



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS, SİSTEMİK
SKLEROZA SEKONDER PULMONER FİBROZİS VE
PROGRESİF PULMONER FİBROZİS HASTALARINDA
NİNTEDANİB TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ;
TEK MERKEZ, GERÇEK YAŞAM VERİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Muath TEMEİZA

Danışman
Prof. Dr. Nuri TUTAR

KAYSERİ 2024



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS, SİSTEMİK
SKLEROZA SEKONDER PULMONER FİBROZİS VE
PROGRESİF PULMONER FİBROZİS HASTALARINDA
NİNTEDANİB TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ;
TEK MERKEZ, GERÇEK YAŞAM VERİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Muath TEMEİZA

Danışman
Prof. Dr. Nuri TUTAR

KAYSERİ 2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık tezimin başarıyla tamamlanmasında büyük emekleri olan herkese en içten teşekkürlerimi sunmak istiyorum.

Öncelikle, tez danışmanım Prof. Dr. Nuri TUTAR'a; bilgi birikimi, değerli önerileri ve sabırlı rehberliği için derin minnettarlığımı ifade etmek istiyorum. Hocamın rehberliğinde, bu akademik çalışmayı yürütebilmek benim için büyük bir şeref ve öğrenme fırsatı olmuştur.

Bölümümüzün değerli hocaları Prof. Dr. İnci GÜLMEZ, Prof. Dr. Fatma Sema OYMAK, Prof. Dr. İnsu YILMAZ, Doç. Dr. Murat TÜRK, Dr. Öğr. Üyesi Burcu BARAN, Dr. Öğr. Üyesi Nur Aleyna YETKİN ve Dr. Öğr. Görevlisi Bilal RABAHOĞLU'a da destekleri ve eğitimime katkıları için teşekkür ederim. Akademik yolculuğumda gösterdikleri ilgi ve sağladıkları destek, bu çalışmanın temel taşlarından biri olmuştur.

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm mesai arkadaşlarıma ve Göğüs Hastalıkları ailesine şükranlarımı sunuyorum. Tez yazımında ve asistanlık eğitimim sürecinde beni destekleyen asistan arkadaşım Dr. Meliha HASTEKKEŞİN'e teşekkür ediyorum.

Ayrıca hayatım boyunca bana maddi manevi her türlü desteği sunmaktan imtina etmeyen, isteklerimi kendi istekleri önüne koyan anneme ve babama olan teşekkürlerimi ve sevgimi ifade etmek istiyorum. Ailemin varlığı, inancı ve desteği bu zorlu akademik yolculukta benim için paha biçilemez bir motivasyon kaynağı oldu.

Tıp fakültesi yolculuğumun boyunca arkadaş edindiğim, iyi günde kötü günde yanımda olan tüm arkadaşlarıma minnetimi sunuyorum.

Bu akademik başarının arkasında, bu saygıdeğer kişilerin katkıları büyük önem taşımaktadır. Her birine tekrar ayrı ayrı teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Muath TEMEİZA

2024 Kayseri

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pulmoner Fibrozis.....	3
2.2. Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları.....	5
2.3.1. İPF Etiyoloji ve Patogenezi	10
2.3.2. İPF’ de Tanı.....	12
2.3.2.1. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları	12
2.3.2.2. İPF’ de Laboratuvar Testleri	13
2.3.2.3. İPF’ de Tanı Algoritmaları	14
2.3.3. İPF Tedavisi	16
2.3.3.1. Farmakolojik Tedavi	16
2.3.4. İPF Takibinde İzlem Parametreleri ve Prognozu Belirleyen Parametreler	18
2.4. Sistemik Skleroz	19
2.4.1. Tanımı ve Epidemiyoloji.....	19
2.4.2. Etiyoloji ve Patogenez	20
2.4.3. Sistemik Skleroz Akciğer Tutulumu	21
2.4.4. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları	22
2.4.5. Radyolojik Bulgular.....	23
2.4.6. SSc’ de Laboratuvar Testleri.....	23
2.4.7. Tedavi.....	24
2.5. Progresif Pulmoner Fibrozis Tanımı ve Epidemiyoloji	25
2.5.1. Patogenez	27
2.5.2. Radyolojik Değerlendirme.....	27
2.5.3. Fonksiyonel Değerlendirme.....	29

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Çalışmanın Oluşturulması ve Verilerin Toplaması	30
3.2. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	43
6. KAYNAKLAR.....	54
ONAY	71



KISALTMALAR

6DKYT	: 6 Dakika Yürüme Testi
AEC	: Alveoler epitelyal hücre
ANA	: Anti-nükleer antikor
Anti-CCP	: Anti-siklik sitrillenmiş peptid antikorları
Anti-scl-70	: Anti-topoizomeras antikor- anti-nükleer otoantikor türü
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BDH	: Bağ doku hastalıkları
DİP	: Deskuamatif interstisyel pnömoni
DLCO	: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
ECM	: Ekstrasellüler matriks
ER	: Endoplazmik retikulum
ET	: Endotelin
FEV1	: Zorlu ekspirasyon volümü birinci saniyede
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FVC	: Zorlu vital kapasite
GÖRH	: Gastroözofageal reflü hastalığı
HFNC	: Yüksek akımlı oksijen
HP	: Hipersensitivite pnömonisi
İAH	: İnterstisyel akciğer hastalıkları
İİP	: İdiyopatik interstisyel pnömoni
İL	: İnterlökin
iNSIP	: İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni
İPF	: İdiyopatik pulmoner fibrozis
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LİP	: Lenfositik interstisyel pnömoni
MCP	: Monosit kemoatraktan protein
MMF	: Mikofenolat mofetil
NIMV	: Non-invaziv mekanik ventilasyon
NSIP	: Non-spesifik interstisyel pnömoni
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PH	: Pulmoner hipertansiyon

PM-Scl	: Polimiyozyt-skleroderma
PPF	: Progresif pulmoner fibrozis
RA-İAH	: Romatoid artrit ile ilişkili İAH
RB	: Respiratuvar bronşiyolit
RF	: Romatoid faktör
RNA	: Ribonükleik asit
RV	: Rezidüel volüm
SFT	: Solunum fonksiyon testleri
SLS	: Scleroderma Lung Study
SSc	: Sistemik skleroz
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktör-beta
TLC	: Total akciğer kapasitesi
TLR	: Toll like reseptörler
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü-alfa
UIP	: Usual interstitial pneumonia
USOT	: Uzun süreli oksijen tedavisi
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
YÇBT	: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Yüksek Çözünürlüklü Akciğer Tomografisi paternleri.....	8
Tablo 2.	İPF tanısı için YÇBT ve cerrahi biyopsi kombinasyonuna göre değerlendirme	15
Tablo 3.	GAP skoru.....	19
Tablo 4.	PPF tanı kriterleri.....	26
Tablo 5.	Hastaların demografik verilerin tanıya göre karşılaştırılması.....	35
Tablo 6.	Mortaliteye etki eden risk faktörlerinin incelenmesi.	37
Tablo 7.	Tanıya göre bazal fonksiyonel değerlerin karşılaştırılması.	38
Tablo 8.	Tanıya göre fonksiyonel değerlerin zamansal karşılaştırması.	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Fibrojenik Yanıt.....	4
Şekil 2.	İnterstisyel akciğer hastalıkları ve idiyopatik interstisyel pnömoniler sınıflaması.	6
Şekil 3.	UIP paterni. Subplevral ve bazallerde baskın bal peteği görünümü.	6
Şekil 4.	Olası UIP paterni. Subplevral ve bazallerde retiküler patern görünümü	7
Şekil 5.	Belirsiz UIP paterni.Subplevral bölgelerde yer yer buzlu cam alanları ve hafif retikülasyon görünümü.....	7
Şekil 6.	İPF Patogenezi	11
Şekil 7.	Radyografi’de bilateral retiküler gölgelenme	13
Şekil 8.	İdiyopatik pulmoner fibrozis tanı algoritması.....	15
Şekil 9.	Skleroderma patogenezinde rol aldığı düşünülen olası yollar	21
Şekil 10.	Çalışma tasarımı.....	32
Şekil 11.	Tanımlara göre grupların dağılımı.	34
Şekil 12.	Tanıya göre FVC değişimi (12.ay-başlangıç) litere ve yüzde olarak gösteren grafipler.....	40
Şekil 13.	Tanıya göre DLCO (%) değişimi (12.ay-başlangıç) gösteren grafik.	41
Şekil 14.	Tanıya göre 6DKYT mesafe değişimi (12.ay-başlangıç) gösteren grafik. ..	41

**İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS, SİSTEMİK SKLEROZA SEKONDER
PULMONER FİBROZİS VE PROGRESİF PULMONER FİBROZİS
HASTALARINDA NİNTEDANİB TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ; TEK
MERKEZ, GERÇEK YAŞAM VERİLERİ**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Nintedanibin İPF, SSc-İAH ve PPF hastalarında gerçek yaşam verilerini değerlendirmek, gruplar arasındaki farklılıklarını tartışmaktır.

Hastalar ve Yöntem: Nintedanib kullanan pulmoner fibrozis ile takipli olgular taranmıştır. En az üç ay boyunca nintedanib kullanan hastalar İPF, SSc ve PPF tanılarına göre üç gruba ayrıldı. Hastaları retrospektif olarak inceleyerek nintedanib tedavisine başlandıktan sonra 0-6-12. aylardaki hastalık progresyonunu belirlemek için solunum fonksiyon testleri (DLCO, FEV1, FVC), 6DKYT ve radyolojik bulguları tarandı. Elde edilen veriler SPSS programı ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaları 3 gruba ayırdığımızda bir yıllık takipte FVC, %FVC, DLCO ve 6DKYT parametreleri değerlendirildi. Üç grup arasında, 12. ayda PPF grubunda 6DKYT kaybının daha az olması dışında diğer parametreler arasında anlamlı farkı saptanmamıştır ($p=0,047$). 2 yıllık takibinde mortalite açısından DLCO düşüş ve GAP skorundaki artışın her üç grupta benzer şekilde mortalite artırdığı saptanmıştır. Tanı anındaki FVC değerleri İPF grubunda diğer iki gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,026$). Çalışmamıza dahil edilen 88 hastanın 30'ü nintedanib tedavisi ile beraber antitrombotik kullanırken, yalnızca bir hastada major intrakraniyal kanama saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada İPF hastalarında kullanılmaya başlanan nintedanib tedavisinin etkinliği ve güvenirliliği SSc'e bağlı pulmoner fibrozis ve PPF hastalarında da benzer şekilde saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Nintedanib, İPF, SSc-İAH, PPF, DLCO, FVC, 6DKYT

**EVALUATION OF NINTEDANIB TREATMENT IN IDIOPATHIC
PULMONARY FIBROSIS, SYSTEMIC SCLEROSIS-RELATED PULMONARY
FIBROSIS, AND PROGRESSIVE PULMONARY FIBROSIS PATIENTS:
SINGLE-CENTER, REAL-WORLD DATA**

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to evaluate the real-world data of Nintedanib in patients with IPF, SSc-ILD, and PPF, and to discuss the differences between these groups.

Materials and Methods: Cases of pulmonary fibrosis treated with nintedanib were reviewed. Patients who used nintedanib for at least three months were divided into three groups based on the diagnoses of IPF, SSc, and PPF. By retrospectively examining the patients; pulmonary function tests (DLCO, FEV1, FVC), the 6-minute walk test (6MWT), and radiological findings were assessed at 0, 6, and 12 months after the initiation of nintedanib treatment to determine disease progression. The obtained data were statistically analyzed by using SPSS program.

Results: When dividing the patients into three groups, the parameters of FVC, %FVC, DLCO, and 6MWT were evaluated over a one-year follow-up period. Among the three groups, no significant differences were found in the other parameters at 12 months, except for a lesser loss in 6MWT distance in the PPF group ($p=0.047$). Over the two-year follow-up, a decrease in DLCO and an increase in GAP score were found to similarly increase mortality in all three groups. FVC values at the time of diagnosis were found to be higher in the IPF group compared to the other two groups ($p=0.026$). Of the 88 patients included in our study, 30 were using antithrombotic therapy along with nintedanib, and only one patient experienced a major intracranial hemorrhage.

Conclusion: In this study, the efficacy and safety of nintedanib treatment, initially used in IPF patients, were similarly observed in patients with pulmonary fibrosis due to SSc and PPF.

Keywords: Nintedanib, IPF, SSc-IAH, PPF, DLCO, FVC, 6MWT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer dokusunda fibrozis; çeşitli faktörler nedeniyle meydana gelebilir. Bu faktörler arasında geçirilen enfeksiyon hastalıkları, çevresel ve mesleki maruziyetler, sistemik hastalıkların akciğerlere yayılması ve kemoradyoterapi gibi tedavi yöntemleri yer almaktadır. Son zamanlarda, nintedanibin progresif fibrozis gösteren interstisyel akciğer hastalığı (PF-İAH) olan olgularda da fonksiyonel hastalık ilerlemesini azalttığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır (1,2). Ancak, PF-İAH hastalarında nintedanibin etkinliğine dair gerçek yaşam verileri çok kısıtlıdır.

Nintedanib, tirozin kinazlarının non-reseptör ve reseptörü inhibe edebildiğinden çok hedefli bir tirozin kinaz inhibitörüdür; ana etki mekanizması, fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGF1, 2 ve 3), trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGF alfa ve beta) ve damar endotel büyüme faktörü reseptörü (VGEF1, 2 ve 3)'ün inhibisyonuna dayanır. Bu geniş inhibisyonun sonucu olarak, pro-fibrotik ve pro-anjiogenik süreçlerin azalması, resident fibroblast ve miyofibroblastların sayısal ve aktivite olarak azalması, ekstrasellüler matriks salınımının azalması ve pro-fibrotik/antifibrotik faktör dengesinin yeniden sağlanmaktadır (3).

Klinik açıdan TOMORROW ve IMPULSIS çalışmalarında nintedanib'in hastalık ilerlemesini azaltmadaki etkinliğini gösterilmiştir, bu da ilacın idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) klinik kullanımı için onaylanmasına yol açmıştır. Ardından gelen

Çalışmalarda nintedanib'in IPF hastalarında hastalık progresyon hızını azaltma ve alevlenme insidansı azaltmadaki etkinliği gösterilmiştir (4,5).

Nintedanib son zamanlarda sistemik skleroz-interstisyel akciğer hastalığı (SSc-İAH) (15) ve progresif pulmoner fibrozisli (PPF) (16) hastalar için klinik kullanımı için onaylanmış tek antifibrotik tedavidir. SENSICIS ve INBUILD alışmalarında SSc-İAH ve PPF hastalarında nintedanib'in hastalığın progresyonunu yavaşlattığı saptanmıştır (2,6).

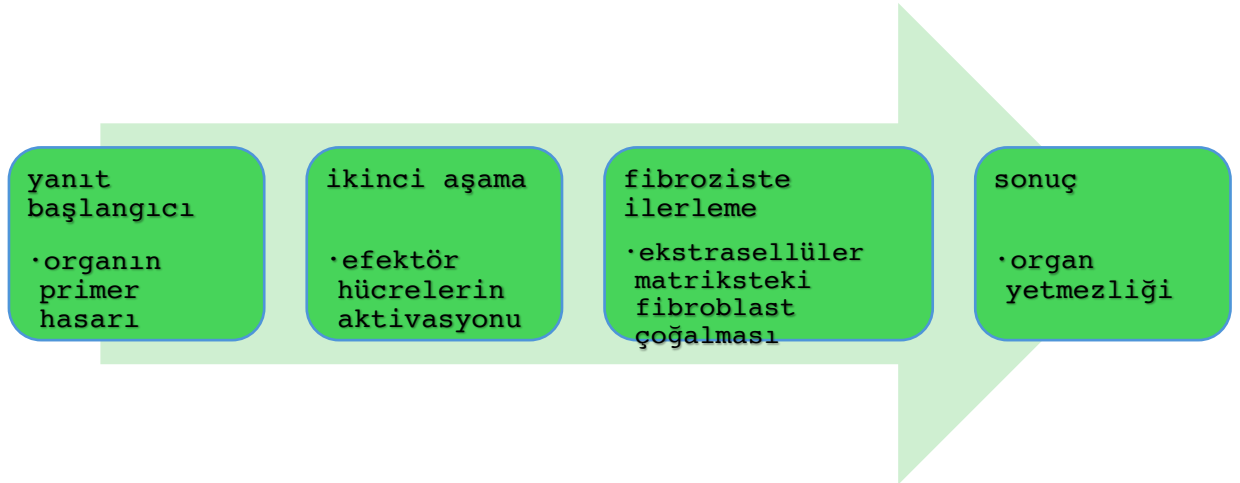
Nintedanib'in PF-İAH'lı hastalarında onaylanan tek antifibrotik olması yanında İPF, SSc-İAH ve PPF hasta gruplarını birden değerlendiren çalışmaların verilerinin az bulunması ve ilacın gerçek yaşam verileri kısıtlı olması üzerine kapsamlı çalışma yapılmasını amaçladık. Araştırmanın primer amacı; IPF, SSc ve PPF hastalığının tedavisinde kullanılan nintedanibin klinik etkinliğini araştırmaktır. Sekonder amacı ise nintedanibin etkinliğini ve güvenliğini bu üç hastalık grubunda karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Fibrozis

Fibrozis, belirli dokuların aşırı büyümesi, sertleşmesi veya yara izi oluşumu olarak tanımlanır ve genellikle kollajen de dahil olmak üzere hücre dışı matriks bileşenlerinin fazla birikimi ile kendini gösterir. Bu durum, enfeksiyonlar, otoimmün reaksiyonlar, alerjik yanıtlar, kimyasal maruziyetler, radyasyon ve doku hasarı gibi çeşitli uyarıların yol açtığı kronik inflamatuvar reaksiyonların bir sonucudur (7).

Onarım süreci genellikle iki ayrı aşamadan oluşur; birincisi, yaralanan hücrelerin aynı tipteki hücrelerle değiştirilip kalıcı bir hasar izi bırakmayan rejeneratif fazdır. İkincisi ise, bağ dokularının normal parankimal dokunun yerini aldığı ve fibroplazi veya fibroz olarak bilinen aşamadır. İlk aşama, yara iyileşmesi için faydalıdır, ancak bu süreç doğru şekilde kontrol edilmezse patolojik bir hale gelir ve normal dokunun yerini kalıcı skar dokusu alır. Bunun sonucunda hücrelerde fonksiyon kaybı meydana gelir ve süreç ilerlerse organ yetmezliğine yol açabilir (Şekil 1)(8).



Şekil 1. Fibrojenik Yanıt

Fibrozis mekanizması, çeşitli hücre tiplerini içeren karmaşık aktivitelerle ilişkilidir. Bu hücre grupları arasında makrofajlar, T hücreleri gibi inflamatuvar miyeloid hücreler, epitelial hücreler, fibrojenik efektör hücreler ve endotelial hücreler bulunur. Ayrıca ECM bileşenleri (fibrinojen, laminin), anjiyogenik sitokinler ve bağışıklıkla ilgili sitokinler de fibrozisle bağlantılıdır.

Fibrozisin anahtar hücresel aracıları miyofibroblastlardır. Aktive edildiğinde birincil kollajen üreten hücre olarak hizmet eden miyofibroblastlar, yerleşik mezenkimal hücreler, epitel ve endotel hücreleri gibi çeşitli kaynaklardan ve kemik iliği kök hücrelerinden türetilen fibrositler adı verilen dolaşımdaki fibroblast benzeri hücrelerden üretilir.

TGF- β , ECM'nin en yoğun çalışılan düzenleyicisidir ve fibrotik hastalıklarda fibrozis gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Memelilerde TGF- β 'nın üç izotipi vardır: TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3; bunların hepsi benzer biyolojik aktivite gösterir. Çeşitli hücre tipleri TGF- β 'ya yanıt verse de, doku fibrozisi öncelikle TGF- β 1 izoformu sorumlu tutulur.

Makrofaj kaynaklı TGF- β 1'in, epitel hücreleri dahil olmak üzere yerleşik mezenkimal hücreleri doğrudan aktive ederek epitelial-mezenkimal geçiş yoluyla kollajen üreten miyofibroblastlara farklılaştırdığı düşünülmektedir. Ayrıca, fibroblastlar Toll like reseptörler (TLR'ler) dahil olmak üzere çeşitli reseptörlerle etkileşime girdiğinden, Toll ligandları fibroblastları doğrudan aktive edebilir ve bunların kollajen üreten

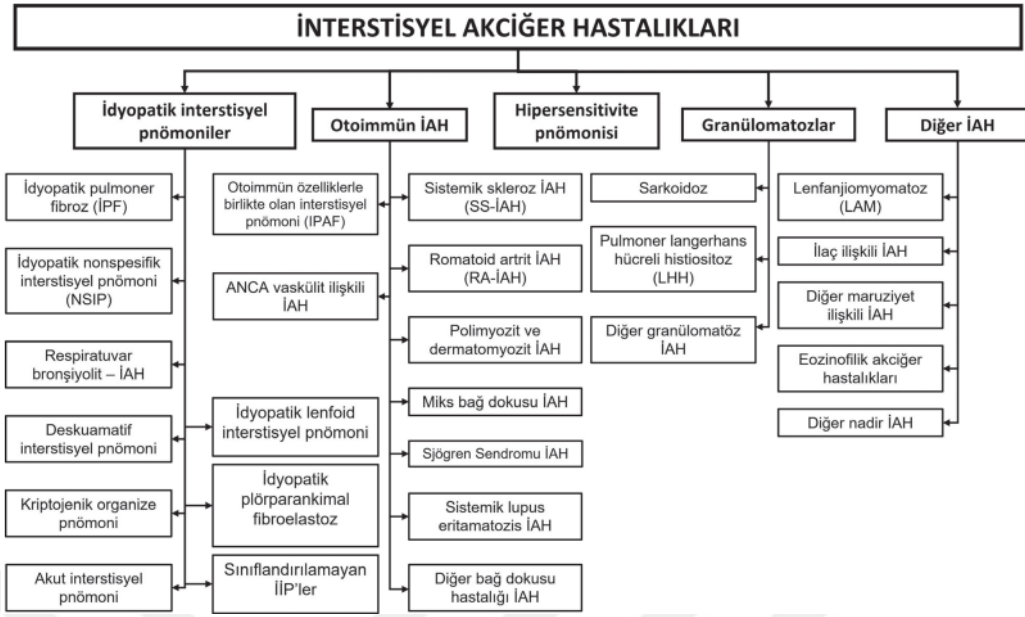
miyofibroblastlara farklılaşmasını teşvik edebilir. Bu nedenle, TLR sinyallemesinin inhibisyonu, fibrotik hastalıkların tedavisinde yeni bir yaklaşımı temsil edebilir (9).

