



T.C

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İdiopatik Pulmoner Fibrozisli Hastalarda Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı  
Tomografideki Bal Peteği Paterninin Derin Öğrenme Modeli You Only Look Once  
(YOLO) İle Tanınması**

Dr. Hediye ÜRKER DOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hülya GÜNBATAR

VAN-2024



T.C

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İdiopatik Pulmoner Fibrozisli Hastalarda Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı  
Tomografideki Bal Peteği Paterninin Derin Öğrenme Modeli You Only Look Once  
(YOLO) İle Tanınması**

Dr. Hediye ÜRKER DOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hülya GÜNBATAR

VAN-2024

## TEŞEKKÜR

*Başta tezimin oluşumunda ve yönlendirilmesinde yardımlarını esirgememekle kalmayan Doç. Dr. FATMA DURMAZ ve Doç. Dr. MURAT CANAYAZ' a, ayrıca asistanlık eğitimim boyunca bana destek olan, birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım ve onur duyduğum, saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. HÜLYA GÜNBATAR olmak üzere tüm hocalarıma minnet ve şükranlarımı sunuyorum.*

*Çömezliğimden kıdemliliğime kadar her hatamı ve kusurumu sabırla karşılayan, bana yol gösteren asistanlığım süresince desteklerini ve fedakarlıklarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma; birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm hemşire, sekreter ve personellere teşekkür ediyorum.*

*Bugünlere gelebilmemde büyük emeği olan, her konuda bana güvenen sevgili annem Hatice ÜRKER ve babam Naci ÜRKER' e, desteğini her zaman hissettiğim kardeşlerim Merve ÜRKER ATILLA ve Muhammet ÜRKER' e ve özellikle değerli eşim Dr. Fuat DOĞAN' a teşekkürü borç bilirim.*

*Saygılarımla*

*Dr. Hediye ÜRKER DOĞAN*

*Van 2024*

## ÖZET

**Amaç:** Tıpta hastalık tanısı, prognozu ve tedavi planlanması için tıbbi görüntüleme giderek daha önemli hale gelmektedir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) kullanılarak idiyopatik pulmoner fibrozisin tanısı zor bir iştir ve deneyimli radyologlarda bile gözlemciler arası yüksek değişkenlik gösterebilir. Derin öğrenme klinik karar vermeye yardımcı olmak için yüksek boyutlu görüntüleme özelliklerini ölçen ve çıkaran niceliksel bir yaklaşımdır. Tıbbi görüntülemeleri kullanarak birçok hastalığın teşhis tedavi ve takibinde kullanılma konusunda büyük bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) mortalitesi yüksek bir hastalık olup hastalığa tanı konulmasında hala bazı zorluklar yaşanmaktadır. Çalışmamızda YRBT’ de izlenen bal peteği paterninin derin öğrenme yöntemi olan You Only Look Once (YOLO) ile erken bir şekilde tanınıp, tanı konulmasında yardımcı olması amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmamızda 66 hastamıza ait içerisinde bal peteği görüntülerini içeren 132 adet kesitsel YRBT görüntüleri kullanıldı. Nesne algılama, sınıflandırma ve segmentasyon için görüntüleri etiketlemede kullanılmak üzere tasarlanmış web tabanlı bir platform olan Roboflow’ da görüntülere bal peteği etiketlendirilmesi yapıldı. Etiketlenen YRBT görüntülerindeki bal peteği paterni, derin öğrenme modeli olan You Only Look Once-V9’ a (YOLO-V9) tanıtıldı. 132 adet kesitsel YRBT görüntülerinin; 92 tanesi (%70) eğitim seti verileri, 26 tanesi (%20) doğrulama seti verileri ve 14 tanesi (%10) de test seti verileri olarak kullanıldı. Görüntüler üzerinde 100 iterasyon(döngü-epoch) çalışıldı. YOLO modeline etiketleyip verdiğimiz eğitim seti verilerinde modelin önce bal peteği paternini tanınması sağlandı. Doğrulama seti verileriyle YOLO modeli, oluşturduğu program sayesinde gerçekte olan bal peteği görüntüleri ile modelin işaretlediği bal peteği görüntülerinin karşılaştırmasını yaptı. Daha sonra test seti verileri ile de YOLO modeli hiç görmediği görüntülerin üzerinde bal peteği olma olasılığı tahmininde bulundu.

**Bulgular:** Eğitim seti verileri üzerinde kayıpların genel olarak düşük ve istikrarlı olduğu görülmektedir. Özellikle, box\_loss ve dfl\_loss ortalamaları 1.2 civarında gözlemlenmiştir. Doğrulama seti verileri üzerinde kayıplar da benzer şekilde 1.7 civarında olup modelin doğrulama verisi üzerindeki performansının eğitim verisine benzer olduğunu göstermektedir. Kayıp oranları düşük seviyede izlenmekte bu da modelin eğitim sürecinde adım adım optimize edildiğini göstermektedir. Precision ortalaması 0.538, recall ortalama ise 0.483 olarak hesaplanmış olup bu değerler, modelin makul bir doğrulukla nesnelere tespit ettiğini göstermektedir. mAP\_0.5 ortalaması 0.469 ve mAP\_0.5:0.95 ortalaması 0.246 olarak hesaplanmış olup modelin genel performansının iyi olduğunu, ancak IoU eşiği arttıkça performansın düştüğünü göstermektedir. YOLO-V9 modelinin bal peteği paternini %81.3 kesinlik, %68.3 duyarlılık ve %69.4 hasasiyetle tespit ettiği gösterilmiş olup modelin genel performansının iyi olduğu söylenebilir.

**Sonuç:** Çalışmamızda nesne tespit yöntemlerinden YOLO' nun en güncel versiyonu olan V9 kullanılmıştır. Bu konuda bu hastalığa yönelik YOLO ile yapılan ilk çalışma olması yönünden özgün değeri oldukça yüksektir. YOLO-V9 modelinin bal peteği paternini tespit etmede genel olarak kabul edilebilir bir performans sergilediği söylenebilir. Model doğruluğunun artırılması için veri seti artırımı yapılabilir. Yine de, bu küçük veri kümeleriyle iyi bir performans elde edilmiştir. Daha büyük bir veri kümesinin pulmonoloji tanı alanında dönüştürücü bir etkisi olması muhtemeldir.

**Anahtar Kelimeler:** İdiyopatik pulmoner fibrozis, bal peteği, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi, interstisyel akciğer hastalıkları, derin öğrenme, YOLO

**Sayfa Adedi:** 73

**Danışman:** Prof. Dr. Hülya GÜNBATAR

## ABSTRACT

**Purpose:** Medical imaging is becoming increasingly important for disease diagnosis, prognosis and treatment planning in medicine. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis using high-resolution computed tomography (HRCT) is a difficult task and can have high interobserver variability even in experienced radiologists. Deep learning is a quantitative approach that measures and extracts high-dimensional imaging features to aid in clinical decision making. It has shown great potential for use in the diagnosis, treatment and follow-up of many diseases using medical imaging. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a disease with a high mortality rate and there are still some difficulties in diagnosing the disease. In our study, it was aimed to help in early recognition and diagnosis of the honeycomb pattern observed in HRCT with the deep learning method You Only Look Once (YOLO).

**Materials and Methods:** In our study, 132 cross-sectional HRCT images containing honeycomb images belonging to 66 patients were used. Honeycomb labeling was performed on the images using Roboflow, a web-based platform designed to be used in labeling images for object detection, classification, and segmentation. The honeycomb pattern in the labeled HRCT images was introduced to the deep learning model You Only Look Once-V9 (YOLO-V9). Of the 132 cross-sectional HRCT images; 92 (%70) were used as training set data, 26 (%20) as validation set data, and 14 (%10) as test set data. 100 iterations (epochs) were studied on the images. In the training set data that we labeled and gave to the YOLO model, the model was first allowed to recognize the honeycomb pattern. With the validation set data, the YOLO model compared the real honeycomb images with the honeycomb images marked by the model thanks to the program it created. Then, using the test set data, the YOLO model estimated the probability of honeycombs on images it had never seen.

**Results:** It is observed that the losses are generally low and stable on the training set data. In particular, the box\_loss and dfl\_loss averages are observed around 1.2. The losses on the validation set data are similarly around 1.7, indicating that the performance of the model on the validation data is similar to the training data. The loss rates are observed at a low level, which shows that the model is optimized step by step during the training process. The precision average is calculated as 0.538, and the recall average is 0.483, indicating that the model detects objects with reasonable accuracy. The mAP\_0.5 average is calculated as 0.469 and the mAP\_0.5:0.95 average is 0.246, indicating that the overall performance of the model is good, but the performance decreases as the IoU threshold increases. It has been shown that

## VII

the YOLO-V9 model detects the honeycomb pattern with 81.3% accuracy, 68.3% sensitivity and 69.4% precision, and it can be said that the overall performance of the model is good.

**Conclusion:** In our study, the most up-to-date version of YOLO, V9, was used. It has a high original value in terms of being the first study conducted with YOLO for this disease. It can be said that the YOLO-V9 model generally exhibits acceptable performance in detecting the honeycomb pattern. The data set can be increased to increase the model accuracy. Nevertheless, good performance was achieved with these small data sets. A larger data set is likely to have a transformative effect in the field of pulmonology diagnosis.

**Keywords:** Idiopathic pulmonary fibrosis, honeycomb, high resolution computed tomography, interstitial lung diseases, deep learning, YOLO

**Number of Pages:** 73

**Advisor:** Prof. Dr. Hülya GÜNBATAR

**İÇİNDEKİLER**

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>I</b>
<b>ÖZET.....</b>	
<b>ABSTRACT.....</b>	
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>II</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ.....</b>	<b>IV</b>
<b>TABLolar DİZİNİ.....</b>	<b>V</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>	
<b>RESİMLER DİZİNİ.....</b>	
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Sınıflandırma.....	3
2.2. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis .....	4
2.2.1. Epidemiyoloji.....	4
2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	4
2.2.3. Patogenez .....	5
2.2.4. Klinik Bulgular ve Fizik Muayene .....	6
2.2.5. Laboratuvar Bulguları.....	6

2.2.6. Fonksiyonel Değerlendirme .....	6
2.2.7. Bronkoalveolar Lavaj (BAL) Bulguları.....	7
2.2.8. Akciğer Biyopsisi ve Histopatolojik Özellikleri.....	7
2.2.9. Görüntüleme Yöntemleri .....	8
2.2.10. Tanı .....	10
2.2.11. Prognoz .....	11
2.2.12. Akut Alevlenmeler.....	12
2.2.13. Ayırıcı Tanı.....	13
2.2.14. Tedavi.....	14
2.2.15. Komorbiditeler.....	17
2.3. Derin Öğrenme Modeli YOLO.....	18
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>	<b>15</b>
3.1. Araştırmanın Tipi.....	20
3.2. Araştırmanın Yeri, Örnekleme ve Zamanı.....	
3.3. Araştırmaya Alınma Kriterleri.....	
3.4. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri.....	
3.5. Verilerin Toplanması.....	
3.6. İstatistiksel Analiz .....	
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>17</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>34</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>50</b>

**KISALTMALAR DİZİNİ**

DPAH	Difüz parankimal akciğer hastalıkları
BDH	Bağ dokusu hastalıkları
İAH	İnterstisyel akciğer hastalıkları
İPF	İdiyopatik pulmoner fibrozis
İİP	İdiyopatik interstisyel pnömoniler
GAP	Cinsiyet, yaş ve fizyoloji evreleme sistemi
FVC	Zorlu vital kapasite
DLCO	Karbonmonoksit diffüzyon
BT	Bilgisayarlı tomografi
YRBT	Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi
YOLO	You Only Look Once
ATS	American Thoracic Society
ERS	European Respiratory Society
OİP	Olağan interstisyel pnömoni
GÖR	Gastroözofageal reflü
TNF- $\alpha$	Tümör nekroz faktörü alfa
IL-1	İnterlökin-1
TGF- $\beta$	Dönüştürücü büyüme faktörü beta
PDGF 3	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü

## XI

MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
ANA	Antinükleer antikor
ANTI-CCP	Anti Sitrüline Protein Antikoru
TLC	Total akciğer kapasitesi
6 DYT	Altı dakika yürüme testi
BAL	Bronkoalveolar lavaj
VATS	Video yardımcı torakoskopik cerrahi
PA	Posteroanterior
PH	Pulmoner hipertansiyon
SpO2	Oksijen satürasyonu
EKO	Ekokardiyografi
FGFR	Fibroblast büyüme faktör reseptörü
VEGFR	Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü
FEV1	Zorlu ekspiratuvar volümün 1. saniyesi
DİCOM	Tıpta dijital görüntüleme ve iletişim
SFT	Solunum fonksiyon testi
HBYS	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
SPSS	Sosyal Bilimler için İstatistik Programı
DM	Diabetes Mellitus
HT	Hipertansiyon
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
İKH	İskemik Kalp Hastalığı
CPFE	Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem

---

**TABLolar DİZİNİ**

Tablo 1: İPF patogenezinde rol alan mekanizmalar ve risk faktörleri .....	3
Tablo 2: Bağ Doku Hastalıkları Spesifik Laboratuvar Testleri.....	5
Tablo 3: Histopatolojik OİP patern kriterleri.....	8
Tablo 4: OİP paterni için YRBT kriterleri.....	9
Tablo 5: İPF tanısı için YRBT ve cerrahi biyopsi kombinasyon değerlendirmesi.....	11
Tablo 6: İPF’de hastalık progresyonu açısından risk faktörleri .....	12
Tablo 7: GAP skorlama modeli .....	17
Tablo 8: İPF ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar.....	18
Tablo 9: İPF ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıkların klinik özellikleri.....	19
Tablo 10: İPF’ de komorbiditeler .....	20
Tablo 11: Hastaların cinsiyet, sigara, çomak parmak ve mortalite verilerinin yüzdeleri.....	44
Tablo 12: Hastaların yaş, sigara, BMİ, SFT değerleri, 6DYT mesafesi ve yaşam sürelerinin ortalama değerleri.....	44
Tablo 13: Hastaların yaş, sigara, BMİ, SFT değerleri, 6DYT mesafesi ile yaşam sürelerinin korelasyon analizi.....	45
Tablo 14: Hastaların cinsiyet, sigara, çomak parmak verilerinin yaşam süreleri ile karşılaştırılması.....	46

## XII

Tablo 15: Genel Mortalite Sıklığı.....	46
Tablo 16: Genel Sağkalım Süreleri.....	52
Tablo 17: Elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirmesi.....	21

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Diffüz parankimal akciğer hastalıkları sınıflaması .....	22
Şekil 2: İPF şüpheli olguya tanısasal yaklaşım.....	23
Şekil 3: Genel survival fonksiyonu grafiği.....	20
Şekil 4: Test ve eğitim kayıp oranları.....	26
Şekil 5: Test ve eğitim çalışma performansı gösterimi.....	27
Şekil 6: Eğitim seti sonuçlar grafiği.....	25

## RESİMLER DİZİNİ

Resim 1:Tipik OİP örneği gösteren akciğer biyopsisi .....	25
Resim 2: Tipik OİP paterni gösteren YRBT .....	26
Resim 3: Olası OİP paterni gösteren akciğer YRBT .....	2
Resim 4:Görüntüler üzerinde bal peteği etiketinin yapılması .....	27
Resim 5:YOLO-V9 modelinin etiketlediği görüntüler.....	27
Resim 6: YOLO-V9 modelinin bal peteği tahmininde bulunma oranları.....	30

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

İnterstisyel akciğer hastalıkları, kapiller endotel hücresi ile alveolar epitel hücresi arasında kalan miyofibroblast ve fibroblastların olduğu bağ dokusunu etkileyen 200'ün üzerinde hastalıktan oluşur. Bu hastalıklar histopatolojik olarak değişen derecelerde inflamasyon, tamir ve fibrozis ile karakterizedir. Bu hastalıklar radyolojik olarak bilateral ve multilober tutulum yaptığından 'diffüz parankimal akciğer hastalıkları' terimi kullanılır. Diffüz parankimal akciğer hastalıkları teşhisi; klinik, radyolojik ve histopatolojik olarak konulur.

İdiyopatik pulmoner fibrozis, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, oldukça kötü prognozlu, ileri derecede fibrozis ile karakterize, kronik ve ilerleyici bir akciğer hastalığıdır. İdiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP) arasında en sık görülenidir(1). Fibrotik hastalıklar içerisinde prototip olarak varsayılır. Efor dispnesi ve dirençli kuru öksürük en çok görülen şikayetlerdir. Sigara oldukça önemli bir risk faktörüdür.

İPF'nin epidemiyolojik özellikleri ile ilgili az sayıda araştırma yapılmıştır ve İPF insidansı 100.000'de 0.48-11.7 olarak tespit edilmiştir(2). Prevalansı ise yaşla birlikte artmakla beraber 100.000'de 1.5-35 arasındadır(4). Hastaların çoğu tanı sırasında 50 yaşın üstündedir ve erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir(3). Sağkalım süresinin tanıdan sonra tedavisiz 3-5 yıl olduğu bu hastalıkta, erken tanı oldukça önemliyken, İPF tanısı sıklıkla geç konulmaktadır(4).

Tipik klinik prezantasyon varlığında (kuru öksürük, sinsiz başlangıçlı progresif dispne ve >50 yaş) yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)'de tipik olağan interstisyel pnömoni (OIP) paterni ile birlikte OIP'nin diğer olası nedenleri ekarte edilmişse multidisipliner bir yaklaşımla biyopsi yapılmaksızın klinik verilerle İPF tanısı konulabilir(75,40).

İPF için prognostik faktörler arasında dispne seviyesi, St. George's Solunum Anketi skoru, solunum fonksiyonları, pulmoner hipertansiyon, yürüme mesafesi ve altı dakikalık yürüme testi sırasında en düşük SpO<sub>2</sub>, yağsız kitle indeksi, patolojik bulgular ve serum biyobelirteçleri bulunur. Ek olarak, Cinsiyet, Yaş ve Fizyoloji (GAP) evreleme sistemi, İPF'li hastalarda mortaliteyi öngörmede yaygın olarak kabul görmüştür. Bunların arasında, zorunlu vital kapasite (FVC) ve diffüzyon kapasitesi (DLCO) şu anda İPF'de en iyi onaylanmış ve önerilen hastalık ilerlemesi göstergesidir(5,6). Ancak, bilgisayar tabanlı yöntemlerle ölçülen BT bulguları, İPF

yönetiminde çeşitli bakış açılarından farklı parametreler sağlayarak potansiyel olarak rol oynayabilir.

Günlük pratikte kullanılan yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) kullanılarak yapılan değerlendirme büyük tecrübe gerektirir ve öznel bir değerlendirme olup eğitimli radyologlar arasında bile önemli değişkenlikler gösterebilmektedir. Klinik pratikte kullanılan görsel değerlendirme öznel ve görüntüyü değerlendiren kişiye bağlı olarak değişkenlik gösterir. Çalışmamızın amacı İPF hastalarında YRBT ile izlenen bal peteği paterninin derin öğrenme yöntemi olan YOLO ile erken bir şekilde tanınıp, tanı konulmasında yardımcı olması amaçlanmıştır.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 İnterstiyel Akciğer Hastalıkları

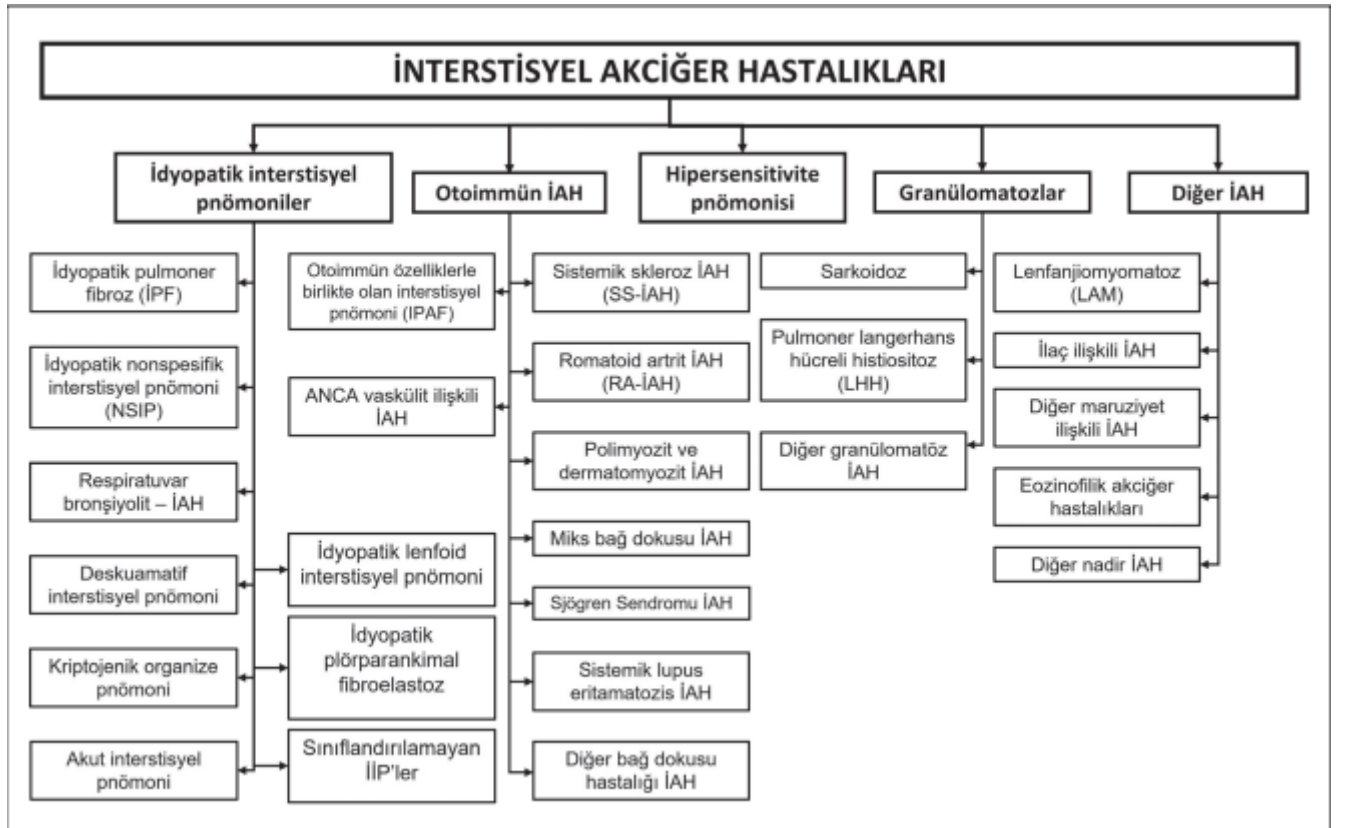
#### 2.1.1 Tanım

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları ve 'İnterstiyel akciğer hastalıkları' inflamasyon ve fibrozis ile seyreden, bilinen ve bilinmeyen birçok etkenin alveol bazal membranı ve epitel hücreleri ile pulmoner kapiler endotel hücreleri arasında kalan, fibroblast ve bağ dokudan zengin olan akciğer parankimini etkilediği, 200'e yakın hastalığı barındıran hastalık grubudur. Bu alanda ortaya çıkan inflamasyon bazen geçici değişiklikler olurken, bazen de fibrozis veya bronş duvarlarında traksiyon bronşektazileri gibi kalıcı değişikliklere neden olmaktadır(1).

