

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI
Tez Yöneticisi
Dr.Öğr.Üyesi Nevin FAZLIOĞLU

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS HASTALARINDA
GALEKTİN-3 DÜZEYİ VE ANTİFİBROTİK TEDAVİYE
YANIT İLE İLİŞKİSİ

Dr. Sibel EMRE

(Uzmanlık Tezi)

Danışman: Dr.Öğr.Üyesi Nevin FAZLIOĞLU

TEKİRDAĞ-2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca mesleki bilgi ve ilkelerini örnek aldığım, yetişmemde emeği geçen ve her konuda desteğini esirgemeyen tez danışman hocam **Dr. Öğr. Üyesi Nevin FAZLIOĞLU** başta olmak üzere

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yetişmemde emeği geçen ve mesleki bakış açımın gelişmesinde desteğini gördüğüm değerli hocalarım ana bilim dalı başkanımız **Prof. Dr. Levent Cem MUTLU**'ya, hastanemiz başhekimi ve anabilim dalı üyemiz **Doç. Dr. Nejat ALTINTAŞ**'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Beni benden çok düşünen, bugünlere gelmemde en çok emeği olan, hayattaki en büyük şansım canım **annem, babam ve kardeşlerime**

Çalışmalarımın bitmesini sabırla bekleyen 2 minik meleğim **Irmak ve Nehir**'e ve uzmanlık eğitim sürem boyunca beni yalnız bırakmayan, her konuda desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, hoşgörü ve anlayışla her zaman yanımda olan sevgili eşim **Uzm. Dr. Ersan EMRE**'ye teşekkür ederim.

Dr. Sibel EMRE

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİL DİZİNİ	x
TABLOLAR LİSTESİ	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
FİBROZİS	4
DİFFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARI.....	6
İDİYOPATİK İNTERSTİSYEL PNÖMONİLER (İİP).....	7
İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS	8
İPF Epidemiyolojisi	9
Etyolojisi ve Risk Faktörleri	10
Patogenez	12
Prognoz, Mortalite ve Mortalite belirleyicileri	14
İPF’de Derecelendirme Sistemleri.....	16
Klinik	18
Tanı Algoritmaları	32
Ayrıcı Tanı.....	34
Tedavi	36
İPF’de Akut Alevlenme	45
Komorbiditeler.....	48
GEREÇ VE YÖNTEM	51

YÖNTEM	52
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	53
BULGULAR.....	54
TARTIŞMA.....	66
SONUÇ	73
KAYNAKLAR	75
ÖZET	93
SUMMARY	94
EKLER	96

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

6DYM: Altı Dakika Yürüme Mesafesi

6DYT: Altı Dakika Yürüme Testi

(α -SMA): α -düz kas aktininin

α v β 6 İNTEGRİN İNHİBİTÖR: İntegrin alfa-V beta-6 inhibitörü

AEC: Alveoler Epitelyal Hücre

ALAT: Latin Amerika Toraks Derneği

ALT: Alanin Aminotransferaz

ANA: Antinükleer Antikor

ANCA: Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor

Anti-CCP: Anti-Cyclic Citrullinated Peptide

Anti-SSA: Anti-Sjögren Sendromu Antikoru A

Anti-SSB: Anti-Sjögren Sendromu Antikoru B

Anti-U3RNP: Anti-U3 Ribonükleoprotein

ASCEND: Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in IPF

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATS: Amerikan Toraks Derneği

BAL: Bronkoalveolar Lavaj

BDH: Bağ Dokusu Hastalığı

BDH-İAH: Bağ Dokusu Hastalığıyla İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı

BiCRD: Peşpeşe Tandem Galektinler

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CA: Kansere Antijeni

CPI Composite: Physiologic Index
CRP: Clinic-Radiologic-Physiologic
CRP C: Reaktif Protein
CTGF: Bağ Dokusu Büyüme Faktörü
CXCL13: C-X-C Motif Chemokine 13
CYP1A2: Sitokrom P450 1A2
CYP3A4: Sitokrom P450 3A4
DİP: Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni
DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DNA: Deoksiribo Nükleik Asit
DPAH: Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları
EBV: Epstein-Barr Virüsü
ECM: Extracellular Matrix
EGF: Epidermal Growth Faktör
EKO: Ekokardiyografi
ERS: Avrupa Solunum Derneği
ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ET: Endotelin
FAP: Fibroblast aktivasyon proteininin
FDA: Food and Drug Administration
GAL-3: Galektin 3
GÖRH: Gastroözefageal Reflü Hastalığı
HCV: Hepatit C Virüsü
HHV: Human Herpes Virüsü
IL-1: İnterlökin-1
İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

İİP: İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni

INJOURNEY: Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibros

INPULSIS: Two Phase 3 Trials of Nintedanib in Patients with İdiopathic Pulmonary Fibrosis

İPF: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

JRS: Japon Solunum Derneği

KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri

KDa: Kilodalton

Kg: Kilogram

KL-6: Krebsvon den Lungen-6

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KOP: Kriptojenik Organize Pnömoni

LİP: Lenfositik İnterstisyel Pnömoni

LPS: Lipopolisakkarit

MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein-1

Mg: Miligram

MiRNA: Mikro RNA

MI: Mililitre

Mm: Milimetre

MMP: Matriks Metalloproteinaz

mMRC: Modified Medical Research Council

mPAP: Ortalama Pulmoner Arter Basıncı

mSv: MiliSievert

MSC: mezenkimal kök hücre

MUC5B: Mucin 5B

NIMV: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

NSİP: İdiyopatik Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni

PA: Posterior Anterior

PARN: poly(A)-specific ribonuclease

PH: Pulmoner Hipertansiyon

PO2: Parsiyel Oksijen Basıncı

PPI: Proton Pompa İnhibitörü

PROFİLE: A Prospective Study Of Fibrosis In Lung Endpoints To Discover And Qualify Biomarkers For Use In Clinical Trials

p-SMAD2: Phospho-SMAD2 Polyclonal Antibody

pSTAT3: fosfo-sinyal transdüseri ve transkripsiyon 3 aktivatörü

RA: Romatoid Artrit

RB-İAH: Respiratuvar Bronşiolit ilişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı

