

T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS HASTALARINDA TORAKS BT'DE
ÖLÇÜLEN DİYAFRAM KALINLIĞI, DİYAFRAM DANSİTESİ VE
PEKTORALİS MAJÖR KAS ALANININ FİBROZİS ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Nurullah TÖKEN

Trabzon – 2023

T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS HASTALARINDA TORAKS BT'DE
ÖLÇÜLEN DİYAFRAM KALINLIĞI, DİYAFRAM DANSİTESİ VE
PEKTORALİS MAJÖR KAS ALANININ FİBROZİS ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Selçuk AKKAYA

Dr. Nurullah TÖKEN

Trabzon - 2023

ÖZET

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS HASTALARINDA TORAKS BT'DE ÖLÇÜLEN DİYAFRAM KALINLIĞI, DİYAFRAM DANSİTESİ VE PEKTORALİS MAJÖR KAS ALANININ FİBROZİS ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) hastalarında diyafram kalınlığı (DK), diyafram dansitesi (DD) ve pektoralis major kas alanının (PMKA) kontrol grubu ile karşılaştırılması ve akciğer fibrozis şiddeti ile DK, DD ve PMKA arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: 57 İPF hastası ve 32 sağlıklı bireyin kontrastlı toraks BT görüntüleri incelendi. Fibrotik akciğer parankiminin total akciğer hacmine oranı yüzdesel olarak hesaplandı. Çölyak arter orijini düzeyinde DK ve DD kaydedildi. Arkus aortanın üst sınırı düzeyinde PMKA ölçüldü. İndeks değerler için T4 vertebra korpus alanı kullanıldı.

Bulgular: Hasta grubunda sağ DK ($p<0,001$), sol DK ($p=0,001$), ortalama DK ($p<0,001$), sağ DK indeksi ($p<0,001$), sol DK indeksi ($p<0,001$), ortalama DK indeksi ($p<0,001$), sağ DD ($p=0,001$), sol DD ($p=0,019$) ve ortalama DD ($p=0,009$) kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulundu. Fibrozis yüzdesi ile sol DK, ortalama DK, sol DK indeksi, ortalama DK indeksi, sağ DD, sol DD ve ortalama DD arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Ortalama DK (AUC=0,729) ve ortalama DK indeksinin (AUC=0,734) orta/şiddetli fibrozisi öngörebilmekteki başarısı orta düzeydeydi.

Sonuç: İPF hastalarında sağlıklı bireylere göre diyafram daha ince ve diyafram dansitesi daha düşüktür. Akciğer parankiminde fibrozis şiddeti arttıkça DK ve DD azalır. İPF hastalarında tanı veya takip sırasında çekilen BT görüntüleri kullanılarak fibrozis şiddeti öngörülebilir.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik pulmoner fibrozis, fibrozis şiddeti, diyafram kalınlığı, diyafram dansitesi, pektoralis major kası alanı

SUMMARY

ASSOCIATION OF DIAPHRAGM THICKNESS, DIAPHRAGM DENSITY, AND PECTORALIS MAJOR MUSCLE AREA MEASURED ON CHEST CT WITH FIBROSIS SEVERITY IN IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS PATIENTS

Purpose: The aim of this study is to compare diaphragm thickness (DT), diaphragm density (DD), and pectoralis major muscle area (PMMA) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) with the control group and to investigate the relationship between lung fibrosis severity, DT, DD, and PMMA.

Materials and methods: Contrast-enhanced chest CT images of 57 patients with IPF and 32 healthy individuals were examined. The ratio of fibrotic lung parenchyma to total lung volume was calculated as a percentage. DT and DD values were recorded at the level of celiac artery origin. PMMA was measured at the level of the upper border of the aortic arch. T4 vertebral corpus area was used for index values.

Results: In the patient group, right DT ($p<0.001$), left DT ($p=0.001$), mean DT ($p<0.001$), right DT index ($p<0.001$), left DT index ($p<0.001$), mean DT index ($p<0.001$), right DD ($p=0.001$), left DD ($p=0.019$) and mean DD ($p=0.009$) were significantly lower than the control group. A significant negative correlation was detected between fibrosis percentage and left DT, mean DT, left DT index, mean DT index, right DD, left DD and mean DD. The mean DT (AUC=0.729) and mean DT index (AUC=0.734) showed moderate performance in predicting moderate/severe fibrosis.

Conclusion: The diaphragm is thinner, and the diaphragm density is lower in patients with IPF than in healthy individuals. As the severity of fibrosis in the lung parenchyma increases, DT and DD decrease. Fibrosis severity may be predicted by using CT imaging performed during diagnosis or follow-up in IPF patients.

Keywords : Idiopathic pulmonary fibrosis, fibrosis severity, diaphragm thickness, diaphragm density, pectoralis major muscle area

TEŞEKKÜR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimimi aldığım 2018-2024 yılları arasında edindiğim bilgi ve beceride emek ve katkılarını şükranla anacağım başta Anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Polat KOŞUCU olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Hasan DİNÇ, Prof. Dr. Ahmet SARI, Prof. Dr. Ali AHMETOĞLU, Prof. Dr. Sibel KUL, Prof. Dr. Ayşegül CANSU, Doç. Dr. İlker EYÜBOĞLU ve Doç. Dr. Şükrü OĞUZ olmak üzere tüm değerli hocalarıma çok teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında tecrübelerini ve katkılarını esirgemeyen, özveri ve sonsuz sabır dolu desteklerini her zaman hissettiğim tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Selçuk AKKAYA'ya ayrıca teşekkür ederim.

Birlikte uyum içinde çalıştığımız araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm radyoloji personeline de teşekkür ederim. Beni her zaman destekleyen ve motive eden, benimle tüm zorlukları paylaşan sevgili eşim Buşra TÖKEN'e, hayatımıza renk katan biricik oğlumuz Musab'a ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her türlü fedakarlığı ve özveriyi gösteren, daima rahmet ve minnetle anacağım sevgili anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nurullah TÖKEN

Trabzon, 2023

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER:.....	3
2.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF).....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji	4
Genetik	4
Çevresel Faktörler	4
2.1.4. Patofizyoloji	5
Epitel Hücrelerinin Rolü	7
Miyofibroblastların Rolü.....	7
Bağımsızlık sisteminin rolü	8
2.1.5. Teşhis	9
Klinik ve Fizik Muayene.....	9
Laboratuvar Bulguları	9
Solunum Fonksiyon Testleri.....	9
Bronkoalveolar Lavaj.....	10
Göğüs Radyografisi.....	11
Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi	12
Akciğer Biyopsisi.....	13
Histopatolojik Bulgular.....	14
2.1.6. Tanı Algoritmaları	15

2.1.7. Ayırıcı Tanı.....	18
2.1.8. Hastalığın Seyri.....	19
Akut Alevlenme	21
2.1.9. Tedavi.....	21
2.1.10. Komorbiditeler	24
2.2. Diyafram	24
2.2.1. Diyafram Anatomisi	24
2.2.2. Diyafram Fonksiyonu	25
2.2.3. Diyaframın Fonksiyon Bozuklukları.....	25
2.3. Pektoralis Major kası	25
2.3.1. Pektoralis Major kası işlevi.....	26
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	27
3.1. İstatistiksel analiz.....	32
4.BULGULAR	33
5.TARTIŞMA.....	39
6.SONUÇ	44
KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

BAL: Bronkoalveolar Lavaj

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CC: Kemokin

ÇKBT: Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi.

DD:Diyafram Dansitesi

DK: Diyafram Kalınlığı

DLCO: Karbon monoksit difüzyon kapasitesi

ESK: Erektör Spina Kası

FEV1: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Hacim

FVC: Zorlu Vital Kapasite

GÖR: Gastroözofageal reflü

İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalığı

İPF: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KPFA: Kronik Pulmoner Amfizem Fibrozis

MMP: Matriks Metalloproteini

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

OİP: Olağan İnterstisyel Pnömoni

PAAC: Posteroanterior akciğer grafisi

PaO₂: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı

PMK: Pektoralis Major Kası

PMKA: Pektoralis Major Kası Alanı

TRF1: telomer tekrar bağlanma faktörü 1

TGF β : Dönüştürücü Büyüme Faktörü

TNF: Tümör nekrozis faktör

USG: Ultrasonografik görüntüleme

YÇBT: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis patogenezinin ait klasik ve yeni hipotez.....	6
Şekil 2: İdiyopatik Pulmoner Fibroziste Tanı algoritması	16
Şekil 3: İPF’de doğal seyir:	20
Şekil 4: İPF’li hastaların klinik yönetim şeması	23
Şekil 5: Çalışma grupları seçim şeması	28
Şekil 6. Orta/şiddetli fibrozisi belirlemedeki ROC analizi	38



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: OİP'in YÇBT bulgularına göre kategorilendirilmesi	13
Tablo 2: OİP'in histopatolojik özelliklerine göre kategorilendirilmesi (6).....	14
Tablo 3: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ve histopatolojik paternleri temel alan idiyopatik pulmoner fibrozis tanısı.....	17
Tablo 4: İPF ile diğer hastalıkların YÇBT bulguları ile ayırıcı tanısı (85).....	19
Tablo 5: İPF'de tedavi yöntemleri	22
Tablo 6. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 7. Gruplara göre ölçümlerin karşılaştırılması	34
Tablo 8. Hastalarda fibrozis yüzdesi korelasyonu	35
Tablo 9. Hastaların fibrozis ciddiyeti ve oranı	35
Tablo 10. Fibrozis şiddetine göre ölçümlerin karşılaştırılması	36
Tablo 11. Ölçülen parametrelerin orta/şiddetli fibrozisi belirlemedeki spesifite ve sensitivite.....	37

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: GE Advantage yazılımı ile uygun eşik değerler belirlenerek akciğer parankimindeki fibrozis yüzdesinin hesaplanması:	29
Resim 2: Diyafram kalınlıklarının ölçümü:	30
Resim 3: Pektoralis Major kası (PMK) alanı ölçümü:	31
Resim 4: Vertebra korpus alanı ölçümü:.....	31



1. GİRİŞ

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), dünya çapında yaklaşık 3 milyon kişiyi etkileyen, genellikle yaşamın 5-6. dekadından sonra ortaya çıkan, kronik, ilerleyici bir akciğer hastalığıdır. İleri yaş, sigara içme, kronik aspirasyon veya viral enfeksiyonlar gibi çevresel faktörler, respiratuar alveolar epitel hasarına yol açabilir. İPF'nin etiyolojisi bilinmemekte olup buna ilişkin mevcut teori, alveolar epitelde tekrarlayan hasar sonucu, immün sistem tarafından fibrozisi tetikleyen bir dizi olayın tetiklenmesidir (1).

Hastalık klasik olarak non-produktif öksürük ve progresif dispne ile karakterizedir. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif akciğer hastalığı ile uyumlu bulgular saptanırken toraks bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde akciğer parankiminde alt loblarda ve subplevral alanlarda daha baskın, bilateral traksiyon bronşektazi-bronşiolektaziler, interlobüler septal yapılarda kalınlaşmalar, retiküler patern ve bal peteği görünümü izlenir. İPF, patolojik ve radyolojik olarak olağan intersitisyel pnömoni (OİP) paterni ile karakterizedir. İPF tanısı için OİP paterni saptanan hastada bağ dokusu hastalığı, hipersensitivite pnömonisi, pnömokonyoz ve ilaç toksisitesinin ekarte edilmiş olması gerekir (1-3).

Diyafram, primer solunum kasıdır. Atrofisi solunum yolu hastalıkları açısından risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Ultrason (USG) ölçümleri ile DK ve solunum yolu hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. Ancak literatürde DK'yı BT ile araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Bunlardan birinde COVID-19 hastalarında toraks BT'de ölçülen DK ve DD ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve DK ve dansitesinin düşüklüğü ile hastalık şiddetinin yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (4). “Yetişkinlerde pektoralis kas hacmi ve yoğunluğunun COVID-19 pnömonisinin şiddeti ile korelasyonu” adlı diğer bir çalışmada, pektoralis kas yoğunluğunun düşük olmasının daha yüksek mortalite dahil olmak üzere kötü sonuçlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (5).

Bu çalışmanın amacı fibrozis şiddeti ile diyafram kalınlığı (DK), diyafram dansitesi (DD) ve pektoralis majör kası alanı (PMKA) arasındaki ilişkinin araştırılması ve araştırılan parametrelerin fibrozis şiddetini öngörmedeki etkinliğini değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER:

2.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)

2.1.1. Tanım

İPF, akciğerin parankimini tutan, radyolojik olarak OİP bulguları ile karakterize, geri dönüşsüz hasara neden olan, fibrozan, kronik, ilerleyici ve genellikle ölümcül bir hastalıktır. Diffüz parankimal akciğer hastalıklarının, idiyopatik interstisyel pnömoniler grubunda yer alan bir alt tipidir. Karakteristik görüntüleme bulguları ve histolojik özelliklere sahip olup genellikle ileri yaşlarda görülür (1,2,6,7).

2.1.2. Epidemiyoloji

İPF, tüm dünyada görülen, prevalans ve insidansı kesin olarak bilinmeyen bir hastalıktır. İnsidansın hastalığa yönelik artan farkındalık, tıptaki gelişmeler, gelişmiş görüntüleme yöntemleri, ortalama yaşın artması ve erkek cinsiyet ile ilişkili olarak gün geçtikçe arttığı ortaya konulmuştur (8–10).

Bu konuda 13 araştırmanın derlendiği bir çalışmada hastalığın insidansının 0.22-8.8/100000, prevalansının 0,5-27,9/100000 arasında değiştiği görülmüştür (11). 80 makalenin incelendiği diğer bir çalışmada İPF prevalansının, seçilen örneklem ve tanı kriterilerine göre geniş bir aralıkta (7-1650/100.000) olduğu gösterilmiştir (12). Ülkemizde ise Türk Toraks Derneği'nin yaptığı çalışmada 2007-2009 yılları arasında insidans 4,69/100.000 bulunmuştur (13).

Mortalite, insidans ve prevalansta olduğu gibi erkeklerde ve ileri yaş hastalarda daha yüksek olup giderek artmaktadır. Mortalitenin en sık nedenleri arasında sırası ile solunum yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser yer almaktadır (14). Ülkelere göre mortalite oranları değişmektedir. 1992-2003 yılları arasında ABD'de yapılan bir çalışmada mortalite 100.000'de 5,08 olarak bulunmuştur. Bir çok ülkenin dahil edildiği 2014 yılına ait diğer bir çalışmada mortalite oranı 4,68-13,36/100.000 arasında değişmekte olup en yüksek ve en düşük oran sırasıyla Kuzey İrlanda ve İsveç'te görülmüştür (15).

2.1.3. Etyoloji

İPF, nedeni tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır ancak ilişkili olduğu ileri yaş, erkek cinsiyet, genetik mutasyonlar, sigara, çevresel veya mesleki maruziyet, enfeksiyonlar gibi bazı risk faktörleri gösterilmiştir (7,8). Bunlardan en zorlayıcı olanlar genetik risklerdir (16). Yaş ise İPF gelişimindeki en güçlü demografik risk faktörüdür (17).

Genetik

Sporadik İPF'nin genetik alt yapısı ve ailesel İPF'de bilinen mutasyonlara yönelik çalışmalar, akciğer epitelinin hastalığın gelişimindeki rolünü vurgulamaktadır. Sporadik İPF hastalarında kısalmış telomerler gösterilmiştir. Telomeraz revers transkriptazı kodlayan TERT ve telomeraz RNA'yı kodlayan TERC genlerinin yanı sıra TOLLIP ve OBFC1 genlerindeki mutasyonlar sporadik İPF ile ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde TERC ve TERT genleri ile birlikte TINF2, DKC1, RTEL1, PARN ve NAF1 gibi telomer bakımıyla ilgili genlerin ailesel İPF hastalarının yaklaşık %25'i ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Bu genlerdeki mutasyonlar sonucu tip 2 epitel hücresinde kısa telomerler meydana gelir. Ayrıca Sürfaktan Proteini C'yi kodlayan genlerdeki mutasyonların, epitel hücrelerinin mezenkimal hücrelere farklılaşmasını tetiklediği bildirilmiştir (18).

Müsin 5B (MUC5B) genini kodlayan promotorun rs35705950 varyantı, hem sporadik hem de ailesel İPF riskini belirgin artıran en yaygın polimorfizmdir. Bu varyant Asyalılarda nadir olup Meksikalı ve Beyaz popülasyonda yaygın görülmektedir (19–22). Bazı araştırmacılar bu mutasyonlara bağlı olarak meydana gelen anormal mukosiliyer klirensin, akciğer mikrobiyomunda ve immün sistem yanıtında İPF'ye yatkınlığa neden olan değişiklikler meydana getirdiğini öne sürmüştür (23,24).

