

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

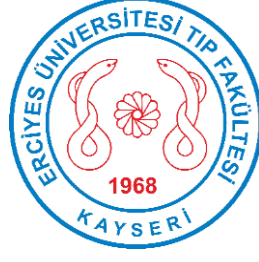
İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS HASTALARINDA ANTİFİBROTİK TEDAVİNİN ARİTMİ İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Erkan DİRİM

Danışman
Prof. Dr. İnci GÜLMEZ

KAYSERİ – 2024



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

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS HASTALARINDA
ANTİFİBROTİK TEDAVİNİN ARİTMİ İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Erkan DİRİM

Danışman
Prof. Dr. İnci GÜLMEZ

KAYSERİ – 2024

TEŞEKKÜR

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

Öncelikle, tez danışmanım Prof. Dr. İnci Gülmez'e; 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. Nuri Tutar, Prof. Dr. Fatma Sema Oymak, Prof. Dr. İnsu Yılmaz, Doç. Dr. Murat Türk, Dr. Öğr Üyesi Burcu Baran ve Dr. Öğr. Üyesi Nur Aleyna Yetkin'e de destekleri ve öğretileri 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.

Ayrıca, hayatım boyunca bana maddi manevi her türlü desteği sunmaktan imtina etmeyen, isteklerimi kendi istekleri önüne koyan annem Serpil Dirim'e, babam Özcan Dirim'e olan teşekkürlerimi ve sevgimi ifade etmek istiyorum. Hayata geldikten sonra bana eşsiz bir yol arkadaşı olan kardeşim Sercan'a teşekkür ve sevgimi ifade etmek istiyorum. Onların varlığı, inancı ve desteği, bu zorlu akademik yolculukta benim için paha biçilemez bir motivasyon kaynağı oldu.

Tıp fakültesi yolculuğumun en başında tanıştığım, bana önce arkadaş, daha sonra en iyi arkadaş ve nihayetinde hayat arkadaşı olan, sevgili eşim Nadire'ye minnetimi sunuyorum. Henüz bir yıldır bizimle birlikte olan sevgili oğlum Tarkan Dirim'e en çok beni sevdiği için çok teşekkür ediyorum.

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

Erkan DİRİM 2024, Kayseri

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.3. ETYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
2.4. TANI.....	5
2.4.1. Fizik Muayene	6
2.4.2. Laboratuvar Tetkikleri	6
2.4.3. Solunum Fonksiyon Testleri.....	6
2.4.4. Radyoloji	7
2.4.5. Histopatoloji	10
2.5. TEDAVİ.....	11
2.5.1. Antifibrotik Tedavi	11
3. MATERYAL VE METOD	14
3.1. MATERYAL	14
3.2. METOD.....	15
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	15
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR.....	52
7. KAYNAKLAR	54
EKLER.....	64
ONAY.....	67

KISALTMALAR

6DYT	: 6 dakika yürüme testi
AES	: Atrial Ekstra Sistol
AF	: Atrial Fibrilasyon
BNP	: Brain Natriüretik Peptid
CTGF	: Connective Tissue Growth Factor
DLCO	: Karbonmonoksit için Akciğer Difüzyon Kapasitesi
EBV	: Ebstein Barr Virüs
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
EKG:	: Elektrokardiyogram
FEV1	: Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan hava volümü
FVC	: Zorlu vital kapasite
HHV	: İnsan Herpes Virüsü
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
İPF	: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MI	: Miyokard İnfarktüsü
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
UIP	: Olağan(Usual) İnterstisyel Pnomoni
USOT	: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VES	: Ventriküler Ekstra Sistol
YÇBT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Yüksek Çözünürlüklü Akciğer Tomografisi paternleri	9
Tablo 2.	Yüksek Çözünürlüklü Akciğer Tomografisi Paterni ve Histopatolojik Paterne Dayalı İPF Tanı Algoritması	10
Tablo 3.	İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Hastalarında Kullanılan Antifibrotik İlaçların Dağılımı	16
Tablo 4.	İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Hastalarında Antifibrotik İlaç Kullanımına Göre Cinsiyet, Aritmi Durumu ve Aritmi Türü Dağılımı	17
Tablo 5.	Antifibrotik İlaç Kullanım Durumuna Göre Hastaların Yaş, Hastalık Süresi ve Solunum Fonksiyon Testleri Sonuçları	20
Tablo 6.	Kullanılan İlaça Göre Hastaların Yaş, Hastalık Süresi ve Solunum Fonksiyon Testleri Sonuçları	23
Tablo 7.	Aritmi Varlığına Göre Hastaların Yaş, Hastalık Süresi ve Solunum Fonksiyon Testleri Sonuçları	27
Tablo 8.	İlaç Kullanma Durumu Ayrımında Aritmi Varlığına Göre Hastaların Yaş, Hastalık Süresi ve Solunum Fonksiyon Testleri Sonuçları	32
Tablo 9.	Kullanılan İlaç Ayrımında Aritmi Varlığına Göre Hastaların Yaş, Hastalık Süresi ve Solunum Fonksiyon Testleri Sonuçları	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	İnterstisyel akciğer hastalıkları ve idiyopatik interstisyel pnömoniler sınıflaması (12)	3
Şekil 2.	Radyografi’de bilateral retiküler gölgelenme(35)	7
Şekil 3.	UIP paterni. Subplevral ve bazallerde baskın bal peteği görünümü(36)	8
Şekil 4.	Olası UIP paterni. Subplevral ve bazallerde retiküler patern görünümü(36)	8
Şekil 5.	Belirsiz UIP paterni. Subplevral bölgelerde yer yer buzlu cam alanları ve hafif retikülasyon görünümü (36)	9
Şekil 6.	Pirfenidon kullanan, Nintedanib kullanan ve ilaç kullanmayan hastaların dağılımını inceleyen grafik	17
Şekil 7.	Pirfenidon- Nintedanib kullanan ve ilaç kullanmayan hastaların cinsiyet dağılımını içeren grafik.....	18
Şekil 8.	Pirfenidon- Nintedanib kullanan ve ilaç kullanmayan hastaların aritmi durumunu içeren grafik.....	18
Şekil 9.	Pirfenidon kullanan, Nintedanib kullanan ve ilaç kullanmayan hastaların aritmi türü dağılımını içeren grafik.....	19
Şekil 10.	Antifibrotik ilaç Kullanan ve kullanmayan hastaların yaş, FEV1, FVC ve DLCO ortalamalarını gösteren grafik	21
Şekil 11.	Antifibrotik ilaç kullanan ve kullanmayan hastaların hastalık süresini gösteren grafik	22
Şekil 12.	Pirfenidon kullanan, nintedanib kullanan ve ilaç kullanmayan hastaların yaş ortalamasını gösteren grafik	24
Şekil 13.	Pirfenidon kullanan, nintedanib kullanan ve ilaç kullanmayan hastaların hastalık süresi ortalamalarını gösteren grafik	25
Şekil 14.	Pirfenidon kullanan, nintedanib kullanan ve ilaç kullanmayan hastaların FEV1, FVC ve DLCO ortalamaları grafiği.....	26
Şekil 15.	Aritmisi olan ve aritmisi olmayan hastaların yaş ortalamalarını gösteren grafik	27
Şekil 16.	Aritmisi olan ve aritmisi olmayan hastaların hastalık süre ortalamalarını gösteren grafik	28
Şekil 17.	Aritmisi olan ve aritmisi olmayan hastaların FEV1 ortalama grafiği.....	29

Şekil 18.	Aritmisi olan ve aritmisi olmayan hastaların FVC değerlerini gösteren grafik	29
Şekil 19.	FEV1/FVC% ile aritmi varlığı arasındaki ilişkiyi gösteren grafik	30
Şekil 20.	DLCO% ile aritmi varlığı arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.....	31
Şekil 21.	İlaç kullanan aritmisi olan/olmayan ve ilaç kullanmayan aritmisi olan/olmayan hastaların yaş ortalamasını gösteren grafik	33
Şekil 22.	İlaç kullanan aritmisi olan/olmayan ve ilaç kullanmayan aritmisi olan/olmayan hastaların hastalık süresini gösteren grafik	34
Şekil 23.	İlaç kullanan aritmisi olan/olmayan ve ilaç kullanmayan aritmisi olan/olmayan hastaların FEV1% ortalamalarını gösteren grafik.....	35
Şekil 24.	İlaç kullanan aritmisi olan/olmayan ve ilaç kullanmayan aritmisi olan/olmayan hastaların FEV1/FVC% ortalamalarını gösteren grafik.....	36
Şekil 25.	İlaç kullanan aritmisi olan/olmayan ve ilaç kullanmayan aritmisi olan/olmayan hastaların FVC% ortalamalarını gösteren grafik.....	37
Şekil 26.	İlaç kullanan aritmisi olan/olmayan ve ilaç kullanmayan aritmisi olan/olmayan hastaların DLCO% ortalamalarını gösteren grafik	38
Şekil 27.	Pirfenidon kullanan aritmisi olan/olmayan ve Nintedanib kullanan aritmisi olan/olmayan hastaların yaş ortalamalarını gösteren grafik	40
Şekil 28.	Pirfenidon kullanan aritmisi olan/olmayan ve Nintedanib kullanan aritmisi olan/olmayan hastaların hastalık süresini gösteren grafik	41
Şekil 29.	Pirfenidon kullanan aritmisi olan/olmayan ve Nintedanib kullanan aritmisi olan/olmayan hastaların FEV1, FVC, FEV1/FVC değerlerini gösteren grafik	42
Şekil 30.	Pirfenidon kullanan aritmisi olan/olmayan ve Nintedanib kullanan aritmisi olan/olmayan hastaların DLCO değerlerini gösteren grafik	43

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS HASTALARINDA ANTİFİBROTİK TEDAVİNİN ARİTMİ İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Hastalarında antifibrotik ilaçlardan pirfenidon ve nintedanib kullananlar ile antifibrotik ilaç kullanmayanlar arasında aritmi gelişimi açısından fark olup olmadığının 48-72 saatlik Holter EKG ile ortaya konması” amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis tanısını almış, en az üç aydır antifibrotik ilaç kullanan ve antifibrotik ilaç kullanmayan, aritmiye yol açabilecek ilaç öyküsü olmayan, dahil edilme kriterlerini karşılayan, tedavi protokolü çalışmaya dahil edilmeden önce belirlenmiş olan toplam 35 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar kendi içlerinde 3 gruba ayrılmıştır; Grup 1: İPF tanısı alıp Pirfenidon kullananlar (12 hasta), Grup 2: İPF tanısı alıp Nintedanib kullananlar (12 hasta), Grup 3: İPF tanısı alıp antifibrotik tedavi kullanmayan- aritmiye yol açabilecek başka ilaç kullanma öyküsü olmayan (11 hasta) olmak üzere üç grup olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında aritmi gelişimi yönünden fark olup olmadığı 48-72 saatlik Holter EKG ile ortaya konmuştur.

Bulgular: Çalışmaya alınan gruplar arasında aritmi varlığı açısından anlamlı fark bulunmadı($p=0.421$). Çalışmaya alınan aritmisi olan hastaların DLCO% ortalaması, aritmisi olmayan hastaların DLCO% ortalamasından anlamlı derecede düşük bulundu($p=0.000$). Çalışmaya alınan aritmisi olan hastaların FVC% ortalaması, aritmisi olmayan hastaların FVC% ortalamasından anlamlı derecede düşük hesaplandı($p=0.033$). Antifibrotik ilaç kullanan ve aritmisi olan hastaların DLCO% ortalamaları, ilaç kullanan ve aritmisi olmayan hastaların DLCO% ortalamalarından anlamlı derecede düşük bulundu($p=0.006$). Antifibrotik ilaç kullanmayan ve aritmisi olan hastaların DLCO% ortalamaları, ilaç kullanmayan ve aritmisi olmayan hastaların ortalamalarından anlamlı derecede düşük bulundu($p=0.017$). Antifibrotik ilaç kullanan ve aritmisi olan hastaların FVC% ortalamaları, ilaç kullanan ve aritmisi olmayan hastaların FVC% ortalamalarından anlamlı derecede düşük hesaplandı($p=0.040$). İlaç kullanmayan ve aritmisi olan hastaların

FVC% ortalamaları ile ilaç kullanmayan ve aritmisi olmayan hastaların FVC% ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($p=0.170$).

Sonuç: Pirfenidon kullanan, nintedanib kullanan ve ilaç kullanmayan hastalarda aritmi varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır. Aritmisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında aritmisi olan hastaların DLCO ve FVC değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. İPF hastalarında aritmi varlığı mortalite ve morbidite yönünden ciddi bir sorundur. Bu sorunun erken teşhis edilmesi ve tedavi edilmesi ile hastaların yaşam kalitesi artırılabilir, hatta yaşam süresi uzatılabilir. Bu yüzden İPF’de oluşan kardiyak komplikasyonlar ve bu durumların yönetiminin netleştirilmesi için geniş hasta kitleleriyle daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: İPF, aritmi, DLCO, FVC, pirfenidon, nintedanib

THE RELATIONSHIP BETWEEN ANTIFIBROTIC TREATMENT AND ARRHYTHMIA IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate whether there is a difference in the development of arrhythmias between patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) using antifibrotic drugs, specifically pirfenidone and nintedanib, and those not using antifibrotic drugs, as assessed by 48-72 hours of Holter ECG monitoring.

Patients and Methods: A total of 35 patients diagnosed with Idiopathic Pulmonary Fibrosis, who had been using antifibrotic drugs for at least three months, and those not using antifibrotic drugs, without a history of medications that could cause arrhythmias, and meeting the inclusion criteria, were prospectively included in the study. The patients were divided into three groups: Group 1 comprised patients diagnosed with IPF using pirfenidone (12 patients), Group 2 included patients diagnosed with IPF using nintedanib (12 patients), and Group 3 consisted of patients diagnosed with IPF not using antifibrotic treatment and having no history of other medications that could cause arrhythmias (11 patients). The presence of arrhythmias among the groups was assessed through 48-72 hours of Holter ECG monitoring.

Findings: There was no significant difference in the presence of arrhythmias among the included groups ($p=0.421$). The mean Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide (DLCO%) of patients with arrhythmias was significantly lower than those without arrhythmias ($p=0.000$). Similarly, the mean FVC% (Forced Vital Capacity) of patients with arrhythmias was significantly lower compared to those without arrhythmias ($p=0.033$). The DLCO% values of patients using antifibrotic drugs and experiencing arrhythmias were significantly lower than those using the drugs without arrhythmias ($p=0.006$). Also, the DLCO% values of patients not using antifibrotic drugs but having arrhythmias were significantly lower compared to those not using the drugs and without arrhythmias ($p=0.017$). The FVC% values of patients using antifibrotic drugs and experiencing arrhythmias were significantly lower than those using the drugs without arrhythmias ($p=0.040$). There was no statistically significant difference in FVC% values

between patients not using antifibrotic drugs but having arrhythmias and those not using the drugs and without arrhythmias ($p=0.170$).

Conclusion: There was no statistically significant difference in the presence of arrhythmias among patients using pirfenidone, nintedanib, and not using antifibrotic drugs. When comparing patients with and without arrhythmias, those with arrhythmias had significantly lower DLCO and FVC values. The presence of arrhythmias in IPF patients is a serious issue in terms of mortality and morbidity. Early diagnosis and treatment of this issue can improve the quality of life and may even extend life expectancy. Therefore, further studies with larger patient populations are needed to clarify the management of cardiac complications in IPF.

Keywords: IPF, arrhythmia, DLCO, FVC, pirfenidone, nintedanib

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), nedeni bilinmeyen kronik, fibrozisin eşlik ettiği interstisyel pnömoninin bir türüdür. Genellikle ileri yaş grubunu etkiler, solunum güçlüğü, akciğer fonksiyonlarının ilerleyici kötüleşmesi ile karakterizedir, kötü bir prognoza sahiptir (1). İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) insidansı dünya genelinde artmakta ve ülkeler arasında benzerlik göstermektedir. Avrupa ve Kuzey Amerika için insidansın yılda 100.000 kişide 3 ila 9 vaka olduğu tahmin edilmektedir (2). Türkiye’de İdiyopatik Pulmoner Fibrozis sıklığı 100.000’de 5 olarak bulunmuştur (3).

İPF beş yıllık kötümser bir sağkalım oranına sahiptir ve halen küratif farmakolojik bir tedavinin bulunmadığı ölümcül bir akciğer hastalığıdır. Onaylanan iki anti-fibrotik ilaç (nintedanib ve pirfenidon), hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı ve/veya durdurduğu için hastalara bir umut kaynağı olmuştur (4). İPF, bağımsız bir risk faktörü olarak kardiyak problemlere de yol açabilir. Bu kardiyak problemlerin ortaya çıkış mekanizması belirsizdir, ancak muhtemel faktörler: lokal akciğer hasarı ve onarım, proteaz inhibitörlerinin artışı, koagülopati ve aterosklerozun varlığı, akciğer dışı damarlarda tromboz, hipoksi sayılabilir. Bu faktörler altta yatan iskemik hastalık ataklarına neden olabilir. En yaygın olarak atriyal fibrilasyon görülürken, diğer aritmiler %6 ila %19 arasında görülebilir. Bunun yanı sıra, İPF’li hastalarda sıkça rastlanan diğer kardiyovasküler problemler: konjestif kalp yetmezliği (%4 ila %26), koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar ve hipertansiyon gibi problemlerdir (5–7). Yapılan

Çalışmalarda pirfenidonun ve nintedanibin anlamlı kardiyak bir yan etkisi tespit edilememiştir (8,9).

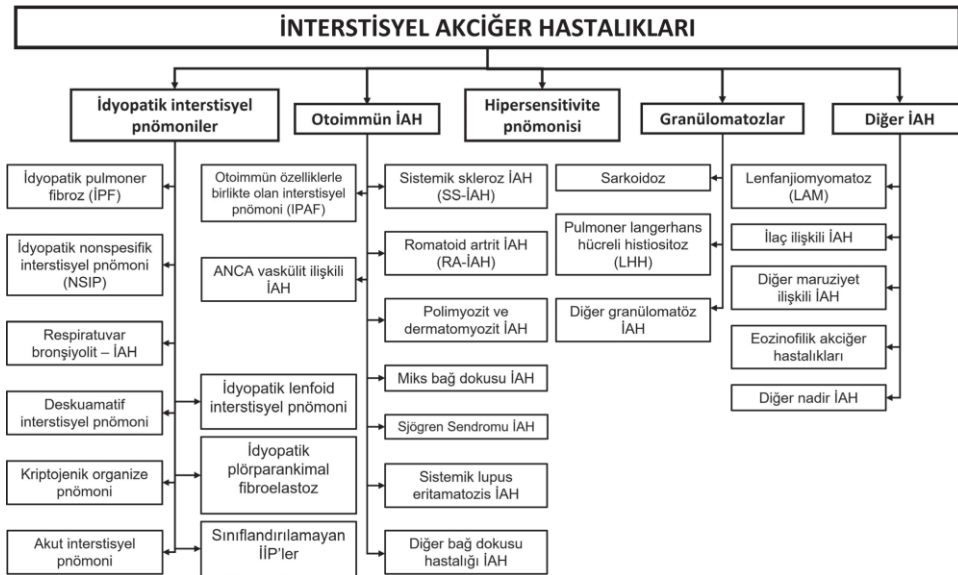
Amacımız; İPF hastalarında aritmi gelişim sıklığını saptamak, aynı zamanda kullanılan pirfenidon ve nintedanib gibi antifibrotik ilaçların aritmi üzerine olan etkisini ortaya koymaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

İPF, akciğerin parankimal bir hastalığı olan kronik, ilerleyici bir rahatsızlıktır ve tanı konulduktan sonra ortalama beş yıl yaşam süresine sahiptir. Hastalığın seyri yavaş ilerleyen olgularda yıllarca sürebilen bir şekilde değişkenlik gösterebileceği gibi hızlı bir şekilde ilerleyen olgularda aylar içinde ölüme yol açan hızlı bir kötüleşme görülebilir (10). İnterstisyel akciğer hastalıklarının (İAH) 150'den fazla tanınmış türünden biri olan IPF, en yaygın olanı ve en kötü prognoza sahip olanlarından biridir (11).



Şekil 1. İnterstisyel akciğer hastalıkları ve idiyopatik interstisyel pnömoniler sınıflaması (12)

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

IPF için insidans tahminleri oldukça sınırlıdır. Erkeklerde yılda 100.000 kişi başına 10.7 vaka, kadınlarda yılda 100.000 kişi başına 7.4 vaka olarak tahmin edilmiştir. IPF hastaları orta-ileri yaşlıdır, genellikle 40 ile 70 yaşları arasındadır. Tanı anındaki ortalama yaşları 66'dır. 35 ile 44 yaş arasındaki yaygınlık 100.000 kişi başına 2.7 olarak bulunurken, 75 yaşından daha yaşlı bireylerde yaygınlık 100.000 kişi başına 175'i aşmaktadır. Erkeklerde daha fazla görülmektedir(13).

Birleşik Krallıkta yapılan bir çalışmada IPF insidansı 100.000'de 4.7 bulunmuştur ve erkeklerin bu hastalıktan kadınlardan daha fazla etkilendiği ortaya konulmuştur(14). Türkiye'de IPF insidansı 100.000'de beş olarak bulunmuştur (3).

2.3. ETYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), nedeni bilinmeyen bir etiyolojiye sahip olan kronik, ilerleyici bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Bu hastalıkta akciğerlerin giderek fibrotik skarlaşması ile sonuçlanır, nihayetinde ölüme yol açar (15).

Patogeneizde kabul gören güncel görüş; sürekli tekrarlayan alveol epitel hasarının bir sonucu olarak fibroblastlar ve miyofibroblastlarda farklılaşmaya yol açar. Bu farklılaşmış miyofibroblastlar ve aşırı hücre dışı matriks birikimi, anormal doku onarımını tetikleyerek doku içinde skar oluşmasına ve geri dönüşümsüz akciğer fonksiyon kaybına neden olur.(16)

Akciğerler ve solunum yolu, çevresel hava ile sürekli temas halinde olduğu için, solunum epitel dokusu sürekli olarak hem dış çevreden (örneğin, kirleticiler, hayvan antijenleri ve mesleki maruziyetler gibi) hem de vücut içinden (örneğin, mikroaspirasyon, gastroözofageal reflü ve enfeksiyon gibi) organik ve inorganik partiküllere maruz kalır. (17)

Belirli viral maruziyetlerin İPF riskini artırdığına dair bulgular mevcuttur. Bunlar arasında Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV), insan herpes virüsü 7 (HHV-7) ve HHV-8 maruziyeti bulunmaktadır.(18) İPF hastalarının alveoler epitel hücrelerinde EBV antijenleri tespit edilmiştir, bu da latent viral enfeksiyon ile İPF

gelişimi arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmüştür. Ancak; kronik viral enfeksiyonların İPF patofizyolojisindeki neden-sonuç ilişkisi henüz belirlenmemiştir.(19)

Sigara dumanı, epigenetik mekanizmalar aracılığıyla çeşitli hücrel değişikliklere neden olabilir. Ayrıca, mRNA dengesizliğine ve endoplazmik retikulum stresine yol açarak, spontan akciğer hasarını teşvik eder. Sigara dumanındaki karbon, kadmiyum, radon gibi kirleticiler ve ultra ince partiküller akciğer dokusunda önemli ölçüde artar, bunun sonucunda fibroblastların ekspresyonunun artmasına neden olur ve böylece akciğer fibrozisini indüklenir.(20)

Gastroözefagial reflü kronik bronşit, tekrarlayan pnömoni, kronik öksürük, ses kısıklığı, astım gibi çeşitli hava yolu belirtileri ve hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir. Hayvan modelleri ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar, mide içeriğinin aspirasyonu sonrasında pulmoner fibrozisin ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Sırt üstü pozisyonda proksimal özofagusun ortalama asit maruziyet süresi İPF hastalığına sahip bireylerde anlamlı düzeyde uzun bulunmuştur (21).

