(7): p. 691-697.
128. Romagnoli, M., et al., *Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders?* 2011. **38**(2): p. 384-391.
129. Kinder, B.W., *Nonspecific interstitial pneumonia*. Clin Chest Med, 2012. **33**(1): p. 111-21.

130. Vassallo, R. and J.H. Ryu, *Smoking-related interstitial lung diseases*. Clin Chest Med, 2012. **33**(1): p. 165-78.
131. Travis, W.D., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias*. 2013. **188**(6): p. 733-748.
132. Salisbury, M.L., et al., *Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. Where we stand and where we need to go*. 2017. **196**(6): p. 690-699.
133. Travis, W.D., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **188**(6): p. 733-48.
134. Schuhmann, M., F.J. Brims, and K.M.J.C.P.M. O'Reilly, *Asbestos-related lung disease: an update*. 2011. **18**(6): p. 265-273.
135. Camus, P., et al., *Interstitial lung disease induced by drugs and radiation*. 2004. **71**(4): p. 301-326.
136. KAYACAN, O., *Difüz interstisyel akciğer hastalıklarına yaklaşım*.
137. Wiertz, I.A., et al., *Unfavourable outcome of glucocorticoid treatment in suspected idiopathic pulmonary fibrosis*. 2018. **23**(3): p. 311-317.
138. Noth, I., et al., *A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis*. 2012. **186**(1): p. 88-95.
139. Raghu, G.J.E.R.J., *Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years*. 2017. **50**(4).
140. Ferreira, A., et al., *Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response*. 2009. **135**(2): p. 442-447.
141. Holland, A.E., et al., *Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease*. 2008. **63**(6): p. 549-554.
142. Nishiyama, O., et al., *Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. 2008. **13**(3): p. 394-399.
143. Yeri, Y.İ., *İdiyopatik Pulmoner Fibroziste Güncel*.
144. Cordeiro, C.R., et al., *Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica*. 2016. **22**(2): p. 112-122.
145. Frank, R.C., et al., *Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit?* 2012. **40**(1): p. 269-270.
146. Bräunlich, J., et al., *Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients*. 2013. **85**(4): p. 319-325.
147. Blivet, S., et al., *Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure*. 2001. **120**(1): p. 209-212.
148. Swigris, J.J., et al., *The 6 minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimum important difference*. 2010. **65**(2): p. 173-177.
149. BAĞ, R. and E. KIYAN, *İdiyopatik Pulmoner Fibroziste Akciğer Transplantasyonu*.
150. Conte, E., et al., *Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- β -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts*. 2014. **58**: p. 13-19.
151. Noble, P.W., et al., *Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials*. 2011. **377**(9779): p. 1760-1769.
152. Taniguchi, H., et al., *Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis*. 2010. **35**(4): p. 821-829.
153. Singh, H., et al., *Gut microbial changes in diabetic db/db mice and recovery of microbial diversity upon pirfenidone treatment*. 2020. **8**(9): p. 1347.
154. Valeyre, D., et al., *Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Respirology, 2014. **19**(5): p. 740-7.
155. Wollin, L., et al., *Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis*. 2015. **45**(5): p. 1434-1445.
156. Richeldi, L., et al., *Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis*. N Engl J Med, 2014. **370**(22): p. 2071-82.
157. Richeldi, L., et al., *Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis*. 2011. **365**(12): p. 1079-1087.