Çevresel Faktörler

Akciğer epitelini hedef alan sigara, tarım ve çiftçilik, ağaç/metal/taş tozu ve silika gibi mesleki maruziyetler İPF riskini artırır. Bunlardan hem sporadik hem de ailesel İPF gelişimindeki rolü yönünden en tutarlı kanıtlara sahip olanı sigara içiciliğidir. (25,26).

Ayrıca obstrüktif uyku apnesi, herpes virüs enfeksiyonu, hava kirliliği de risk faktörleri arasında yer almaktadır (27–29)

Birçok çalışma İPF etiyolojisinde virüslerin yeri olduğunu göstermiştir. Örneğin Epstein-Barr Virüsü (EBV) İPF’li hastaların akciğer epitel hücrelerinde tespit edilmiştir (7). Bakterilerin İPF patogeneziindeki yerini araştıran çalışmalar henüz başlangıç aşamasındadır. İPF’li hastaların otopsilerinde akciğerlerdeki bakteri yükünün stafilokok-streptokok gibi patojenik bakteriler de dahil olmak üzere fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca mikrobiyotaların bileşimi ve çeşitliliği İPF hastalarında farklılık göstermektedir. Mikrobiyotadaki değişimlerin hastalığın progresyonunu gösteren klinik göstergeler, konakçının immün yanıtı ve akciğer ölçümleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7).

Gastroözofageal reflünün , İPF’li hastalarda prevalansı daha yüksek bulunmuş olup mikroaspirasyonların akciğer epitelinde hasara neden olduğu ileri sürülmüştür (30).

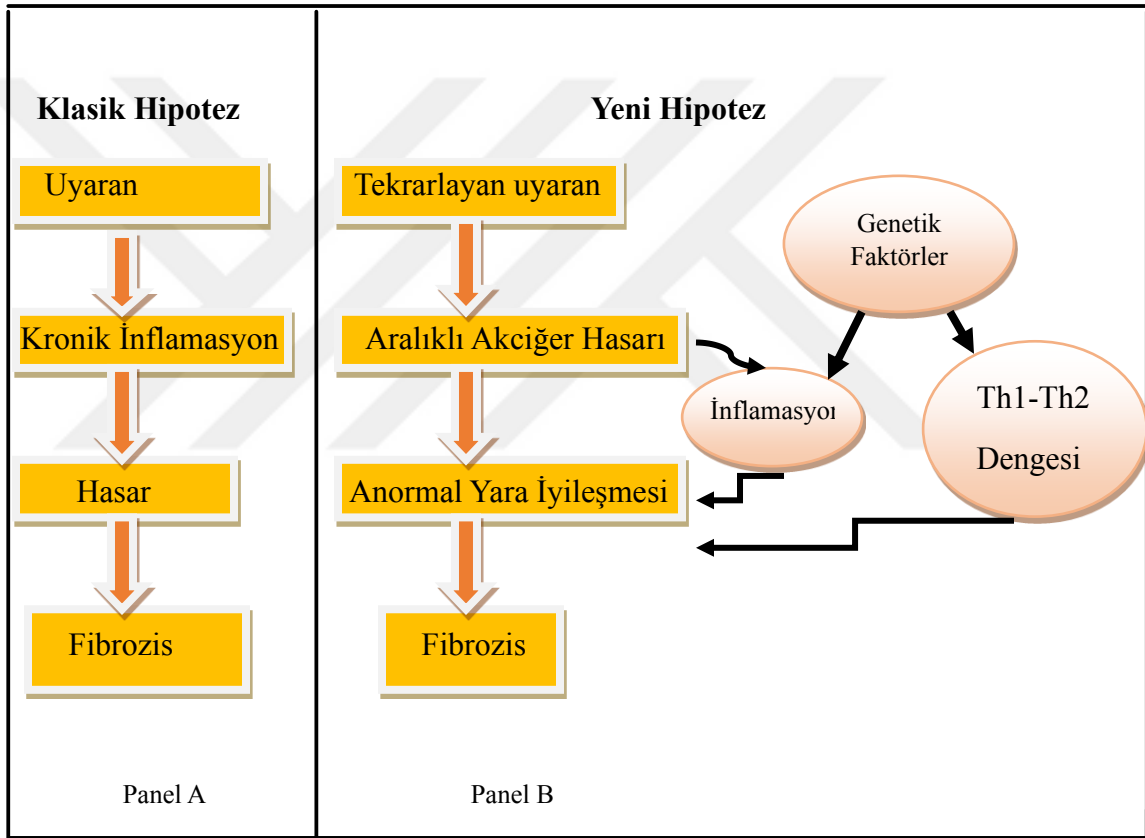
BT ile subklinik hastalığın araştırıldığı topluma dayalı ve yüksek riskli kohortlarda, BT’nin İPF için yeni risk faktörlerinin belirlenmesine yardımcı olabileceği ve önleyici müdahalelere yol açabilecek potansiyel olarak güçlü bir araç olduğu gösterilmiştir (31–33).

2.1.4. Patofizyoloji

Daha önceki çalışmalarda, bilinmeyen bir sebebin akciğer hücrelerinde kronik inflamasyonu ve buna bağlı fibrozisi tetiklediğini öne süren bir hipotez savunuluyordu. Bu hipoteze göre fibrozis gelişmeden önce kortikosteroid ve sitotoksik tedavi kullanılarak inflamatuvar süreç kesilerek fibrozis gelişiminin önlenmesi hedeflenmekteydi. Ancak günümüzde bu tedavinin işe yaramadığı kesin olarak anlaşılmıştır (34,35).

İPF’li olgularda, alveol lümeninde plazma birikir ve distal alveoller kollabe olur. Bu süreci mezenkimal hücrelerde aşırı çoğalma ve ekstrasellüler matriks birikimi takip eder. Tüm bu süreç sonucunda ortaya çıkan fibroblast odakları, IPF hastalarında saptanan ayırt edici lezyonlardır. Ancak bu akut fokal hasar ve onarımın nedeni tam olarak bilinmemektedir (35–38).

İPF nedenine ilişkin daha güncel olan hipotez ise halen tanımlanamayan bir uyarının tekrarlayan akut akciğer hasarı ataklarına neden olduğunu ileri sürmektedir. Bu bölgelerdeki yara onarımı, akciğerde fonksiyon kaybına neden olan fibrozise neden olmaktadır (Şekil 1). Bu nedenle etkili bir tedavi stratejisi, fibroblast çoğalması ve matriks birikimini önlemeye yönelik olmalıdır (39).



Şekil 1: İdiopatik Pulmoner Fibrozis patogenezinin klasik ve yeni hipotez: Başlangıçta İPF, kronik akciğer hasarına ve ardından fibrozise yol açan, inflamatuvar yanıt olarak görülüyordu (Panel A). Yalnızca kronik inflamasyonu durdurmaya odaklanan tedaviler hastalara hiçbir fayda sağlamadı. Daha yeni görüşler (Panel B), İPF'nin ardışık akut akciğer hasarından kaynaklandığını ileri sürmektedir. Bu hasara karşı oluşan yara onarımı pulmoner fibrozis ile sonuçlanır. Fibrotik yanıtı değiştiren faktörler arasında hastanın genetik geçmişi, baskın inflamatuvar fenotip (Th1 veya Th2), sigara, viral enfeksiyonlar ve toksinler gibi çevresel inflamatuvar tetikleyiciler yer almaktadır (39).

Epitel Hücrelerinin Rolü

İPF, eş zamanlı epitelyal hücre proliferasyonu, apoptoz, hücreyel yaşlanma ve muhtemelen bir göç programıyla bağlantılı olan kısmi epitelyal-mezenkimal geçiş ile karakterizedir. Bazı çalışmalar, aktif fibrozis alanlarında apoptotik tip 2 akciğer epitel hücrelerinin olduğunu göstermiştir. Bu apoptoz, epitelyal hasara ilk yanıt olabilir (40,41).

Her ne kadar tekrarlayan ekzojen uyaranların neden olduğu epitel hasarı ve buna bağlı gelişen düzensiz onarım - rejenerasyon İPF gelişiminde kritik olsa da yeni çalışmalar ekzojen faktör olmaksızın epitel hasarının meydana gelerek fibrozisin geliştiğini öne sürmektedir (42,43).

İPF hastalarında akciğer epitel hücreleri, anormal şekilde aktive olarak fibroblast-miyofibroblastların ve ekstrasellüler matriksin artışına neden olan aracı faktörleri üretir (44,45). Bu faktörler arasında TGF β , platelet-derived growth faktör, konnektif doku growth faktör , tümör nekrozis faktör (TNF), osteopontin, anjiotensinojen, birçok matriks metalloproteini (MMP1, MMP7, MMP19, membran tipi MMP1 ve membran tipi MMP2) ve bazı kemokinler (CCL2 gibi) yer alır.

Epitel hücreleri, ayrıca pıhtılaşmada ve fibrojenizde rol oynayan doku faktörü, faktör VIIa, faktör X ve plazminojen aktivatör inhibitörü gibi faktörleri de salgılar. Anormal aktivasyona uğrayan epitel hücreleri, WNT yolu bileşenlerinin ve Sonic Hedgehog'un ekspresyonuna neden olarak embriyolojik yolların kalıcı reaktivasyonunu sağlar. Bu nedenle, güçlü kanıtlar, fibrotik tepkiyi yönlendiren aracı faktörlerin epitel tarafından üretildiğini göstermektedir (7).

Miyofibroblastların Rolü

Hasar sonrası hatalı onarım, fibroblastların aşırı çoğalması ve miyofibroblastlara farklılaşması ile sonuçlanır. Miyofibroblastlar, epitel hücrelerinin apoptozunu indükler (46,47). Epitel hücrelerinin aktive olduktan sonra salgıladığı aracı faktörler de fibroblast göçünü indükler ve ekstrasellüler matrikste miyofibroblast yoğunluğunun artmasına neden olur (7). Hasarlı bölgeye ulaştıklarında güçlü kasılma özelliğine sahip miyofibroblastlar

apoptoza dirençli hale gelir ve ekstraselüler matrikste fibriler kollajen, fibronektin, tenasin ve proteoglikanlar gibi bileşenlerin birikmesine neden olur (48).

Ekstraselüler matriks hücrelere fiziksel çerçeve sağlayan ve sinyal yollarında rol alan dinamik organize bir yapıdır. Aynı zamanda matrikste bozulma ile beraber salınan büyüme faktörleri için de bir rezerv görevi görür (49). Ekstraselüler matriksin sertlik ve deforme edilebilirlik gibi mekanik özelliklerinin de hücre davranışına etki ettiği kabul edilmiştir (50). Bir çalışmada akciğer matriksinin mekanik özelliklerinin analizi sonucunda İPF'li hastalarda ekstraselüler matriksin sağlıklı insanlardakine göre daha sert olduğu görülmüştür (51). Patolojik olarak sertleşmiş matrikste fibroblastlar miyofibroblastlara farklılaşarak kollajen üretimi, kontraktilite, proliferasyon ve aktif TGF β artışına neden olur. İPF'de sertleşen ekstraselüler matriks ile fibroblastlar arasında mevcut olan pozitif geri besleme nedeni ile fibrotik matriks, fibroblast aktivasyonunun hem nedeni hem de sonucudur (52).

Fibroblastlar ve/veya miyofibroblastlar ayrıca kanın pıhtılaşmasında ve anjiyogeneizde rol oynayabilir ve fibrotik tepkiyi daha da artıran parakrin sinyaller (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler 3 ve 5 gibi), çeşitli kemokinler ve reaktif oksijen ürünleri üretebilir. Ancak bu faktörlerin in vivo IPF patogenezinde katılıp katılmadığı şu anda belirsizdir (7).

Bağışıklık sisteminin rolü

İPF hastalarındaki doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık sistemi yanıtını anlamak için bazı ilerlemeler kaydedilmiş olsa da akciğerde şimdiye kadar ortaya çıkarılan çeşitli bağışıklık işlev bozukluklarının etkileri hala belirsizdir ve bunların hem olumsuz hem de olumlu rolleri olabilir. T hücrelerinin bazı alt grupları koruyucu olabilirken diğerleri hastalığın ilerlemesini hızlandırabilir (53). Genel olarak çoğu çalışma, bazı T hücresi ve B hücresi alt gruplarının oranındaki veya aktivasyonundaki değişikliklerin yanı sıra bazı otoantikorların varlığının hastalığın ilerlemesini ve akciğerdeki fonksiyon kaybını hızlandıracağını öne sürmektedir (54–57).

2.1.5. Teşhis

Klinik ve Fizik Muayene

İPF tanısı için interstisyel akciğer hastalıkları konusunda deneyimli göğüs hastalıkları uzmanı, radyolog ve patoloğun bulunduğu multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir.

İdiyopatik pulmoner fibrozlu hastalar tipik olarak efor dispnesi ve kuru öksürük ile başvururlar (58–60). Tanı konmadan önce hastalar genelde diğer rahatsızlıklar (bronşit, astım veya kalp yetmezliği gibi) açısından değerlendirilir ve tedavi edilir. Asbest, silika veya diğer inhale edilen toksinlere maruziyetin dikkate alındığı ayrıntılı bir mesleki öykü, idiyopatik pulmoner fibrozisi taklit edebilecek pnömokonyozun dışlanması için kritik öneme sahiptir. Çoğu hastada fizik muayenede ince bibaziler inspiratuar raller (“Velcro ralleri”) ortaya çıkar. Hastaların yüzde 50'ye varan kısmında parmaklarda çomaklaşma görülür (59).

Ciddi pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonalenin belirgin hale geldiği hastalığın ileri evrelerine kadar diğer fizik muayene bulguları dikkat çekici değildir. Kollajen vasküler hastalığın (döküntüler, inflamatuvar artrit ve miyozit gibi) bariz bulguları mevcut ise alternatif bir tanı akla gelmelidir (39).

Laboratuvar Bulguları

İPF’de laboratuvar bulgularındaki anormallikler hafif düzeyde olup bu hastalığa spesifik değildir. Hastaların yaklaşık yüzde 30’unda hafif anemi, sistemik inflamasyon belirteçlerinde artışlar (eritrosit sedimentasyon hızı veya C-reaktif protein düzeyi); romatoid faktör ve antinükleer antikorlarda spesifik olmayan artışlar gözlenir (58–60).

Solunum Fonksiyon Testleri

İPF’de solunum fonksiyon testleri tipik olarak restriktif paternde olup akciğer hacimlerinin (total akciğer kapasitesi, fonksiyonel rezidüel kapasite, rezidüel volüm) azalmasıyla karakterizedir (61). Sigara içen hastalarda ek olarak obstrüktif patern eşlik

etmektedir (62). Obstruktif paternin eşlik ettiği durumlarda veya hastalığın erken evrelerinde akciğer hacimleri normal olabilir (63).

Karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), sıklıkla azalır ve bu hastalarda erken dönemde görülen tek fonksiyonel anormallik olabilir. İstirahat arteriyel kan gazları normal veya hipoksemik (ventilasyon ve perfüzyon uyumsuzluğuna sekonder) olabilir ve solunum alkalozu ile görülebilir. Bu anormallikler egzersizle ortaya çıkabilir veya şiddetlenebilir (64) .

İPF'li hastalar takipneik olup hastalık ilerledikçe ortaya çıkan daha hızlı ve sığ respirasyon ile solunum yükü artar (65,66). Hiperventilasyonun elastik yük ve/veya vagal mekanizmalar nedeniyle değişen mekanik reflekslere ikincil olduğu düşünülmektedir (67–73). 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) ve zorlu vital kapasite (FVC), ekspiratuar akış hızları akciğer hacmindeki azalma nedeniyle sıklıkla azalır ancak İPF'de FEV1/FVC oranı korunur veya artar. Bu hastalarda artan elastik geri çekim (recoil) nedeniyle akciğer hacimleriyle karşılaştırıldığında akım hızları sıklıkla artar.

İPF dahil interstisyel akciğer hastalıklarında, küçük hava yolu hastalığıyla uyumlu fonksiyonel ve patolojik değişiklikler tanımlanmıştır (74–77). Ancak kronik hava yolu obstrüksiyonunun, yalnızca sigara içen İPF hastalarında görüldüğü rapor edilmiştir (65,66,78).

Bronkoalveolar Lavaj

Bronkoalveolar lavaj (BAL), İPF'de inflamatuvar yanıtı yönlendiren temel immün hücrelerin gösterilmesinde başarılıdır (139, 140). İPF hastalarında, BAL'da polimorfonükleer lökositler (PMN'ler), nötrofil ürünleri, eozinofiller, eozinofil ürünleri, aktive alveolar makrofajlar, alveoler makrofaj ürünleri, sitokinler, fibroblastlar için büyüme faktörleri ve immün komplekslerde artışlar kaydedilmiştir (64).