2.2. Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları, pulmoner interstisyumun inflamasyonu ve fibrozisi ile karakterize edilen heterojen bir hastalık grubudur. Genellikle interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) olarak adlandırılırsalar da, bu terim aynı zamanda alveoler boşluğu da etkileyen bozuklukları kapsadığı için tam anlamıyla doğru değildir. Bu hastalıkların çoğunun nedeni bilinmemekte ve patogenezi hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bununla birlikte, İAH'ların sınıflandırılması, prognozu ve tedavisi, hastalık süreci hakkındaki anlayışımız arttıkça gelişmeye devam etmektedir.

Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları, yaklaşık yüz farklı histolojik bulgu içeren ve ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilen bir hastalıktır. Bu hastalık grubu, benzer klinik, radyolojik, fizyolojik ve patolojik özelliklere sahip olup, alveolleri, pulmoner interstisyumu ve küçük hava yollarını etkiler. İnterstisyum, alveoler epitelyal hücreler ile kapiller endotelyal hücreleri ayıran alveoler duvarın bulunduğu bölgedir. İAH'da alveollerdeki epitel hücreleri ve bazal membranlar, pulmoner kapillerlerin endotel hücreleri arasında yer alan bağ dokusu ve fibroblastlarla zenginleşmiş akciğer parankimi etkilenir. Etkilenen akciğer alanında inflamasyon bazen geçici değişikliklere yol açarken, bazen de fibrozis ve traksiyon bronşektazileri gibi kalıcı değişiklikler görülebilir (10).

Klinik, radyolojik ve patolojik ölçütlerinin bir arada bulunması ile İAH teşhisi koyulmaktadır. İAH grubun içerisinde primer karşılaşılan hastalık türleri idiyopatik interstisyel pnömoniler, otoimmün İAH, hipersensitivite pnömonisi (HP), granülomatozlar ve diğer İAH Şekil 2'de sınıflandırmalar ve alt başlıkları verilmiştir:

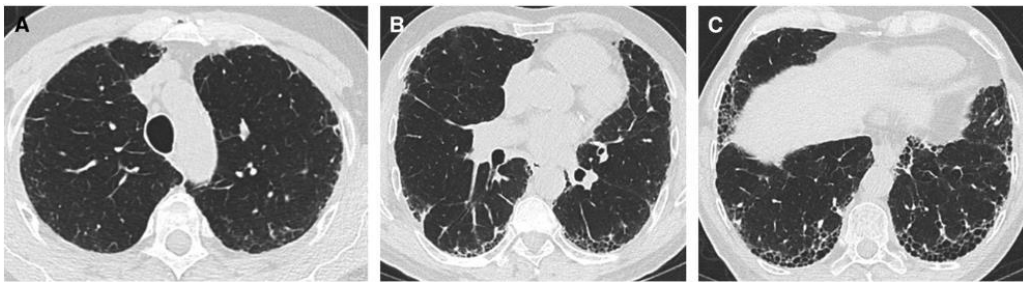


Şekil 2. İnterstisyel akciğer hastalıkları ve idiyopatik interstisyel pnömoniler sınıflaması (11).

Son on yılda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT) ve akciğer biyopsilerinde hastalığa özgü bulguların tanımlanması, hastalığın sınıflandırılmasında önemli katkı sağlamıştır.

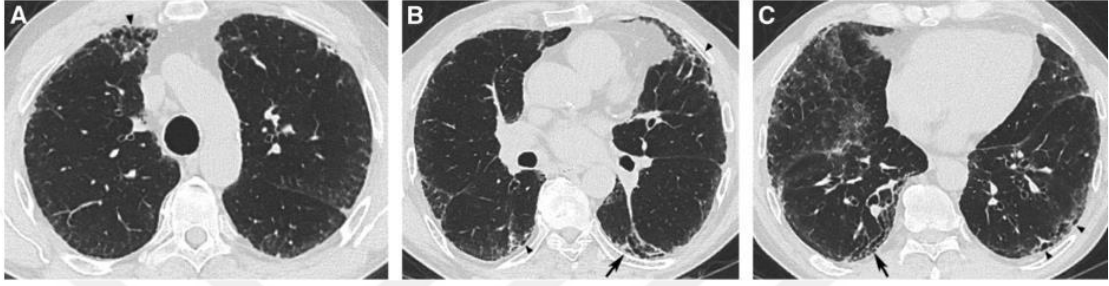
YÇBT 'de saptanan bulgularına göre radyolojik paternleri (12):

- 1- **Kesin UIP paterni:** Kesin UIP paterninde fibrozis ağırlıklı olarak bazallerde ve subplevral bölgelerde görülür ve heterojen dağılımlı izlenir. Fibrotik ve sağlam akciğer dokusu asimetrik şekilde olup, az da olsa buzlu cam ve pulmoner ossifikasyonlar görülebilir. Kesin UIP için bal peteği görünümü tipik bulgudur, traksiyon bronşektazi/bronşiolektazileri, ince retikülasyonlar, interlobuler septal kalınlaşmalar da birlikte görülebilir(şekil 3). Tomografide kesin UIP paterni olan hastalarda %90 ve üzerinde histopatolojik olarak da UIP paterni görülmektedir (12).



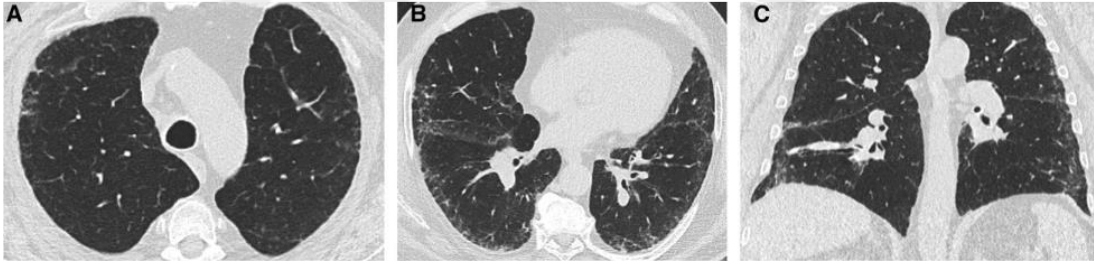
Şekil 3. UIP paterni. Subplevral ve bazallerde baskın bal peteği görünümü (13).

- 2- **Olası UIP paterni:** Bal peteğinin izlenmediği, ancak kesin UIP'nin diğer özelliklerinin görüldüğü paterndir. Tomografide olası UIP paterni olan hastalarda histopatolojik UIP ile uyum oranı 70-90'dır (şekil 4). Yapılan çalışmalarda tomografide kesin ve olası UIP paterni ile histopatolojik UIP paterni arasındaki korelasyonun yüksek olması nedeniyle kliniği uyumlu hastalarda akciğer biyopsisine ihtiyaç duyulmadan İPF tanısı konulabilir (14,15).



Şekil 4. Olası UIP paterni. Subplevral ve bazallerde retiküler patern görünümü (13).

- 3- **UIP için belirsiz bulgular:** Pulmoner fibrozisin subplevral olmaksızın yaygın izlendiği UIP için tipik bulguların olmadığı paterndir (şekil 5) (16).



Şekil 5. Belirsiz UIP paterni. Subplevral bölgelerde yer yer buzlu cam alanları ve hafif retikülasyon görünümü (13).

- 4- **UIP Dışı:** Fibrotik akciğer hastalığının bazılarında, klinik olarak idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) şüphesi olabilir. Ancak YÇBT paterni alternatif bir tanıyı işaret eder. Bunlar arasında hipersensivite pnömonisi düşündüren üst loblarda bronkocentrik fibrozis veya yoğun mozaik tutulum, sarkoidoz düşündüren bilateral hiler lenf nodları veya fibrotik olmayan nonspesifik interstisyel pnömoni düşündüren (NSİP) subplevral korunma ile geniş buzlu cam alanları yer alır. Bu tür durumlarda İPF dışında alternatif tanı düşünülmelidir (13). Tablo 1'de İPF'de YÇBT paternleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Yüksek Çözünürlüklü Akciğer Tomografisi paternleri (12)

Kesin UIP	Olası UIP	Belirsiz UIP	UIP DIŞI
• Bal peteği görünümü, periferik traksiyon bronşiektazisi veya bronşiolektazisi ile birlikte veya birlikte olmadan • Subplevral ve bazal odaklı; dağılım genellikle heterojendir. (Fibrozise eşlik eden normal alanlar vardır.)	• Subplevral ve bazal baskın; dağılım genellikle heterojendir. • Periferik traksiyon bronşiektazisi veya bronşiolektazisi ile birlikte retiküler desen. • Hafif buzlu cam alanları içerebilir.	• Subplevral ve bazal baskın • Hafif retikülasyon; hafif buzlu cam alanları (erken UIP paterni) olabilir. • Fibrozis özellikleri göstermesine rağmen kesin UIP veya olası UIP kriterlerini karşılamayan ve açıkça alternatif bir tanı önermeyen durumlar.	Başka bir tanıyı düşündüren bulgular; • CT özellikleri; ◦Kistler ◦Belirgin mozaik opasite ◦Buzlu cam alanlarının yaygın olması ◦Yoğun mikronodüller ◦Sentrilobüler nodüller ◦Nodüller ◦Konsolidasyon • Baskın dağılım: ◦Peribronkovasküler ◦Perilenfatik ◦Üst veya orta lob • Diğer: ◦Plevral plaklar ◦Genişlemiş yemek borusu ◦Distal klavikula erozyonları ◦Geniş lenfadenopati ◦Plevral efüzyonlar, plevra kalınlaşması.

YÇBT' nin UIP paterninde İPF tanısında pozitif prediktif değerinin %90 ile 100 arasında olduğu gösterilmiştir. Ancak “bal peteği” görünümü İPF için tipik olmasına rağmen spesifik bir durum değildir. Bu nedenle tanı kesinleştirilmeden önce İPF dışı interstisyel pnömoni yapan sebeplerin ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir (16). Bunlar;

Akut interstisyel pnömoni: Akut klinik prezantasyonu, alvelolit gösteren iki taraflı yama tarzında buzlu cam opasitelere yaygın konsolidasyonların eşlik etmesi ile İPF' den ayrılır (16).

Kriptojenik organize pnömoni: Subakut başlangıçlı öksürük ve nefes darlığı ile klinik gösteren, YÇBT' de yama tarzında, çoğunlukla gezici subplevral ve peribronşiyal infiltrasyonlar ile buzlu cam opasiteler görülür. İlaçlar, Bağ doku hastalıkları (BDH) ve

çevresel maruziyetlere sekonder olabileceği gibi idiyopatik de olabilir. Genellikle kortikosteroid tedavisine çok iyi cevap vererek klinik ve radyolojik olarak tam iyileşme görülse de sıklıkla nökslerle seyreder. Bazı hastalarda progresif interstisyel fibroze ilerleyen tablolar görülebilir (17).

Respiratuvar bronşiyolit ile ilişkili İAH (RB-İAH): Sigara ilişkili YÇBT’de buzlu cam opasiteleri ile birlikte sentriasiner nodüllerin görülmesi ile karakterizedir. Sigara bırakılması çoğunlukla tedavi için yeterli iken nadiren progresif fibroze ilerleyebilir (18).

Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP): RB-İAH gibi sigara ile ilişkili İAH’dır. YÇBT’de özellikle bazal bölgelerde yamasal tarzda buzlu cam ve retiküler opasiteler görülür. Tedavide sigaranın bırakılması ve kortikosteroid verilir (18).

Lenfositik interstisyel pnömoni (LİP): Sıklıkla kadın hastalarda görülen ve Sjögren Sendromu başta olmak üzere otoimmün hastalıklar ile ilişkili İAH’dır. İdiopatik olarak da rastlanabilirken YÇBT’de buzlu cam opasiteler, ince cidarlı perivasküler kist formasyonu ve bal peteği görülmektedir (19).

Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP): İdiopatik olarak da görülür. Ancak BDH, ilaç reaksiyonları ve HP gibi birçok duruma eşlik edebilir. YÇBT’de difüz buzlu cam, retiküler patern ve traksiyon bronşektazileri her iki akciğerin bazal bölgelerinde görülür. Korunan subplevral alanlar ile UIP’den ayrılır (20).

Bağ doku hastalıkları (BDH): UIP benzeri akciğer tutulum görülebileceğinden İPF ayırıcı tanısında önemlidir. Özellikle romatoid artrit ve sklerodermada UIP benzeri akciğer tutulumu sıklıkla izlenir. Özofagus anormallikleri, plöro-perikardiyal efüzyon ve kalınlaşma BDH’nı İPF’den ayıran özelliklerdir. Artrit, Reynaud fenomeni, cilt bulguları (sklerodaktili, cilt kalınlığının artması, dijital ülserler), kas güçsüzlüğü gibi sistemik bulgular da değerlendirilmelidir (17).

Asbestozis: Asbest işçiliği ile ilişkili maruziyetlerle ya da ülkemizde çevresel maruziyetlere bağlı görülebilir. Genellikle eşlik eden plevral kalsifikasyonlarla İPF’den ayrılır (21).

Fibrotik hipersensitivite pnömonisi: YÇBT’de üst/orta lobda belirgin bal peteği alanları, mozaik gölgelenme alanları bulunması ve iyi seçilemeyen sentrilobuler nodüller fibrotik HP lehine bulgulardır (22). Bronkoalveolar lavaj (BAL), akciğer biyopsisi tanıda kullanılmaktadır. BAL’da lenfosit oranının %20-30 aralığında olması HP için değerlidir (23).

Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem (KPFA): Sigara içen erkeklerde üst loblarda sentrilobuler amfizem, alt loblarda fibrozis ile karakterize hastalıktır (17).

2.3. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) Tanımı ve Epidemiyoloji

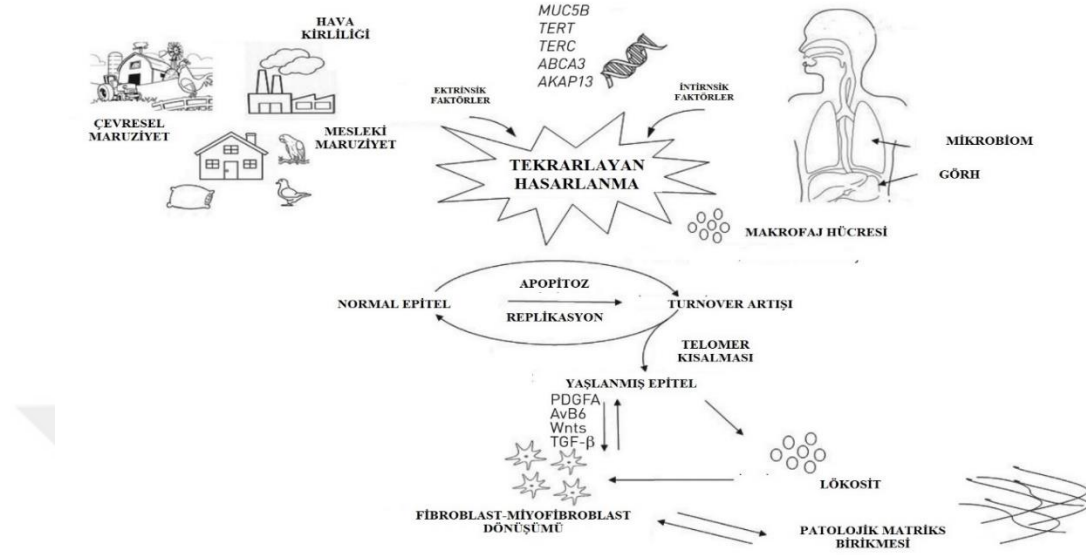
İdiyopatik pulmoner fibroz (İPF), nedeni henüz tam olarak anlaşılamayan, kötü prognozlu, fibrozis ile karakterize, kronik ve ilerleyici bir akciğer hastalığıdır (12). Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun 2007-2009 yılları arasındaki hastaları değerlendirerek yaptığı araştırmada, Türkiye’de İPF insidansı 100.000’de 5 olarak tespit edilmiştir (24). İPF ileri yaş hastalığı olup, hastaların ortalama tanı yaşı 66’dır (12). Yetmiş yaşından sonra daha sık görülmekle birlikte, 40 yaşın altında oldukça nadirdir. İleri yaşlarda daha sık görülmesinin nedeni, hücrelerin apoptoz ya da rejenerasyon yeteneklerinin azalmasıyla ilişkilendirilir (16,25,26).

İPF, klinik olarak heterojen özellik gösterir(27). Yeterince tanınamayan ve yanlış tanı alan bir hastalık olduğundan, mortalite istatistiklerinde gözden kaçtığı düşünülmektedir (28).

2.3.1. İPF Etiyoloji ve Patogenezi

İPF gelişmesine neden olan kesin patofizyolojik mekanizmalar net bilinmemekle birlikte (12); İPF’nin, tekrarlayan alveol hasarları sonucunda fibroblastların ve miyofibroblastların farklılaşmasıyla geliştiği düşünülmektedir. Bu farklılaşmış miyofibroblastlar ve ekstraselüler matriksin aşırı birikimi, anormal doku onarımını tetikleyerek dokuda skar oluşumuna ve geri dönüşü olmayan akciğer fonksiyon kaybına yol açar (29). Şekil 3’te ana başlıklarıyla özetlenen mekanizmalar ve risk faktörlerine maruz kalma sonucunda, genetik olarak yatkın bireylerde, bazıları bilinen ancak çoğu bilinmeyen ajanların neden olduğu tekrarlayan mikro-yaralanmalar, alveoler epitel ve bazal membrana zarar verir. Bu hasar, hücreleri aktive ederek tümör nekroz faktörü-alfa

(TNF- α), interlökin (İL)-1 ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salgılanmasına yol açar (30,31).



Şekil 6. İPF Patogenezi (32)

Mediatörler, başta fibroblastlar olmak üzere çeşitli hücreleri aktive ederek doku hasarının devam etmesine neden olur. Aynı zamanda, transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi profibrojenik moleküller, endotelial, epitelyal ve inflamatuvar hücreler tarafından salgılanır. Bu değişiklikler sonucunda fibroblastların sayısı artar ve fibroblastların yüzey reseptör ekspresyonunda değişiklikler meydana gelir (33). Fibroblastların bir kısmı miyofibroblastlara dönüşerek aktif olarak kollajen sentezler. Kollajen sentezinin artması ve yıkımının azalması sonucunda aşırı ve anormal kollajen birikimi gerçekleşir. Yeni sentezlenen kollajen ve mezenkimal hücreler birlikte kümelenerek fibroblastik odakları oluşturur. İlerleyici kollajen birikimi, gaz değişim ünitesi ve kapiller yüzeyin normal mimarisini bozarak, onarım ve rejenerasyon potansiyeli olmayan bal peteği akciğeri oluşumuna yol açar (33).

Akciğer yaşlanmasıyla birlikte çeşitli maruziyetler, akciğerin yenilenme kapasitesinin bozulmasına ve İPF gelişimine yol açar. Alveolar makrofajlar, akciğerdeki hasarın başlangıcında ve ilerlemesinde başlıca rol oynayan hücrelerdir (34). Tip I alveoler epitelyal hücre (AEC)'lerin hasarı ile profibrotik sitokin salınımı ve AEC katmanının

hasarlanması ile başlayan apoptozis süreci, tip II AEC hasar ve disfonksiyonu ile devam eder (35).

AEC tip 2 hücreleri, yetişkin akciğerinde epitelyal kök hücre olarak işlev görür. Normal akciğer epitel hasar onarım sürecinde, AEC tip 2 hücreleri proliferasyon gösterir ve farklılaşır. Bu süreçte stromal fibroblastlar ve miyofibroblastlar, ekstraselüler matriksi (ECM) oluşturmak üzere fibriler kollajen ve fibronektin biriktirirler (36). Kronik hasarlanma ve maruziyet ile yaşlanma epitel yenilenmesini azaltarak ECM ve mezenkimal hücre birikimi artırır (37). Telomerlerin kısalması, mitokondriyal disfonksiyon ve artan endoplazmik retikulum (ER) stresi, İPF'de AEC tip 2 hücrelerinin disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, AEC tip 1 hücrelerinin yerini alarak alveol hasarına neden olur (38).

İPF' deki fazla kolajen birikiminde fibroblastların patolojik persistan aktivasyonları sorumlu tutulmaktadır (39). Yapılan çalışmalar ile "Dağınık nükleus içeren atipik monositler (SatM)" olarak tanımlanan atipik monositlerin TGF- β 'dan bağımsız mekanizmalarla fibroblastları aktive ederek fibrozise yol açtığı hipotezi üzerinde de durulmaktadır (40).