158. Daniels, C.E., et al., *Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: randomized placebo-controlled trial results*. 2010. **181**(6): p. 604-610.
159. Ley, B., et al., *Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis*. 2011. **183**(4): p. 431-440.
160. Fernández Fabrellas, E., et al., *Prognosis and Follow-Up of Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. Med Sci (Basel), 2018. **6**(2).
161. Ley, B., et al., *Unified baseline and longitudinal mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis*. 2015. **45**(5): p. 1374-1381.
162. Savage, D.C., *Microbial ecology of the gastrointestinal tract*. 1977.
163. Goodrich, J.K., et al., *Cross-species comparisons of host genetic associations with the microbiome*. 2016. **352**(6285): p. 532-535.
164. Carmody, R.N., et al., *Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota*. 2015. **17**(1): p. 72-84.
165. David, L.A., et al., *Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome*. 2014. **505**(7484): p. 559-563.
166. Allen, J.M., et al., *Voluntary and forced exercise differentially alters the gut microbiome in C57BL/6J mice*. 2015.
167. Kang, S.S., et al., *Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition*. 2014. **9**(1): p. 1-12.
168. Rampelli, S., et al., *Metagenome sequencing of the Hadza hunter-gatherer gut microbiota*. 2015. **25**(13): p. 1682-1693.
169. Yatsunenko, T., et al., *Human gut microbiome viewed across age and geography*. 2012. **486**(7402): p. 222-227.
170. O'Keefe, S.J.J.C.o.i.g., *Nutrition and colonic health: the critical role of the microbiota*. 2008. **24**(1): p. 51-58.
171. Ley, R.E., et al., *Evolution of mammals and their gut microbes*. 2008. **320**(5883): p. 1647-1651.
172. Dominguez-Bello, M.G., et al., *Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns*. 2010. **107**(26): p. 11971-11975.
173. Sirisinha, S.J.A.P.J.A.I., *The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges*. 2016. **34**(4): p. 249-264.
174. *A framework for human microbiome research* %J nature. 2012. **486**(7402): p. 215-221.
175. *Structure, function and diversity of the healthy human microbiome*. Nature, 2012. **486**(7402): p. 207-14.
176. Costello, E.K., et al., *Bacterial community variation in human body habitats across space and time*. Science, 2009. **326**(5960): p. 1694-7.
177. Claesson, M.J., et al., *Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly*. 2011. **108**(supplement_1): p. 4586-4591.
178. Petrosino, J.F., et al., *Metagenomic pyrosequencing and microbial identification*. 2009. **55**(5): p. 856-866.
179. DeLong, E.F. and N.R.J.S.b. Pace, *Environmental diversity of bacteria and archaea*. 2001. **50**(4): p. 470-478.
180. Friaza, V., et al., *Metagenomic analysis of bronchoalveolar lavage samples from patients with idiopathic interstitial pneumonia and its antagonistic relation with *Pneumocystis jirovecii* colonization*. 2010. **82**(1): p. 98-101.
181. Knippenberg, S., et al., *Streptococcus pneumoniae triggers progression of pulmonary fibrosis through pneumolysin*. 2015. **70**(7): p. 636-646.
182. Han, M.K., et al., *Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study*. 2014. **2**(7): p. 548-556.
183. Molyneaux, P.L. and T.M.J.E.R.R. Maher, *The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis*. 2013. **22**(129): p. 376-381.
184. Kondoh, Y., V. Cottin, and K.K.J.E.R.R. Brown, *Recent lessons learned in the management of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis*. 2017. **26**(145).
185. Gong, G.-c., S.-r. Song, and J.J.L.s. Su, *Pulmonary fibrosis alters gut microbiota and associated metabolites in mice: An integrated 16S and metabolomics analysis*. 2021. **264**: p. 118616.