#### 2.1.2 Sınıflandırma

İAH için Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği tarafından 2002 senesinde sınıflama yayınlanmıştır(7). İdiyopatik interstiyel pnömoniler için 2013 senesinde bu sınıflamanın günceli yayınlanmıştır (Şekil 1)(8).

Şekil 1: Diffüz parankimal akciğer hastalıkları sınıflaması



## 2.2 İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

İPF, olağan interstisyel pnömoninin histolojik ve radyolojik özellikleriyle karakterize, nedeni tam olarak açıklanamamış, kronik, fibrotik interstisyel pnömonidir. İleri yaş grubunda sıklığı artar, dispne ve akciğer fonksiyonlarında ilerleyici kötüleşme ile karakterizedir ve oldukça kötü prognoza sahiptir(38).

### 2.2.1 Epidemiyoloji

İPF, idiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP) içinde en önemli grubu oluşturur. İİP'nin en sık ve en şiddetlisidir. İPF, tüm interstisyel akciğer hastalığı tanılarının %17-37'sini, ortalama %20'sini oluşturur. Nadir görülen bir hastalık olmakla birlikte idiyopatik interstisyel pnömonilerin en sık görülen formudur ve idiyopatik interstisyel pnömonilerin %47-60'ını oluşturmaktadır(9). İPF insidansının evrensel olarak yılda 100.000'de 10 olduğu tahmin edilmektedir(72).

Ulusal ve uluslararası çalışmalarda prevalans ve insidans oranlarında büyük değişiklikler mevcuttur. İPF insidansının araştırıldığı ilk çalışma Coultas'ın New Mexico'da yaptığı araştırmadır ve erkeklerde 100.000'de 10,7, kadınlarda ise 100.000'de 7,4 olarak bulunmuştur(10). Ancak İPF tanı kriterlerinin günümüzdekine en yakın haliyle belirlendiği 2000 yılından sonra yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir çalışmada İPF insidansı 0.22-8.8/100000, prevalansı 0,5-27,9/100000 arasında bulunmuştur(11). Ülkemizde 2007-2009 seneleri arasında tespit edilen hastaların değerlendirildiği araştırmada İPF insidansı ülkemizde her 100.000 kişide 5 olarak tespit edilmiştir(12). Bu araştırmada 32 merkezden 52 araştırmacı, 2245 diffüz parankimal akciğer hastalığı vakası bildirmiştir. Bu olguların %19.9'u İPF tanısı almış ve sarkoidozdan sonra en sık 2. hastalık olduğu belirtilmiştir(12). Ülkemizde yapılan 2019-2020 yılları arasındaki başka bir çalışmada ise 21 merkezden 44 sağlık çalışanının katıldığı 1070 hastanın dahil edildiği araştırmada %30.5 ile İPF ilk sırada yer almıştır(73).

### 2.2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

İPF'nin spesifik nedeni bilinmemektedir ve gelişiminde rol aldığı düşünülen bazı risk faktörleri genetik bozulmalar ve sigara dumanı başta olmak üzere, enfeksiyonlar(viral ve bakteriyel), erkek cinsiyet, otoimmünite, ileri yaş, çevresel veya mesleki maruziyetler, kronik mikroaspirasyon, hücreler ve moleküler düzeyde meydana gelen değişikliklerdir.

Ortalama tanı yaşı 66 olmakla birlikte 75 yaş üzerinde prevalansın arttığı görülmektedir(13). Türk Toraks Derneği'nin "Olağan İnterstisyel Pnömoni (OİP) Kayıt

Çalışması”nda 129 İPF hastası değerlendirildiğinde, yaş ortalaması  $66,2 \pm 8,4$  yıl olduğu tespit edilmiştir. Bu olguların %82,9’u ise 60 yaşında, %4,7’si 50 yaşın altındadır.

Olguların %83,7’si erkek olup, erkek/kadın oranı 5,14’tür. Kadın olguların hiçbiri 50 yaşın altında değildir(14).

**Tablo 1:İPF patogenezinde rol alan mekanizmalar ve risk faktörleri**

<b>Genetik Yatkınlık</b>
TOLLIP mutasyonu
MUC5B’ ye bağlı mukosilyer klirens azalması
Sürfaktan protein değişiklikleri
Telomer kısalığı
<b>Çevresel Maruziyet</b>
Sigara
Tekstil tozu, kum-talaş-silika
Metal tozu, odun talaşı, tarım, hayvancılık
<b>Yaşlanma</b>
Gastroözofagial reflü; mikroaspirasyon
Epitel hücre hasarı, yara iyileşme bozukluğu
DNA metilasyonu, RNA disregülasyonu
Ekstraselüler matriks depolanması
Büyüme faktörleri
Fibroblast ve miyofibroblastlarda değişiklikler
Kök hücre disfonksiyonu ve tükenmesi
TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ MCP-1, VEGF, PDGF, IL-1, IL-6, vb.
Epigenetik Değişiklikler

Sigara, İPF gelişim riski artıran bilinen en önemli faktörlerdendir, hastaların çoğunda 20 paket/yılım üzerinde sigara öyküsü bulunmaktadır(4). bunun dışında metal ve ahşap evlerde oturan ya da odun dumanına maruziyeti olanlarda da İPF riski belirgin artmıştır. Tarım ve hayvancılık, kum-taş, tekstil tozu ve silika maruziyeti de İPF riskini artırmaktadır(15).

İPF'li hastalarda bazı viral enfeksiyonlarda artış bildirilmiştir. Bunlar arasında Epstein-Barr virüs, influenza, sitomegalavirus, herpes simpleks ve human herpes virüs 7 bulunmaktadır. Viral enfeksiyonların fibrozis gelişiminde veya akut alevlenmelerde rol oynayabileceği düşünülmüş, ancak viral etyoloji için kesin kanıtlar bulunmamıştır(16,17).

Gastroözefagial reflüye bağlı kronik aspirasyonlar pulmoner fibrozisin gelişimine yol açabilir. Yapılan bazı çalışmalarda İPF'li hastalarda gastroözofagial reflü prevalansının yüksek olduğu tespit edilmiştir(18,19).

Son zamanlarda CD3+ T hücreleri ve CD20 + B hücrelerinin de dahil olduğu otoimmün yollarında mevcut olabileceği bildirilmiştir(20).

### 2.2.3. Patogenez

İPF gelişmesine sebep olan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte en çok kabul gören görüş İPF'nin tekrarlayan alveol epitel hasarına bağlı olarak fibroblastlar ve miyofibroblastlarda farklılaşmaya neden olan aktivasyondan kaynaklandığını varsaymaktadır. Miyofibroblastlardaki farklılaşma ve hücre dışı matriksin aşırı birikmesi anormal doku onarımını tetikleyip fibrozise yol açar ve irreversible akciğer fonksiyon kaybıyla sonuçlanır.

Tablo 1'de ana başlıkları ile özetlenen mekanizmalar ve risk faktörlerine maruz kalma sonucunda, genetik yatkınlığı olan kişilerde, bilinen ve bilinmeyen ajanların yol açtığı tekrarlayan mikro-travmalar bazal mebran ve alveoler epitel hasara uğratar ve bu hasarlı alanda tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 (IL-1 ) ve monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1 ) gibi sitokin ve kemokinleri salgılatır. Bunlarda fibroblastları artırır ve bir bölümünü miyofibroblastlara dönüştürüp kollojen sentezletip kollojen miktarının artmasına neden olur. İlerleyici kollajen depolanması kapiller yüzeyin kusursuz mimarisini bozarak bal peteği akciğeri oluşumuna neden olur(21,22).

## 2.2.4 Klinik Bulgular ve Fizik Muayene

İdiyopatik pulmoner fibrozis kronik, ilerleyici, fibrotik bir akciğer hastalığıdır.

Genellikle ileri yaşta ortaya çıkan ilerleyici nefes darlığı ile ortaya çıkar. Egzersizle indüklenen nefes darlığı en belirgin yakınmadır. Herhangi bir sebeple açıklanamayan progresif seyir gösteren efor dispnesi ve kuru öksürüğü olan 50 yaş üzeri tüm erişkin hastalarda İPF akla getirilmelidir. Nefes darlığı sinsi ve progresiftir; hastalar sıklıkla 6 aydan uzun süredir mevcut olan ve artarak ilerleyen nefes darlığından yakınır. Olguların %80'den fazlası inatçı, antitussif ilaçlara yanıt vermeyen, kuru öksürükten yakınır. Öksürük sık görülen ve rahatsız edici düzeyde olabilen bir şikayettir(23).

İPF akciğere sınırlı bir hastalık olduğu için sistemik yakınmalar ön planda beklenmez ancak kilo kaybı, hafif ateş, halsizlik, miyalji, yorgunluk, artralji gibi semptomlar azda olsa görülmektedir(9).

Kemik iliği yetmezliği, saçların erken beyazlaşması ve karaciğer sirozu telomer patolojilerini ve ailesel akciğer fibrozisini düşündürmelidir (55).

Fizik muayenede her iki akciğer alt zonlarda inspiyumda duyulan ince raller-velkro raller duyulur. Hastalık ilerledikçe üst zonlara yayılır ve tüm inspiyumu kaplayabilir. Çomak parmak İPF'de sıktır; %30-60 arasında olduğu bildirilmiştir (35,83).

Ciddi, hipoksemi ile seyreden İPF olgularında pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği gelişip hepatomegali, pretibial ödem, jüğüler venöz dolgunluk gibi muayene bulguları saptanır(56).

## 2.2.5 Laboratuvar Bulguları

İdiyopatik pulmoner fibroziste istenen laboratuvar tetkikleri genellikle bağ dokusu hastalıkları (BDH) ekartasyonu amaçlıdır. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile birlikte bağ dokusu antikorlarından romatoid faktör, ANA ve anti-CCP rutin olarak bakılmalıdır(14). Diğer BDH ekartasyonu için istenmesi gereken laboratuvar bulguları tabloda listelenmiştir(4, 74).

**Tablo 2: Bağ Doku Hastalıkları Spesifik Laboratuvar Testleri**

<b>Mikst BDH</b>	Anti-U1 ribonükleoprotein antikorları (anti-U1RNP)
<b>Sjögren Sendromu</b>	Sjögren sendromu antikoru A ve B (anti-SSA ve anti-SSB)
<b>Sistemik Lupus Eritematozis (SLE)</b>	Smith antikorları (anti-Sm) Çift sarmal DNA (ds-DNA)
<b>İdiyopatik İnflamatuvar Myopati</b>	Histidil tRNA sentetaz (anti-Jo-1) Anti-threonyl-tRNA synthetase 7 (anti-PL7) Anti-threonyl-tRNA synthetase 12 (anti-PL12)
<b>Sistemik Skleroz</b>	Anti-sentromer Anti-topoizomeraz Anti-fibrillarin (anti-U3R- NP)
<b>Vaskülitler</b>	Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA)

### 2.2.6 Fonksiyonel Değerlendirme

İPF olgularına rutin olarak spirometri, akciğer volümleri, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), istirahatte ve egzersizde saturasyon değerlendirmesi yapılmalıdır. İdiyopatik pulmoner fibroziste tipik olarak restriktif tipte solunum fonksiyon testi bozukluğu ve diffüzyon kapasitesinde azalma görülür. SFT’de zorlu vital kapasite (FVC) ve zorlu ekspirasyon volüm birinci saniye (FEV1 ) düşük, FEV1 /FVC normal ya da hafif yüksek olarak beklenirken; akciğer volümleri de (total akciğer kapasitesi, fonksiyonel rezidüel kapasite, rezidüel volüm) azalır. İnflamasyon ve fibrozisin alveole-kapiller alanda yaptığı

destrüksiyon sonucu DLCO'daki etkilenme, akciğer volümündeki azalmadan önce oluşabilir.. Bu sebeple DLCO erken dönem interstisyel akciğer hastalığını gösteren en erken patolojik bulgudur(9). Hastalığın şiddetinin tespitinde dinamik solunum fonksiyon testleri, DLCO veya egzersiz testlerine göre daha az korelasyon göstermektedir(25,26). DLCO değeri < %40 olan hastalarda mortalite belirgin artmıştır(4). Bazalarına göre DLCO'da %15, FVC'de %10 değişiklik anlamlı olarak kabul edilir(27). Sınırlı sayıdaki veri alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti (P(A-a) O<sub>2</sub>) ve başlangıçtaki total akciğer kapasitesinin (TLC) sağkalımı öngörebileceğini, ancak net bir eşik bulunmadığını göstermektedir(28).

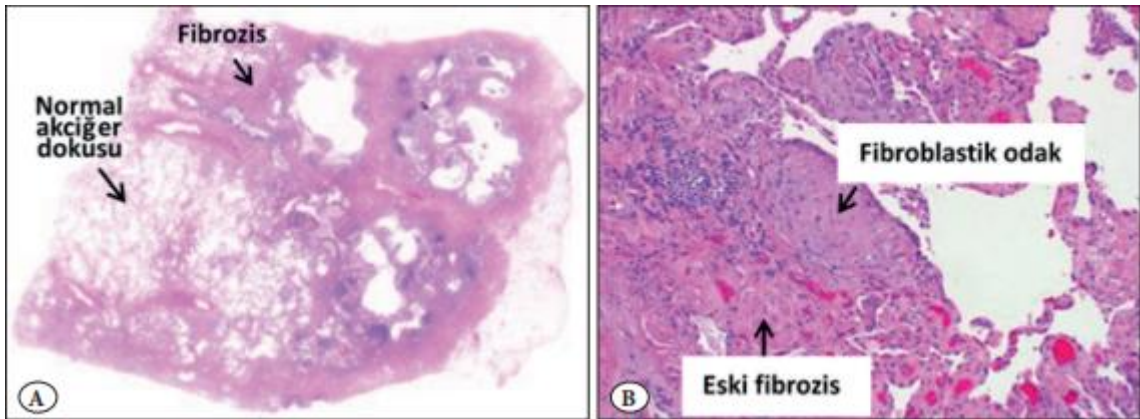
6 DYT non-invaziv, ucuz, basit bir testtir. Hastalığın takibinde ve oksijen ihtiyacını belirlemede günlük pratikte sık kullanılmaktadır. Standardizasyonunun olmamasından dolayı prognostik değeri kısıtlıdır. Bazı çalışmalarda 6 DYT sırasında desatürasyonun, (oksijen saturasyonunun % 88'in altına düşmesi) artmış mortalite riski için bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür(29,30). Daha kısa yürüme mesafesi ve test bitiminden sonra gecikmiş kalp atış hızı iyileşmesi, daha sonraki mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir(31,32).

### 2.2.7 Bronkoalveolar Lavaj (BAL) Bulguları

İPF'de bronkoalveolar lavaj bulgularının tanısasal değildir; nötrofil ve eozinofil artışı görülebilir(33,34). YRBT görünümleri ve kliniği İPF için tipik olan hastalarda, tanı amacıyla BAL yapılması şart değildir. BAL İPF'nin fibrotik HP'den ayrılmasında faydalıdır. BAL'da lenfosit yüzdesi >%20 olması halinde HP'den şüphelenilmelidir.

### 2.2.8 Akciğer Biyopsisi ve Histopatolojik Özellikleri

İPF tanısı için tanımlanmış histopatolojik patern olağan interstisyel pnömoni (OİP) dir. OİP yamasal interstisyel fibrozis, bal peteği ve fibroblastik odaktan oluşur. İPF'de fibrozisin ana özelliği histolojik olarak heterojen bir yapıda olmasıdır. Normal akciğer dokusu, fibrozis, fibroblast odakları ve bal peteği tutulumunun oluşturduğu heterojen yamalı bir görünüm izlenir. Fibrotik alanlarla beraber sağlam akciğer dokuları da görülür, buna spatial heterojenite denir. Periferik subplevral parankim ve paraseptal bölgeler en ciddi şekilde etkilenir. Fibroblast ve miyofibroblast kümeleri ile karakterize edilen aktif fibroproliferasyon alanları olan fibroblast odaklar, İPF'nin ayırt edici bir özelliğidir ve bunların yokluğu, kesin bir histopatolojik olağan interstisyel pnömoni tanısını dışlar(35). Fibrotik alanlarda eski fibrozis alanları ile beraber yeni oluşan fibroblastik odaklar da görülmesine temporal heterojenite denir. Fibrozis ve bal peteği alanlarının büyük bir kısmında düz kas metaplazisi görülür(4). Bu özelliklerin yanı sıra bazı histopatolojik bulguların varlığı OİP tanısından uzaklaştırır. Bunlar; granülom, hiyalen membran, organize pnömoni, hava yolu merkezli fibrozis ve yoğun inflamasyondur.



**Resim 1: Tipik OİP örneği gösteren akciğer biyopsisi.** Akciğerde heterojen fibrozis.

A) Özellikle subplevral alanlarda lokalize, akciğerin yapısını bozan, yoğun fibrozis mevcut. Akciğerde fibrozis ve normal akciğer dokusu görülmesi (spatial heterojenite),

B) Eski fibrozis alanları ile beraber yeni oluşan fibroblastik odaklar görülmesi (temporal heterojenite)

Klinik ve YRBT bulguları ile kesin ve olası OİP paterni olan hastalar multidisipliner konseyde değerlendirilip biyopsi alınmadan İPF tanısı konulabilir. Ancak tomografi OİP için belirsizse ve diğer klinik bulgular ile tanı konulamamış ise akciğer biyopsisine ihtiyaç vardır. İPF tanısı için biyopsi yapılması gerekiyorsa tercih edilmesi gereken en spesifik yöntem torakoskopik veya torakotomi ile cerrahi biyopsidir. Diffüz parankimal akciğer hastalıklarının kesin tanısı için açık akciğer biyopsisi altın standarttır(4). 2022 yılında yayınlanan İPF tanı rehberinde OİP için kullanılan histopatolojik sınıflama belirtilmiştir(75).

**Tablo 3: Histopatolojik OİP Patern Kriterleri**

OİP	Olası OİP	Şüpheli/Belirsiz OİP	Alternatif tanı
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Yapısal distorsiyonla (destrüktif skarlaşma ve/veya bal peteği) birlikte yoğun fibroz</li> <li>- Fibrozisin subplevral ve/veya paraseptal dağılımı baskın</li> <li>- Fibrozisin akciğer parankiminde yamalı dağılımı</li> <li>- Fibroblast odakları</li> <li>- Alternatif tanı özellikleri olmamalı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- İlk kolondaki özelliklerden bazıları var ancak OİP dedirtmiyor</li> <li>ve</li> <li>- Alternatif tanı özellikleri olmamalı</li> <li>veya</li> <li>- Tek başına bal peteği varlığı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Yapısal distorsiyonla birlikte veya değil fibrozis. Hem OİP hem de OİP dışı özellikler mevcut</li> <li>- İlk kolondan bazı özellikler olabilir ancak diğer bulgular alternatif tanıya işaret ediyor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tüm biyopsilerde İİP'lerin diğer özellikleri (örneğin fibroblastik odak yokluğu veya fibrozis yokluğu)</li> <li>- Hipersensitivite pnömoniti, Langerhans hücre histiyositozu, sarkoidoz ve lenfanjioleiomyomatozis gibi diğer tanıların bulgularının olması</li> </ul>

### 2.2.9 Görüntüleme Yöntemleri

İnterstisyel akciğer hastalıklarına yaklaşım klasik olarak akciğer grafisine dayanılarak yapılmaktadır. İdiyopatik pulmoner fibrozisli hastaların rutin posterior anterior (PA) akciğer grafisinde karakteristik bulgular, volüm azalması, alt zonlarda daha belirgin periferik retiküler interstisyel gölgelenmelerdir(14). Maliyetin düşük olması, düşük radyasyon dozu, kolay uygulanabilmesi gibi nedenlerle direkt akciğer grafisi interstisyel hastalıkların değerlendirilmesinde halen yerini korumaktadır. Tanı aşamasında ilk radyolojik inceleme

akciğer grafisi olmalıdır; ancak hastalığın yorumlanmasında en değerli görüntüleme yöntemi YRBT'dir.

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi, İPF tanısının temel yapı taşı oluşturmakla birlikte direkt akciğer grafisinde veya akciğer kesiti içeren BT incelemeleriyle değerlendirilmesi, biyopsi planlanıyor ise en uygun alanın seçimi, ayırıcı tanısının yapılması, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve küçük ve/veya büyük hava yolu hastalığı şüphesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır(39). Güncellenen ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 Tanı ve Tedavi Rehberinde YRBT bulguları 4 kategoriye ayrılmıştır (Tablo 4)(75).