Diffüz akciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde, sınırlamaları olmakla birlikte BAL'ın yeri var gibi görünmektedir. BAL'da nötrofilinin varlığı, altta yatan bir fibrozis sürecinin (IPF, romatolojik hastalığın fibrozan alveoliti, asbestoz veya fibrotik sarkoidoz) olasılığını artırır. BAL lenfositozu daha çok NSIP, granülomatöz hastalık veya ilaca bağlı

akciğer hastalığını düşündürür. Ayrıca BAL, malignite, enfeksiyonlar, eozinofilik pnömoni, pulmoner histiyositoz X (CD1 immün boyasıyla) veya mesleki toza maruziyet gibi bir dizi alternatif tanıyı ortaya çıkarabilir (64).

BAL'ın İPF'yi evrelemek veya izlemek açısından klinik değeri sınırlıdır. BAL sıvısındaki nötrofil veya eozinofil (veya her ikisinin) yüzdesindeki artışlar, tüm çalışmalarda olmasa da bazı çalışmalarda daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (79). İPF'li hastaların %20'sinden azında BAL'da lenfositoz izlenir ve bu bulgu akciğer biyopsisinin daha selüler olması, daha az bal peteği oluşumu ve kortikosteroid tedavisine daha fazla yanıt ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu bulgular, BAL'ın güvenilir bir prognostik rehber olarak kullanılabilmesi için yeterli değildir (64).

Göğüs Radyografisi

Başvuru anında neredeyse tüm İPF'li hastaların posteroanterior akciğer grafisi (PAAC) anormal bulgulara sahiptir (80). Geçmiş grafilerle karşılaştırıldığında güncel tetkikte bazal retikülasyon artışı saptanabilir ve bu durumda asemptomatik hastalarda detaylı klinik değerlendirme veya BT ile hastalığın erken tanısı konup hemen tedaviye başlanabilir. Bununla birlikte, grafinin normal olması ise hastalığı dışlamamaktadır. Bu grupta yüksek çözünürlük bilgisayarlı tomografi tetkiki yapılarak muhtemel hastalık bulguları gösterilebilmektedir (81,82).

Sıklıkla akciğer bazalinde görülen periferik retiküler opasiteler, İPF'li hastaların göğüs radyografisindeki karakteristik bulgudur. Bu opasiteler genellikle iki taraflı, sıklıkla asimetrik olup azalmış akciğer hacimleriyle ilişkilidir. İPF'li hastaların akciğer grafisinde birleşik alveoler opasiteler nadiren görülmekle birlikte bu durumda deskuamatif interstisyel pnömoni (DIP) veya organize pnömoni gibi başka tanıları düşündürür (83,84).

Amfizemin eşlik ettiği İPF'li hastalarda, akciğer hacimleri korunmuş veya artmış olabilir ve üst lob oligemisi görülebilir. Bazal retiküler paternin ayırıcı tanısında asbestozis ve bağ dokusu hastalıkları (skleroderma veya romatoid artrit gibi) yer alır. İPF'de grafide plevral hastalık veya lenfadenopatiye ait radyografik kanıtlar genellikle bulunmaz. Klinik

kötüleŖme meydana gelirse, hastalık progresyonunu, enfeksiyonu ve/veya maligniteyi varlığını değerlendirmek için radyografi kullanılabilir (64).

Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT), İPF tanısı değerlendirmelerinde değişikliklere neden olmuştur. Bu teknikte, uzaysal çözünürlüğü artıran rekonstrüksiyon algoritmasıyla 1-2 mm kalınlıkta kesitler kullanılarak akciğer parankimi ayrıntılı değerlendirilebilmektedir. Bu tetkikle, İPF'nin erken tanısı, BT paternine dayalı ayırıcı tanının daraltılması ve eşlik eden amfizemin değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir. Ayrıca YÇBT, klinik veya radyolojik özelliklerin belirsiz olduğu durumlarda İPF için tanısal güven düzeyini artırabilmektedir (64).

İdiyopatik pulmoner fibrozun tipik YÇBT bulguları arasında ağırlıklı alt loblarda olmak üzere her iki akciğer parankiminde intralobüler lineer opasitelerle birlikte yamasal periferik yerleşimli retiküler anormallikler, düzensiz septal kalınlaşmalar, subplevral bal peteği oluşumları ve traksiyon bronşektazileri yer alır (39). Bal peteği, ağırlıklı olarak bazallerde ve subplevral alanda, tek ve birkaç sıralı, bazıları 25 mm çapa ulaşabilen ancak çoğunluğu 3-10 mm çapında, kalın duvarlı hava kistleridir (6,85).

Yüksek çözünürlüklü BT'de her iki akciğer parankiminde ağırlıklı olarak periferik ve alt lob tutulumlu retikülasyon ve bal peteği görünümü ile karakterize "Olağan interstisyel pnömoni" (OİP) paterni görülmesi halinde İPF tanısı akciğer biyopsisine gerek kalmadan konabilir. Bu bulgulardan farklı olarak bal peteği izlenmeyen "Olası OİP" olarak adlandırılan paternin görülmesi halinde de akla yine İPF gelmelidir. Üçüncü basamak merkezlerde İPF tanısı koyabilmek adına yapılan multidisipliner değerlendirmeleri inceleyen çalışmalarda YÇBT'de olası OİP paternine sahip, ciddi traksiyon bronşektazisi veya retikülasyon alanları bulunan yaşıli erişkinlerde İPF tanısı biyopsi olmadan konulmuştur (3,86,87).

Tablo 1: OİP'in YÇBT bulgularına göre kategorilendirilmesi (85)

	OİP	Olası OİP	Belirsiz OİP	Alternatif Tanı
Dağılım	-Bazal-Subplevral baskın -Sıklıkla heterojen -Diffüz olabilir -Asimetrik olabilir	-Subplevral-bazal baskınlık -Sıklıkla heterojen	-Subplevral baskınlık olmadan diffüz dağılım	-Subplevral korumayla birlikte peribronkovasküler baskın tutulum -Perilenfatik dağılım -Üst veya orta akciğer -Subplevral koruma
BT özellikleri	- Bal peteği görünümü -Traksiyon bronşektazi/bronşiolektazisi eşlik edebilir -Sıklıkla retiküler paterne eşlik eden buzlu cam alanları -Pulmoner ossifikasyon olabilir	-Traksiyon bronşektazisi/bronşiolektazisi görülen retiküler paterne -Hafif Buzlu cam alanları olabilir -Subplevral korunma yok	-Spesifik etyoloji düşündürmeyen Akciğer fibrozisi bulguları	-Kistler -Baskın buzlu cam dansitesi -Mozaik atenüasyon -Yaygın sentrilobüler mikronodüller -Nodüller -Konsolidasyon -Plevral plak -Dilate özofagus

Akciğer Biyopsisi

Akciğer biyopsisi spesifik idiyopatik interstisyel pnömonilerin tanısını koymada altın standart olmaya devam etmektedir. Tanı konabilmesi için akciğer parankimine ait büyük bir doku örneği gereklidir. Transbronşiyal biyopsiler küçük hacimli olduğundan sadece idiyopatik pulmoner fibrozisi taklit eden diğer bozuklukları dışlamak için kullanılır. Bu nedenle idiyopatik pulmoner fibrozun patolojik tanısını koymak için transbronşiyal yöntemle alınan biyopsiler yeterli değildir(39). Biyopsinin torakotomi, daha az invaziv video yardımcı veya torakoskopik tekniklerle alınması önerilir. Preoperatif YÇBT tetkiki ile örnek alınacak anormal parankim belirlenebilir. Aslında en iyi değerlendirme birkaç farklı bölgeden alınan biyopsiler ile gerçekleştirilir ancak bu

yaklaşım uzamış bronkoplevral fistül ve torakotomi sonrası ağrı gibi önemli komplikasyonlara neden olabilir (39).

Histopatolojik Bulgular

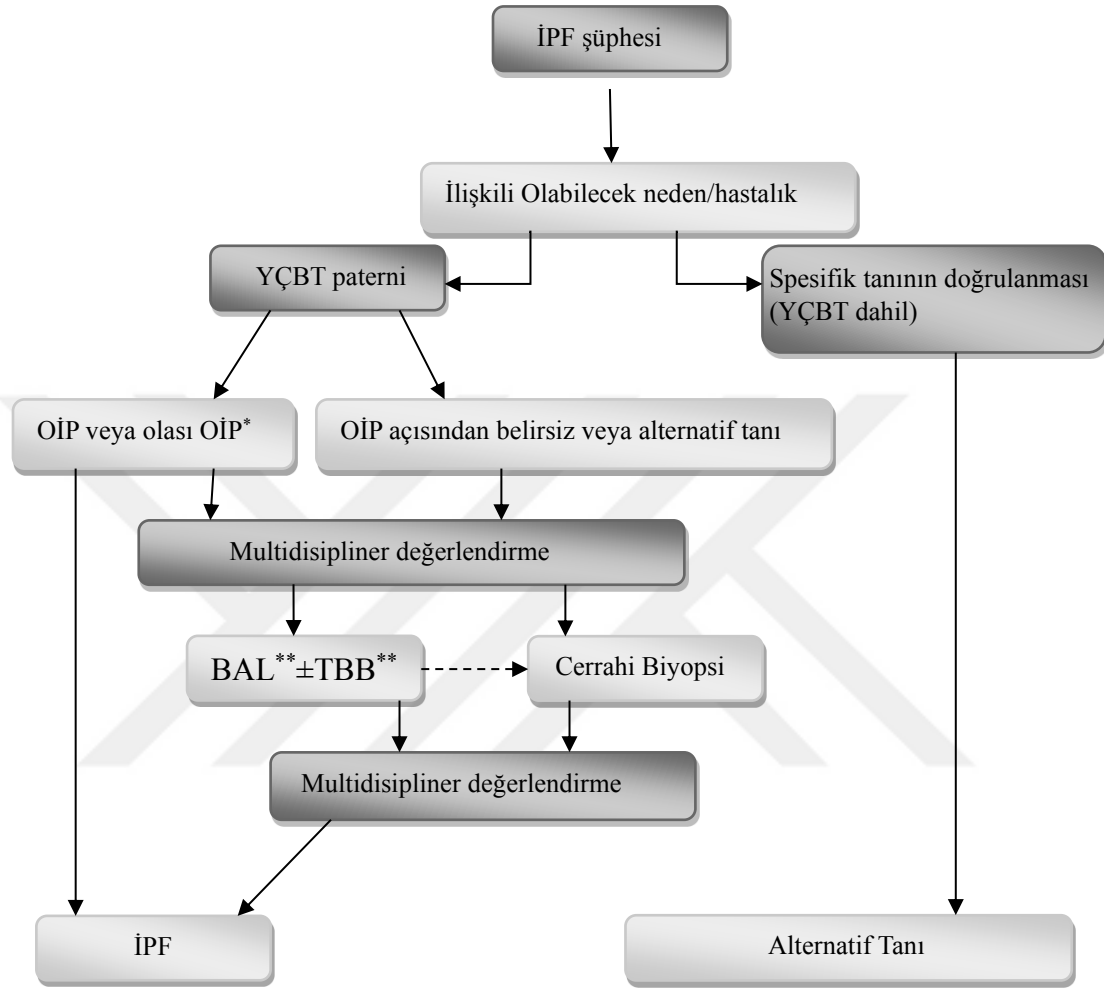
İPF'nin ayırt edici ve tanı koydurucu histopatolojik özelliği, küçük büyütmede, bal peteği ve skar alanlarını içeren fibrozan alanlar ve normal akciğer parankiminin oluşturduğu heterojen görünüm olup sıklıkla subplevral ve periferik alanları etkilenmektedir. Fibrotik bölgeler esas olarak yoğun kollajenden oluşur ancak artmış fibroblast ve miyofibroblastların dağınık subepitelyal odakları da görülebilen bir bulgudur. Bal peteği alanları sıklıkla bronşiyol epiteli ile sarılı, mukus ve inflamatuvar hücrelerle dolu kistik, fibrotik hava boşluklarından oluşur. Ayrıca fibrozis ve bal peteği alanlarındaki interstisyumda düz kas metaplazisi sıklıkla görülür (6).

Tablo 2: OİP'in histopatolojik özelliklerine göre kategorilendirilmesi (6)

OİP paterni (Dört kriter birlikte)	Olası OİP	Muhtemel OİP (Üç kriter birlikte)	Alternatif Tanı (Altı kriterden biri)
-Ağırlıklı subplevral/paraseptal dağınıklı belirlen fibrozis/mimari bozulma ile bal peteği oluşumları -Akciğer parankiminde fibrozis nedenli yamalı tutulum -Fibroblast odakları -Alternatif bir tanıyı düşündüren özelliklerin yokluğu (dördüncü sütunu inceleyiniz)	-Belirgin fibrozis/mimari bozulma ile bal peteği oluşumu kanıtı -Yamalı tutulum ya da fibroblastik odaklardan sadece birinin yokluğu, -Alternatif bir tanıyı düşündüren özelliklerin bulunmaması (dördüncü sütunu inceleyiniz) - veya -Sadece bal peteği değişiklikleri	-İnterstisyel inflamasyonla birlikte veya olmaksızın akciğer parankiminin fibrozis nedeniyle kısmi veya yaygın tutulumu -OİP için başka kriterlerin bulunmaması -Alternatif bir tanıyı düşündüren özelliklerin bulunmaması (dördüncü sütunu inceleyiniz)	-Hyalin membranlar* -Organize pnömoni* -Granülomlar -Bal peteği alanlarına uzak belirgin interstisyel inflamatuvar hücre sızıntısı -Baskın hava yolu değişiklikleri -Alternatif bir tanıyı düşündüren diğer özellikler
*İPF'nin akut alevlenmesi ile ilişkili olabilir			

2.1.6. Tanı Algoritmaları

İPF tanısı konarken, interstisyel akciğer hastalığı şüphesi olan hastalarda, bu alanda deneyimli göğüs hastalıkları, radyoloji ve patoloji uzmanları arasında multidisipliner tartışmalar ile alternatif tanıların dışlanması önemlidir. Amerikan Torasik Derneği (ATS), Avrupa Solunum Derneği (ERS) , Japonya Solunum Derneği (JRS) ve Latin Amerika Torasik Derneğinin (ALAT) 2018 yılına ait rehberinde uygun klinik başvuru halinde, YÇBT’de OİP bulguları izlenen hastalarda diğer OİP sebepleri dışlandıktan sonra biyopsiye gerek kalmaksızın İPF tanısı konabileceği belirtilmiştir (88). Ayrıca 2022 yılında güncellenen rehberde, OİP ve olası OİP paternleri hâlâ farklı kategoride değerlendirilmeye devam etmekle birlikte olası OİP paternine sahip hastaların da OİP ile benzer şekilde yönetilmesi kararlaştırılmıştır (85).



Şekil 2: İdiyopatik Pulmoner Fibroziste Tanı algoritması (85)

*YÇBT’de Olası OİP paternine sahip hastalar, uygun klinik olması halinde (Örn. 60 yaşında, erkek, sigara kullanan) akciğer biyopsisine gerek kalmaksızın multidisipliner değerlendirme ile İPF tanısı alabilirler. Olası OİP paterni olan bazı hastalarda ise BAL uygun olabilir.

**Deneyimli merkezlerde değerlendirilen bazı hastalarda Multidisipliner değerlendirme öncesi BAL yapılabilir.

*** Uygun uzmanlığa sahip merkezlerde ve/veya bazı hasta popülasyonlarında transbronşiyal akciğer biyopsisi, cerrahi akciğer biyopsisine tercih edilebilir. Tanısal olmaması halinde bazı hastalarda daha sonra cerrahi biyopsi yapılabilir.

OİP: Olağan İnterstisyel Pnömoni YÇBT:yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi.
BAL: Bronkoaveolar Lavaj, TBB: Transbronşiyal biyopsi

İPF ŞÜPHESİ*		Histopatolojik Patern**			
		OİP	Olası OİP	Belirsiz OİP veya biyopsi örneği yokluğu	Alternatif tanı
YÇBT Paterni	OİP	İPF	İPF	İPF	İPF dışı tanı
	Olası OİP	İPF	İPF	İPF (Olası)***	İPF dışı tanı
	Belirsiz OİP	İPF	İPF (Olası)***	Belirsiz [§]	İPF dışı tanı
	Alternatif Tanı	İPF (Olası)***	Belirsiz [§]	İPF dışı tanı	İPF dışı tanı

Tablo 3: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ve histopatolojik paternleri temel alan idiopatik pulmoner fibrozis tanısı

* "Klinik olarak İPF şüphesi" akciğer grafisi veya BT'de her iki akciğerde izlenen, açıklanamayan pulmoner fibrozis, inspiratuar raller ve 60 üstü yaş olarak tanımlanır. Ancak 40-60 yaş arası yetişkinler de özellikle ailesel pulmoner fibrozisi düşündüren özelliklere sahip olanlar, benzer klinik özelliklerle başvurabilirler.