186. Zhou, Y., et al., *Alterations in the gut microbiota of patients with silica-induced pulmonary fibrosis*. 2019. **14**(1): p. 1-11.
187. Allais, L., et al., *Chronic cigarette smoke exposure induces microbial and inflammatory shifts and mucin changes in the murine gut*. 2016. **18**(5): p. 1352-1363.
188. Biedermann, L., et al., *Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans*. 2013. **8**(3): p. e59260.
189. Lee, S.H., et al., *Association between cigarette smoking status and composition of gut microbiota: population-based cross-sectional study*. 2018. **7**(9): p. 282.
190. Mortaz, E., et al., *Anti-inflammatory effects of lactobacillus rhamnosus and bifidobacterium breve on cigarette smoke activated human macrophages*. 2015. **10**(8): p. e0136455.
191. Verheijden, K., et al., *Treatment with specific prebiotics or probiotics prevents the development of lung emphysema in a mouse model of COPD*. 2011. **668**: p. e12-e13.
192. Daley, D.J.C.o.i.a. and c. immunology, *The evolution of the hygiene hypothesis: the role of early-life exposures to viruses and microbes and their relationship to asthma and allergic diseases*. 2014. **14**(5): p. 390-396.
193. Arrieta, M.-C., et al., *Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma*. 2015. **7**(307): p. 307ra152-307ra152.
194. Huang, C.-F., W.-C. Chie, and I.-J.J.N. Wang, *Efficacy of Lactobacillus administration in school-age children with asthma: a randomized, placebo-controlled trial*. 2018. **10**(11): p. 1678.
195. Kozakova, H., et al., *Colonization of germ-free mice with a mixture of three lactobacillus strains enhances the integrity of gut mucosa and ameliorates allergic sensitization*. 2016. **13**(2): p. 251-262.
196. Wu, C.-T., et al., *Effects of immunomodulatory supplementation with Lactobacillus rhamnosus on airway inflammation in a mouse asthma model*. 2016. **49**(5): p. 625-635.
197. Kallio, S., et al., *Perinatal probiotic intervention prevented allergic disease in a Caesarean-delivered subgroup at 13-year follow-up*. 2019. **49**(4): p. 506-515.
198. Abrahamsson, T., et al., *Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age*. 2014. **44**(6): p. 842-850.
199. Wang, Q., et al., *A metagenome-wide association study of gut microbiota in asthma in UK adults*. 2018. **18**(1): p. 1-7.
200. Fujimura, K.E., et al., *Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation*. 2016. **22**(10): p. 1187-1191.
201. Van Nimwegen, F.A., et al., *Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy*. 2011. **128**(5): p. 948-955. e3.
202. Oddy, W.H.J.A.o.N. and Metabolism, *Breastfeeding, childhood asthma, and allergic disease*. 2017. **70**(Suppl. 2): p. 26-36.
203. Lin, J., et al., *Probiotics supplementation in children with asthma: a systematic review and meta-analysis*. 2018. **54**(9): p. 953-961.
204. Davies, G., et al., *Long term extension of a randomised controlled trial of probiotics using electronic health records*. 2018. **8**(1): p. 1-8.
205. Schmidt, R.M., et al., *Probiotics in late infancy reduce the incidence of eczema: A randomized controlled trial*. 2019. **30**(3): p. 335-340.
206. Rose, M., et al., *Efficacy of probiotic Lactobacillus GG on allergic sensitization and asthma in infants at risk*. 2010. **40**(9): p. 1398-1405.
207. Stockert, K., et al., *Laser acupuncture and probiotics in school age children with asthma: a randomized, placebo-controlled pilot study of therapy guided by principles of Traditional Chinese Medicine*. 2007. **18**(2): p. 160-166.
208. Kukkonen, A.K., et al., *Airway inflammation in probiotic-treated children at 5 years*. 2011. **22**(2): p. 249-251.
209. Smith, T.D., et al., *Recommending oral probiotics to reduce winter antibiotic prescriptions in people with asthma: a pragmatic randomized controlled trial*. 2016. **14**(5): p. 422-430.
210. Gray, J., et al., *Intestinal commensal bacteria mediate lung mucosal immunity and promote resistance of newborn mice to infection*. 2017. **9**(376): p. eaaf9412.
211. Groves, H.T., et al., *Respiratory disease following viral lung infection alters the murine gut microbiota*. 2018. **9**: p. 182.
212. Schuijt, T.J., et al., *The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia*. 2016. **65**(4): p. 575-583.