İPF'nin patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülen risk faktörleri arasında genetik mutasyonlar, sigara dumanı başta olmak üzere çevresel ve mesleki maruziyetler, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, kronik mikroaspirasyon ve yaşlanma sayılabilir (41,42).

2.3.2. İPF' de Tanı

2.3.2.1. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

İPF, nedeni bilinmeyen, kronik ve ilerleyici fibrozis ile karakterize, genellikle yaşlı yetişkinlerde görülen bir akciğer hastalığıdır. Açıklanamayan ve altı aydan uzun süren nefes darlığı, çabuk yorulma ve öksürük şikayetleri olan 50 yaşın üzerindeki yetişkinlerde İPF'nin düşünülmesi gerekir. Hastaların %80'inde kuru öksürük bulunur. Diğer akciğer hastalıkları ile kolayca karışabileceğinden, İPF tanısı konulması gecikebilir (43). Solunum problemi belirtilerinin başlangıcı ile pulmoner fibrozis teşhisi arasında genellikle en az bir yıllık gecikme yaşandığı bildirilmiştir. İlk yanlış teşhisler genellikle

bronşit, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), amfizem ve kalp hastalığı olarak konur (44). İPF tanısı koyabilmek için bağ doku hastalığı, çevresel maruziyet, hobiler, ilaç toksisitesi gibi durumların araştırılması ve dışlanması gerekir (12).

Fizik muayenede İPF hastalarında her iki akciğer bazallerinde velkro raller duyulur. Özellikle 60 yaş üzeri bireylerde bibaziller velkro raller duyulması akla İPF'yi getirmelidir(45). Velkro raller İPF hastalarının hemen hemen hepsinde bulunur, erken bulgulardan bir tanesidir (46). Çomak parmak hastaların %49 ile %66'sında görülür (47).

2.3.2.2. İPF'de Laboratuvar Testleri

Göğüs hastalıkları kliniğinde, İPF'de laboratuvar testleri genellikle ayırıcı tanımlar için kullanılır. Bağ dokusu hastalığı (BDH) düşünülen durumlarda romatoid faktör (RF), anti-nükleer antikor (ANA) ve anti-siklik sitrillenmiş peptid antikorları (anti-CCP) testleri yapılmalı ve pozitif sonuçlar incelenmelidir. Bu testlerin yanı sıra, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri ve karaciğer fonksiyon testleri tanı ve izlemde kullanılan diğer önemli testlerdir (16).

Radyolojik değerlendirmede, postero-anterior akciğer grafisinde (PAAG) akciğer volümlerinde azalma görülür. Bazal ve periferik alanlarda retiküler interstisyel gölgelenmeler izlenir (Resim 4). İPF şüphesi olduğunda, YÇBT tetkiki istenmeli ve İPF'de görülen tipik UIP paternine göre değerlendirilmelidir (12).



Şekil 7. Radyografi'de bilateral retiküler gölgelenme (48).

UIP paterni İPF dışında fibrotik HP, BDH ile ilişkili interstisyel pnömoniler, asbest maruziyeti gibi diğer kronik fibrotik İAH' da da görülebileceği için UIP paterni hastalarda ayırıcı tanılar değerlendirilip dışlanması önemlidir(12).

İPF'de bronkoalveoler lavaj (BAL) bulgularının tanısız değeri yoktur, ancak ayırıcı tanıları değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Transbronşiyal kriyobiyopsi, deneyimli merkezlerde önerilse de, İPF tanısı için altın standart hala torakoskopik veya torakotomi ile yapılan cerrahi biyopsidir (12,16).

YÇBT'de kesin ve olası UIP paternine sahip hastalar, multidisipliner konseyde değerlendirilerek histopatolojik doğrulamaya gerek olmadan İPF tanısı alabilir. Ancak, tomografi sonuçlarının UIP için belirsiz olduğu ve klinik olarak tanının kesinleştirilemediği durumlarda akciğer biyopsisine ihtiyaç duyulmaktadır (16).

2.3.2.3. İPF' de Tanı Algoritmaları

İPF, interstisyel pnömoniler arasında klinik ve tipik radyolojik bulgularıyla ayırt edilebilir. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile etiyolojisi belirlenebilen diğer interstisyel akciğer hastalıkları dışlanmalıdır. Ayrıntılı bir öykü alınması önemlidir; bu öykü hastalığın ortaya çıkış şekli ve gelişme hızı, hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara öyküsü, aile öyküsü, önceden aldığı tanılar (örneğin bağ dokusu hastalıkları), romatolojik hastalık belirtileri, kullandığı ilaçlar, aldığı radyoterapi, çevresel ve mesleki maruziyetler (asbest, silika), hobiler ve hayvan besleyip beslemediği gibi bilgileri içermelidir. Bu adımlar, tanı sürecinde ilk ve en önemli basamaklardır (49).

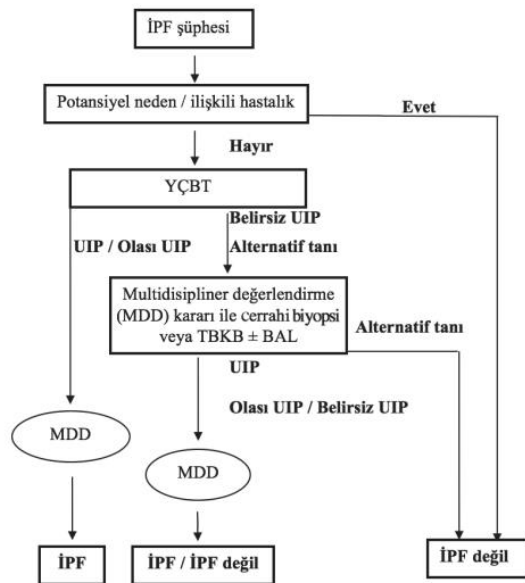
Solunum fonksiyon testleri (SFT), hastalığın başlangıcında ağırlığını ve sonrasında progresyonunu değerlendirmek için oldukça önemlidir. Hastalarda spirometri, akciğer volümleri, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ve istirahat ve egzersizde parmak satürasyonu ölçümleri yapılmalıdır. SFT'de genellikle restriktif bir patern izlenir. Zorlu vital kapasite (FVC) ve zorlu ekspirasyon volümü birinci saniyede (FEV1) düşüktür, FEV1/FVC oranı normal veya hafif yüksek olabilir, total akciğer kapasitesi (TLC) düşük, rezidüel volüm (RV) normal veya hafif düşük olarak beklenir. Yüksek duyarlılıkla, hastaların çoğunda DLCO düşüktür (50). FVC, DLCO ve survey ile ilişkili bulunmuştur (51). Altı dakika yürüme testi (6DKYT) de progresyonu değerlendirme kullanılan testlerdendir(52). 6DKYT maksimum egzersiz sırasında ölçülen maksimum oksijen tüketim hızı ile güçlü bir ilişki gösterir. 6DKYT< 250 metre olması bir yıllık

mortalitenin iki kat artışıyla ilişkilidir, altı aylık takiplerde yürüme mesafesinde >50 m'lik azalma bir yıllık mortalitede üç kat artışla ilişkilidir(53).

Öncelikle akciğer grafisi değerlendirildikten sonra, hastalığın tanısı için en değerli görüntüleme yöntemi YÇBT'dir. İPF tanısında, klinik, radyolojik ve patolojik multidisipliner değerlendirmeler yapılmalıdır. Tipik klinik prezantasyonu olan İPF'de, öncelikle nedeni bilinen İAH'nın dışlanması gerekir. Ardından, YÇBT'de kesin veya olası UIP paterni olması ya da herhangi bir YÇBT tutulumu ile birlikte biyopside tipik UIP paterninin varlığı tanı için gereklidir (12). Tablo 2' de radyoloji ve patolojik paternler ile İPF tanısı ve şekil 4'te İdiyopatik pulmoner fibrozis tanı algoritması özetlenmiştir.

Tablo 2. İPF tanısı için YÇBT ve cerrahi biyopsi kombinasyonuna göre değerlendirme (İPF ve PPF Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2023'ten alınmıştır.)

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



Şekil 8. İdiyopatik pulmoner fibrozis tanı algoritması (12)

2.3.3. İPF Tedavisi

Tamamlanan ve devam eden birçok klinik araştırmaya rağmen, günümüzde İPF'nin gerçek anlamda bir tedavisi henüz bulunamamıştır. İPF tedavisinde immünosupresif ve antioksidan tedaviler araştırılmış, ancak bu tedavilerin etkisiz olduğu ve yan etkileri nedeniyle önerilmediği gözlemlenmiştir (54–56). Hastalığın kendisi kadar, komplikasyonları ve komorbiditelerinin tedavisi de önemlidir ve hastaların klinikleri ve prognozları oldukça heterojendir. Farmakolojik tedavinin yanı sıra, ilaç dışı tedaviler ve komorbiditelerin yönetimi de planlanmalıdır (16). İPF tedavisindeki en önemli gelişme nintedanib ve pirfenidon isimli antifibrotik ajanların kullanıma girmesi ile olmuştur. İPF hastalarında hastalık progresyonunu yavaşlatmaya, akciğer fonksiyon kaybını azaltmaya ve surveye katkısı vardır (55).

2.3.3.1. Farmakolojik Tedavi

a. Antifibrotik tedaviler

1. Nintedanib

Nintedanib, VEGF, FGF ve PDGF gibi büyüme faktörleri reseptörleri üzerinde etkili olan bir tirozin kinaz inhibitörüdür(57). TOMORROW ve INPULSIS çalışmaları ile hafif-orta şiddetli İPF hastalarında kullanım onayı almıştır (5,58). Nintedanib kullananlarda en sık görülen yan etkiler arasında diyare, mide bulantısı, iştah azalması ve karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem yan etkileri ile karaciğer enzimlerinde yükselmeler bulunmaktadır. Bu yan etkiler, öncelikle doz azaltılarak yönetilmeye çalışılmalıdır (59). Nintedanibin %90'ından fazlası safra ve dışkı yoluyla elimine edildiğinden, bilinen karaciğer hastalığı olanlarda ve ağır böbrek yetmezliği bulunanlarda güvenli olup olmadığı bilinmediği için kullanılması önerilmemektedir (12). Nintedanib kanama ve kardiyo vasküler olay riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur; bu nedenle tam doz antikoagülasyon alan ve ciddi kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (57).

Dünyada ve ülkemizde nintedanib, günde iki kez 150 mg'lık dozla oral olarak uygulanır. Toplam günlük doz 300 mg'dır. Ülkemizde 100 mg'lık ve 150 mg'lık formları mevcuttur.

Nintedanib'in gastrointestinal yan etkilerini azaltmak için 150 mg yerine 100 mg'a geçilerek doz azaltmak veya tedaviye ara vermek gerekebilir. Nadiren ilaç kesilmesi gerekir. İlaç yan etkisini azaltmak için yemeklerle birlikte alınabilir (5,60,61).

2. Pirfenidon:

Antifibrotik ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, TGF- β yolunu inhibe ederek fibroblastların proliferasyonunu ve miyofibroblastlara farklılaşmasını engellediği düşünülmektedir (62).

b. Antiasit Tedaviler

İPF hastalarında gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ve hiatal herni birlikteliğinin yaygın olması ve mikroaspirasyonların İPF'yi ilerletebileceği düşüncesiyle antiasit tedavi önerilmekteydi. Ancak, son çalışmalar, GÖRH eşlik etmeyen hastalara bu tedavinin önerilmemektedir (12).

c. İlaç Dışı Tedaviler

1. Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT)

İstirahat hipoksemisi olan İPF hastalarında USOT önerilmektedir(16). İstirahat hipoksemisi olmayan, ancak eforla desatürasyonu olan İPF hastalarında oksijen tedavisinin, egzersiz kapasitesini artırdığı ve dispne şiddetini azalttığı gösterilmiştir (63,64).

2. Pulmoner rehabilitasyon

İPF'li hastalarda egzersiz kapasitesinde iyileşme ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (65,66).

3. Mekanik ventilasyon

İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan İPF hastalarında mortalite oranı oldukça yüksek olduğundan, öncelikle yüksek akımlı oksijen (HFNC) veya noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tercih edilmelidir (16,67).

4. Akciğer transplantasyonu

Orta ile şiddetli İPF olgularında, kontrendikasyon yoksa akciğer nakli düşünülmelidir. Sürecin aylar sürebileceği ve hastalık progresyonu olabileceği için, hastalar transplantasyon için erken dönemde teşvik edilmelidir (68,69).

2.3.4. İPF Takibinde İzlem Parametreleri ve Prognozu Belirleyen Parametreler

Hastaların izleminde kullanılacak temel parametreler semptomların, fonksiyonel kapasitenin, fizyolojinin, radyolojinin, hastalıkla ilişkili komorbiditelerin ve tedavi komplikasyonlarının değerlendirilmesini içermelidir (12). Hasta vizitleri sırasında, klinik kötüleşme olup olmadığı, fonksiyonel kapasite kaybı, oksijen tedavisi ihtiyacı ve eşlik eden komorbiditeler araştırılmalıdır. Prognoz açısından risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, düşük FVC ve DLCO değerleri, ve UIP paterninin varlığı bulunur. Altı ayda veya bir yılda FVC'de $\geq\%10$ veya DLCO'da $\geq\%15$ azalma, kötüleşen arter kan gazı değerleri, oksijen saturasyonunun $\%88$ 'in altında olması, kötüleşen dispne ve egzersizde kısıtlanma, öksürük semptomlarının artması hastalığın progresyon göstergeleri ve mortalite için önemli risk faktörleridir. Ayrıca, altı dakika yürüme mesafesinde 24 haftada >50 m'lik bir düşüşün mortaliteyi 2-4 kat artırdığı bilinmektedir. Pulmoner hipertansiyon (PH) tanısı, pnömotoraks veya İPF alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatış da mortalite için risk faktörleri arasındadır (70–72). Tablo 3'te İPF' de progresyon için risk faktörleri gösterilmiştir. İPF' ye bağlı mortaliteyi belirlemede klinik ve fizyolojik değişkenleri içeren dayalı GAP skoru kullanılabilir (73). GAP skoru Tablo-3' te gösterilmiştir.

Tablo 3. GAP skoru (16).

GAP SKORLAMASI				PUAN
G(ENDER) CİNSİYET	KADIN			0
	ERKEK			1
A(GE) YAŞ	≤60			0
	61-65			1
	>65			2
P(HSYOLOGY) FİZYOLOJİ	FVC %	<75		0
		50-75		1
		<50		2
	DLCO %	>55		0
		36-55		1
		<35		2
		Testi yapamadı		3
	PUAN	MORTALİTE		
		BİRİNCİ YIL	İKİNCİ	ÜÇÜNCÜ
EVRE I	0-3	5.6	16.2	39.2
EVRE II	4-5	10.9	29.9	62.1
EVRE III	6-8	16.3	42.1	76.8

2.4. Sistemik Skleroz

2.4.1. Tanımı ve Epidemiyoloji

Sistemik skleroz (SSc) ya da diğer adıyla skleroderma, birçok sistemi etkileyen, otoimmün ve progresif bir bağ dokusu hastalığıdır. SSc, adını Yunanca'da "sert" anlamına gelen "skleras" ve "deri" anlamına gelen "derma" kelimelerinden alır. Hastalığın belirgin özelliği, ciltte kalınlaşma ve sertleşme ile kendini göstermesidir (74,75). SSc'nin başlangıç evrelerinde, bozulmuş damar fonksiyonu ve inflamasyonun etkisiyle küçük damar duvarlarında yapısal değişiklikler meydana gelir ve iç organlarda ilerleyici fibrozis oluşur (76,77).

SSc'nin insidansı ve prevalansı, ırk ve coğrafi koşullara bağlı olarak değişiklik gösterir ve zaman içinde değişen sınıflama kriterleri nedeniyle dünya genelindeki dağılımında

farklılıklar gözlemlenir. Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika'da prevalans, Doğu Asya'ya kıyasla daha yüksek olarak rapor edilmiştir. Dünya genelinde SSc'nin insidansı milyonda 4 ile 56 arasında değişirken, prevalansı milyonda 38 ile 443 arasında değişmektedir (78–83).

SSc genellikle 30-50 yaşları arasında başlar. Kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görülür ve farklı araştırmalar bu oranı 3:1 ile 11:1 arasında değişen değerlerle rapor etmektedir (82–84). Hastalık, doğurganlık çağındaki kadınlarda daha yaygındır ve menopoz sonrası sıklığı azalır. Kadınlarda genellikle sınırlı tutulum görülür ve hastalığın başlangıç yaşı daha erkendir. Ayrıca, kadınlarda periferik vasküler hastalık ve pulmoner hipertansiyon (PH) riski artmıştır. Erkeklerde ise diffüz kutanöz hastalık riski daha yüksektir. İAH erkeklerde daha yaygındır ve kardiyak tutulum ile renal kriz riski de erkeklerde daha fazladır (85). Afro-Amerikanlar’ da hastalık başlangıç yaşı erkendir, yaygın deri tutulumu, renal kriz ve pulmoner fibrozis daha sık görülmektedir ve mortalite ilişkilidir (83–86).

2.4.2. Etiyoloji ve Patogenez

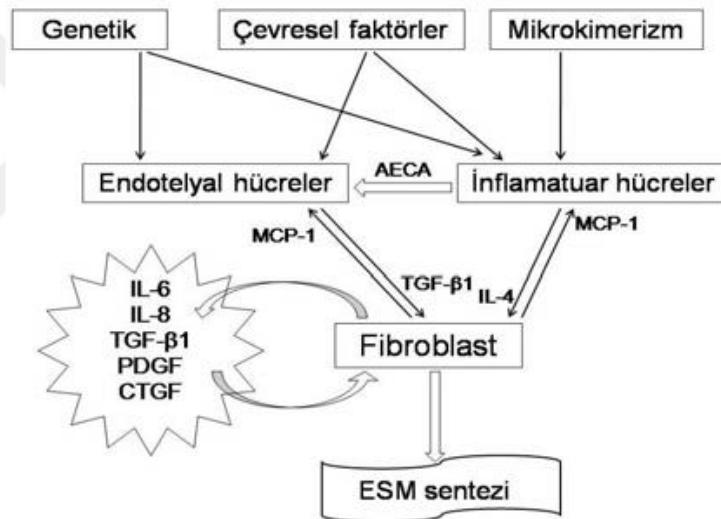
SSc etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın gelişiminde genetik faktörler, çevresel etkenler, enfeksiyonlar ve mikrokimerizm gibi çeşitli etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. SSc prevalansı, birinci derece akrabalar arasında artmış bir riskle (%1,6) ilişkilidir. Aile öyküsü olan bireylerde hastalığın görülme sıklığı genel popülasyona göre daha yüksektir (87–89).

SSc’de vasküler hasar ve inflamasyonun yanı sıra fibrozis, hastalığın ana patolojik özelliklerinden biridir. Aktive olan fibroblastlar tarafından kollajen-1 ve diğer ekstrasellüler matriks (ECM) proteinlerinin aşırı sentezi ve birikimi sonucunda doku mimarisi bozulur. Yara iyileşmesinde görevli olan miyofibroblast hücreleri, fibroblastlardan farklılaşarak, yara iyileşmesi yerine fibrotik süreçte kalıcı olarak bağ dokusunda birikirler (90,91).

Akciğerdeki kronik mikrohasarlar, epitel ve endotel hücrelerinde hasara yol açarak akciğer mikromimarisi bozulmasına neden olur. Doğal ve edinilmiş bağışıklığın aktivasyonu ile fibroblastlar aktif hale gelir, miyofibroblastlara farklılaşır ve ekstrasellüler

matriks birikimi ve fibroziste rol oynar. TGF- β , makrofaj ve diğer immün hücrelerin aktivasyonu ve fibroze neden olur. Th2 hücrelerinden salınan IL-4 ve IL-13 ile akciğerde artan trombin de hasar ve fibrozis gelişiminde katkıda bulunur (92,93). Erken dönemde interstisyel ödem ve inflamasyonla fibroblast proliferasyonu nedeniyle nötrofil, eozinofil ve makrofaj birikimi olmaktadır (94).

Vasküler endotel hücreleri tarafından üretilen ET-1, vazokonstriksiyonun yanı sıra TGF- β ile sinerjistik bir etki göstererek miyofibroblast aktivasyonunda önemli bir rol oynar. Fibroblastlar da ET-1 salgılayarak profibrotik mekanizmaya katkıda bulunur. Endotelial-mezenkimal geçiş (EndoMT), TGF- β ve ET-1 ile uyarılır ve SSc akciğer fibroblastlarında profibrotik etkiler gösterir (91,95,96). SSc patogenezinde rol aldığı düşünülen etkenler şekil 5'te gösterilmektedir.



Şekil 9. Skleroderma patogenezinde rol aldığı düşünülen olası yollar (97)

2.4.3. Sistemik Skleroz Akciğer Tutulumu

Akciğer, sistemik sklerozda sıklıkla etkilenen organlardandır. SSc'de akciğerde İAH ve pulmoner hipertansiyon görülür (98). Pulmoner hipertansiyon, kötü prognoz göstergesidir. Sağ kalp yetmezliğine yol açarak, yaşam kalitesini düşürmektedir (99). İAH, SSc'de görülen en sık akciğer tutulumu olup, %20-30 hastada progresif interstisyel akciğer hastalığı gelişmektedir (74). İAH patolojik olarak alveolit ve fibrozis ile karakterize edilir. Alveolit erken döneminde inflamasyon gözlemlenir ve başarılı bir tedavi ile geri dönüşümlü olabileceği düşünülmektedir. Ancak alveolit kademeli olarak

fibroze ilerler. Fibrozis, pulmoner fonksiyonlarda restriksiyona, artmış morbiditeye yol açar ve geri dönüşüzdür (100).