RF: Romatoid Faktör

RNA: Ribonükleik Asid

SaO2: Arteriyel Oksijen Satürasyonu

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

SP-D: Sürfaktan Protein A2

SP-C: Sürfaktan Protein C

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

Sm: Smith

TD139 (GB0139): tiyo-digalaktosid Gal-3 İnhibitörü

TERC: Telomeraz RNA komponent

TERT: Telomeraz Revers Transkriptaz

TGF- β 1: Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta1

Th: Yardımcı T Hücre

TLR-3: Toll-Like Reseptör 3

TNF – α : Tümör Nekrozis Faktör-Alfa

TOLLIP: Toll-Interacting Protein

TOMORROW: Long Term Treatment of Patients with İdiyopathic Pulmonary Fibrosis with Nintedanib

TTD: Türk Toraks Derneği

UIP: Usual İnterstisyel Pnömoni

USOT: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi

VA: Alveoler Hacim

VATS: Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi

WT: Wild-type

YKL40: Chitinase-3-Like Protein 1

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Fibrojenik Yanıt

Şekil 2: İnterstisyel Akciğer Hastalıkları ve İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler Sınıflaması

Şekil 3: İPF patogenezinin şematik görünümü

Şekil 4: Galektin ailesi. A) Yapılarına göre galektinler; B) Galektinlerin hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri

Şekil 5: İPF tanılı bir olgunun PA akciğer grafisinde her iki akciğerde, bazallerde baskın olmak üzere retiküler değişiklikler

Şekil 6: HRCT'de retiküler değişiklikler şeklinde, periferel subplevral alanlar daha fazla etkilenmiş ve yer yer balpeteği kistleri izlenmektedir

Şekil 7: Plevra altında çok tabakalı yerleşim gösteren balpeteği kistleri

Şekil 8: İPF için tanısall algoritma

Şekil 9: İPF akut alevlenmesinde tanı algoritması

Şekil 10: Hastaların DLCO düzeylerine göre gruplaması

Şekil 11: Gruplara göre Galektin – 3 düzeylerinin dağılımı

TABLolar LİSTESİ

- Tablo 1:** İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni Paternleri
- Tablo 2:** İPF'li hastalarda kısa sağkalım belirleyicileri
- Tablo 3:** İdiyopatik pulmoner fibroziste skorelama sistemleri
- Tablo 4:** Gap skorelama sistemi
- Tablo 5:** Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi görüntüleme paternleri
- Tablo 6:** Histopatolojik UIP patern kriterleri
- Tablo 7:** İPF tanısı için HRCT ve histopatolojik sınıflandırma kombinasyonuna göre değerlendirme
- Tablo 8:** Hasta/kontrol grubu ile cinsiyet arasındaki ilişkilerin incelenmesi
- Tablo 9:** İPF hastalarının demografik özellikleri
- Tablo 10:** Deney/kontrol grubuna göre yaş, galektin-3, 6DYT karşılaştırılması
- Tablo 11:** Deney/kontrol grubuna göre galektin-3 karşılaştırılması
- Tablo 12:** Deney/kontrol grubuna göre galektin-3 box plot tablosu
- Tablo 13:** Hasta grubundakilerin başlangıç–son ölçüm parametrelerin karşılaştırılması
- Tablo 14:** Hasta grubundakilerin galektin–3 düzeyleri ile mMRC, gap skoru, solunum fonksiyon testi, DLCO ve 6DYT arasındaki ilişkilerin incelenmesi
- Tablo 15:** Hasta grubundakilerin kullandıkları ilaçlara göre bazı parametrelerin karşılaştırılması
- Tablo 16:** Hasta grubundakilerin kullandıkları ilaçlara göre bazı parametrelerin karşılaştırılması

GİRİŞ

İnterstisyel Akciğer Hastalıkları (İAH) akciğer dokusunun inflamasyonu ile karakterize edilmiş ve akciğer interstisyumunu diffüz bir biçimde etkisi altına alan, genel olarak yapısal bozulmaya ve fibrozise sebep olduğu bilinen bir grup hastalıkları içerisinde barındırmaktadır. Sözü edilen grup içerisinde 150'den fazla hastalık yer almaktadır. Bu hastalıklardan en fazla karşılaşılanı ise İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) hastalığı olarak bilinmektedir.

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), sebebi belli olmayan, prognozu kötü, ileri fibrozis ile seyreden, kronik ve progresif ve sonuçta ölümcül seyreden bir akciğer hastalığı olarak bilinir. İdiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP) içinde en hayati grubu oluşturmaktadır. İPF'nin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, büyük olasılıkla alveolar epitelin yaşlanmasına neden olan tekrarlayan mikro hasarlar ve sonrasında başlayan anormal yara iyileşme süreci hastalık gelişiminde temel rolü oynar. Tekrar eden alveol hasarının başlamasına sebep olan faktörler ise viral enfeksiyonlar, gastroözofajial reflü, çevresel ve mesleki maruziyetlerdir. Ayrıca hasar gelişiminde önemli etkenlerden biri de genetik yatkınlıktır (1).