**Tablo 4: OİP paterni için YRBT kriterleri**

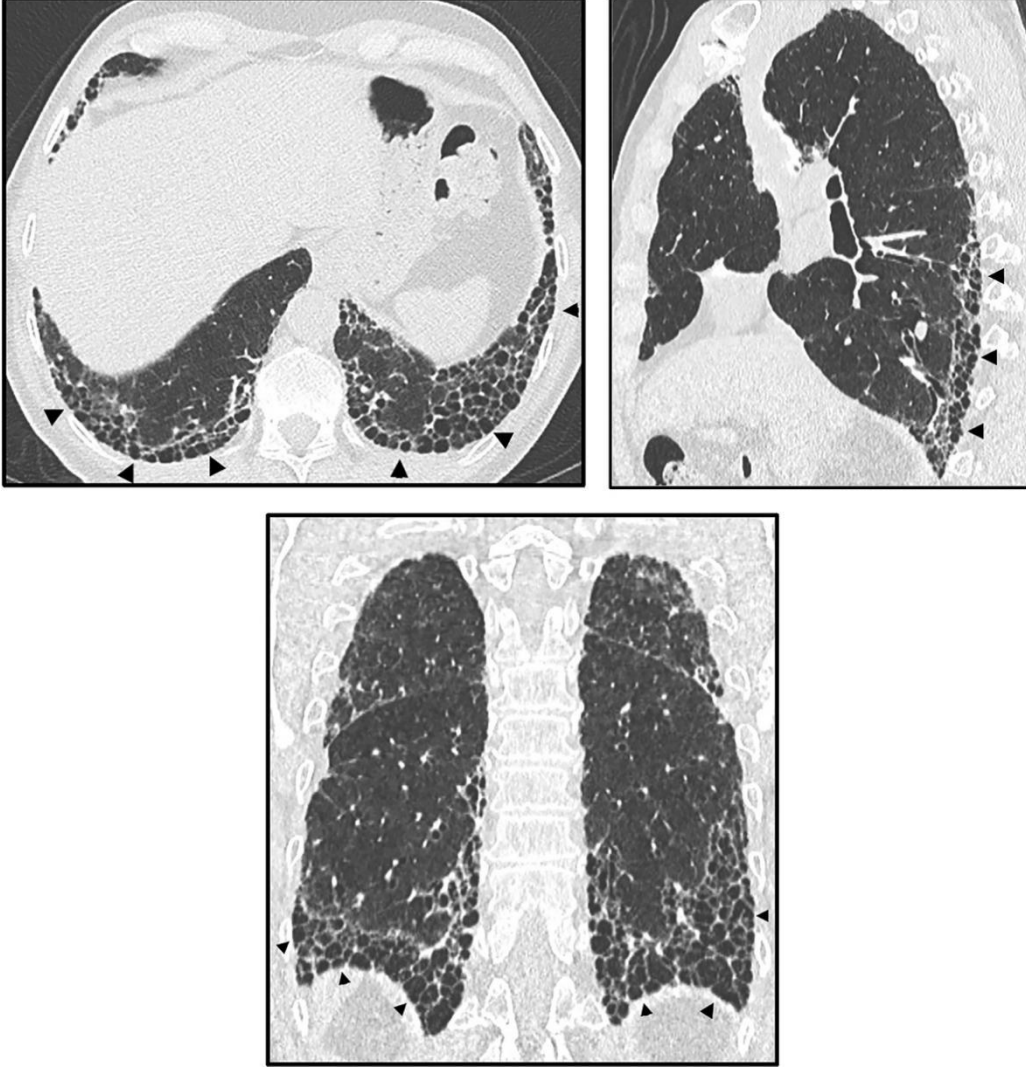
Kesin OİP	Olası OİP	Şüpheli / Belirsiz OİP	Alternatif tanı
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subplevral ve bazal alanlarda yerleşim.</li> <li>- Sıklıkla heterojen (fibroze eşlik eden normal akciğer alanları )</li> <li>- Bazen difüz</li> <li>- Asimetrik olabilir</li> <li>- Bal peteği± periferik traksiyon bronşektazisi ve bronşiolektazi</li> <li>- İnterlobüler septada irregüler kalınlaşma olması</li> <li>- Hafif buzlu cam, retiküler patern, pulmoner ossifikasyon üzerine eklenebilir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subplevral ve bazal alanlarda yerleşim.</li> <li>- Sıklıkla heterojen (fibroze eşlik eden normal akciğer alanları )</li> <li>- Retiküler paternle birlikte periferik traksiyon bronşektazisi veya bronşiolektazisi</li> <li>- Hafif düzeyde buzlu cam olabilir</li> <li>- Subplevral korunma yok</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subplevral dominans olmadan difüz dağılım</li> <li>- Dağılımı veya özelliği spesifik bir etiyolojiyi düşündürmeyecek akciğer fibrozisi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kistler</li> <li>- Belirgin mozaik görünümü veya 3 dansite bulgusu</li> <li>- Buzlu camın baskın olması</li> <li>- Yaygın mikronodüller</li> <li>- Sentrilobuler nodüller</li> <li>- Konsolidasyon</li> <li>- Peribronkovasküler tutulum ve subplevral korunma olması</li> <li>- Perilenfatik dağılımın baskın olması</li> <li>- Üst veya orta lobda dağılımın baskın olması</li> <li>- Plevral plaklar, dilate özefagus, distal klavikula erozyonu, aşırı LAP, plörezi, plevral kalınlaşma</li> </ul>

İPF için tipik YRBT bulgusu OİP paterni varlığıdır. Kesin OİP için bal peteği görünümü karakteristiktir. Birlikte traksiyon bronşektazi/bronşiolektazileri, ince retikülasyonlar, interlobuler septal kalınlaşmalar da görülebilir. Bal peteği görünümü kalın duvarlı, sınırları belirgin tipik olarak benzer ve 3-10 mm çapta, ancak bazen daha büyük olabilen subplevral yerleşmiş kistik hava boşluklarını ifade eder. Traksiyon bronşektazisi İPF olgularında fibrozisin neden olduğu çekilmelere bağlı bronş ve bronşiolerde oluşan anormal genişlemelerdir. OİP ve olası OİP’de izlenmektedir(41). Yapılan çalışmalarda tomografide kesin ve olası OİP paterni ile histopatolojik OİP paterni arasında uyum oldukça yüksek bulunmuştur. Bu nedenle klinik bulgular uyumlu ise (erkek hasta, ileri yaş, sigara öyküsü, velkro ralleri gibi) kesin ve olası OİP görünümü olan hastalarda akciğer biyopsisine gerek olmaksızın sadece tomografik bulgular ile İPF tanısı konulabilir(40,75).

Diğer İAH’nı düşündüren bulguların varlığı:

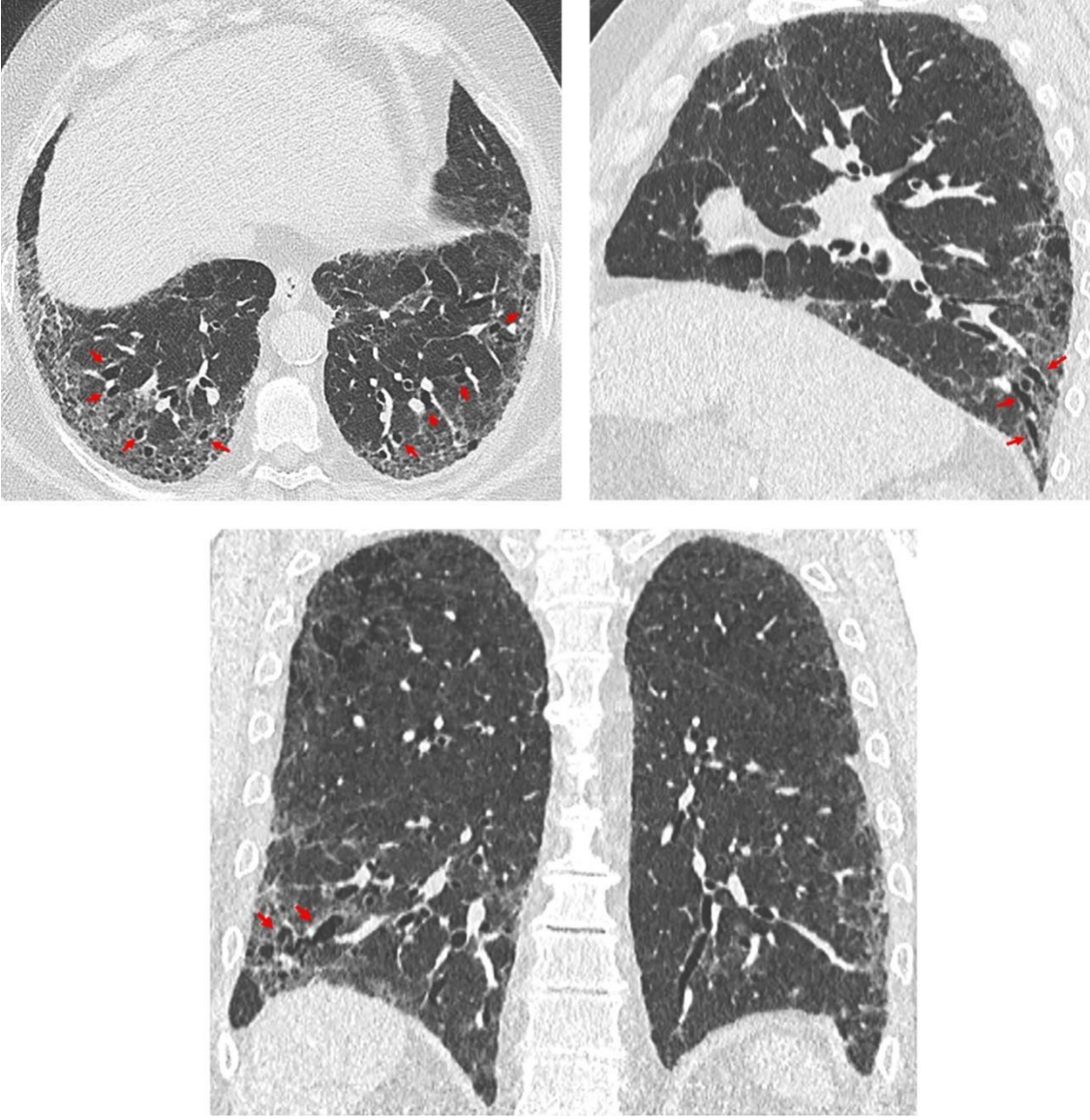
- Ağırıklı olarak orta ve üst zon tutulumu (fibrotik HP, sarkoidoz, BDH)
- Peribronkovasküler tutulum, subplevral alan korunmuş (nonspesifik interstisyel pnömoni - NSİP)
- Perilenfatik tutulum (sarkoidoz)
- Korunmuş subplevral alanlar (NSİP)
- Yaygın buzlu cam görünümü (HP, respiratuvar bronşiolitle ilişkili interstisyel akciğer hastalığı-RB-İAH, ilaç toksisitesi, alevlenme)
- Yaygın mikronodüller (HP, RB-İAH, sarkoidoz)
- Kistik lezyonlar (lenfanjiyomiyomatozis-LAM, lenfositik interstisyel pnömoni-LİP, deskuamatif interstisyel pnömoni-DİP, Langerhans hücreli histiyositozis-LHH)
- Yaygın mozaik atenüasyon ve hava hapsi (HP)
- Konsolidasyon ve bronkopnömoni
- Dilate özofagus, plevral plak

OIP paterni İPF dışında fibrotik HP, BDH ile ilişkili interstisyel pnömoniler, asbest maruziyeti gibi diğer kronik fibrotik İAH'da da görülebilir. Bu nedenle BT'de OIP paterni olan bir hastada diğer tüm nedenler ekarte edildikten sonra İPF tanısı konulur.



**Resim 2:Tipik OIP paterni gösteren YRBT.**

Bal peteği görünümü. Aksiyel, sagittal ve koronal bilgisayarlı tomografi görüntüleri, bal peteği görünümüyle birlikte subplevral-predominant, alt akciğer-predominant retiküler anormallik göstermektedir (ok uçları).



**Resim 3: Olası OIP paterni gösteren akciğer YRBT.**

Traksiyon bronşektazisi/bronşiolektazisi. Aksiyel, sagittal ve koronal bilgisayarlı tomografi görüntüleri subplevral-predominant, alt akciğer-predominant retiküler anormallik ile traksiyon bronşektazisini (oklar) göstermektedir, ancak bal peteği yok.

### **2.2.10 Tanı**

İnterstisyel akciğer hastalıkları tanısında hasta temelli yaklaşım ön plandadır. Tanıda öncelikle detaylı anamnez, fizik muayene ve sonrasında non-invaziv yöntemlerden invaziv tanı yöntemlerine doğru bir akış izlenmesi gerekmektedir. Hastaların belli bir sistematik içinde değerlendirilmeleri ve tetkiklerin bu yönde istenmesi akılcı yaklaşımın gereğidir.

İPF tanısı için YRBT ve histopatolojik patern kombinasyonuna göre değerlendirilmektedir. Tanı için en güncel algoritma ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 İPF rehberinde yayınlanmıştır. İPF tanısı için aşağıdaki kriterler sağlanmalıdır:

- Diğer İAH yapan sebeplerin dışlanması
- Radyolojik OİP paternleri ve histopatolojik paternlerin kombinasyonu
- YRBT’de OİP patern varlığı

Tipik klinik prezentasyon varlığında (> 50 yaş, öksürük, sinsi başlangıçlı progresif dispne)

YRBT’de tipik OİP paterni ile birlikte OİP’in diğer olası sebepleri ekarte edilmişse multidisipliner bir yaklaşım içinde biyopsi yapılmaksızın klinik olarak İPF tanısı konabilir(14).

**Tablo 5: İPF tanısı için YRBT ve cerrahi biyopsi kombinasyon değerlendirmesi**

İPF Şüphesi		Histopatolojik Patern			
		Kesin OİP	Muhtemel OİP	Belirsiz OİP	Alternatif Tanı
YÇBT Paterni	OİP	İPF	İPF	İPF	İPF Değil
	Muhtemel OİP	İPF	İPF	Olası İPF	İPF Değil
	Belirsiz OİP	İPF	Olası İPF	Belirsiz	İPF Değil
	Alternatif Tanı	Olası İPF	Belirsiz	İPF Değil	İPF Değil

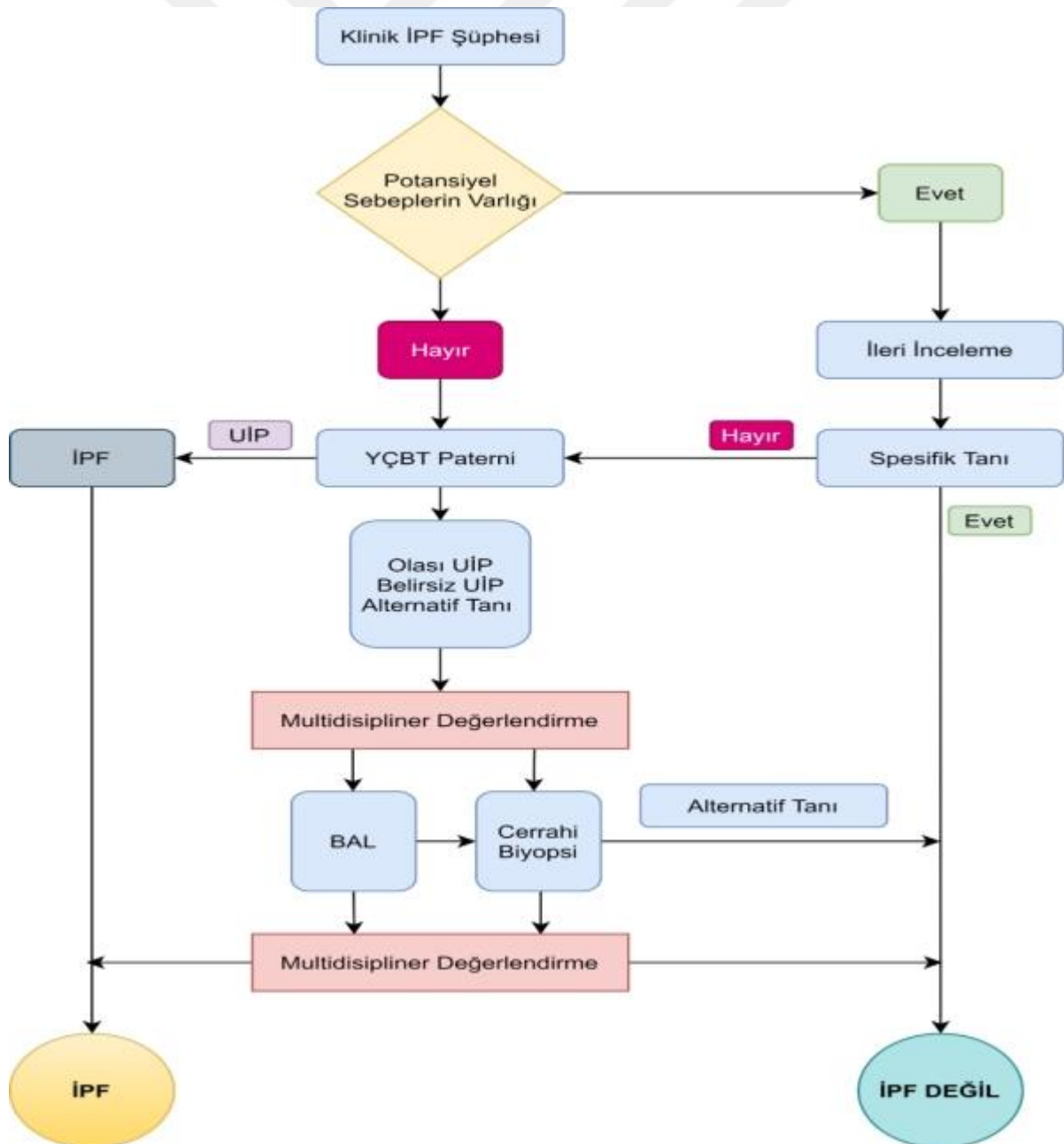
- Klinik olarak İPF şüphesi tanımı, akciğer grafisi veya bilgisayarlı akciğer tomografisinde açıklanamayan bilateral pulmoner fibrozis paternleri olan, bibaziler inspiratuar raller ve yaş 60

yaşın üzerinde olarak tanımlanır. Orta yaşlı yetişkinler (40 ve 60 yaş), özellikle ailesel pulmoner fibrozisi düşündüren özelliklere sahip hastalarda, nadiren benzer klinik özelliklerle başvurabilirler.

\* Aşağıdaki kriterlerden biri mevcut ise İPF olası tanıdır:

- 1) >50 yaş erkekte veya >60 yaş kadında orta ve ileri traksiyon bronşektazisi veya bronşiolektazisi
- 2) 2) HRCT'de retikülasyon >%30 ise ve yaş>70 üzerinde,
- 3) BAL sıvısında nötrofil artışı olması veya lenfositöz olmaması
- 4) Multidisipliner tartışma.

Şekil 2:İPF şüpheli olguya tanısal yaklaşım



### 2.2.11 Prognoz

İPF takipleri 3-6 aylık aralıklarla tecrübeli merkezlerde yapılmalıdır. Takiplerde hastanın fonksiyonel durumunu değerlendirmek için FVC, DLCO, 6DYT ve spO<sub>2</sub> ölçümleri bakılmalıdır. EKO izlemi ile ilgili net bir aralık yoktur. Düzenli aralıklarla yapılan incelemelerde pulmoner hipertansiyon, akciğer kanseri gibi komplikasyonlar açısından da değerlendirme yapılmalıdır. Kapsamlı değerlendirme Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tanı anından itibaren ortalama beklenen yaşam süresi tedavisiz 3 ile 5 yıl arasındadır(4). Hastalık progresyonu açısından risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, düşük FVC ve DLCO, YRBT'de UIP paterni yer alır. Altı ayda veya bir yılda FVC'de  $\geq\%10$  veya DLCO'da  $\geq\%15$  azalma, kötüleşen arter kan gazı değerleri, parmak ucu oksijen saturasyonunun (SpO<sub>2</sub>)  $<\%88$  olması, kötüleşen dispne ve egzersizde kısıtlanma, öksürük semptomlarının artması hastalığın progresyon göstergeleri ve mortalite için önemli risk faktörleridir. Altı dakika yürüme mesafesinde 6 ayda  $>50m$ 'lik bir düşüş, 2-3 kat artan ölüm riski ile ilişkilidir. PH tanısı, solunumun kötüleşmesi, pnömotoraks veya İPF alevlenmesi nedenleriyle hastane yatışı mortalite için risk faktörleridir(14).

İPF'ye bağlı mortaliteyi belirlemede klinik ve fizyolojik parametrelere bağlı GAP skorlama modeli (cinsiyet, yaş, FVC, DLCO) kullanılabilir(14). GAP modeline göre evre 3'te 3 yıllık mortalite 76.8% iken evre 1'de 16.3%'tür(76,77).