İnterstisyel akciğer hastalığı, hem limitli hem diffüz cilt tutulumunda görülebilmektedir, tutulumun derecesine bağlı olarak SSc'de önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (98–101). Avrupa sistemik skleroz kayıtlarının (EUSTAR) analizlerine göre, İAH diffüz SSc'de (%53), limitli SSc'ye(%35) göre daha sık görülmektedir ve daha kötü prognozla seyretmektedir (102). Pulmoner fibrozisin hastalığa bağlı mortalitenin %35'inden, genel mortalitenin %20'sinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (3, 4). SSc'de İAH, hastalık takibi sırasında veya immünsüpresif ilaç kullanımı sonrasında ortaya çıkabilirken, hastalığın ilk belirtilerinden biri olarak da erken dönemde görülebilir (103,104). İAH prevalansı hastalığın ilerlemesiyle artmaktadır. Genellikle, İAH, Raynaud fenomeni dışındaki ilk belirtinin ortaya çıkmasından sonraki ilk 5 yıl içinde gelişir ve SSc tanısından 15 yıl sonra ortaya çıkması beklenmez (105).

Diffüz kutanöz SSc, Afrikan-Amerikan etnik köken, yüksek cilt skoru ve anti-scl-70 antikor varlığı, İAH gelişimi veya progresyonu için risk faktörleridir. Serum kreatinin ve serum fosfokinaz yüksekliği, hipotiroidizm ve kardiyak tutulum da İAH gelişim riskini artıran faktörler arasındadır. Limitli SSc'de ise, diffüz SSc'nin aksine, İAH gelişimi erken dönemde görülmez, daha ileri evrelerde ortaya çıkabilir (92,106–109). SSc hastalarında %80'e varabilen oranda akciğer fibrozisi görülürken, %25-30'unda progresif İAH gelişmektedir(74).

2.4.4. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

Diffüz SSc'de erken belirtiler arasında ciltte gerginlik ve kaşıntı yer alır. İnflamatuar eklem hastalığını taklit eden kas-iskelet ağrıları da görülebilir. Alt ekstremitelerde kas güçsüzlüğü ve yorgunluk, diffüz sistemik sklerozun erken döneminde ortaya çıkabilir. Böbrek tutulumu nedeniyle proteinüri ve böbrek yetmezliği tespit edilebilir. Gastrointestinal sistem ve özofagus tutulumu sonucunda iştahsızlık ve gıda alımında azalma, kilo kaybı ve eforla gelişen nefes darlığı da yaygın semptomlar arasındadır (74).

Fizik muayenede kalıcı parmak ödemi, ciltte kalınlaşma, ağız açıklığının azalması, dijital ülserler, kalsinozis kutis, mukokütanöz telenjektaziler, tendon krepitasyon sesi ve anormal tırnak yatağı kapilleroskopisi görülebilir. Deri kalınlaşması, şişmiş parmaklar, el sertliği ve ağrılı distal parmak ülserleri olan hastalarda SSc'den şüphelenilmelidir. Ayrıca, Raynaud fenomeni ve gastroözofageal reflü belirtileri de sıklıkla mevcuttur (74).

2.4.5. Radyolojik Bulgular

İAH görülen SSc hastaların %60'ında HRCT'de radyolojik spesifik paternler izlenmektedir (110,111). SSc ilişkili İAH'da HRCT paternleri, idiyopatik interstisyel pnömonilerin histopatolojik paternlerini yansıtmaktadır. HRCT, interstisyel tutulumun erken bulgularını yüksek oranda yakalamaktadır (112). SSC'de İAH, büyük oranda buzlu cam opasiteleri ile ilişkili bulunmuştur (113). İAH'da erken dönemde buzlu cam, inflamasyon ve alveoliti gösterirken; hastalık ilerledikçe bal peteği, traksiyon bronşiektazisi gelişmektedir (114). Buzlu cam opasitelerinin İAH'de fibrozisin ilk basamağı olduğu ve bu aşamada tedavinin değerlendirilmesi önerilmekte (115), bal peteği daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (116).

NSİP paterni, hem HRCT'de hem de akciğer biyopsisinde histopatolojik olarak en sık karşılaşılan paternlerden biridir. NSİP'de buzlu cam opasiteleri, bibaziller periferik yerleşim gösterir. Alt lobların arka segmentlerinde erken dönemde HRCT'de yoğunluk artışı ile ilişkili subplevral hilal görülmektedir. İlerleyen aşamalarda retiküler görünüm ve traksiyon bronşiektazisine bağlı hacim kaybı izlenirken, bal peteği görünümü nadir olarak görülür (104,117,118). İnflamasyon ve fibrozis oranlarına göre NSİP fibrotik ve sellüler olmak üzere subtiplere ayrılmaktadır(119).

2.4.6. SSc'de Laboratuvar Testleri

SSc-İAH gelişimi riski, hastalığın ilk yıllarında daha belirgin olduğundan, hastaların klinik takibi sırasında SFT, DLCO ve 6DKYT gibi erken tanı ve hastalığın ilerlemesini değerlendirmede yararlıdır. Hastalarda azalmış FVC ve DLCO ile restriktif patern saptanabilir, ancak FVC normalken de HRCT bulguları mevcut olabilir veya DLCO düşüşü pulmoner hipertansiyonda da görülebilir. Bu nedenle, SFT tek başına spesifik ve yeterli değildir (104,110,120,121). HRCT, yıllık rutin takipte gerekli görülmemekle

birlikte SFT’de parametrelerde düşüş meydana geldiğinde progresif İAH’nı değerlendirmede kullanılmaktadır.

SSc’de İAH, çok çeşitli klinik belirtiler gösterebilir. Bazı hastalarda akciğer fonksiyon kaybı yavaş ilerlerken, bazı hastalarda ise İAH hastalık tanısından hemen sonra ortaya çıkabilir (122). Diğer otoimmün hastalıklara göre SSc’de İAH gelişimi daha sık görülmektedir. İleri yaş, erkek cinsiyet, HRCT’de yaygın hastalık bulguları, düşük FVC ve DLCO değerleri, SSc hastalarının survey açısından önemli prognostik belirleyicilerdir (106,123,124).

En sık görülen patern restriktiftir ve akciğer kompliyansının FVC’ye göre daha çok düşme eğiliminde olduğu öne sürülmüştür (125). FVC’de görülen azalma ise prognoz ve tedavi yanıtı ilişkilidir. DLCO’da düşüş SFT’de görülen ilk bulgu olabilmektedir (103,112,114). Sadece DLCO düşüşü %70 görülmektedir ve akciğer tutulumu açısından önemlidir (118).

SSc ile ilişkili ANA, hastaların çoğunluğunda (%90-95) pozitif saptanır. Bu antikörler tanı, prognoz ve hastalık aktivitesini belirlemede kullanılır. Antikörlerin saptanması, hastalığın olası organ tutulumunu ve prognozunu tahmin etmede de önemlidir. Bu otoantikörlerden bazıları topoizomeras I (anti-Scl70), sentromer antijenler, fibrilların, ribonükleik asit (RNA) polimeraz, polimiyozit-skleroderma (PM-Scl) ve RNA I, II ve III antijenlerine karşı gelişir (126,127). ANA %5-9 negatiftir ve negatifliği SSc tanısı ekarte ettirmez. SSc’li erkek hasta popülasyonunda, ANA negatifliği daha sık gözlenmektedir (128).

SSc-İAH tutulumu ile, kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olarak da değerlendirilmektedir (129).

2.4.7. Tedavi

Tedavi, klinik olarak dispne semptomları olan, yaygın akciğer tutulumu gösteren ve takiplerde hastalığın progresyonu gözlemlenen hastalara uygulanmaktadır. İAH’da progresif hastalık durumunda siklofosfamid kullanımı önerilmektedir. 158 hastanın takip edildiği randomize kontrollü SLS (Scleroderma Lung Study) I çalışmasında, siklofosfamid plasebo ile karşılaştırıldığında DLCO değişikliğinde anlamlı bir fark

bulunmamış, ancak FVC, total akciğer kapasitesi ve dispne açısından anlamlı farklar bildirilmiştir (103). Yapılan diğer bir randomize kontrol çalışma olan FAST(the Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial) çalışmasında siklofosfamid ile akciğer parametrelerinde farklılık izlenmezken FVC ve akut alevlenme olmaması açısından anlamlı farklılık izlenmiştir (130). Yan etkileri nedeniyle hasta tolerabilitesine ve klinik yanıtı göre değerlendirme yapılarak kullanması tavsiye edilmektedir (104,130,131).

Mikofenolat mofetil (MMF), daha iyi tolere edilmesi ve siklofosfamide göre daha az yan etkiye sahip olması nedeniyle İAH tedavisinde tercih edilmektedir. Omair ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, MMF'in gastrointestinal yan etkilerine rağmen İAH progresyonunu yavaşlatmada veya hastalığı stabilize etmede ve cilt tutulumunda etkili olabileceği belirtilmiştir (132). SLS II çalışmasında MMF ve siklofosfamid arasında FVC açısından anlamlı fark saptanmamış, etkinlikleri benzer izlenmiştir (133). MMF, SSc-İAH hastalığında başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir (131,134).

Azatiyopirin FVC ve DLCO değerlerinde kötüleşme ile ilişkili bulunmuş ve ilk basamak tedavide önerilmemektedir (135). Kortikosteroidler tek başlarına tedavide etkili değilken, diğer immünsüpresiflerle kombine edildiklerinde antiinflamatuvar etkileri nedeniyle yarar sağlamaktadır (136). Rituksimab tedavisinin, FVC ve DLCO açısından iyileşme ile ilişkili olduğu bulunmuş ve cilt üzerinde de fayda sağladığı iddia edilmiştir (137).

Tosilizumab çalışmasında, cilt kalınlaşmasının tedavisinde primer sonlanım noktası olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış olsa da, erken ve orta şiddetli interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda FVC üzerinde anlamlı bir fark görülmüştür. Tosilizumab, FDA tarafından erken SSc-İAH tedavisinde onaylanmış olup, alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Nintedanib ise antifibrotik tedavide İAH'da etkinliğini göstermiştir (2,138).

2.5. Progresif Pulmoner Fibrozis Tanımı ve Epidemiyoloji

İPF dışındaki bazı İAH alt tipleri progresif fibrotik davranış sergileyebilir. Bu İAH'lar arasında etiyoloji farklı olsa da, benzer patolojik mekanizmalar, klinik ve radyolojik sunum ile prognoz nedeniyle ortak özellikler bulunmaktadır (139–141). İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve Yetişkinlerde PPF: Resmi ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama

Kılavuzu 2022, (PPF) terimini kullanmayı tercih etmiştir (12). Hastalığın seyri İPF'e benzer şekilde ilerlemekte olup, PPF teriminin belirli bir tanıyı ifade etmediği ve İPF benzeri davranış ve prognoz gösterebilecek hastalıkları kapsayabileceği belirtilmiştir.

PPF, 2022'de "Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update)" ve "Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults an Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline" çalışmalarında İPF'den ayrı olarak tanımlandı. PPF tanımının altta yatan durumdan bağımsız olduğu ve PPF kriterlerinin yalnızca prognoz ile ilişkilendirildiği belirtildi (12). PPF, İPF dışındaki pulmoner fibrozis için radyolojik kanıtlara sahip İAH'li hastalarda, son bir yıl içinde aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin meydana gelmesi şeklinde tanımlanmıştır:

1. Solunum semptomlarının kötüleşmesi
2. Hastalığın ilerlemesine dair fizyolojik kanıtlar bulunması
3. Hastalığın ilerlemesine dair radyolojik kanıtlar bulunması (12)

Bu kriterler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. PPF tanı kriterleri

Klinik kriteri	Fizyolojik kriterleri (aşağıdakilerden birisi)	Radyolojik kriterleri (aşağıdakilerden birisi)
•Solunum semptomlarının kötüleşmesi	•1yıl içinde FVC'de $\geq$ %5'ten fazla düşüş •1yıl içinde DLCO'da $\geq$ %10'dan fazla düşüş	•traksiyon bronşiolektazi şiddeti ve yaygınlığında artış •traksiyon bronşiektazisi ile beraber yeni buzlu cam opasitesi •yeni retikülasyon •retikülasyon kabalığının şiddeti ve yaygınlığında artış •yeni veya artmış bal peteği •artmış lobar hacim kaybı

PPF'nin kesin prevalansı bilinmemektedir. Yakın zamanlarda yapılan PROGRESS çalışması, gerçek dünya koşullarında İAH'li hastaların incelendiği bir kohortta, İPF

dışındaki fibrozlu İAH'lerin yaklaşık %25'inde progresif bir fenotip tespit edilmiştir (143). Başka bir gerçek yaşam çalışmasında, non-İPF İAH'lerin progresif fibrozlu fenotiple oranının %18 ile %32 arasında değiştiği bildirilmiştir. Semptomların başlamasından ölüme kadar geçen süre 61-80 aydı. Bu hastalarda İAH ilerlemesi tanı sonrası medyan sağ kalım süresi yaklaşık üç yıldır (144).

2.5.1. Patogenez

Bazı İAH'ler, öncelikle alveoler epitelyal hasar ve fibroblastik proliferasyonun fibroza yol açtığı fibro-proliferatif bozukluklar olarak kabul edilirken, diğer İAH'ler öncelikle inflamatuvar bozukluklar olarak kabul edilir ve patojenetik süreç fibro-proliferatif bir yola kayar (145). Tekrarlayan kronik epitelyal veya vasküler hasarlar, hücre yıkımına ve düzensiz onarıma yol açar. Fibroblastlar çoğalır, farklı kaynaklardan yaralanma bölgesine göç eder ve artan miktarda ekstrasellüler matriks salgılayan miyofibroblastlara dönüşmek üzere aktive olurlar. Akciğerin artan bir kısmı fibroze kaybettikçe, akciğer hacmi azalır ve gaz değişimi bozulur, bu da nefes darlığının ve efor kapasitesinin kötüleşmesine ve nihayetinde solunum yetmezliğine yol açar (139,146).

İPF'nin yanı sıra, İNSİP; sınıflandırılmayan İİP; romatoid artrit ile ilişkili İAH (RA-İAH); HP; sarkoidoz; ve diğer mesleki maruziyetlerle ilişkili İAH'ler, tetikleyici ne olursa olsun, birbirine geçişen morfolojik özelliklere ve ortak patolojik mekanizmalara sahiptir. Bu hastalıklar nadirdir, yeterince araştırılmamıştır ve tanısı zordur. Kesin tanı, pulmonolog, radyolog ve patolog arasında multidisiplinli bir tartışma gerektirir ve terapötik kararlar için hayati öneme sahiptir (12,139,140).

2.5.2. Radyolojik Değerlendirme

İAH tanısı ve takibi için altın standart görüntüleme yöntemi HRCT'dir (12). Fibrotik değişikliklerin, bal peteği kistlerinin ve traksiyon bronşiektazinin yaygınlığı arttıkça, İPF'te mortalite riski artar (147). Ayrıca, fibrotik değişikliklerin daha büyük yaygınlığının, İPF'de de ilerleme ve mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir. Bu değişiklikler, buzlu camı anormalliğinin retiküler anormallığe evrimi, retiküler anormalliğin bal peteğine gelişimi, retikülasyonun artışı ve traksiyon bronşiektazi/bronşiolektazileri gelişimi olarak tanımlanır (12,147–149). Fibrozun

kötüleştigine dair klinik şüphe varsa takip HRCT'si önerilir. Hastalık ilerlemesini belirlemek için takip HRCT'nin optimal aralığı bilinmemektedir. Özellikle akciğer kanseri olmak üzere ilerleme ve komplikasyonları taramak için yıllık HRCT uygun olabilir (12).

NSİP'in, özellikle fibrotik NSİP ve İPF arasındaki ayırıcı tanısı zordur. NSİP için pozitif olan BT bulguları farklı sonuçlar doğurabilir. NSİP desenine sahip hastaların %28'inin, üç yıl veya daha uzun süreli takipte radyolojik olarak İPF desenine ilerlediği bildirilmiştir. NSİP desenini koruyan hastaları İPF desenine ilerleyenlerden ayırt edecek sunumda BT özellikleri yoktur. NSİP, bal peteği olmaması, göreceli subplevral korunma ve hastalığın periferik dağılımının düşük prevalansı ile karakterizedir, bu bulgular çoğu hastada İPF'den ayırt edilmesini sağlar (149).

Bağ dokusu hastalığı ile ilişkili İAH'lerin çoğu (örneğin, skleroderma, polimiyozit, dermatomiyozit, Sjögren sendromu ve tanımlanamayan bağ dokusu hastalığı) NSİP desenini temsil eder. Bu bağ dokusu hastalığı ile ilişkili İAH'lerin aksine, romatoid artrit ile ilişkili İAH'lerin (RA-İAH) daha yüksek bir oranı radyolojik olarak UIP deseni gösterir (150,151). Belirgin tipik interstisyel pnömoni (UIP) deseni, traksiyon bronşiektazisi ve bal peteği fibrozisi olan RA-İAH'de prognoz daha kötüdür(151).

HP, özellikle fibrotik HP, radyolojik olarak İPF'den ayırt etmesi zor olan başka bir PPF grubudur (16). Mozaik atenasyon ya da hava hapsi retikülasyondan daha fazla olduğu ve interstisyel anormalliğin yaygın eksenel dağılımının kombinasyon halinde bulunduğu durumlarda, HP için özgüllük %90'dan fazladır(152). Fibrotik HP'nin prognozu İPF'ye benzer, daha kötüdür(16).

Kapsamlı multidisiplinli bir değerlendirme yapılmasına rağmen, İAH hastalarının yaklaşık %10-15'i sınıflandırılmayan İAH'ye sahiptir. Sınıflandırılmayan İAH'nin klinik seyri ve prognozu İPF ve non-İPF İAH'ler arasındadır. HRCT'deki daha geniş fibrozis yaygınlığı ve daha düşük DLCO, ilerleme ve mortalite ile ilişkilidir (153,154).

2.5.3. Fonksiyonel Değerlendirme

Fonksiyonel düşüş, PPF'nin hastalık ilerlemesini yansıtan en kritik bileşenidir. Fonksiyonel değerlendirme, FVC ve DLCO ölçümü yapılarak değerlendirilmiştir. Hastalık ilerlemesi için fizyolojik kriterler şu şekilde tanımlanmıştır:

1. Bir yıl içinde takip edilen FVC'de %5 veya daha fazla mutlak düşüş.
2. Son İPF-PPF kılavuzunda (1) bir yıl içinde takip edilen DLCO'da %10 veya daha fazla mutlak düşüş.

FVC, İPF ve PPF hastalarını takip etmek için en yaygın kullanılan fonksiyonel parametredir ve ilerleme ve mortalite ile ilişkilidir (12,146). FVC'nin yıllık azalma oranı, önceki çalışmalarda FVC ve DLCO için sırasıyla (%5-10) ve (%10-15) olarak mutlak veya göreceli değerlerle değerlendirilmiştir (6,155–158). Mutlak FVC düşüşü, ilk FVC ölçümü ile son FVC ölçümü arasındaki fark olarak hesaplanır. Son kılavuzda (12) ilerleme için anlamlı olarak kabul edilen en az %5 FVC ve en az %10 DLCO'da mutlak düşüş kabul edilmiştir. Tüm alt gruplarda, FVC düşüşü uzun vadede temelde lineer olarak gerçekleşmiş, ancak kısa vadede gelecekteki değişimi tahmin etmek için kullanılacak kadar değişken olmuştur (146).

2.5.4. Tedavi

Progresif fibrozlu İAH'ler geleneksel olarak kortikosteroidler ve immünosupresif tedavilerle tedavi edilmiştir ve PPF'li hastaların dörtte birinden fazlası ilaç tedavisi almamaktadır. Kortikosteroidler ve immünosupresif tedaviler etkili ve yeterli olmayabilir, bu da etkili bir tedavi ihtiyacını öne sürmektedir (159). Fibroz ilerleyici hale geldiğinde, hastalık ilerlemesini yavaşlatmak için antifibrotik tedavi gereklidir (160). İPF ve PPF arasında fibroza yol açan patobiyolojik mekanizmalardaki benzerlikler, nintedanib ve pirfenidonun PPF'li hastalar için tedavi seçenekleri arasında olabileceğini desteklemektedir (161). PPF'de kortikosteroidler ve immünosupresanlarla ilgili antifibrotik ilaçların zamanlaması ve sıralaması üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (162).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Oluşturulması ve Verilerin Toplaması

Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' dan **2024/198 numaralı** onayı alındıktan sonra tek merkezli, retrospektif olarak yürütülmüştür.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne Ocak 2016 ve nisan 2024 tarihleri arasında nintedanib kullanan pulmoner fibrozis ile takipli 105 olgu taranmıştır. Nintedanib kullanan hastalar tanılarına göre 3 gruba ayrılmıştır; İPF tanılı hastalar grubu, SSc tanısına sahip grup ve PPF tanımına uyan hastaları grubu olmak üzere üç grup olarak belirlenmiştir.