İnsidans 100.000'de 0.48-11,7, prevalans 100.000'de 1,5-35 olarak hesaplanmıştır. Türk Toraks Derneği (TTD) Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun gerçekleştirmiş olduğu çalışmada İPF insidansı Türkiye'de 100.000'de 5 şeklinde bulunmuştur. Sağ kalım süresinin tanıdan sonra 3-5 yıl civarında olduğu prognozu oldukça kötü seyreden bu hastalıkta, erken tanı önemli iken, İPF tanısı genel olarak geç

konulmaktadır. Hasta bireylerin çoğu tanı sırasında 50 yaş üzerindedir ve erkeklerde görülme oranı kadınlardan daha fazladır. Tanı anında en fazla karşılaşılan belirti ve bulgular; kuru öksürük, dispne, çomak parmak ve bibaziller inspiratuar rallerdir (2).

İPF de hastalığın gelişme riskinin hesaplanmasında, hastalığın erken teşhisinde, prognoz tayininde ve tedaviye cevabın izlenmesinde biyobelirteçlerin oldukça önemli olduğu bilinmektedir. İdeal biyobelirteç, noninvaziv yöntemler ile rahatça elde edilebilen, geçerli ve güvenilir olmalıdır. İPF’de birden fazla biyobelirteç üzerinde araştırmalar devam ettirilmektedir, fakat hala klinikte primer olarak pratikte kullanılabilir bir biyobelirteç belirlenmemiştir. Bu anlamda galektin-3, sürfaktan A ve D, matriks metalloproteinaz (özellikle MMP-7 ve MMP-1), endotelin-1 ve KL-6 (Krebsvon den lungen-6) antijen yakın gelecekte kullanılacak biyobelirteçler şeklinde nitelendirilir (3).

Galektin -3 çeşitli hücrelerde eksprese edilen ve inflamasyon ve fibrozda merkezi bir rol oynayan B-galaktozid bağlayıcı bir lektindir. Galektin-3 (Gal-3) şu anda enflamatuar yanıtı ve oksidatif stresi harekete geçiren bir molekül olarak tanımlanıp, potansiyel bir enflamatuar marker olarak kabul edilmektedir. Hücre receptör etkileşimlerini, bağışıklık tepkisini, kanser hücresi davranışını, inflamasyonu ve yara izi oluşturma süreçlerini modüle ettiği gösterilmiştir. Biriken kanıtlar, Gal-3 ‘ün çeşitli profibrotik faktörleri aktive ettiğini, fibroblast proliferasyonunu ve transformasyonunu desteklediğini ve kollajen üretimine aracılık ettiğini gösterir. Daha önce karaciğer, böbrek ve kalp hastalığı dâhil olmak üzere birçok organ fibrozunda b- galaktozidin rolü olduğu belirlenmiştir (3).

İPF tedavisinde kullanım için şu anda FDA onaylı iki antifibrotik tedavi vardır. Pirfenidone transforme edici büyüme etkeni beta (TGF-b) nın stimüle ettiği kollajen sentezini inhibe etmektedir. Ekstrasellüler matriksi azaltmakta ve in vitro fibroblast proliferasyonunu bloke etmektedir, nintedanib ise trombosit kaynaklı büyüme faktörünü (PDGF) , fibroblast büyüme faktörünü (FGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) bloke ettiği düşünülen üçlü bir anjiyokinaz inhibitörüdür. Ancak her iki ilaç da orta derecede etkinliğe sahiptir. Ve bu hastaların % 20-30'u sık yan etkiler (örn. İshal ve artmış aminotransferaz seviyeleri) nedeni ile ya tedaviyi bırakmakta ya da doz sınırlanmaktadır. İPF için güvenli ve etkili tedaviler acilen gerekli olduğundan dolayı Gal-3 inhibitörü TD139’unda dâhil olduğu birçok yeni tedavi seçenekleri şu anda

araştırılmaktadır. Özellikle son çalışmalarda İPF hastalarında nintedanib ile kombine inhale galektin-3 inhibitörünün etkisi faz 2 çalışma safhasında değerlendirilmektedir (4).

Altta yatan biyolojik yolları aydınlatmak ve hastalığın erken evrelerinde bile gal-3'ün pulmoner fibroz için potansiyel bir terapötik hedef teşkil edip edemeyeceğini daha fazla incelemek için galektin-3 ve akciğer fibrozisi arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmış. Özellikle interstisyel akciğer hastalıklarında serumda, bronkoalveolar lavajda ve biopsi materyallerinde galektin-3 düzeyleri ilişkisine bakılmış ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Yaptığımız literatür araştırmasında yeni tanı almış henüz tedavi başlanmamış İPF hastalarında, nintedanid veya pirfenidon tedavisi alan IPF hastalarında karşılaştırmalı olarak serumda galektin-3 düzeyinin değerlendirildiği çalışmaya rastlamadık. Biz de çalışmamızda 3 grup idiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında galektin-3 düzeylerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmayı, aynı zamanda hastalık aktivitesiyle galektin-3 düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

FİBROZİS

Fibrozis, çeşitli dokuların aşırı büyümesi, sertleşmesi ve/veya skarlaşması olarak tanımlanır ve kollajen de dâhil olmak üzere hücre dışı matriks bileşenlerinin aşırı birikimi olarak görülür. Fibrozis, kalıcı enfeksiyonlar, otoimmün reaksiyonlar, alerjik yanıtlar, kimyasal maruziyetler, radyasyon ve doku hasarı gibi çeşitli uyaranların neden olduğu kronik enflamatuar reaksiyonların sonucudur (5).

Onarım süreci tipik olarak iki ayrı aşamadan oluşur: yaralı hücrelerin aynı tipteki hücrelerle değiştirildiği ve kalıcı bir hasar kanıtı bırakmayan rejeneratif bir faz ve bağ dokularının normal parankimal dokunun yerini aldığı fibroplazi veya fibroz olarak bilinen bir faz. Başlangıçta yara iyileşmesi için yararlı olmasına rağmen, onarım süreci uygun şekilde kontrol edilmediğinde patojenik hale gelir ve normal dokunun yerini kalıcı skar dokusu alır bunun sonucu olarakta hücrelerde fonksiyon kaybı ve daha da ilerler ise organ yetmezliğine neden olur (6)(Şekil 1).