** Cerrahi akciğer biyopsisi ile kıyaslandığında alınan doku örneğinin daha küçük ve örnekleme hatası potansiyelinin daha yüksek olması nedeniyle histopatolojik değerlendirme transbronşiyal kriyobiopsiye dayanıyorsa tanısal güvenin düşürülmesi gerekebilir.

*** Aşağıdakilerden herhangi biri mevcutsa olası tanı İPF'dir:

1) 50 yaş üstü erkek, 60 yaş üstü kadın hastalarda orta ila şiddetli traksiyon bronşektazisi ve/veya bronşiolektazi (Lingulanın da bir lob olarak sayıldığı dört veya daha fazla lobda hafif-orta traksiyon bronşektazisi/bronşiolektazisi veya iki veya daha fazla lobda ciddi traksiyon bronşektazisi izlenmesi)

2) YÇBT'de %30'dan fazla retikülasyon ve yaşın 70 üstü olması

3) BAL örneğinde nötrofil artışı ve/veya lenfositozun olmaması

4) Multidisipliner değerlendirmenin İPF'yi desteklemesi

[§]İPF için belirsiz:

1) Yeterli biyopsi olmadığında tanı belirsiz kalmaya devam eder.

2) Yeterli biyopsi varlığında, multidisipliner değerlendirme ya da ek konsültasyon sonrası daha spesifik bir tanıya uyacak şekilde yeniden sınıflandırılabilir.

İPF:İdiopatik Pulmoner Fibrozis OİP: Olağan İnterstisyel Pnömoni

2.1.7. Ayırıcı Tanı

İPF'nin tipik özelliği radyolojik ve patolojik olarak OİP paternine sahip olmasıdır. Ancak radyolojik OİP paterni sadece İPF'de görülmez. Bağ dokusu hastalıkları ve asbestozisli hastalarda parankimal fibrotik bantlar ve plevral plaklar dışında BT bulguları genellikle İPF ile benzerdir. Subakut veya kronik hipersensitivite pnömonisi olan hastalarda benzer retiküler opasite veya bal peteği görünümü olabilir, ancak sıklıkla İPF'de görülen bazal baskınlık yoktur. YÇBT'de akciğerin %30'undan fazlasını tutan yaygın buzlu cam dansiteleri olması halinde İPF yerine başka bir tanı, özellikle de deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP) düşünülmelidir. Bazal veya periferik baskınlık olmaksızın izlenen buzlu cam alanları, hipersensitivite pnömonisi, organize pnömoni veya nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) hastalarında izlenebilir. Sentrilobüler nodüllerin varlığı, orta ve üst lob baskınlığı ve bal peteği olmaması, hipersensitivite pnömonisini destekler. Tanı konurken BT özelliklerinin tam bir klinik değerlendirmeye birlikte yorumlanması gerekir (64).

Tablo 4: İPF ile diğer hastalıkların YÇBT bulguları ile ayırıcı tanısı (85)

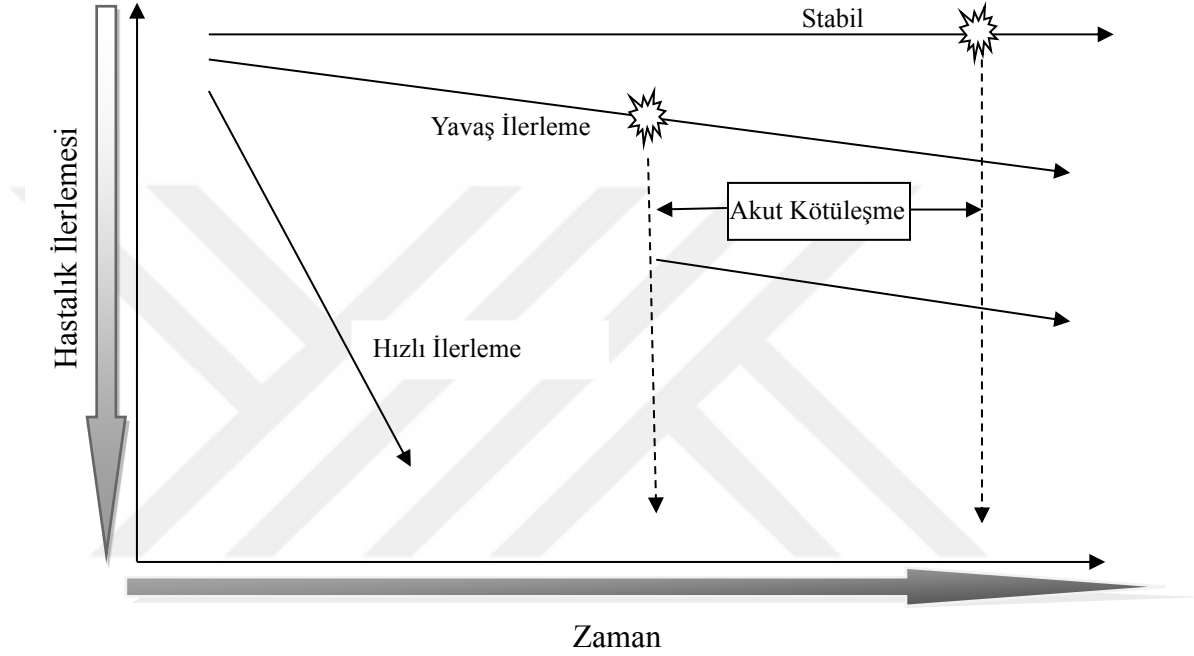
YÇBT Bulgusu	Muhtemel Alternatif Tanı
Dağılım Paterni	
Subplevral korunma ile beraber ağırlıklı peribronkovasküler	NSİP
Perilenfatik	Sarkoidoz
Üst-Orta lob baskın	Fibrotik HP, BDH veya sarkoidoz
Subplevral korunma alanları	NSİP, sigara ilişkili İAH
Akciğer bulguları	
Kistler	LAM, LHH, LİP ve DİP
Mozaik atenüasyon veya üç dansite işareti	HP
Buzlu cam dansitesi baskınlığı	HP, sigarayla ilişkili hastalıklar, ilaç toksisitesi ve İPF akut alevlenmesi
Çok sayıda sentrilobüler mikronodüller	HP veya sigarayla ilişkili hastalıklar
Nodüller	Sarkoidoz
Konsolidasyon	Pnömoni vb.
Mediastinal bulgular	
Plevral plaklar	Asbestozis
Özefagusta genişleme	Bağ doku hastalığı
NSİP: Nonspesifik İnterstisyel pnömoni BDH: Bağ doku hastalığı LHH: Langerhans Hücreli Histiositozis DİP: Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni	İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalığı LAM: Lenfanjiyoleiomyomatozis, LİP: Lenfositik İnterstisyel Pnömoni HP: Hipersensitivite Pnömonisi

2.1.8. Hastalığın Seyri

İPF'nin seyrinde solunum yetmezliği veya diğer komorbiditelerden ölüme kadar ilerleyebilen akciğer fonksiyonunda ilerleyici kayıp bulunmaktadır (39,89,90) .

İPF hastalığının seyrinde farklı birkaç senaryo söz konusudur (Şekil 4) (91). Hastaların çoğunda yıllar içinde yavaş ve kademeli bir ilerleme görülür. Bazı hastalar daha hızlı seyir gösterirken bazıları ise stabil kalır. Bazı hastalarda solunum fonksiyon kaybının

görüldüğü akut ataklar yaşanabilir. Bu farklı seyirlerin farklı İPF fenotiplerini temsil edip etmediği veya seyrin etnik, coğrafi, kültürel veya diğer faktörlerden etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir. Pulmoner hipertansiyon ve amfizem gibi diğer komorbid durumlar da hastalığın seyrini etkileyebilir (6).



Şekil 3: İPF'de doğal seyir: Hastaların çoğu yavaş ama istikrarlı bir kötüleşme ("Yavaş ilerleme"), bazı hastalar stabil seyir ("Stabil"), bazıları ise hızlı bir kötüleşme gösterir ("Hızlı ilerleme"). Az sayıda hastada pnömoni benzeri komplikasyon veya bilinmeyen nedenlerden dolayı akut kötüleşmeler yaşanabilir. Akut kötüleşme ölümcül olabilir veya hastalıkta belirgin progresyona neden olabilir. Bu seyirlerin sıklığı net olarak bilinmemektedir (6).

Akut Alevlenme

Akut alevlenme, İPF tanılı hastalarda son 1 ay içerisinde gelişen dispne, kötüleşme, hipoksemi bulguları, radyolojik alveolar infiltrasyonların görülmesi ile karakterize akut, nedeni bilinmeyen solunum bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (6). Daha sonra 2016 yılında Amerika Toraks Derneği'nin yayınladığı, uluslararası çalışmaları içeren bir rapor ile akut alevlenmede idiyopatik -nedeni bilinmeyen- olma şartı kaldırılmıştır. Böylece İPF'li hastalarda yukardaki koşullarla birlikte, BT'de kalp yetmezliği veya aşırı sıvı yüklenmesi ile açıklanamayan, yeni ortaya çıkan iki taraflı buzlu cam/konsolidasyon alanları görülmesi; ekstraparankimal (örn. pulmoner emboli, pnömotoraks, plevral efüzyon) sebepler dışlandıktan sonra, bilinen bir sebebin olup olmamasına bakılmaksızın akut alevlenme olarak tanımlanmıştır. Akut alevlenme kendi içerisinde “İdiyopatik” ve altta yatan bir nedenin olduğu (örn. enfeksiyon) “Tetiklenmiş” olarak gruplandırılmıştır (92).

2.1.9. Tedavi

2014 yılına kadar Azatiyoprin, N-asetilsistein ve kortikosteroidlerin kombinasyonundan oluşan immün sistemi baskılayan tedavi kullanılmakta iken yapılan çalışmalarda bu yöntemin İPF'li hastalarda hastaneye yatışı, tedavi yan etkilerini ve ölümü artırdığı tespit edilmiştir (93).

Günümüzde İPF tedavisinde pirfenidon ve nintedanib isimli iki antifibrotik ajan kullanılmaktadır (94). Bu ikisi, FVC'deki bozulmayı yavaşlatmakta ve hastaların daha uzun süre boyunca konforlu yaşamalarını sağlayabilmektedir. Ancak bu tedavi pahalı olup hastalığın genel ilerlemesini ve teşhisten sonraki 3-5 yıl içerisindeki mortaliteyi değiştirmemektedir (95).

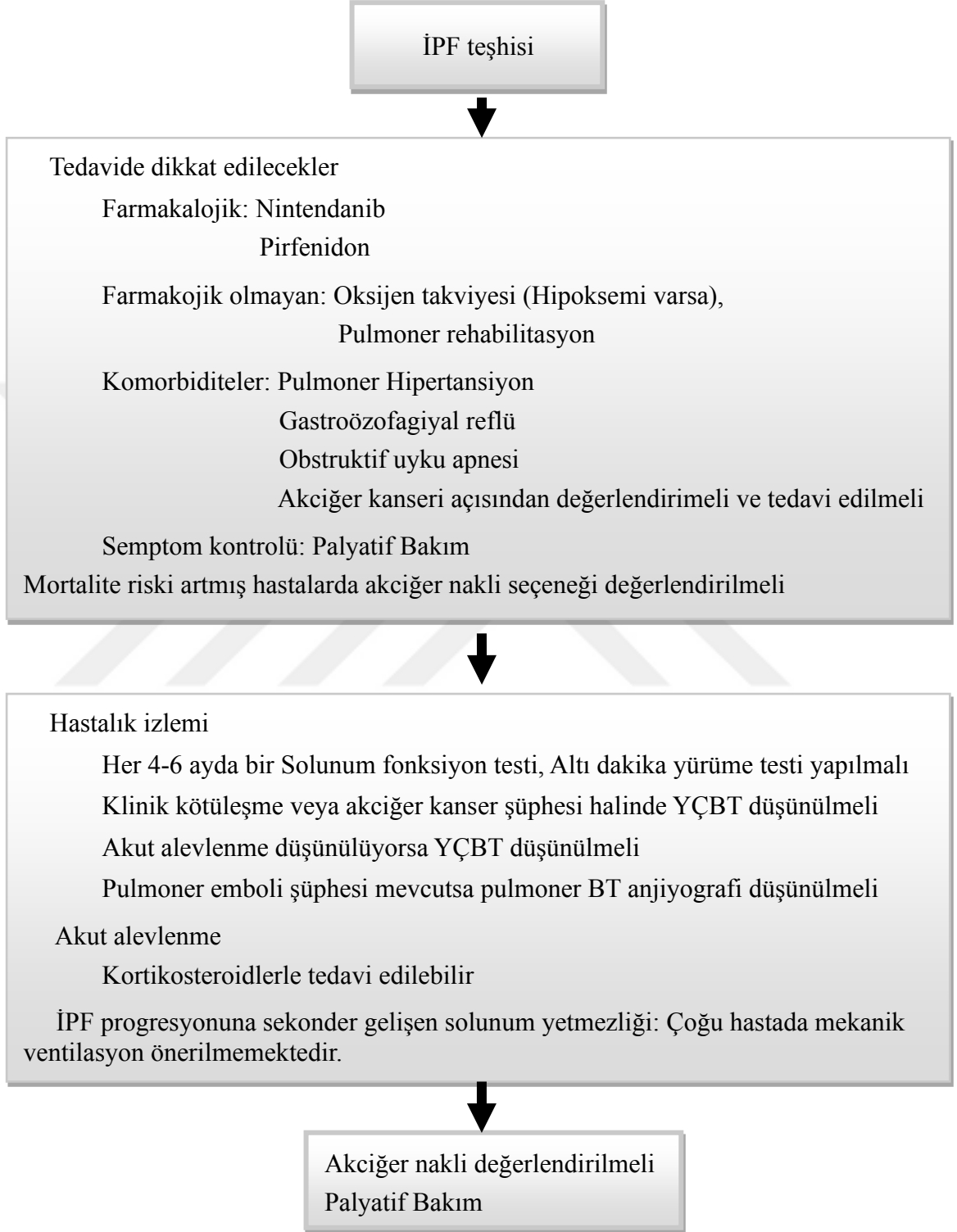
Tedavide farmakolojik olmayan yöntemler de mevcuttur. Örneğin akciğer nakli bu hastalarda hem semptomları hem de ortalama yaşam süresini artıran etkili bir tedavi seçeneğidir. Nakil seçeneği değerlendirilirken hastaların ölüm riski ve nakilden sonraki yaşam beklentisi göz önüne alınmalı ve gastroözofageal reflü (GÖR), diyabet, kalp hastalıkları ve obezite gibi komorbiditeler de dikkate alınmalıdır. Ayrıca Uluslararası Kalp

ve Akciğer Transplantasyonu Derneği tarafından belirlenmiş kontrendikasyonlar da bulunmamalıdır. Hastaların nakil listesine dahil edilme kriterleri arasında FVC-DLCO’da hızlı düşüş, altı dakikalık yürüme testinde mesafenin azalması, oksijen saturasyonunda düşüş, pulmoner hipertansiyon, pnömotoraks ve akut alevlenme sayılabilir. Nakil tek veya çift taraflı olabilir (96).

Gelişmekte olan tedavi yöntemleri arasında kök hücreler, pentraksin, pamrevlumab, ototaksin inhibitörleri, galektin-3 inhibitörleri, insan antijeni 3 (HuR) ile ilişkili ve hücre temelli tedaviler yer almaktadır (96).