213. Dumas, A., et al., *The host microbiota contributes to early protection against lung colonization by Mycobacterium tuberculosis*. 2018. **9**: p. 2656.
214. Wiperman, M.F., et al., *Antibiotic treatment for Tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed*. 2017. **7**(1): p. 1-11.
215. Luo, M., et al., *Alternation of gut microbiota in patients with pulmonary tuberculosis*. 2017. **8**: p. 822.
216. Maji, A., et al., *Gut microbiome contributes to impairment of immunity in pulmonary tuberculosis patients by alteration of butyrate and propionate producers*. 2018. **20**(1): p. 402-419.
217. Negi, S., et al., *Gut microbiota regulates mircle mediated activation of lung dendritic cells to protect against Mycobacterium tuberculosis*. 2019. **10**: p. 1142.
218. Vieira, A.T., et al., *Control of Klebsiella pneumoniae pulmonary infection and immunomodulation by oral treatment with the commensal probiotic Bifidobacterium longum 51A*. 2016. **18**(3): p. 180-189.
219. Waki, N., et al., *Oral administration of L actobacillus brevis KB 290 to mice alleviates clinical symptoms following influenza virus infection*. 2014. **58**(1): p. 87-93.
220. Kawahara, T., et al., *Consecutive oral administration of Bifidobacterium longum MM-2 improves the defense system against influenza virus infection by enhancing natural killer cell activity in a murine model*. 2015. **59**(1): p. 1-12.
221. Jin, Y., et al., *The diversity of gut microbiome is associated with favorable responses to anti-programmed death 1 immunotherapy in Chinese patients with NSCLC*. 2019. **14**(8): p. 1378-1389.
222. Biancheri, P., D. Divekar, and A.J.J.G. Watson, *Could fecal transplantation become part of PD-1-based immunotherapy, due to effects of the intestinal microbiome?* 2018. **154**(6): p. 1845-1847.
223. Daillère, R., et al., *Enterococcus hirae and Barnesiella intestinihominis facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects*. 2016. **45**(4): p. 931-943.
224. Routy, B., et al., *Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors*. 2018. **359**(6371): p. 91-97.
225. Hakozaki, T., et al., *Impact of prior antibiotic use on the efficacy of nivolumab for non-small cell lung cancer*. 2019. **17**(3): p. 2946-2952.
226. Derosa, L., et al., *Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer*. 2018. **29**(6): p. 1437-1444.
227. Boursi, B., et al., *Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation—another step in understanding the role of the human microbiota?* 2015. **51**(17): p. 2655-2664.
228. Zhuang, H., et al., *Dysbiosis of the gut microbiome in lung cancer*. 2019. **9**: p. 112.
229. Zhang, W.-Q., et al., *Alterations of fecal bacterial communities in patients with lung cancer*. 2018. **10**(10): p. 3171.
230. Zhong, D., et al., *The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases*. 2018. **37**(1): p. 25-34.
231. Lynch, S.V. and O.J.N.E.J.o.M. Pedersen, *The human intestinal microbiome in health and disease*. 2016. **375**(24): p. 2369-2379.
232. Mao, K., et al., *Innate and adaptive lymphocytes sequentially shape the gut microbiota and lipid metabolism*. 2018. **554**(7691): p. 255-259.
233. Saint-Georges-Chaumet, Y., et al., *Targeting microbiota-mitochondria inter-talk: Microbiota control mitochondria metabolism*. 2015. **61**(4): p. 121-124.
234. Fabbri, A., et al., *Microbiota and IPF: hidden and detected relationships*. 2021. **38**(3).
235. He, Y., et al., *Gut–lung axis: the microbial contributions and clinical implications*. 2017. **43**(1): p. 81-95.
236. Marsland, B.J., A. Trompette, and E.S.J.A.o.t.A.T.S. Gollwitzer, *The gut–lung axis in respiratory disease*. 2015. **12**(Supplement 2): p. S150-S156.
237. Ikubo, Y., et al., *Altered gut microbiota and its association with inflammation in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single-center observational study in Japan*. 2022. **22**(1): p. 1-11.
238. Andréasson, K., et al., *Intestinal dysbiosis is common in systemic sclerosis and associated with gastrointestinal and extraintestinal features of disease*. 2016. **18**(1): p. 1-8.