Şekil 1. Fibrojenik Yanıt

Fibrozis mekanizması farklı hücre tiplerini içeren karmaşık aktiviteler ile alakalıdır. Sözü edilen hücre gruplarına makrofajlar ve T hücreleri benzeri inflamatuvari miyeloid, epitelial, fibrojenik efektör ve endotelial hücreler, ECM bileşenleri (fibrinojen, laminin), anjiyogenik sitokinler ve bağışıklık ile alakalı sitokinlerin fibrozis ile alakalı bulunduğunu ortaya koymaktadır (5).

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

TGF β , ECM'nin en yoğun çalışılan düzenleyicisi olmuştur ve fibrotik hastalıklarda fibroz gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Memelilerde TGF β 'nin üç izotipi vardır, TGF β 1, -2 ve -3, hepsi benzer biyolojik aktivite sergiler. Her ne kadar çeşitli hücre tipleri TGF β 'ya yanıt verse de, doku fibrozu öncelikle TGF β 1 izoformuna atfedilir.

Makrofaj kaynaklı TGF β 1'in, epitelyal mezenkimal geçiş yoluyla kollajen üreten miyofibroblastlara farklılaşan epitel hücreleri de dâhil olmak üzere yerleşik mezenkimal hücreleri doğrudan aktive ederek fibrozu teşvik ettiği düşünülmektedir.

Ek olarak, fibroblastlar Toll like reseptörler (TLR'ler) de dâhil olmak üzere çeşitli reseptörler ile etkileşimde olduğundan Toll ligandları fibroblastları doğrudan aktive edebilir ve kollajen üreten miyofibroblastlara farklılaşmalarını teşvik edebilir. Bu

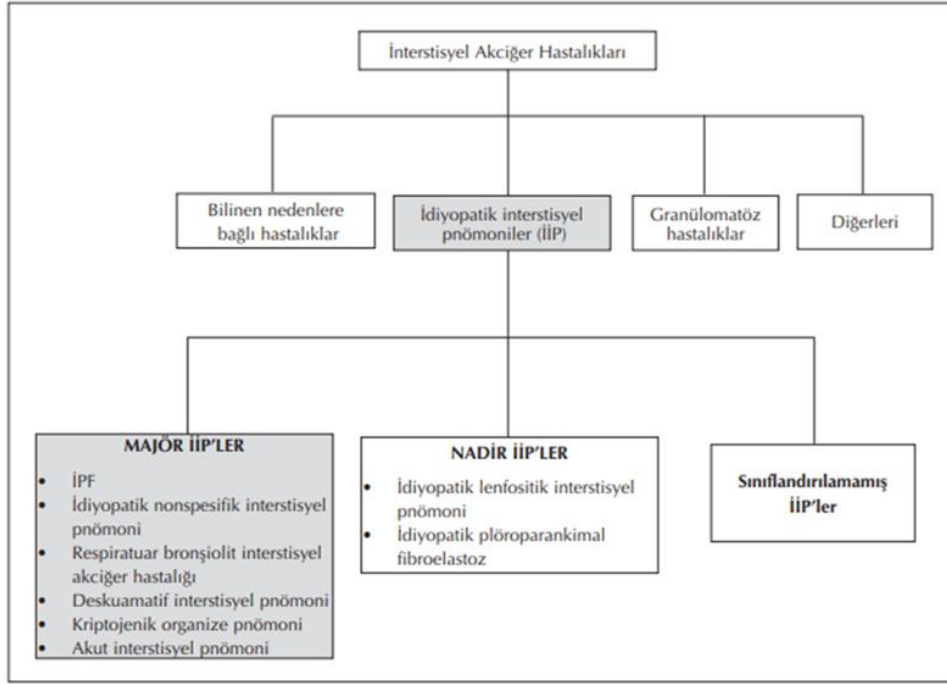
nedenle, TLR sinyallemesini inhibe etmek, fibrotik hastalığın tedavisinde yeni bir yaklaşımı temsil edebilir (7).

DİFFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARI

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları, pulmoner interstisyumun inflamasyonu ve fibrozisi ile seyreden heterojen bir hastalık grubudur. Toplu olarak interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) olarak adlandırılırlar, ancak bu terim alveoler boşluğu da etkileyen bozuklukları içerdiği için yanlış bir isimdir. Bu varlıkların çoğunun nedeni bilinmemektedir ve patogenezi hakkında çok az şey anlaşılmıştır. Bununla birlikte, İAH'ların sınıflandırılması, prognozu ve tedavisi, hastalık süreci hakkındaki anlayışımız geliştikçe gelişmeye devam etmektedir.

Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları yüze yakın histolojik bulgular içeren önemli morbidite ve mortalite nedeni bir hastalıktır. Benzer klinik, radyolojik, fizyolojik ve patolojik ortak özelliklerin birlikte sınıflandırıldığı, alveolleri, pulmoner interstisyumu ve küçük hava yollarını etkisi altına alan bir hastalık grubudur. İnterstisyum, alveoler epitelyal ve kapiller endotel hücreleri ayıran alveoler duvarın bulunduğu bölgedir. İAH'da alveollerde bulunan epitel hücreler ve bazal membranlar pulmoner kapillerlerinin endotel hücrelerinin içerisinde yer alan bağ dokusu ve fibroblastlardan zengin akciğer parankimi etkilenmektedir (8). Etkilenen akciğer alanında inflamasyon bazen geçici farklılıklara sebep olabiliyorken bazen ise fibrozis, traksiyon bronşektazileri benzeri kalıcı farklılıklar görülebilmektedir.