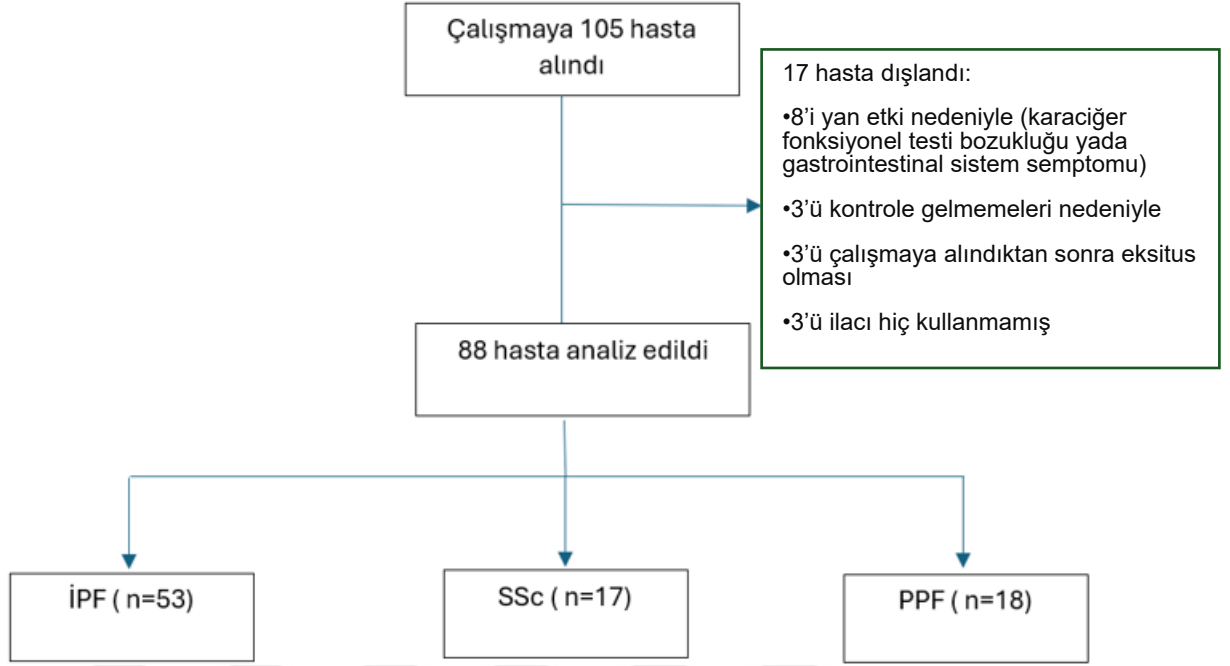
Dahil edilme kriterleri

- Katılımcıların 18 yaş ve üstü olması
- Pulmoner Fibrozis nedeni ile Nintedanib tedavisi en az 3 aydır alıyor olması
- Solunum fonksiyon testi parametrelerinden FVC, DLCO ve 6DKYT mevcut olması
- İPF hastaları için: İPF tanısının, American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS) ve Latin American Thoracic Association (ALAT) 2011 kriterlerine göre konulmuş olması, HRCT ile tipik İPF paterninin gösterilmesi veya cerrahi akciğer biyopsisi ile UIP paterninin gösterilmesi

- SSc hastaları için: taramadan önceki 12 ay içinde elde edilen YÇBT ile akciğerlerin en az %10'unu etkileyen fibrozis göstermesi, hastaların FVC'nin tahmin edilen değerin en az %40 üstünde olması ve yüzde DLCO değeri %30 ila %89 arasında olması (163).
- PPF hastaları için: FVC'de Tahmin edilen değerin en az %10'u kadar göreceli bir düşüş, tahmin edilen değerin %5 ila %10'undan az bir FVC'de göreceli bir düşüş olması, solunum semptomlarının kötüleşmesi veya YÇBT' de fibrozisin artması. Tanı anında, hastaların FVC tahmin edilen değerin en az %45 üstünde olması ve DLCO %30 ile %80 arasında olması (156).

Dışlama kriterleri

- Fonksiyonel ve radyolojik verilerin eksik olması
- Hastalar çalışmaya alındıktan sonraki 3 ay içinde eksitus olması
- Hastaların bir yıllık takip sürecinde yan etki, tedaviye yanıtızsızlık sebebiyle nintedanibten periferidona geçilmesi
- Bir yıllık takip sürecinde hastaların her hangi bir sebep belirtmeksizin nintedanibin tedavisini bırakması



Şekil 10. Çalışma tasarımı

Hastaların demografik verileri ve klinik özellikler hastanın başvuru tarihine göre retrospektif olarak incelendikten sonra hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara kullanımı, aldığı antifibrotik tedavi, tedavinin yan etkileri ve komorbiditeleri değerlendirildi. Nintedanib tedavisine başlandıktan sonra 0-6-12. aylardaki hastalık progresyonunu belirlemek için solunum fonksiyon testleri (DLCO, FEV1, FVC), 6DKYT ve radyolojik bulguları tarandı. Mortalite riskini saptamak amacıyla cinsiyet, yaş, FVC ve DLCO parametreleri geçmişe yönelik incelenerek GAP skoru hesaplandı. Mortalite 2 yıl takip edildi. Majör kanama riskini değerlendirmek üzere nintedanib kullanımı yanında antitrombotik tedavi kullanılması incelendi.

3.2. İstatistiksel Analiz

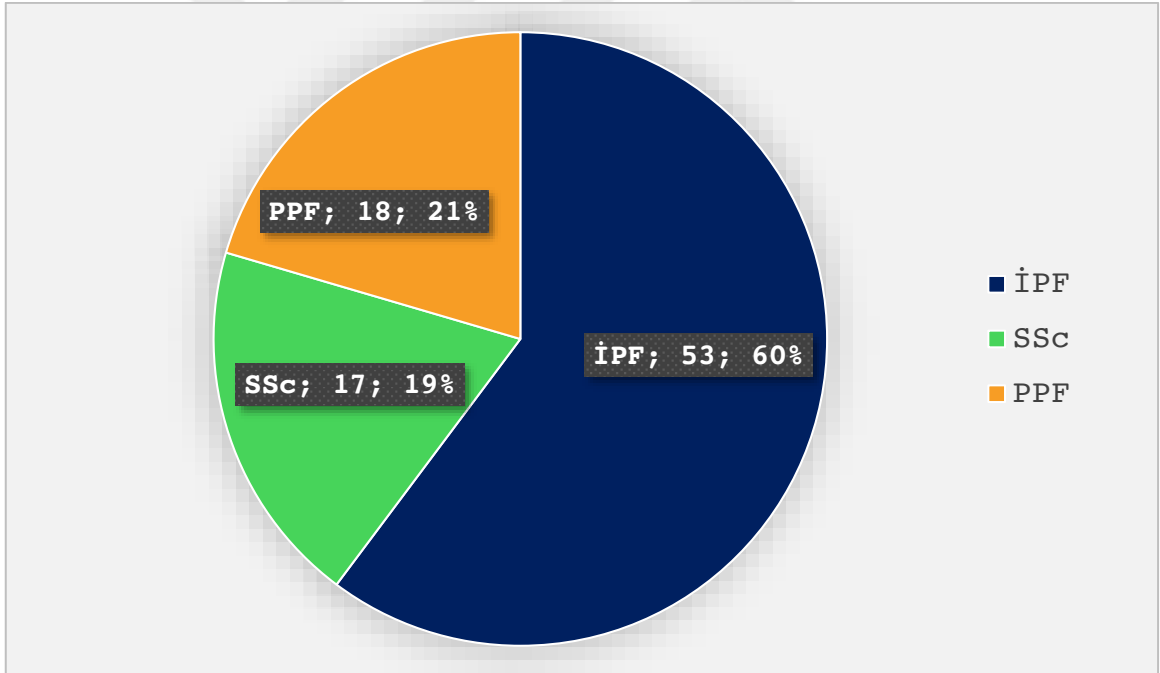
Veriler IBM SPSS v25 ile analiz edildi. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk ile incelendi. Normal dağılıma uyan parametrelerin 3 ve üzeri grup karşılaştırmalarında Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan parametrelerin 3 ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis H Testi kullanıldı. Kategorik verilerin arasındaki bağlantının incelenmesinde Pearson Ki Kare Testi ve Fisher- Freeman- Halton Testi kullanıldı. Kategorik verilerde ikili grup karşılaştırmaları Bonferroni Düzeltmeli Z Testi ile yapıldı. Mortaliteye etki eden faktörlerin

incelenmesinde Binary Lojistik regresyon analizi kullanıldı. Nicel değişkenlerin gösterimi ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verilirken nicel değişkenlerin gösterimi n ve yüzde (%) olarak verildi. Önem düzeyi $p<0,050$ olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmamızda hastaları üç ana gruba ayırarak değerlendirdik. Çalışmaya alınan 88 hastadan İPF olanların oranı %60,2(n=53) iken, SSc hastaları %19,3(n=17) ve PPF hastaları ise %20,5 (n=18) oranına sahipti.



Şekil 11. Tanılara göre grupların dağılımı.

Tablo 5. Hastaların demografik verilerin tanıya göre karşılaştırılması.

	TANI				p
	İPF	SSC	PPF	Toplam	
Yaş *	66 (47 - 83) ^a	57 (44 - 75) ^b	59,5 (38 - 74) ^b	64 (38 - 83)	< 0,001^x
Cinsiyet					
Kadın	13 (24,5) ^a	13 (76,5) ^b	8 (44,4) ^{ab}	34 (38,6)	0,001^x
Erkek	40 (75,5)	4 (23,5)	10 (55,6)	54 (61,4)	
Sigara/Yıl					
Kullanmıyor	18 (34) ^a	12 (70,6) ^b	9 (50) ^{ab}	39 (44,3)	0,026^x
Kullanıyor	35 (66)	5 (29,4)	9 (50)	49 (55,7)	
Ek Hastalık #					
Yok	9 (17)	3 (17,7)	6 (33,3)	18 (20,5)	0,369 ^z
Var	44 (83)	14 (82,4)	12 (66,7)	70 (79,6)	
Antitrombotik					
Kullanmıyor	38 (71,7)	7 (41,2)	13 (72,2)	58 (65,9)	0,057 ^x
Kullanıyor	15 (28,3)	10 (58,8)	5 (27,8)	30 (34,1)	
HRCT Paterni					
Tipik UIP	45 (84,9)	11 (64,7)	11 (61,1)	67 (76,1)	0,002^x
Olası UIP	8 (15,1)	4 (23,5)	1 (5,6)	13 (14,8)	
Belirsiz UIP	0 (0)	2 (11,8)	4 (22,2)	6 (6,8)	
UIP dışı	0 (0)	0 (0)	2 (11,1)	2 (2,3)	
Mortalite ⁺					
Sağ	38 (71,7)	14 (82,3)	16 (88,9)	68 (77,3)	0,291
Ölü	15 (28,3)	3 (17,7)	2 (11,1)	20 (22,7)	

*Yaş n (min-max) parametresinde ortanca ve min-max değerleri gösterilmiştir, diğer parametrelerde ise n (%) hasta sayısı ve yüzdesi gösterilmiştir. ^xPearson Ki-Kare; ^zFisher- Freeman- Halton; ^{a-b}Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur. Yaş için ^xKruskal Wallis H testi kullanıldı; ^z ANOVA. #Ek hastalıklar; hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, fibrozis dışı akciğer hastalığı, kanser ve serebrovasküler hastalıkları. + iki yıllık mortalite.

Progresif pulmoner fibrozis etyolojisinde altta yatan hastalıklar; sarkoidoz, HP, RA, sjögren, covid ilişkili fibrozis, polimiyozit ve silikozis idi.

Tanılara göre ortanca yaş değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak İPF ile SSC ve PPF grupları arasında farklılık elde edilmiştir (p < 0,001). İPF' de ortanca değer 66 iken, SSC'de 57 ve PPF'de 59,5 olarak elde edilmiştir. Ancak SSC ile PPF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

İPF tanılı hastalarda cinsiyet dağılımları incelendiğinde kadınların oranı %24,5 iken, erkeklerin oranı %75,5 olarak elde edilmiştir. SSC grubuna bakıldığında kadınların oranı %76,5 iken, erkeklerin oranı %23,5 olarak elde edilmiştir. PPF grubunda ise kadınların oranı %44,4 iken, erkeklerin oranı %55,6 olarak elde edilmiştir. Her üç grup cinsiyet

dağılımı açısından incelendiğinde İPF grubunda erkek cinsiyet baskın iken SSc grubunda kadın cinsiyet hakim olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,001$).

İPF grubunda sigara öyküsü incelendiğinde hiç sigara kullanmamış hastaların oranı %34 iken, sigara içicilerin oranı %66 idi. SSc hastalarında ise sigara kullanmayanların oranı %70,6 iken sigara kullananların oranı %29,4 olarak bulundu. PPF hastalarında sigara kullanımı yarı yarıya dağılım göstermiştir. Sigara ile etyoloji arasındaki ilişki incelendiğinde İPF hastalarında SSc'ye göre sigara öyküsünün anlamlı olarak daha çok izlendiği görülmüştür ($p = 0,026$). Ancak PPF hastaları ile diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$).

İPF grubunda eşlik eden hastalık varlığı incelendiğinde ek hastalığı olmayanların oranı %17 iken, ek hastalığa sahip olanların oranı %83 olarak bulunmuştur. SSc grubunda ise ek hastalığı olmayan hastalar toplam hastaların %17,7'sini oluşturmaktaydı. PPF grubu incelendiğinde ek hastalığı olanların oranı %66,7 iken eşlik eden herhangi bir hastalığa sahip olmayan hasta grubu %33,3 olarak bulundu. Ek hastalık varlığı ile ana tanı arasında ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı tespit edilmiştir ($p = 0,369$).

İPF grubunda antitrombotik ilaç kullanımı incelendiğinde ilaç kullanmayanlar %71,7 iken, antitrombotik ilaç kullananlar ise %28,3 olarak izlenmiştir. SSc grubunda ise antitrombotik ilaç alanların oranı %41,2 iken, kullanmayanların oranı %58,8 olarak elde edilmiştir. PPF hastalarında antitrombotik kullanımı dağılımı incelendiğinde kullanmamış olanların oranı %72,2 iken, kullanan hastalar %27,8 olarak görülmüştür. Antitrombotik ilaç kullanımı ile hastaların tanısı arasında anlamlı istatistiksel ilişki olmadığı görülmüştür ($p = 0,057$). Dual antitrombotik alan yalnızca iki hasta bulunmaktaydı ve bu hastaların ikisi de PPF grubundaydı.

Çalışmamızda HRCT pateni ile hastalık ilişkisi incelenmiştir. İPF hastalarında; tipik UIP paternine sahip hastaların oranı %84,9 iken olası UIP paternine sahip hastalar %15,1, belirsiz UIP ve UIP dışı paternine sahip hastalar %0 olarak bulunmuştur. SSc grubunda HRCT paternine göre dağılımlar ise; tipik UIP oranı %64,7, olası UIP oranı %23,5, belirsiz UIP oranı %11,8 ve UIP dışı ise %0 olarak gösterilmiştir. PPF hastaları radyolojik olarak incelendiğinde; tipik UIP olanların oranı %61,1, olası UIP olanların oranı %5,6,

belirsiz UIP olanların oranı %22,2 ve UIP dışı ise %11,1 olarak elde edilmiştir. HRCT Paterni ile hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (p = 0,002). İPF hastalarında kesin UIP paterni ve olası UIP paterni belirgin olarak daha fazla görülmüştür. Tanı gruplarına belirsiz UIP paterni görülme açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (p = 0,002). Belirsiz UIP paterni ve UIP dışı paterni açısından hastalar değerlendirilmiş; İPF grubunda hiç hasta olmadığı, PPF hasta grubunda 6 hasta varken SSc grubunda 2 hasta olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda üç hasta grubu mortalite açısından değerlendirilmiştir. İPF hastalarında mortalite %28,3'dır. SSc grubunda ise mortalite %17,7 iken sağ kalım oranı %82,3 olarak bulunmuştur. PPF hasta grubunda ise mortalite oranı %11,1 olarak gösterilmiştir. Ana tanılarımız ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantının var olmadığı tespit edilmiştir (p = 0,291).

Tablo 6. Mortaliteye etki eden risk faktörlerinin incelenmesi.

	Mortalite*		Univariate		Multiple	
	Sağ	Ölü	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
GAP skoru	2,47 ± 1,42	3,3 ± 1,26	1,552 (1,054 - 2,286)	0,026	1,134 (0,681 - 1,888)	0,628
FVC	2790 ± 910	2640 ± 860	0,826 (0,465 - 1,47)	0,516	0,706 (0,298 - 1,674)	0,430
FVC (%)	82,87 ± 18,49	81,8 ± 17,75	0,997 (0,97 - 1,025)	0,817		
DLCO (%)	56,71 ± 16,81	47,5 ± 13	0,963 (0,93 - 0,997)	0,031	0,961 (0,909 - 1,016)	0,161
Tanı						
İPF	38 (71,7)	15 (28,3)		Referans		
SSC	14 (82,4)	3 (17,6)	0,543 (0,136 - 2,164)	0,387	0,468 (0,083 - 2,643)	0,390
PPF	16 (88,9)	2 (11,1)	0,317 (0,065 - 1,548)	0,156	0,167 (0,028 - 1,012)	0,051
Sigara						
Yok	34 (87,2)	5 (12,8)		Referans		
Var	34 (69,4)	15 (30,6)	3 (0,981 - 9,178)	0,054	3,569 (0,92 - 13,841)	0,066
Komorbidite						
Yok	13 (72,2)	5 (27,8)		Referans		
Var	55 (78,6)	15 (21,4)	0,709 (0,218 - 2,305)	0,568	0,485 (0,127 - 1,85)	0,290

Binary Lojistik regresyon ile incelendi. * iki yıllık mortalite

Mortaliteye etki ettiği düşünülen risk faktörleri univariate ve multiple model olarak binary lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde; univariate analiz sonucunda GAP skorunun artması mortalite riskinin 1,55 kat arttığı (p= 0,026), benzer şekilde DLCO değerinin azalması ile de mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir (p=0,031). Yani DLCO değerinin bir birim azalması mortalite riski 1,04 kat artırmaktadır. Diğer değişkenlerin ise istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunamamıştır. Yine multiple model kullanıldığında değişkenler ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,050).

Tablo 7. Tanıya göre bazal fonksiyonel değerlerin karşılaştırılması.

	TANI			Toplam	p
	İPF	SSC	PPF		
FVC	2920 (1100- 5300) ^a	2190 (1440 - 3850) ^b	2355 (1140 - 4960) ^{ab}	2715 (1100 - 5300)	0,001^x
FVC (%)	86,83 ± 17,01 ^a	75,24 ± 16,62 ^b	77,22 ± 20,37 ^b	82,63 ± 18,23	0,026^z
FEV1	2423 ± 674 ^a	1735 ± 535 ^b	2054 ± 867 ^{ab}	2215 ± 740	0,002^z
FEV1 (%)	86 (44 – 131) ^a	72 (41 - 98) ^b	71,5 (34 - 109) ^b	82 (34 - 131)	< 0,001^x
DLCO (%)	58,04 ± 15,66	50,06 ± 16,21	48,83 ± 17,01	54,61 ± 16,42	0,052 ^z
METRE	140 (30 - 630) ^{ab}	380 (80 - 570) ^a	80 (40 - 600) ^b	140 (30 - 630)	0,035^x
GAP skoru	3 (0 - 6) ^a	2 (0 - 6) ^b	3 (1 - 6) ^{ab}	3 (0 - 6)	0,042^x

^x Kruskal Wallis H testi; ^z ANOVA ^{a-b}: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Tanılara göre tanı anındaki ortalanca FVC değerleri incelendiğinde; İPF hastalarında ortalanca FVC değeri 2920 mL iken, SSC hastalarında ortalanca FVC değeri 2190 mL ve PPF 2355 mL olarak bulunmuştur. PPF hastaları ile İPF ve SSC hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamışken; İPF ile SSC arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir (p = 0,001). Tanı anındaki yüzde FVC değerleri incelendiğinde ise; İPF'de ortalama FVC yüzdesi 86,83 iken, SSC hastalarında % 75,24 ve PPF hastalarında %77,22 olarak elde edilmiştir. İPF ile SSC ve PPF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark var iken; SSC ile PPF arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tanılara göre incelendiğinde tanı anındaki ortalanca FEV1 değerleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu tespit edilmiştir (p = 0,002). İPF'de ortalama değer 2423 mL iken, SSC'de 1735 mL ve PPF'de 2054 mL olarak elde edilmiştir. Üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tanılara göre ortalanca tanı anında yüzde FEV1 değerleri incelendiğinde; İPF'de ortalanca değer % 86 iken, SSC'de % 72 ve PPF hastalarında % 71,5 olarak elde edilmiştir. İPF ile SSC ve PPF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir (p < 0,001). SSC ile PPF arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tanı anındaki yüzde DLCO değerleri incelendiğinde; İPF'de ortalama değer % 58,04 iken, SSC'de % 50,06 ve PPF'de % 48,83 olarak elde edilmiştir ve DLCO değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir (p = 0,052).

Hastaların tanı anındaki ortalama 6DKYT değerleri karşılaştırıldığında; İPF'de ortalama değer 140 m iken, SSC'de 380 m ve PPF'de 80 m olarak elde edilmiştir. İPF ile SSC ve PPF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. SSC ile PPF arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p = 0,035$).

Her üç grup için tanı anındaki GAP skorları incelendiğinde; İPF'de ortalama değer 3 iken, SSC'de 2 ve PPF'de 3 olarak elde edilmiştir. PPF ile diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken İPF hastalarında SSC göre GAP skorunun istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür ($p = 0,042$).