Tablo 5: İPF’de tedavi yöntemleri (96)

Güncel Tedaviler		
Pirfenidon	Anti-fibrotik, anti-inflamatuar	FVC’deki düşüşü azaltır
Nintendanib	Anti-fibrotik, anti-inflamatuar	FVC’deki düşüşü azaltır
Oral kortikosteroidler	Öksürük kesici	Öksürüğü azaltıp, yaşam konforunu artırır
Antiasitler	Gastroözefagiyal reflüyü azaltır	Faydası net değil
Akciğer nakli	Tek veya her iki akciğerin nakli	Potansiyel küratif tedavi
Gelişmekte olan yöntemler		
PRM-151	Rekombinant insn pentraksin 2: Antifibrotik ajan	FVC’deki düşüşü azaltır
Pamrevlumab	Bağ dokusu büyüme faktörüne karşı monoklonal antikor	FVC’deki düşüşü azaltır
TD139	Galektin-3’ün inhibitörü	Plazmadaki inflamasyon belirteçlerini azaltır
PLN-74809	TGF- β yolunu bloke eder	Çalışmalar devam ediyor
TRK-250	TGF- β ekspresyonunu engeller	Çalışmalar devam ediyor



Şekil 4: İPF’li hastaların klinik yönetim şeması (85)

2.1.10. Komorbiditeler

İdiyopatik pulmoner fibrozis ilerleyici bir hastalık olup hastalığa seyri boyunca birçok komorbidite eşlik edebilmektedir. Traksiyon bronşektazileri, mukus kliresinde zayıflama ve muhtemelen artmış GÖR insidansı, İPF'li hastaları alt solunum yolu enfeksiyonlarına yatkın hale getirmektedir. Ayrıca kortikosteroidler ve diğer immünomodülatör tedavilerin eş zamanlı kullanımıyla da bu enfeksiyonların riski artabilir. İPF'li hastalarda akciğer kanseri görülme sıklığı artmaktadır. Bu durumun, skar ve kronik inflamasyondan mı yoksa sigara ve mesleki maruziyet arasındaki etkileşimden mi kaynaklandığı tartışmalı bir konudur. İPF'li hastaların yaklaşık %40'ında mortalitenin nedeni solunum yetmezliğidir (39).

2.2. Diyafram

Diyafram karın ve göğüs bölgesini ayıran ve aynı zamanda solunumdan birincil olarak sorumlu olan kastır. Fonksiyon kaybı nefes darlığına neden olabilir. Frenik sinir paralizisi, diyaframda güçsüzlük ve evantrasyon gibi nedenlerle diyaframda işlev bozukluğu meydana gelebilir (97).

2.2.1. Diyafram Anatomisi

Diyafram periferel kısımlarında sternal, kostal, lomber olmak üzere üç ana kas grubu ve merkezinde sağ, sol, orta olmak üzere üç fibrinöz tendona sahip bir yapıdır. Kaval, özefagiya ve aortik hiatus olarak adlandırılan, içerisinde sırasıyla vena kava inferior, özefagus, inen torasik aortanın geçtiği ve yine sırasıyla T8, T10, T12 vertebra düzeylerinde bulunan açıklıkları mevcuttur. Aortik hiatustan ayrıca torasik duktus ve azigos ven geçmektedir. Diyafram krusları arkada sağda L1-3, solda L1-2 düzeyinde diyaframı omurga gövdesi ve intervertebral disklere bağlar. Her iki krusu birbirine medyan arkuat ligaman ile bağlanır. Kaslar ise önde sternum, yanlarda alt altı kaburga ve arkada arkuat ligamandan köken almaktadır (98).

Diyafram innervasyonu C3-5'ten köken alan frenik sinir; arteriyel beslenmesi abdominal aortadan köken alan sağ ve sol frenik arterler ile olmaktadır. Venöz drenaj da arterlerle benzer şekilde sağ ve sol frenik venlerle olmaktadır (97).

2.2.2. Diyafram Fonksiyonu

Diyaframın temel fonksiyonu nefes alıp vermektir. Nefes alırken diyafram kasılır, göğüs boşluğu hacmi artarken göğüs içi basınç azalır ve hava akciğeri doldurur. Nefes verirken de diyafram gevşer ve elastik geri çekim (recoil) ile akciğerlerden hava pasif olarak atılır (98).

Diyaframın özefagusa dıştan bası uygulayarak reflüyü engelleme, karın içi basıncı artırarak kusma, dışkılama ve idrara yapmaya yardımcı olma gibi işlevleri de mevcuttur (97).

2.2.3. Diyaframın Fonksiyon Bozuklukları

Diyaframın Morgagni, Bochdalek hernisi olarak adlandırılan doğumsal ve akut-kronik diyafram hernileri, diyafram evantrasyonu, felci ve tümörü gibi edinsel hastalıkları mevcuttur (98).

İşlev bozukluğunda ilk bulgu genellikle grafide izlenen diyaframda yükselme bulgusudur. Normalde sağ hemidiyafram soldan, diyaframın orta ve ön kısmı da diğer kesimlerden daha yüksektir. Felç gibi durumlarda diyaframın tamamı, evantrasyonda ise bir kısmında yükselme izlenmektedir. Fonksiyon bozukluğu tek veya çift taraflı olabilir, bu durumda atrofi ile uyumlu olacak şekilde diyafram kası inceleyebilir (97).

2.3. Pectoralis Major kası

Pectoralis majör kası (PMK), meme dokusu altında yer alan, göğüs duvarının en yukarıda yerleşimli, en büyük kasıdır. Klavikula orta kesim ön yüzü, ilk 7 kostal kıkırdaklar, 6. kostanın sternal ucu ve abdominal aponevrozun dış kısmından köken alan, aksillar boşluğun ön duvarını oluşturarak humerusta intertüberküler oluk yan kısmına yapışan kalın yelpaze şeklindedir. Kasın sternokostal ve klavikular olmak üzere iki başı mevcut olup sırasıyla medial ve lateral pektoral sinirler tarafında innerve edilir. Kas pektoral arterden beslenir, pektoral vene drene olur. (99).

2.3.1. Pectoralis Major kası işlevi

Kasın işlevi harekete dahil olan başına ve anatomik bölgeye göre değişir (99):

- Glenohumeral eklemden kola fleksiyon, adduksiyon ve iç rotasyon,
- Klavikular baş, ekstensiyondaki kola fleksiyon,
- Sternoklavikular baş, fleksiyondaki kola ekstensiyon hareketlerini yaptırır.

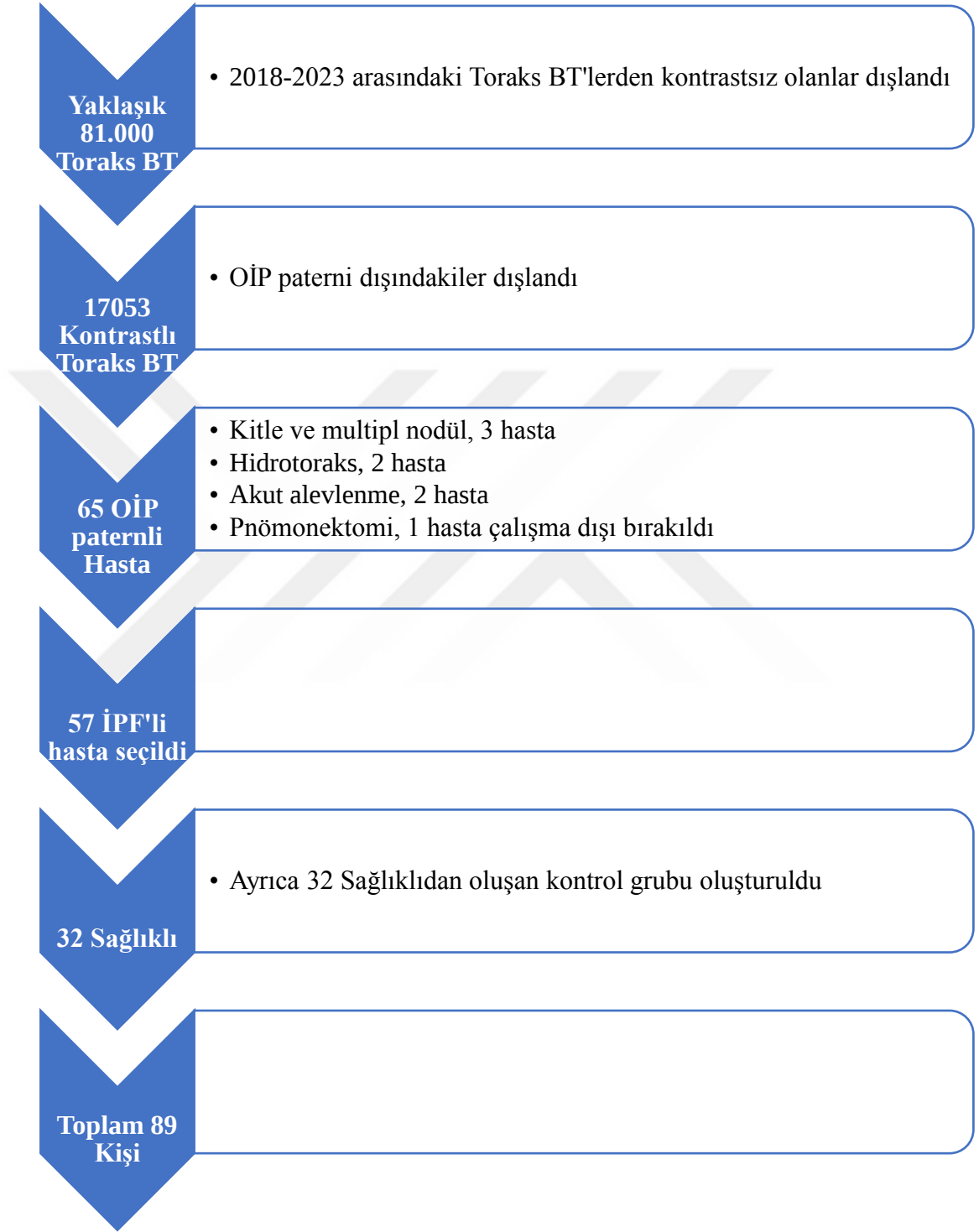


3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma retrospektif, tanımlayıcı bir araştırma yöntemi kullanıldı. Ocak 2018-Mayıs 2023 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farabi Hastanesi Radyoloji Bölümü'nde kontrastlı toraks BT çekimi yapılan 17050 hasta değerlendirmeye alındı. Bilgisayarlı tomografide akciğer parankim bulguları OİP paterni ile uyumlu olan, bu bulguları açıklayacak altta yatan klinik sebebi olmayan 65 hasta seçildi. Bu hastalardan eşlik eden kitle ve multipl nodülleri olan 3; hidrotoraksı olan 2; akut alevlenme ile uyumlu bulgulara sahip 2 ve pnömonektomili 1 hasta olmak üzere toplam 8 hasta çalışma dışı bırakıldı. Diğer dışlama kriterleri şunlardır: kontrastsız tetkik, kesit kalınlığının 1.5 mm'nin üzerinde olması, analizi engelleyecek düzeyde solunum artefaktı olması, frenik sinir paralizi, sarkopeni yapabilecek hastalıklar (kanser, koroner kalp hastalıkları, kalp yetmezliği, tiroid/paratiroid bozuklukları), aktif enfeksiyon.

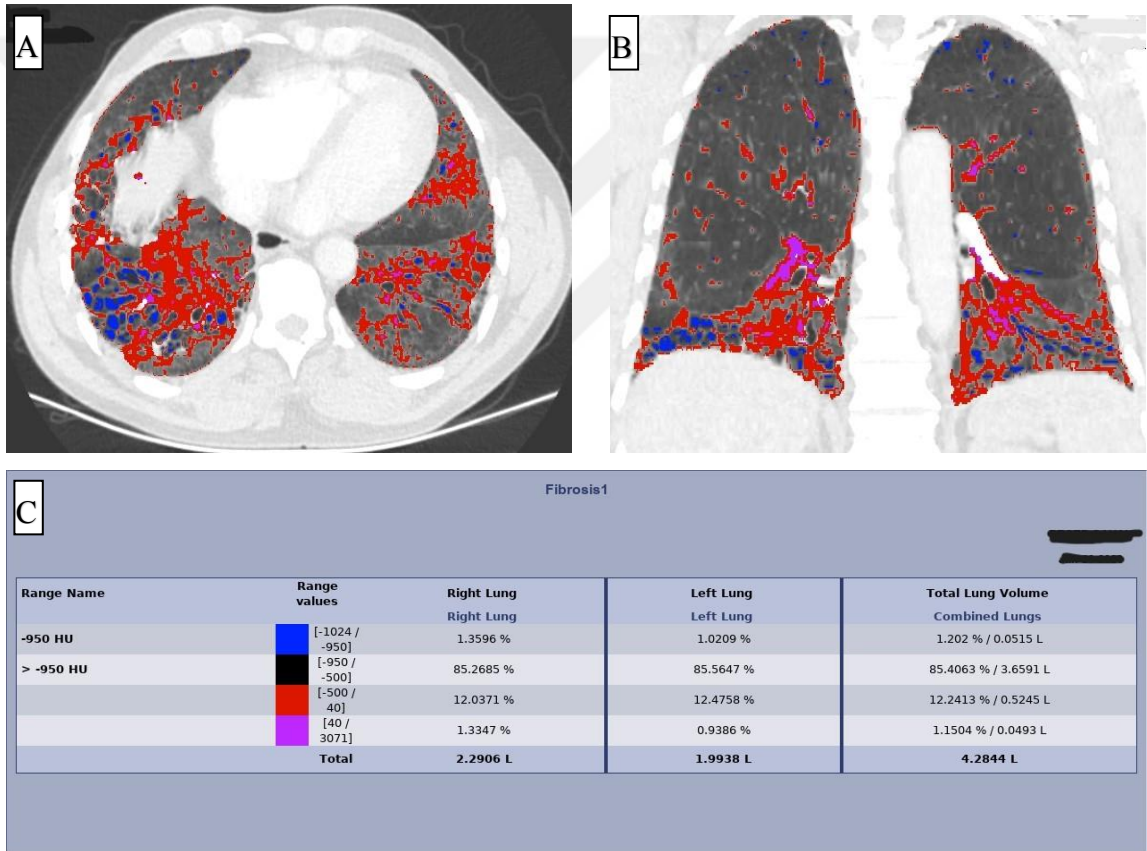
Aynı hastanede 2023 yılında kontrastlı toraks BT tetkiki yapılan, bilinen ek hastalığı olmayan, çalışma grubu ile benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip 32 sağlıklı bireyden kontrol grubu oluşturuldu (Şekil 5). Çalışma ile ilgili etik kurul onayı alındı (Belge tarihi: 21.09.2023, sayı no: 24237859-555). Çalışma retrospektif olduğundan hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen 89 hastanın kontrastlı toraks BT görüntüleri analiz için kullanıldı. Tetkikler 80 dedektör, 160 kesit Aquillion Lightning (Canon Medical Systems Corporation, Tochigi, Japan) ve 64 dedektör, 128 kesit GE Revolution EVO (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) BT cihazları ile yapıldı. Tüm taramalar, intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası, 30. saniyede, supin pozisyonda, inspiryum sonunda nefes tutturularak gerçekleştirildi. Aşağıdaki teknik parametreler kullanıldı: tüp voltajı, 120 kV; tüp akımı, 50–500 mA; rotasyon zamanı, 400–600 ms; pitch faktörü 1.375; kesit kalınlığı 1.25 mm ve kesit intervali 1.25 mm'dir. Görüntüler Syngo.via VB60A (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) ve GE Advantage (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) iş istasyonlarında analiz edildi.



Şekil 5: Çalışma grupları seçim şeması

Akciğer parankim analizi GE Advantage (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) iş istasyonunda yapıldı. Analiz için belirlenen eşik değerler şu şekildedir: amfizem alanları ve hava yolları için -1024 ile -950 HU; normal akciğer parankimi için -950 ile -500 HU; fibrotik akciğer parankimi için -500 ile +40 HU; vasküler yapılar için +40 ile +1024 HU. Bu eşik değerler kullanılarak fibrotik akciğer hacminin yüzdesi belirlendi (Resim 1). Fibrozis yüzdesine göre hastalar şu şekilde kategorize edildi: %0-9.9 hafif, %10-24.9 orta ve %25 ve üzeri şiddetli.



Resim 1: GE Advantage yazılımı ile uygun eşik değerler belirlenerek akciğer parankimindeki fibrozis yüzdesinin hesaplanması:

Aksiyel (A) ve koronal (B) kontrastlı BT görüntülerinde hava yolları/amfizem, normal akciğer parankimi, fibrotik alanlar ve kontrast ile dolan vasküler yapıların sırasıyla mavi, siyah, kırmızı ve mor renk ile kodlandığı görülüyor. C'deki tabloda ise bu alanların toplam parankim hacmine oranları listelenmiştir.