Klinik, radyolojik ve patolojik ölçütlerinin bir bulunması ile İAH teşhisi koyulmaktadır. İAH grubun içerisinde primer karşılaşılan hastalık türleri idiyopatik pulmoner fibroz, sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi (HP), bağ dokusu hastalığı ile alakalı İAH, ilaç ile indüklenmiş olan İAH ve pnömokonyozistir. İAH, ATS ve ERS tarafından 2022 yılında son defa revize edilmiştir. Gerçekleştirilen sınıflamada İAH dört ana başlık altında incelenmektedir (9,10). Şekil 2'de sınıflandırmalar ve alt başlıkları verilmiştir:



Şekil 2. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları ve İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler Sınıflaması

İDİYOPATİK İNTERSTİSYEL PNÖMONİLER (İİP)

İdiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP) etiyojisi bilinmeyen heterojen interstisyel akciğer hastalıklarından oluşur. İİP'ler klinik, radyolojik ve patolojik özelliklerine göre çeşitli hastalık tiplerini oluşturmaktadır. İİP'lerin kesin sınıflandırılması, tedavinin seçilmesi ve prognoz tahmin edilmesi için gereklidir; ancak klinik pratikte bu basit değildir. İlk olarak, tek bir noktada teşhis bazen zordur, ancak bu hastalık davranışını izleyerek sağlanabilir.

Örneğin, HRCT'de balpeteği olmayan İİP'li bazı hastalarda birkaç yıl içinde hastalık progrese olur ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (HRCT) balpeteği görüntüsü oluşarak bir usual interstisyel pnömoni (UIP) paterni geliştirerek İPF tanısı alır. Ek olarak, İPF dışında ilerlemiş İİP'leri olan hastalarda da bazen İPF'yi taklit eden radyolojik ve patolojik balpeteği gelişir.

İİP farklı klinik, histolojik ve radyolojik semptomları içerisinde bulunduran 8 hastalık içermektedir (Şekil 2.).

Genellikle sözü edilen hastalıklar arası ayırım zor olduğundan histolojik özellikler ile birlikte yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı görüntüleme (HRCT) de hastalığa özgü bulguların tanımlanması hastalığı sınıflandırmada büyük önem arz etmektedir (Tablo 1.)(11).

Tablo 1. İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni Paternleri

Histolojik Paternler	Klinik-Radyolojik-Patolojik Tanı
Usual interstisyel pnömoni	İdiyopatik pulmoner fibrozis/kriptojenik fibrozan alveolit
Nonspesifik interstisyel pnömoni	Nonspesifik interstisyel pnömoni
Organize pnömoni	Kriptojenik organize pnömoni
Diffüz alveoler hasar	Akut interstisyel pnömoni
Respiratuar bronşiyolit	Respiratuar bronşiyolit interstisyel akciğer hastalığı
Deskuamatif interstisyel pnömoni	Deskuamatif interstisyel pnömoni
Lenfositik interstisyel pnömoni	Lenfositik interstisyel pnömoni

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis, İİP'lerin %47-60'ını oluşturan en çok karşılaşılan tipidir ve akciğer parankiminde fibrotik dokunun anormal birikimi ile karakterize, belirgin morbidite ve kötü prognoz ile ilişkili kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Kökeni tam olarak bilinmemekte ve ağırlıklı olarak 60 ila 75 yaşları arasındaki bireyleri etkilemektedir. Tanıdan sonra medyan ölüm oranı 3-5 yıldır ve bu da birçok kansere göre çok daha fazla yıkıcıdır (12,13). En sık erkeklerde ve sigara içenlerde görülür. Radyolojide ya da cerrahi akciğer biyopsisinde usual interstisyel pnömoni (UIP) paterni ile karakterizedir (13).

Pirfenidon ve nintedanib son zamanlarda akciğer fonksiyonlarındaki düzelmede etkili olan İİP tedavileri olarak onaylanmış olsa da, ikisi de hastalık için iyileştirici

değildir ve kritik vakalarda etkisi en büyük yöntem olarak akciğer transplantasyonu gerçekleştirilmektedir. Yüksek ölüm oranına sahip olmasından dolayı da gelişmiş bir ilaç veya tedavi için karşılanmamış bir tıbbi ihtiyaç vardır (14).

İPF Epidemiyolojisi

İPF, fibrotik İAH'ların en yaygın olanıdır ve tüm İAH vakalarının % 17 ila % 86'sını oluşturur. Spesifik tanı kriterleri, gelişen ve kullanılan İPF tanı kodlarının olmaması ve heterojen epidemiyolojik çalışma tasarımları nedeniyle İPF'nin gerçek insidansı ve prevalansı bilinmemektedir. İPF epidemiyolojisini değerlendirmek için en yaygın yöntem ise önceden var olan veritabanlarını kullanmaktır. Her veritabanı potansiyel önyargılar taşır ve bu yöntemlerden elde edilen veriler ile genel popülasyonu tahmin ederken dikkatli olunmalıdır (15).

Ülkemizde DPAH insidansını gösteren 19 il ve 31 merkezli prospektif bir çalışma içerisinde 2245 DPAH teşhisi alan güncel vaka bildirilmiştir ve ülkemizde DPAH insidansı 25.8/100.000 şeklinde bulunmuştur. Bu vakaların %23,8'i (535) nedeni bilinen parankim hastalıkları, %39,4'ü (884) granülomatöz hastalıklar, %23,7'si (532) idiyopatik interstisyel pnömoni, %4,4'ü (99) diğer parankim hastalıkları olarak bildirilmiştir.

Dağılımlara göre sarkoidoz %37 oran ile en sık görülen hastalık iken, vakaların 39'unu (%19) İPF hastaları oluşturmaktadır (2).

İPF prevalansı yaşla birlikte dramatik bir şekilde artmaktadır; Hastaların genellikle 40-70 yaş arasında seyrettiği bilinmektedir. Ayrıca çalışmalar İPF'nin bütün dünyada erkelerde kadın bireylere oran ile daha fazla görüldüğünü göstermektedir (16,17).