Genetik risk faktörleri değerlendirildiğinde; Avrupa popülasyonundaki 14 İPF yatkınlık varyantının incelenmiş, bilinen genetik varyantların genel nüfusta hastalık riskinin sadece %12.4'ünü açıkladığı görülmüştür. Özellikle Mucin 5B (MUC5B), diğer tüm varyantların toplamından üç kat daha fazla hastalık riskini açıklamaktadır (22). İPF'deki en yaygın genetik varyant, MUC5B r35705950 alelidir, İPF hastalarının %38'inde bulunur; homozigot bireylerde hastalık riski 21 kat artmıştır (23). Bunların dışında genetik varyasyonların başlıcaları sürfaktan proteinler A, C ve telomer uzunluğu ile ilişkili değişikliklerdir (24).

2.4. TANI

İPF nedeni bilinmeyen kronik, ilerleyici fibrozis ile seyreden genellikle yaşlı yetişkinlerde görülen ve akciğerleri etkileyen bir hastalıktır. Nedeni açıklanamayan altı aydan uzun süren nefes darlığı, çabuk yorulma, öksürük şikayeti olan 50 yaşın üzerindeki yetişkinlerde İPF'nin akla gelmesi gerekir. Hastaların %80'inde kuru öksürük vardır. Diğer akciğer hastalıkları ile rahatlıkla karışabileceği için hastanın İPF tanısı alması gecikebilir (25). Solunum problemi belirtilerinin başlangıcı ile pulmoner fibrozis teşhisi arasında en az bir yıllık gecikme yaşandığı bildirilmiştir. İlk yanlış teşhis genelde bronşit,

astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH), amfizem ve kalp hastalığıdır (26). İPF tanısı koyabilmek için bağ doku hastalığı, çevresel maruziyet, hobiler, ilaç toksisitesi gibi durumların araştırılması ve dışlanması gerekir. (1)

2.4.1. Fizik Muayene

İPF hastalarında her iki akciğer bazallerinde velkro raller duyulur. Özellikle 60 yaş üzeri bireylerde bibaziller velkro raller duyulması akla İPF'yi getirmelidir (27).

Velkro raller İPF hastalarının hemen hemen hepsinde bulunur, erken bulgulardan bir tanesidir (28). Çomak parmak hastaların %49 ile %66'sında görülür(29).

2.4.2. Laboratuvar Tetkikleri

İPF düşünülen hastalarda rutin serolojik tarama için destekleyici objektif kanıt yoktur. Ancak bu hastaları bağ dokusu hastalıkları açısından test etmenin yararlı olduğu düşünülmektedir. 55 yaş üstündeki hastalarda, romatoid faktör pozitifliği veya düşük antinükleer antikor pozitifliği saptanabilir (30). Düşük düzeyde antinükleer antikor titresi pozitifliği İPF hastalarının %25'inde mevcuttur.(31) İPF'li hastada atak anında lökosit sayısı ve c reaktif protein titreleri yüksek bulunabilir (32).

2.4.3. Solunum Fonksiyon Testleri

İPF düşünülen hastalarda rutin olarak spirometri, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi(DLCO), akciğer volümleri ve egzersizde saturasyon değerlendirilmesi yapılmalıdır. Solunum Fonksiyon Testlerinde (SFT); zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspirasyon volüm birinci saniye (FEV1) düşük bulunurken, FEV1/FVC oranı normal ya da hafif yüksek olabilir. Total akciğer kapasitesi düşük, rezidüel volüm normal veya hafif düşük olarak belirlenebilir (restriktif patern). DLCO (Diffüzyon kapasitesi karbonmonoksit), hastaların çoğunda düşer, bu hastalarda solunum fonksiyonunu değerlendirmede en hassas test olarak kabul edilmektedir (33). 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT) maksimum egzersiz sırasında ölçülen maksimum oksijen tüketim hızı ile güçlü bir ilişki gösterir. 6DYT< 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 (34).

2.4.4. Radyoloji

Radyografi

Pulmoner fibrozis, genellikle bazallerde daha belirgin olan retiküler gölgelere neden olur. İPF'li hastaların yarısından fazlasında semptomlar başlamadan önce pulmoner fibrozis düşündüren radyolojik bulgular bulunmuştur. Pulmoner fibrozis düşünülen durumlarda akciğer yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisi (YÇBT) çekilmelidir. (35)



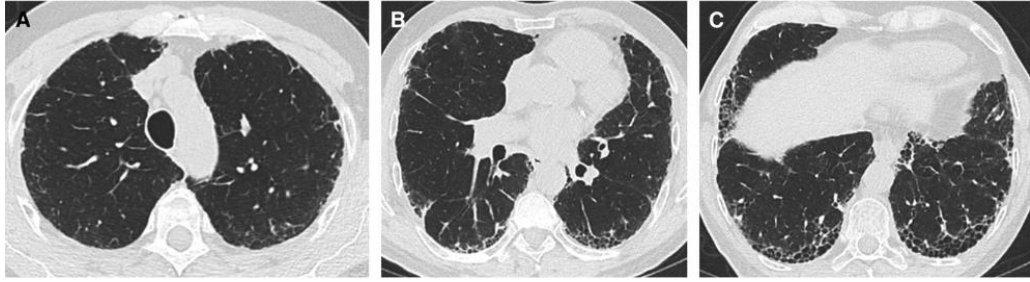
Şekil 2. Radyografi’de bilateral retiküler gölgelenme(35)

Tomografi

İPF'nin akla geldiği hastalarda YÇBT çekilmelidir. YÇBT’de olağan interstisyel pnomoni (UIP) bulguları izlenir. UIP’de sıkça görülen YÇBT özellikleri arasında bal peteği görünümü, traksiyon bronşiektazisi ve traksiyon bronşiolektazisi bulunur. Tanı için dört kategori oluşturulmuştur. Bunlar; 1) Kesin UIP paterni, 2) Olası UIP paterni 3) Belirsiz UIP paterni ve 4) Alternatif tanı. (36)

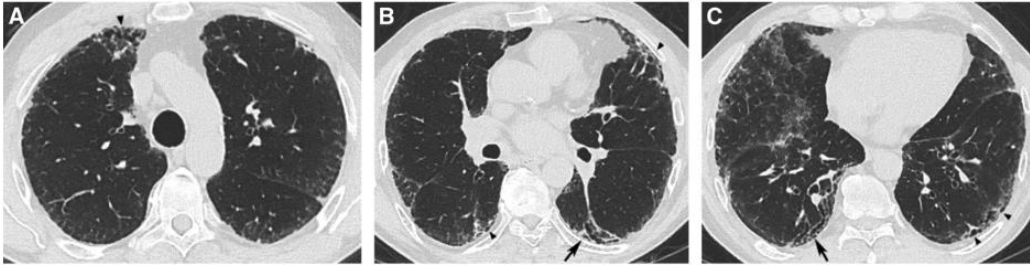
1- **Kesin UIP Paterni:** UIP, İPF'nin karakteristik radyolojik paternidir. Bal peteği görünümü, UIP'nin ayırt edici bir özelliğidir. UIP'nin kesin tanısı için mutlaka bulunmalıdır. Bal peteği görünümü, periferik traksiyon bronşiektazisi veya bronşiolektazisi ile birlikte veya bunlar olmadan görülebilir. İnce retikülasyonlar ve interlobüler septal kalınlaşmalar görülebilir. UIP'nin tipik dağılımı bazallerdedir ve subplevral alanda baskındır. Asimetrik hastalık vakaların %25'inde görülebilir. Kesin UIP paterni görünen olgularda patolojik tanı için pozitif prediktif değerinin %90 ile %100 arasında olduğu gösterilmiştir(36). Mediastinal lenf adenopati görülebilir (37).

Fibrozis bölgelerinin içinde ossifiye olmuş küçük nodüller bulunabilir. Bu nodüller, diğer fibrotik akciğer hastalıklarına kıyasla UIP'li hastalarda daha yaygındır(38).



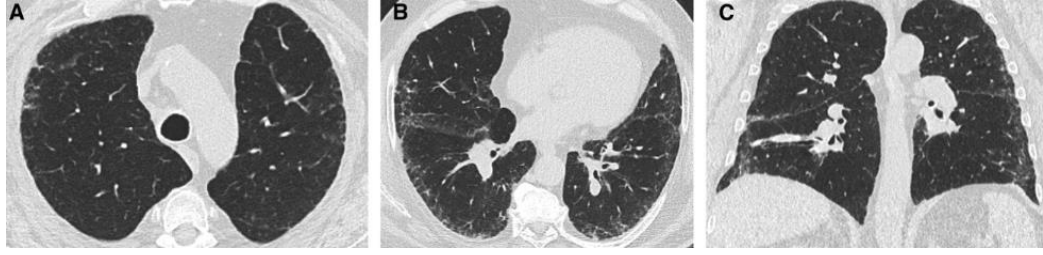
Şekil 3. UIP paterni. Subplevral ve bazallerde baskın bal peteği görünümü(36)

- 2- **Olası UIP Paterni:** Bal peteği olmaksızın subplevral, taban odaklı retiküler anormalliklerden oluşan bir YÇBT paterni "olası UIP" olarak tanımlanmıştır(39). YÇBT'de "olası UIP" paternine sahip hastaların, radyolojik olarak bal peteği olmamasına rağmen histopatolojik olarak UIP'ye sahip olma olasılığı yüksektir(40). Bu nedenle, periferik traksiyon bronşiektazisi veya bronşiolektazisi ile birlikte bazallerde baskın subplevral retiküler anormallikler, "olası UIP" olarak kabul edilmelidir. Kesin UIP paterni gibi, muhtemel UIP paterni olan YÇBT'de tanı için yeterli kabul edilmelidir (36).



Şekil 4. Olası UIP paterni. Subplevral ve bazallerde retiküler patern görünümü(36)

- 3- **Belirsiz UIP Paterni:** YÇBT'de fibrozis özellikleri göstermesine rağmen kesin UIP veya olası UIP kriterlerini karşılamayan ve alternatif bir tanı olmayan durumlarda "belirsiz UIP paterni" kategorisi kullanılmalıdır(36).



Şekil 5. Belirsiz UIP paterni. Subplevral bölgelerde yer yer buzlu cam alanları ve hafif retikülasyon görünümü (36)

- 4- **Alternatif Tanı:** Fibrotik akciğer hastalığının bazılarında, klinik olarak IPF şüphesi olabilir. Ancak YÇBT paterni alternatif bir tanıyı işaret eder. Bunlar arasında hipersensitivite pnömonisi düşündüren üst loblarda bronkosentrik fibrozis veya yoğun mozaik tutulum, sarkoidoz düşündüren bilateral hiler lenf nodları veya fibrotik olmayan nonspesifik interstisyel pnömoni düşündüren (NSIP) subplevral korunma ile geniş buzlu cam alanları yer alır. Bu tür durumlarda İPF dışında alternatif tanı düşünülmelidir(36). Tablo 1’de İPF’de YÇBT paternleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Yüksek Çözünürlüklü Akciğer Tomografisi paternleri (12,36)

Kesin UIP	Olası UIP	Belirsiz UIP	Alternatif Tanı
• 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

2.4.5. Histopatoloji

Klinik belirtiler ve YÇBT bulguları, kesin veya muhtemel UIP paterni olan hastalara yönelik multidisipliner bir değerlendirmenin sonucunda İPF tanısı konulabilir. Ancak, tomografide UIP paterni belirgin değilse ve diğer klinik bulgular tek başına bir tanı koymaya yetmiyorsa, akciğer biyopsisine başvurulması gerekebilir(41).

Histopatolojik olarak UIP diyebilmek için dört kriterin bulunması gerekir. Bunlar; 1- Akciğer yapısını bozan yama tarzında yoğun fibrozisin varlığı (örn: bal peteği oluşumu), 2- Subplevral ve paraseptal fibrozis, 3- Fibroblastik odakların varlığı 4- Diğer tanıları düşündürecek granülom, hyalen membran, organize pnömoni ve yoğun inflamasyon gibi spesifik bulguların olmaması gerekir(1).

İPF tanısı koyabilmek için multidisipliner bir yaklaşım geliştirilmelidir. YÇBT ve biyopsi sonuçları birlikte değerlendirilmelidir. YÇBT’de kesin UIP paternine ve olası UIP paternine sahip hastalar multidisipliner bir yaklaşımla biyopsi olmaksızın tanı alabilirler. YÇBT’de belirsiz UIP paternine sahip olan ve klinik olarak atipik bulgular olan hastalarda biyopsi almak gerekebilir. Tablo 2’de YÇBT paterni ve histopatolojik bulgulara dayalı tanı algoritması sunulmuştur. (1,36,39,41).

Tablo 2. Yüksek Çözünürlüklü Akciğer Tomografisi Paterni ve Histopatolojik Paterne Dayalı İPF Tanı Algoritması(36)

KLİNİK OLARAK İPF DÜŞÜNÜLEN HASTA		Histopatolojik Patern			
		UIP	OLASI UIP	BELİRSİZ UIP	ALTERNATİF TANI
YÇBT Paterni	UIP	İPF	İPF	İPF	İPF DEĞİL
	OLASI UIP	İPF	İPF	İPF (Büyük İhtimalle)	İPF DEĞİL
	BELİRSİZ UIP	İPF	İPF (Büyük İhtimalle)	İPF İçin Belirsiz	İPF DEĞİL
	ALTERNATİF TANI	İPF (Büyük İhtimalle)	İPF DEĞİL	İPF DEĞİL	İPF DEĞİL

2.5. TEDAVİ

İPF hastalarının tedavisi için birçok tıbbi tedavi denenmiş olsa da, bunların çoğu fayda göstermekte başarısız olmuştur. Ekim 2014'te, antifibrotik ilaçlar olan pirfenidon ve nintedanib eş zamanlı olarak onaylanmıştır(42). Bu ilaçlar küratif tedavi sağlamazlar, hastalığın ilerleyişini durdururlar ve sağkalımı artırır(43). Antifibrotik ilaçlardan başka antiasit tedavi, uzun süreli oksijen tedavisi(USOT), pulmoner rehabilitasyon, mekanik ventilasyon gibi tedaviler de kullanılabilir (44–46). Orta- ağır şiddette İPF'ye sahip olan hastalarda akciğer transplantasyonu düşünülmelidir. Altı aydan daha uzun bir sürede FVC'de $\geq 10\%$ ya da DLCO $\geq 15\%$ düşüş, arteriyel oksijen saturasyonu $\geq 88\%$ 'in altında olması, 6 DYT'de 250 metrenin altında kalmak, altı aydan daha uzun bir sürede yürüme mesafesinin 50 metreden fazla azalması, pulmoner hipertansiyonun eklenmesi, İPF alevlenmesi- fonksiyonel kötüleşme ya da pnömotoraks akciğer transplantasyonu kriterleridir (47).

2.5.1. Antifibrotik Tedavi

Pirfenidon

Pirfenidon, hayvan modellerinde ve idiopatik pulmoner fibrozisli hastalarda fibrozisin ilerlemesini engellediği gösterilen oral olarak etkin bir ilaçtır. Pirfenidonun antifibrotik ve antiinflamatuvar etkinliği mevcuttur. Pirfenidon, TGF-Beta tarafından indüklenen alfa düz kas aktini, pro-kolajen seviyelerini zayıflattığı ve fibroblast proliferasyonunu azalttığı belirlenmiştir (48). Pirfenidon dozu ile ilgili günlük 2403mg (3*801mg), 1197 mg (3*399) ve placebo karşılaştırıldığında, 2403mg günlük doz alan hastaların FVC'de daha az bir düşüş yaşadığı ortaya konulmuştur (49). Pirfenidonun 6DYT'deki yürüme mesafesinde azalmayı önlediği, FVC'deki düşüşü geciktirdiği ve azalttığı, hastalıksız sağ kalımı artırdığı belirlenmiştir (50).

Ülkemizde pirfenidon, FVC $\geq 50\%$ ve DLCO $\geq 30\%$ olan İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) hastalarında günde 2400-2403 mg dozunda kullanılmaktadır. 200 mg, 267 mg, 400 mg, 600 mg ve 801 mg tabletleri mevcuttur. Hedef doza 2-3 haftalık sürede titre edilerek ulaşılır. Hedef doz 3*801mg (2403mg) ve 4*600mg(2400mg) olarak belirlenmiştir (12).

Pirfenidon en fazla gastrointestinal sistem ve deri üzerinde istenmeyen reaksiyon yapar. Bulantı- kusma, raş, ishal, halsizlik, dispepsi, anoreksi, baş dönmesi, gastroözofageal reflü sırasıyla en sık görülen yan etkilerdir. Doz titrasyon süresi uzatılarak, doz ayarlaması yapılarak, tedaviye ara verilerek bu yan etkiler azaltılmaya çalışılır. Pirfenidonu yeterli bir miktarda yiyecek ile almak, özellikle büyük bir öğünün sonunda tam dozu almak veya üç kapsülü öğün sırasında yaymak, pirfenidon emilim hızını azaltabilir ve gastrointestinal sistem ile ilgili yan etkilerin başlangıcını hafifletebilir (51). Pirfenidon kullanımı sırasında güneşe maruz kalmayı azaltmak için güneş kremi ve giysi kullanımı pirfenidonun cilt yan etkileri ile en etkili mücadele yöntemidir. Bununla birlikte, ciddi fototoksisite oluşursa, topikal olarak steroidler veya gümüş sülfadiazin kullanarak semptomları hafifletebilir (52).

Pirfenidon için kardiyovasküler komorbiditeleri olan hastalar veya eşzamanlı antikoagülasyon tedavisi alan hastalar için özel uyarılar veya önlemler bulunmamaktadır. Farmakodinamik çalışmalar pirfenidonun QTc aralığını uzattığına dair bir kanıt göstermemiştir. 1247 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada pirfenidon plasebo ile karşılaştırıldığında akut miyokard enfaktüsü, aritmi, ani kardiyak ölüm, akut koroner sendrom gibi durumlar açısından fark oluşturmamıştır. Pirfenidonun plaseboya göre lipid profili üzerinde olumlu etkisi vardır. (9) Yapılan hayvan çalışmalarında pirfenidonun anti-oksidan etkisi, anti-inflamatuar etkisi ve L tipi kalsiyum kanalları üzerinden antiaritmik etkisi olduğu bulunmuştur. Bu durum pirfenidonun atrial fibrilasyona karşı koruyucu olabileceği düşüncesine yol açmıştır(53).

Nintedanib

Nintedanib, fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR)-1 ve vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü (VEGFR)-2'nin ATP ile rekabet eden bir inhibitörü olarak tasarlanan küçük bir moleküldür. Her iki reseptör de anjiyogenik reseptör tirozin kinazlarıdır. Nintedanib, kanser endikasyonları için bir anti-anjiyogenik ilaç olarak tasarlanmıştır. Nintedanib aynı zamanda trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGFR)- α ve β 'nin bir inhibitörü olduğu için, İPF için potansiyel bir tedavi olarak denenmiştir. Nintedanib, FVC'deki yıllık azalma hızını azaltarak İPF hastalarında hastalık ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir(54). Plasebo ile karşılaştırıldığında, nintedanib 150 mg dozu günde iki kez uygulandığında FVC'deki yıllık azalma hızında azalma, daha az akut

alevenmeler ile ilişkilendirilmiştir(55). Nintedanib ve pirfenidon arasındaki ölüm oranlarının endirekt karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ortaya konmuştur (56).

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 (12).

İshal nintedanib kullanan hastalarda görülen en sık yan etkidir. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde görülür (57). Bunun yanında bulantı- kusma, karaciğer enzimlerinde yükselme görülen diğer yaygın yan etkilerdir (58). Nintedanib plaseboya kıyasla myokard enfarktüsü riskini çok az artırmaktadır, fakat ciddi kardiyak yan etki açısından anlamlı fark bulunamamıştır (4). Nintedanib'in QT mesafesini uzattığına dair bir bulguya rastlanmamıştır (59). Kanama riski nintedanib kullanan hastalarda bir miktar artmıştır. En fazla görülen şekli ciddi olmayan epistaksistir (60). Hipertansiyon nintedanib alan hastalarda az bir oranda daha fazla görülmüştür. Bu yüzden nintedanib kullanan hastalarda rutin kan basıncı takibi yapılması önerilmiştir (61). Nintedanib alan İPF hastalarında warfarin tedavisini inceleyen bir çalışmada, artan mortalite oranı, çalışmanın erken sonlandırılmasına neden olmuştur, bu yüzden antikoagülan tedavi için kar-zarar oranı göz önüne alınarak değerlendirme yapılmalıdır (62). Özellikle abdominal cerrahi gibi major cerrahilerde nintedanib tedavisi cerrahiden 2-3 gün önce kesilmelidir. Cerrahi sonrası gastrointestinal yan etkiler göz önüne alınarak oral alımı takiben başlanmalıdır (4).

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. (60,63,64)

Nintedanib tedavisine pirfenidon eklenmesi gastrointestinal yan etkilerin daha fazla görülmesine neden olmuştur. Ancak FVC'deki düşüşü azaltmıştır ve akciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkide bulunmuştur. (65)

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. MATERİYAL

Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2023/282 numaralı onayı ile prospektif tek merkezli bir çalışma olarak yapılmıştır.

Bu tez çalışmasına; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı İnterstisyel Akciğer Hastalığı Polikliniğinde daha önceden tanı almış 35 İPF hastası dahil edilmiştir. İPF tanısına sahip olup çalışmaya dahil edilen hastalar kendi içlerinde 3 gruba ayrılmıştır; Pirfenidon kullanan 12 hasta Grup 1, Nintedanib kullanan 12 hasta Grup 2 ve antifibrotik tedavi kullanmayan- aritmiye yol açabilecek başka ilaç kullanma öyküsü olmayan 11 hasta Grup 3 olmak üzere üç grup olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında aritmi gelişimi yönünden fark olup olmadığı 48-72 saatlik Holter EKG ile ortaya konmuştur.