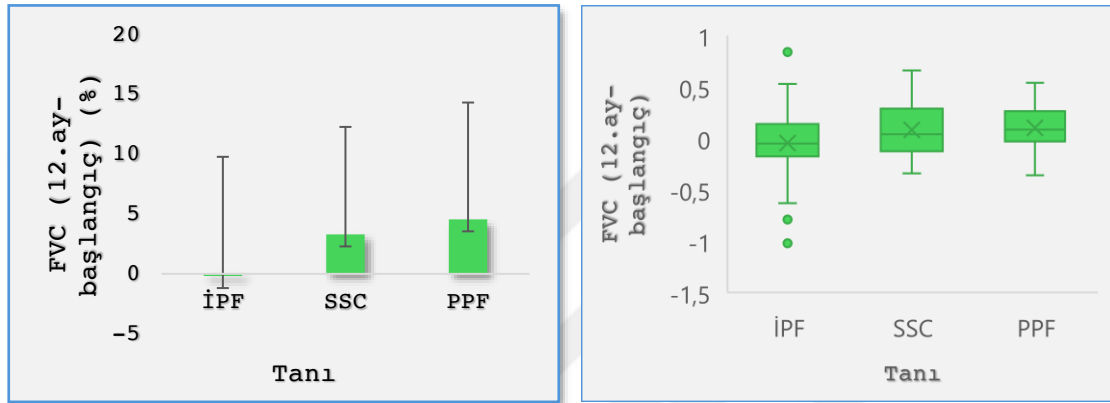
Tablo 8. Tanıya göre fonksiyonel değerlerin zamansal karşılaştırması.

	Tanı			P
	İPF	SSC	PPF	
FVC (6.ay-başlangıç)	-10 ± 230 -20 (-800 - 500)	80 ± 280 60 (-290 - 940)	80 ± 170 70 (-140 - 510)	0,270 ^y
FVC (6.ay-başlangıç) (%)	-0,21 ± 6,58 0 (-22 - 16)	2,47 ± 10,22 1 (-12 - 33)	3,28 ± 5,85 3 (-10 - 15)	0,148 ^x
FVC (12.ay-başlangıç)	-50 ± 320 -50 (-1020 - 840)	80 ± 270 40 (-340 - 660)	100 ± 240 90 (-360 - 540)	0,123 ^y
FVC (12.ay-başlangıç) (%)	-0,19 ± 9,98 -1 (-27 - 32)	3,29 ± 9 1 (-9 - 24)	4,56 ± 9,78 6 (-13 - 21)	0,147 ^x
DLCO (%) (6.ay-başlangıç)	-3,34 ± 9,58 -3 (-37 - 20)	-1,88 ± 5,95 -1 (-18 - 5)	-1 ± 6,16 -1 (-15 - 7)	0,414 ^y
DLCO (%) (12.ay-başlangıç)	-2,43 ± 14,83 -5 (-37 - 56)	-1,53 ± 5,04 -2 (-11 - 7)	-2,5 ± 8,72 -1 (-22 - 15)	0,341 ^y
Metre (6.ay-başlangıç)	-12,55 ± 97,11 0 (-400 - 420)	-32 ± 66,68 -5 (-180 - 60)	3,33 ± 37,1 -10 (-40 - 80)	0,546 ^y
Metre (12.ay-başlangıç)	-3,76 ± 87,61 ^a -10 (-180 - 420)	-21,07 ± 45,07 ^a -15 (-100 - 60)	20 ± 39,26 ^b 0 (-30 - 100)	0,047^y

^xTek Yönlü Varyans Analizi; ^yKruskal Wallis H Testi; veriler ilk satırda ortalama ± standart sapma olarak verilmişken; ikinci satırda ortalama (minimum-maksimum) olarak verilmiştir

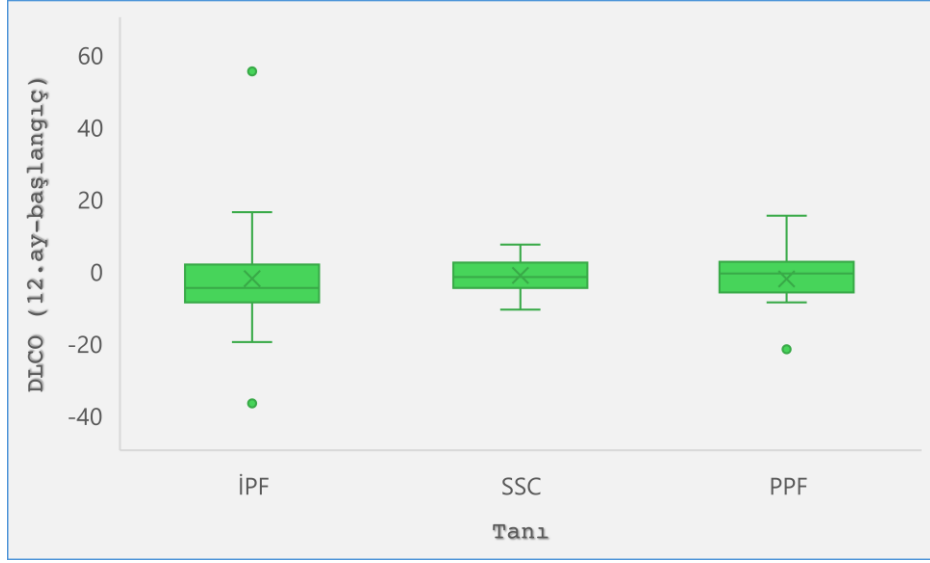
Çalışmamıza alınan fibrozis hastaları tanılarına göre üç ana gruba ayrılmış olup tanılarına göre fonksiyonel testler incelenmiştir. Hastaların başlangıç ve 6. ay FVC ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,27$). İPF hastalarında FVC ortalama değeri farkı -10 mL, SSC grubunda FVC ortalama değeri değişimi 80 mL ve PPF grubunda FVC ortalama değeri değişimi 80 mL olarak tespit edilmiştir. FVC yüzde değeri olarak incelendiğinde ise İPF tanısı ile takipli hastalarda ise ortalama değeri farkı -%0,21, SSC grubunda fark % 2,47 ve PPF grubunda ise fark % 3,28 olarak tespit edilmiştir. Altı aylık kontrolde yüzde FVC açısından tanıları arasında anlamlı

fark bulunmamıştır ($p=0,148$). FVC değerleri on iki aylık değerlendirilmesinde de ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,123$). On iki ay kontrolündeki FVC ortanca değeri farkı İPF tanılı hastalarda -50 mL, SSc grubunda 80 mL ve PPF hastalarında ise 100 mL olarak tespit edilmiştir. On ikinci ay kontrolünde FVC değerleri yüzde olarak da değerlendirilmiş olup; İPF tanısı ile takipli hastalardaki ortalama FVC değişimi $-%0,19$, SSc grubundaki değişim $\% 3,29$ ve PPF hasta grubundaki değişim ise $\% 4,56$ olarak tespit edilmiştir.



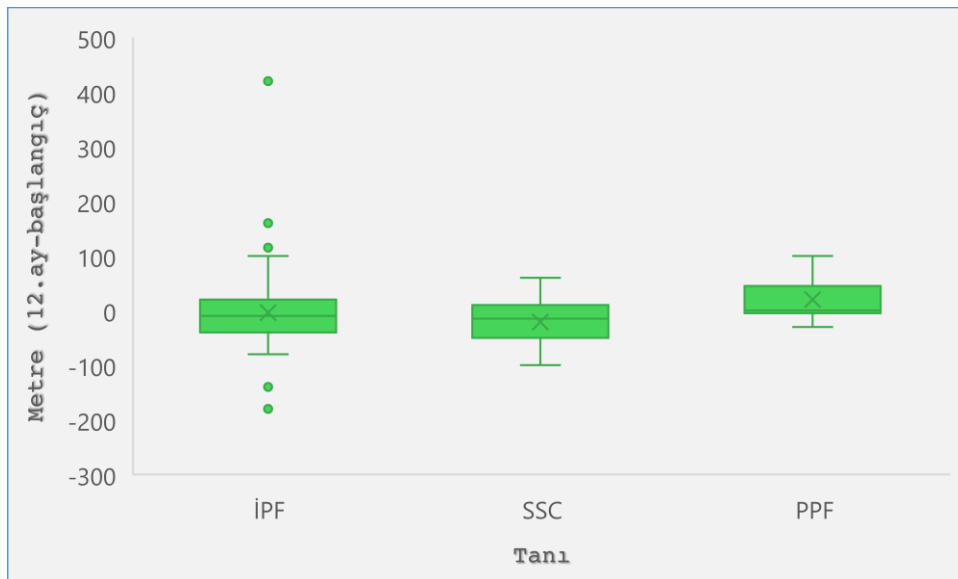
Şekil 12. Taniya göre FVC değişimi (12.ay-başlangıç) litere ve yüzde olarak gösteren grafipler.

Çalışmamızdaki üç ana tanı grubu DLCO değişimine göre incelenmiştir. İPF grubunda altıncı ay değişimi $-%3,34$ 12. Ay değişimi $-%2,43$; SSc hasta grubunda yüzde DLCO farkı altıncı ayda $-%1,88$ ve 12. Ayda $-%1,53$; PPF hastalarında altıncı ay DLCO değişimi $-%1$ ve 12. Ay DLCO değişimi ise $-%2,5$ olarak tespit edilmiştir. Tanılara göre DLCO (6.ay-başlangıç) parametresi ortanca değerleri arasında altı aylık ($p=0,414$) ve 12 aylık ($p=0,341$) kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.



Şekil 13. Tanıya göre DLCO (%) değişimi (12.ay-başlangıç) gösteren grafik.

Tanı gruplarına göre 6DKYT mesafe değerleri açısından değerlendirilmiştir. Altıncı ay kontrolünde İPF grubunda ortalama değeri farkı -12,55 m, SSC hastalarda ortalama değeri değişimi -32 m ve PPF grubundaki değişim ise 3,33 m olarak tespit edilmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık izlenmemiştir ($p=0,546$). Başlangıç ve 12. ay 6DKYT sonuçları arasında İPF ortalama değerinde -3,76 m, SSC ortalama değerinde -21,07 m ve PPF ortalama değerinde 20 m fark olduğu tespit edilmiştir. On ikinci aydaki kontrolde 6DKYT sonuçlarına göre SSC ve İPF grubundaki kayıp PPF grubuna göre daha fazla olarak saptanmıştır ($p=0,047$).



Şekil 14. Tanıya göre 6DKYT mesafe değişimi (12.ay-başlangıç) gösteren grafik.

Takip sürecinde, 20 hasta hayatını kaybetmiştir. Tüm çalışma popülasyonunun %22,7'ü; İPF, SSc ve PPF alt gruplarında mortalite oranı sırasıyla; %28,3, %17,7 ve %11,1 idi. Çalışma süresi boyunca yalnızca bir hastada major yan etki izlendi. Bu da mortalite ile sonuçlanmayan intrakraniyal kanama idi. Hasta asetil salisilik asit kullanmaktaydı ve yapılan tedavi sonrasında cerrahi müdahale gerektirmeden kanama kontrol altına alındı. Sık görülen yan etkiler arasında ishal bulunmaktaydı. Doz azaltımını gerektiren yan etkiler hastaların %6'sında (beş hasta) gözlemlendi ve bu yan etkiler ishal ve glomerülonefrit olarak belirlendi. Dört hasta ishal nedeniyle diğer hasta ise glomerülonefrit nedeniyle doz azaltımı yapıldı.

Çalışmamızdaki hastaların nintedanib tedavisini bir yıl tamamladıktan sonra on hastanın (hastaların yaklaşık %11.36'si) altısı ishal (dört hasta İPF grubunda diğer kalan ikisi PPF grubunda) nedeni ile, geri kalan dördü hastalığın ilerlemesi nedeniyle nintedanib tedavisinden perfiridona geçilmiştir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda nintedanib tedavisi alan fibrozis hastaları üç ana gruba ayrılmış olup; IPF, SSc'a sekonder pulmoner fibrozis ve PPF hastalarının bir yıllık gerçek yaşam verileri incelenmiştir. Bu üç grup arasında 12. ayda 6DKYT kaybı PPF'e göre SSc'a sekonder pulmoner fibrozis ve İPF hastalarında daha fazla düşmüşken, diğer solunumsal parametrelerde gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Hastaların 2 yıllık mortalite verisi incelendiğinde gruplar arasında farklılık yok iken GAP skoru ve DLCO % değerinin mortalite belirteci olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda tanı gruplarına göre 6DKYT mesafe değerleri açısından değerlendirilmiştir. Altıncı ay kontrolünde İPF grubunda ortalama değeri farkı -12,55 m, SSc hastalarda ortalama değeri değişimi -32 m ve PPF grubundaki değişim ise 3,33 m olarak tespit edilmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık izlenmemiştir ($p=0,546$). Başlangıç ve 12. ay 6DKYT sonuçları arasında İPF ortalama değerinde -3,76 m, SSc ortalama değerinde -21,07 m ve PPF ortalama değerinde 20 m fark olduğu tespit edilmiştir. On ikinci aydaki kontrolde 6DKYT sonuçlarına göre SSc ve İPF grubundaki kayıp PPF grubuna göre daha fazla olarak saptanmıştır ($p=0,047$). INPULSIS çalışmasında, IPF hastalarında nintedanib ile tedavi edilen hastalarda, 6DKYT 6. ay takibinde ise ortalama 24 metre azalma ve bir yıl takibinde ortalama 35 metre azalma yaşanmıştır (5). INBUILD çalışmasının verileri, 6 aylık tedaviden sonra hastaların 6DKYT'nde ortalama 12 metrelik ve 1 yıllık takibinde 24 metrelik düşüş olduğunu

göstermektedir (6). Cameli ve arkadaşları yaptığı çalışmada 1 yıllık takibinde 6DKYT'nde ortalama 29 metrelik düşüş saptanmıştır (164). SENSISCIS çalışmasında ise, SSc hastaları 6 aylık ve 1 yıllık nintedanib alan grupta 6DKYT mesafesinde ortalama sırayla 16 ve 44 metrelik bir azalma görülmüştür ve almayan gruba daha az kayıp yaşanmıştır (2). Literatürde yalnızca nintedanib kullanan hastalar tedavi almayanlarla kıyaslanmış olup, pulmoner fibrozisli hastaların kendi aralarında karşılaştırıldığı çalışma olmaması bizim çalışmamızın üstün yönünü oluşturmaktadır ve bu yönüyle literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Mevcut veriler ile 6DKYT'nde PPF grubunda daha az düşüş olması progresyon hızının daha düşük olabileceğini göstermektedir. PPF hastaların kayıpları daha düşük olması; bazal değerinin ve hastaların performansını etkileyen ek faktörler olması sebebiyle olduğu düşünüldü. Ancak daha net sonuçlara ulaşmak için hastaları daha uzun süre takip etmek ve örneklemin daha büyük olması gerekmektedir.

İPF hastalarında FVC ortanca değeri farkı -10 mL, SSc grubunda FVC ortanca değeri değişimi 80 mL ve PPF grubunda FVC ortanca değeri değişimi 80 mL olarak tespit edilmiştir. Hastaların başlangıç ve 6. Ay FVC ortanca değerleri ve ortalama yüzde değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,27$ ve $p=0,148$). FVC değerleri on iki aylık değerlendirilmesinde de ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,123$). On iki ay kontrolündeki FVC ortanca değeri farkı İPF tanılı hastalarda -50 mL, SSc grubunda 80 mL ve PPF hastalarında ise 100 mL olarak tespit edilmiştir. On ikinci ay kontrolünde FVC değerleri yüzde olarak da değerlendirilmiş olup; İPF tanısı ile takipli hastalardaki ortalama FVC değişimi $-0,19\%$, SSc grubundaki değişim $3,29\%$ ve PPF hasta grubundaki değişim ise $4,56\%$ olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,147$). INPULSIS çalışmasında, başlangıca göre 6 aylık dönemde nintedanib kullanan İPF grubunda FVC düşüşü ortalama -52,8 mL ($2,8\%$) olarak saptanmış olup yine aynı çalışmada FVC yıllık düşüş oranı ortalama -114,7 mL ($2,8\%$) olarak kaydedilmiştir (5). INBUILD çalışmasında, 6 ay sonunda nintedanib ile tedavi edilen PPF hastalarında FVC ortalama değişimi -52,4 mL ($1,8\%$) olarak bulunmuşken yıllık FVC düşüşü ortalama 80,8 mL ($4,8\%$) olarak kaydedilmiştir (6,156). Bizim çalışmamızda İPF ve PPF gruplarında ortalama FVC kaybının INBUILD ve INPULSIS çalışmalarına göre daha az olduğu görülmüştür. SENSISCIS çalışmasında, nintedanib tedavisi gören hastaların FVC değerleri 6 aylık takibin sonunda ortalama olarak 40 mL ($1,7\%$) olarak görülmüş olup yıllık

ortalama düşüşü 52,4 mL (%1,4) olarak belirlenmiştir (2). Çalışmamızdaki SSc' ye sekonder fibrozis gelişen hastalardaki FVC değişimi incelendiğinde ortalama FVC değerinin yaklaşık olarak stabil seyrettiği ve SENSISCIS çalışmasına göre FVC kaybının daha az izlendiği görülmüştür.

Çalışmamızdaki üç ana tanı grubu ortalama % DLCO değişimine göre incelenmiştir. İPF grubunda altıncı ay değişimi -%3,34 ve 12. Ay değişimi -%2,43; SSc hasta grubunda yüzde DLCO farkı altıncı ayda %1,88 ve 12. ayda %1,53 kayıp; PPF hastalarında altıncı ay DLCO değişimi %1 ve 12. Ay DLCO değişimi ise %2,5 düşüş tespit edilmiştir. Tanılara göre DLCO (6.ay-başlangıç) parametresi ortanca değerleri arasında altı aylık ($p=0,414$) ve 12 aylık ($p=0,341$) kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ruaro ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada İPF hastalarında DLCO değeri 6 ay sonunda ortalama %8 olarak düşmüştür, aynı çalışmada bir yıl sonundaki DLCO değeri ortalama %2 olarak düşütüğü görülmüştür(165). Bizim çalışmamıza göre ilk altı aylık dönemde daha fazla DLCO kaybı olduğu görülürken 12 aylık incelemede sonuçlar benzer bulunmuştur. INPULSIS ve TOMORROW çalışmalarında, başlangıç DLCO bir yıl sonunda nintedanib tedavisi ile DLCO düşüş oranının yıllık yaklaşık %2.9 olduğunu göstermiştir (4,5). Çalışmamız, İPF hastalarındaki DLCO kaybı açısından bu iki büyük çalışma ile benzer sonuçlara sahiptir. İNBUILD çalışmasında , nintedanib ile tedavi edilen PPF hastalarda 1 yıl sonunda DLCO'daki düşüşü yaklaşık %2.1 oranında bulunmuştur (6). Çalışmamızda ise DLCO kaybı %2.5 olup INBUILD çalışması ile benzer şekilde bulunmuştur. SENSISCIS çalışmasında, SSc hastalarında 1 yıllık takibinde DLCO'daki düşüş oranı yaklaşık % 3.21 oranında azaldığını göstermiştir (2). Bizim çalışmamızda SSc hastalarında bir yıllık DLCO kaybı ortalama %1.53 olup SENSISCIS çalışmasına göre kaybın daha az olduğu görülmüştür.