239. Gomez, A., et al., *Loss of sex and age driven differences in the gut microbiome characterize arthritis-susceptible* 0401 mice but not arthritis-resistant* 0402 mice.* 2012. **7**(4): p. e36095.
240. Abdollahi-Roodsaz, S., et al., *Stimulation of TLR2 and TLR4 differentially skews the balance of T cells in a mouse model of arthritis.* 2008. **118**(1): p. 205-216.
241. Authority, E. and E.J.E.J. Prevention, f. D., and Control (2015). *The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2013.* **13**: p. 3991.
242. Nilsson, A., et al., *Enhanced systemic response of matrix metalloproteinases and their regulators in campylobacter and salmonella patients.* 2018. **8**(4): p. 82.
243. Medina, C., M.W.J.J.o.P. Radomski, and E. Therapeutics, *Role of matrix metalloproteinases in intestinal inflammation.* 2006. **318**(3): p. 933-938.
244. Kawabata, S., et al., *Dysbiosis of gut microbiome is associated with rupture of cerebral aneurysms.* 2022. **29**(2): p. 895-903.
245. Jami, M., et al., *Phylogenetic diversity and biological activity of culturable Actinobacteria isolated from freshwater fish gut microbiota.* 2015. **175**: p. 6-15.
246. Berry, D.J.E.m., *The emerging view of F irmicutes as key fibre degraders in the human gut.* 2016. **18**(7): p. 2081-2083.
247. Riva, A., et al., *Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in F irmicutes populations.* 2017. **19**(1): p. 95-105.
248. Greenhill, C.J.N.R.E., *Firmicutes and Bacteroidetes involved in insulin resistance by mediating levels of glucagon-like peptide 1.* 2015. **11**(5): p. 254-254.
249. Toya, T., et al., *Coronary artery disease is associated with an altered gut microbiome composition.* 2020. **15**(1): p. e0227147.

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİSLİ HASTALARIN BAĞIRSAK MİKROBİYOTA PROFİLLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) en sık görülen idiyopatik interstisyel pnömonidir. Etyolojisinde multipl genetik faktörler, çevresel maruziyetler, gastroözefageal reflüye sekonder mikro aspirasyonlar, yaş, cinsiyet, sigara, enfeksiyon gibi unsurlar suçlanmakta olup patogenezi hala belirsizliğini korumaktadır. Son zamanlarda bağırsak mikrobiyota disbiyozisinin pulmoner fibrozis üzerine etkisi bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, İPF'li hastalarda bağırsak mikrobiyotasını karakterize etmek ve sağlıklı kontrollerle farkını incelemektir. Ayrıca antifibrotik ilaçların, bağırsak disbiyozisine olan etkisini değerlendirmektir.

Çalışmaya antifibrotik ilaç tedavisi alan 12 İPF hastası, antifibrotik ilaç tedavisi kullanmayan 12 İPF hastası ve 8 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların klinik parametreleri kaydedildi. Dışkı örnekleri toplandı. DNA ekstraksiyonları gerçekleştirildi ve V1-V9 hiperdeğişken bölgelerinde Illumina Novaseq üzerinde 16S Ribozomal RNA gen dizilimine tabi tutuldu.