**Tablo 6: İPF'de hastalık progresyonu açısından risk faktörleri**

İPF'de Hastalık Progresyonu Açısından Risk Faktörleri		
Klinik	Morfolojik	Fizyolojik
<p><b>Demografik özellikler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>İleri yaş</li> <li>Erkek cinsiyet</li> </ul> <p><b>Semptomlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dispne şiddeti</li> <li>Öksürük</li> </ul> <p><b>Fizik Muayene</b></p>	<p><b>YRBT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>UIP paterni</li> <li>Fibrozis bulgularının yaygınlığı</li> </ul> <p><b>Cerrahi akciğer biyopsisi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fibroblastik odakların yaygınlığı</li> </ul>	<p><b>Solunum Fonksiyon Testi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Düşük FVC (özellikle <math>&lt;\%50</math>)</li> <li>Düşük DLCO (özellikle <math>&lt;\%35</math>)</li> <li>FVC'de 6-12 ayda <math>\geq\%10</math> azalma</li> <li>DLCO'da 6-12 ayda <math>\geq\%15</math> azalma</li> </ul> <p><b>Altı-dakika yürüme testi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kısa yürüme mesafesi</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"><li>• Düşük vücut kitle indeksi</li></ul> <p><b>Komorbiditeler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Akciğer kanseri</li><li>• Kardiyak hastalık</li><li>• Pulmoner hipertansiyon</li></ul> <p><b>Akut solunumsal kötüleşme</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Alevlenme</li><li>• Hastane yatışı</li></ul>		<p>(özellikle &lt;250 metre)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yürüme mesafesinde 6 ayda <math>\geq 50</math> metre azalma</li><li>• Desatüre olma</li></ul>
--	--	--

**Tablo 7 : GAP skorlama modeli**

	Prediktör Parametre		Puan
G (Gender/Cinsiyet)	Kadın		0
	Erkek		1
A(Age/Yaş)	<61		0
	61-65		1
	>65		2
P(Physiology/Fizyoloji)	FVC( % pred )		
	>75		0
	50-75		1
	<50		2
	DLCO( % pred )		
	>55		0
	36-55		1
	<36		2
Yapamayan		3	
Olası Toplam Puan	0-8		
Evre	I	II	III
Puan	0-3	4-5	6-8
Mortalite			
1 yıllık	5.6	16.2	39.2
2 yıllık	10.9	29.9	62.1
3 yıllık	16.3	42.1	76.8

### 2.2.12 Akut Alevlenmeler

Mortalitesi yüksek bir hastalık olan İPF çoğunlukla yıllar içinde solunum fonksiyonlarında düşüş şeklinde ilerleyici bir klinik seyir gösterse de bazı hastalarda günler, haftalar içinde akut bir solunumsal bozulma görülebilmektedir. Hızlı progresyonun olması, özgün tanı ölçütlerinin karşılanması durumunda ‘İPF alevlenmesi’ olarak adlandırılmaktadır(4). İPF alevlenmesi, idiyomatik ya da tetiklenmiş (enfeksiyon, tıbbi girişimler, kalp yetmezliği vb.) olabilmekte, genel olarak %5-10, hatta %40 a varan oranlarda görülmektedir(57,58).

İPF tanısı ile izlenen hastalarda, nefes darlığında akut kötüleşme (tipik olarak 1 aydan kısa sürede ortaya çıkması), radyolojik olarak UIP görünümünün üzerine yeni eklenen bilateral buzlu cam danisteleri veya konsolidasyon görünümleri akut alevlenmeyi düşündürür(57,59). Bu durumun varlığında, alevlenme tanısı koyabilmek için plevral efüzyon, pnömotoraks ve pulmoner emboli gibi parankim dışı sebeplerin, ayrıca izole kalp yetmezliği veya aşırı sıvı yüklemesinin dışlanması gerektiği belirtilmektedir.

Hastalarda altta yatan enfeksiyon kanıtlanmaksızın öksürük, balgam, ateş görülebilir. İPF alevlenmesini diğer tetikleyici etkenler; aspirasyon, toraks cerrahileri, kriyobiopsi, olasılıkla BAL sayılmaktadır; ancak bu olayların gerçek akut alevlenmeyle veya ilgili prosedürlerin komplikasyonlarıyla alakalı olup olmadığı belirsizdir(43).

İPF alevlenmesi patogenezindeki belirsizlikler günümüzde de sürmektedir. Öte yandan bazı risk faktörleri üzerinde durulmaktadır. Bunlar fizyolojik ve fonksiyonel olarak ilerlemiş hastalığı gösteren düşük FVC ,düşük DLCO, 6DYT mesafesinde düşüklük, pH, bazal oksijenizasyonda düşüklük ve son zamanlarda dispnede artış ve FVC’ de düşme olması, YRBT’de bal peteğinin çok yaygın olması olarak tanımlanmaktadır(57,58,59,60).

Akut alevlenme saptanmasını takiben tedaviye en kısa sürede başlanılmalıdır ancak tedavi algoritmasıyla alakalı bir görüş birliği yoktur. Yaklaşım genellikle hospitalizasyon, oksijen tedavisi, gerekli ise noninvaziv mekanik ventilasyon desteği, yüksek doz, ardından azalan dozlarda oral kortikosteroid tedavisi, gereğinde antibiyotikler (antiviraller, fırsatçı patojenlere karşı ve Pneumocystis jirovecii ihtimali için verilen ko-trimoksazol dahil) şeklindedir(14).

### 2.2.13 Ayırıcı Tanı

İdiyopatik pulmoner fibrozis, OIP histopatolojik paterni ile seyreden nedeni bilinmeyen spesifik bir kronik interstisyel pnömonidir. YRBT, İPF tanısı koyabilmek için olmazsa olmaz tanı yöntemidir. YRBT'de 'bal peteği' görünümü İPF kesin tanısı için en önemli özelliştir. Bununla birlikte OIP İPF'ye spesifik bir durum değildir. İPF tanısı koyabilmek için tipik YRBT bulguları ile birlikte OIP paterni yapabilecek diğer otoimmün hastalıklar, ilaçlar, mesleki ve çevresel nedenlerin dışlanması gerekmektedir. Bu nedenle İPF ayırıcı tanısında diğer İİP ile birlikte ilaçlar, çevresel ve mesleki nedenler düşünülmelidir (Tablo 8). Tablo 9'da İPF ayırıcı tanısında düşünülen hastalıkların ayırt edici klinik ve radyolojik bulguları görülmektedir.

**Tablo 8: İPF ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar**

Diğer idiyopatik interstisyel pnömoniler
Nonspesifik interstisyel pnömoni
Kriptojenik organize Pnömoni
Akut interstisyel pnömoni
Lenfositik interstisyel pnömoni
Deskuamatif interstisyel pnömoni
Respiratuvar bronşiolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
Bağ doku hastalıkları
Romatoid artrit
Sistemik skleroz
Sjögren sendromu
Miks konnektif doku hastalığı
Dermatomyozit/polimiyozit

Sistemik lupus eritematozus
Fibrotik hipersensitivite pnömonisi
İlaçlara bağlı interstisyel akciğer hastalıkları
Pnöмокonyozlar Asbestozis
Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis
Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem
Plöroparankimal fibroelastozis

**Tablo 9: İPF ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıkların klinik özellikleri**

Hastalık	Ayrt edici belirti/bulgu	Ayrt edici araştırmalar
Nonspesifik interstisyel pnömoni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BDH hastalıkları ile daha fazla ilişkili; bu yüzden hastalarda cilt, eklem ve diğer sistemik bulgular sıklıkla görülür.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• YÇBT’de daha fazla buzlu-cam, bal peteği yokluğu/azlığı</li> <li>• BDH sekonder ise otoantikorların pozitifliği</li> </ul>
Kriptojenik organize pnömoni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daha sık olarak enfeksiyon sonrası ya da BDH’a sekonder gelişir.</li> <li>• Kilo kaybı, ateş, eklem bulguları, döküntü daha sıktır.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• YÇBT’de yamalı konsolidasyon, ayrıık nodüller ve retikülasyon sık.</li> </ul>
Akut interstisyel pnömoni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daha önce sağlıklı insanlarda sıklıkla grip benzeri prodromal belirtiler ile haftalar içinde gelişir.</li> <li>• Nadirdir, hipoksemi ve solunum yetmezliğine ilerler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akciğer görüntülenmesinde yaygın buzlu-cam ve alveoler dolma paterni dikkat çeker.</li> </ul>
Respiratuvar bronşiolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzer solunum belirtileri.</li> <li>• Sigara içenleri etkiler.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• YÇBT’de diffüz yumuşak nodüller ve retiküler değişiklikler.</li> <li>• SFT’de kombine obstrüktif ve restriktif bozukluk.</li> </ul>
Deskuamatif interstisyel pnömoni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadir, sigara içenler etkilenir, subakut hastalık, skar dokusu oluşturan fibrozis yoktur.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• YÇBT’de diffüz buzlu-cam</li> </ul>
Lenfositik interstisyel pnömoni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sıklıkla Sjogren, HIV, disproteinemilere sekonder gelişir. Bu hastalıkların belirti/bulguları görülür.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• YÇBT’de nodül, buzlu-cam, retikülasyon ve ince duvarlı kistler sıktır.</li> </ul>
BDH ile ilişkili İAH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cilt, eklem, döküntü ve diğer sistemik belirtiler bulunur.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BDH ile ilişkili oto-antikor pozitifliği</li> </ul>
İlaçlara bağlı pulmoner fibrozis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptomlar İPF’ye benzer.</li> <li>• Amiadoron, bleomisin ve nitrofurantoin gibi pulmoner fibrozis yapıcı ilaç maruziyeti ile semptomlar arasında ilişki.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• YÇBT ve SFT nonspesifik.</li> </ul>
Fibrotik hipersensitivite pnömonisi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptomlar İPF’ye benzer.</li> <li>• İPF risk faktörü olmayanlarda pulmoner fibrozis görülmesi şüphe uyandırıcıdır.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olası maruziyet araştırılması (çiftçilik, ev içi su kaçakları, kuş)</li> <li>• YÇBT’de üst-orta lob predominansı ve mozaik patern.</li> </ul>
Sarkoidoz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekstrapulmoner tutulum</li> <li>• Genç hasta grubu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenfadenopatiler ve perilenfatik nodüller ile birlikte üst lobların tutulması</li> </ul>
Langerhans hücreli histiyositozis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sigara içen genç erkek hasta</li> <li>• Tekrarlayan pnömotoraks hikayesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nodüllerin eşlik ettiği üst loblarda kistik hastalık</li> <li>• Bazal bölgenin korunması</li> </ul>

BDH: Bağ doku hastalığı, HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, YÇBT: yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

### 2.2.14 Tedavi

İPF, klinik seyri vakadan vakaya çok değişken olabilen heterojen bir hastalıktır. Son yıllardaki en önemli gelişme, akciğer parankimindeki fibrozisin progresyonunu önleyen antifibrotik ilaçların üretilmesidir. Bu amaçla 2 yeni ilaç olan pirfenidon ve nintedanib hastalığı tedavi etmekten çok, akciğer fonksiyon kaybını azaltarak, hastalığın progresyonunu yavaşlatmış ve sağkalımı uzatabilmiştir(45).

**Pirfenidon**, anti-enflamatuar ve antifibrotik özelliklere sahip yeni bir bileşiktir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte TGF- $\beta$  yolunu inhibe ederek, fibroblastların proliferasyonunu ve miyofibroblastlara diferansiyasyonu engelleyerek etkilediği düşünülmektedir(61). Pirfenidon, DLCO  $\geq$  %30 ve FVC  $\geq$  %50 olan hafif ve orta evrelerdeki hastalarda 2400-2403 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Tedaviye 600-801 mg/gün olarak düşük dozda başlanır, haftalık kan kontrollerine göre doz titrasyonu yapılarak etkin doza ulaşılır. Etkili minimum doz 1200 mg/gündür. En sık görülen yan etkileri; anoreksi, fotosensitivite, bulantı, kusma ve hepatotoksistedir. GİS yan etkileri için yemeklerle birlikte alınması, fotosensitivite için güneşten koruyucu önlemler alınması önerilir (62). Yan etki durumunda 1200 mg/gün'e kadar doz azaltılabilir veya ilaç kesilir. GFR<30 ml/dakika ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda pirfenidon kontrendikedir. Takibinde ilk 6 ay aylık, sonrasında 3 ayda bir karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile hemogram kontrolü yapılmalıdır (62).

**Nintedanib**, bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Anti-fibrotik etkiyi PDGFR (Platelet büyüme faktörü reseptörü), FGFR (Fibroblast büyüme faktör reseptörü), ve VEGFR (Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü) inhibe ederek, fibroblast proliferasyonunu ve hücre dışı matriks yapımını önleyerek sağlar(63). Hastalara başlangıçta günde 2 kez 150 mg nintedanib'in FVC düşüşünü azalttığı ve bu da hastalığın ilerlemesinin yavaşlaması ile tutarlı olduğunu göstermektedir. İlaç yemekle birlikte alınmalıdır. En sık yan etkisi ishaldir ve bu genellikle antidiyareik ilaçlarla tedavi edilebilir. Yan etkiler artarsa doz günde iki kez 100 mg'a düşürülebilir. Karaciğer fonksiyon değerlerinde yükselmeye neden olabilir. İlaça başlamadan önce karaciğer fonksiyonları bakılmalı, ilk 3 ay boyunca aylık olarak izlenmeli ve sonrasında hastanın kliniğine göre takip edilmelidir. Nintedanib, kanama riskinde ufak bir artışa neden olur, bu nedenle tam doz antikoagülan tedavi alan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Nintedanib ile ateroembolik olayların riskinde de artış olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda nintedanib kullanırken dikkatli olunmalıdır (63).

Her iki antifibrotik de yükselmiş karaciğer enzimleriyle ilişkilidir. Hepatik disfonksiyonun klinik kanıtlarının varlığında, özellikle bilirubin seviyelerinde veya AST/ALT seviyelerinde klinik bulgular olsun veya olmasın normalin üst sınırının 5 katından fazla yükselmeler varlığında tedavi kesilmelidir(63).

Non-farmakolojik tedavi seçenekleri arasında **uzun süreli oksijen tedavisi, pulmoner rehabilitasyon, mekanik ventilasyon ve akciğer transplantasyonu** da bulunmaktadır.

İPF ilerleyici ve farmakolojik olarak tedavi edilemez olduğundan, orta ile şiddetli İPF'li tüm hastalarda kontrendike bir durum yoksa akciğer nakli düşünülmelidir(64). Akciğer transplantasyonu için hasta referansının tanı konulduğu zaman yapılması gerektiği düşünülmektedir. 65 yaşından küçük hastalarda tercih edilse de yaş tek başına mutlak kontrendikasyon değildir. Transplant sonrası 5 yıllık sağkalım yaklaşık %50'dir(47). Transplantasyon kriterleri şunlardır(46):

- 6DYM < 250 m,
- Altı aydan daha uzun bir sürede FVC'de  $\geq$  %10 ya da DLCO  $\geq$  %15 azalma,
- 6 aydan uzun bir sürede yürüme mesafesinin > 50 m azalması,
- Pulmoner hipertansiyonun eklenmesi,
- O<sub>2</sub> desatürasyonu (SaO<sub>2</sub> < %88),
- Akut alevlenme, fonksiyonel kötüleşme ya da pnömotoraks nedeniyle hastaneye yatış.

Yaygın kontrendikasyonlar arasında; kür olmayan kanser varlığı, ilerlemiş akciğer dışı organ yetmezliği ve sosyal destek sisteminin bulunmaması yer almaktadır (65).

Tedavide bunlara ek olarak influenza ve pnömokok aşılarının yapılması, sigaranın bırakılması, beslenme desteği, hastalıkla ilgili eğitim de büyük önem taşımaktadır(63).

### 2.2.15 Komorbiditeler

İPF'de komorbiditelerin genel popülasyona kıyasla daha yüksek olduğu ve olgulara genellikle ikiden fazla komorbiditenin eşlik ettiği bildirilmiştir(66). En sık görülen komorbiditeler Tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 10: İPF de komorbiditeler**

<b>PULMONER KOMORBİDİTELER</b>	<b>EKSTRAPULMONER KOMORBİDİTELER</b>
Pulmoner hipertansiyon	Gastro özofageal reflü hastalığı
Venöz tromboembolizm	Konjestif kalp yetmezliği
Akciğer kanseri	Koroner arter hastalığı
Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem	Uyku ile ilişkili hastalıklar
	Depresyon ve anksiyete
	Diabetes mellitus

Pulmoner hipertansiyon vasküler yatağın fibrozisle destrüksiyonu ve kronik hipoksik vazokonstrüksiyonuna bağlı gelişebilmektedir. İPF'li bir hastada; yürüme mesafesinde düşüş, presenkop veya senkop, ekokardiyografide sağ ventrikül sistolik basıncının artması, DLCO'da belirgin bir düşüş, hipoksi, BNP yüksekliği, radyoloji ve SFT ile uyumsuz derecede dispne, BT'de pulmoner arter çapının aort çapına oranı  $>1$  olması, sağ kalp boşluklarında genişleme, sağ ventrikül disfonksiyonu PH'yi kuvvetle düşündürür.

İPF, akciğer kanseri için de sigaradan bağımsız bir risk faktörüdür(67). Akciğer kanseri riskini 5-7 kat artırmaktadır. Akciğer kanseri gelişiminde en önemli mekanizmalar; fibrozisin lenfatik obstrüksiyona neden olması, genetik yatkınlık, koruma mekanizmalarının bozulmasıdır(68). En sık tip akciğer skuamöz hücreli karsinom, ikinci sırada adenokarsinomdur ve akciğerin alt loblarında gelişme eğilimindedir.

Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem (CPFE); apikal alanlarda amfizem, bazallerde fibrozis ile karakterizedir(69). Sigara hem İPF hem de amfizem için yaygın risk faktörü olduğundan hastalarda bu iki durumun eş zamanlı görülmesi beklenen bir sonuçtur. DLCO belirgin düşüktür ancak hiperinflasyondan dolayı akciğer volümleri korunduğundan FVC normal bulunabilir. CPFE'de İPF'ye göre; daha semptomatik olma, PH ve akciğer kanseri insidansında artış dikkati çekmektedir (70).

İPF'de kardiovasküler patolojilerin sıklığının arttığı bildirilmiştir. En sık atriyal fibrilasyon gibi ritim bozuklukları, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, serebrovasküler hastalıklar ve venöz tromboz görülmektedir (66).

İPF’de akciğer dışı komorbiditeler arasında daha az sıklıkta; diabetes mellitus, sarkopeni, uyku bozuklukları, depresyon ve anksiyete de sayılabilir (71).

### 2.3 Derin Öğrenme Modeli YOLO

Derin öğrenme, verilen bir veri seti ile sonuçları tahmin eden birden fazla katmandan oluşan bir öğrenme yöntemidir(82). Derin öğrenme, makine öğrenmesi ve yapay zekâ birbirinden farklı anlamları olan terimlerdir(82).

**Derin öğrenme (deep learning):**Bir modeli eğitmek için karmaşık algoritmalar ve derin sinir ağlarını kullanır.

Yapay zeka ve makine öğreniminin temel yapıtaşıdır.

**Makine öğrenimi (machine learning):**Sistemin otomatik olarak öğrenmesini ve deneyim ile kendini geliştirmesini sağlar. Yapay zekanın alt dalıdır.

**Yapay zeka (artificial intelligence):**Makinelere ses tanıma, görüntü işleme ve muhakeme yeteneğini kazandırır.

Bir makinenin akıllı insan davranışını taklit etmesini sağlar.

Derin öğrenme, makine öğrenmesinin; makine öğrenmesi ise yapay zekânın alt dalı olarak özetlenebilir(82).

You Only Look Once (YOLO), nesne tanıma için kullanılan bir derin öğrenme algoritmasıdır(79). Yüksek hassasiyet ve düşük hata oranı, hızlı ve gerçek zamanlı çalışma yeteneği ile öne çıkar. Ayrıca, tüm nesnelere aynı anda tespit edebilme özelliğine sahiptir(79). Nesne tespiti ise görüntüler üzerinde belirli nesnelere tanıma ve bu nesnelere sınıflandırma yeteneği anlamına gelir. Bu özellikler, büyük tarama verilerini otomatik olarak analiz edebilme ve olası hastalık bulgularını tespit edip hastalığın ilerlemesini izleme gibi işlemlerde büyük fayda sağlar.

YOLO, Joseph Redmon ve Ali Farhadi tarafından 2016 yılında yayınlanmıştır(78). Orijinal YOLO modeli, 45 kare/saniye hızında gerçek zamanlı nesne tespiti yapabilir(78). Daha sonra çeşitli iterasyonlar ve geliştirmeler yapılmış ve YOLOv2, YOLOv3, ve son olarak YOLOv11 gibi yeni sürümler geliştirilmiştir(79).

YOLO' nun öne çıkan özellikleri şunlardır(79):

*1.Hızlı ve Gerçek Zamanlı Çalışma:* YOLO, tek bir geçişte bir görüntüyü analiz eder ve nesnelere tespit eder. Bu, diğer bazı nesne tanıma yöntemlerine göre daha hızlı sonuçlar almayı sağlar.

*2.Tek Ağ Yapısı:* YOLO, nesne tanımayı bir regresyon problemi olarak ele alır ve bir ağ yapısında birden fazla nesne sınıfının koordinatlarını tahmin eder. Bu da onu diğer yöntemlerden daha basit ve daha hafif yapar.

*3.Tüm Nesnelere Aynı Anda Tespit Etme:* YOLO, bir görüntüdeki tüm nesnelere aynı anda tespit edebilir. Diğer yöntemlerde genellikle önce bir bölge tespit edilir ve ardından bu bölgedeki nesnelere ayrı ayrı tespit edilir.

*4.Yüksek Hassasiyet ve Düşük Hata Oranı:* YOLO, yüksek doğruluk ve hassasiyet sunar. Bu özellikle gerçek zamanlı uygulamalarda önemlidir.

*5.Ölçeklenebilirlik:* YOLO, farklı boyutlardaki nesnelere tespit edebilir ve farklı çözünürlüklerde çalışabilir.

YOLO' nun bu özellikleri, özellikle gerçek zamanlı nesne tanıma sistemlerinde yaygın olarak kullanılmasını sağlamıştır.

YOLO için veri seti oluşturmada izlenen adımlar(78);

**1. Veri Toplama:** Öncelikle ilgilenilen nesnenin bulunduğu görüntüler toplanır.

**2. Etiketleme:** Her görüntüdeki nesnelere etiketlenir. YOLO, her nesnenin konumunu ve sınıfını içeren bir etiket dosyası kullanır. Etiketleme işlemi için genellikle etiketleme araçları veya yazılımları kullanılır. Nesnelerin sınıfı ve konumu manuel olarak etiketlenebilir veya otomatik olarak yapılabilir.

**3. Veri Seti Bölümleme:** Toplanan veri seti; eğitim, doğrulama ve test setlerine ayrılır.

*Eğitim Seti:* Modelin öğrenme aşamalarında kullanılan ana veri kümesidir. Model, bu veri kümesindeki nesnelere öğrenmek ve tanımak için eğitilir. Çoğunlukla veri kümesinin büyük bir kısmı (%70-%80) eğitim seti olarak ayrılır.

*Test Seti:* Modelin eğitildikten sonra genelleme yeteneğini değerlendirmek amacıyla kullanılır. Veri kümesinin küçük bir kısmı (%10-%20) test seti olarak ayrılır.