Tanılara göre tanı anındaki ortanca FVC değerleri incelendiğinde; İPF hastalarında ortanca FVC değeri 2920 mL iken, SSc hastalarında ortanca FVC değeri 2190 mL ve PPF 2350 mL olarak bulunmuştur. PPF hastaları ile İPF ve SSc hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamışken; İPF hastalarında SSc hastalarına göre istatistiksel olarak daha yüksek FVC değerleri mevcuttur ($p = 0,001$). Tanı anındaki yüzde FVC değerleri incelendiğinde ise; İPF'de ortalama FVC yüzdesi %86,83 iken, SSc hastalarında % 75,24 ve PPF hastalarında %77,22 olarak elde edilmiştir. Her üç grup arasında tanı

anındaki % FVC değerleri incelendiğinde İPF hastalarında diğer iki gruba göre % FVC' nin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,026$). INPULSIS alışmalarında, İPF hastalarının ortalama başlangıç FVC yaklaşık 2600 mL (yüzde olarak %79,7) olarak görülmüştür (59). INPULSIS çalışmasına göre alışmamızdaki İPF hastalarında bazal FVC değerleri daha yüksek bulunmuştur. TOMORROW çalışmasında ise İPF hastaların FVC ortalaması yaklaşık 2800 mL (Yüzde olarak %68.2) idi (4). FVC mutlak değerleri benzer bulunurken yüzde FVC açısından çalışmamız tomorrow çalışmasına göre daha yüksek bazal değerlere sahiptir. INBUILD alışmasında, PPF hastaların başlangıç FVC değeri yaklaşık 2420 mL (%69) idi (6); çalışmamız ile karşılaştırıldığında ortalama FVC açısından benzer mutlak değerler izlenirken, % FVC değerleri açısından çalışmamızdaki değerler daha yüksekti. SENSCIS çalışmasında ise SSc hastaların başlangıç FVC değeri yaklaşık 2460 mL (%72.4) idi (166). Çalışmamızdaki SSc hastalarının verileri ile SENSCIS çalışmasındaki hastalar karşılaştırıldığında % FVC' nin benzer, ortalama mutlak FVC değerlerinin daha düşük olduğu görüldü. Sonuçlarda mutlak değerler ve % FVC değerleri arasındaki farkın çalışmalara alınan hastaların etnik kökenlerinin farklı olması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda tanı anındaki ortalama FEV1 değerlerdirildiğinde; İPF'de ortalama değer 2423 mL iken, SSc'de 1735 mL ve PPF'de 2054 mL olarak elde edilmiştir. PPF ile diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemişken İPF ile SSc arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p = 0,002$). Tanılara göre tanı anında yüzde FEV1 değerleri incelendiğinde; İPF'de ortalama değer % 86 iken, SSc'de % 72 ve PPF hastalarında % 71,5 olarak elde edilmiştir. İPF ile SSc ve PPF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken ($p < 0,001$), SSc ile PPF arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Nakagawa ve arkadaşları yaptığı 130 hastanın dahil edildiği çalışmada İPF hastalarının klinik ve fizyolojik özelliklerini analiz edilmiştir, tahmin edilen FEV1 yüzdesinin medyan değeri yaklaşık olarak %76.3 olarak rapor edilmiştir (167). Bu çalışmaya göre % FEV1 değerleri çalışmamızda daha yüksek bulunmuştur ancak FEV1 mutlak değerine bu çalışmada yer verilmemiştir. Ley ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada İPF hastalarında FEV1 ortalama değeri 2100 mL olarak görülmüştür ancak FEV1 değeri yüzde cinsinden

bahdilmemektedir. SSc ile ilgili yapılan bir çalışmada FEV1'in ortalama olarak değeri %65'i (1850 mL) olduğu bulunmuştur (168). Çalışmamızda SSc hastalarının verileri literatüre göre daha yüksek bulunmuştur. Cameli ve arkadaşları yaptığı çalışmada PPF hastaları grubunda FEV1 değeri %75,6 (1800 mL) olarak saptanmıştır (164). PPF grubundaki hastalarımızın verileri literatür verileri ile karşılaştırıldığında benzer aralıkta değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda her üç grubun tanı anındaki yüzde DLCO değerleri incelendiğinde; İPF grubunda ortalama değer % 58,04 iken, SSc'de % 50,06 ve PPF'de % 48,83 olarak elde edilmiştir. DLCO değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir ($p = 0,052$). INPULSIS ve TOMORROW çalışmalarında, başlangıçtaki DLCO ortalama olarak değeri yaklaşık sırayla %42 ve %46 olarak saptanmıştır (4,59). Bizim çalışmamızda INPULSIS ve TOMORROW çalışmalarındaki hasta gruplarına göre yüksek bulunmuştur. INBUILD çalışmasında, PPF hastalarında DLCO başlangıç değeri ortalama olarak yaklaşık %44 olduğu bildirilmiştir ve çalışmamızdaki verilerle benzer olduğu düşünülmektedir (1). SENSICIS-ON verilerini kullandığı çalışmada, SSc hastaların başlangıçtaki DLCO ortalama %53'tür ve çalışmamız ile benzerdir (166).

Hastalar tanı anındaki ortanca 6DKYT değerleri açısından karşılaştırıldığında; İPF'de ortanca değer 140 metre iken, SSc'de 380 metre ve PPF'de 80 metre olarak elde edilmiştir. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ($p=0,035$). INPULSIS ve TOMORROW çalışmalarında, hastaların başlangıçtaki 6DKYT mesafesi ortalama olarak yaklaşık 400 metreydi (4,59). Çalışmamızda İPF hastalarında 6DKYT mesafesinin belirgin olarak düşük olduğu izlenmiştir. INBUILD çalışmasında, PPF hastaların başlangıçtaki 6DKYT mesafesi ortalama olarak yaklaşık 247 metreydi (1) ve yine çalışmamızdaki hasta grubuna göre belirgin daha uzun mesafeye sahip olduğu bulunmuştur. SENSICIS-ON verilerinin incelendiği çalışmada SSc grubun başlangıçtaki mesafesi ortalama olarak yaklaşık 396 metre olup çalışmamız ile benzer verilere sahiptir (166). Bizim çalışmamızda İPF ve PPF gruplarında 6DKYT mesafe değerlerin düşük çıkmasının sebebi hastaların geç tanı almalarına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızdaki üç hasta grubu iki yıllık mortalite açısından bakıldığında; İPF hastalarında mortalite %28,3 olarak saptanmıştır. SSc grubunda ise mortalite %17,7 iken PPF hasta grubunda ise mortalite oranı %11,1 olarak bulunmuştur. Ana tanılarımız ile

mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı olmadığı tespit edilmiştir ($p = 0,291$). TOMORROW çalışmasında, nintedanib ile tedavi edilen IPF hastalarının mortalite oranı %25.9 olarak saptanmış olup çalışmamızla benzerdir (4). SENSICIS-ON çalışmasında, SSc tanılı hastaların nintedanib tedavisi alırken mortalite oranı %5.1 olarak bulunmuş olup bizim çalışmamızdaki mortalitenin daha fazla olmasının nedeni hastalarımızın daha geç tanı almaları ,nintedanib tedavisine daha geç başlanması ve radyolojik olarak daha progrese olmalarına bağlı düşünülmektedir (166), INBUILD çalışmasında ise PPF grubunda nintedanib kullanan hastalarda mortalite oranı %10.9 bulunmuştur (1). Bizim çalışmamızdaki İPF ve PPF mortalite verileri literatürdeki veriler ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Her üç grup için tanı anındaki GAP skorları incelendiğinde; İPF'de ortanca değer 3 iken, SSc'de 2 ve PPF'de 3 olarak elde edilmiştir. PPF ile diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken İPF hastalarında SSc göre GAP skorunun istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür ($p = 0,042$). INPULSIS çalışmasında, IPF hastalarında ortalama GAP skoru 1 ile 2 arasında bildirilmiştir (59). TOMORROW çalışmasında ise ortalama GAP skoru 2 idi (4). Çalışmamızda ise INPULSIS ve TOMORROW verilerine göre GAP skorunun daha yüksek olduğu görülmüştür. Cameli ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile INBUILD çalışmasında, ortalama GAP skoru sırasıyla 2 ile 3 arasında bulunmuştur (1,164). Verilerimiz literatüre benzer saptanmıştır. SENSICIS çalışmasında, SSc grubunda ortalama GAP skoru 1 ile 2 arasında saptanmış (166) olup, bizim verilerimize göre daha düşüktür.

Yaptığımız univariate analiz sonucunda GAP skorunun artması mortalite riskinin 1,55 kat arttığı ($p = 0,026$), benzer şekilde DLCO değerinin azalması ile de mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir ($p = 0,031$). Raghu ve arkadaşları yaptığı çalışmada, İPF hastalarında GAP skoru yüksekliği ile mortalite arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur, GAP skoru hesaplanırken kullanılan DLCO değerlerinin de düşük olmasının mortaliteye katkı sağladığı düşünülmüştür (16). Bununla birlikte Ley ve arkadaşlarının çalışmasında GAP skoru IPF hastalarında mortaliteyi öngörmede güvenilir bir araç olarak doğrulamıştır. PPF hastaları için yapılan çalışmada da benzer prognostik sonuçlar elde edilmiştir (73). The Lancet dergisinde yayınlanan SSc-İAH ile GAP skoru arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada GAP skoru artmasıyla mortalite arttığı görülmüştür (138). EMPIRE

çalışmasında, DLCO değerlerinin mortaliteyi öngörmede güçlü bir belirleyici olduğu bulunmuştur (169). BDH-İAH ile ilgili yapılan bir çalışmada yine düşük DLCO'nun daha yüksek mortalite oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (170). Bizim çalışmamızdan elde edilen sonuçlar literatürdeki sonuçlara benzer olarak değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda FVC değeri mortalite ile ilişkili bulunmamıştır ($p=0.516$). Kevin ve arkadaşları yaptığı çalışmada FVC değerinde %10'dan fazla düşüş olmasının mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (171). Raghu ve arkadaşları yaptığı çalışmada ise DLCO'nun prognoz belirlemede FVC'den daha güçlü bir öngörücü olduğu belirtilmiştir (16). İPF hastalarında 2020 yılında yayınlanan başka bir çalışmada DLCO'nun fibrotik akciğer hastalıklarında mortaliteyi öngörmede diğer akciğer fonksiyon testlerine kıyasla daha güvenilir bir gösterge olduğunu vurgulanmaktadır (172). Nathan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FVC'deki düşüş ile hastalığın progresyonu ve dolayısıyla mortalitenin arttığı gösterilmiştir ancak DLCO'nun akciğer gaz değişimindeki doğrudan rolü nedeniyle, mortaliteyi öngörmede daha hassas bir ölçüt olabileceği ve daha çok çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır (173).

Her üç grup cinsiyet dağılımı açısından incelendiğinde İPF grubunda erkek cinsiyet baskın iken SSc grubunda kadın cinsiyet hakim olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,001$). İPF erkeklerde sık görülürken sistemik sklerozun kadınlarda sık görüldüğü bilinmektedir (84,174). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu bulgular elde edilmiştir.

Tanılara göre ortalanca yaş değerleri incelendiğinde İPF ile SSc ve PPF grupları arasında farklılık elde edilmiştir ($p < 0,001$). İPF' de ortalanca değer 66 iken, SSc'de 57 ve PPF'de 59,5 olarak elde edilmiştir. Ancak SSc ile PPF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Literatürde epidemiyoloji ile ilgili çalışmalar incelendiğinde çalışmamız ile benzer şekilde İPF hastaların ortalama yaşı 65 üstü görülmüştür (175,176). Maher ve arkadaşları yaptığı çalışmada farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda İPF tanısı konulan hastaların yaş ortalaması 65-70 yıl arasında rapor edilmiştir (177). INBUILD çalışmasında, progresif pulmoner fibrozis (PPF) hastaların yaş ortalaması yaklaşık 66 yıl olarak bulunmuştur (6). SENSICIS çalışmasında, sistemik skleroz ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (SSc-ILD) olan hastaların yaş ortalaması 54 yıl olarak görülmüştür (166).

Çalışmamızdaki hastalar sigara öyküsü varlığı açısından incelendiğinde İPF grubu (%66) ile SSC arasında (%29,4) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p = 0,026$). Ancak PPF hastaları ile diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. İPF’de sigara kullanımı risk faktörleri arasında olmakla birlikte hastaların çoğunda sigara öyküsü mevcuttur (178,179). SSC de ise Kanada’da yapılan çalışmada sigara öyküsü oranı %58 iken, Avrupa’da yapılan çalışmada ise oran %34 olarak bulunmuştur (179,180). Çalışmamızın verileri Avrupa verilerine benzer olarak değerlendirilmiştir.

Yaptığımız çalışmada İPF grubunda eşlik eden hastalık varlığı incelendiğinde İPF dışında ek hastalığa sahip olanların oranı %83 olarak bulunmuştur. 2015 yılında İPF hastalarında komorbiditeleri araştıran çalışmada en sık görülen ek hastalıklar GÖRH ve koroner arter hastalığı olarak bulunmuştur (181). SSC grubunda ise ek hastalığı olan hastalar toplam hastaların %82,2’ sini oluştururken PPF grubu incelendiğinde ek hastalığı olanların oranı %66,7 olarak bulundu. Literatür tarandığında İPF, SSC ve PPF gruplarında ek hastalıkların görülme sıklığı çalışmamızla benzer şekilde yüksek olarak saptanmıştır (181–183). Çalışmamızda ek hastalıkları gruplara ayırarak incelenmediği için yeterli verimiz bulunmamaktadır.

Çalışmamızda HRCT paterni ile hastalık ilişkisi incelendiğinde İPF hastalarında; hastaların %84,9’ü tipik UIP paternine sahipti. ATS/ERS/JRS/ALAT rehberine bakıldığında İPF hastalarında en sık saptanan patern tipik UIP paterni olarak görülmüştür (12). Çalışmamızdaki SSC grubundaki hastaların HRCT paternine göre dağılımlarına bakıldığında; tipik UIP oranı %64,7, olası UIP oranı %23,5, belirsiz UIP oranı %11,8 ve UIP dışı ise %0 olarak gösterilmiştir. Cottin ve arkadaşları SSC-İAH hakkında yaptığı çalışmada en yaygın HRCT paterni, nonspesifik interstitial pnömoni (NSİP) paternidir. UIP paterni ise vakaların %10-25’inde görülmüştür (104). Bizim çalışmamızda SSC hastalarında tipik UIP paterni daha fazla saptanmasının nedeni geç tanı alınmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızdaki PPF hastaları radyolojik olarak incelendiğinde; tipik UIP olanların oranı %61,1, olası UIP olanların oranı %5,6, belirsiz UIP olanların oranı %22,2 ve UIP dışı ise %11,1 olarak elde edilmiştir. Belirsiz UIP paterni görülme sıklığı SSC hastaları ile İPF hastalarında benzer iken PPF hastalarında diğer iki gruba göre daha fazla olarak bulunmuştur. Bunun nedeni ATS/ERS/JRS/ALAT rehberinde adı geçen PPF hastaları belirsiz ya da olası UIP paterni saptanırken zaman

içinde UIP paternine ilerlediği görülmüş olup, bizim çalışmamızda ise PPF hastalarında UIP paterni daha fazla saptanmasının nedeni daha geç tanı almalarına bağlı düşünülmektedir (12).

Çalışmaya alınan hastalarda antitrombotik ilaç kullanımı açısından incelendiğinde İPF grubunda antitrombotik ilaç kullanmayanlar %71,7 iken, antitrombotik ilaç kullananlar ise %28,3 olarak izlenmiştir. SSc grubunda ise kullanmayanların oranı %58,8 iken, antitrombotik ilaç alanların oranı %41,2 olarak elde edilmiştir. PPF hastalarında antitrombotik kullanımı dağılımı incelendiğinde kullanmamış olanların oranı %72,2 iken, kullanan hastalar %27,8 olarak görülmüştür. Yaptığımız istatistik çalışmaların sonucunda antitrombotik ilaç kullanımı ile tanılar arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür ($p = 0,057$). Çalışmamızda her üç grup majör kanama olayı açısından incelendiğinde antitrombotik tedavi alan 30 hastadan sadece bir hastada intrakraniyal kanama saptanmıştı. Literatür tarandığında Kolonics-Farkas ve arkadaşları yaptığı çalışmada, EMPIRE çalışmasındaki verileri kullanılarak İPF hastalarında nintedanib kullanımı ile antitrombotik kullanılması kanama insidansına bakılmıştır; nintedanib alan grupta (673 hasta) kanama %1 olarak saptanmıştır. Kanama bildirilen hastalar arasında sadece biri ciddi kanama kliniğe sahip olup, kaynak gastrointestinal sistemdi. Kanama görülen hastaların yarısından fazlası antitrombotik tedavi almıyordu. Bahsedilen çalışmada nintedanib tedavisi altındaki hastalarda kanama ile antitrombotik tedavi arasında ilişkili görünmemiştir (184). Başka bir çalışmada Almanya gerçek yaşam çalışmasında nintedanib ile tedavi edilen yaklaşık hastaların yarısı eşzamanlı antitrombotik tedavisi altında iken sadece bir kanama rapor edilmiş olup ciddi kanama olarak değerlendirilmemiştir (185). Çalışmamızın verileri literatürdeki verilerine benzer olarak değerlendirilmiş olup nintedanib alan hastalar antitrombotik ilaç kullanıyorsa daha yakından takip edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Sık görülen yan etkiler arasında ishal bulunmaktaydı. Doz azaltımını gerektiren yan etkiler hastaların %6'sında (beş hasta) gözlemlendi ve bu yan etkiler ishal ve glomerülonefrit olarak belirlendi. Dört hasta ishal nedeniyle diğer hasta ise glomerülonefrit nedeniyle doz azaltımı yapıldı. İNPULSİS ve İNBÜİLD çalışmalarında İPF grubunda nintedanib alan hastaların sırayla %28 ve %40'ında yan etkiler nedeniyle doz azaltımı yapıldı. Bizim

çalışmamızda bu oran daha düşük çıkmasının sebebi hastaların takibinin daha kısa olmasına bağlı olarak düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki hastaların nintedanib tedavisini bir yıl tamamladıktan sonra on hastanın (hastaların yaklaşık %11.36'si) altısı ishal nedeni ile, geri kalan dördü hastalığın ilerlemesi nedeniyle nintedanib tedavisinden perfiridona geçilmiştir. Çok merkezli retrospektif NINJA Çalışmasında, IPF olan 262 hastadan 8'i (yaklaşık %21.6) nintedanib'den pirfenidona geçiş yapılmış olup geçiş nedenleri arasında hastalığın ilerlemesi ve gastrointestinal yan etkiler saptanması ile yapılmıştır (186). Bizim çalışmamıza alınan hastaların ishal oranı düşük olması nedeni tedaviye başlandığı andan itibaren yağdan fakir diyet önerilmesi ve hastaların bu konuda eğitilmelerine bağlı düşünülmektedir.

Sonuç olarak nintedanib kullanan İPF, SSc VE PPF hastalarının 1 yıllık takipte benzer fonksiyonel parametrelere ve mortaliteye sahip olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Bunlar;

1. Çalışmamıza dahil edilen toplam hasta sayısı 88 olgu ile sınırlı sayıdadır. İPF grubunda 53, SSc grubunda 17 ve PPF grubunda 18 hasta bulunması nedeniyle karşılaştırmalar istatistiksel olarak kısıtlıydı.
2. Çalışmamız retrospektif olduğu için, IPF, SSc ve PPF hastalarına nintedanib uygulanması başladıktan sonra minör yan etkiler takip edilemedi.

Çalışmamızın üstün yönleri ise;

1. Literatürü tarandığında İPF, SSc ve PPF hastalarının birbirini karşılaştıran çalışma saptanmamıştır.
2. Pulmoner fibrozis tanısı konan hastaların takibinde, DLCO değerlerinin düşük olması ve GAP skorunun yüksek olması, mortalite riskinde belirgin bir artışla ilişkilendirilmiştir. Bunlar hastalığın seyri açısından önemli bir prognostik faktör olarak düşünülmektedir.
3. Nintedanib tedavisini alan İPF, SSc ve PPF hastalarında FVC ve DLCO 6 aylık ve 12 aylık takiplerinde aralarında anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak 3 grup arasında

6DKYT sonucunda 6 aylık takip süresi boyunca fark saptanmamışken 12 aylık takibinde SSc ve PPF grubunda 6DKYT daha fazla düştüğü görülmüştür.

4. Çalışmamızda literatürde daha önce SSc hastalarında Nintedanib kullanımından 6 ay sonunda FVC değerlerinden rakamsal olarak bahseden çalışma rastlanmamıştır. Bulgumuz literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.
5. Çalışmamızda literatürde daha önce SSc ve PPF hastalarında Nintedanib kullanımından 6 ay sonunda DLCO değerlerinden rakamsal olarak bahseden çalışma rastlanmamıştır. Bulgumuz literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.
6. Çalışmamızda literatürde daha önce İPF, SSc ve PPF hastalarında Nintedanib kullanımından 6 ay sonunda değerlerinden 6DKYT rakamsal olarak bahseden çalışma rastlanmamıştır. Bulgumuz literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Matteson EL, Aringer M, Burmester GR, Mueller H, Moros L, Kolb M. Effect of nintedanib in patients with progressive pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: data from the INBUILD trial. *Clin Rheumatol*. 2023;42(9):2311–9.
2. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518–28.
3. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1811–23.
4. Richeldi L, Kreuter M, Selman M, Crestani B, Kirsten AM, Wuyts WA, et al. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax*. 2018;73(6):581–3.
5. Richeldi L, Kolb M, Jouneau S, Wuyts WA, Schinzel B, Stowasser S, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):3.
6. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *Eur Respir J [Internet]*. 2022;59(3). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/59/3/2004538.abstract>
7. Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med*. 2012;18(7):1028–40.

8. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis — A Common Pathway to Organ Injury and Failure. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1138–49.
9. Sahin H, Wasmuth HE. Chemokines in tissue fibrosis. *Biochim Biophys Acta BBA-Mol Basis Dis*. 2013;1832(7):1041–8.
10. Rivera-Ortega P, Molina-Molina M. Interstitial lung diseases in developing countries. *Ann Glob Health*. 2019;85(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7052338/>
11. Cottin V, Valenzuela C. Diagnostic approach of fibrosing interstitial lung diseases of unknown origin. *Presse Médicale*. 2020;49(2):104021.
12. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18–47.
13. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44–68.
14. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):138–53.
15. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J, Richeldi L, Wilson KC. The 2018 Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Guidelines: Surgical Lung Biopsy for Radiological Pattern of Probable Usual Interstitial Pneumonia Is Not Mandatory. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(9):1089–92.
16. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788–824.
17. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733–48.
18. Vassallo R, Ryu JH. Smoking-related interstitial lung diseases. *Clin Chest Med*. 2012;33(1):165–78.

19. Society ER, Society AT. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277–304.
20. Katzenstein ALA, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(2):136–47.
21. Schuhmann M, Brims FJ, O'Reilly KM. Asbestos-related lung disease: an update. *Clin Pulm Med*. 2011;18(6):265–73.
22. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King Jr TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733–48.
23. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):690–9.
24. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J*. 2014;8(1):55–62.
25. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2014;9(1):157–79.
26. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(4):967–72.
27. Vancheri C, Failla M, Crimi N, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur Respir J*. 2010;35(3):496–504.
28. Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, Navaratnam V, Hubbard RB. Increasing Global Mortality from Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Twenty-First Century. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(8):1176–85.
29. Betensley A, Sharif R, Karamichos D. A systematic review of the role of dysfunctional wound healing in the pathogenesis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Med*. 2016;6(1):2.
30. Heukels P, Moor CC, Von der Thüsen JH, Wijsenbeek MS, Kool M. Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment. *Respir Med*. 2019;147:79–91.
31. Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, Agarwala P, Spiegler P, Kasselmann LJ, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Molecular mechanisms and potential treatment approaches. *Respir Investig*. 2020;58(5):320–35.