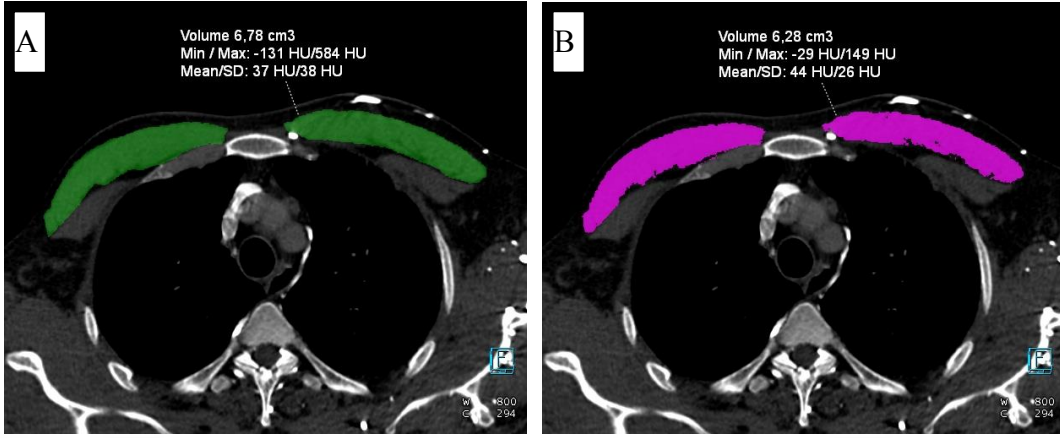
Hasta ve kontrol grubunda, Lee ve ark. ve Ufuk ve ark.ları tarafından açıklanan yöntem kullanılarak çölyak arter orjini düzeyindeki aksiyel BT kesitlerinde, vertebra korpus ortasından geçen hayali çizgi hizasında sağ ve sol diyafram krus kalınlıkları ve dansiteleri ölçüldü (Resim 2).



Resim 2: Diyafram kalınlıklarının ölçümü: Aksiyel BT görüntüsünde çölyak arter orjini düzeyinde vertebra korpus ortasından geçen hayali düzlemde sağ ve sol hemidiyafram kalınlıkları ölçülmüştür.

Hasta ve kontrol grubundaki kas alanı ölçümleri Syngo.via VB60A (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) iş istasyonunda yapıldı. Arkus aorta üst sınırı düzeyinden geçen aksiyel kesitlerde her iki PMKA ölçülerek total kas alanı kaydedildi. Literatürde bu konudaki çalışmalarda ölçüm kolaylığı ve yüksek tekrarlanabilirlik nedeniyle arkus aorta üst sınırından geçen aksiyel kesitler kullanıldığından bizim çalışmamızda da bu düzey kullanıldı (100,101). Ardından eşik değerler -29 ve +150 HU alınarak yağ dansitesindeki alanları içermeyen saf kas alanı elde edildi (Resim 3).

Pectoralis majör total-saf kas alanı ve diyafram krus kalınlığı, T4 vertebra korpus alanına bölünerek indeks değerler hesaplandı (Resim 4). Arkus aorta üst sınırı çoğu hastada T4 seviyesine denk geldiği için indeks değerler için T4 vertebra korpus alanı kullanıldı. Ölçüm birimi olarak PMK ve T4 vertebra korpus alanlarında cm²; diyafram krus kalınlıklarında ise mm kullanıldı. İndeks değerler hesaplanırken total PMK alanı, saf PMK alanı; sağ, sol ve ortalama diyafram kalınlıkları T4 vertebra korpus alanına bölündükten sonra 100 ile çarpılmıştır. Hastaların tetkik sırasındaki boy ve kilo bilgilerine ulaşamaması nedeni ile bu parametreler için indeks değerler hesaplanırken vücut kitle indeksi kullanılamamıştır.



Resim 3: Pectoralis major kası alanı ölçümü: Aksiyal BT görüntülerinde bilateral PMK sınırları manuel olarak çizildikten (A) ve yağ dansitesindeki alanları dışlamak için uygun eşik değerler seçildikten sonra ölçülmüş kas hacimleri görülmektedir. Ölçülen kas hacmi kesit kalınlığına bölünerek kas alanı belirlenmiştir.



Resim 4: Vertebra korpus alanı ölçümü: T4 vertebra korpus orta düzeyinden geçen aksiyel BT görüntüsündeki korpus alanı ölçümü görülmektedir.

3.1. İstatistiksel analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. İki'den fazla grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde One Way ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde normal dağılım gösterenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. DK ve DD tanıdaki değerini ölçmek için Receiver operating characteristic (ROC) eğrileri çizildi. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya 57 idiopatik pulmoner fibrozis hastası ve 32 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 89 kişi dahil edilmiştir. Hasta grubunun %36,8'i kadın ve %63,2'si erkek iken kontrol grubunun %40,6'sı kadın ve %59,4'ü ise erkektir. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,724$). Hasta grubunda olanların yaş ortalaması $70,4\pm9,3$ yıl ve kontrol grubunda olanların yaş ortalaması $66,6\pm12,7$ yıl olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,155$) (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Hasta (n=57)		Kontrol (n=32)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kadın	21	36,8	13	40,6	0,724*
	Erkek	36	63,2	19	59,4	
Yaş, Ort±SS		70,4±9,3		66,6±12,7		0,155**

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda sağ DK ($p<0,001$), sol DK ($p=0,001$), ortalama DK ($p<0,001$), sağ DK indeksi ($p<0,001$), sol DK indeksi, ($p<0,001$), ortalama DK indeksi ($p<0,001$), sağ DD ($p=0,001$), sol DD ($p=0,019$), ortalama DD ($p=0,009$) kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplara göre ölçümlerin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
	Ort±SS	Ort±SS	
Sağ diyafram kalınlığı	3,2±1,2	4,5±1,6	<0,001
Sol diyafram kalınlığı	2,9±1,0	4,0±1,7	0,001
Ortalama diyafram kalınlığı	3,1±1,0	4,3±1,5	<0,001**
Sağ diyafram kalınlık indeksi	5,6±2,1	8,1±3,3	<0,001
Sol diyafram kalınlık indeksi	5,0±1,8	7,1±2,9	<0,001
Ortalama diyafram kalınlık indeksi	5,3±1,8	7,6±2,8	<0,001
Sağ diyafram dansitesi	41,5±12,9	50,9±12,6	0,001**
Sol diyafram dansitesi	40,8±14,5	48,2±13,4	0,019**
Ortalama diyafram dansitesi	41,1±12,8	49,6±12,1	0,009
Pektoralis majör total kas alanı	3,1±1,5	3,5±2,3	0,566
Pektoralis majör saf kas alanı	2,4±1,4	2,9±2,2	0,331
Pektoralis majör total kas alanı indeksi	5,3±2,5	6,2±3,8	0,285
Pektoralis majör saf kas alanı indeksi	4,1±2,3	5,1±3,7	0,225

*Mann Whitney U testi, **Student t testi uygulanmıştır.
p<0,05 anlamlı değerler olup kalın puntolarla belirtilmiştir.

Hastalarda fibrozis ile sağ DK, sol DK, ortalama DK, sol DK indeksi, ortalama DK indeksi, sağ DD, sol DD ve ortalama DD arasında negatif yönde anlamlı korelasyon görülmüştür (Tablo 8).

Tablo 8. Hastalarda fibrozis yüzdesi korelasyonu

	Fibrozis yüzdesi	
	r	p
Sağ diyafram kalınlığı	-,268	,048
Sol diyafram kalınlığı	-,428	,001
Ortalama diyafram kalınlığı	-,366	,006
Sağ diyafram kalınlık indeksi	-,225	,099
Sol diyafram kalınlık indeksi	-,414	,002
Ortalama diyafram kalınlık indeksi	-,335	,012
Sağ diyafram dansitesi	-,282	,037
Sol diyafram dansitesi	-,350	,009
Ortalama diyafram dansitesi	-,360	,007
Pektoralis majör total kas alanı	,024	,865
Pektoralis majör saf kas alanı	,136	,321
Pektoralis majör total kas alanı indeksi	,028	,840
Pektoralis majör saf kas alanı indeksi	,109	,427

p<0,05 anlamlı değerler olup kalın puntolarla belirtilmiştir.

Fibrozis yüzdesine göre hastalığın şiddeti kategorize edildiğinde, hastaların %31,6'sı hafif, %45,6'sı orta ve %22,8'i şiddetli fibrozis grubunda yer almaktadır. Hasta grubunda fibrozis yüzdesi ortalama 16,6±10,5'tir (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların fibrozis ciddiyeti ve oranı

		Sayı	%
Fibrozis ciddiyeti	Hafif	18	31,6
	Orta	26	45,6
	Şiddetli	13	22,8
Fibrozis yüzdesi ortalaması±SS		16,6±10,5	

Sağ DK(p=0,037), ortalama DK (p=0,012), sol DD (p=0,039) ve ortalama DD (p=0,046) açısından hafif grup ile şiddetli grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ve hafif grupta değerler daha yüksektir. Sol DK (p<0,001), sol DK indeksi (p<0,001), ortalama DK indeksi (p=0,008) açısından hafif grup ile diğer iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ve hafif grupta değerler daha yüksektir (Tablo 10).

Tablo 10. Fibrozis şiddetine göre ölçümlerin karşılaştırılması

	Hafif	Orta	Şiddetli	p*
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Sağ diyafram kalınlığı	3,9±1,8 ^a	3,4±1,4 ^{a,b}	2,6±,9 ^b	0,037
Sol diyafram kalınlığı	3,8±1,3 ^a	2,8±1,0 ^b	2,4±,9 ^b	<0,001
Ortalama diyafram kalınlığı	3,9±1,5 ^a	3,1±1,1 ^{a,b}	2,6±,8 ^b	0,012**
Sağ diyafram kalınlık indeksi	6,9±3,4	5,8±2,3	4,8±1,6	0,122
Sol diyafram kalınlık indeksi	6,7±2,4 ^a	4,7±1,7 ^b	4,1±1,8 ^b	<0,001
Ortalama diyafram kalınlık indeksi	6,8±2,9 ^a	5,2±1,9 ^b	4,4±1,6 ^b	0,008
Sağ diyafram dansitesi	45,1±11,3	42,0±12,5	34,2±13,4	0,055**
Sol diyafram dansitesi	45,8±13,4 ^a	40,3±11,4 ^{a,b}	32,8±17,4 ^b	0,039**
Ortalama diyafram dansitesi	45,4±11,1 ^a	41,1±11,3 ^{a,b}	33,5±14,3 ^b	0,046
Pektoralis majör total kas alanı	3,0±1,1	3,1±1,7	3,4±1,6	0,725
Pektoralis majör saf kas alanı	2,3±1,0	2,5±1,7	2,7±1,3	0,407
Pektoralis majör total kas alanı indeksi	5,2±1,9	5,3±2,8	5,8±2,8	0,583
Pektoralis majör saf kas alanı indeksi	4,0±1,7	4,2±2,7	4,6±2,3	0,350

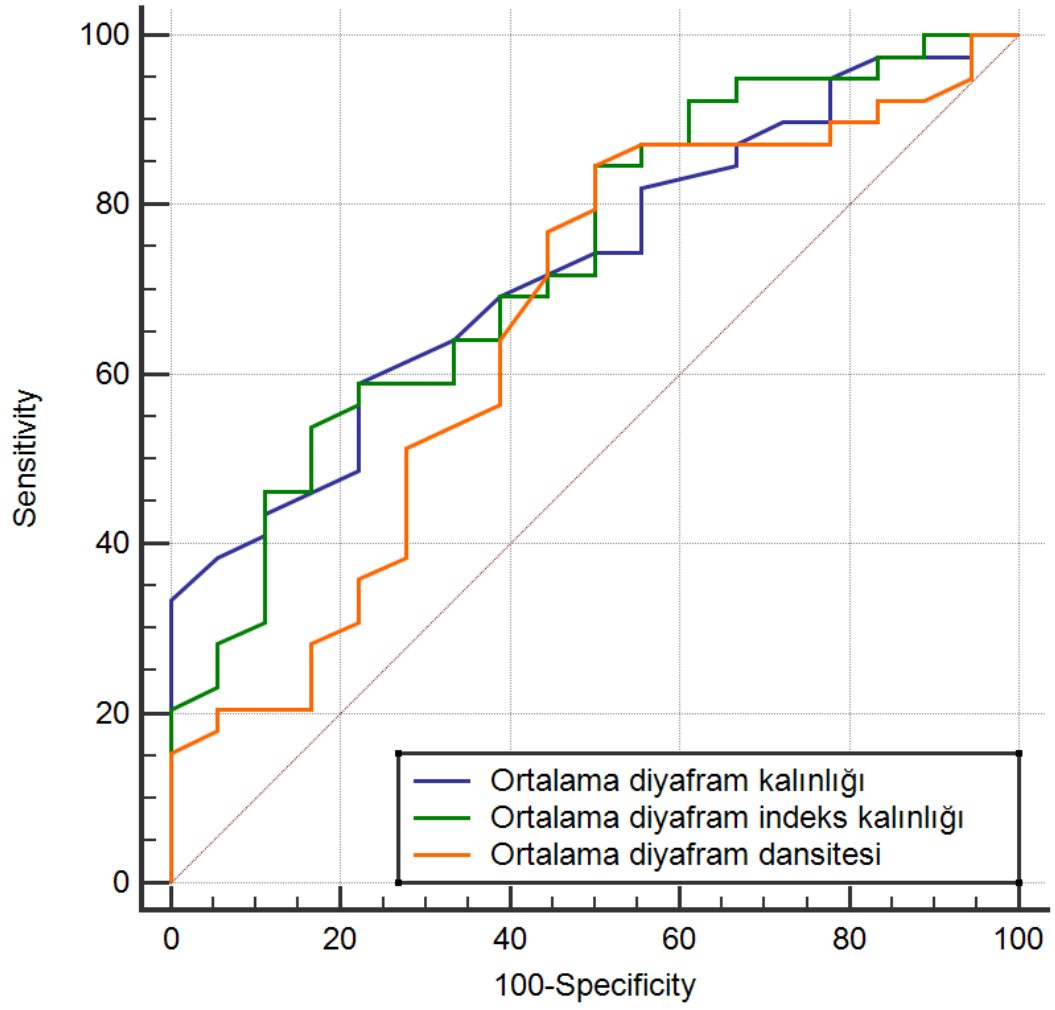
*Kruskal Wallis testi, **One Way ANOVA analizi uygulanmıştır.

DK ve DD'nin orta/şiddetli fibrozisi predikte edebilme performansı ROC analizi ile araştırılmış ve cut-off değerleri belirlenmiştir. Ortalama DK için 3 mm değeri cut-off olarak alındığında sensitivite %59, spesifite %77,8 ve eğri altında kalan alan (AUC) 0,729 saptanmış ve orta düzeyde bir belirleyici olduğu görülmüştür. Ortalama DK indeksi için 4,96 mm/cm2 değeri cut-off olarak alındığında sensitivite %53,8, spesifite %83,3 ve AUC 0,734 saptanmış olup orta düzeyde bir belirleyici olduğu görülmüştür. Ortalama DD için 48 HU değeri cut-off olarak alındığında sensitivite %84,6, spesifite

%50 ve AUC 0,66 saptanmış olup zayıf bir belirleyici olduğu görülmüştür (Tablo 11) (Şekil 6).

Tablo 11. Ölçülen parametrelerin orta/şiddetli fibrozisi belirlemedeki spesifite ve sensitivite

	AUC	p	%95 güven aralığı		Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
			Alt sınır	Üst sınır				
Ortalama diyafram kalınlığı $\leq$ 3mm	0,729	0,001	0,595	0,838	59	77,8	85,2	46,7
Ortalama diyafram kalınlık indeksi $\leq$ 4,96 mm	0,734	0,001	0,601	0,843	53,8	83,3	87,5	45,5
Ortalama diyafram dansitesi $\leq$ 48 HU	0,660	0,048	0,523	0,780	84,6	50	78,6	60



Şekil 6. Orta/şiddetli fibrozisi belirlemedeki ROC analizi

5.TARTIŞMA

İPF, akciğer parankiminde geri dönüşsüz fibrozis ile karakterize, kronik ve ilerleyici bir interstisyel akciğer hastalığıdır. BT, İPF tanısında ve diğer interstisyel akciğer hastalıklarından ayırt edilmesinde vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Bu çalışma, idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) hastalarında DK, DD ve PMKA ile fibrozis şiddeti arasındaki ilişkiyi araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Bulgularımız DK ve DD ile fibrozis derecesi arasında negatif korelasyon olduğunu göstermiştir. DD ve DK, fibrozis şiddeti hafif olan grubu orta-şiddetli gruptan ayırmakta başarılıdır ve İPF hastalarında hastalığın progresyonunu değerlendirmek için ek bilgi sağlayabilir.