Kuzey Amerika ve Avrupa'da İPF insidansı her yıl yaklaşık 3-9/100.000, Güney Amerika ve Doğu Asya'nınki ise her yıl yaklaşık 4/100.000 kişidir. Bildirilen çalışmalarda, Amerika Birleşik Devletleri'nde, İPF prevalansı 10-60 vaka/100.000 kişidir. 2011 yılındaki bir çalışmada 65 yaş üzeri yetişkinlerde İPF insidansı 494 vaka/100.000 kişi olarak bildirilmiş ve bu oranlarında 10 yıl önce kaydedilenin iki katı olduğu saptanmıştır. İPF'ye bağlı hastanede yatış oranlarında ve mortalitede artış bu hastalıktan kaynaklanan yükün her geçen gün daha da arttığını göstermektedir.

Hastalığın prognozu kötü ve 5 yıllık sağkalımı birçok kanserinkine benzer oranlardadır (18).

Etyolojisi ve Risk Faktörleri

İPF kökeni belli olmayan bir hastalık olup tanısı bir dışlama tanısıdır. Etiyolojisi tam olarak bilinmese de hastalık gelişiminde öngörülen bazı risk faktörleri bulunmaktadır.

Çevresel Faktörler

Birçok epidemiyolojik çalışmada, çevresel maruziyetlerin İPF'nin patogenezinde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. İPF ile tarım ve çiftçilik, hayvancılık, odun tozu ve taş, kum ve silika arasında da önemli korelasyonlar kurulmuştur (19.20.21). Belirtilenlerin yanı sıra hava kirliliğinin de İPF hastalığını etkisi altına aldığı öne sürülmektedir.

Doz-yanıt etkisine dair deliller sınırlı olsada, sonuçlar sigara içimi ve metal tozunu ailesel pulmoner fibroz formu için bile güçlü bir risk faktörü olarak tanımlamışlardır. Sigarayı bıraktıktan sonra bile, dumanı hasara yol açarak risk faktörü olmaya devam etmektedir. Ayrıca, sigara öyküsü mevcut İPF hastaları, hiç içmeyenlere göre daha kötü bir sağkalıma sahiptir (22,23).

İPF'nin patogenezinde mikrobiyal ajanlar (viral, fungal ve bakteriyel) potansiyel rol oynamaktadır. İnterstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda, sağlıklı akciğerlerle karşılaştırıldığında, bakteriyel topluluk bileşiminde bir dengesizlik gözlenmiştir. Epstein-Bar-virüsü, sitomegalovirüs, hepatit C virüsü ve insan herpes virüsü-8 gibi viral enfeksiyonlar sıklıkla İPF hastalarının akciğerlerinde saptandı ve bu nedenle risk faktörleri olarak kabul edildi. Ancak bu virüslerin hastalık gelişiminde katkısına dair henüz net bir sonuç bulunamadı (24-26).

İPF'de en önemli risk faktörlerinden birisi de gastroözefageal reflü (GÖR)'dür. Literatüre göre hastaların %47'sinde klasik GÖR semptomları bildirilmiştir ve reflü şiddetiyle hastalık prognozu arasında bir ilişki oluşturulamamıştır. Bu durum ile birlikte GÖR'nün İPF akut alevlenmelerini çoğaltabileceği öne sürülmektedir (27).

Genetik Faktörler

Gerek ailesel gerekse sporadik İPF gelişimi esnasında genetik faktörler hayati rol oynamaktadır (28). Familial İPF, nadir görülen genetik varyantların tanımlandığı, penetransı değişken olan otozomal dominant geçişli genetik bir hastalıktır ve tüm İPF olgularının %2-20'sini oluşturur. Ve bu bireylerde hastalık daha genç yaşta meydana gelmektedir ve otozomal dominant geçişli olduğu düşünülmektedir (29). Bu genetik varyasyonlar, telomer uzunluğunun (telomeraz ters transkriptaz-TERT, telomeraz RNA bileşeni-TERC, poli (A) -spesifik ribonükleaz-PARN ve telomer uzaması helikaz-RTEL regülatörü) ve epitel bariyerin fonksiyonlarının korunmasını içerir (30,31). Aynı konsantrasyonda fibrojenik moleküller ve organik antijenler ile karşı karşıya kalan bireylerin sadece bir bölümünde pulmoner fibrozis gelişmesi ve bazı genetik hastalıklarla İPF birlikteliği, değişik ortamlarda gelişen tek yumurta ikizlerinde pulmoner fibrozis gelişmesi ve familial İPF hastalarının varlığı İPF'nin genetik geçişli bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir (32).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), müsin 5B'nin (MUC5B) promotör bölgesindeki bir SNP'nin (rs35705950) İPF riskini büyük ölçüde artırdığını bulmuştur. MUC5B, hava yolu mukus üretimine katkıda bulunur ve akciğerlerin doğuştan gelen bağışıklığında önemli bir rol oynar. MUC5B'nin aşırı ekspresyonu, bozulmuş mukosilyer klirens (MCC) ve fibrozun derecesi ve süresi ile ilgilidir. Rs35705950 minör alel mutasyonu, küçük hava yolu epitel hücrelerinde müsin 5B'nin aşırı ekspresyonuna yol açabilir ve DNA metilasyonu, MUC5B'nin genetik duyarlılığı ile yakından ilişkilidir. Ek olarak, bir çalışma, İPF'de pozitif geri besleme bistabil ERN2-XBP1S yolunun yukarı regüle edilmiş MUC5B mRNA'larını ve daha da düzenlenmiş mukus sekresyonunu tanımladı ve rs35705950 varyantı ile katlanmamış bir protein yanıtı (UPR) bağımlı mekanizma sağladı (28.33.34).