Hasta ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında çeşitli bakteri grupları arasında anlamlı fark bulundu. *Campylobacterota*, hasta grubunda varken kontrol grubunda hiç saptanmadı ($p=0,025$). İPF tanılı hasta grubunda *Staphylococcales* ($p=0,042$), *Gemellaceae* ($p=0,008$) hiç saptanmazken kontrol grubunda istatistiksel anlamlı şekilde saptandı. İPF tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre; *Actinobacteria* ($p=0,08$); *Bifidobacteriales* ($p=0,009$), *Burkholderiales* ($p=0,046$); *Bacteroidaceae* ($p=0,009$); *Dorea* ($p=0,010$), *Fusicatenibacter* ($p=0,048$), *Ruminococcus gauvreauii group* ($p=0,004$), *CAG 56* ($p=0,014$) istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. İPF tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre; *Enterobacterales* ($p=0,033$); *Erysipelotrichaceae* ($p=0,018$); *Holdemanella* ($p=0,017$), *Alloprevotella* ($p=0,017$) istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Antifibrotik ilaç kullanan ve antifibrotik ilaç kullanmayan İPF tanılı hasta grupları karşılaştırıldığında ise; sadece Level-6 düzeyinde antifibrotik ilaç kullanan hasta grubunda *Lachnospiraceae UCG* ($p=0,04$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı.

Çalışmamızın neticesinde; İPF’li hastalarda bağırsak mikrobiyaya disbiyozisi olduğunu göstermektedir. Bağırsak mikrobiyaya disbiyozisi, hastalığın patogenezinde ve tedavisinde yeni bakış açıları sağlayabilir. Ayrıca tedavi sürecinde bağırsak mikrobiyotasında değişikliklerin olabileceği gösterilmiş olup yan etkilere yaklaşımda yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: İnterstisyel pulmoner fibrozis, mikrobiyota, mikrobiyom, bağırsak.

INVESTIGATION OF THE GUT MICROBIOTA PROFILES OF PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

SUMMARY

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common idiopathic interstitial pneumonia. Multiple genetic factors, environmental exposures, micro aspirations secondary to gastroesophageal reflux, age, gender, smoking, infection are blamed in its etiology and its pathogenesis is still unclear. Recently, the effect of gut microbiota dysbiosis on pulmonary fibrosis has been reported. The aim of this study was to characterize the gut microbiota in patients with IPF and to examine its difference with healthy controls. Further, it is to evaluate the effect of antifibrotic drugs on gut dysbiosis.

Twelve patients with IPF using antifibrotic drug therapy, 12 patients with IPF not using antifibrotic drug therapy and 8 healthy controls were included in the study. Clinical parameters of the patients were recorded. Stool samples were collected. DNA extractions were performed and subjected to 16S Ribosomal RNA gene sequencing on the Illumina Novaseq at V1-V9 hypervariable regions.

When the patient and healthy control groups were compared, a significant difference was found between the various bacterial groups. While *Campylobacterota* was found in the patient group, it wasn't determined in the control group ($p=0,025$). Whereas *Staphylococcales* ($p=0,042$), and *Gemellaceae* ($p=0,008$) were not determined in the patient group diagnosed with IPF, a statistically significant relationship was found in the control group. Compared to the control group in the patient group diagnosed with IPF, *Actinobacteria* ($p=0,08$); *Bifidobacteriales* ($p=0,009$), *Burkholderiales* ($p=0,046$); *Bacteroidaceae* ($p=0,009$); *Dorea* ($p=0,010$),

Fusicatenibacter (p=0,048), *Ruminococcus gauvreauii* group (p=0,004), *Firmicutes bacterium CAG 56* (p=0,014) a statistically significant decrease was determined. Compared to the control group in the patient group diagnosed with IPF, *Enterobacterales* (p=0,033); *Erysipelotrichaceae* (p=0,018); *Holdemanella* (p=0,017), *Alloprevotella* (p=0,017) a statistically significant increase was determined.

When the patient groups diagnosed with IPF using antifibrotic drugs and not using antifibrotic drugs are compared; A statistically significant decrease in *Lachnospiraceae UCG 004* (p=0.04) was found in the patient group using only Level-6 antifibrotic drugs.

CONCLUSION:

The results of the study show that the patients with IPF have gut microbiota dysbiosis. Gut microbiota dysbiosis provides new perspectives on the pathogenesis of illness and treatment. In addition, it has been shown that there may be changes in the intestinal microbiota during the treatment process which may guide the approach to side effects.