*Doğrulama Seti:* Modelin eğitim sırasında performansını takip etmek amacıyla kullanılır. Modelin eğitim seti üzerinde iyi performans gösterip göstermediğini kontrol etmek amacıyla kullanılır. Eğitim setinden ayrılan küçük bir kısım (%10-%20) doğrulama seti olarak kullanılır.

**4. Veri Artırma (Opsiyonel):** Veri setini çeşitlendirmek ve modelin genelleme yeteneğini artırmak için veri artırma teknikleri kullanılabilir. Bu, görüntülerin döndürülmesi, yeniden boyutlandırılması, kırılması veya diğer geometrik dönüşümlerle yapılabilir.

**5. Veri Formatına Dönüştürme:** Etiketlenmiş görüntüler ve etiket dosyaları YOLO' nun anlayabileceği formata dönüştürülür. YOLO, genellikle Pascal VOC veya COCO formatında etiketlenmiş veri setlerini kullanır.

**6. Eğitim, Doğrulama ve Test Süreçleri:** YOLO, modeli eğitmek için eğitim veri setini kullanır. Eğitim sırasında, modelin performansını izlemek için doğrulama veri setini kullanır. Eğitim tamamlandıktan sonra da test veri seti üzerinde modelin performansını değerlendirir.

Veri seti oluşturma süreci genellikle zaman alıcı ve dikkat gerektiren bir süreçtir. Ancak, doğru şekilde hazırlanmış bir veri seti, YOLO modelinin başarılı ve güvenilir sonuçlar üretmesine yardımcı olabilir.

YOLO, hastalık tespiti için nesne tanıma amacıyla kullanılabilir. Özellikle tıbbi görüntüleme (örneğin CT taramaları veya MR görüntüleri) üzerinde çalışırken, YOLO' nun şu şekillerde kullanılması mümkündür(81):

**1. Hastalık Tespiti:** YOLO, tıbbi görüntülerde belirli hastalıkları veya patolojik bulguları tespit etmek için kullanılabilir. Örneğin, bal peteğini YRBT' de tespit etmek için YOLO modeli eğitilebilir.

**2. Otomatik Tarama ve Tanı:** YOLO, büyük tarama verilerini otomatik olarak analiz edebilir ve olası hastalık bulgularını tespit edebilir. Bu, hızlı bir tarama süreci sağlayarak, doktorların daha fazla hastayı daha kısa sürede değerlendirmesine olanak tanır.

*3.Tedavi Planlama ve İzleme:* YOLO' nun hastalık tespiti, tedavi planlama ve izleme süreçlerinde kullanılması mümkündür. Örneğin, İPF tedavisini planlamada hastalığın YRBT taramalarındaki progresyonunu izlemek için YOLO kullanılabilir.

*4.Hastalık İlerlemesinin Takibi:* YOLO, hastalığın ilerlemesini izlemek için kullanılabilir. Belirli bir tedaviye yanıt olarak hastalığın nasıl değiştiğini veya ilerlediğini tespit etmek için düzenli olarak yapılan taramalardaki değişiklikleri izleyebilir.

*5.Doktorların Karar Alma Sürecini Destekleme:* YOLO' nun hastalık tespiti için kullanılması, doktorların karar alma süreçlerini destekleyebilir. Hızlı ve doğru bir şekilde hastalığı tespit etmek, doğru teşhisler yapmalarına ve uygun tedavi planlarını belirlemelerine yardımcı olabilir.

YOLO (You Only Look Once) algoritmasının çeşitli versiyonları vardır ve her yeni versiyonda performansı değerlendirmek için kullanılan metrikler önemli bir rol oynar(79,80).

**IoU (Intersection over Union):** Tahmin edilen sınırlayıcı kutu (bounding box) ile gerçek sınırlayıcı kutunun kesişiminin birleşime oranıdır. IoU, 0 ile 1 arasında bir değer alır ve 1'e ne kadar yakınsa, tahmin o kadar doğrudur.

**mAP (Mean Average Precision):** Nesne tespiti modellerinde yaygın olarak kullanılan bir metriktir. Belirli bir eşik değerine (genellikle IoU - Intersection over Union) göre doğru tespit edilen nesnelerin oranını gösterir.

**Precision ve Recall:** Precision, doğru pozitif tespitlerin toplam pozitif tespitlere oranını; recall ise doğru pozitif tespitlerin toplam gerçek pozitif tespitlere oranını belirtir.

#### **Precision-Recall Curve:**

Bu eğri, modelin farklı eşik değerlerinde (thresholds) nasıl performans gösterdiğini görselleştirir. Yüksek precision ve recall değerlerine ulaşmak, modelin genel başarısını gösterir.

#### **F1 Score:**

Precision ve recall'un harmonik ortalamasıdır. F1 skoru, precision ve recall arasında denge sağlar ve özellikle dengesiz veri kümelerinde faydalıdır.

#### **Loss Functions:**

Eğitim sürecinde kullanılan kayıp fonksiyonları modelin öğrenme sürecini değerlendirir. YOLO modellerinde genel olarak kullanılan kayıp fonksiyonları şunlardır:

**Localization Loss:** Sınırlayıcı kutuların doğruluğunu değerlendirir.

**Confidence Loss:** Modelin nesne varlığına olan güvenini ölçer.

**Classification Loss:** Modelin nesnelere doğru sınıflandırma yeteneğini ölçer.

## Eğitim ve Doğrulama Kayıpları

- **train/box\_loss:** Eğitim verisi üzerinde sınırlayıcı kutuların doğruluğunu ölçen kayıp.
- **train/cls\_loss:** Eğitim verisi üzerinde sınıflandırma hatalarını ölçen kayıp.
- **train/dfi\_loss:** Eğitim verisi üzerinde Distribution Focal Loss (DFL) kaybı.
- **val/box\_loss:** Doğrulama verisi üzerinde sınırlayıcı kutuların doğruluğunu ölçen kayıp.
- **val/cls\_loss:** Doğrulama verisi üzerinde sınıflandırma hatalarını ölçen kayıp.
- **val/dfi\_loss:** Doğrulama verisi üzerinde DFL kaybı.

## Metrikler

- **metrics/precision:** Doğru pozitiflerin, toplam pozitif tahminlere oranı.
- **metrics/recall:** Doğru pozitiflerin, toplam gerçek pozitiflere oranı.
- **metrics/mAP\_0.5:** Ortalama Hassasiyet (AP), IoU eğiği 0.5 olarak alındığında.
- **metrics/mAP\_0.5:0.95:** Ortalama Hassasiyet, IoU eğik değerleri 0.5'ten 0.95'e kadar alınarak hesaplanan ortalama.

## Öğrenme Oranları

- **x/lr0, x/lr1, x/lr2:** Öğrenme oranları.

Sonuç olarak, YOLO derin öğrenme alanında önemli bir ilerleme olarak kabul edilir ve nesne tespiti alanında geniş bir uygulama yelpazesine sahiptir. YOLO, geleneksel yöntemlere kıyasla daha fazla veriyi analiz ederek daha doğru tanı, prognoz ve mortalite tahminleri yapabilir. Hastalığın erken teğhisini ve tedavisini sağlayarak hastaların yaşam süresini uzatabilir. Her hastanın risk profiline göre kişiselleştirilmiş tedavi planlarının geliştirilmesine yardımcı olabilir. YOLO' nun hızı, etkinliği ve basitliği, birçok alanda tercih edilmesini sağlamıştır.

### 3.GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1.Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, kesitsel şekilde tasarlanmış, tanımlayıcı tipte bir çalışmadır.

#### 3.2. Araştırmanın Yeri, Örneklemi ve Zamanı

Araştırmamıza 2018-2023 yılları arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı İnterstisyel akciğer hastalıkları polikliniğinde takip edilen güncel rehberlere göre tanı almış klinik olarak stabil, tanı anında veya süreçte takip amaçlı çekilen yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi olan ve bu çekim ile +/- 30 gün süre zarfı içerisinde solunum fonksiyon testi olan 66 İPF hastası (50 erkek, 16 kadın) dahil edildi.

#### 3.3. Araştırmaya Alınma Kriterleri

- 45 ile 95 yaş arasında olan İPF tanılı hastalar
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalar

#### 3.4. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

- Diğer UIP paterni yapan romatolojik hastalığı olanlar
- 45 yaş altında olan hastalar
- Çalışmamıza katılmaya gönüllü olmayan hastalar

#### 3.5. Verilerin Toplanması

Hastaların yaş, cinsiyet, sigara öyküleri, BMI ve çomak parmak olup olmadığı not edildi. Tüm nedenlere bağlı mortalite bilgisi HBYS ve ölüm bildirim sistemi üzerinden alındı. Tanı anından itibaren yaşam süreleri hesaplandı. Tanı anında veya süreçte takip amaçlı çekilen yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi olan ve bu çekim ile +/- 30 gün süre zarfı içerisinde solunum fonksiyon testi (FEV1, FVC, FEV1/FVC) ve 6 dakika yürüme testi değerlendirmeleri olan hastaların Radyoloji Anabilimdalı eşliğinde mevcut tomografilerindeki bal peteği paterninin, derin öğrenme modeli olan YOLO' nun (You Only Look Once) en güncel versiyonu olan V9 kullanılarak tespiti ve analizi yapıldı.

### 3.6. İstatistiksel Analiz

Ülkemizdeki İPF insidans oranı (p) 100.000’de 5 olarak kabul edilmiştir. Çalışmanın örnek büyüklüğünü hesaplamada, her değişken için Power (Testin Gücü) en az %80 ve Tip-1 hata %5 alınarak belirlenmiş olup, diğer bir ifade ile klinik önemlilik (anlamlılık) 0.001 alınarak, asgari örneklem büyüklüğü 50 olarak bulunmuştur. Çalışmanın yürütülmesi sırasında olası kayıplar göz önünde bulundurularak, en az 65 bireyle çalışılması öngörülmüştür. Çalışmadaki sürekli ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-Smirnov testi ile bakılmış ve ölçümler normal dağıldığından dolayı Parametrik testler uygulanmıştır. Çalışmadaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama (mean), standart sapma (SD), medyan, ranj, sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Sürekli ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılmasında “Bağımsız T-testi” kullanılmıştır. Genel Sağkalım süresinin incelenmesinde Kaplan-Meier Survival Analizi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak alınmış ve analizler için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.26) istatistik paket programı kullanılmıştır. İPF deki bal peteği görüntülerini doğru sınıflandırmada Yapay zeka (Artificial Neural Network) kullanılmıştır. Yapay zeka için Python programının yanı sıra diğer yazılan programlardan yararlanılmıştır.

## 4.BULGULAR

### HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

**Tablo 11:Hastaların cinsiyet, sigara, çomak parmak ve mortalite verilerinin yüzdeleri**

		Count	Column N %
Cinsiyet	E	50	75,8%
	K	16	24,2%
Sigara	Var	41	62,1%
	Yok	25	37,9%
Çomak Parmak	Var	42	63,6%
	Yok	24	36,4%
Sağ/Ölü	Sağ	56	84,8%
	Ölü	10	15,2%

**Tablo 12: Hastaların yaş, sigara, BMİ, SFT değerleri, 6DYT mesafesi ve yaşam sürelerinin ortalama değerleri**

	N	Mean	Std. Dev.
Yaş	66	68,21	9,08
Paket/yıl	66	20,20	21,07
BMI	66	27,38	3,68
FEV1%	66	71,56	18,48
FVC%	66	63,61	17,77
FEV1/FVC%	66	115,03	11,85
6DYT Mesafe (m)	66	351,67	115,64
Yaşam Süresi (ay)	66	34,06	22,58

Çalışmamızdaki HBYS'den alınan verileri incelenen 66 idiopatik pulmoner fibrozisli olgunun 50' si (%75,8) erkek, 16' sı (24,2) kadındır(Tablo 11). Yaş ortalamaları 68,21±9,08 yıldır. Hastalardan sigara kullananların oranı %62,1 iken, hiç kullanmayanlar %37,9 olarak bulundu. Sigara içenler ortalama 20,20±21,07 paket/yıl kullanıma sahipti. Hastaların %63,6' sında çomak parmak bulunurken, %36,4' ünde yoktu. Hastaların BMİ ortalamaları 27,38±3,68 olarak hesaplandı. Altı dakika yürüme testinde ortalama yürüme mesafesi 351,67±115,64 mt olarak bulundu. Hastaların SFT testlerinde FVC (%) ortalaması 63,61±17,77, FEV1 (%) ortalaması 71,56±18,48 ve FEV1/FVC (%) ortalaması 115.03±11,85 olarak hesaplandı. HBYS ve ölüm bildirim sistemi üzerinden alınan bilgiler dahilinde 10 hastada (% 15,2) tüm nedenlere bağlı mortalite saptandı. Hastaların yaşam süresi tanı aldıktan sonra ortalama 34,06±22,58 ay olarak hesaplandı(Tablo 12).

**Tablo 13: Hastaların yaş, sigara, BMİ, SFT değerleri, 6DYT mesafesi ile yaşam sürelerinin korelasyon analizi**

		Yaşam Süresi (ay)
Yaş	r	0,064
	p.	0,607
Paket/yıl	r	0,029

	p.	0,817
BMI	r	-0,145
	p.	0,247
FEV1%	r	-0,167
	p.	0,181
FVC%	r	-0,105
	p.	0,400
FEV1/FVC%	r	-0,346**
	p.	0,004*
6DYT Mesafe (m)	r	-0,015
	p.	0,904

Hastaların yaş, sigara paket/yıl, BMI, 6DYT mesafesi ile yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı(Tablo 13). Solunum fonksiyon testlerinden FEV1/FVC oranı istatistiksel olarak anlamlı olup FEV1/FVC oranı ile yaşam süresi arasında negatif korelasyon olduğunu gösterdi(Tablo 13).

**Tablo 14: Hastaların cinsiyet, sigara, çomak parmak verilerinin yaşam süreleri ile karşılaştırılması**

		Yaşam Süresi (ay)				*p.
		Mean	Std. Dev.	Median	Range	
Cinsiyet	E	34,46	22,35	28,00	86,00	0,802
	K	32,81	24,01	25,00	74,00	
Sigara	Var	36,10	22,98	28,00	86,00	0,352
	Yok	30,72	21,96	22,00	78,00	
Çomak Parmak	Var	35,64	23,48	29,50	86,00	0,456
	Yok	31,29	21,11	27,50	75,00	

\*Bağımsız T-testi sonucuna göre anlamlılık düzeyleri

Hastaların cinsiyet, sigara öyküsü ve çomak parmak ile yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı(Tablo 14).

### Genel Sağkalım (Kaplan-Meier Survival) Analizi Sonuçları

**Tablo 15: Genel Mortalite Sıklığı**

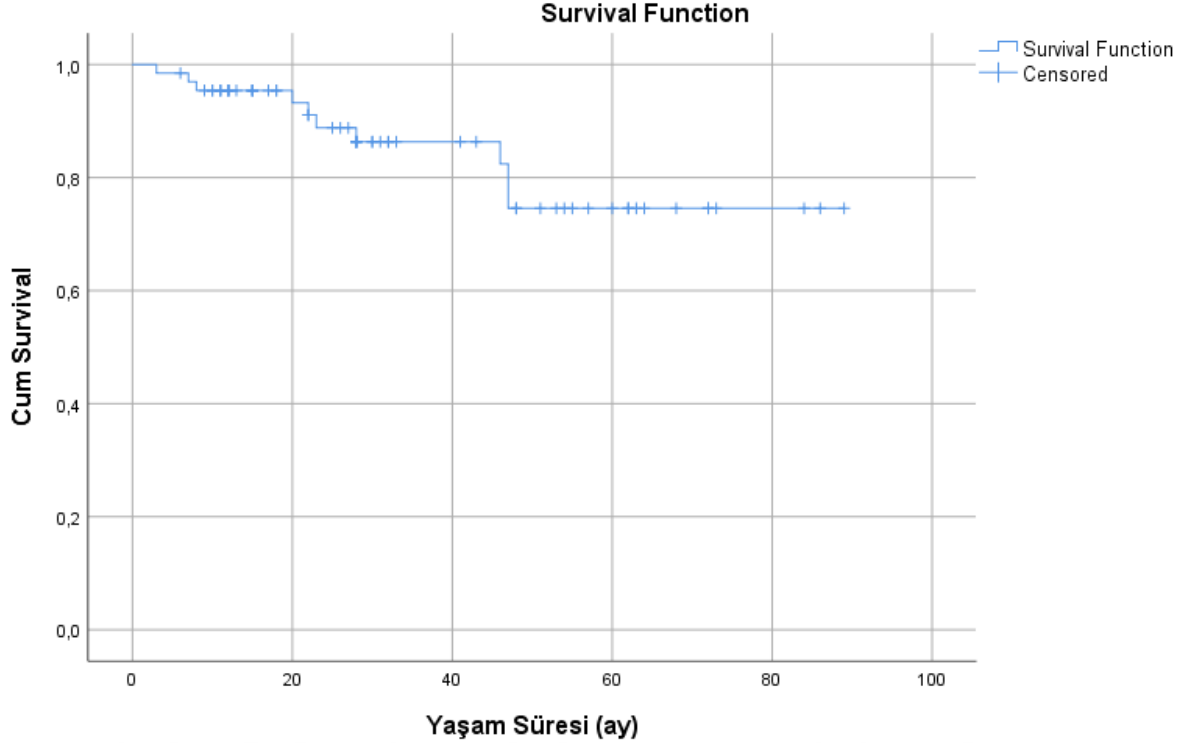
	Total N	Ex N (%)	Censored	
			N	Percent
Genel Sağkalım	66	10	56	84,8%

Çalışmamız sonlandığı zaman hastaların %84.8' lik kısmı hala yaşıyor olarak hesaplandı(Tablo:15).

**Tablo 16:Genel Sağkalım Süreleri**

	Ort. Sağkalım Tahmini (ay)	Mean Std. Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt	Üst
			Genel Sağkalım	74,249

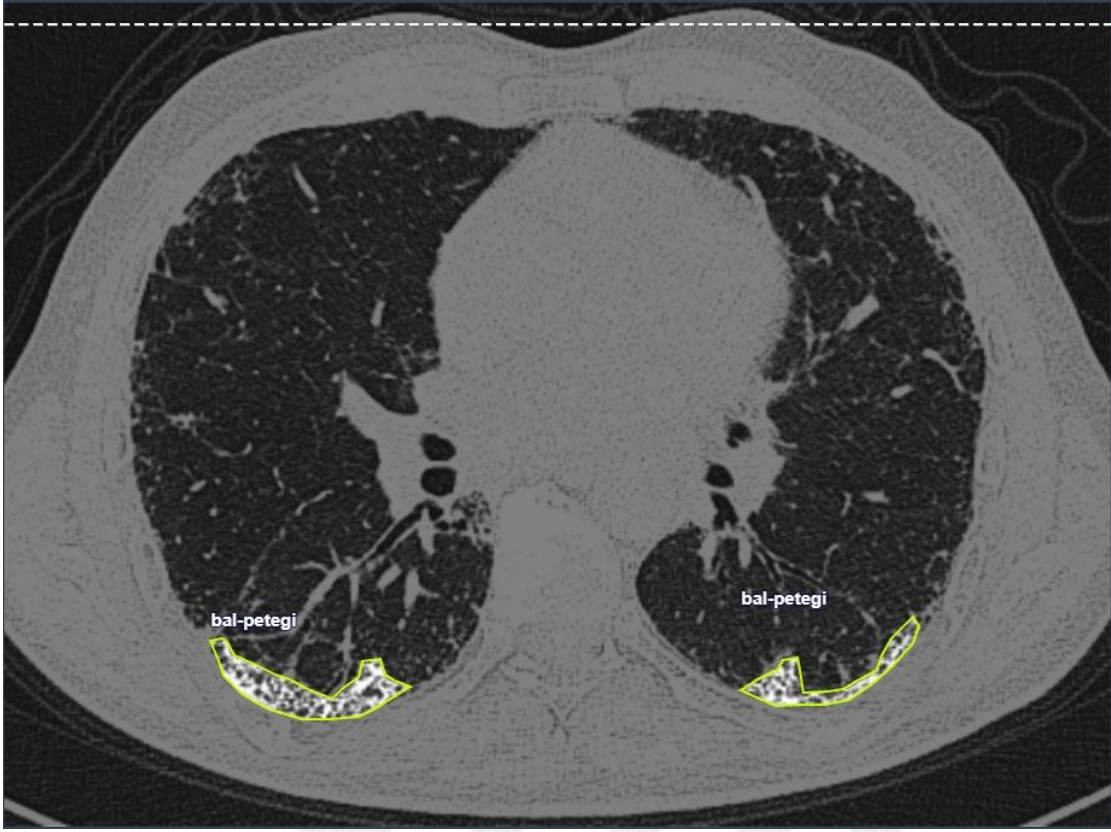
Hastaların ortalama sağkalım süresi tanı aldıktan sonra tedavi ile  $74,249 \pm 4,157$  ay (ortalama 6 yıl) olarak hesaplandı(Tablo 16).



**Şekil 3: Genel survival fonksiyonu grafiği**

Şekil 3' te genel survival fonksiyon grafiği gösterilmiş olup, yaşam süresi arttıkça sağkalımın azaldığını göstermektedir.

Çalışmamızda 66 hastamıza ait içerisinde bal peteği görüntülerini içeren 132 adet kesitsel YRBT görüntüleri kullanıldı. Nesne algılama, sınıflandırma ve segmentasyon için görüntüleri etiketlemede kullanılmak üzere tasarlanmış web tabanlı bir platform olan Roboflow' da görüntülere bal peteği etiketlendirilmesi yapıldı.



**Resim 4: Görüntüler üzerinde bal peteği etiketinin yapılması**

Etiketlenen YRBT görüntülerindeki bal peteği paterninin tanınması için derin öğrenme modeli olan YOLO-V9 kullanıldı.