Dahil Edilme Kriterleri

Her 3 Grup için

- Radyolojik ve/veya patolojik olarak İPF tanısına sahip olması, Çalışmaya dahil edilmeden en az üç ay önce tanıyı almış olması, tedavi protokolünün belirlenmiş olması

- Pulmoner Fibroze neden olabilecek başka bir hastalığa sahip olmaması(Bağ dokusu hastalığı, İlaç yan etkisi, Kemoterapi, Radyoterapi, hipersensivite pnömonisi, Sarkoidoz vs.)
- Çalışma grubu için en az üç Aydır antifibrotik tedavi alıyor olması,
- Çalışma için onam vermesi

Dışlama Kriterleri

Her 3 Grup için;

- Radyolojik ve/veya patolojik olarak İPF tanısı almasına rağmen; bilinen kardiyovasküler hastalık, bilinen aritmi varlığı, bilinen anti-aritmik ilaç kullanım öyküsü varlığı,
- SpO₂<88 olması,
- Bilinen Diabetes Mellitus varlığı, GFR<15 olması.

3.2. METOD

İPF tanısı olan 140 hasta taranmıştır. Bu hastalardan çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan 35 hasta alınmıştır. Hastalara çalışma protokolü ayrıntılı anlatılmış, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzalatılmıştır. Hastalara 48-72 saat süreliğine Holter Elektrokardiyografi (Holter EKG) cihazı bağlanmıştır. Çıkan sonuçlar çalışma olgularını bilmeyen kardiyologlar tarafından aritmi varlığı açısından değerlendirilmiştir. Hastalara ait yaş, cinsiyet, kullandığı ilaç, hastalık süresi, FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, DLCO gibi rutin tetkikleri kayıt altına alınmıştır. Bu değerler her üç grup için istatistiksel olarak incelenmiştir.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

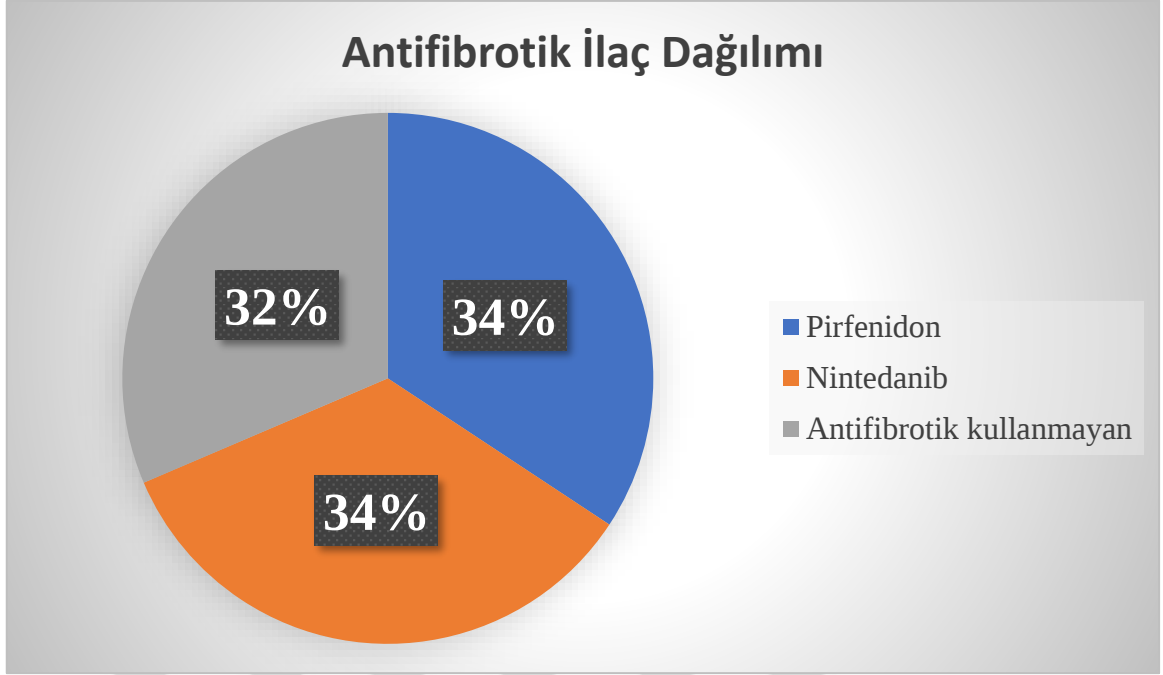
Verilerin analizi SPSS 24.0 ile yapılmış ve sonuçlar %95 güven düzeyinde değerlendirilmiştir. Çalışmada grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Test sonucunda p değerinin 0,05'den küçük bulunması durumunda karşılaştırılan gruplar arasında değişken açısından anlamlı fark olduğu yorumu yapılmıştır. Tablolarda sayısal değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistik olarak minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri verilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmamızda, toplam 35 İdiyopatik pulmoner fibrozis hastası incelenmiştir. Bu hastaların ilaç kullanımı açısından dağılımı üç grupta değerlendirilmiştir. İlk grup, pirfenidon kullanan 12 hasta (%34,3) ile temsil edilmiştir. İkinci grup, nintedanib kullanan 12 hasta (%34,3) ile temsil edilirken, üçüncü grup ilaç kullanmayan 11 hastadan (%31,4) oluşmaktadır. Bu dağılım, araştırmada incelenen hasta grubunun antifibrotik ilaç kullanımının neredeyse eşit bir şekilde pirfenidon ve nintedanib kullananlar ile ilaç kullanmayanlar arasında bölündüğünü göstermektedir. (Tablo 3)

Tablo 3. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Hastalarında Kullanılan Antifibrotik İlaçların Dağılımı

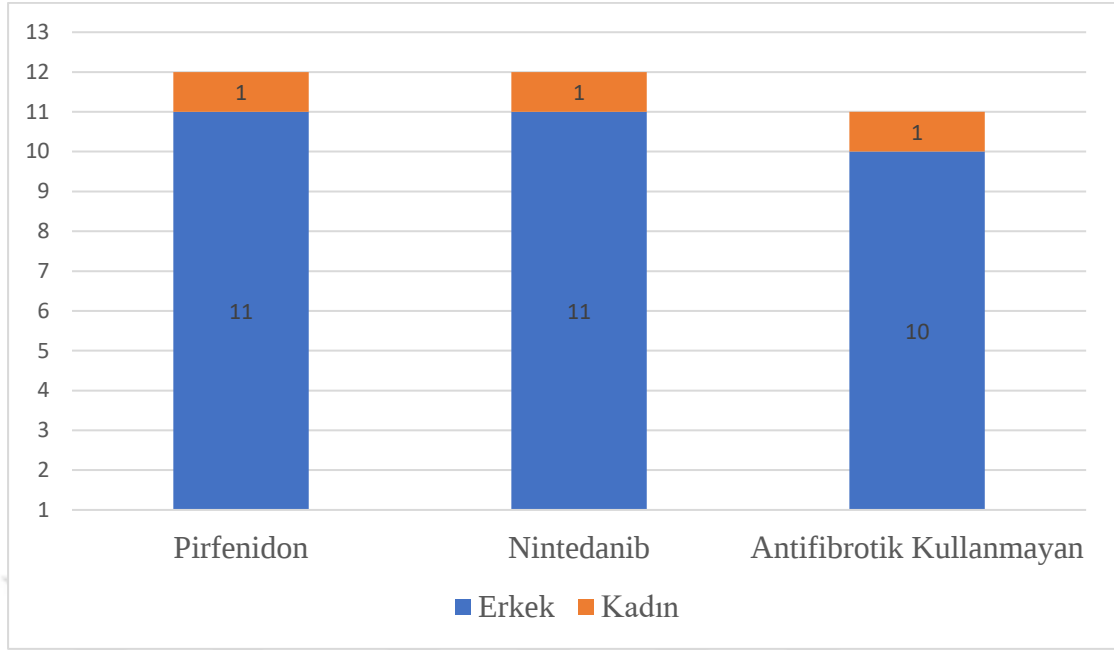
		n	%
Kullandığı ilaç	Pirfenidon	12	34,3
	Nintedanib	12	34,3
	İlaçsız	11	31,4
	Toplam	35	100,0



Şekil 6. Pirfenidon kullanan, Nintedanib kullanan ve ilaç kullanmayan hastaların dağılımını inceleyen grafik

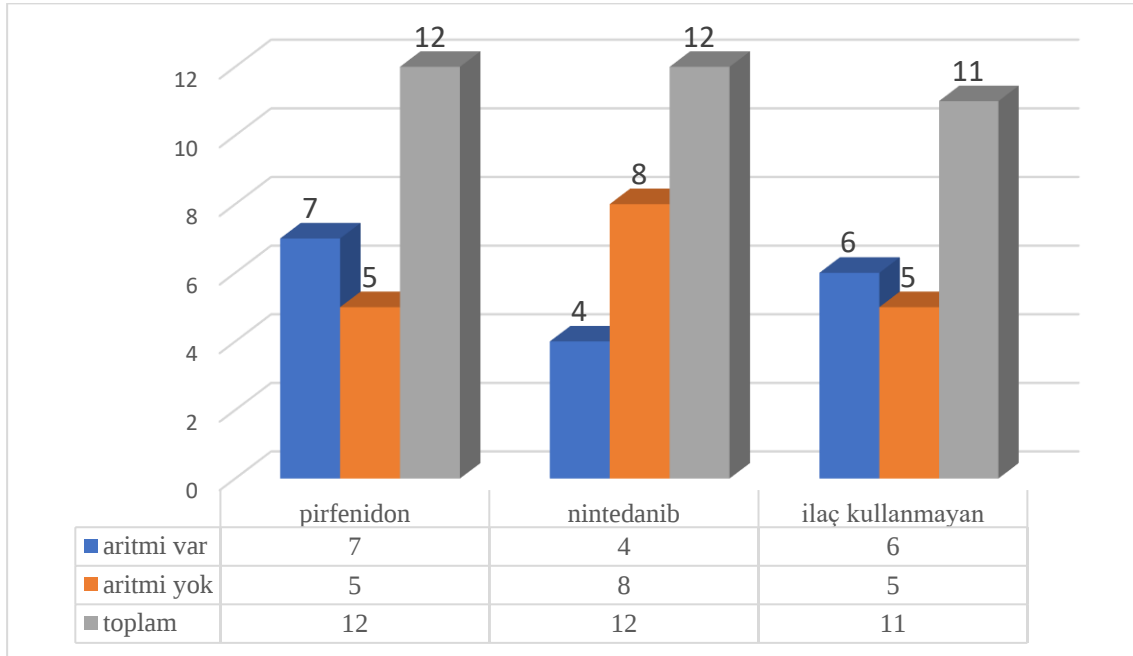
Tablo 4. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Hastalarında Antifibrotik İlaç Kullanımına Göre Cinsiyet, Aritmi Durumu ve Aritmi Türü Dağılımı

		Kullandığı ilaç					
		Pirfenidon		Nintedanib		İlaçsız	
		n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	11	91,7	11	91,7	10	90,9
	Kadın	1	8,3	1	8,3	1	9,1
Aritmi	Var	7	58,3	4	33,3	6	54,5
	Yok	5	41,7	8	66,7	5	45,5
Aritmi Türü	ventriküler ekstra sistol(VES)	4	33,3	3	25,0	5	45,5
	atrial ekstrasistol(AES)	2	16,7	0	0,0	1	9,1
	dar qrs'li taşikardi	0	0,0	1	8,3	0	0,0
	paroksizmal AF	1	8,3	0	0,0	0	0,0



Şekil 7. Pirfenidon- Nintedanib kullanan ve ilaç kullanmayan hastaların cinsiyet dağılımını içeren grafik.

Çalışmamızda, cinsiyet dağılımı ilaç kullanan ve ilaç kullanmayan gruplar arasında benzerlik göstermektedir. Her üç grupta da erkek hastaların oranı %90'ın üzerindedir. (Şekil 7)

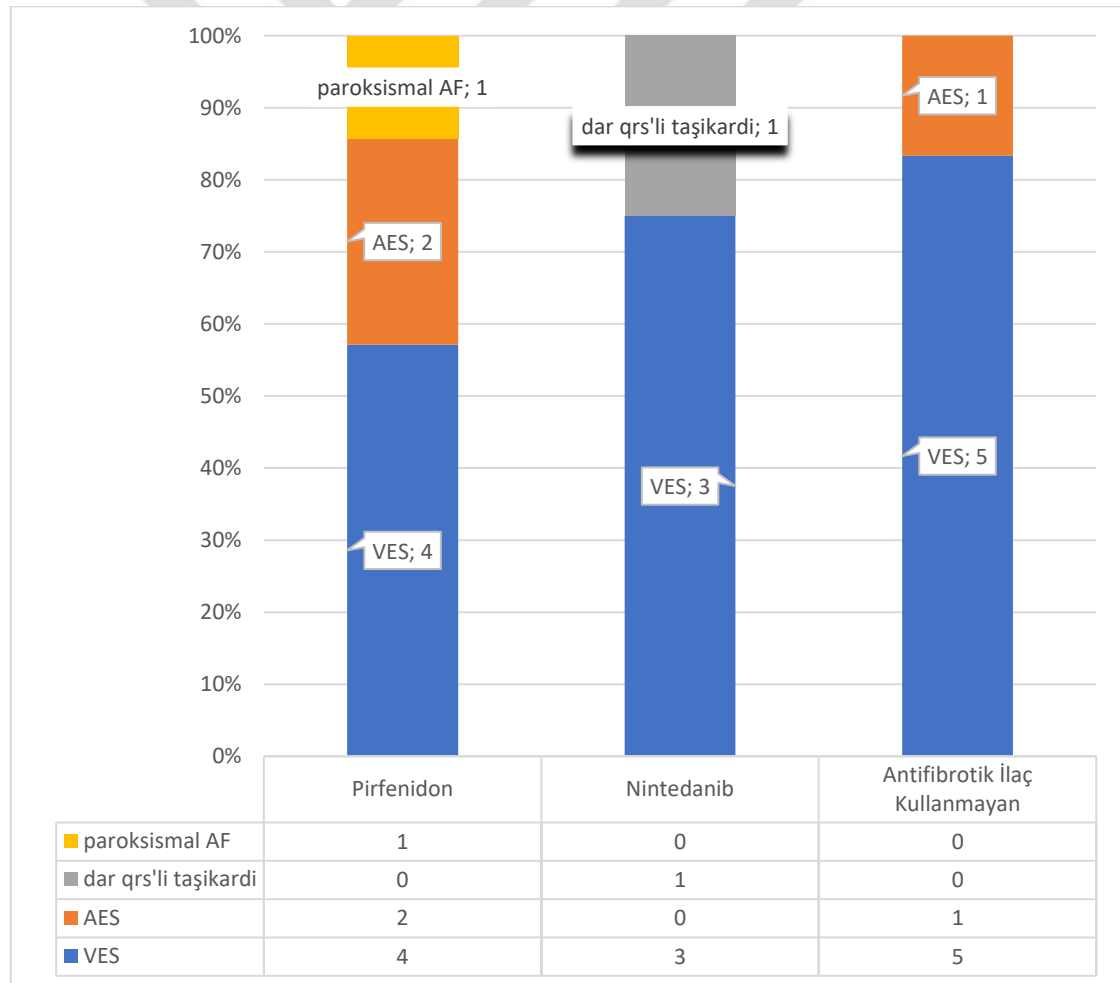


Şekil 8. Pirfenidon- Nintedanib kullanan ve ilaç kullanmayan hastaların aritmî durumunu içeren grafik.

Pirfenidon kullanan grupta aritmi varlığı %58,3 ile en yüksektir. Buna karşılık, nintedanib kullanan grupta aritmi varlığı daha düşük (%33,3) görülmüştür. İlaç kullanmayan grupta ise aritmi oranı %54,5'tir. (Şekil 8.)

İlaç ile aritmi varlığı arasındaki ilişkinin test edilmesi için Ki-Kare İlişki testi yapılmıştır. Ki-kare testi sonuçlarına göre, pirfenidon, nintedanib kullanan ve ilaç kullanmayan hastalar arasında aritmi varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p değeri = 0.421). Pirfenidon kullanan hasta grubunda daha fazla sayıda aritmi görülmesine rağmen, üç grup arasında aritmi varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Pirfenidon-nintedanib kullanan ve ilaç kullanmayan hastaların aritmi türü dağılımının grafiksel değerlendirilmesi Şekil 9'da verilmiştir.



Şekil 9. Pirfenidon kullanan, Nintedanib kullanan ve ilaç kullanmayan hastaların aritmi türü dağılımını içeren grafik.

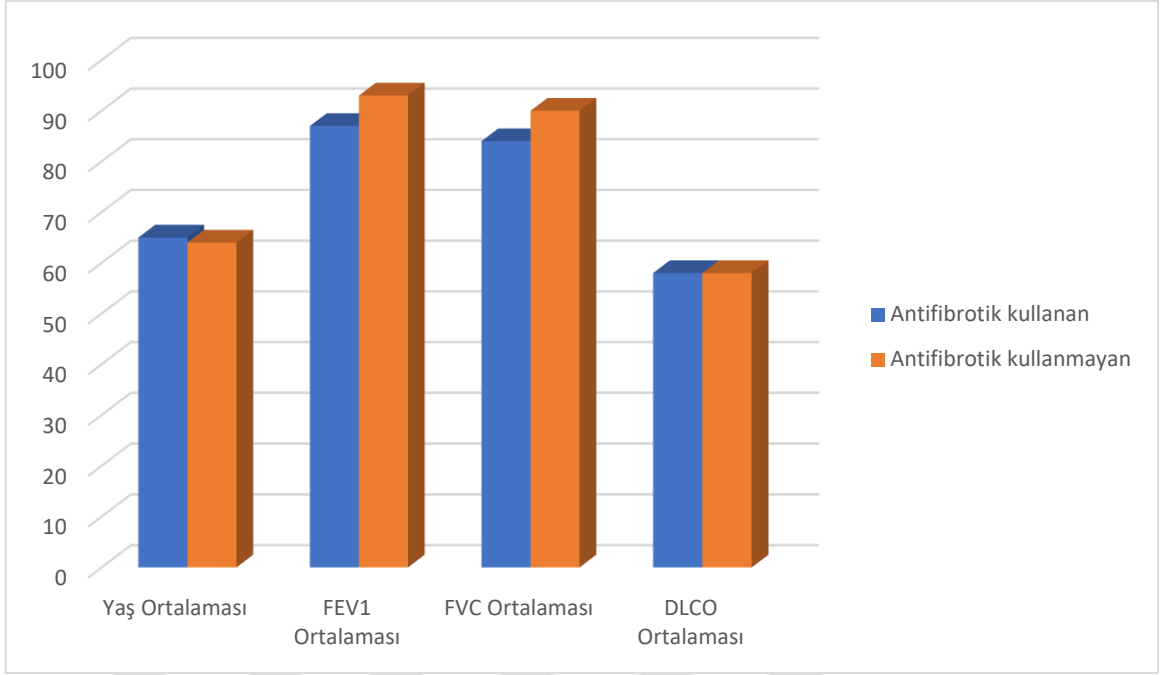
Pirfenidon kullananlar arasında ventriküler ekstra sistol (VES) oranı %33,3 iken, nintedanib kullananlarda bu oran %25'tir. İlaç kullanmayanlarda ise VES oranı %45,5'e yükselmektedir. Ayrıca, atrial ekstrasistol (AES) sadece pirfenidon kullananlar (%16,7) ve ilaç kullanmayanlarda (%9,1) görülmüştür. Nintedanib kullananlarda AES görülmemiştir. Antifibrotik ilaç kullananlarda paroksizmal AF, dar QRS'li taşikardi, AES, VES olmak üzere dört aritmi tipi görülmüştür. (Şekil 9)

Tablo 5. Antifibrotik İlaç Kullanım Durumuna Göre Hastaların Yaş, Hastalık Süresi ve Solunum Fonksiyon Testleri Sonuçları

	İlaç kullanım durumu										p değeri
	Antifibrotik kullanıyor(n=24)					Antifibrotik kullanmıyor(n=11)					
	Min	Maks	X	ss	M	Min	Maks	X	ss	M	
yaş	46	80	65,25	7,39	65,50	49	75	63,82	7,01	66,00	0,617
hastalık süresi (ay)	4	36	16,75	10,29	14,00	3	9	4,73	1,68	4,00	<0,001
fev1%	33	128	87,04	23,29	89,00	63	124	92,82	16,26	97,00	0,302
fvc%	38	128	83,92	24,13	83,00	59	116	89,82	17,54	95,00	0,320
fev1/fvc	72	93	81,83	6,70	82,00	76	91	82,73	4,31	84,00	0,655
dlco%	30	94	58,25	17,65	59,00	31	98	58,09	20,83	57,00	0,762

Min: Minimum, **Maks:** Maksimum **X:** Ortalama **ss:** Standart Sapma **M:** Medyan

Antifibrotik kullanan 24 hasta, antifibrotik kullanmayan 11 hastanın yaş ortalaması, FEV1, FVC ve DLCO ortalamaları Şekil 10'da verilmiştir.



Şekil 10. Antifibrotik ilaç Kullanan ve kullanmayan hastaların yaş, FEV1, FVC ve DLCO ortalamalarını gösteren grafik

İlaç Kullananlar hastalarda yaş ortalaması 65,25 (standart sapma 7,39), medyanı 65,50; İlaç Kullanmayanlarda yaş ortalaması 63,82 (standart sapma 7,01), medyanı 66,00'dır. Analiz sonuçlarına göre İlaç kullanan ve kullanmayan gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0,617$). Her iki grup arasında yaş dağılımı benzer olarak bulunmuştur.