32. Sack C, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: unmasking cryptogenic environmental factors. *Eur Respir J*. 2019;53(2). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/53/2/1801699.short>
33. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet*. 2017;389(10082):1941–52.
34. Puttur F, Gregory LG, Lloyd CM. Airway macrophages as the guardians of tissue repair in the lung. *Immunol Cell Biol*. 2019;97(3):246–57.
35. Meyer K, Decker C. Role of pirfenidone in the management of pulmonary fibrosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;Volume 13:427–37.
36. Thannickal VJ, Toews GB, White ES, Lynch Iii JP, Martinez FJ. Mechanisms of Pulmonary Fibrosis. *Annu Rev Med*. 2004;55(1):395–417.
37. Chanda D, Otoupalova E, Smith SR, Volckaert T, De Langhe SP, Thannickal VJ. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis. *Mol Aspects Med*. 2019;65:56–69.
38. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcelli E, Biondini D, Della Casa G, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):750–2.
39. Xie T, Liang J, Liu N, Huan C, Zhang Y, Liu W, et al. Transcription factor TBX4 regulates myofibroblast accumulation and lung fibrosis. *J Clin Invest*. 2016;126(8):3063–79.
40. Kropski JA, Blackwell TS. Progress in Understanding and Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annu Rev Med*. 2019;70(1):211–24.
41. Mei Q, Liu Z, Zuo H, Yang Z, Qu J. Idiopathic pulmonary fibrosis: an update on pathogenesis. *Front Pharmacol*. 2022;12:797292.
42. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res*. 2018;19(1):32.
43. Oldham JM, Noth I. Idiopathic pulmonary fibrosis: early detection and referral. *Respir Med*. 2014;108(6):819–29.
44. Collard HR, Tino G, Noble PW, Shreve MA, Michaels M, Carlson B, et al. Patient experiences with pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2007;101(6):1350–4.
45. Cottin V, Cordier JF. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis?. Vol. 40, *European Respiratory Journal*. Eur Respiratory Soc; 2012. p. 519–21. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/40/3/519.short>

46. Vincent Cottin MD, Cordier JF, Doyle TJ, Hunninghake GM, Rosas IO. Subclinical Interstitial Lung Disease: No Place for Crackles?/Reply. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(3):289.
47. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, 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 (vol 63, Suppl V, pg v1, 2008). *Thorax*. 2008;63(11):1029–1029.
48. Hoffman TW, Van Es HW, Biesma DH, Grutters JC. Potential interstitial lung abnormalities on chest X-rays prior to symptoms of idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):329.
49. Patti MG, Tedesco P, Golden J, Hays S, Hoopes C, Meneghetti A, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: How Often Is It Really Idiopathic? *J Gastrointest Surg*. 2005;9(8):1053–8.
50. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, Tanaka M, Kuraki T, Fujita M, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2009;103(8):1209–15.
51. Richards TJ, Kaminski N, Baribaud F, Flavin S, Brodmerkel C, Horowitz D, et al. Peripheral Blood Proteins Predict Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(1):67–76.
52. Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, Spada CA, Hayes JG, Raghu G. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2005;25(1):96–103.
53. Agarwala P, Salzman SH. Six-minute walk test: clinical role, technique, coding, and reimbursement. *Chest*. 2020;157(3):603–11.
54. Wiertz IA, Wuyts WA, Van Moorsel CHM, Vorselaars ADM, Van Es HW, Van Oosterhout MFM, et al. Unfavourable outcome of glucocorticoid treatment in suspected idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2018;23(3):311–7.
55. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J*. 2017;50(4).
56. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, Azathioprine, and N -Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1968–77.

57. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1811–23.
58. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1079–87.
59. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):60–8.
60. Fukihara J, Kondoh Y. Nintedanib (OFEV) in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(12):1247–54.
61. Finnerty JP, Ponnuswamy A, Dutta P, Abdelaziz A, Kamil H. Efficacy of antifibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone, in treatment of progressive pulmonary fibrosis in both idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and non-IPF: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):411.
62. Conte E, Gili E, Fagone E, Fruciano M, Iemmolo M, Vancheri C. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- β -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharm Sci*. 2014;58:13–9.
63. Frank RC, Hicks S, Duck AM, Spencer L, Leonard CT, Barnett E. Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit? *Eur Respir J*. 2012;40(1):269–70.
64. Arizono S, Furukawa T, Taniguchi H, Sakamoto K, Kimura T, Kataoka K, et al. Supplemental oxygen improves exercise capacity in IPF patients with exertional desaturation. *Respirology*. 2020;25(11):1152–9.
65. Iwanami Y, Ebihara K, Nakao K, Sato N, Miyagi M, Nakamura Y, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving Antifibrotic drug treatment. *J Clin Med*. 2022;11(18):5336.
66. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2008;13(3):394–9.

67. Blivet S, Philit F, Sab JM, Langevin B, Paret M, Guérin C, et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest*. 2001;120(1):209–12.
68. Kistler KD, Nalysnyk L, Rotella P, Esser D. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med*. 2014;14(1):139.
69. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):1–15.
70. Sesé L, Nunes H, Cottin V, Israel-Biet D, Crestani B, Guillot-Dudoret S, et al. Gender differences in idiopathic pulmonary fibrosis: are men and women equal? *Front Med*. 2021;8:713698.
71. Biondini D, Cocconcelli E, Bernardinello N, Lorenzoni G, Rigobello C, Lococo S, et al. Prognostic role of MUC5B rs35705950 genotype in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) on antifibrotic treatment. *Respir Res*. 2021;22(1):98.
72. Scholand M, Wolff R, Crossno P, Sundar K, Winegar M, Whipple S, et al. Severity of cough in idiopathic pulmonary fibrosis is associated with MUC5 B genotype. *Cough*. 2014;10(1):3.
73. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):684.
74. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet*. 2017;390(10103):1685–99.
75. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1979;22(2):130–40.
76. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007;117(3):557–67.
77. Alba MA, Velasco C, Simeón CP, Fonollosa V, Trapiella L, Egurbide MV, et al. Early-versus late-onset systemic sclerosis: differences in clinical presentation and outcome in 1037 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(2):73–81.

78. Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2246–55.
79. Allcock RJ, Forrest I, Corris PA, Crook PR, Griffiths ID. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. *Rheumatology.* 2004;43(5):596–602.
80. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Belisle P, Hudson M, Clarke AE. Scleroderma prevalence: Demographic variations in a population-based sample. *Arthritis Care Res.* 2009;61(3):400–4.
81. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):223–40.
82. Royle JG, Lanyon PC, Grainge MJ, Abhishek A, Pearce FA. The incidence, prevalence, and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Clin Rheumatol.* 2018;37(8):2103–11.
83. Calderon LM, Pope JE. Scleroderma epidemiology update. *Curr Opin Rheumatol.* 2021;33(2):122–7.
84. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol.* 2019;Volume 11:257–73.
85. Peoples C, Medsger TA, Lucas M, Rosario BL, Feghali-Bostwick CA. Gender differences in systemic sclerosis: relationship to clinical features, serologic status and outcomes. *J Scleroderma Relat Disord.* 2016;1(2):204–12.
86. Morgan ND, Shah AA, Mayes MD, Domsic RT, Medsger Jr TA, Steen VD, et al. Clinical and serological features of systemic sclerosis in a multicenter African American cohort: analysis of the genome research in African American scleroderma patients clinical database. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(51):e8980.
87. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1359–62.
88. Arora-Singh RK, Assassi S, del Junco DJ, Arnett FC, Perry M, Irfan U, et al. Autoimmune diseases and autoantibodies in the first degree relatives of patients with systemic sclerosis. *J Autoimmun.* 2010;35(1):52–7.

89. Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7):1956–63.
90. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3(5):349–63.
91. Gilbane AJ, Denton CP, Holmes AM. Scleroderma pathogenesis: a pivotal role for fibroblasts as effector cells. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(3):215.
92. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Renzoni EA, Desai SR, Varga J. Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(6):650–60.
93. Akter T, Silver RM, Bogatkevich GS. Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Scleroderma-Interstitial Lung Disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(4):411.
94. Harrison NK, Myers AR, Corrin B, Soosay G, Dewar A, Black CM, et al. Structural Features of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(3_pt_1):706–13.
95. Shi-wen X, Kennedy L, Renzoni EA, Bou-Gharios G, Du Bois RM, Black CM, et al. Endothelin is a downstream mediator of profibrotic responses to transforming growth factor β in human lung fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2007;56(12):4189–94.
96. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(1):42–54.
97. Tamby MC, Chanseaud Y, Guillevin L, Mouthon L. New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2003;2(3):152–7.
98. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):940–4.
99. Yaqub A, Chung L. Epidemiology and Risk Factors for Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(1):302.
100. Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, Saito T, Kurokawa K, Chiba H, et al. Serum Levels of Surfactant Proteins A and D Are Useful Biomarkers for Interstitial Lung Disease in Patients with Progressive Systemic Sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):258–63.

101. Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M, The Canadian Scleroderma Research Group. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res.* 2012;64(4):519–24.
102. Trad S, Amoura Z, Beigelman C, Haroche J, Costedoat N, Boutin LTHD, et al. Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):184–91.
103. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2655–66.
104. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res.* 2019;20(1):13.
105. Benan M, Hande I, Gul O. The natural course of progressive systemic sclerosis patients with interstitial lung involvement. *Clin Rheumatol.* 2007;26(3):349–54.
106. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, et al. Prediction of Pulmonary Complications and Long-Term Survival in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(6):1625–35.
107. Wangkaew S, Euathrongchit J, Wattanawittawas P, Kasitanon N, Louthrenoo W. Incidence and predictors of interstitial lung disease (ILD) in Thai patients with early systemic sclerosis: inception cohort study. *Mod Rheumatol.* 2016;26(4):588–93.
108. Mcnearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: Associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Care Res.* 2007;57(2):318–26.
109. Greidinger EL, Flaherty KT, White B, Rosen A, Wigley FM, Wise RA. African-American race and antibodies to topoisomerase I are associated with increased severity of scleroderma lung disease. *Chest.* 1998;114(3):801–7.
110. Martinović Kaliterna D, Petrić M. Biomarkers of skin and lung fibrosis in systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(11):1215–23.
111. Orlandi M, Barsotti S, Lepri G, Codullo V, Di Battista M, Guiducci S, et al. One year in review 2018: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(Suppl 113):3–23.
112. Van Laar JM, Stolk J, Tyndall A. Scleroderma Lung: Pathogenesis, Evaluation and Current Therapy. *Drugs.* 2007;67(7):985–96.

113. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NSL, Nicholson AG, et al. CT Features of Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis: Comparison with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Radiology*. 2004;232(2):560–7.
114. Racz H, Mehta S. Dyspnea due to pulmonary hypertension and interstitial lung disease in scleroderma: room for improvement in diagnosis and management. *J Rheumatol*. 2006;33(9):1723–5.
115. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, Mastora I, Hachulla E, Lambert M, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2006;33(9):1789–801.
116. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cullinan P, Black CM, Du Bois RM. The Predictive Value of Appearances on Thin-section Computed Tomography in Fibrosing Alveolitis. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(4_pt_1):1076–82.
117. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest*. 2008;134(2):358–67.
118. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic Subsets of Fibrosing Alveolitis in Patients with Systemic Sclerosis and Their Relationship to Outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(12):1581–6.
119. Mueller-Mang C, Grosse C, Schmid K, Stiebellehner L, Bankier AA. What Every Radiologist Should Know about Idiopathic Interstitial Pneumonias. *RadioGraphics*. 2007;27(3):595–615.
120. Khanna D, Tseng CH, Farmani N, Steen V, Furst DE, Clements PJ, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: Analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group: Natural History of Lung Physiology in SSc-ILD. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3078–85.
121. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TDL, Maurer B, Jordan S, et al. Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(12):3256–61.

122. Le Gouellec N, Duhamel A, Perez T, Hachulla AL, Sobanski V, Faivre JB, et al. Predictors of lung function test severity and outcome in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *PLoS One*. 2017;12(8):e0181692.
123. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, Dunne JV, Hague CJ, Leipsic J, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest*. 2014;146(2):422–36.
124. Volkmann ER, Tashkin DP, Sim M, Li N, Goldmuntz E, Keyes-Elstein L, et al. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):122–30.
125. Scheja A, Akesson A, Wollmer P, Wollheim FA. Early pulmonary disease in systemic sclerosis: a comparison between carbon monoxide transfer factor and static lung compliance. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(10):725–9.
126. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58(1):40–51.
127. Yang C, Tang S, Zhu D, Ding Y, Qiao J. Classical disease-specific autoantibodies in systemic sclerosis: clinical features, gene susceptibility, and disease stratification. *Front Med*. 2020;7:587773.
128. Salazar GA, Assassi S, Wigley F, Hummers L, Varga J, Hinchcliff M, et al. Antinuclear antibody-negative systemic sclerosis. In: *Seminars in arthritis and rheumatism*. Elsevier; 2015. p. 680–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017214002935>
129. Chepy A, Bourel L, Koether V, Launay D, Dubucquoi S, Sobanski V. Can antinuclear antibodies have a pathogenic role in systemic sclerosis? *Front Immunol*. 2022;13:930970.
130. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NSL, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3962–70.
131. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327–39.

132. Omair MA, Alahmadi A, Johnson SR. Safety and effectiveness of mycophenolate in systemic sclerosis. A systematic review. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124205.
133. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):708–19.
134. Volkmann ER, Chung A, Tashkin DP. Managing Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease in the Modern Treatment Era. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017;2(2):72–83.
135. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2006;25(2):205–12.
136. Cappelli S, Randone SB, Camiciottoli G, De Paulis A, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):411–9.
137. Daoussis D, Liossis SNC, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology*. 2010;49(2):271–80.
138. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):304–20.
139. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res*. 2020;21(1):32.
140. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150). Available from: <https://err.ersjournals.com/content/27/150/180076.short>
141. Maher TM, Wuyts W. Management of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Adv Ther*. 2019;36(7):1518–31.
142. Khine N, Mudawi D, Rivera-Ortega P, Leonard C, Chaudhuri N, Margaritopoulos GA. Rapidly non-ipf progressive fibrosing interstitial lung disease: A phenotype with an ipf-like behavior. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2020;37(2):231.
143. Nasser M, Larrieu S, Si-Mohamed S, Ahmad K, Boussel L, Brevet M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS

- study). *Eur Respir J*. 2021;57(2). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/57/2/2002718.short>
144. Faverio P, Piluso M, De Giacomi F, Della Zoppa M, Cassandro R, Harari S, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and characterization in two Italian referral centers. *Respiration*. 2021;99(10):838–45.
 145. Vasakova M, Poletti V. Fibrosing interstitial lung diseases involve different pathogenic pathways with similar outcomes. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. 2015;32(3):246–50.
 146. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res*. 2019;20(1):57.
 147. Jacob J, Aksman L, Mogulkoc N, Procter AJ, Gholipour B, Cross G, et al. Serial CT analysis in idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of visual features that determine patient outcome. *Thorax*. 2020;75(8):648–54.
 148. Adegunsoye A, Oldham JM, Chung JH, Montner SM, Lee C, Witt LJ, et al. Phenotypic clusters predict outcomes in a longitudinal interstitial lung disease cohort. *Chest*. 2018;153(2):349–60.
 149. Silva CIS, Müller NL, Hansell DM, Lee KS, Nicholson AG, Wells AU. Nonspecific Interstitial Pneumonia and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Changes in Pattern and Distribution of Disease over Time. *Radiology*. 2008;247(1):251–9.
 150. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study. *Rheumatology*. 2014;53(9):1676–82.
 151. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1322–8.
 152. Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, Sayyoub M, Kazerooni EA, Bartholmai BJ, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2018;52(2). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/52/2/1800443.short>
 153. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2013;42(3):750–7.

154. Skolnik K, Ryerson CJ. Unclassifiable interstitial lung disease: A review. *Respirology*. 2016;21(1):51–6.
155. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced Vital Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis — FDA Review of Pirfenidone and Nintedanib. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1189–91.
156. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718–27.
157. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):453–60.
158. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):476–86.
159. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, Fischer A, Bendstrup E, Wells CD, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(11):2015–24.
160. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151). Available from: <https://err.ersjournals.com/content/28/151/180100.short>
161. Richeldi L, Varone F, Bergna M, de Andrade J, Falk J, Hallowell R, et al. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150). Available from: <https://err.ersjournals.com/content/27/150/180074.short>
162. Albera C, Verri G, Sciarrone F, Sitia E, Mangiapia M, Solidoro P. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: a current perspective. *Biomedicines*. 2021;9(9):1237.
163. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518–28.

164. Cameli P, Alonzi V, d'Alessandro M, Bergantini L, Pordon E, Guerrieri M, et al. The effectiveness of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, familial pulmonary fibrosis and progressive fibrosing interstitial lung diseases: a real-world study. *Biomedicines*. 2022;10(8):1973.
165. Ruaro B, Gandin I, Pozzan R, Tavano S, Bozzi C, Hughes M, et al. Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: tolerability and safety in a real life experience in a single centre in patients also treated with oral anticoagulant therapy. *Pharmaceuticals*. 2023;16(2):307.
166. Allanore Y, Vonk MC, Distler O, Azuma A, Mayes MD, Gahlemann M, et al. Continued treatment with nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from SENSICIS-ON. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1722–9.
167. Nakagawa H, Otoshi R, Isomoto K, Katano T, Baba T, Komatsu S, et al. Relationship of flow-volume curve pattern on pulmonary function test with clinical and radiological features in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2020;20:1–10.
168. Ibrahim IMH, Gamal SM, Salama AM, Khairy MA. Systemic sclerosis: correlation between lung abnormalities on high-resolution computed tomography (HRCT) and pulmonary function tests (PFTs). *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2020;51(1):98.
169. for the EMPIRE registry, Tran T, Šterclová M, Mogulkoc N, Lewandowska K, Müller V, et al. The European MultiPartner IPF registry (EMPIRE): validating long-term prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2020;21(1):11.
170. Chan C, Ryerson CJ, Dunne JV, Wilcox PG. Demographic and clinical predictors of progression and mortality in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):192.
171. Brown KK, Inoue Y, Flaherty KR, Martinez FJ, Cottin V, Bonella F, et al. Predictors of mortality in subjects with progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respirology*. 2022;27(4):294–300.
172. King TE, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Scoring System and Survival Model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(7):1171–81.

173. Nathan SD, Yang M, Morgenthien EA, Stauffer JL. FVC variability in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and role of 6-min walk test to predict further change. *Eur Respir J.* 2020;55(5). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/55/5/1902151.short>
174. Assayag D, Morisset J, Johannson KA, Wells AU, Walsh SL. Patient gender bias on the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2020;75(5):407–12.
175. Kim: Classification and natural history of the idiopathic... - Google Scholar. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Proc+Am+Thorac+Soc&title=Classification+and+natural+history+of+the+idiopathic+interstitial+pneumonias&author=DS+Kim&author=HR+Collard&author=TE+King&volume=3&issue=4&publication_year=2006&pages=285-292&pmid=16738191
176. Myers: Beyond a consensus classification for idiopathic... - Google Scholar. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Histopathology&title=Beyond+a+consensus+classification+for+idiopathic+interstitial+pneumonias:+progress+and+controversies&author=JL+Myers&author=AL+Katzenstein&volume=54&issue=1&publication_year=2009&pages=90-103&pmid=19054158
177. Maher TM, Bendstrup E, Dron L, Langley J, Smith G, Khalid JM, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2021;22(1):197.
178. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(1):242–8.
179. Hudson M, Lo E, Lu Y, Hercz D, Baron M, Group CSR, et al. Cigarette smoking in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):230–8.
180. Brief Report: Smoking in Systemic Sclerosis: A Longitudinal European Scleroderma Trials and Research Group Study; Available from: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.40557>
181. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J.* 2015;46(4):1113–30.
182. Pagkopoulou E, Arvanitaki A, Daoussis D, Garyfallos A, Kitas G, Dimitroulas T. Comorbidity burden in systemic sclerosis: beyond disease-specific complications. *Rheumatol Int.* 2019;39(9):1507–17.

183. Hilberg O, Hoffmann-Vold AM, Smith V, Bouros D, Kilpeläinen M, Guiot J, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries. *ERJ Open Res.* 2022;8(1). Available from: https://openres.ersjournals.com/content/8/1/00597-2021?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=ERJ_Open_Res_TrendMD_1
184. Kolonics-Farkas AM, Šterclová M, Mogulkoc N, Kus J, Hájková M, Müller V, et al. Anticoagulant Use and Bleeding Risk in Central European Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Treated with Antifibrotic Therapy: Real-World Data from EMPIRE. *Drug Saf.* 2020;43(10):971–80.
185. Brunnemer E, Wälscher J, Tenenbaum S, Hausmanns J, Schulze K, Seiter M, et al. Real-world experience with nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2018;95(5):301–9.
186. Suzuki, Y., Mori, K., Aono, Y., Kono, M., Hasegawa, H., Yokomura, K., Naoi, H., Hozumi, H., Karayama, M., Furuhashi, K. and Enomoto, N., 2021. Switching antifibrotics in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*, 21, pp.1-13.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Muath TEMEİZA'A ait “ İdiyopatik Pulmoner Fibrozis, Sistemik Skleroza Sekonder Pulmoner Fibrozis ve Progresif Pulmoner Fibrozis Hastalarında Nintedanib Tedavisinin Değerlendirilmesi; Tek Merkez, Gerçek Yaşam Verileri” adlı çalışma jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih/...../2024

Jüri

İmza

Başkan :

.....

Üye :

.....

Üye :

.....