Toll-interacting proteindeki (TOLLIP) mutasyonlar (dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) yolunun bir inhibitörü ve Toll benzeri reseptör aracılı doğuştan gelen immün yanıtların anahtar düzenleyicisi) TLR mRNA'nın ekspresyonunun azalması ve akciğer enfeksiyonlarına duyarlılığın artması ile ilişkilidir (5-7).

miRNA analizlerinde, İPF akciğerlerinde miR-21 ve miR-199a-5p ekspresyonunun arttığını, miR-31, let-7 ve miR-200 ekspresyonunun azaldığını göstermiştir. Bunlar arasında, miR-21, Smad7'yi inhibe ederek epitelyal-mezenkimal

geçışı indükleyebilir ve TGF- β indüklenen fibrozu teşvik edebilir, Let7 HMGA2'yi hedefleyerek fibrotik sürece katılabilir. MiR-200 ailesi, alveolar epitel tip I hücrelerine (AT1) transdiferansiye yeteneğini geri kazanmak için AT2'leri teşvik eder. MiR-145'in varlığı, fibrozu indüklemek için TGF- β aktive edebilir ve ayrıca fibroblastın miyofibroblast farklılaşmasına bir işareti olan α -düz kas aktininin (α -SMA) ekspresyonunu indükleyebilir. İPF ve miRNA arasında var olan ilişkiyi araştırmış olan farklı bir çalışma içerisinde 47 miRNA'nın serumdaki seviyelerinin İPF hastalarında farklı düzeylerde olduğu gözlemlenmiş, 21 miRNA'nın yükselmişken 26 miRNA'nın azaldığı bildirilmiştir. Bu miRNA'lar incelenmiş sonucunda miR21, miR199a-5p ve miR200c'nin serumda arttığı miR31, let7a, and let7d'nin ise azaldığı görülmüştür (35).

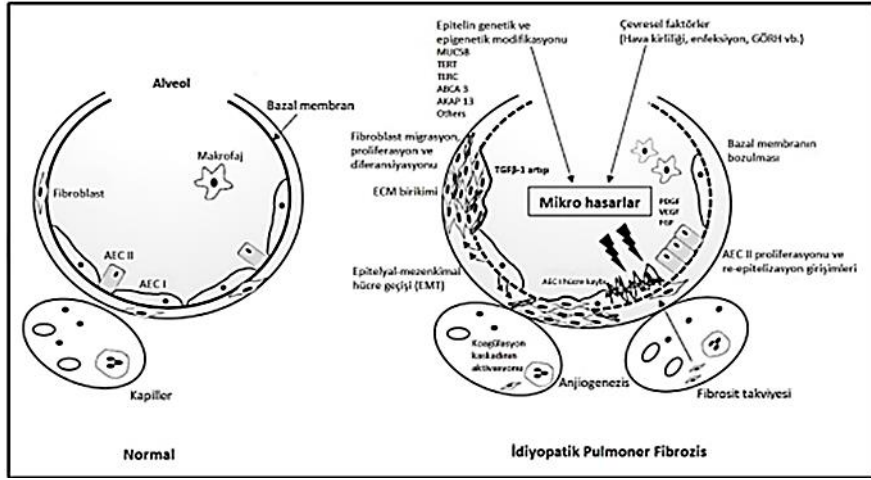
Patogenez

İPF patogenezini net bir şekilde bilinmemekle birlikte yakın zamana kadar patogenezde fibrotik yanıt öncesi kronik alveolit evresinin olduğu kabul edilirdi. Ancak yapılan hayvan deneylerinde inflamasyon olmadan fibrozis geliştiği görülmüş, hastalığın erken ve geç evresinde saptanan alveolit antiinflamatuvar tedaviye yanıt vermemesi de inflamasyonun patogenezde çok önemli bir rolü olmadığını göstermiştir (36).

Mevcut paradigma ise İPF gelişiminde hem genetik hem çevresel faktörlerin ilişkili olduğu ve alveoler epitel hücrelerinde sürekli veya tekrarlayan mikro hasarlanmalar sonrasında fibroblastların aktivasyonundan ve miyofibroblast farklılaşmasından kaynaklandığını ileri sürmektedir. Kalıcı miyofibroblastlar, hücre dışı matriksin (ECM) aşırı birikmesine ve anormal akciğer onarımına neden olur, sonuç olarak dokuda skar oluşumuna, alveoler çatının bozulmasına ve akciğer fonksiyonunun geri dönüşümsüz kaybına yol açar.

Günümüzde İPF yönetimi hala semptomları düzeltmeyi ve akciğer fonksiyonlarını korumayı hedeflemektedir. İPF'nin patogenezinin daha iyi bir şekilde bilinmesi, İPF'ye karşı çok daha fazla etkili ve daha güvenli tedavilerin geliştirilmesine fayda sağlayacaktır.

İPF patogenezini Şekil 3'te anlatılmıştır (36).