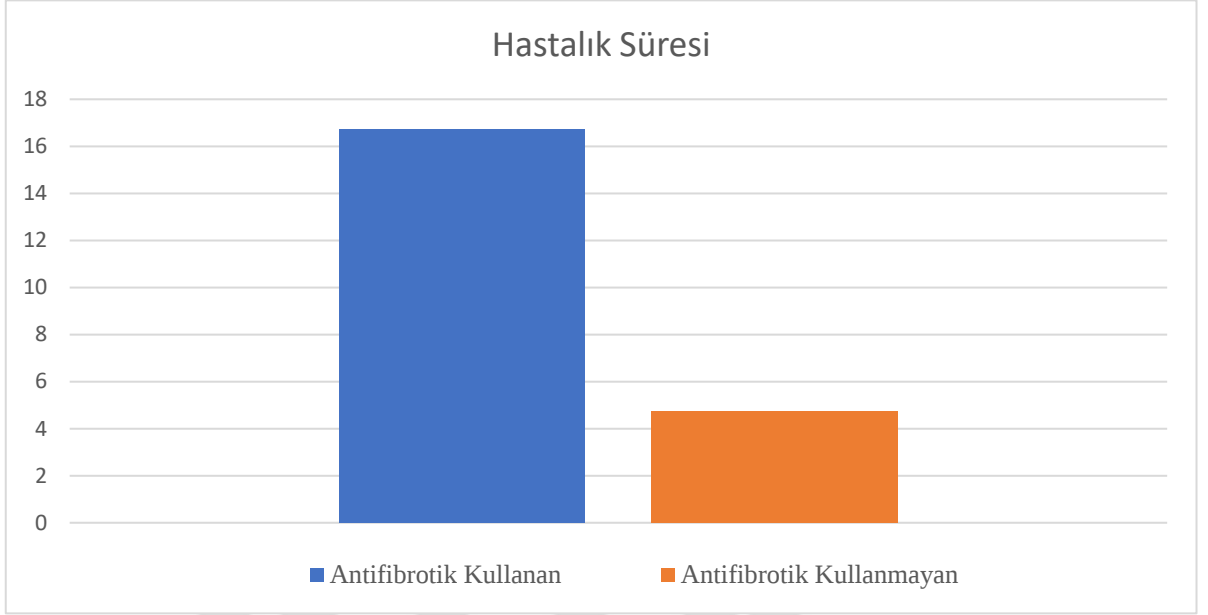
FEV1% değerlerinde İlaç kullanan ve kullanmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ($p=0,302$).

FVC% değerlerinde İlaç kullanan ve kullanmayan gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0,320$).

FEV1/FVC oranları açısından İlaç kullanan ve kullanmayan gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur ($p=0,655$) (Tablo 5).

DLCO% değerleri açısından İlaç kullanan ve kullanmayan gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0,762$).

Antifibrotik kullanan ve antifibrotik kullanmayan hastaların hastalık süresi ortalamaları Şekil 11’de verilmiştir.



Şekil 11. Antifibrotik ilaç kullanan ve kullanmayan hastaların hastalık süresini gösteren grafik

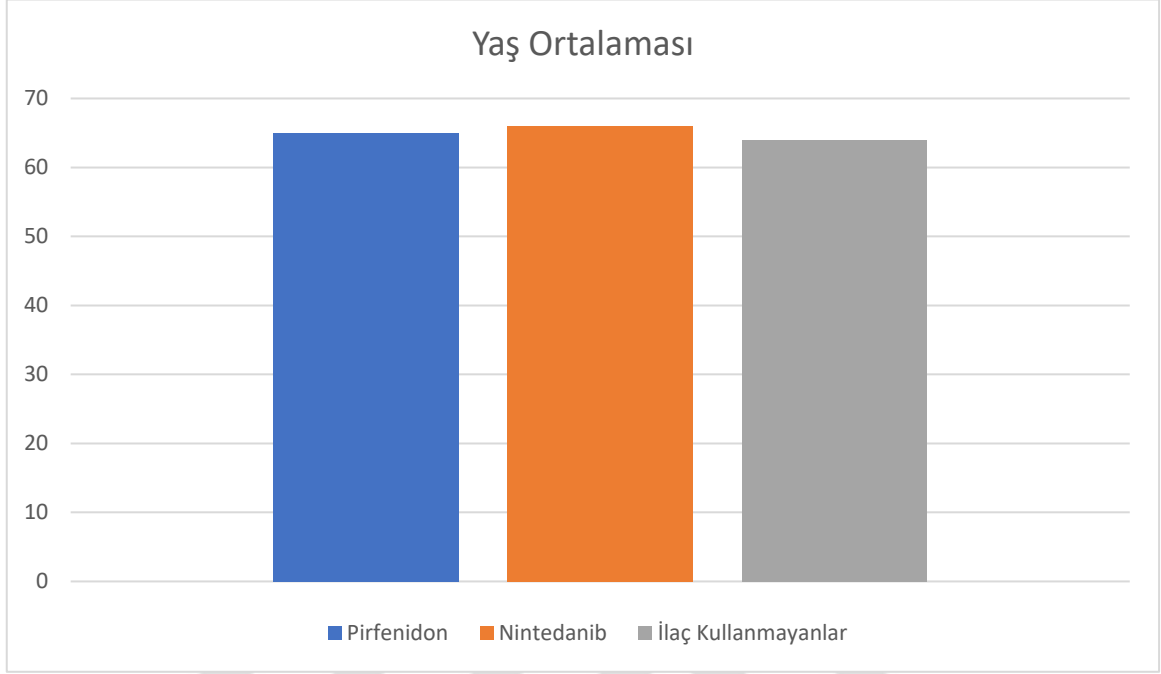
Antifibrotik ilaç kullanan grubun hastalık süresi 16,75(standart sapma= 10,29) ay iken ilaç kullanmayan grubun hastalık süresi 4,74(standart sapma= 1,68) aydır. İlaç kullanan grup, hastalık süresi açısından ilaç kullanmayan gruba göre anlamlı derecede daha uzun bir hastalık süresine sahiptir ($p<0,001$).

Tablo 6. Kullanılan İlaça Göre Hastaların Yaş, Hastalık Süresi ve Solunum Fonksiyon Testleri Sonuçları

	kullandığı ilaç															Pirfenidon ile Nintedanib Karşılaştırmasına İlişkin p değeri	Pirfenidon ile İlaçsız Karşılaştırmasına İlişkin p değeri	Nintedanib ile İlaçsız Karşılaştırmasına İlişkin p değeri
	Pirfenidon					Nintedanib					İlaçsız							
	Min	Maks	X	ss	M	Min	Maks	X	ss	M	Min	Maks	X	ss	M			
yaş	46	80	64,83	9,06	66	55	72	65,67	5,61	66	49	75	63,82	7,01	66	0,931	0,710	0,618
hastalık süresi (ay)	4	32	17,67	9,98	20	4	36	15,83	10,95	12	3	9	4,73	1,68	4	0,750	0,002	0,001
fev1%	33	110	76,58	24,06	83	70	128	97,50	17,79	92	63	124	92,82	16,26	97	0,046	0,060	0,926
fvc%	38	112	74,50	23,73	79	63	128	93,33	21,46	88	59	116	89,82	17,54	95	0,106	0,074	0,951
fev1/fvc	72	93	80,92	6,86	80	72	93	82,75	6,72	83	76	91	82,73	4,31	84	0,506	0,457	0,975
dlco%	30	85	54,33	20,54	56	47	94	62,17	14,01	60	31	98	58,09	20,83	57	0,402	0,666	0,340

Min: Minimum, **Maks:** Maksimum **X:** Ortalama **ss:** Standart Sapma **M:** Medyan

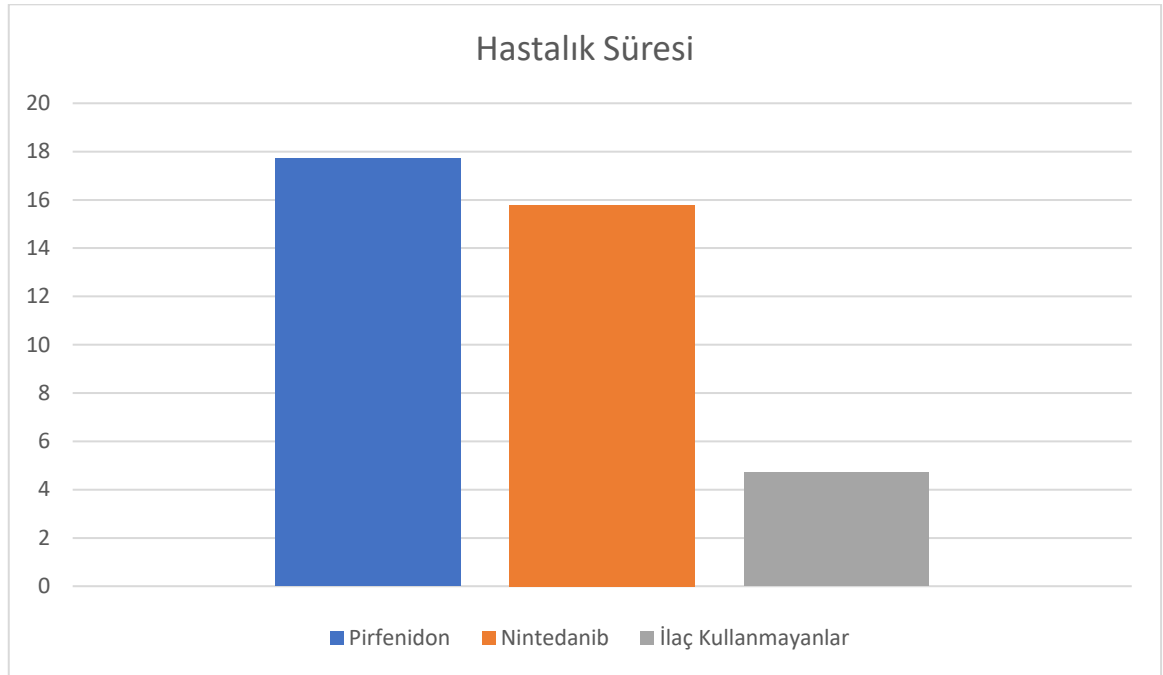
Pirfenidon, nintedanib kullanan ya da antifibrotik ilaç kullanmayan hastaların yaş ortalamasını gösteren grafik Şekil 12’de verilmiştir.



Şekil 12. Pirfenidon kullanan, nintedanib kullanan ve ilaç kullanmayan hastaların yaş ortalamasını gösteren grafik

Pirfenidon kullananların yaş ortalaması 64,83(standart sapma=9,06), nintedanib kullananların yaş ortalaması 65,67(standart sapma=5,61), antifibrotik ilaç kullanmayanların yaş ortalaması 63,82(standart sapma=7,01)’dir. Üç grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$)

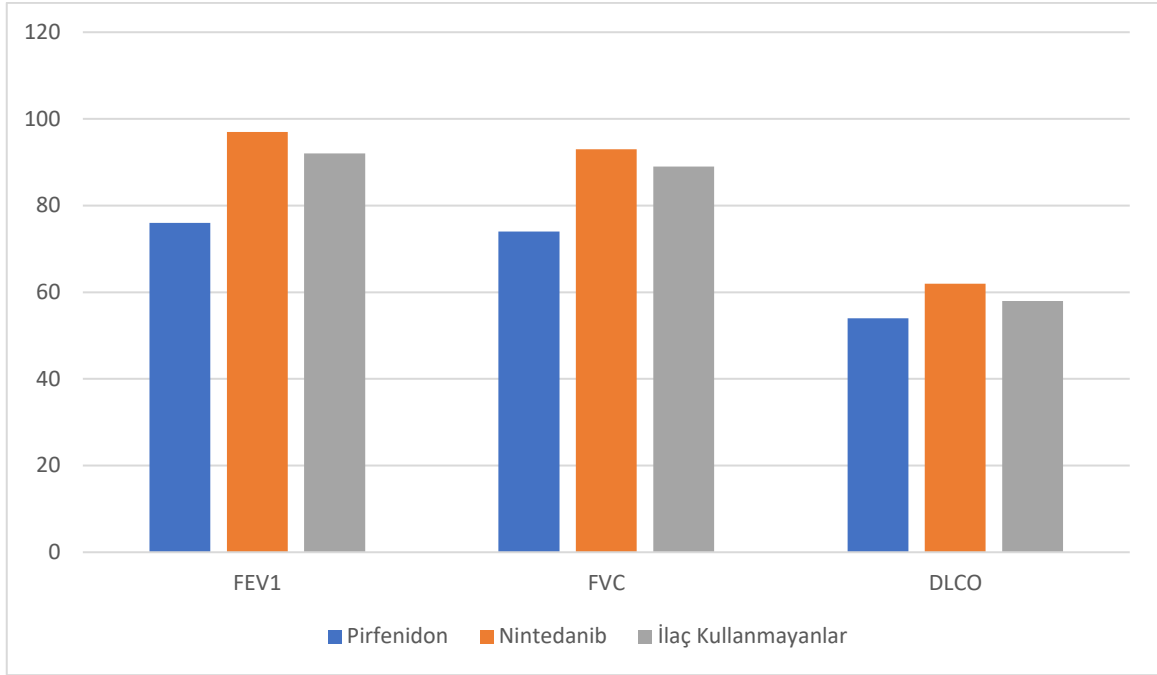
Pirfenidon, nintedanib kullanan ya da antifibrotik ilaç kullanmayan hastaların hastalık süresini gösteren grafik Şekil 13'te verilmiştir.



Şekil 13. Pirfenidon kullanan, nintedanib kullanan ve ilaç kullanmayan hastaların hastalık süresi ortalamalarını gösteren grafik

Pirfenidon kullanan grubun hastalık süresi ortalaması 17,67(standart sapma=9,98) ay, nintedanib kullanan grubun hastalık süresi ortalaması 15,83(standart sapma=10,95) ay, antifibrotik ilaç kullanmayanların hastalık süresi ortalaması 4,73(standart sapma=1,68) ay olarak bulunmuştur. Pirfenidon ve Nintedanib kullananlar arasında hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ancak, Pirfenidon ve Nintedanib kullananlar ile ilaç kullanmayanlar arasında hastalık süresi açısından anlamlı farklar bulunmaktadır ($p<0.05$).

Pirfenidon, nintedanib kullanan ya da antifibrotik ilaç kullanmayan hastaların FEV1, FVC ve DLCO ortalamalarını gösteren grafik Şekil 14'te verilmiştir.



Şekil 14. Pirfenidon kullanan, nintedanib kullanan ve ilaç kullanmayan hastaların FEV1, FVC ve DLCO ortalamaları grafiği

FEV1% ortalamaları, pirfenidon grubu için 76,58(standart sapma=24,06), nintedanib grubu için 97,5(standart sapma=17,79), ilaçsız grup için 92,82(standart sapma=16,26) bulunmuştur. Pirfenidon kullananların FEV1% değerleri, Nintedanib kullananlara ve ilaç kullanmayanlara göre anlamlı derecede düşüktür ($p<0,05$).

FVC% ortalamaları, pirfenidon grubu için 74,5(standart sapma= 23,73) nintedanib grubu için 93,3(standart sapma= 21,46), ilaçsız grup için 89,82(standart sapma= 17,54) bulunmuştur. Üç grup arasında FVC% değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

FEV1/FVC% ortalamaları, pirfenidon grubu için 80,92(standart sapma= 6,86) nintedanib grubu için 82,75(standart sapma= 6,72), ilaçsız grup için 82,73(standart sapma=4,31) bulunmuştur. Üç grup arasında FEV1/FVC oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

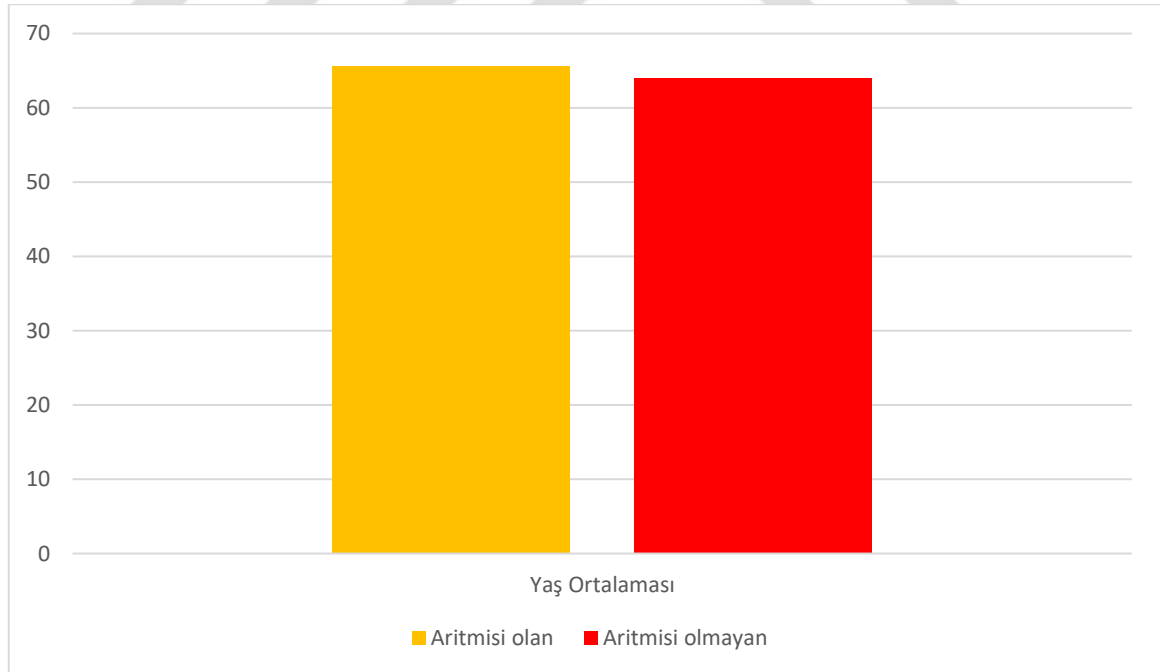
DLCO% ortalamaları, pirfenidon grubu için 54,33(standart sapma=20,54) nintedanib grubu için 62,17(standart sapma=14,01), ilaçsız grup için 58,09(standart sapma=20,83) bulunmuştur. Pirfenidon, Nintedanib ve ilaç kullanmayanlar arasında DLCO% değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 7. Aritmi Varlığına Göre Hastaların Yaş, Hastalık Süresi ve Solunum Fonksiyon Testleri Sonuçları

	aritmi											p değeri
	Var(n=17)					Yok(n=18)						
	Min	Maks	X	ss	M	Min	Maks	X	ss	M		
yaş	46	80	65,59	8,65	66,00	49	72	64,06	5,66	65,00	0,226	
hastalık süresi (ay)	3	32	15,65	11,10	16,00	4	36	10,44	8,91	7,00	0,496	
fev1%	33	121	82,88	22,94	89,00	61	128	94,50	18,42	94,50	0,181	
fvc%	38	119	77,59	22,01	77,00	57	128	93,50	19,95	94,00	0,033	
fev1/fvc	73	93	84,47	5,72	84,00	72	93	79,89	5,52	79,00	0,026	
dlco%	30	62	46,18	12,40	49,00	49	98	69,56	15,84	67,50	<0,001	

Min: Minimum, **Maks:** Maksimum **X:** Ortalama **ss:** Standart Sapma **M:** Medyan

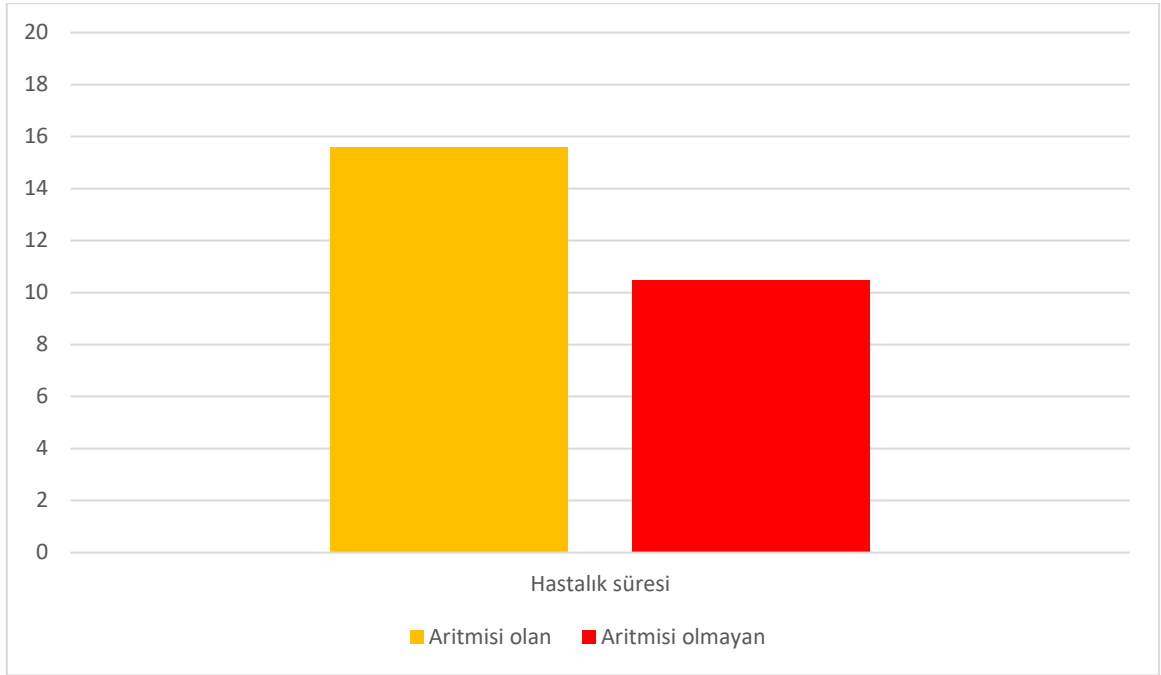
Aritmisi olan 17 hastaya ve aritmisi olmayan 18 hastaya ait yaş ortalaması grafiği şekil 15’te verilmiştir.



Şekil 15. Aritmisi olan ve aritmisi olmayan hastaların yaş ortalamalarını gösteren grafik

Aritmisi olan hastaların yaş ortalaması 65,59(standart sapma= 8,65), aritmi olmayanlarda yaş ortalaması 64,06(standart sapma=5,66) bulunmuştur. Aritmisi olan ve olmayan hastalar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

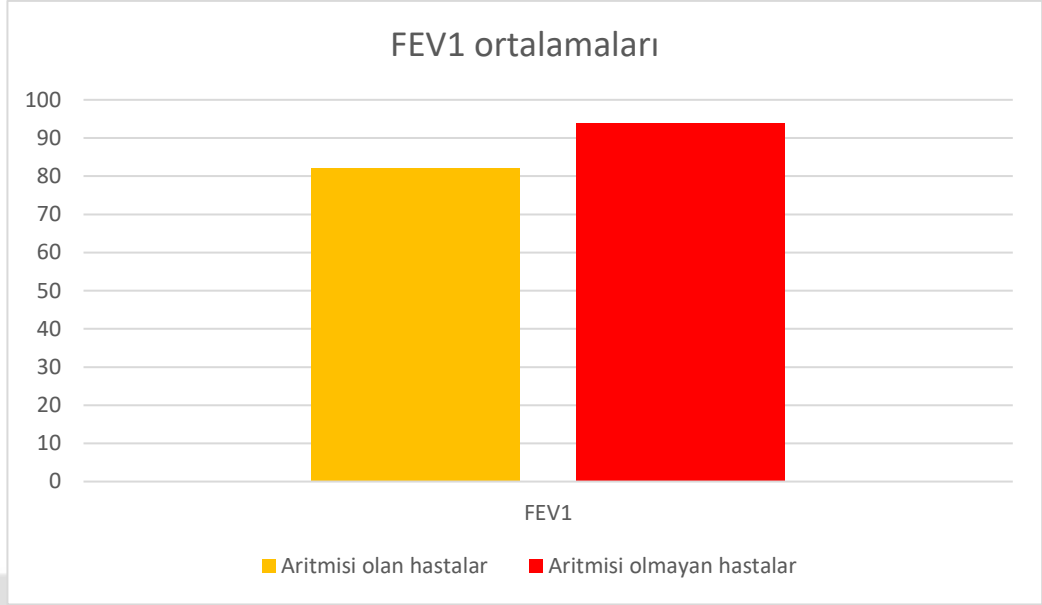
Aritmisi olan ve aritmisi olmayan hastalara ait hastalık süresi grafiği şekil 16’da verilmiştir.