Diyafram, istirahat solunumunda görevli primer kas olup işlevindeki bozulma alveolar hipoventilasyona ve mekanik ventilasyon gerektirecek kadar ciddi solunum bozukluklarına neden olmaktadır (102). Son yıllarda İPF hastalarındaki nefes darlığının ve egzersiz kapasitesindeki azalmanın kısmen de olsa akciğer kompliyansındaki azalma dolayısıyla solunum kaslarındaki işlevsizlik ile ilgili olduğu düşünülmektedir (103). Caskey ve ark.larının çalışmasında DK üzerinde yaşın etkisinin olmadığı bildirilmektedir (104). Ancak bahsedilen çalışmadaki denek sayısı az olduğu için yaşın karıştırıcı faktör (confounding factor) olma ihtimali bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamızdaki hasta ve kontrol grupları yaş açısından benzer gruplar olacak şekilde seçildi.

Diyaframın değerlendirilmesinde direk grafi, USG, floroskopi , BT, statik/dinamik MRG gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (97). Farklı çalışmalarda DK ve diyafram hareketinin KOAH (105,106) , Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) (107) , Pompe Hastalığı (108) ve Covid-19 (4,109) gibi hastalıklar ile ilişkileri değerlendirilmiştir. Ayrıca mekanik ventilasyon altındaki hastalarda diyafram kalınlığını inceleyen çalışmalar da mevcuttur (110,111). Kolay ulaşılabilirliği, noninvaziv olması ve X ışını içermemesi nedeniyle USG kullanılmış olsa da USG, kullanıcı bağımlı bir tetkik olup diyaframın değerlendirilmesi tecrübe gerektirmektedir. Tecrübesiz kişilerce yapılan değerlendirmeler yanıltıcı sonuçlara neden olabilir. BT genellikle statik bir tetkik

olduğundan diyafram hareketini değerlendirmede USG ve floroskopiye göre daha kısıtlı olmakla birlikte diyafram anatomisini ve eşlik eden parankimal ve mediastinal anormallikleri göstermede diğer tetkiklerden daha başarılıdır (112,113).

Şanlı ve ark.ları, diyafram pacing sistemi implante edilmiş ALS hastalarını retrospektif olarak değerlendirmiştir. Bu çalışmada diyafram kalınlığının ameliyat öncesi solunum fonksiyon testleri (SFT), arteriyel kan gazı (AKG) ,ameliyat sonrası 3 ve 6 aylık oksijen saturasyonu ve mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Diyafram kalınlığı ile SFT ve AKG arasında anlamlı ilişki saptanmazken azalan diyafram kalınlığının artmış mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Hıwatanı ve ark.larının ALS hastaları ve sağlıklı kişileri kapsayan, USG ile diyafram kalınlığının respirasyon sırasındaki değişimini değerlendiren çalışmasında diyafram kalınlığında değişim ile FEV1/FVC ve PaO₂ değerleri arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (107).

Üreyen ve ark.larının Covid-19 tanısı almış gebeler üzerinde yaptıkları çalışmada diyafram kalınlığı USG ile ölçülmüş ve hastalık şiddeti ciddi olan grupta diyafram anlamlı derecede ince bulunmuştur. Ayrıca hastalık başlangıcında, diyafram kalınlığının ince olmasının kötü klinik sonuçlara neden olabileceği belirtilmiştir (114). Parlak ve ark.larının çalışmasında, COVID-19 hastalarında BT ile ölçülen diyafram kalınlığı, dansitesi ile klinik seyir ve mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar diyafram kalınlığı azalan hastaların artmış mortalite ve kötü klinik seyir ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (4,115). Bizim çalışmamızda DD, DK ve DK indeksi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulundu. Ancak incelediğimiz parametrelerin mortalite ve solunum fonksiyon testleri (SFT) ile ilişkisi araştırılmadığından İPF'li hastalarda bu parametrelerin prognoza ve SFT'ye etkisini değerlendirmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lee ve ark.ları, mekanik ventilasyon altında olan hastaların ilk ve ikinci BT tetkiklerinde ölçülen diyafram kalınlıklarını karşılaştırmış ve mekanik ventilasyonun DK üzerinde negatif etkisi olduğu göstermiştir. Ayrıca solunum yolu enfeksiyonu gibi solunum yükünü artıran durumlarda diyafram kalınlığının klinik öneme sahip olduğunu belirtmişlerdir (111). Schepens ve ark.ları da benzer şekilde en az 72 saat olmak üzere

ortalama 8 gün mekanik ventilasyon altında kalan hastalarda, diyafram kalınlığında en fazla ilk 72 saatte olmak üzere anlamlı kayıp olduğunu saptamış ve diyafram kalınlığındaki azalmanın derecesinin mekanik ventilasyon süresi ile ilişkili; steroid kullanımı ve sepsis ile ilişkisiz olduğunu tespit etmişlerdir (116).

Ogan ve ark.larının KOAH hastaları ve sağlıklı kişileri karşılaştıran çalışmasında diyafram kalınlığı ve hareketliliği USG ile değerlendirilmiştir. Hasta grubunda sağlıklı bireylere göre diyafram hareketinde anlamlı kısıtlılık saptanırken diyafram kalınlığı açısından fark saptanmamıştır. Bu sonuç, diyafram kalınlığı ve hareketinin birbirinden bağımsız parametreler olduğunu ve diyafram hareketinde anlamlı azalma görülmemesinin, diyafram kalınlığı hakkında fikir veremeyeceğini düşündürmektedir (106). He ve ark.larının çalışmasında, kombine pulmoner fibrozis ve amfizem hastalığı (KPFA), İPF ve KOAH hastalarında M mode USG ile diyafram hareketi incelenmiştir. Yüzeysel respirasyon sırasında gruplar arası anlamlı farklılık gözlenmezken derin inspiryumda diyafram hareketi en düşük KPFA'da bulunmuştur. Amfizemli hastalarda diyafram hareketinde İPF'li ve sağlıklı gruplara göre belirgin yavaşlama saptanmıştır. İPF'li hastalarda ise sağlıklı gruptan herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Diyafram hareket skoru amfizem ile anlamlı negatif korelasyon gösterirken fibrozis ile korelasyon saptanmamıştır (117). Boccatonda ve ark.larının diyafram hareketini USG aracılığıyla değerlendirdiği çalışmada ise derin nefes esnasında İPF'li hastaların diyafram hareketi sağlıklı kişilere göre düşük çıkmıştır (118). Bu iki çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde İPF'li hastalar değerlendirilmiş ancak diyafram kalınlığı ve değerlendirme USG ile yapıldığı için diyafram dansitesi değerlendirilmemiştir. Ayrıca He ve ark.larının çalışmasında İPF hastalarında diyafram hareketinde anlamlı azalma görülmezken Boccatonda ve ark.larının çalışmasında ise IPF hastalarında diyafram hareketi azalmıştır. Bu çelişkili sonuçlar çalışmalardaki hasta sayılarının az ve hastalık şiddetinin farklı olması ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızda, statik BT tetkiki üzerinden çalışma yaptığımız için diyafram hareketini değerlendirmedik. Floroskopik BT tetkiki ile diyafram hareketi ve respirasyon sırasındaki diyafram kalınlığındaki değişim

değerlendirilebilir, ancak hastanın maruz kalacağı radyasyon dozunun bu teknik ile belirgin derecede artacağı akılda tutulmalıdır.

Santana ve ark.'larının interstisyel akciğer hastalığında diyafram kalınlığı ve hareketliliğini USG ile değerlendirdikleri çalışmada yüzeysel respirasyon sırasında kontrol grubu ile farklılık saptanmamıştır. Ancak hasta grubunda fonksiyonel rezidüel kapasitede diyaframın daha kalın, total akciğer kapasitesinde ise daha ince olduğu görülmüştür. Yazarlar, İPF hastalarında azalan akciğer hacmine sekonder gelişen diyafram elevasyonunun KOAH'ta izlenen diyaframın inferiora yer değiştirmesine benzer şekilde diyafram üzerinde olumsuz etkiye neden olduğunu öne sürmüşlerdir (119). Bu çalışmada hasta grubu sadece 6 İPF hastasını içermektedir ve interstisyel akciğer hastalığı alt gruplarında ayrı ayrı değerlendirme yapılmamıştır. Her ne kadar fonksiyonel rezidüel kapasite esnasında diyafram daha kalın saptanmışsa da bizim görüntüleri elde ettiğimiz çekim protokolündekine benzer şekilde, tam inspiryum sırasında yapılan ölçümlerde hasta grubunda diyafram daha ince ölçülmüştür ve bizim sonuçlarımızı desteklemektedir.

Moon ve ark.ları İPF hastalarında T4 vertebra düzeyinde pektoralis majör, serratus, paraspinal ve latissimus kaslarının alanını ölçmüş ve prognoz ile ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada azalmış iskelet kas hacminin, İPF'li hastalarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artıran güçlü bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Yazarlar iskelet kas hacmi azalmış olan hastaların yakın gözlenmesini ve akciğer nakil kriterlerini karşılamaları halinde erkenden nakil programına yönlendirilmelerini önermektedir (120). Çinkooğlu ve ark.larının pektoralis majör kası (PMK) ve erektör spina kası ile İPF hastalığının prognozu arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında ESK alanının, PMK alanına göre mortalite ile ilişkisinin daha güçlü olduğu bildirilmiştir (121). Hocaoglu ve ark.ları PMK alanı ve dansitesi ile Covid-19 pnömonisinde hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmış ve düşük dansiteli PMK'nın daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu saptamıştır. Kadın hastalarda toplam ve yağlı kas alanındaki artış yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Erkeklerde ise toplam kas hacmi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ancak yağlı kas hacmindeki artış ile yüksek

mortalite arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur (5). McDonald ve ark.ları PMK alanı ile KOAH şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmış ve kas alanı daha düşük olanlarda ekspiratuar hava akımı obstrüksiyonunun daha şiddetli, yaşam kalitesi skorlarının daha düşük ve egzersiz kapasitesinin daha az olduğunu saptamışlardır (100). Bak ve ark.'ları da KOAH'lı hastalarda düşük PMK kas alanı ve dansitesinin hastalık şiddeti ve akciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (101). Yukarıda bahsedilen çalışmalarda IPF de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda PMK alanı ve dansitesi ile mortalite ve prognoz arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise IPF hastaları PMK alanı açısından sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldı ve PMK alanı ile fibrozis şiddeti arasındaki ilişki değerlendirildi. Hasta grubunda PMK alanı açısından kontrol grubuna göre farklılık yoktu ve fibrozis şiddeti ile PMK alanı arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı.

BT tetkiki görece pahalı ve iyonizan radyasyon içeren bir tetkik olduğundan sadece araştırdığımız parametrelerin ölçümü amacı ile kontrastlı toraks BT çekimi uygun bir yöntem olmayabilir ancak İPF hastalarının tanı ve takibi sırasında çekilen BT tetkikleri kullanılarak diyafram değerlendirilebilir. Bu çalışmada belirlenen ilişkilerin İPF hastalarının yönetimi için potansiyel klinik etkileri vardır. Diyafragmatik değişikliklerin hem kalınlık hem de dansite açısından izlenmesi hastalığın ilerlemesini gösteren değerli belirteçler olarak hizmet edebilir. Fibrozis şiddeti pahalı, zaman alan ve tecrübe gerektiren iş istasyonlarına gerek kalmaksızın görece basit bir yöntem olan diyafram kalınlığı ve dansitesi ölçümü ile öngörülebilir. Bu radyolojik ölçümlerin rutin klinik uygulamaya entegre edilmesi hastaların tedavi stratejilerini yönlendirerek prognozu iyileştirebilir.

Çalışmamızın başlıca limitasyonları şunlardır:

- Retrospektif ve tek merkezli olması
- Özellikle şiddetli İPF kategorisinde olmak üzere hasta sayısının az olması
- İndeks değerler için vücut kitle indeksinin kullanılamaması
- BT ile sadece statik ölçümlerin yapılması ve diyafram hareketinin değerlendirilmemesi

6.SONUÇ

İPF, kronik, ilerleyici, solunum semptomlarına neden olan, sebebi bilinmeyen bir interstisyel akciğer hastalığı olup bu hasta grubunda diyafram kalınlığı ve dansitesi azaldıkça fibrozis şiddeti artış göstermektedir. İPF tanı ve takibinde yapılan BT incelemeleri ile diyafram kalınlığı ve dansitesi ölçülerek fibrozis şiddeti öngörülebilir. Pectoralis major kası ile fibrozis şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmamış olmakla birlikte daha fazla sayıda hasta ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



KAYNAKLAR

1. Chung JH, Lynch DA. The Value of a Multidisciplinary Approach to the Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonitis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Radiology, Pathology, and Clinical Correlation. *Am J Roentgenol*. Mart 2016;206(3):463-71.
2. Chung JH, Cox CW, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, vd. CT Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease–Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Roentgenol*. Şubat 2018;210(2):307-13.
3. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, vd. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. Şubat 2018;6(2):138-53.
4. Parlak S, Beşler MS, Gökhan MB. Association of diaphragm thickness and density measured on chest CT with disease severity in COVID-19 patients. *Am J Emerg Med*. Kasım 2022;61:29-33.
5. Hocaoglu E, Ors S, Yildiz O, Inci E. Correlation of Pectoralis Muscle Volume and Density with Severity of COVID-19 Pneumonia in Adults. *Acad Radiol*. Şubat 2021;28(2):166-72.
6. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, vd. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Mart 2011;183(6):788-824.
7. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, vd. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primer*. 20 Ekim 2017;3(1):17074.
8. Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smith CJP, Jenkins RG, Fogarty A, vd. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax*. 01 Haziran 2011;66(6):462-7.
9. Samet JM, Coultas D, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: tracking the true occurrence is challenging. *Eur Respir J*. Eylül 2015;46(3):604-6.
10. Kropski JA, Young LR, Cogan JD, Mitchell DB, Lancaster LH, Worrell JA, vd. Genetic Evaluation and Testing of Patients and Families with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Haziran 2017;195(11):1423-8.
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*. Aralık 2013;13(1):53.

12. Shah Gupta R, Koteci A, Morgan A, George PM, Quint JK. Incidence and prevalence of interstitial lung diseases worldwide: a systematic literature review. *BMJ Open Respir Res.* Haziran 2023;10(1):e001291.
13. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, vd. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J.* Ocak 2014;8(1):55-62.
14. Saulea J, Núñez B, Sala E, Soriano J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Natural History, Phenotypes. *Med Sci.* 29 Kasım 2018;6(4):110.
15. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J.* Eylül 2015;46(3):795-806.
18. Mulugeta S, Nureki SI, Beers MF. Lost after translation: insights from pulmonary surfactant for understanding the role of alveolar epithelial dysfunction and cellular quality control in fibrotic lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 15 Eylül 2015;309(6):L507-525.
19. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, Peljto AL, Brown KK, Steele MP, vd. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet.* Haziran 2013;45(6):613-20.
20. Noth I, Zhang Y, Ma SF, Flores C, Barber M, Huang Y, vd. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med.* Haziran 2013;1(4):309-17.
21. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, vd. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 21 Nisan 2011;364(16):1503-12.
22. Peljto AL, Selman M, Kim DS, Murphy E, Tucker L, Pardo A, vd. The MUC5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican cohort but is rare among Asian ancestries. *Chest.* Şubat 2015;147(2):460-4.
23. Molyneaux PL, Willis-Owen SAG, Cox MJ, James P, Cowman S, Loebinger M, vd. Host-Microbial Interactions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 Haziran 2017;195(12):1640-50.
24. Morris A, Gibson K, Collman RG. The lung microbiome in idiopathic pulmonary fibrosis. What does it mean and what should we do about it? *Am J Respir Crit Care Med.* 15 Ekim 2014;190(8):850-2.
25. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc.* Haziran 2006;3(4):293-8.

26. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, vd. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Kasım 2005;172(9):1146-52.
27. Kim JS, Podolanczuk AJ, Borker P, Kawut SM, Raghu G, Kaufman JD, vd. Obstructive Sleep Apnea and Subclinical Interstitial Lung Disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Ann Am Thorac Soc*. Aralık 2017;14(12):1786-95.
28. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, Cruz-Gervis RA, Davis A, Graham BS, vd. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol*. Haziran 2003;41(6):2633-40.
29. Sack C, Vedal S, Sheppard L, Raghu G, Barr RG, Podolanczuk A, vd. Air pollution and subclinical interstitial lung disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) air-lung study. *Eur Respir J*. Aralık 2017;50(6):1700559.
30. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, vd. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. Ocak 2006;27(1):136-42.
31. Podolanczuk AJ, Oelsner EC, Barr RG, Hoffman EA, Armstrong HF, Austin JHM, vd. High attenuation areas on chest computed tomography in community-dwelling adults: the MESA study. *Eur Respir J*. Kasım 2016;48(5):1442-52.
32. Podolanczuk AJ, Oelsner EC, Barr RG, Bernstein EJ, Hoffman EA, Easthausen IJ, vd. High-Attenuation Areas on Chest Computed Tomography and Clinical Respiratory Outcomes in Community-Dwelling Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Aralık 2017;196(11):1434-42.
33. Putman RK, Hatabu H, Araki T, Gudmundsson G, Gao W, Nishino M, vd. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *JAMA*. 16 Şubat 2016;315(7):672-81.
34. Staitieh BS, Renzoni EA, Veeraghavan S. Pharmacologic Therapies for Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Past and Future. *Ann Med*. Mart 2015;47(2):100-5.
35. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med*. Nisan 1998;157(4 Pt 1):1301-15.
36. Kuhn C, Boldt J, King TE, Crouch E, Vartio T, McDonald JA. An immunohistochemical study of architectural remodeling and connective tissue synthesis in pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. Aralık 1989;140(6):1693-703.