132 adet kesitsel YRBT görüntülerinin;

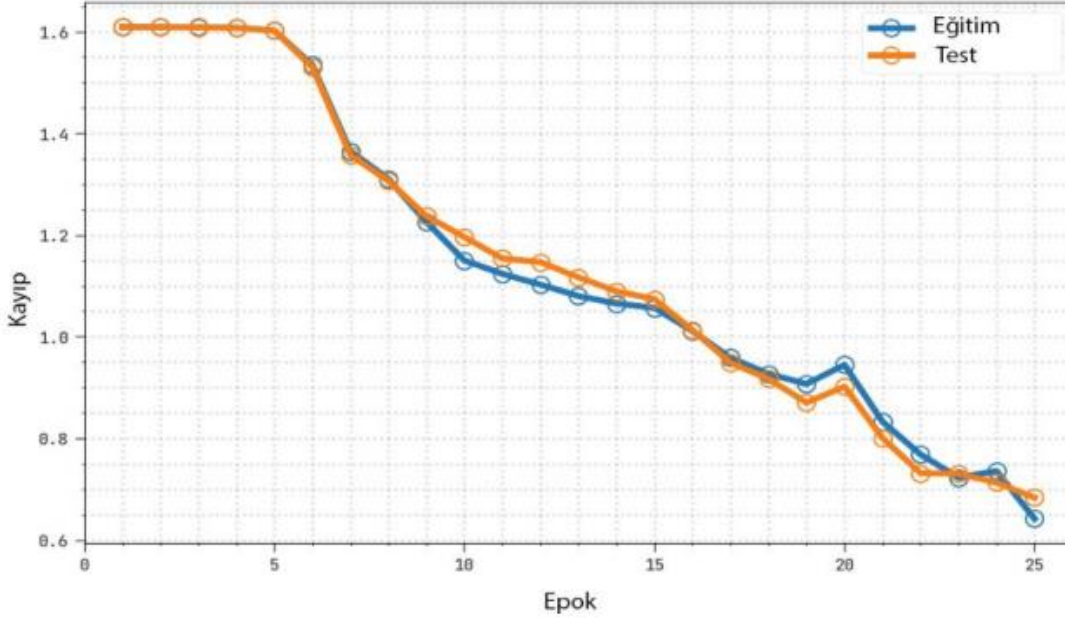
- 92 tanesi (%70) eğitim seti verileri
- 26 tanesi (%20) doğrulama seti verileri
- 14 tanesi (%10) de test seti verileri olarak kullanıldı.

Görüntüler üzerinde 100 iterasyon(döngü-epoch) çalışıldı. YOLO modeline etiketleyip verdiğimiz eğitim seti verilerinde modelin önce bal peteği paternini tanınması sağlandı. Doğrulama seti verileriyle YOLO modeli, oluşturduğu program sayesinde gerçekte olan bal peteği görüntüleri ile modelin işaretlediği bal peteği görüntülerinin karşılaştırmasını yaptı. Daha sonra test seti verileri ile de YOLO modeli hiç görmediği görüntülerin üzerinde bal peteği olma olasılığı tahmininde bulundu.

## 1-EĞİTİM SETİ SONUÇLARI

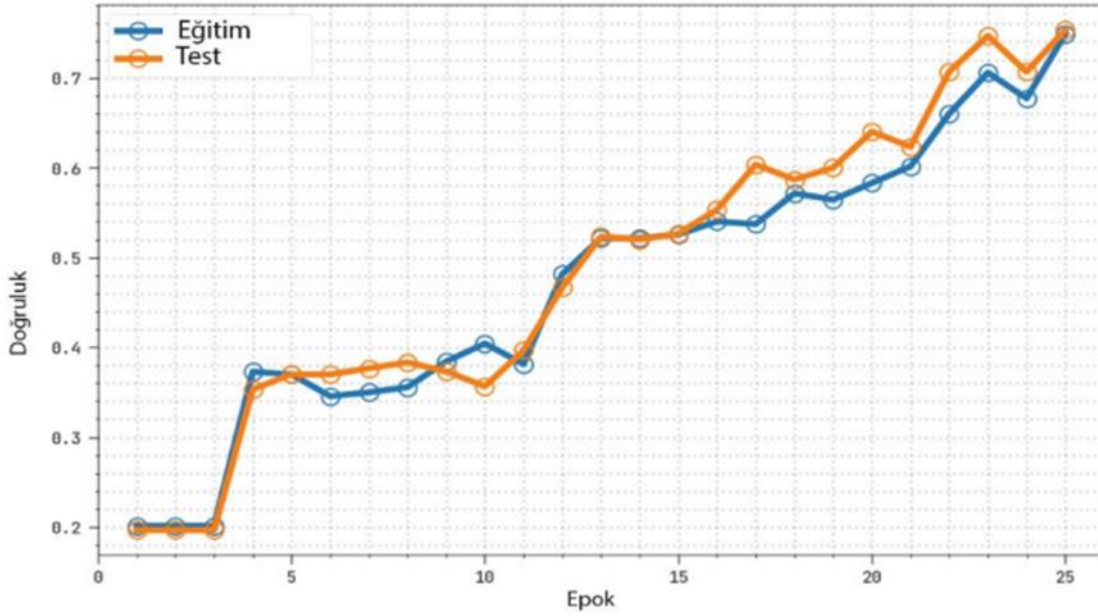
Çalışmamızın ilk aşamalarında YOLO modeline bal peteği paterni tanıtılırken kayıplar yüksek olarak bulunmuş olmakla beraber bu beklenen bir durumdur. Etiketlenen görüntüler modele tanıtıldıkça modelin kayıp oranları azalmakta bu da modelin öğrenme sürecinde olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde precision ve recall değerleri ilk etapta düşük seyredip eğitim seti veri sayısı arttıkça bu değerler yükselmektedir. Bu modelin doğruluğunun arttığını ve daha fazla doğru pozitif tespit yaptığını gösterir.

Eğitim süresince mAP\_0.5 ve mAP\_0.5:0.95 değerleri de artmaktadır, bu da modelin genel performansının iyileştiğini gösterir. Şekil 4'te, uygulanan YOLO modelinin test ve eğitim kayıpları gösterilmektedir. Epok sayısı yükseldikçe modelin başarısında kayıp oranında düşüş olduğu görülmüştür.



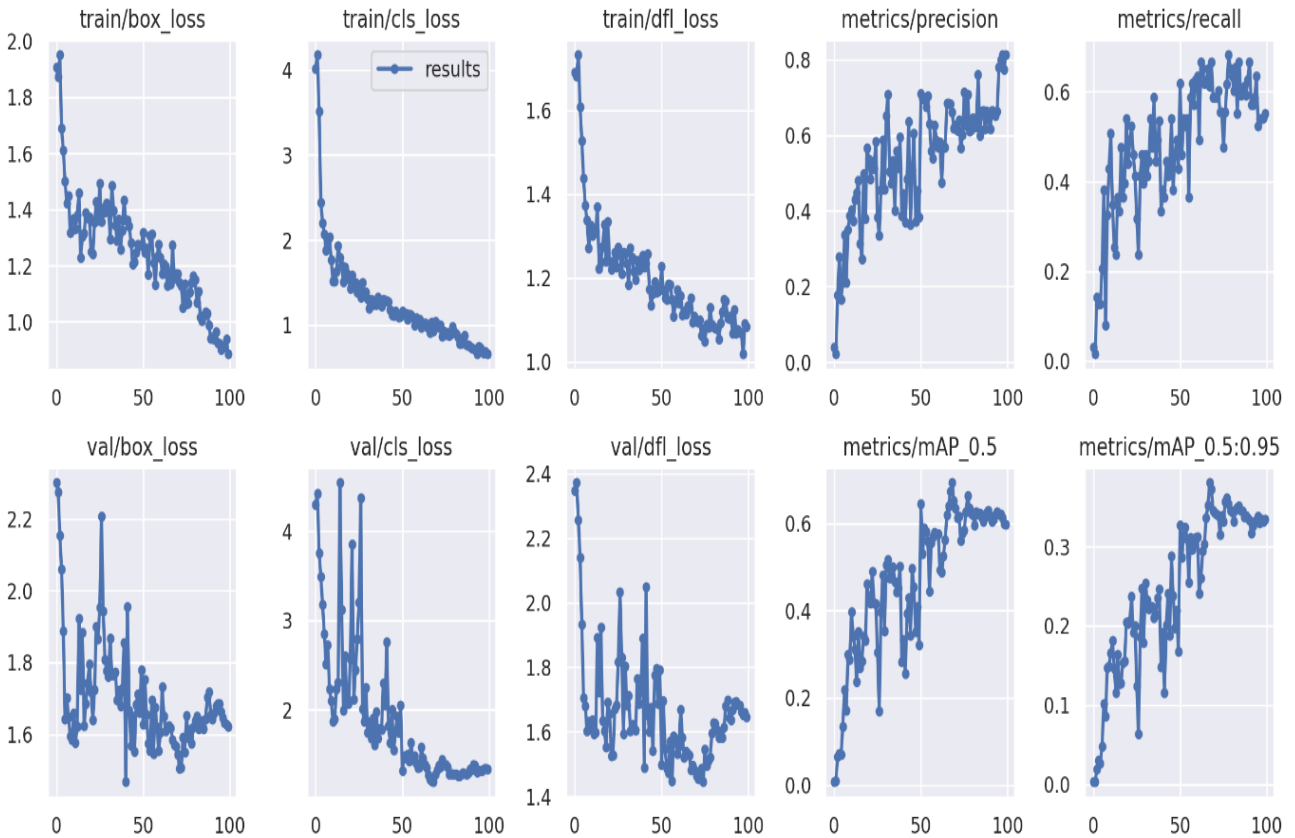
**Şekil 4: Test ve eğitim kayıp oranları**

Şekil 5'te, uygulanan YOLO modelinin test ve eğitim çalışma performansı gösterilmektedir. Epok sayısı arttıkça modelin başarısında kayda değer artış gözlemlenmektedir.



**Şekil 5: Test ve eğitim çalışma performansı gösterimi**

Şekil 6'da, uygulanan YOLO modelinin eğitim seti sonuçlar grafiği verilmiş olup eğitim sürecinde kayıpların düzenli olarak azalması, modelin öğrenmeye devam ettiğini gösterir. Precision, recall ve mAP metriklerindeki artışlar, modelin doğruluğunun arttığını ve daha iyi performans gösterdiğini belirtir.

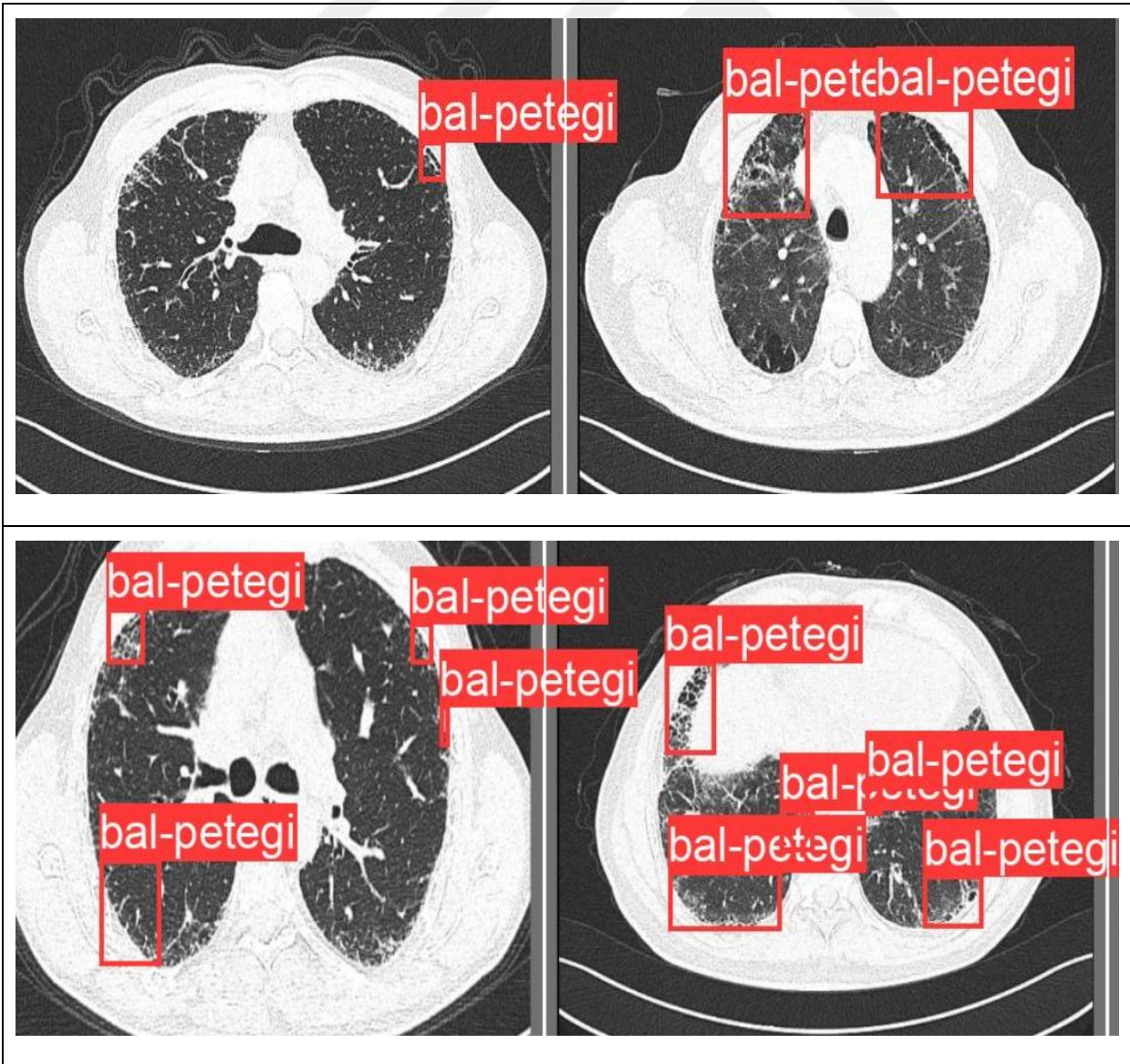


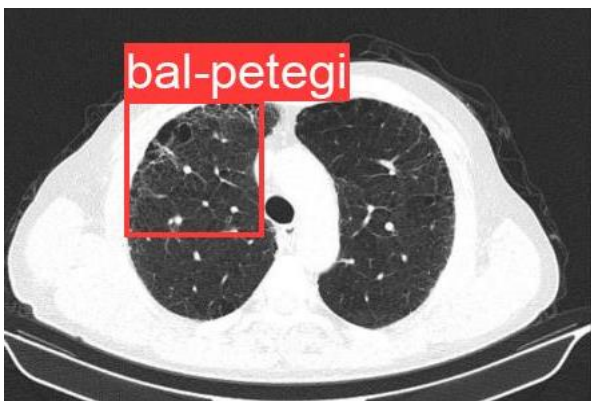
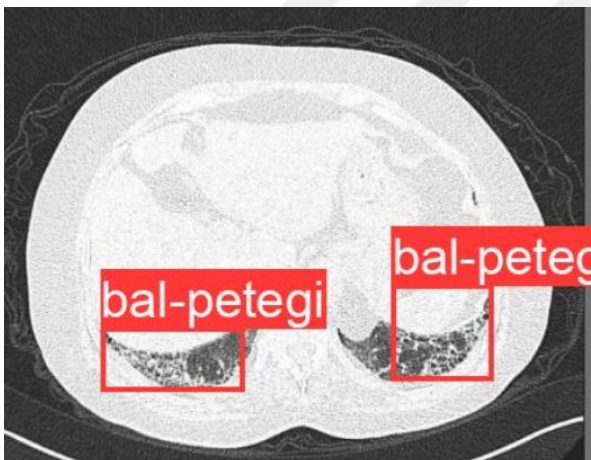
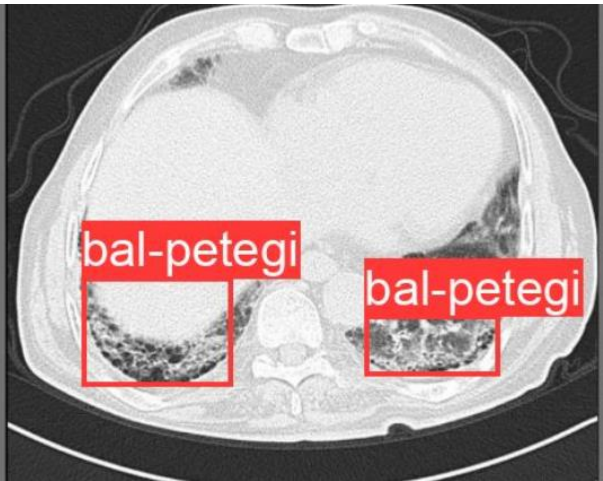
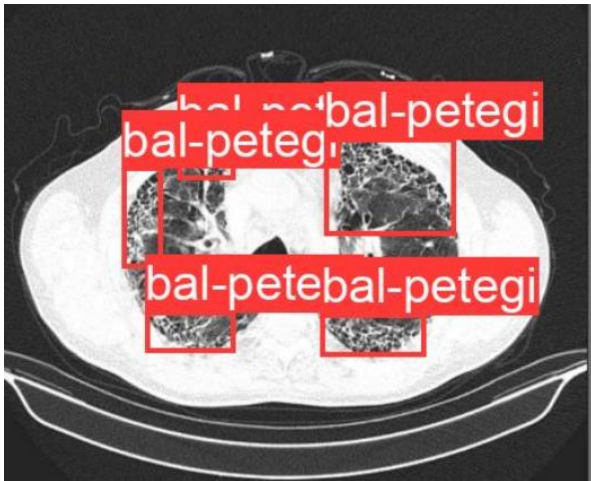
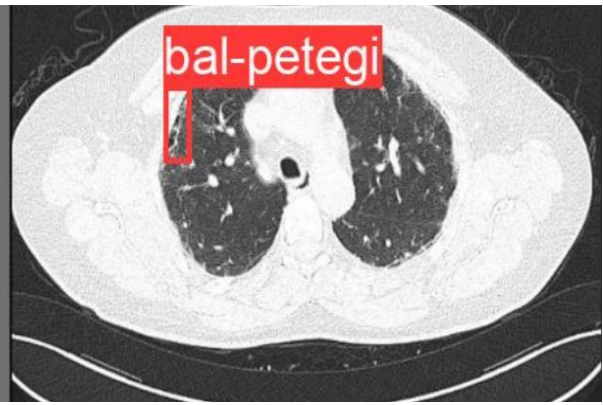
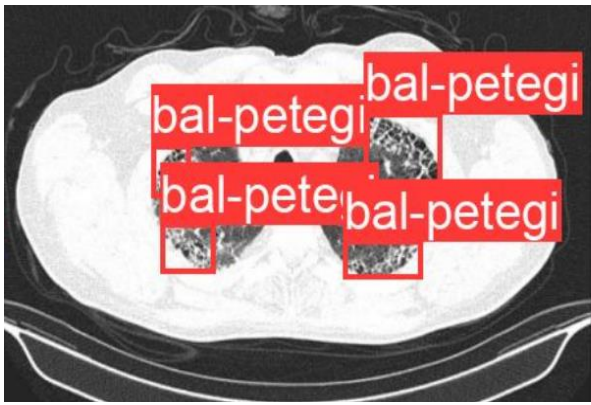
### Şekil 6: Eğitim seti sonuçlar grafiği

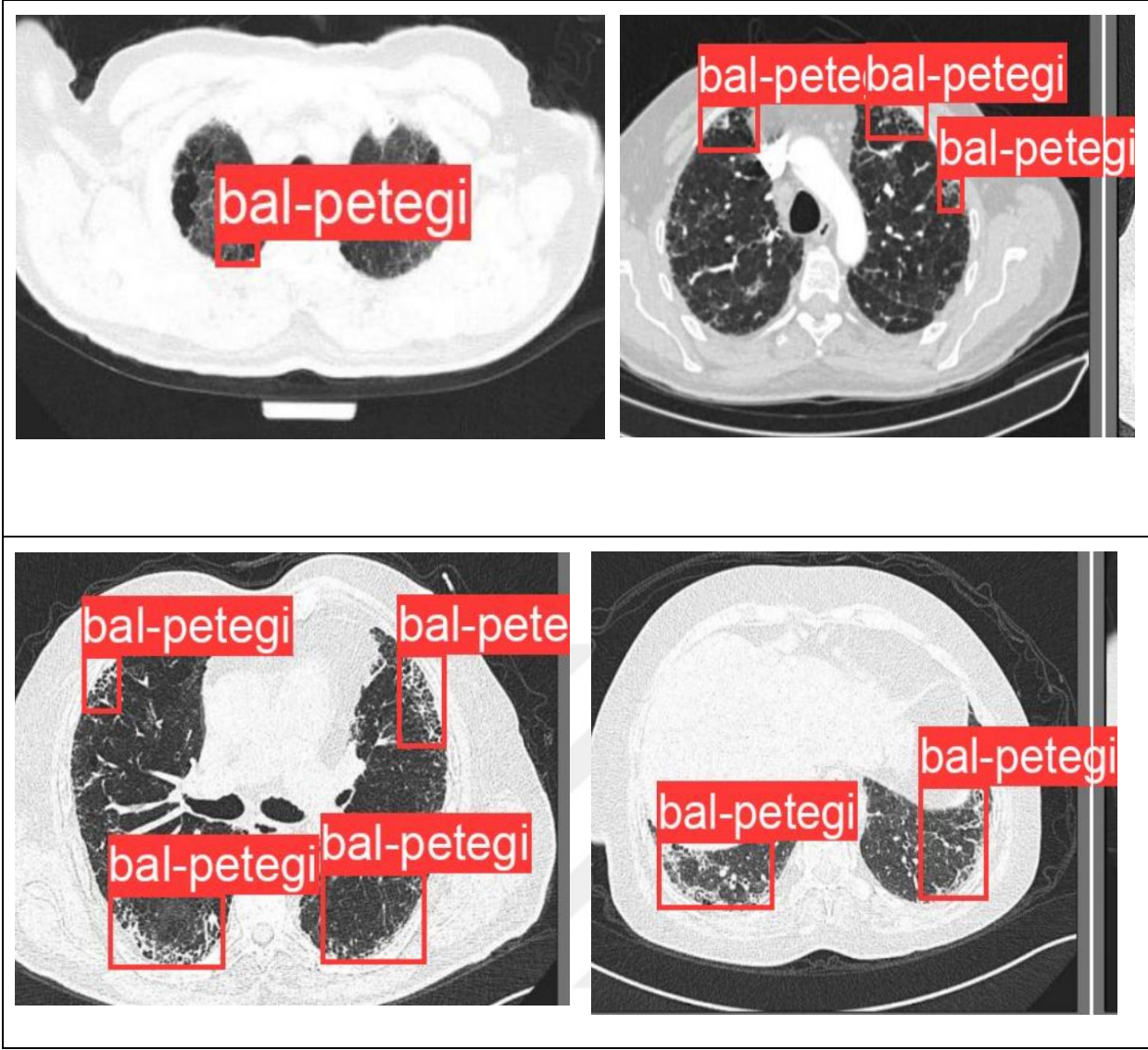
Bu sonuçlar, modelin eğitim sürecinde ilerlediğini ve performansının iyileştiğini göstermektedir. Kayıp oranlarının zamanla azalması, modelin optimizasyon sürecinin bir parçası olup eğitim sürecinin stabil hale geldiğini, modelin daha az değişikliklerle öğrenmeye devam ettiğini gösterir. Genellikle modelin daha iyi genelleme yapmasını sağlar.