Şekil 16. Aritmisi olan ve aritmisi olmayan hastaların hastalık süre ortalamalarını gösteren grafik

Aritmisi olan hastaların hastalık süresi 15,65(standart sapma=11,10), aritmisi olmayan hastaların hastalık süresi 10,44’tür(standart sapma=8,91). Aritmisi olan ve olmayan hastalar arasında hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

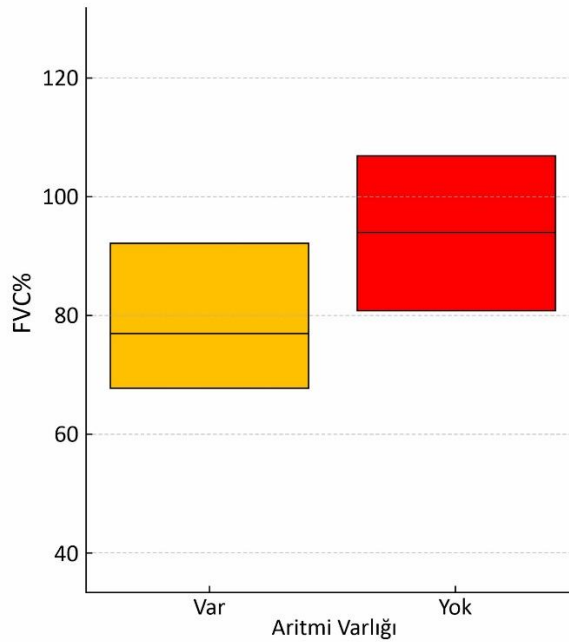
Aritmisi olan ve aritmisi olmayan hastaların FEV1% ortalamalarına ait grafik şekil 17’de verilmiştir.



Şekil 17. Aritmisi olan ve aritmisi olmayan hastaların FEV1 ortalama grafiği

Aritmisi olan hastaların FEV1% ortalaması 82,88(standart sapma=22,94), Aritmisi olmayan hastaların FEV1% ortalamaları 94,50(standart sapma=18,42) bulunmuştur. Aritmisi olan ve olmayan hastalar arasında FEV1% değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

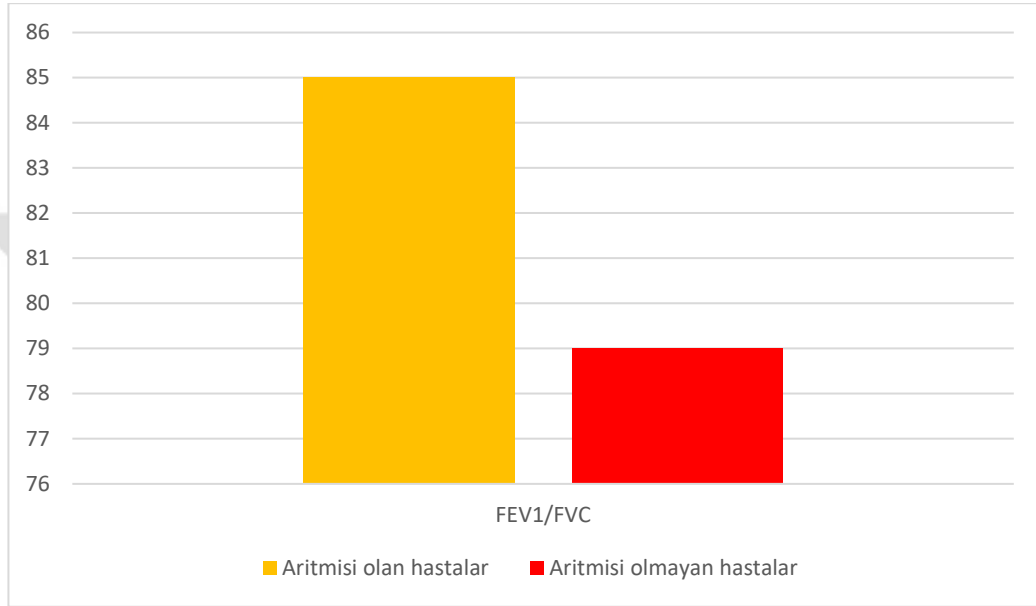
Aritmisi olan ve aritmisi olmayan hastaların FVC% ortalamalarına ait grafik şekil 18’de verilmiştir.



Şekil 18. Aritmisi olan ve aritmisi olmayan hastaların FVC değerlerini gösteren grafik

FVC % ortalamaları aritmisi olan grup için 77,59(standart sapma= 22,01), aritmisi olmayan grup için 93,50(standart sapma= 19,95) bulunmuştur. Aritmisi olan hastaların FVC% değerleri, aritmisi olmayanlara göre anlamlı derecede düşüktür ($p<0,05$).

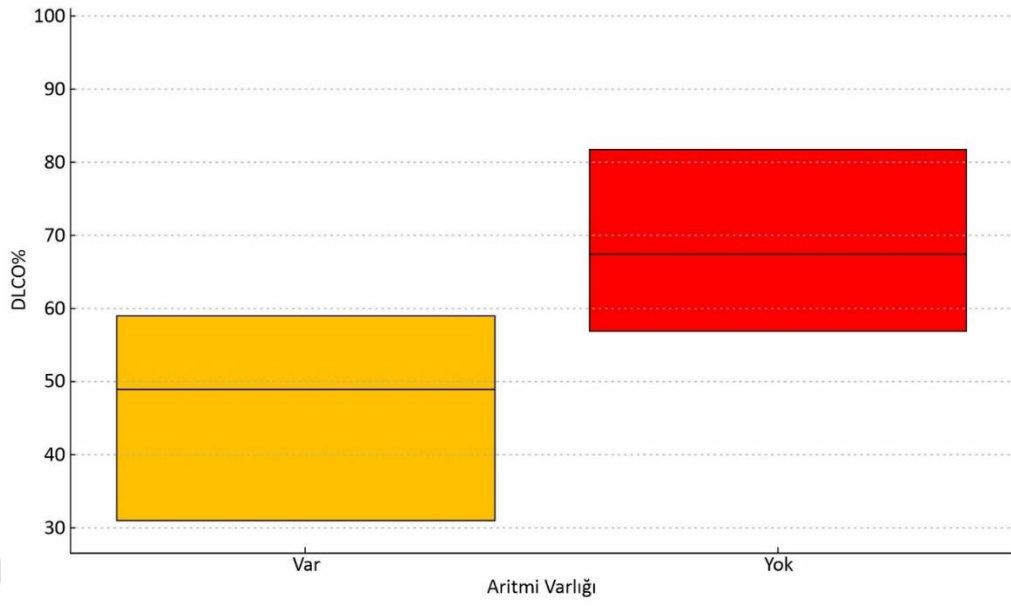
Aritmisi olan ve aritmisi olmayan hastaların FEV1/FVC% ortalamalarına ait grafik şekil 19’da verilmiştir.



Şekil 19. FEV1/FVC% ile aritmi varlığı arasındaki ilişkiyi gösteren grafik

Aritmisi olan hastalarda FEV1/FVC oranı ortalaması 84,47 (standart sapma= 5,72), aritmisi olmayanlarda FEV1/FVC oranı ortalaması 79,89 (standart sapma= 5,52) bulunmuştur. Aritmisi olan hastaların FEV1/FVC oranları, aritmi olmayanlara göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0,05$).

Aritmisi olan ve aritmisi olmayan hastaların DLCO% ortalamalarına ait grafik şekil 20’de verilmiştir.



Şekil 20. DLCO% ile aritmi varlığı arasındaki ilişkiyi gösteren grafik

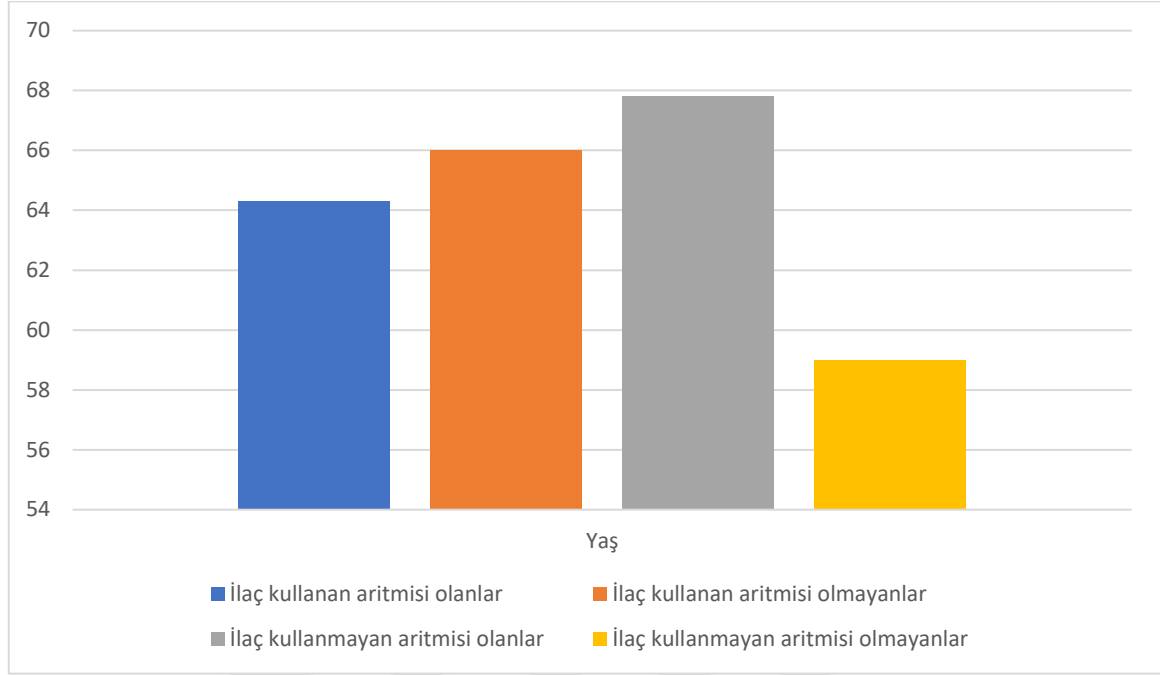
Aritmisi olan hastaların DLCO% ortalamaları 46,18(standart sapma= 12,40), aritmisi olmayan hastaların DLCO% ortalamaları 69,56'dır(standart sapma=15,84). Aritmisi olan hastaların DLCO% değerleri, aritmi olmayanlara göre anlamlı derecede düşüktür ($p<0,05$).

Tablo 8. İlaç Kullanma Durumu Ayrımında Aritmi Varlığına Göre Hastaların Yaş, Hastalık Süresi ve Solunum Fonksiyon Testleri Sonuçları

	ilaç kullanıyor										ilaç kullanmıyor										ilaç kullananlard a aritmi varlığına ilişkin p değeri	ilaç kullanmayanlard a aritmi varlığına ilişkin p değeri
	aritmi Var					aritmi Yok					aritmi Var					aritmi Yok						
	Mi n	Mak s	X	ss	M	Mi n	Mak s	X	ss	M	Mi n	Mak s	X	ss	M	Mi n	Mak s	X	ss	M		
yaş	46	80	64,36	10,41	69,00	59	72	66,00	3,58	65,00	66	75	67,83	3,60	66,00	49	66	59,00	7,31	61,00	1,000	0,013
hastalık süresi (ay)	6	32	22,18	7,99	24,00	4	36	12,15	10,00	9,00	3	4	3,67	0,52	4,00	5	9	6,00	1,73	5,00	0,013	0,005
fev1%	33	121	79,36	26,29	87,00	61	128	93,54	19,08	92,00	63	102	89,33	15,00	96,00	72	124	97,00	18,43	97,00	0,173	0,782
fvc%	38	119	73,64	23,81	76,00	57	128	92,62	21,55	92,00	59	106	84,83	17,84	90,50	69	116	95,80	17,02	98,00	0,040	0,170
fev1/fvc	73	93	84,27	6,72	84,00	72	93	79,77	6,19	78,00	80	91	84,83	3,76	84,00	76	84	80,20	3,77	80,00	0,110	0,111
dlco%	30	61	46,82	13,52	53,00	49	94	67,92	14,95	68,00	31	62	45,00	11,12	46,50	57	98	73,80	19,10	67,00	0,006	0,017

Min: Minimum, **Maks:** Maksimum **X:** Ortalama **ss:** Standart Sapma **M:** Medyan

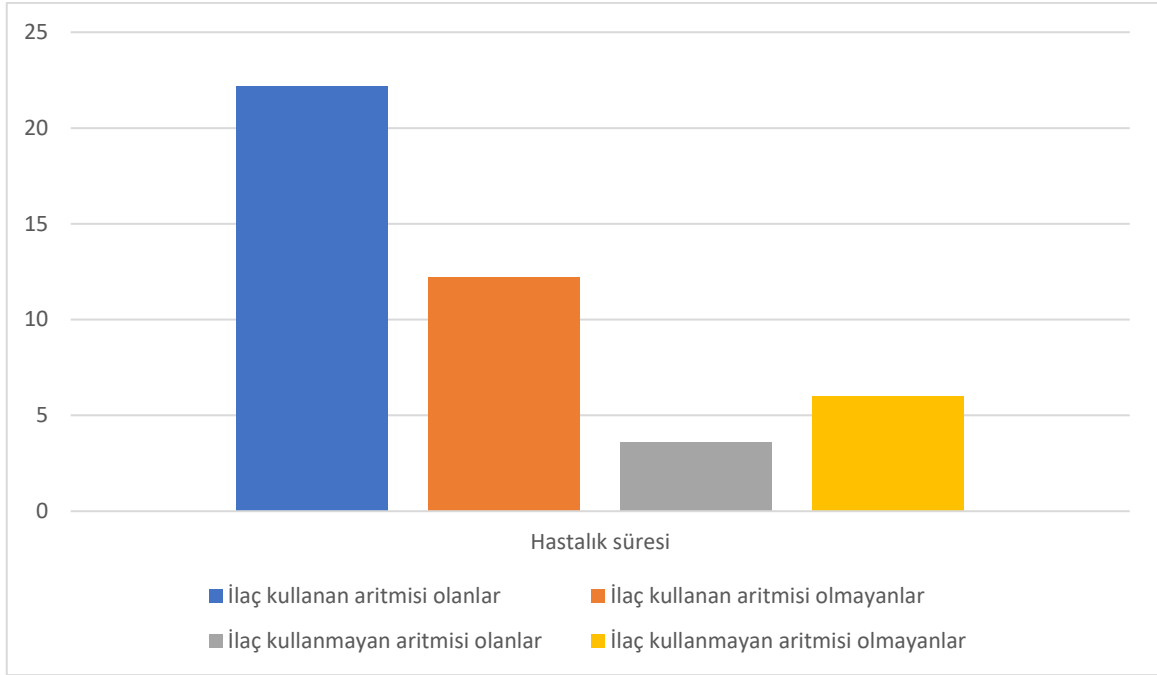
İlaç kullanan aritmisi olan ve olmayan; ilaç kullanmayan aritmisi olan ve olmayan hastaların yaş ortalamasını gösteren grafik şekil 21’de verilmiştir.



Şekil 21. İlaç kullanan aritmisi olan/olmayan ve ilaç kullanmayan aritmisi olan/olmayan hastaların yaş ortalamasını gösteren grafik

İlaç kullanan; aritmisi olan hastalarda yaş ortalaması 64,36 (standart sapma= 10,41), aritmisi olmayanlarda yaş ortalaması 66,00 (standart sapma= 3,58) bulunmuştur. İlaç kullanmayan; aritmisi olan hastalarda yaş ortalaması 67,83 (standart sapma 3,60), aritmisi olmayanlarda yaş ortalaması 59,00 (standart sapma 7,31) bulunmuştur. İlaç kullananlarda aritmi varlığı ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ancak, ilaç kullanmayanlarda aritmisi olan hastaların yaşları, aritmisi olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,05$).

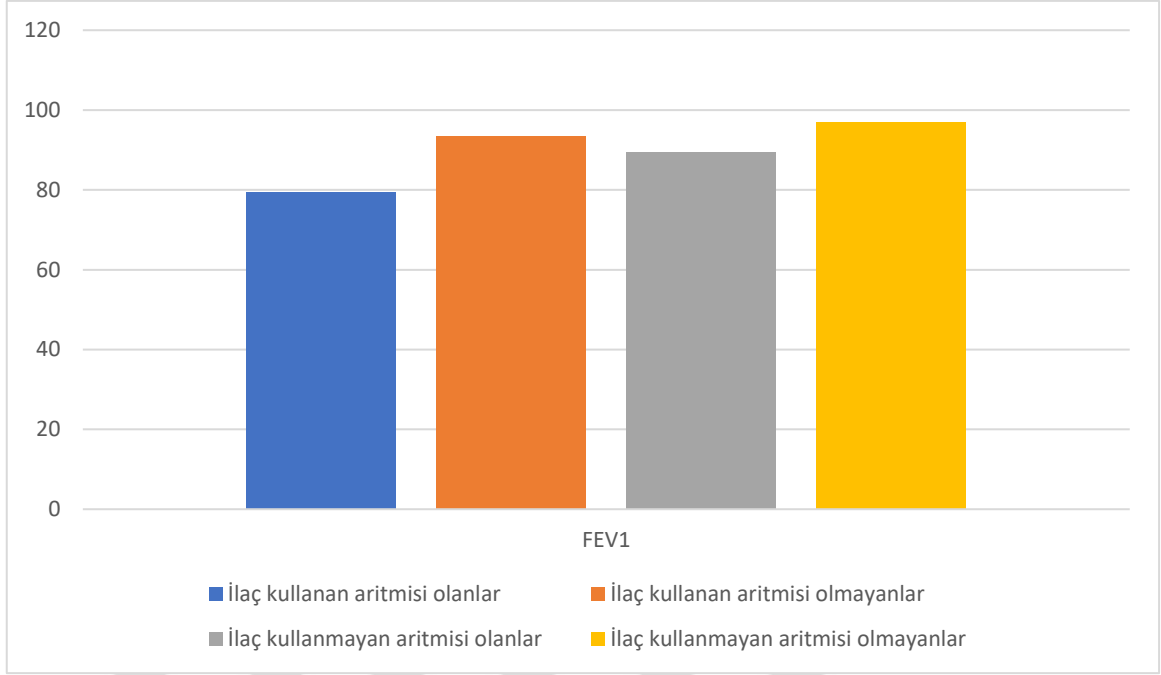
İlaç kullanan aritmisi olan ve olmayan; ilaç kullanmayan aritmisi olan ve olmayan hastaların hastalık süresini gösteren grafik şekil 22’de verilmiştir.



Şekil 22. İlaç kullanan aritmisi olan/olmayan ve ilaç kullanmayan aritmisi olan/olmayan hastaların hastalık süresini gösteren grafik

İlaç kullananlarda; aritmisi olan hastaların hastalık süresi ortalaması 22,18 ay (standart sapma= 7,99), aritmisi olmayanlarda hastalık süresi ortalaması 12,15 ay (standart sapma= 10,00) bulunmuştur. İlaç kullanmayanlarda; aritmisi olan hastaların hastalık süresi ortalaması 3,67 ay (standart sapma= 0,52), aritmi olmayanlarda hastalık süresi ortalaması 6,00 ay (standart sapma 1,73) bulunmuştur. İlaç kullananlarda, aritmisi olan hastaların hastalık süresi, aritmisi olmayanlara göre anlamlı derecede daha uzundur ($p<0,05$). İlaç kullanmayan hasta grubunda ise aritmisi olan hastaların hastalık süresi, aritmisi olmayan hasta grubuna göre anlamlı derecede kısadır ($p<0,05$). Yani ilaç kullanmayan hastalarda hastalık süresi uzunluğu ile aritmi arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir.

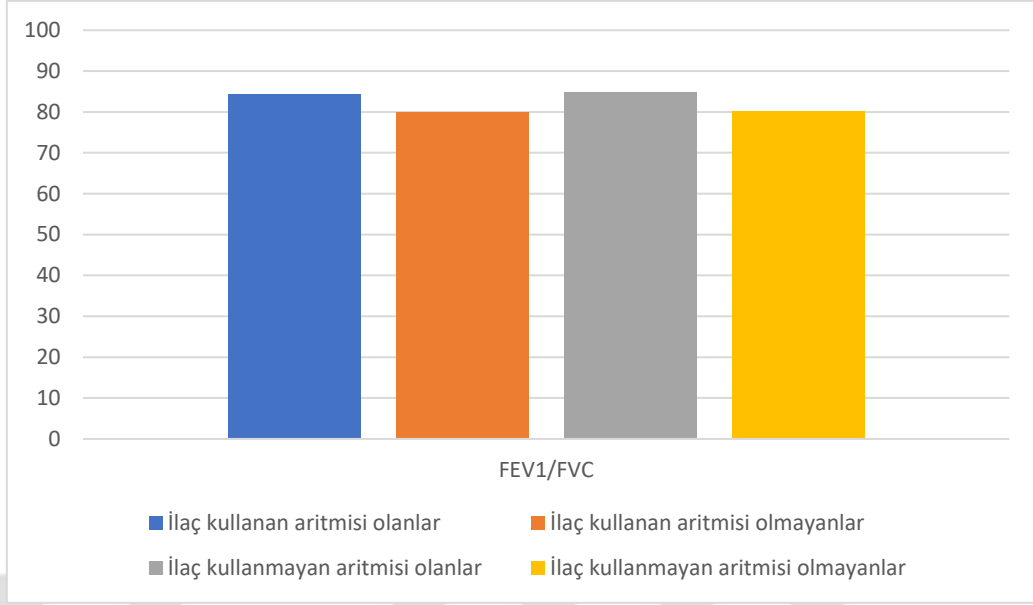
İlaç kullanan aritmisi olan ve olmayan; ilaç kullanmayan aritmisi olan ve olmayan hastaların FEV1% değerlerini gösteren grafik şekil 23'te verilmiştir.