37. Fukuda Y, Basset F, Ferrans VJ, Yamanaka N. Significance of early intra-alveolar fibrotic lesions and integrin expression in lung biopsy specimens from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Pathol.* Ocak 1995;26(1):53-61.
38. Kasper M, Haroske G. Alterations in the alveolar epithelium after injury leading to pulmonary fibrosis. *Histol Histopathol.* Nisan 1996;11(2):463-83.
39. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 16 Ağustos 2001;345(7):517-25.
40. Uhal BD, Joshi I, Hughes WF, Ramos C, Pardo A, Selman M. Alveolar epithelial cell death adjacent to underlying myofibroblasts in advanced fibrotic human lung. *Am J Physiol.* Aralık 1998;275(6):L1192-1199.
41. Jablonski RP, Kim SJ, Cheres P, Williams DB, Morales-Nebreda L, Cheng Y, vd. SIRT3 deficiency promotes lung fibrosis by augmenting alveolar epithelial cell mitochondrial DNA damage and apoptosis. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* Haziran 2017;31(6):2520-32.
42. Selman M, Pardo A. Alveolar epithelial cell disintegrity and subsequent activation: a key process in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 Temmuz 2012;186(2):119-21.
43. Kulkarni T, de Andrade J, Zhou Y, Luckhardt T, Thannickal VJ. Alveolar epithelial disintegrity in pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 01 Ağustos 2016;311(2):L185-191.
44. King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet.* Aralık 2011;378(9807):1949-61.
45. Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. an integral model. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 Mayıs 2014;189(10):1161-72.
46. Wang R, Ramos C, Joshi I, Zagariya A, Pardo A, Selman M, vd. Human lung myofibroblast-derived inducers of alveolar epithelial apoptosis identified as angiotensin peptides. *Am J Physiol.* Aralık 1999;277(6):L1158-1164.
47. Waghray M, Cui Z, Horowitz JC, Subramanian IM, Martinez FJ, Toews GB, vd. Hydrogen peroxide is a diffusible paracrine signal for the induction of epithelial cell death by activated myofibroblasts. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* Mayıs 2005;19(7):854-6.
48. Klingberg F, Hinz B, White ES. The myofibroblast matrix: implications for tissue repair and fibrosis. *J Pathol.* Ocak 2013;229(2):298-309.

49. Hynes RO. Extracellular matrix: not just pretty fibrils. *Science*. 27 Kasım 2009;326(5957):1216-9.
50. Mouw JK, Ou G, Weaver VM. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. *Nat Rev Mol Cell Biol*. Aralık 2014;15(12):771-85.
51. Booth AJ, Hadley R, Cornett AM, Dreffs AA, Matthes SA, Tsui JL, vd. Acellular normal and fibrotic human lung matrices as a culture system for in vitro investigation. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Kasım 2012;186(9):866-76.
52. Parker MW, Rossi D, Peterson M, Smith K, Sikström K, White ES, vd. Fibrotic extracellular matrix activates a profibrotic positive feedback loop. *J Clin Invest*. Nisan 2014;124(4):1622-35.
53. Adegunsoye A, Hrusch CL, Bonham CA, Jaffery MR, Blaine KM, Sullivan M, vd. Skewed Lung CCR4 to CCR6 CD4+ T Cell Ratio in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is Associated with Pulmonary Function. *Front Immunol*. 2016;7:516.
54. Xue J, Kass DJ, Bon J, Vuga L, Tan J, Csizmadia E, vd. Plasma B lymphocyte stimulator and B cell differentiation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *J Immunol Baltim Md 1950*. 01 Eylül 2013;191(5):2089-95.
55. Gilani SR, Vuga LJ, Lindell KO, Gibson KF, Xue J, Kaminski N, vd. CD28 down-regulation on circulating CD4 T-cells is associated with poor prognoses of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PloS One*. 29 Ocak 2010;5(1):e8959.
56. Moore BB, Fry C, Zhou Y, Murray S, Han MK, Martinez FJ, vd. Inflammatory leukocyte phenotypes correlate with disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Med*. 22 Aralık 2014;1(56):56, 00056.
57. Kahloon RA, Xue J, Bhargava A, Csizmadia E, Otterbein L, Kass DJ, vd. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with antibodies to heat shock protein 70 have poor prognoses. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Nisan 2013;187(7):768-75.
58. Michaelson JE, Aguayo SM, Roman J. Idiopathic pulmonary fibrosis: a practical approach for diagnosis and management. *Chest*. Eylül 2000;118(3):788-94.
59. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax*. Mart 1980;35(3):171-80.
60. Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC, Moss ML, Line BR, Reynolds HY. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann Intern Med*. Aralık 1976;85(6):769-88.

61. Nava S, Rubini F. Lung and chest wall mechanics in ventilated patients with end stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. Mayıs 1999;54(5):390-5.
62. Schwartz DA, Merchant RK, Helmers RA, Gilbert SR, Dayton CS, Hunninghake GW. The influence of cigarette smoking on lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. Eylül 1991;144(3 Pt 1):504-6.
63. Hanley ME, King TE, Schwarz MI, Watters LC, Shen AS, Cherniack RM. The impact of smoking on mechanical properties of the lungs in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. Kasım 1991;144(5):1102-6.
64. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. Şubat 2000;161(2 Pt 1):646-64.
65. Kornbluth RS, Turino GM. RESPIRATORY CONTROL IN DIFFUSE INTERSTITIAL LUNG DISEASE AND DISEASES OF THE PULMONARY VASCULATURE. *Clin Chest Med*. 01 Ocak 1980;1(1):91-102.
66. Renzi G, Milic-Emili J, Grassino AE. The pattern of breathing in diffuse lung fibrosis. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1982;18(3):461-72.
67. Lourenco RV, Turino GM, Davidson LA, Fishman AP. THE REGULATION OF VENTILATION IN DIFFUSE PULMONARY FIBROSIS. *Am J Med*. Şubat 1965;38:199-216.
68. Patton JM, Freedman S. The ventilatory response to CO₂ of patients with diffuse pulmonary infiltrations or fibrosis. *Clin Sci*. Temmuz 1972;43(1):55-69.
69. Bradley GW, Crawford R. Regulation of breathing during exercise in normal subjects and in chronic lung disease. *Clin Sci Mol Med*. Aralık 1976;51(6):575-82.
70. Van Meerhaeghe A, Scano G, Sergysels R, Bran M, De Coster A. Respiratory drive and ventilatory pattern during exercise in interstitial lung disease. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1981;17(1):15-26.
71. DiMarco AF, Kelsen SG, Cherniack NS, Gothe B. Occlusion pressure and breathing pattern in patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis*. Nisan 1983;127(4):425-30.
72. Burdon JG, Killian KJ, Jones NL. Pattern of breathing during exercise in patients with interstitial lung disease. *Thorax*. Ekim 1983;38(10):778-84.
73. Renzi G, Milic-Emili J, Grassino AE. Breathing pattern in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1986;465:482-90.

74. Ostrow D, Cherniack RM. Resistance to airflow in patients with diffuse interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis*. Ağustos 1973;108(2):205-10.
75. Yernault JC, de Jonghe M, de Coster A, Englert M. Pulmonary mechanics in diffuse fibrosing alveolitis. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)*. 1975;11(2):231-44.
76. Fulmer JD, Roberts WC, von Gal ER, Crystal RG. Small airways in idiopathic pulmonary fibrosis. Comparison of morphologic and physiologic observations. *J Clin Invest*. Eylül 1977;60(3):595-610.
77. Schofield NC, Davies RJ, Cameron IR, Green M. Small airways in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis*. Haziran 1976;113(6):729-35.
78. McCarthy DS, Ostrow DN, Hershfield ES. Chronic obstructive pulmonary disease following idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. Nisan 1980;77(4):473-7.
79. Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warwick M. Cryptogenic fibrosing alveolitis. Relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis*. Temmuz 1981;124(1):1-8.
80. Johnston ID, Prescott RJ, Chalmers JC, Rudd RM. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. *Thorax*. Ocak 1997;52(1):38-44.
81. Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA, Mikus JP, Carrington CB. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med*. 27 Nisan 1978;298(17):934-9.
82. Orens JB, Kazerooni EA, Martinez FJ, Curtis JL, Gross BH, Flint A, vd. The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy. A prospective study. *Chest*. Temmuz 1995;108(1):109-15.
83. Guerry-Force ML, Müller NL, Wright JL, Wiggs B, Coppin C, Pare PD, vd. A comparison of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia, and small airways disease. *Am Rev Respir Dis*. Mart 1987;135(3):705-12.
84. Feigin DS, Friedman PJ. Chest radiography in desquamative interstitial pneumonitis: a review of 37 patients. *AJR Am J Roentgenol*. Ocak 1980;134(1):91-9.
85. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, vd. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Mayıs 2022;205(9):e18-47.

86. Brownell R, Moua T, Henry TS, Elicker BM, White D, Vittinghoff E, vd. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax*. Mayıs 2017;72(5):424-9.
87. Salisbury ML, Xia M, Murray S, Bartholmai BJ, Kazerooni EA, Meldrum CA, vd. Predictors of idiopathic pulmonary fibrosis in absence of radiologic honeycombing: A cross sectional analysis in ILD patients undergoing lung tissue sampling. *Respir Med*. Eylül 2016;118:88-95.
88. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, vd. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Eylül 2018;198(5):e44-68.
89. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med*. 13 Nisan 1978;298(15):801-9.
90. Tukiainen P, Taskinen E, Holsti P, Korhola O, Valle M. Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax*. Mayıs 1983;38(5):349-55.
91. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis. A rational clinical approach. *Chest*. Temmuz 1987;92(1):148-54.
92. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, vd. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Ağustos 2016;194(3):265-75.
93. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 24 Mayıs 2012;366(21):1968-77.
94. Bargagli E, Piccioli C, Rosi E, Torricelli E, Turi L, Piccioli E, vd. Pirfenidone and Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: Real-life experience in an Italian referral centre. *Pulmonology*. 2019;25(3):149-53.
95. Dempsey TM, Payne S, Sangaralingham L, Yao X, Shah ND, Limper AH. Adoption of the Antifibrotic Medications Pirfenidone and Nintedanib for Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. Temmuz 2021;18(7):1121-8.
96. Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, Agarwala P, Spiegler P, DeLeon J, vd. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. *Clin Respir J*. 10 Ocak 2022;16(2):84-96.

97. Nason LK, Walker CM, McNeeley MF, Burivong W, Fligner CL, Godwin JD. Imaging of the Diaphragm: Anatomy and Function. *RadioGraphics*. Mart 2012;32(2):E51-70.
98. Maish MS. The Diaphragm. *Surg Clin North Am*. Ekim 2010;90(5):955-68.
99. Solari F, Burns B. Anatomy, Thorax, Pectoralis Major Major. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 30 Ekim 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525991/>
100. McDonald MLN, Diaz AA, Ross JC, San Jose Estepar R, Zhou L, Regan EA, vd. Quantitative Computed Tomography Measures of Pectoralis Muscle Area and Disease Severity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Cross-Sectional Study. *Ann Am Thorac Soc*. Mart 2014;11(3):326-34.
101. Bak SH, Kwon SO, Han SS, Kim WJ. Computed tomography-derived area and density of pectoralis muscle associated disease severity and longitudinal changes in chronic obstructive pulmonary disease: a case control study. *Respir Res*. Aralık 2019;20(1):226.
102. Disorders of the Respiratory Muscles | American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine [Internet]. [a.yer 05 Kasım 2023]. Erişim adresi: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.2206020>
103. Plantier L, Cazes A, Dinh-Xuan AT, Bancal C, Marchand-Adam S, Crestani B. Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 31 Mart 2018;27(147):170062.
104. Caskey CI, Zerhouni EA, Fishman EK, Rahmouni AD. Aging of the diaphragm: a CT study. *Radiology*. Mayıs 1989;171(2):385-9.
105. Jain S, Nair G, Nuchin A, Uppe A. Study of the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease using ultrasonography. *Lung India*. 2019;36(4):299.
106. Ogan N, Aydemir Y, EvriN T, Ataç GK, Baha A, KatiPoğlu B, vd. Diaphragmatic thickness in chronic obstructive lung disease and relationship with clinical severity parameters. *Turk J Med Sci*. 08 Ağustos 2019;49(4):1073-8.
107. Hiwatani Y, Sakata M, Miwa H. Ultrasonography of the diaphragm in amyotrophic lateral sclerosis: Clinical significance in assessment of respiratory functions. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. Mart 2013;14(2):127-31.
108. Gaeta M, Barca E, Ruggeri P, Minutoli F, Rodolico C, Mazziotti S, vd. Late-onset Pompe disease (LOPD): Correlations between respiratory muscles CT and MRI features and pulmonary function. *Mol Genet Metab*. Kasım 2013;110(3):290-6.

109. Corradi F, Isirdi A, Malacarne P, Santori G, Barbieri G, Romei C, vd. Low diaphragm muscle mass predicts adverse outcome in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia: an exploratory pilot study. *Minerva Anestesiol.* 2021;432-8.
110. Goligher EC, Dres M, Fan E, Rubenfeld GD, Scales DC, Herridge MS, vd. Mechanical Ventilation-induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 Ocak 2018;197(2):204-13.
111. Lee GD, Kim HC, Yoo JW, Lee SJ, Cho YJ, Bae K, vd. Computed tomography confirms a reduction in diaphragm thickness in mechanically ventilated patients. *J Crit Care.* 01 Haziran 2016;33:47-50.
112. Laghi FA, Saad M, Shaikh H. Ultrasound and non-ultrasound imaging techniques in the assessment of diaphragmatic dysfunction. *BMC Pulm Med.* 15 Mart 2021;21(1):85.
113. Harlaar L, Ciet P, van der Ploeg AT, Brusse E, van der Beek NAME, Wielopolski PA, vd. Imaging of respiratory muscles in neuromuscular disease: A review. *Neuromuscul Disord.* 01 Mart 2018;28(3):246-56.
114. Ureyen Ozdemir E, Buyuk GN, Acar D, Elmas B, Yilmaz G, Özcan NN, vd. The relationship between diaphragm thickness and the severity of the disease in pregnant patients with Covid-19. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 01 Mart 2023;62(2):275-9.
115. Sanli A, Sengun IS, Tertemiz KC, Alpaydin AO, Karacam V, Sanli BA, vd. Importance of diaphragm thickness in amyotrophic lateral sclerosis patients with diaphragm pacing system implantation. *Surg Endosc.* Ocak 2016;30(1):154-8.
116. Schepens T, Verbrugghe W, Dams K, Corthouts B, Parizel PM, Jorens PG. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study. *Crit Care.* 01 Aralık 2015;19(1):422.
117. He L, Zhang W, Zhang J, Cao L, Gong L, Ma J, vd. Diaphragmatic Motion Studied by M-mode Ultrasonography in Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema. *Lung.* Ağustos 2014;192(4):553-61.
118. Boccatonda A, Decorato V, Cocco G, Marinari S, Schiavone C. Ultrasound evaluation of diaphragmatic mobility in patients with idiopathic lung fibrosis: a pilot study. *Multidiscip Respir Med.* 14 Aralık 2018;14:1.
119. Santana PV, Prina E, Albuquerque ALP, Carvalho CRR, Caruso P. Identifying decreased diaphragmatic mobility and diaphragm thickening in interstitial lung disease: the utility of ultrasound imaging. *J Bras Pneumol.* Nisan 2016;42(2):88-94.

120. Moon SW, Choi JS, Lee SH, Jung KS, Jung JY, Kang YA, vd. Thoracic skeletal muscle quantification: low muscle mass is related with worse prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respir Res.* 15 Şubat 2019;20(1):35.
121. Çinkooğlu A, Bayraktaroğlu S, Ufuk F, Unat ÖS, Köse T, Savaş R, vd. Reduced CT-derived erector spinae muscle area: a poor prognostic factor for short- and long-term outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Clin Radiol.* 01 Aralık 2023;78(12):904-11.