#### 2-DOĞRULAMA SETİ SONUÇLARI

Eğitim gerçekleştirilirken modelin doğruluğunun test edildiği sonuçları gösterir. Resim 5’te, YOLO modelinin "bal peteği" olarak etiketlediği nesnelere ilişkin YRBT görüntüleri bulunmaktadır. Görüntüler, modelin tespit ettiği sınırlayıcı kutuları (bounding boxes) ve bu kutuların içindeki etiketleri göstermektedir.







**Resim 5:YOLO-V9 modelinin etiketlediği görüntüler**

Sonuçları değerlendirirken dikkate alınması gereken bazı önemli noktalar:

1. Tespit Doğruluğu: Görüntüde gerçekten bal peteği olan ve model tarafından doğru tespit edilen kutularla (doğru pozitifler) modelin bal peteği olarak tespit ettiği ancak gerçekte olmayan kutuların (yanlış pozitifler) ayırımını doğru yapmamız gerekmektedir. Görüntüde bal peteği olan ancak model tarafından tespit edilemeyen kutular (yanlış negatifler) de olabilir. Yanlış pozitiflerin az olması precision'ın yüksek olduğunu, yanlış negatiflerin az olması recall'in yüksek olduğunu gösterir.

**Precision (kesinlik):** Modelin tespit ettiği bal peteği kutularının ne kadarının doğru olduğunu gösterir.

**Recall (duyarlılık):** Gerçek bal peteği kutularının ne kadarının model tarafından tespit edildiğini gösterir.

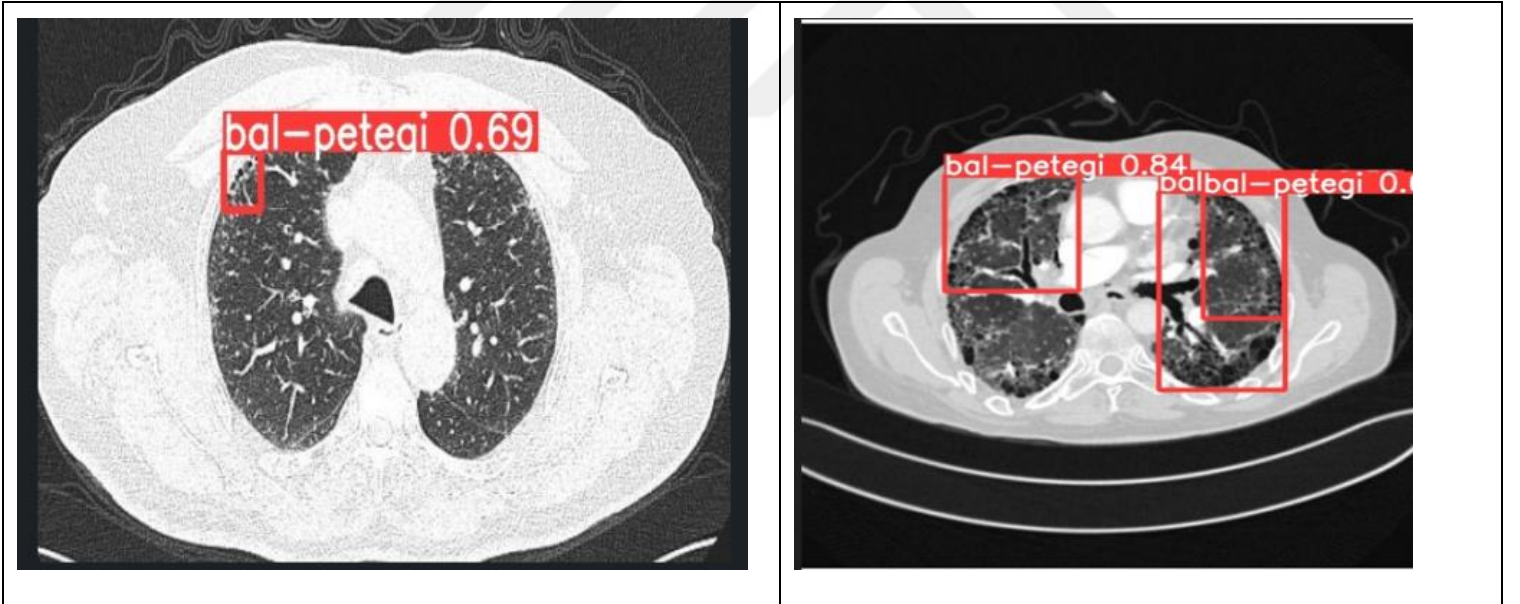
2. Localization Accuracy (Yerelleştirme Doğruluğu): Model tarafından tespit edilen kutuların gerçekteki kutularla ne kadar örtüştüğünü gösterir. Yüksek IoU, modelin sınırlayıcı kutuları doğru bir şekilde yerleştirdiğini gösterir.

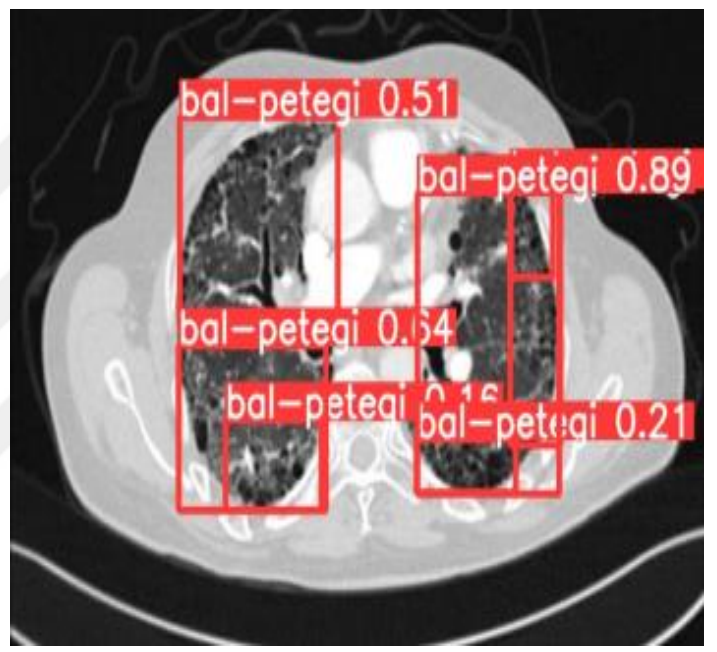
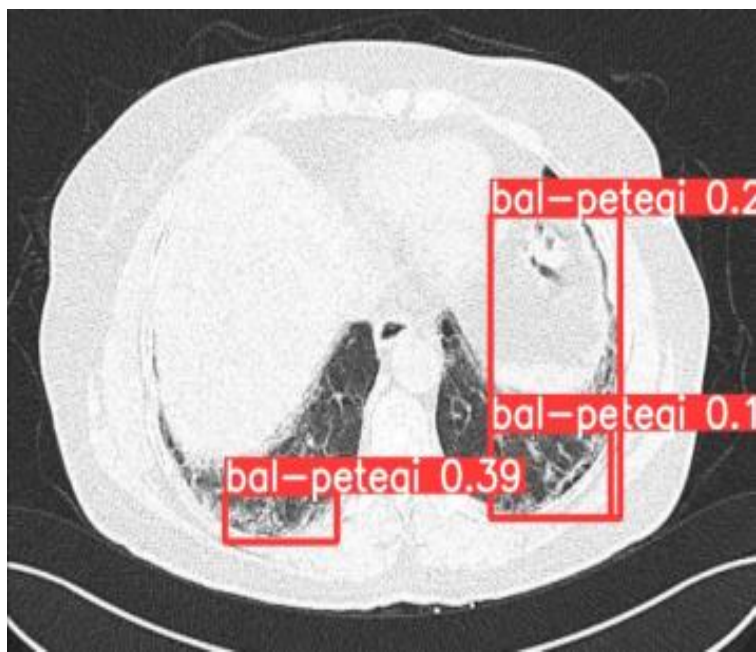
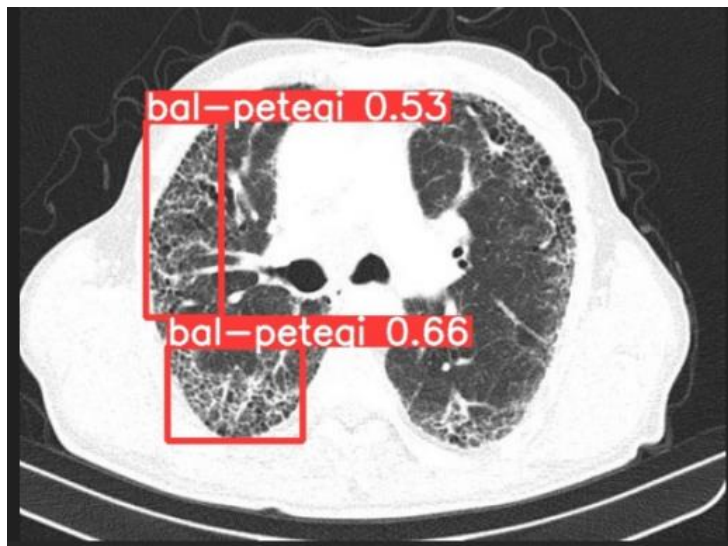
3. Çakışmalar ve Gereksiz Tespitler: Çakışan kutular, aynı nesne üzerinde birden fazla kutu olması durumu olup, bu modelin gereksiz yere aynı nesneyi birden fazla kez tespit ettiğini gösterir. Görüntüde gerçekten bal peteği olmayan alanlarda tespitlerin yapılması gereksiz tespitlere yol açar.

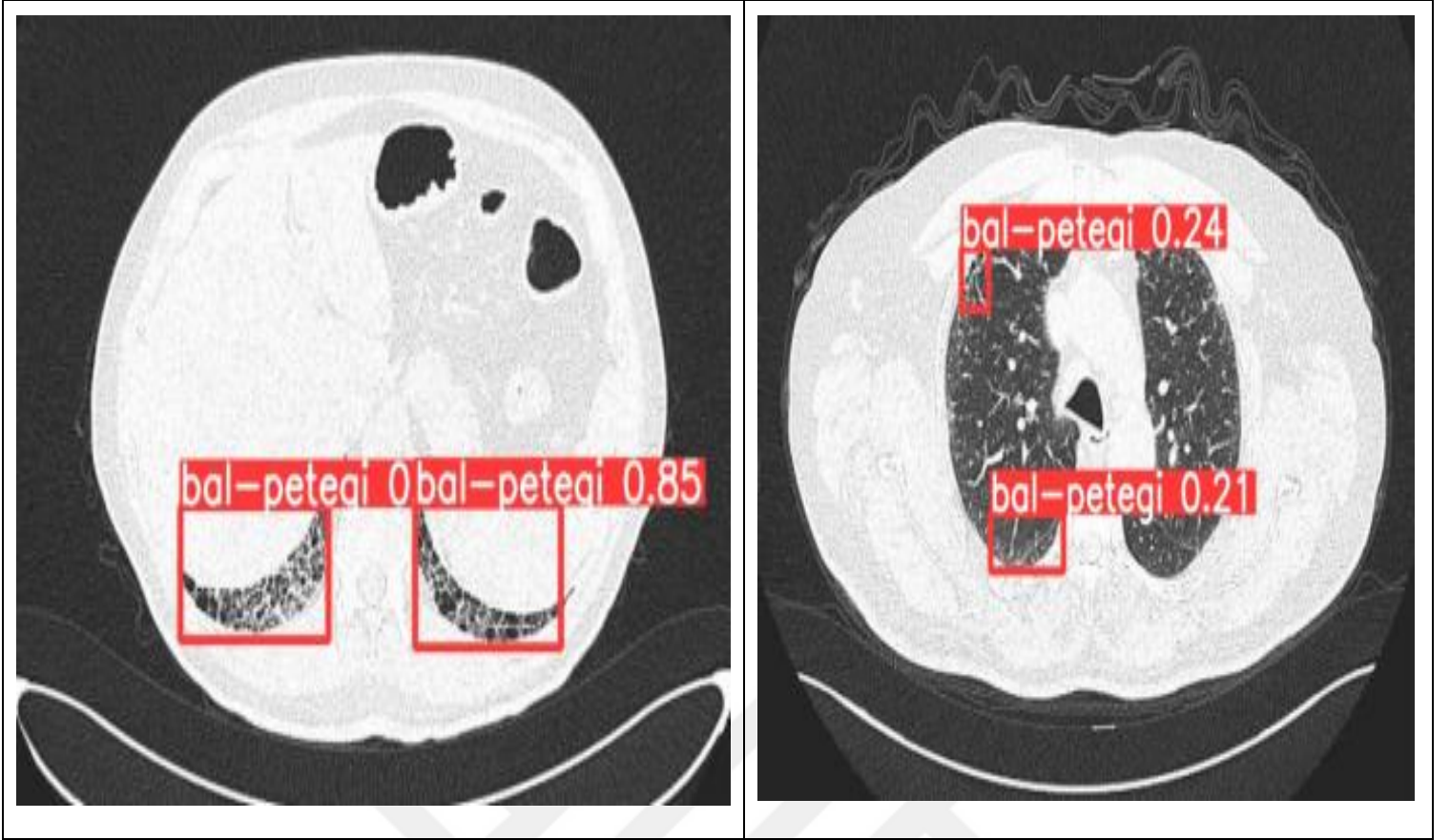
Resim 5' te modelin bal peteği tespitlerini gösteren kutular oldukça fazla ve genellikle doğru bölgelerde yerleşmiş olarak bulunmaktadır. Bu, modelin nesne tespitinde etkili olduğunu gösterir. Ancak, bazı kutular gerçek bal peteği alanlarının dışında veya bazı gerçek bal peteği alanları da model tarafından atlanmış olarak izlenmektedir. Model doğruluğunun artırılması için veriseti artırımı yapılabilir.

### 3-TEST SETİ SONUÇLARI

Modelin hiç görmediği veriler üzerinde elde ettiği sonuçları gösterir. Resim 6' da model, daha önce görmediği YRBT görüntüleri üzerinde bal peteği etiketlendirmesi yapmış ve bal peteği tahmininde bulunma oranlarını vermiştir. Diğer bir deyişle bal peteği olma olasılıkları verilmiştir.







Resim 6:YOLO-V9 modelinin bal peteği tahmininde bulunma oranları

Tablo 17: Elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirmesi

Metrik	Count	Mean	Std	Min	25%	50%	75%	Max
epoch	100	49.50	29.01	0.00	24.75	49.50	74.25	99.00
train/box_loss	100	1.248	0.205	0.885	1.132	1.253	1.363	1.951
train/cls_loss	100	1.269	0.597	0.659	0.920	1.121	1.444	4.177
train/dfi_loss	100	1.201	0.135	1.019	1.108	1.171	1.250	1.733
metrics/precision	100	0.538	0.162	0.021	0.447	0.577	0.652	0.813
metrics/recall	100	0.483	0.149	0.016	0.413	0.524	0.592	0.683
metrics/mAP_0.5	100	0.469	0.166	0.007	0.351	0.501	0.613	0.694
metrics/mAP_0.5:0.95	100	0.246	0.098	0.003	0.185	0.255	0.334	0.381
val/box_loss	100	1.701	0.154	1.467	1.616	1.655	1.734	2.302
val/cls_loss	100	1.889	0.788	1.194	1.338	1.595	2.108	4.543
val/dfi_loss	100	1.660	0.176	1.445	1.547	1.627	1.691	2.372
x/lr0	100	0.012	0.021	0.0003	0.0027	0.0052	0.0076	0.0955
x/lr1	100	0.0044	0.0024	0.0003	0.0024	0.0044	0.0065	0.0084
x/lr2	100	0.0044	0.0024	0.0003	0.0024	0.0044	0.0065	0.0084

Tablo 17' de sonuçların istatikselsel değerlendirmesine baktığımız zaman:

Eğitim seti verisi üzerinde kayıpların genel olarak düşük ve istikrarlı olduğu görölmektedir. Özellikle, box\_loss ve dfl\_loss ortalamaları 1.2 civarında gözlemlenmiştir. Doğrulama seti verisi üzerinde kayıplar da benzer şekilde 1.7 civarında,modelin doğrulama verisi üzerindeki performansının eğitim verisine benzer olduğunu göstermektedir. Kayıp oranları düşük seviyede, bu da modelin eğitim sürecinde adım adım optimize edildiğini göstermektedir.

Precision ortalaması 0.538,recall ortalama ise 0.483 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler, modelin makul bir doğrulukla nesnelere tespit ettiğini göstermektedir. mAP\_0.5 ortalaması 0.469 ve mAP\_0.5:0.95 ortalaması 0.246 olarak hesaplanmış olup,modelin genel performansının iyi olduğunu, ancak IoU eşiği arttıkça performansın düştüğünü göstermektedir.

Bu tespitlere dayanarak, YOLO-V9 modelinin bal peteği paternini %81.3 kesinlik, %68.3 duyarlılık ve %69.4 hasasiyetle tespit ettiği söylenebilir.

## 5.TARTIŞMA

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT), İAH şüphesi olan tüm hastalarda rutin olarak kullanılır ve hastalık morfolojisi ile hastalığın yaygınlığının invaziv olmayan bir şekilde görüntülenmesini sağlar. Bununla birlikte, YRBT bulgularının görsel değerlendirmesinde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumun yüksek olmayışı, hastalığın tanısında zorluklar yaşanmasına sebep olmaktadır. Derin öğrenme, bu zorlukların aşılmasında alternatif çözüm yöntemleri sunmaktadır. Tıbbi görüntü işleme ve analizi alanında, ağırlıklı olarak derin öğrenme yöntemi kullanılarak geliştirilmiş doku tabanlı analiz ve patern tanıma uygulamalarının yakın gelecekte hasta değerlendirmesinin rutin bir parçası olacağı öngörülmektedir. Çalışmamızda YRBT' de izlenen bal peteği paterninin derin öğrenme yöntemi olan You Only Look Once (YOLO) ile erken bir şekilde tanınıp, İPF tanısı konulmasında yardımcı olması amaçlanmıştır.

İPF ileri yaş hastalığıdır. Hastaların ortalama tanı yaşı 66 olup yaşla beraber prevalansının arttığı görölmektedir. Türk Toraks Derneği'nin "Olağan İnterstisyel Pnömoni (OİP) Kayıt Çalışması"nda 129 İPF tanısı almış hasta değerlendirildiğinde, yaş ortalaması  $66.2 \pm 8.4$  yıl olarak bulundu. Olguların % 83.7'si erkek, % 16,3'ü kadındı. Bizim çalışmamızda da benzer olarak ortalama yaş  $68,21 \pm 9,08$  idi. Erkek hasta oranı kadınlardan yüksekti (% 75,8 vs. % 24,2).

Sigara kullanımı ile İPF gelişim riski arttığı bilinmektedir ve hastaların çoğunda ortalama 20 paket/yıldan fazla sigara öyküsü bulunmaktadır(4). İPF hastalarının %60-75'inde sigara alışkanlığı olduğu bilinmektedir(52). Bizim çalışmamızda benzer olarak hastaların % 37,9'u hiç sigara içmemiş, % 62,1'inin sigara anamnezi mevcuttu. Ortalama 20,20±21,07 paket/yıl kullanıma sahipti.

Çomak parmak İPF'de siktir; %30-60 gibi oranlar bildirilmektedir (35,83). TURK-UIP çalışmasında çomak parmak saptanma oranı %38.7'dir(84). Bizim çalışmamızda çomak parmak görülme oranı %63.6 olarak bulundu.

İPF hastalarında sağkalım süresi genellikle tanıdan sonra 3-5 yıl civarındadır(4). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama sağkalım süresi tanı aldıktan sonra 74,249±4,157 ay (ortalama 6 yıl) olarak hesaplandı(Tablo 16).

İPF hastalığının tespit edilebilmesi amacıyla otomatik veya yarı otomatik sistemlerin geliştirilmesine yönelik olarak literatüre katkı sağlayan çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu çalışmaların başında Shi et al., geliştirilen idiyopatik fibröz ilerlemesinin tahmini için Rastgele Orman (Random Forest-RF) yaklaşımının yanı sıra Kuantum Parçacık Sürü Eniyilemesinden yararlanmış (85). Farklı tıp merkezlerinden alınan 50 İPF bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntüsünden oluşan bir veri seti kullanılmıştır. Önemli özellikleri çıkarmak için Sarma Yöntemi (Wrapping) metodu uygulanmıştır. Kuantum parçacık sürü eniyilemesi ile RF yöntemi birleştirilmiştir. Bu çalışmada modellerin başarı performansı %82.1 olarak belirlenmiştir. Refaee et al. (86) İPF hastalığını sınıflandırmak için Derin Öğrenme (DÖ) tekniğinden yararlanmış. Yapılan deneyler için iki kurumdan alınan 1157 BT taraması kullanılmıştır. Üzerine ön işlem uygulanan veri seti üç parçaya bölünmüştür. Model performansı, doğruluk, ağırlıklık katsayıları ve tahmin doğruluğu ile değerlendirilmiştir. Geliştirilen model %76.4 oranında başarı sağlamıştır. Christe et al. (87) IPF tanısı için Derin Öğrenme yönteminden yararlanmış. Bilgisayar destekli bir teşhis sistemi geliştirilmeye çalışılmıştır. Yapılan çalışmada 105 pulmoner fibroz hasta verisi kullanılmıştır. Bilgisayar tabanlı Makine Öğrenmesi (ML) algoritmalarının sınıflandırma doğruluğunun uzman tahminine yakın olduğu kanısına varılmıştır. Anthimopoulos et al. (88) çalışmalarında İPF hastalığını sınıflandırmak için tasarlanmış Evrişimli Sinir Ağı (ESA) önermiştir.