Şekil 23. İlaç kullanan aritmisi olan/olmayan ve ilaç kullanmayan aritmisi olan/olmayan hastaların FEV1% ortalamalarını gösteren grafik

İlaç kullanan hastalarda; aritmisi olanların FEV1% ortalaması 79,36 (standart sapma= 26,29), aritmisi olmayanların FEV1% ortalaması 93,54 (standart sapma= 19,08) bulunmuştur. İlaç kullanmayan hastalarda; aritmisi olanların FEV1% ortalaması 89,33 (standart sapma= 15,00), aritmisi olmayanların FEV1% ortalaması 97,00 (standart sapma= 18,43) bulunmuştur. Aritmi varlığı ve FEV1% arasında hem ilaç kullananlarda hem de ilaç kullanmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

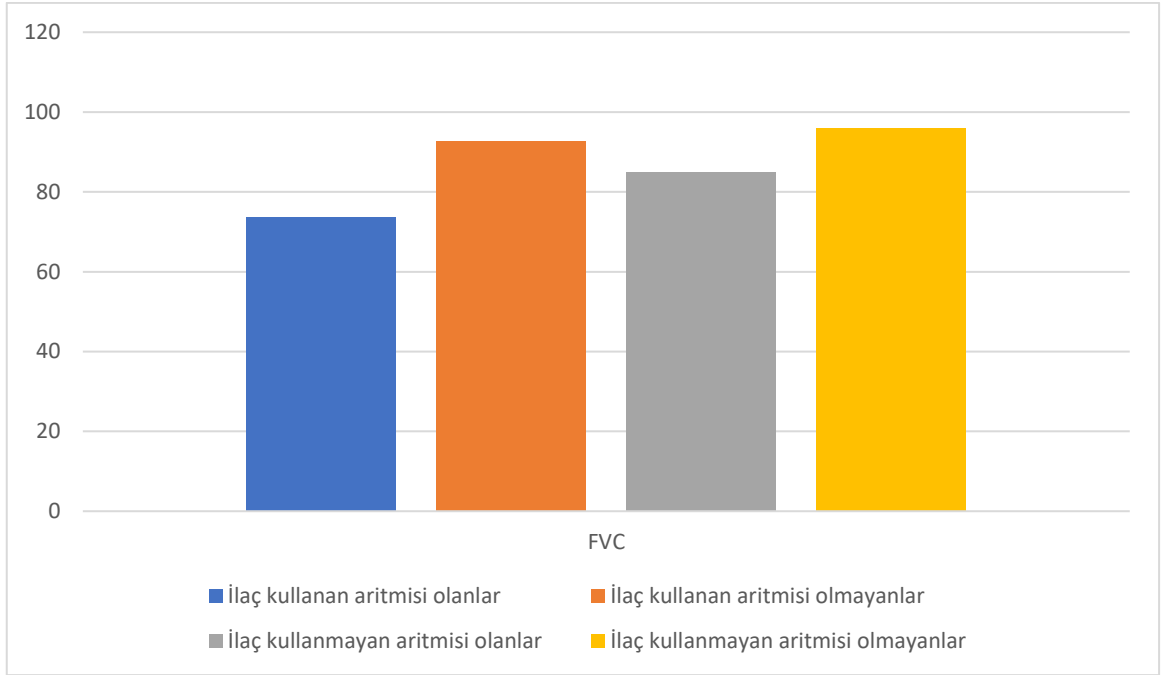
İlaç kullanan aritmisi olan ve olmayan; ilaç kullanmayan aritmisi olan ve olmayan hastaların FEV1/FVC% değerlerini gösteren grafik şekil 24'te verilmiştir.



Şekil 24. İlaç kullanan aritmisi olan/olmayan ve ilaç kullanmayan aritmisi olan/olmayan hastaların FEV1/FVC% ortalamalarını gösteren grafik

İlaç kullanan hastalarda; aritmisi olanların FEV1/FVC% ortalaması 84,27 (standart sapma= 6,72), aritmisi olmayanların FEV1/FVC% ortalaması 79,77 (standart sapma= 6,19) bulunmuştur. İlaç kullanmayan hastalarda; aritmisi olanların FEV1/FVC% ortalaması 84,83 (standart sapma= 3,76), aritmisi olmayanların FEV1/FVC% ortalaması 80,20 (standart sapma= 3,77) bulunmuştur. İlaç kullananlarda ve ilaç kullanmayanlarda aritmi varlığı ve FEV1/FVC oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

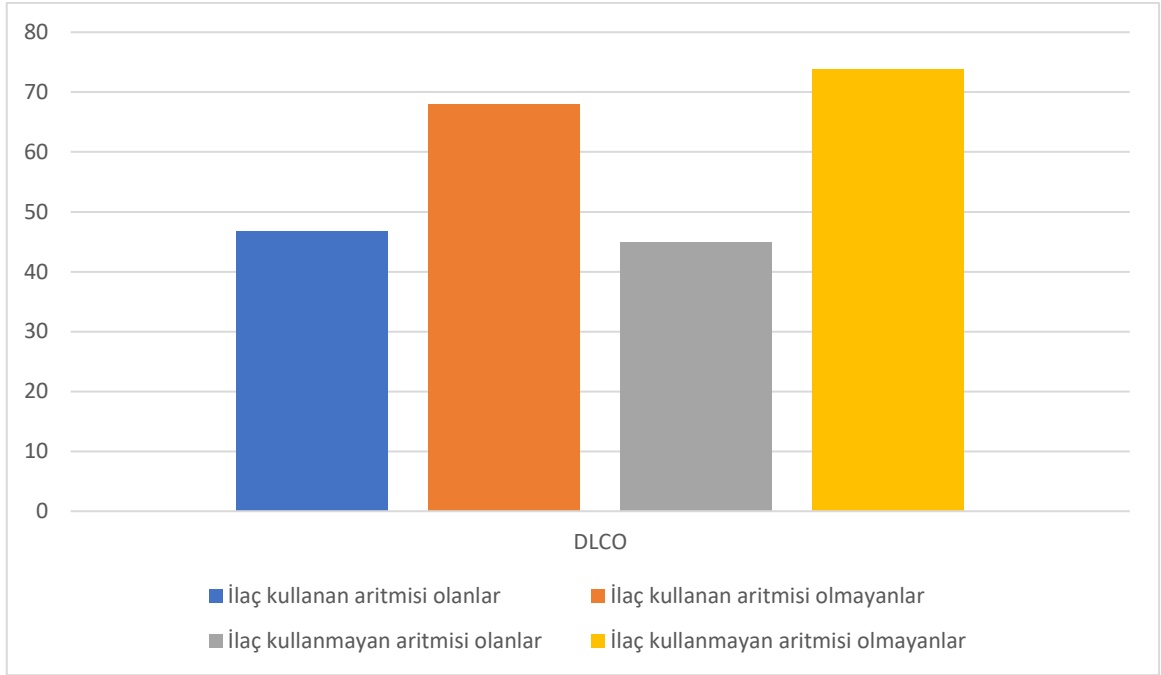
İlaç kullanan aritmisi olan ve olmayan; ilaç kullanmayan aritmisi olan ve olmayan hastaların FVC% değerlerini gösteren grafik şekil 25'te verilmiştir.



Şekil 25. İlaç kullanan aritmisi olan/olmayan ve ilaç kullanmayan aritmisi olan/olmayan hastaların FVC% ortalamalarını gösteren grafik

İlaç kullanan hastalarda; aritmisi olanların FVC% ortalaması 73,64 (standart sapma= 23,81), aritmisi olmayanların FVC% ortalaması 92,62 (standart sapma= 21,55) bulunmuştur. İlaç kullanmayan hastalarda aritmisi olanların FVC% ortalaması 84,83 (standart sapma= 17,84), aritmisi olmayanların FVC% ortalaması 95,80 (standart sapma= 17,02) bulunmuştur. İlaç kullananlar hastalarda aritmisi olan hastaların FVC% değerleri, aritmisi olmayanlara göre anlamlı derecede düşüktür ($p<0,05$). İlaç kullanmayanlarda ise FVC% arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

İlaç kullanan aritmisi olan ve olmayan; ilaç kullanmayan aritmisi olan ve olmayan hastaların DLCO% değerlerini gösteren grafik şekil 26'da verilmiştir.



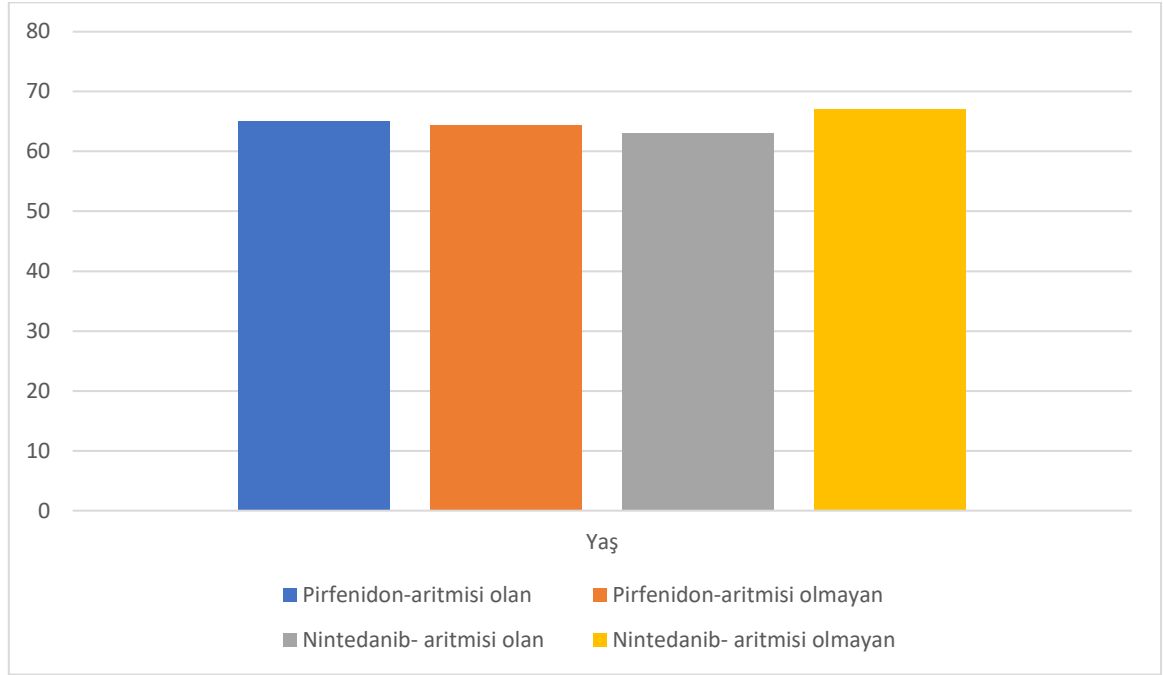
Şekil 26. İlaç kullanan aritmisi olan/olmayan ve ilaç kullanmayan aritmisi olan/olmayan hastaların DLCO% ortalamalarını gösteren grafik

İlaç kullanan hastalarda; aritmisi olanların DLCO% ortalaması 46,82 (standart sapma= 13,52), aritmisi olmayanların DLCO% ortalaması 67,92 (standart sapma= 14,95) bulunmuştur. İlaç kullanmayan hastalarda; aritmisi olanların DLCO% ortalaması 45,00 (standart sapma= 11,12), aritmisi olmayanların DLCO% ortalaması 73,80 (standart sapma= 19,10) bulunmuştur. İlaç kullananlarda ve ilaç kullanmayanlarda aritmisi olan hastaların DLCO% değerleri, aritmisi olmayanlara göre anlamlı derecede düşüktür ($p<0,05$).

Tablo 9. Kullanılan İlaç Ayrımında Aritmi Varlığına Göre Hastaların Yaş, Hastalık Süresi ve Solunum Fonksiyon Testleri Sonuçları

	Pirfenidon ilacı kullananlar										Nintedanib ilacı kullananlar										Pirfenidon ilacı kullananlard a aritmi varlığına ilişkin p değeri	Nintedanib ilacı kullananlard a aritmi varlığına ilişkin p değeri
	aritmi Var(n= 7)					aritmi Yok(n=5)					aritmi Var(n= 4)					aritmi Yok(n= 8)						
	Min	Maks	X	ss	M	Mi n	Mak s	X	ss	M	Mi n	Mak s	X	ss	M	Mi n	Mak s	X	ss	M		
yaş	46	80	65,14	11,85	69,00	59	69	64,40	3,85	64,00	55	72	63,00	8,76	62,50	63	72	67,00	3,25	65,50	0,744	0,607
hastalık süresi (ay)	12	32	23,29	6,99	24,00	4	24	9,80	8,26	8,00	6	30	20,25	10,34	22,50	4	36	13,63	11,22	10,50	0,018	0,306
fev1%	33	107	70,00	26,98	66,00	61	110	85,80	17,84	86,00	86	121	95,75	16,88	88,00	70	128	98,38	19,30	96,00	0,329	0,610
fvc%	38	92	65,57	22,66	68,00	57	112	87,00	21,06	85,00	74	119	87,75	21,11	79,00	63	128	96,13	22,49	92,50	0,123	0,308
fev1/fvc	73	93	82,43	7,48	82,00	72	86	78,80	5,97	77,00	84	92	87,50	4,12	87,00	72	93	80,38	6,65	79,00	0,329	0,089
dlco%	30	61	42,14	14,72	31,00	49	85	71,40	14,50	75,00	47	60	55,00	5,94	56,50	50	94	65,75	15,78	65,00	0,018	0,234

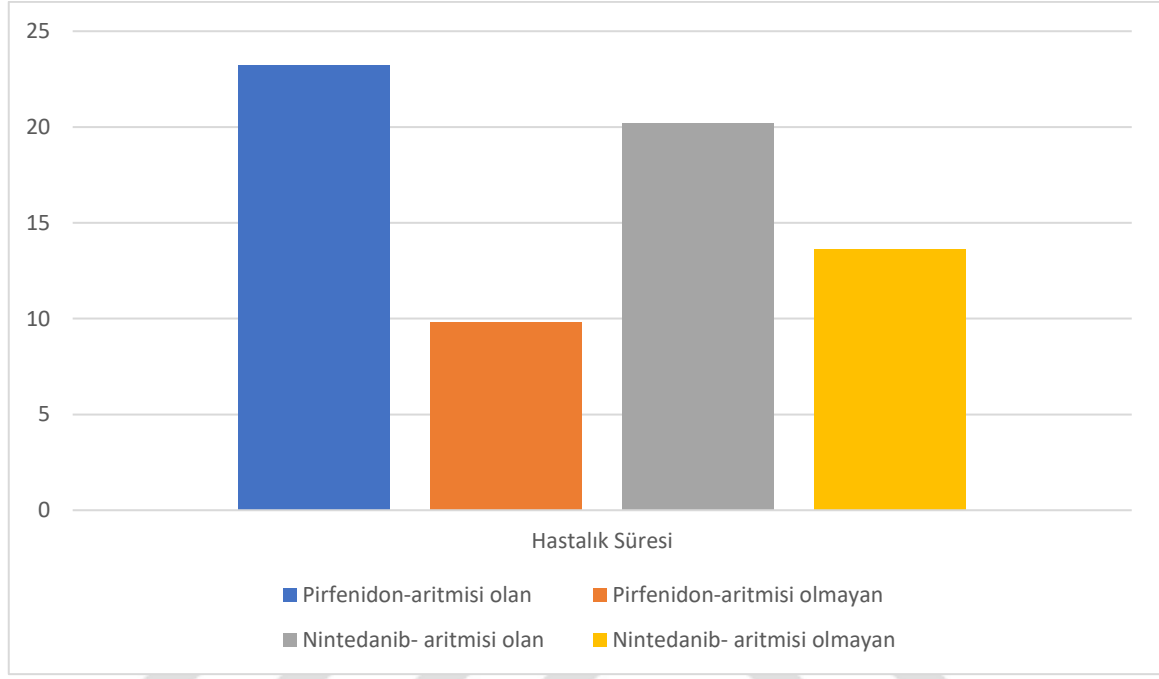
Pirfenidon kullanan aritmisi olan ve olmayan; nintedanib kullanan aritmisi olan ve olmayan hastaların yaş ortalamalarını gösteren grafik şekil 27’de verilmiştir.



Şekil 27. Pirfenidon kullanan aritmisi olan/olmayan ve Nintedanib kullanan aritmisi olan/olmayan hastaların yaş ortalamalarını gösteren grafik

Pirfenidon kullanan hastalarda; aritmisi olanların yaş ortalaması 65,14 (standart sapma= 11,85), aritmisi olmayanların yaş ortalaması 64,40 (standart sapma= 3,85) bulunmuştur. Nintedanib kullanan hastalarda; aritmisi olanların yaş ortalaması 63,00 (standart sapma= 8,76), aritmisi olmayanların yaş ortalaması 67,00 (standart sapma= 3,25) bulunmuştur. Gruplar arasında aritmi varlığı ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Pirfenidon kullanan aritmisi olan ve olmayan; nintedanib kullanan aritmisi olan ve olmayan hastaların hastalık sürelerini gösteren grafik şekil 28’de verilmiştir.

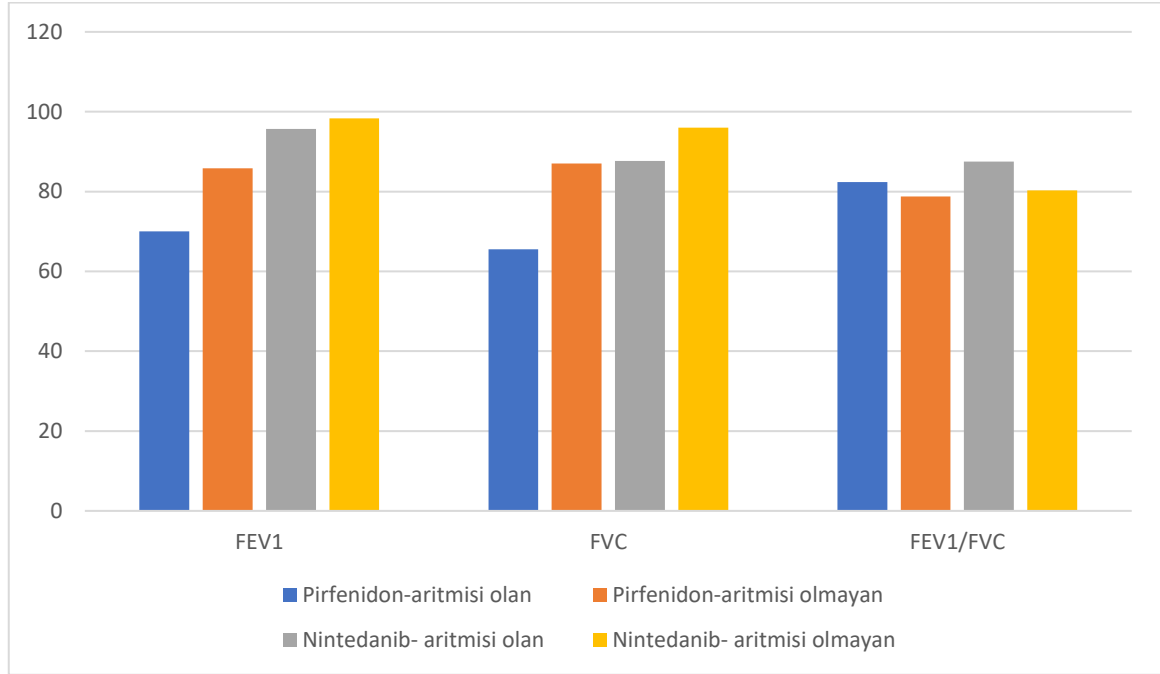


Şekil 28. Pirfenidon kullanan aritmisi olan/olmayan ve Nintedanib kullanan aritmisi olan/olmayan hastaların hastalık süresini gösteren grafik

Pirfenidon kullanan hastalarda; aritmisi olanların hastalık süresi ortalaması 23,29 (standart sapma= 6,99), aritmisi olmayanların hastalık süresi ortalaması 9,80 (standart sapma= 8,26) bulunmuştur. Pirfenidon kullananlarda aritmisi olan hastaların hastalık süresi, pirfenidon kullanan aritmisi olmayanlara göre anlamlı derecede daha uzundur($p<0,05$).

Nintedanib kullanan hastalarda; aritmisi olanların hastalık süresi ortalaması 20,25 (standart sapma= 10,34), aritmisi olmayanların hastalık süresi ortalaması 13,63 (standart sapma= 11,22) bulunmuştur. Nintedanib kullananlarda aritmi varlığı ile hastalık süresi arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Pirfenidon kullanan aritmisi olan ve olmayan; nintedanib kullanan aritmisi olan ve olmayan hastaların FEV1%, FVC%, FEV1/FVC% ortalamalarını gösteren grafik şekil 29’da verilmiştir.



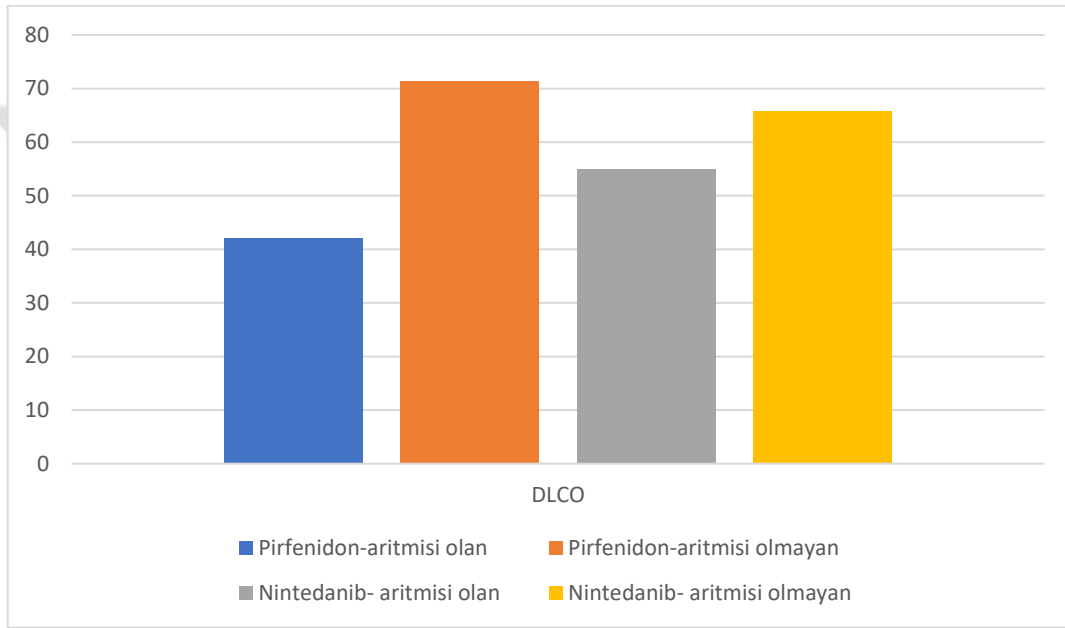
Şekil 29. Pirfenidon kullanan aritmisi olan/olmayan ve Nintedanib kullanan aritmisi olan/olmayan hastaların FEV1, FVC, FEV1/FVC değerlerini gösteren grafik

Pirfenidon kullananlarda; aritmisi olanların FEV1% ortalamaları 70,00 (standart sapma= 26,98) iken, aritmisi olmayanların ortalamaları 85,80 (standart sapma= 17,84) olarak bulunmuştur. Nintedanib kullananlarda; aritmisi olanların FEV1% değeri ortalama 95,75 (standart sapma= 16,88), aritmisi olmayanların ortalama 88,00 (standart sapma 16,88) olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında FEV1% değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Pirfenidon kullananlarda; aritmisi olan hastaların FVC% ortalamaları 65,57 (standart sapma= 22,66), aritmisi olmayanların ortalamaları 87,00 (standart sapma 21,06) olarak bulunmuştur. Nintedanib kullananlarda; aritmisi olan hastaların FVC% ortalamaları 87,75 (standart sapma= 21,11), aritmisi olmayanların ortalamaları 79,00 (standart sapma= 21,11) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında FVC% değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Pirfenidon kullananlarda; aritmisi olan hastaların FEV1/FVC ortalamaları 82,43 (standart sapma= 7,48), aritmisi olmayanların ortalamaları 78,80 (standart sapma= 5,97) olarak bulunmuştur. Nintedanib kullananlarda; aritmisi olan hastaların FEV1/FVC ortalamaları 87,50 (standart sapma= 4,12), aritmisi olmayanların ortalamaları 87,00 (standart sapma= 4,12) olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında FEV1/FVC oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Pirfenidon kullanan aritmisi olan ve olmayan; nintedanib kullanan aritmisi olan ve olmayan hastaların DLCO% ortalamalarını gösteren grafik şekil 30’da verilmiştir.



Şekil 30. Pirfenidon kullanan aritmisi olan/olmayan ve Nintedanib kullanan aritmisi olan/olmayan hastaların DLCO değerlerini gösteren grafik

Pirfenidon kullananlarda; aritmisi olan hastaların DLCO% ortalamaları 42,14 (standart sapma= 14,72), aritmisi olmayanların ortalamaları 71,40 (standart sapma= 14,50) olarak bulunmuştur. Pirfenidon kullanan hasta grubunda aritmisi olan hastaların DLCO% değerleri, pirfenidon kullanan ve aritmisi olmayan hasta grubunun değerlerinden anlamlı derecede düşüktür ($p<0,05$).

Nintedanib kullananlarda; aritmisi olanların DLCO% ortalamaları 55,00 (standart sapma= 5,94) iken, aritmisi olmayanların ortalamaları 56,50 (standart sapma= 5,94) olarak bulunmuştur. Nintedanib kullanan hasta grubunda aritmi varlığı ile DLCO% arasında ilişki yoktur ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), nedeni bilinmeyen etiyolojiye sahip olan kronik, ilerleyici bir interstisyel akciğer hastalığıdır(15). İPF genellikle ileri yaşta görülür (66,67). Hastalıkta antifibrotik tedavi ajanları olan pirfenidon ve nintedanib önemli yer tutmaktadır(36,41,64). Çalışmamızda antifibrotik ilaçların aritmi üzerine olan etkisini irdeledik. Ancak ne pirfenidon kullananlarda ne de nintedanib kullananlarda ilaç kullanmayanlara göre aritmi varlığı açısından anlamlı fark göremedik. Fakat FVC ve DLCO kaybının aritmi gelişimi ile doğrudan ilişkili olduğunu gördük (Tablo 7).

Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada İPF hastalarının yaş ortalaması 64,5 olarak elde edilmiştir(68). Çalışmamızda da benzer şekilde pirfenidon kullananların yaş ortalaması 64.8, nintedanib kullanan hastaların yaş ortalaması 65.6, ilaç kullanmayanların yaş ortalaması 63.8 ve tüm hastaların yaş ortalaması literatürle uyumlu olarak 64,8 bulunmuştur.

Erkekler %79 ile İPF'den daha fazla etkilenmektedir(69). Harari ve arkadaşları tarafından kuzey İtalya'da yapılan bir çalışmada İPF'nin erkeklerde daha sık görüldüğü ortaya konmuştur(70). Zaman ve arkadaşları tarafından 1263 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastaların %71'inin erkek olduğu tespit edilmiştir(71). Çalışmaya aldığımız hastalar incelendiğinde; pirfenidon kullanan 12, nintedanib kullanan 12 ve ilaç kullanmayan 11 İPF hastası çalışmamıza dahil edilmiştir. Tüm gruplarda birer tane olmak üzere toplam üç kadın vardır. Pirfenidon ve nintedanib kullanan 11'er erkek, ilaç kullanmayan 10 erkek olmak üzere 32 erkek hasta vardır. Toplam hasta sayısı 35'tir.

Çalışmamızda erkek hastaların İPF'den %90 gibi bir oranla daha fazla etkilendiği bulunmuştur, bu durum literatür ile uyumlu olarak erkek predominansını göstermektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastalar değerlendirildiğinde üç grup arasında cinsiyet yönünden fark bulunamamıştır.

Bargagli ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada benzer hastalık süresine sahip olan, pirfenidon ve nintedanib kullanan hastaların karşılaştırılmasında, FEV1 değerleri benzer bulunmuştur(72). Çalışmamızda hastaların kullanılan ilaca göre FEV1 değerlerini karşılaştırılmak için bakacak olduğumuzda; pirfenidon kullanan hastaların FEV1% ortalaması 76.5, nintedanib kullananların FEV1% ortalaması 97.5, ilaç kullanmayan hastaların FEV1% ortalaması 92.8'dir. Pirfenidon kullanan hastaların FEV1% ortalaması diğer gruplardan anlamlı şekilde düşüktür. Bu durum rastgele seçmiş olduğumuz hastalarda, pirfenidon kullanan hasta grubunun tesadüfen daha düşük FEV1 değerlerine sahip olduğunu düşündürmektedir.

Levra ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada ortalama hastalık süreleri benzer olan pirfenidon ve nintedanib kullanan hastaların FVC% ortalamaları benzerdir(73). Çalışmamızda hastaların kullanılan ilaca göre FVC% değerlerinin karşılaştırılmasında pirfenidon kullanan hastalar için FVC ortalaması 74.5, nintedanib kullanan hastalar için FVC ortalaması 93.3, ilaç kullanmayan hastalarda FVC ortalaması 89.8 olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktur. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Cerri ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ortalama hastalık süreleri benzer olan pirfenidon kullanan hastaların DLCO% ortalamaları, nintedanib kullanan hastaların DLCO% ortalamalarından düşüktür (74). Çalışmamızda hasta gruplarının kullandığı ilaca göre DLCO% değerleri incelendiğinde; pirfenidon için DLCO% değeri 54.3, nintedanib için DLCO% değeri 62.1, ilaç kullanmayanlar DLCO% değeri için 58.1 olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Cerri ve arkadaşları ilaçlara ait grupları alırken ön yargıdan uzaklaşmak için özellikle hastalık süreleri birbirine benzer hastalar almış olabilecekleri düşünülmektedir. Ancak pirfenidon kullanımı veya nintedanib kullanımı ile aritmi arasında bağlantı gösteremedik, DLCO değerinde düşme ile aritmi arasında doğrusal ilişkiyi gösterdik. Çalışmamızda ilaç kullanım öyküsü olan ve olmayanlar arasında DLCO değerlerini karşılaştırdığımızda literatür ile uyumlu olarak bir fark göremedik.

Bununla birlikte pirfenidon kullanıp aritmisi olan grubun DLCO% ortalamalarını diğer gruplara göre daha düşük bulduk.

Pirfenidon kullanan hastaların hastalık süresi ortalaması 17,6 ay, nintedanib kullanan hastaların hastalık süresi ortalaması 15,8 ay olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Buraya kadar olan veriler ışığında; gruplar arasında FVC ve DLCO gibi hastalık ağırlığını, restriksiyon şiddetini gösteren parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Benzer şekilde grupların yaş ortalamaları, ilaç kullanan hasta gruplarının hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Bu verilere göre hasta gruplarının homojen olduğu söylenebilir.

İPF hastalarında pulmoner hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aritmi gibi kardiyak komorbiditeler görülebilir. (75–77) Mazzuco ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada KOAH hastalarında kalp hızı değişkenliğinin azaldığı ve bunun DLCO düşüşüyle alakalı olduğu bulunmuştur(78). Benzer şekilde bizim çalışmamızda, KOAH olgularını değil İPF olgularını seçmiş olsak da, DLCO'nun düşük olması ile aritmi gelişme riskinin arttığı ortaya konmuştur. Aritmi varlığına göre bakıldığında aritmisi olan hastaların DLCO% ortalamaları 46,2, aritmisi olmayanların DLCO% ortalamaları 69,5 olarak bulunmuş olup, aritmisi olan ve olmayan hastaların DLCO% ortalaması arasında istatistiksel olarak fark vardır($p<0.05$). Yani aritmisi olan hastaların DLCO% ortalaması aritmisi olmayan hastaların DLCO% ortalamasından anlamlı şekilde düşüktür. Başka bir çalışmada da DLCO düşüklüğünün sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur(79). Çalışmamız DLCO kaybının başta kardiyak aritmiler olmak üzere kardiyovasküler komplikasyonlarla direk ilişkili olduğunu göstermektedir.

Yoko Shibata ve arkadaşları tarafından, KOAH, İPF gibi kronik hastalıkları olan hastalarda yapılan bir çalışmada FEV1'in beklenenden düşük olmasının ve FVC'nin beklenenden düşük olmasının hastalarda atriyal fibrilasyon gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur (80). Aritmi varlığına göre bakıldığında bizim çalışmamızda da FVC'nin düşük olması ile aritmi arasında anlamlı bir ilişki bulunurken($p=0.033$), FEV1 değerleri ile aritmi arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda aritmi olan hastaların FVC% ortalaması 77.5 iken, aritmi olmayan hastaların FVC% ortalaması 93.5'tir. Aritmi olan hastaların FEV1% ortalaması 82.8 iken,

aritmisi olmayan hastaların FEV1 % ortalaması 94.5'tir. İPF'de hastalık ağırlığı FVC ve DLCO ile ölçülebilir. Çalışmamızda düşük FVC değerleri ve düşük DLCO değerleri görülen hastalarda aritmisi sıklığı artmıştır. Bu durum bize hastalık ağırlığının artması ile aritmisi gelişme ihtimalinin artacağını düşündürmüştür.

Orrego ve arkadaşları tarafından yapılan akciğer nakli sonrası gelişen aritmilerin nedeninin araştırıldığı çalışmada İPF'nin risk faktörü olabileceği ortaya konmuştur ve çalışmaya alınan hastalar 52±13 ile ileri yaştadır(81). Aritmisi varlığına göre bakıldığında görüldüğü gibi, aritmisi olan hastaların yaş ortalaması 65.6, aritmisi olmayan hastaların yaş ortalaması 64 olarak bulunmuştur. Yaş ortalaması yönünden değerlendirildiğinde aritmisi varlığı ile yaş arasında ilişki bulunamamıştır.

Aritmisi olan hastaların ortalama hastalık süresi 15,6 ay, aritmisi olmayan hastaların hastalık süresi 10,5 aydır. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Çalışmamızda aritmisi olan ve olmayanlar arasında gerek yaş ortalaması gerekse de hastalık süresi yönünden fark bulamadığımız için, aritmisi gelişimi yaşı ileri olması ya da hastalık süresinin uzun olmasından ziyade hastalığın ağırlığı ile direkt ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

Pavo Marijic ve arkadaşları tarafından yapılan pirfenidon ve nintedanib'in karşılaştırıldığı çalışmada pirfenidon kullanan hastalarda aritmisi görülme sıklığının daha fazla olduğu ortaya konulmuştur(82). Yapılan diğer çalışmalarda pirfenidon ve nintedanib ile ilgili kardiyak yan etki rapor edilmemiştir (49,50,63,83). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada miyokard infarktüsü sonrası pirfenidon kullanımının aritmisi azaltabileceği düşünülmüştür (84). Ratlar üzerinde yapılan bir diğer çalışmada miyokard infarktüsü sonrası gelişen kardiyak hipertrofi ve fibrozisin nintedanib kullanılan ratlarda azaldığı tespit edilmiştir(85). Bizim çalışmamızda ise pirfenidon kullanan hastalarda aritmisi görülen hasta sayısı diğerlerinden fazladır, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda antifibrotik ilaç kullanmayan hastalarda hastalık süresi arttıkça aritmisi varlığı da artmaktadır(**p=0,005**). Pirfenidon kullanan hastalarda da benzer şekilde hastalık süresi ile aritmisi varlığı arasında ilişki mevcuttur (**p= 0,018**). Nintedanib kullanan hasta grubunda ise hastalık süresi ile aritmisi varlığı arasında ilişki yoktur(**p=0,306**). Çalışmalarda her ne kadar pirfenidonun kardiyak fibrozis üzerine olumlu etkisi gösterilse de çalışmamızda istatistiksel olarak fark olmasa bile sayısal

olarak pirfenidon kullanan hastalarda daha fazla aritmi görülmüştür, bilinen literatür bilgisinin aksine bu durum pirfenidonun kardiyak fibrozis üzerine olumlu etkisinin olmayabileceğini düşündürmüştür.

Engström ve arkadaşları, yaş ortalaması 68 olan 402 erkek hastayı inceledikleri çalışmada FEV1 değerleri düşük olan hastaların ventriküler aritmi geliştirmeye daha yatkın olduğunu bulmuştur(86). Buch ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; FEV1 değerleri beklenenin %60-80'i kadar olan hastalarda AF gelişim riskinin FEV1>80 olan hastalara göre 1.8 kat fazla olduğunu ortaya koymuştur(87). Çalışmamızda da benzer şekilde daha düşük FEV1 değerlerine sahip olan pirfenidon kullanan hastalarda ventriküler ekstrasistol daha sık olduğu görülmüştür, ayrıca atrial ekstrasistol-paroksizmal atriyal fibrilasyon gibi aritmiler daha fazla sayıda görülmüştür. Toplumda en fazla atriyal aritmiler görülürken antifibrotik ilaç kullananlarda, özellikle pirfenidon kullananlarda ventriküler ekstrasistollerin sık görülmesinin nedeni açıklanamamıştır. Pirfenidon kullanımı ve ventriküler ekstrasistol ilişkisini irdelenecek geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Literatürde; İPF hastalarının takiplerinde pirfenidon ve nintedanib kullanımı DLCO ve FVC düşüşünü anlamlı derecede azaltmıştır(55,88,89). Çalışmamızda antifibrotik ilaç kullananlar ile kullanmayanlar arasında DLCO ve FVC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat antifibrotik ilaç kullanan hastaların hastalık süresi ilaç kullanmayanlara göre oldukça uzundur. Buradan yola çıkarak antifibrotik tedavinin DLCO ve FVC düşüşünü azalttığı düşünülebilir.

Toplumda en fazla görülen aritmi atriyal aritmi olan atriyal fibrilasyondur (90). İPF hastalarında da toplumla benzer şekilde en sık görülen aritmi türü atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter gibi atriyal aritmilerdir(10). Çalışmamızda ventriküler ekstrasistol tüm gruplarda en fazla görülen aritmi olmuştur. Pirfenidon kullanan 12 hastanın dördünde, nintedanib kullanan 12 hastanın üçünde ve ilaç kullanmayan 11 hastanın beşinde olmak üzere, 35 hastanın 12'sinde ventriküler ekstra sistol mevcuttur. Atriyal aritmi çalışmamızda toplamda dört hastada görülmüştür. Pirfenidon kullanan iki hasta ve ilaç kullanmayan bir hastada atriyal ekstrasistol tespit edilmiş olup pirfenidon kullanan bir hastada paroksizmal atriyal fibrilasyon görülmüştür. Literatür bilgilerinin aksine çalışmamızda olgularımızda ventriküler ekstrasistollerin daha fazla görüldüğü

açıklanamamıştır. İPF’de kardiyak elektrofizyolojik çalışmalarla İPF hastalarında ventriküler ekstrasistollerin neden daha fazla görüldüğü açıklanabilecektir.

Normal toplumda aritmi sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir(90). İPF aritmi gelişimi açısından bağımsız risk faktörüdür(10). Antifibrotik ilaç kullanan ve antifibrotik ilaç kullanmayan hastaları değerlendirdiğimizde; ilaç kullanmayan hasta grubunda aritmi ile ileri yaş arasında doğrusal ilişki saptanmıştır. Yani ilaç kullanmayan hastaların doğal seyrinde yaş ilerledikçe aritmi de artmaktadır. Antifibrotik ilaç kullanan hastalarda ise aritmi varlığı ve yaş arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

İlaç kullanmayan hastalarda hastalık süresi ortalama dört ay iken; antifibrotik ilaç kullanan hastalarda hastalık süresi 16 aydır, fakat bu hasta grupları arasında aritmi gelişimi açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Antifibrotik ilaç kullananlarda yaştan ilerlemesine rağmen aritmi sıklığı artmamaktadır. Böylece antifibrotik ilaçların İPF’yle ilişkili aritmi varlığını önleyici bir etkisi olabileceğini de düşündürmektedir. Bu ilişkinin irdeleneceği daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Antifibrotik ilaç kullanan ve aritmisi olan hastaların FVC% ortalaması 73.6, aritmisi olmayan hastaların FVC% ortalaması 92.6’dır(Tablo 8). İlaç kullanan hastalarda FVC% düşüşü ile aritmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Fakat antifibrotik kullanmayan aritmisi olan ve olmayan hastaların FVC% değerleri benzerdir. İlaç kullanan hastalarda aritmisi olanların DLCO% ortalaması 46.8 iken, aritmisi olmayanların DLCO% ortalaması 67.9’dur($p<0.05$). İlaç kullanmayan hastalarda aritmisi olanların DLCO% ortalaması 45,0 iken, aritmisi olmayanların DLCO% ortalaması 73.8’dır($p<0.05$). Bu durum bize DLCO düşüşünün hastalığın erken dönemlerinde bile olsa aritmi ile doğrudan ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Antifibrotik ilaç kullanan ve aritmisi olan hastaların hastalık süresi 22,2 ay iken, ilaç kullanan ve aritmisi olmayanların hastalık süresi 12,2 aydır($p<0.05$). İlaç kullanmayan ve aritmisi olan hastaların hastalık süresi 3,7 ay iken, aritmisi olmayan hastaların 6,0 aydır($p<0.05$). Çalışmamızda antifibrotik ilaç kullanmayanlarda, ilginç bir şekilde, uzun hastalık süresine sahip hastalarda daha az sıklıkta aritmi görülürken, daha kısa hastalık süresine sahip hastalarda daha sık aritmi görülmüştür. Fakat hem antifibrotik ilaç kullanan hem de antifibrotik ilaç kullanmayan ve aritmisi olan hastaların difüzyon kapasiteleri

aritmi olmayan hastalara göre anlamlı şekilde düşüktür($p<0.05$). Bu durum bize restriksiyon derecesinin ağırlığının aritmi ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde antifibrotik ilaç kullanan hastalarda aritmi olan hastaların FVC% ortalamaları aritmi olmayan hastaların ortalamalarından anlamlı şekilde düşüktür($p<0.05$). Antifibrotik kullanmayan hastaların FVC% ortalamaları ile ilgili benzer ilişki saptanamamıştır. Bu bize DLCO düşüşünün aritmi gelişimi ile FVC düşüşüne nazaran daha iyi bir gösterge olabileceğini düşündürmüştür.

Cuttica ve arkadaşları FVC'deki azalmanın, korunmuş FEV1/FVC oranıyla birlikte olduğunda, sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır(91). Çalışmamızda FVC düşüşüyle aritmi arasında ilişki bulunmuştur. Aritmi olan hastalarda FEV1/FVC ortalaması %84,47 , aritmi olmayan hastalarda 79,89 bulunmuştur($p<0.05$). Bu durum bize aritmi olan hastalarda FVC kaybının daha fazla olması nedeniyle aritmi olan hastaların FEV1/FVC oranlarının göreceli olarak daha yüksek bulunduğunu düşündürmektedir.

Kalp kasında gelişen fibrozis, kalp içinde iletinin daha uzun bir yol izlemesini sağlayarak aritmiye yol açabilir(92). Kardiyak fibrozisin, aksiyon potansiyeli yayılmasını yavaşlatarak, re-entry başlatarak ve ektopik otomatizmayı artırarak miyokard elektrofizyolojisini etkilediği ve bunun aritmilere yol açtığı düşünülmektedir(93). Miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, iskemik kardiyomiyopati kalpte fibroze yol açan başlıca nedenlerdir(94). İPF hastalarında aritmi, kalp yetmezliği gibi kardiyak komorbiditeler daha sık görülmektedir. Hayvan modellerinde buna CTGF (connective tissue growth factor)'nin neden olabileceği ortaya konmuştur. İPF hastalarının fibroblastlarında CTGF over-ekspresyonu mevcuttur(95). Jiu Wu Wen ve arkadaşları tarafından 32 İPF hastası ile yapılan bir çalışmada DLCO düştükçe fibrotik skorun arttığı, FVC ile fibrotik skor arasında ilişki olmadığı ortaya konmuştur(96). Çalışmamızdaki veriler ışığında DLCO düşüşünün aritmi gelişimi ile doğrusal ilişkisi mevcuttur. DLCO düşüşü akciğerdeki fibrozis ile ilişkilidir, yani pulmoner fibrozis arttıkça aritmi görülme sıklığı artmaktadır. Bu bize İPF'de pulmoner fibrozisin yanı sıra kardiyak fibrozisin de görülebileceğini düşündürmektedir. İPF hastalarında kardiyak fibrozisi araştırarak geniş çalışmalar yapılmalıdır.

Sonuç olarak; İPF’li hastalarda aritmi varlığı yaşamı tehdit eden ciddi bir sorundur. Bunun erken teşhisi ve erken tedavisi hastanın yaşam konforunu ve yaşam süresini artırabilir. Bu yüzden İPF ve kardiyak hastalık birlikteliği üzerine geniş hasta popülasyonu ile daha fazla çalışma yapılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Bunlar;

1. Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı 35 olgu ile sınırlı sayıdadır.
2. Hastalara EKO, Pro- BNP gibi girişimsel olmayan tetkikler yapılmamıştır. Bu tetkiklerin yapılması ile kalp yetmezliğine sahip olan hastalar tespit edilebilirdik. Böylece kalp yetmezliği ve aritmi arasındaki ilişki ırdeleyebilirdik.
3. Hastalara bütçe kısıtlılığı nedeniyle kardiyak MR gibi kardiyak fibrozisi gösterebilen tetkikler yapılamamıştır. Kardiyak MR ile holter EKG sonuçlarının kombine değerlendirilmesi fibrozis ile aritmi arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koyabilirdik.
4. Normal popülasyonla karşılaştırmak için ek hastalığı olmayan çalışma grubunun yaş ortalaması ile eşleştirilmiş hastalardan kontrol grubu oluşturmak daha net fikir verebilirdi.