ESA modelini eğitmek ve değerlendirmek için, farklı hastanelerden 120 BT taramasından elde edilen 1469 görüntü yamasından oluşan bir veri seti kullanılmıştır.

Karşılaştırmalı bir analiz, zorlu bir veri setinde önerilen ESA'nın önceki yöntemlere karşı etkinliğini göstermiştir. Sınıflandırma performansının %85'in üzerinde olduğu sonucuna varılmıştır.

Walsh et al. (89) çalışmasında BT akciğer görüntülerini kullanarak İPF'nin otomatik teşhisi için bir Derin Öğrenme yöntemi önermiştir. 154 dilim montajı geleneksel ML yöntemleriyle değerlendirilmiştir. BT kullanılarak bir Derin Öğrenme yöntemiyle insan düzeyinde doğrulukla fibrotik akciğer hastalığının neredeyse anında, tekrarlanabilir ve düşük maliyetli sınıflandırmasının mümkün olduğu gözlemlenmiştir. Comelli et al. (90) İPF hastalarının BT görüntülerini kullanan, doğru, hızlı ve otomatik bir Derin Öğrenme segmentasyon çerçevesi sunmuştur. U-Net ve E-Net olmak üzere iki DÖ yaklaşımı üzerine odaklanılmıştır. E-Net akciğer bölütlenmesinin daha iyi performans gösterdiği kanısına varılmıştır. Bu nedenle, Derin Öğrenme çerçeveleri, radyolog gözetimi olmadan pulmoner fibrozisli hastaların parankimini segmentasyon ve nicelleştirme için etkinliklerini sergilemiştir. Hofmanninger et al. (91) çeşitli veri kümeleri üzerinde eğitilmiş dört genel Derin Öğrenme yaklaşımını karşılaştırmıştır. Zorlu vakalarda akciğer segmentasyon algoritmalarının doğruluğu ve güvenilirliği, öncelikle eğitim verilerinin çeşitliliğine dayanmaktadır. Bu çalışmada model seçimine kıyasla veri çeşitliliğinin önemi vurgulanmaktadır.

Çifçi MA. tarafından yapılan bir çalışmada Yumuşak Oylama Topluluğu (SVE) modeli İPF tanısında hastalığın erken tahmin edilmesi ve sınıflandırılması için önerilmiştir. Önerilen bu topluluk modelinin geliştirilmesi için Kore İnterstisyel Akciğer Hastalığı Kohortu (KICO) veri seti kullanılmıştır. Bu veri seti, 502 farklı özelliğe sahip 2310 hasta görüntüden oluşmaktadır. Veri seti, farklı veri temizleme ve ön işleme teknikleri uygulanarak ön işleme tabi tutulmuştur. SVE modelinin, en uygun tahmin ve sınıflandırma doğruluğu ile tüm uygulamalı ML modellerinden daha iyi performans gösterdiği anlaşılmıştır(92). SVE modelinde de bizim çalışmamızdaki YOLO modelinde olduğu gibi epok sayısı arttıkça modelin başarısında kayda değer artış, kayıp oranında düşüş gözlemlenmektedir (Şekil 4 ve Şekil 5).

T. Zrimec ve J. Wong tarafından yapılan çalışmada bal peteği desenini tespit etmek için geliştirilen yapı tabanlı ve doku tabanlı yöntemler sunulmakta ve karşılaştırılmaktadır. Radyologlar tarafından sağlanan YRBT görüntülerindeki görünüm örnekleri kullanılarak bal peteği desenini tespit etmek için kurallar oluşturmak üzere makine öğrenimi kullanılmaktadır. Her yöntemin etkinliği, on katlı çapraz doğrulama kullanılarak 8 hastadan alınan 42 görüntü üzerinde gerçekleştirilmektedir. Yapıya dayalı yaklaşım %91,0 doğruluk, %69,4 duyarlılık ve %94,5 özgüllük göstermekte olup; Doku tabanlı yöntem %88,2 doğruluk, %96,7 duyarlılık ve %86,8 özgüllük göstermiştir (93).

E.Eğriboz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hastaların YRBT görüntülerindeki bal peteği ve buzlu cam alanlarını belirleyerek İPF hastalığını teşhis edip, takip etmelerine yardımcı bir derin öğrenme modeli oluşturmak amaçlanmaktadır. Bu çalışmada, akciğer segmentasyonunun performansı Sørensen-Dice katsayısı yöntemi ile test edilmiş ve ortalama performans %90,7 olarak ölçülmüştür. Oluşturulan modelin testi Evrişimsel Sinir Ağı'nın (CNN) eğitim aşamasında kullanılmayan verilerle yapılmış ve ortalama performans sağlıklı bölgeler için %87,8, buzlu cam alanları için %73,3 ve bal peteği bölgeleri için %69,1 olarak bulunmuştur (94).

Li Gang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada BT görüntülerinde bal peteğinin sınıflandırması için MobileNetV1 ağına dayalı yeni bir tanıma yöntemi, çok ölçekli özellik birleştirme yöntemi (MSFF) ve genişletilmiş konvolüsyon incelenmektedir. Sonuçlar, geliştirilmiş MobileNet modelinin 6318 görüntü içeren bal peteği görüntü veri kümelerinin tanınması için en iyi performansa ve potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. 4 geleneksel model (SVM, RF, decision-tree and KNN) ve 11 derin öğrenme modeli (LeNet-5, AlexNet, VGG-16, GoogleNet, ResNet18, DenseNet121, SENet18, InceptionV3, InceptionV4, Xception, MobileNetV1) ile karşılaştırıldığında, model %99,52 doğruluk, %99,35 duyarlılık ve %99,89 özgüllük ile performansa ulaşmıştır (95).

Bizim çalışmamızdaki YOLO-V9 modeli için de bal peteği paternini %81.3 kesinlik, %68.3 duyarlılık ve %69.4 hasasiyetle tespit ettiği gösterilmiş olup modelin genel performansının iyi olduğu söylenebilir (Tablo 17).

## 6.SONUÇ ve ÖNERİLER

İdiyopatik pulmoner fibrozis morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan interstisyel akciğer hastalığıdır. Son yıllarda, YRBT İPF tanısında köşe taşı haline gelmiştir. Yüksek kesit sayısı, küçük alanlar veya teşhisi zor olması nedeniyle, tomografi görüntülerinde IPF hastalığının spesifik paternlerinden biri olan bal peteği alanlarının tespiti uzmanlar için zor bir görev haline gelmiştir.

Çalışmamızda YOLO' nun en güncel versiyonu olan V9 kullanılmış olup bu konuda bu hastalığa yönelik YOLO ile yapılan ilk çalışma olması yönünden özgün değeri oldukça yüksektir. YOLO-V9 modelinin bal peteği paternini tespit etmede genel olarak kabul edilebilir bir performans sergilediği söylenebilir. Bu çalışmamız uzmanların, YRBT' deki görüntülerde derin öğrenme modeli olan YOLO ile bal peteği alanlarını belirleyerek IPF hastalığını erken teşhis etmelerine yardımcı olacaktır. Böylece İPF açısından şüpheli hastalara tanı koymadaki güçlüklerin önüne geçilebilecek, poliklinik şartlarındaki kısıtlı sürede hastalara tanı konulmasında yaşanan zaman kaybının azaltılması ve hastaların tanı alıp biran önce zaten mortalitesi yüksek olan bu hastalıkta tedaviye başlanması hedeflenmektedir.

Az veri sayısına sahip olmamız çalışmamızın kısıtlayıcı özelliği olup, derin öğrenme algoritmaları eğitim için çok sayıda örnek gerektirir. Model doğruluğunun artırılması için veri seti artırımı yapılabilir. Yine de, bu küçük veri kümeleriyle iyi bir performans elde edilmiş olup daha büyük bir veri kümesinin pulmonoloji tanı alanında dönüştürücü bir etkisi olması muhtemeldir.

## 7.KAYNAKLAR

1. **Tabak L, Kumbasar ÖÖ.** *Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları, Türk Toraks Derneği Toraks Kitapları Sayı 17, Bölüm 1.* 2013
2. **Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T.** *Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. Eur Respir J.* 2015.
3. **Olson AL, Gifford AH, Inase N, Fernández Pérez ER, Suda T.** *The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive- fibrosing phenotype. Eur Respir Rev.* 2018.
4. **Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al.** *An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med.* 2011.
5. **Ohkubo H, Nakagawa H, Niimi A.** *Computer-based quantitative computed tomography image analysis in idiopathic pulmonary fibrosis: A mini review. Respir Investig.* 2018.
6. **Robbie H, Daccord C, Chua F, Devaraj A.** *Evaluating disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir Rev.* 2017.
7. **Travis WD, King TE, Bateman ED, et al.** *American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. ; 2002.*
8. **Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al.** *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med.* 2013.
9. **Özlu T, Metintaş M.** *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı.İstanbul Tıp Kitabevi.* 2010
10. **Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE.** *The epidemiology of interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med.* 1994.
11. **Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, Kaarteenaho R, Myllärniemi M.** *Idiopathic pulmonary fibrosis - a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. BMC Pulm Med.* 2013.
12. **Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, et al.** *Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. Clin Respir J.* 2014.
13. **Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G.** *Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med.* 2006.
14. **Okumuş G, Bingöl Z.** *Türk Toraks Derneği İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu.* 2018

15. **Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, et al.** *Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: A multicenter case-control study. Am J Epidemiol.* 2000.
16. **Molyneaux PL, Maher TM.** *The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir Rev.* 2013.
17. **Naik PK, Moore BB.** *Viral infection and aging as cofactors for the development of pulmonary fibrosis. Expert Rev Respir Med.* 2010.
18. **Savarino E, Carbone R, Marabotto E, et al.** *Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. Eur Respir J.* 2013.
19. **Raghu G, Freudenberg TD, Yang S, et al.** *High prevalence of abnormal acid gastro- oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J.* 2006.
20. **Hoyne GF, Elliott H, Mutsaers SE, Prêle CM.** *Idiopathic pulmonary fibrosis and a role for autoimmunity. Immunol Cell Biol.* 2017.
21. **Wolters PJ, Collard HR, Jones KD.** *Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2014.
22. **Funke-Chambour M, Geiser T.** *Idiopathic pulmonary fibrosis: The turning point is now! Swiss Med Wkly.* 2015.
23. **Oldham JM, Noth I.** *Idiopathic pulmonary fibrosis: Early detection and referral. Respir Med.* 2014.
24. **Erbay M, Özsü SS.** *İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve Pulmoner Hipertansiyon. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi.* 2017
25. **Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, et al.** *Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med* 2001
26. **Tabak L.** *Parankim Hastalıklarında Solunum Fonksiyon Testleri. Aves Yayıncılık.* 2012
27. **Egan JJ, Martinez FJ, Wells AU, Williams T.** *Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: The potential for a simple classification. Thorax.* 2005.
28. **Collard HR, King TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK.** *Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med.* 2003.
29. **Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al.** *Prognostic Value of Desaturation during a 6 Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med.* 2003.
30. **Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, Spada CA, Hayes JG, Raghu G.** *The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J.* 2005.
31. **Swigris JJ, Swick J, Wamboldt FS, et al.** *Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest.* 2009.
32. **Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM.** *Six-minute- walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med.* 2006.
33. **Kebbe J, Abdo T.** *Interstitial lung disease: The diagnostic role of bronchoscopy. J Thorac Dis.* 2017.

34. **Brix N, Rasmussen F, Poletti V, Bendstrup E.** *Eosinophil alveolitis in two patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med Case Reports.* 2016.
35. **Richeldi L, Collard HR, Jones MG.** *Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet.* 2017.
36. **National Institute of Health.** *Diagnosis and Management of Suspected Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. US Natl Libr Med.* 2013.
37. **Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al.** *Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med.* 2016.
38. **Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al.** *Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med.* 2018.
39. **Demirkazık FB.** *İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanı ve Takibinde Radyolojinin Rolü. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi.* 2014.
40. **Alicia Chen M, Ronald A. Karwoski, BA David S. Gierada, MD Brian J. Bartholmai, MD Chi Wan Koo MD.** *Quantitative CT Analysis of Diffuse Lung Disease. Radiographics.* 2019.
41. **Silva M, Milanese G, Seletti V, Ariani A, Sverzellati N.** *Pulmonary quantitative CT imaging in focal and diffuse disease: Current research and clinical applications. Br J Radiol.* 2018.
42. **Konishi K, Gibson KF, Lindell KO, et al.** *Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med.* 2009.
43. **Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T.** *Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: Frequency and clinical features. Eur Respir J.* 2006.
44. **Wiertz IA, Wuyts WA, van Moorsel CHM, et al.** *Unfavourable outcome of glucocorticoid treatment in suspected idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology.* 2018.
45. **Raghu G.** *Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. Eur Respir J.* 2017.
46. **Weill D, Benden C, Corris PA, et al.** *A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Hear Lung Transplant.* 2015.
47. **Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, et al.** *Lung Transplantation in Pulmonary Fibrosis: Challenging Early Outcomes Counterbalanced by Surprisingly Good Outcomes Beyond 15 Years. Transplant Proc.* 2009.
48. **Torrisi SE, Palmucci S, Stefano A, et al.** *Assessment of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis using quantitative HRCT indexes. Multidiscip Respir Med.* 2018.
49. **Yabuuchi H, Matsuo Y, Tsukamoto H, et al.** *Evaluation of the extent of ground-glass opacity on high-resolution CT in patients with interstitial pneumonia associated with systemic sclerosis: Comparison between quantitative and qualitative analysis. Clin Radiol.* 2014.
50. **Ash SY, Harmouche R, Vallejo DLL, et al.** *Densitometric and local histogram based analysis of computed tomography images in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res.* 2017.

51. **Best AC, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, Lynch DA.** *Quantitative CT indexes in idiopathic pulmonary fibrosis: Relationship with physiologic impairment. Radiology.* 2003.
52. **Ohno S, Nakaya T, Bando M, Sugiyama Y.** *Idiopathic pulmonary fibrosis - Results from a Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records. Respirology.* 2008.
53. **Best AC, Meng J, Lynch AM, et al.** *Idiopathic pulmonary fibrosis: Physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. Radiology.* 2008.
54. **Hoyer N, Prior TS, Bendstrup E, Shaker SB.** Diagnostic delay in IPF impacts progression-free survival, quality of life and hospitalisation rates. *BMH Open Resp Res* 2022.
55. **Wijisenbeek M, Suzuki A, Maher T.** Interstitial lung disease. *Lancet* 2022.
56. **Richeldi L, Collard H. R., Jones M. G.** Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lancet* 2017.
57. **Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al.** Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(3):265-75.
58. **Song JW, Hong S-B, Lim C-M, et al.** Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and out-come *Eur Respir J* 2011;37:356-63.
59. **Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M.** Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:372-8.
60. **Fujimoto K, Taniguchi H, Johkoh T, et al.** Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality. *Eur Rad* 2012;22(1):83-92.
61. **Oliveira DS, AraújoFilho JA, Paiva AFL, et al.** Idiopathic interstitial pneumonias: review of the latest American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Radiol Bras* 2018;51(5):321-7.
62. Türk Toraks Derneği İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu, 2018v
63. **Lederer DJ; Martinez, F.J.** Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2018;378:1811–23.
64. **Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, et al.** Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17074.
65. **Weill D, Benden C, Corris PA, et al.** A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2015;34(1):1-15. doi:10.1016/j.healun.2014.06.014
66. **Raghu G, Collard HR, Egan J, et al.** An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management; *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
67. **Hubbard R, Venn A, Lewis S, at al.** Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:5-8.
68. **Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, Zeibecoglou K.** Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest* 2002;121:1278–89.
69. **Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al.** Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586–93.
70. **Alfaro TM, Cordeiro CR.** Comorbidity in idiopathic pulmonary fibrosis-what can biomarkers tell us? *Ther Adv Respir Dis* 2020;14:1-10

71. **Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S.** Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *European Respiratory Journal*. 2015;46(4):1113-30.
72. **American Thoracic Society (ATS). European Respiratory Society Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment, International Concensus Statement.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646–64.
73. **Research Burden of Interstitial Lung Diseases in Turkey-RBILD. SARCOIDOSIS VASCULITIS AND DIFFUSE LUNG DISEASES 2,** Doi: 10.36141/svdlld.v39i1.12269 (Yayın No: 8026558)
74. **Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D, et al.** Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Switzerland: Diagnosis and Treatment Position Paper of the Swiss Working Group for Interstitial and Rare Lung Diseases of the Swiss Respiratory Society. *Respiration* 2017;93:363-78.
75. **Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al.** Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* . 2022, 205(9):e18-e47.
76. **Günbatar, Hülya.** İntestisyel Hastalıklar El Kitabı. 2021.
77. **Predicting survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis using GAP score:** a nationwide cohort study. Lee SH, Kim SY, Kim DS, Kim YW, Chung MP, Uh ST, Park CS, Jeong SH, Park YB, Lee HL, Shin JW, Lee EJ, Lee JH, Jegal Y, Lee HK, Kim YH, Song JW, Park SW, Park MS. *Respir Res*. 2016 Oct 18;17(1):131. Doi.
78. **Joseph Redmon and Santosh Divvala and Ross Girshick and Ali Farhadi,** You Only Look Once: Unified, Real-Time Object Detection
79. **<https://docs.ultralytics.com/tr/models/yolov9/>**
80. Evaluation Metrics for Machine Learning — Accuracy, Precision, Recall, and F1 Defined
81. **Chien-Yao Wang and I-Hau Yeh and Hong-Yuan Mark Liao,** YOLOv9: Learning What You Want to Learn Using Programmable Gradient Information
82. **Dr. Öğr. Üyesi ATINÇ YILMAZ,** DERİN ÖĞRENME Kodlab Yayın Dağıtım Yazılım Ltd.Şti., 2021
83. **Wells AU, Hirani N.** British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group. *Interstitial Lung Disease Guideline*. *Thorax* 2008;63(Suppl V):v1-v58.
84. **Musellim B, Mogulkoc N, Uzun O, et al.** Evaluation of Patients with Fibrotic Interstitial Lung Disease: Preliminary results from the Turk-UIP Study. *Turk Thorac J* 2021 Mar;22(2):102-9.
85. **Shi, Y., Wong, W. K., Goldin, J. G., Brown, M. S., & Kim, G. H. J.** (2019). Prediction of progression in idiopathic pulmonary fibrosis using CT scans at baseline: A quantum particle swarm optimization-Random Forest approach. *Artificial intelligence in medicine*, 100, 101709.
86. **Refaee, T., Bondue, B., Van Simaey, G., Wu, G., Yan, C., Woodruff, H. C., ... & Lambin, P.** (2022). A Handcrafted Radiomics-Based Model for the Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonia in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of Personalized Medicine*, 12(3), 373.
87. **Christe, A., Peters, A. A., Drakopoulos, D., Heverhagen, J. T., Geiser, T., Stathopoulou, T., ... & Ebner, L.** (2019). Computer-aided diagnosis of pulmonary fibrosis using deep learning and CT images. *Investigative radiology*, 54(10), 627.
88. **Anthimopoulos, M., Christodoulidis, S., Ebner, L., Christe, A., & Mougiakakou, S.** (2016). Lung pattern classification for interstitial lung diseases using a deep convolutional neural network. *IEEE transactions on medical imaging*, 35(5), 1207-1216.
89. **Walsh, S. L., Calandriello, L., Silva, M., & Sverzellati, N.** (2018). Deep learning for classifying fibrotic lung disease on high-resolution computed tomography: a case-cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(11), 837-845.

- 90. Comelli, A., Coronello, C., Dahiya, N., Benfante, V., Palmucci, S., Basile, A., .. & Stefano, A.** (2020). Lung segmentation on high-resolution computerized tomography images using deep learning: a preliminary step for radiomics studies. **Journal of Imaging**, 6(11), 125.
- 91. Hofmanninger, J., Prayer, F., Pan, J., Röhrich, S., Prosch, H., & Langs, G.** (2020). Automatic lung segmentation in routine imaging is primarily a data diversity, problem, not a methodology problem. *European Radiology Experimental*, 4(1), 1-13.
- 92. Cifci MA.** Topluluk ve Derin öğrenme teknikleri kullanılarak İdiyopatik Pulmoner Fibrozis hastalığının erken teşhisi. *BAUN Fen. Bil. Enst. Dergisi*. Temmuz 2023;25(2):526-542. doi:10.25092/baunfbed.1109398
- 93. Zrimec, T., Wong, J.** (2007). Akciğerin HRCT görüntülerinde Otomatik Bal Peteği Tespiti Yöntemleri. İçinde: Jarm, T., Kramar, P., Zupanic, A. (editörler) 11. Akdeniz Tıbbi ve Biyomedikal Mühendisliği ve Bilgisayar Konferansı 2007. IFMBE Bildirileri, cilt 16. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-73044-6\\_215](https://doi.org/10.1007/978-3-540-73044-6_215)
- 94. Emre Eğriboz and Furkan Kaynar and Songül Varlı Albayrak and Benan Müsellim and Tuba Selçuk,** Finding and Following of Honeycombing Regions in Computed Tomography Lung Images by Deep Learning 2019, 1811.02651, arXiv. <https://arxiv.org/abs/1811.02651>
- 95. Li Gang, Zhang Haixuan, E Linning, Zhang Ling, Li Yu, Zhao Juming ,** Recognition of honeycomb lung in CT images based on improved MobileNet model: <https://doi.org/10.1002/mp.14873>