Çalışmamızın üstün yönleri ise;

1. Hastalar 48-72 saat holter EKG ile takip edilmiştir. Bu durum bize aritmeyi detaylı olarak saptama konusunda avantaj sağlamıştır.
2. Çalışmamızda literatürde daha önce araştırılmayan FVC ile aritmi arasındaki ilişkiyi ırdeledik. FVC düşüşü ile aritmi arasında ilişkiyi saptadık. Bulgumuz literatüre katkı sağlayacak güçtedir.
3. Çalışmamızda İPF hastalarında DLCO düşüşünün aritmi gelişimi açısından risk faktörü olduğunu bulduk. Bulgumuz literatüre katkı sağlayacak durumdadır.
4. Çalışmamızda hastalık süresi, hasta yaşı gibi faktörlerden ziyade hastalık şiddeti ile doğrudan ilişkili olan DLCO ve FVC düşüşünün aritmi ile ilişkisinin daha güçlü olduğunu ortaya koyduk.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya üç kadın, 32 erkek toplam 35 hasta alındı. Bunların 12'si pirfenidon, 12'si nintedanib kullanırken 11 tanesi antifibrotik ilaç kullanmıyordu.
2. Hastaların yaş ortalaması 64.8 idi.
3. Pirfenidon kullanan yedi, nintedanib kullanan dört ve ilaç kullanmayan altı hastada aritmi tespit edildi. İlaç türleri ile aritmi varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.
4. En çok görülen aritmi türü VES idi.
5. Aritmisi olan hastaların FVC% ortalamaları, aritmisi olmayan hastaların FVC% ortalamalarından anlamlı derecede düşüktü.
6. Aritmisi olan hastaların DLCO% ortalamaları, aritmisi olmayan hastaların DLCO% ortalamalarından anlamlı derecede düşüktü.
7. İlaç kullanan ve aritmisi olan hastaların DLCO% ortalamaları, ilaç kullanan ve aritmisi olmayan hastaların DLCO% ortalamalarından anlamlı derecede düşüktü.
8. İlaç kullanmayan ve aritmisi olan hastaların DLCO% ortalamaları, ilaç kullanmayan ve aritmisi olmayan hastaların DLCO% ortalamalarından anlamlı derecede düşüktü.
9. İlaç kullanan ve aritmisi olan hastaların FVC% ortalamaları, ilaç kullanan ve aritmisi olmayan hastaların FVC% ortalamalarından anlamlı derecede düşüktü.

10. İlaç kullanmayan İPF hastalarında FVC% oranları ile aritmi gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

11. Antifibrotik ilaç kullanmayan olgularda aritmi tespit edilen olguların hastalık süresi daha kısaydı.

12. Antifibrotik ilaç alan ve aritmisi olan hastaların, aritmisi olmayan hastalara göre hastalık süresi daha uzundu.



7. KAYNAKLAR

1. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline | American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine [Internet]. [a.yer 10 Eylül 2023]. Erişim adresi: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.202202-0399ST>
2. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J*. Eylül 2015;46(3):795-806.
3. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, vd. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J*. Ocak 2014;8(1):55-62.
4. Bendstrup E, Wuyts W, Alfaro T, Chaudhuri N, Cornelissen R, Kreuter M, vd. Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Practical Management Recommendations for Potential Adverse Events. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2019;97(2):173-84.
5. Lee T, Park JY, Lee HY, Cho YJ, Yoon HI, Lee JH, vd. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: clinical characteristics and impact on survival. *Respir Med*. Ekim 2014;108(10):1549-55.
6. Nathan SD, King CS. Treatment of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: shortfall in efficacy or trial design? *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:875-85.
7. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, Papadogiannis G, Giannarakis I, Varouchakis G, vd. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath Schlaf Atm*. Mart 2015;19(1):385-91.
8. Shah RR, Morganroth J. Update on Cardiovascular Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors: With a Special Focus on QT Interval, Left Ventricular Dysfunction and Overall Risk/Benefit. *Drug Saf*. Ağustos 2015;38(8):693-710.
9. Glassberg MK, Nathan SD, Lin CY, Morgenthien EA, Stauffer JL, Chou W, vd. Cardiovascular Risks, Bleeding Risks, and Clinical Events from 3 Phase III Trials of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Adv Ther*. Ekim 2019;36(10):2910-26.

10. Agrawal A, Verma I, Shah V, Agarwal A, Sikachi RR. Cardiac manifestations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intractable Rare Dis Res.* 2016;5(2):70-5.
11. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 Ekim 2006;174(7):810-6.
12. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) ve Progresif Pulmoner Fibrozis (PPF) Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu [İnternet]. [a.yer 16 Eylül 2023]. Erişim adresi: https://toraks.org.tr/site/community/library/bRhTSGc0ZBpE7M_B
13. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* Şubat 2000;161(2 Pt 1):646-64.
14. Gribbin J, Hubbard RB, Jeune IL, Smith CJP, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax.* 01 Kasım 2006;61(11):980-5.
15. Confalonieri P, Volpe MC, Jacob J, Maiocchi S, Salton F, Ruaro B, vd. Regeneration or Repair? The Role of Alveolar Epithelial Cells in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Cells.* Ocak 2022;11(13):2095.
16. 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.* 26 Aralık 2016;6(1):2.
17. Moss BJ, Ryter SW, Rosas IO. Pathogenic Mechanisms Underlying Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2022;17(1):515-46.
18. Moore BB, Moore TA. Viruses in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Etiology and Exacerbation. *Ann Am Thorac Soc.* Kasım 2015;12 Suppl 2(Suppl 2):S186-192.
19. Kropski JA, Pritchett JM, Zoz DF, Crossno PF, Markin C, Garnett ET, vd. Extensive phenotyping of individuals at risk for familial interstitial pneumonia reveals clues to the pathogenesis of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 Şubat 2015;191(4):417-26.
20. Mei Q, Liu Z, Zuo H, Yang Z, Qu J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update on Pathogenesis. *Front Pharmacol* [İnternet]. 2022 [a.yer 16 Eylül 2023];12. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.797292>

21. Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Aralık 1998;158(6):1804-8.
22. Leavy OC, Ma SF, Molyneaux PL, Maher TM, Oldham JM, Flores C, vd. Proportion of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Risk Explained by Known Common Genetic Loci in European Populations. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Mart 2021;203(6):775-8.
23. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, vd. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 21 Nisan 2011;364(16):1503-12.
24. Noth I, Zhang Y, Ma SF, Flores C, Barber M, Huang Y, vd. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med*. Haziran 2013;1(4):309-17.
25. Oldham JM, Noth I. Idiopathic pulmonary fibrosis: early detection and referral. *Respir Med*. Haziran 2014;108(6):819-29.
26. Collard HR, Tino G, Noble PW, Shreve MA, Michaels M, Carlson B, vd. Patient experiences with pulmonary fibrosis. *Respir Med*. Haziran 2007;101(6):1350-4.
27. Cottin V, Cordier JF. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J*. Eylül 2012;40(3):519-21.
28. Cottin V, Cordier JF. Subclinical interstitial lung disease: no place for crackles? *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Ağustos 2012;186(3):289; author reply 289-290.
29. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, vd. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. Eylül 2008;63 Suppl 5:v1-58.
30. Martinez FJ, Chisholm A, Collard HR, Flaherty KR, Myers J, Raghu G, vd. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *Lancet Respir Med*. Ocak 2017;5(1):61-71.
31. Lee JS, Kim EJ, Lynch KL, Elicker B, Ryerson CJ, Katsumoto TR, vd. Prevalence and clinical significance of circulating autoantibodies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. Şubat 2013;107(2):249-55.

32. Kishaba T. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med Kaunas Lith.* 16 Mart 2019;55(3):70.
33. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, Tanaka M, Kuraki T, Fujita M, vd. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* Ağustos 2009;103(8):1209-15.
34. Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest.* Mart 2020;157(3):603-11.
35. 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.* 30 Ağustos 2022;22(1):329.
36. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, vd. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 Eylül 2018;198(5):e44-68.
37. Souza CA, Müller NL, Lee KS, Johkoh T, Mitsuhiro H, Chong S. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *AJR Am J Roentgenol.* Nisan 2006;186(4):995-9.
38. Egashira R, Jacob J, Kokosi MA, Brun AL, Rice A, Nicholson AG, vd. Diffuse Pulmonary Ossification in Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Prevalence and Associations. *Radiology.* Temmuz 2017;284(1):255-63.
39. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, vd. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 Mart 2011;183(6):788-824.
40. Chung JH, Chawla A, Peljto AL, Cool CD, Groshong SD, Talbert JL, vd. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest.* Şubat 2015;147(2):450-9.
41. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, vd. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 Mayıs 2022;205(9):e18-47.

42. Dempsey TM, Sangaralingham LR, Yao X, Sanghavi D, Shah ND, Limper AH. Clinical Effectiveness of Antifibrotic Medications for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Temmuz 2019;200(2):168-74.
43. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J*. Ekim 2017;50(4):1701209.
44. Frank RC, Hicks S, Duck AM, Spencer L, Leonard CT, Barnett E. Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit? *Eur Respir J*. Temmuz 2012;40(1):269-70.
45. Swigris JJ, Fairclough DL, Morrison M, Make B, Kozora E, Brown KK, vd. Benefits of pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care*. Haziran 2011;56(6):783-9.
46. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, Hilling L, Rigler J, Farrell S, vd. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest*. Şubat 2009;135(2):442-7.
47. Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 30 Eylül 2021;30(161):210017.
48. 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 Off J Eur Fed Pharm Sci*. 16 Temmuz 2014;58:13-9.
49. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, vd. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 21 Mayıs 2011;377(9779):1760-9.
50. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, vd. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 29 Mayıs 2014;370(22):2083-92.
51. Lancaster LH, de Andrade JA, Zibrak JD, Padilla ML, Albera C, Nathan SD, vd. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 31 Aralık 2017;26(146):170057.
52. Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, King TE, Leff JA, vd. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirol Carlton Vic*. Temmuz 2014;19(5):740-7.

53. Aimo A, Cerbai E, Bartolucci G, Adamo L, Barison A, Lo Surdo G, vd. Pirfenidone is a cardioprotective drug: Mechanisms of action and preclinical evidence. *Pharmacol Res.* Mayıs 2020;155:104694.
54. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, vd. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* Mayıs 2015;45(5):1434-45.
55. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, vd. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) trials. *Respir Med.* Nisan 2016;113:74-9.
56. Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KMA. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis--a network meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 18 Nisan 2015;15:37.
57. Brunnemer E, Wälscher J, Tenenbaum S, Hausmanns J, Schulze K, Seiter M, vd. Real-World Experience with Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2018;95(5):301-9.
58. Maher TM, Strek ME. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. *Respir Res.* 06 Eylül 2019;20(1):205.
59. Eisen T, Shparyk Y, Macleod N, Jones R, Wallenstein G, Temple G, vd. Effect of small angiokinase inhibitor nintedanib (BIBF 1120) on QT interval in patients with previously untreated, advanced renal cell cancer in an open-label, phase II study. *Invest New Drugs.* Ekim 2013;31(5):1283-93.
60. Fukihara J, Kondoh Y. Nintedanib (OFEV) in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* Aralık 2016;10(12):1247-54.
61. Corte T, Bonella F, Crestani B, Demedts MG, Richeldi L, Coeck C, vd. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 24 Eylül 2015;16:116.
62. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, de Andrade J, Flaherty KR, Glazer C, vd. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 Temmuz 2012;186(1):88-95.
63. Richeldi L, Kolb M, Jouneau S, Wuyts WA, Schinzel B, Stowasser S, vd. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 08 Ocak 2020;20(1):3.

64. 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*. 11 Aralık 2021;21(1):411.
65. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, vd. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Şubat 2018;197(3):356-63.
66. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. Ekim 1994;150(4):967-72.
67. Podolanczuk AJ, Thomson CC, Remy-Jardin M, Richeldi L, Martinez FJ, Kolb M, vd. Idiopathic pulmonary fibrosis: state of the art for 2023. *Eur Respir J*. Nisan 2023;61(4):2200957.
68. L W, M Z, Y L, P Y, Z L, X C, vd. Serum Proteomics Identifies Biomarkers Associated With the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Mol Cell Proteomics MCP [Internet]*. Nisan 2023 [a.yer 14 Ocak 2024];22(4). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36870568/>
69. Yoo H, Jeong BH, Chung MJ, Lee KS, Kwon OJ, Chung MP. Risk factors and clinical characteristics of lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 14 Ağustos 2019;19(1):149.
70. Harari S, Madotto F, Caminati A, Conti S, Cesana G. Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Northern Italy. *PloS One*. 2016;11(2):e0147072.
71. Zaman T, Moua T, Vittinghoff E, Ryu JH, Collard HR, Lee JS. Differences in Clinical Characteristics and Outcomes Between Men and Women With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Chest*. Temmuz 2020;158(1):245-51.
72. Bargagli E, Piccioli C, Rosi E, Torricelli E, Turi L, Piccioli E, vd. Pirfenidone and Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: Real-life experience in an Italian referral centre. *Pulmonology*. 2019;25(3):149-53.
73. Levra S, Guida G, Sprio AE, Crosa F, Ghio PC, Bertolini F, vd. Long-Term Safety of Antifibrotic Drugs in IPF: A Real-World Experience. *Biomedicines*. 12 Aralık 2022;10(12):3229.

74. Cerri S, Monari M, Guerrieri A, Donatelli P, Bassi I, Garuti M, vd. Real-life comparison of pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A 24-month assessment. *Respir Med.* Kasım 2019;159:105803.
75. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MSJ, Zisman DA, Blumenthal NP, vd. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 Mart 2003;167(5):735-40.
76. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* Mart 2006;129(3):746-52.
77. Nielsen TD, Bahnson T, Davis RD, Palmer SM. Atrial fibrillation after pulmonary transplant. *Chest.* Ağustos 2004;126(2):496-500.
78. Mazzuco A, Medeiros WM, Sperling MPR, de Souza AS, Alencar MCN, Arbex FF, vd. Relationship between linear and nonlinear dynamics of heart rate and impairment of lung function in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1651-61.
79. Buonauro A, Santoro C, Galderisi M, Canora A, Sorrentino R, Esposito R, vd. Impaired Right and Left Ventricular Longitudinal Function in Patients with Fibrotic Interstitial Lung Diseases. *J Clin Med.* 21 Şubat 2020;9(2):587.
80. Shibata Y, Watanabe T, Osaka D, Abe S, Inoue S, Tokairin Y, vd. Impairment of pulmonary function is an independent risk factor for atrial fibrillation: the Takahata study. *Int J Med Sci.* 2011;8(7):514-22.
81. Orrego CM, Cordero-Reyes AM, Estep JD, Seethamraju H, Scheinin S, Loebe M, vd. Atrial arrhythmias after lung transplant: underlying mechanisms, risk factors, and prognosis. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* Temmuz 2014;33(7):734-40.
82. Marijic P, Schwarzkopf L, Schwettmann L, Ruhnke T, Trudzinski F, Kreuter M. Pirfenidone vs. nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study. *Respir Res.* 19 Ekim 2021;22(1):268.
83. Lancaster L, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, vd. Safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: integrated analysis of cumulative data from 5 clinical trials. *BMJ Open Respir Res.* 2016;3(1):e000105.

84. Nguyen DT, Ding C, Wilson E, Marcus GM, Olgin JE. Pirfenidone mitigates left ventricular fibrosis and dysfunction after myocardial infarction and reduces arrhythmias. *Heart Rhythm*. Ekim 2010;7(10):1438-45.
85. Umbarkar P, Singh AP, Tousif S, Zhang Q, Sethu P, Lal H. Repurposing Nintedanib for pathological cardiac remodeling and dysfunction. *Pharmacol Res*. Temmuz 2021;169:105605.
86. Engström G, Wollmer P, Hedblad B, Juul-Möller S, Valind S, Janzon L. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from “men born in 1914,” Malmö, Sweden. *Circulation*. 26 Haziran 2001;103(25):3086-91.
87. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. Haziran 2003;21(6):1012-6.
88. Mazzei ME, Richeldi L, Collard HR. Nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis*. Haziran 2015;9(3):121-9.
89. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, vd. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med*. Ocak 2019;7(1):60-8.
90. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, vd. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 02 Ocak 2024;149(1):e1-156.
91. Cuttica MJ, Colangelo LA, Shah SJ, Lima J, Kishi S, Arynchyn A, vd. Loss of Lung Health from Young Adulthood and Cardiac Phenotypes in Middle Age. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Temmuz 2015;192(1):76-85.
92. de Jong S, van Veen TAB, van Rijen HVM, de Bakker JMT. Fibrosis and cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol*. Haziran 2011;57(6):630-8.
93. Nguyen MN, Kiriazis H, Gao XM, Du XJ. Cardiac Fibrosis and Arrhythmogenesis. *Compr Physiol*. 18 Haziran 2017;7(3):1009-49.

94. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res.* 25 Mayıs 2021;117(6):1450-88.
95. Luppi F, Kalluri M, Faverio P, Kreuter M, Ferrara G. Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management. *Respir Res.* 17 Nisan 2021;22(1):109.
96. Wu WJ, Huang WM, Liang CH, Yun CH. Pulmonary vascular volume is associated with DLCO and fibrotic score in idiopathic pulmonary fibrosis: an observational study. *BMC Med Imaging.* 23 Nisan 2022;22(1):76.



EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma çalışmasına “İPF(İdiyopatik Pulmoner Fibrozis) Hastalarında Antifibrotik Tedavinin Aritmi İle İlişkisi” katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla ya da bu çalışmanın araştırmacı doktoru Dr. Erkan Dirim ile konuyu değerlendiriniz. Araştırma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’nda yapılacaktır.

Bilgilendirme Bölümü: Bu araştırma çalışmasının adı “İdiyopatik Pulmoner Fibrozis(IPF)(akciğer sertleşmesi) tedavisinde kullanılan pirfenidon ve nintedanib etken maddeli ilaçların kardiyak ritm üzerine etkisinin araştırılması”dır. Çalışmamızın amacı İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF) tedavisinde kullanılan pirfenidon ve nintedanib etken maddelerinin kardiyak ritm üzerine etkilerini araştırmaktır. Araştırmada 10 pirfenidon kullanan 10 İPF hastası, nintedanib kullanan 10 İPF hastası, antifibrotik tedavi almayan 10 İPF hastası olmak üzere, toplam 30 İPF tanısı bulunan gönüllü üzerinde yapılması planlanmıştır. Siz IPF tanısına sahip olduğunuz için çalışmaya alınmaktasınız. IPF hastalığınız için antifibrotik tedavi pirfenidon etken maddesi veya nintedanib etken maddesi kullanmaktasınız veya herhangi bir antifibrotik tedavi kullanmadan takip edilmektesiniz.

Eğer kullanıyorsanız kullanmakta olduğunuz antifibrotik ilaçlar; pirfenidon ve nintedanib etken maddeleri için aşağıdaki listede yer alan ilaçlardır.

Pirfenidon etken maddesi;

- ✓ ESBRIET 267 MG FILM KAPLI TABLET (90 TABLET): ROCHE MÜSTAHZARLARI SANAYİ ANONİM ŞİRKETİ
- ✓ ESBRIET 801 MG FILM KAPLI TABLET (90 TABLET): ROCHE MÜSTAHZARLARI SANAYİ ANONİM ŞİRKETİ
- ✓ PIRFA 200 MG FILM KAPLI TABLET : ALİ RAİF İLAÇ SANAYİ A.Ş.
- ✓ PIRFA 600 MG FILM KAPLI TABLET : ALİ RAİF İLAÇ SANAYİ A.Ş.

- ✓ PIRFECT 200 MG 252 FILM TABLET : NOBEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
- ✓ PIRFECT 600 MG FILM KAPLI TABLET (120 ADET): NOBEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
- ✓ Nintedanib etken maddesi;
- ✓ OFEV 100 MG 60 YUMUSAK KAPSUL: BOEHRİNGER INGELHEİM İLAÇ TİCARET A.Ş.
- ✓ OFEV 150 MG 60 YUMUSAK KAPSUL: BOEHRİNGER INGELHEİM İLAÇ TİCARET A.Ş.

Sizden daha önce başlanmış olan ve şu an kullanmakta olduğunuz mevcut IPF tedavisine düzenli bir şekilde devam etmeniz istenecektir. Bu araştırma için çalışma başladığında; size 48-72 saatlik Holter EKG cihazı bağlanacaktır. Holter, hastanın kalp ritmini takip edebilen küçük, giyilebilir bir cihazdır vücudun dışında bulunan herhangi bir ağrıya yol açmayacak, girişimsel işleme gerek olmadan takılabilen bir cihazdır. Bu işlem ile kalp ritminiz izlenecektir, kalbinizin elektriksel aktivitesi ortaya konacaktır, bunun için kalp atışlarını algılayan elektrotlar göğüs kısmınıza yerleştirilecektir. Pirfenidon kullanan gönüllülerin, nintedanib kullanan gönüllülerin ve antifibrotik ilaç kullanmayan gönüllülerin sonuçları birbirleriyle karşılaştırılacaktır. Araştırmaya katılımınız tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Katıldıktan sonra hiçbir ceza ve yaptırıma maruz bırakılmaksızın, istediğiniz zaman hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırmaya katılanların kimlik kayıtları gizli kalacak ve hatta araştırma sonuçları yayımlansa bile katılımcı kimliği kamuoyuyla paylaşılmayacaktır. Etik kurul üyeleri, bakanlık ve diğer sağlık otoriteleri bilgilerinize ulaşabilse de bunlar gizli kalacaktır. Araştırma ile ilgili sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz. Araştırmaya katılanlara herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırma süresince tüm sorunlarınızda Erkan DİRİM' e xxxxxxxxxxxx numaralı telefondan ulaşabilirsiniz. Bu araştırma etik kurul izni ile yapılmaktadır.

Gönüllü Oluru Bölümü: “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen kişi tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi

biliyorum”. “Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum”.

• **Gönüllünün Adı-Soyadı:**

İmzası :

Tarih:

• **Açıklamaları Yapan Kişinin Adı- Soyadı:**

İmzası:

Tarih:

• **Gerekliyse Şahit: Adı-soyadı:**

İmzası:

Tarih:

Bu Form 2 nüsha halinde düzenlenmiş olup biri gönüllüye verilmiştir, diğeri araştırma ana dosyasına konulmak üzere çalışmacıda kalmıştır.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Erkan DİRİM'e ait "İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS HASTALARINDA ANTİFİBROTİK TEDAVİNİN ARITMI İLE İLİŞKİSİ" adlı çalışma jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: .../.../2024

JÜRİ

İmza

Başkan :

Üye :

Üye :