Şekil 3. İPF patogenezinin şematik görünümü

İPF'de, aktif fibroblastlar tarafından salgılanan pro-fibrotik mediatörler, ECM ve miyofibroblast farklılaşması üzerinde rol alır. TGF- β , fibroblastın miyofibroblastlara dönüşmesini sağlayan birincil faktör olarak kabul edilir. Miyofibroblastlar, fibroblastlardan daha fazla ECM salgılar ve akciğerde kollajen üreten ana hücreler olup kontraktıl protein α -SMA ve fibroblast aktivasyon proteininin (FAP) ekspresyonunu sağlarlar. FAP, kollajen remodeling için gerekli olan membran proteinidir. FAP, sağlıklı hücrelerde az miktarda salgılandığından fibroza neden olan fibroblastlara spesifik olarak hedeflenen ilaçlar için moleküler bir belirteç olarak kullanılabilir. Normal yara iyileşmesinde çok fazla istenmeyen fibroblastlar apoptotik yolu aktive ederek elimine edilir. Fibroblastların eliminasyonu, aşırı matriks birikimini ve fibrozisi sınırlar. İPF'de ise miyofibroblastların FAS ligandına bağlı apoptoza direndiği ve kollajen üzerinde daha güçlü proliferasyon yeteneğine sahip olduğu görülmüştür (38). Ek olarak, miyofibroblast kontraksiyonunun geri dönüşsüz olması kollajen fibrillerinin mekânsal yapısal yeniden düzenlenmesini tetiklemeye, mekanik streslerini artırmaya ve ECM'in sertleşmesine neden olur. Oluşan bu yapı ve yeni sentezlenmiş kollajenin kümelenmesi ile ortaya çıkan topluluğa 'fibroblastik odak' adı verilmektedir. İlerleyici ECM birikimi ve tekrardan oluşmuş alveollerin kollabe olması ile küçük fibrozis alanları oluşmakta ve parankim yapısı bozulmaktadır. Fibrozis bölgelerinin komşusu olan akciğer parankiminin çekilmesi ile hastalıkların karakteristik bulgusu olarak bilinen bozukluklar ortaya çıkar. Oluşan bal peteği alanlarında yenilenme ve onarım kabiliyeti bulunmamaktadır (37-43).

Prognoz, Mortalite ve Mortalite belirleyicileri

İPF, ortalama yaşam beklentisi yaklaşık 3 yıl olan kronik ilerleyici bir akciğer hastalığıdır. İPF'deki en sık ölüm nedeni İPF'ye bağlı solunum yetmezliğine bağlıdır. Bu hastalığın doğal seyri çok çeşitlidir ve bireysel olarak hastalık seyrini tahmin etmek zordur. İPF ile klinik olarak aynı bulguları taşıyan ancak patolojik ve prognoz olarak tamamen farklı seyreden çok sayıda fibrotik akciğer hastalığı da vardır. Bu nedenle İPF tanısı klinik, radyolojik ve histolojik bulguları göz önünde bulundurularak multidisipliner olarak teşhis edilmelidir (44,45). Kesin tanı konulduktan sonra bile hastalar arasında seyrinde bireysel değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle klinisyenin hastalardaki bireysel prognozu tahmin etmeleri çok zordur. Erken tanının çok önemli olduğu bu hastalıkta, hastaların %40'ı yıllarca hatalı tanımlarla takip edilmektedir (1,46). Radyolojik fibroz bulgularının başladığı ancak klinik semptomların gelişmediği dönem olan subklinik dönem içerisinde başlamakta olan hastalık gizli bir biçimde ilerlemekte ve fibrotik farklılıklar çoğaldığında hastalarda kuru, inatçı öksürük ve efor dispnesi benzeri belirtiler görülmeye başlamaktadır. İPF'de prognoz tahmini için çok çalışma yapılmıştır. Başlangıçtaki ölçüm tek başına ilerleme riskini öngörmek için yetersiz olduğundan, solunum fonksiyonu, egzersiz testi ve göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) dâhil olmak üzere İPF'deki önemli klinik değişkenlerdeki değişikliğin derecesi prognoz tayininde göz önünde bulundurulmuştur (47). Prognozun kötüye gittiğini öngören güçlü kısa sağ kalım belirleyicilerinden bazıları şu şekilde sıralanmıştır:

- Altı aylık takiplerde zorlu vital kapasite (FVC)'de \geq %10 ya da karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)'nde \geq %15 düşüş izlenmesi,
- Kan gazında kötüleşme olması ve arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂) < %88 seyretmesi,
- Altı dakika yürüme testinde (6DYT) yürüyüş uzaklığının < 250 metre (m) olması ya da altı ay içerisinde > 50 m azalma olması,
- Nefes darlığı ve öksürük semptomlarında progresyon
- Pulmoner hipertansiyon (PH) izlenmesi
- Hastaneye yatış gerektiren ek patolojilerin görülmesi (dispne varlığı, pnömotoraks, akut alevlenme vs.) (48-50).

İPF de mortalite belirleyicilerini saptamak için birden fazla araştırma gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen araştırmalarda solunum hastalıkları ile alakalı kayıpların %7'sinin İPF kaynaklı olduğu görülmüş, mortalite ölçeğinin karaciğer, mesane ve intrakraniyal malignitelere benzer oranda izlenmiştir (51). İPF tanısı alan hastalarda iskemik kalp hastalıkları, kalp yetmezliği, bronkojenik karsinom benzeri komorbiditeler en sık mortalite nedeni olarak saptanmıştır (52).

Kısa sağkalım belirleyicileri arasında erkek cinsiyet, ileri yaş (>50 yaş), sigara maruziyeti, düşük beden kitle indeksi (<25 kg/m²) ve şiddetli dispne varlığı, solunum fonksiyon testlerindeki düşüklük, yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde fibrozis semptomlarının bulunması ve histolojik inceleme içerisinde fibroblast odaklarının sayılarında yükseliş gösterilmektedir (Tablo 2.)(1,45,49). Pulmoner hipertansiyon da İPF hastalarında yüksek morbidite nedeni olarak görülmektedir (53).

Tablo 2. İPF'li hastalarda kısa sağ kalım belirleyicileri

Klinik	Morfolojik	Fizyolojik
Demografik özellikler • İleri yaş (> 50 yaş) • Erkek cinsiyet	HRCT • Fibrotik bulguların geniş ölçekte olması	Solunum fonksiyon testi • Düşük FVC (özellikle < %50) • Düşük DLCO (özellikle < %35) • FVC'de 6-12 ayda %10 veya daha fazla düşüş • DLCO'da 6-12 ayda %15 veya fazla düşüş • Komposit fizyolojik indeks (FEV1 , FVC ve DLCO'yu içeren karma skorlama sistemi)
Semptomlar • Nefes darlığının şiddeti • Öksürük	Cerrahi akciğer biyopsisi • Fibroblastik odakların yaygınlığı	Altı dakika yürüme testi • Kısa yürüme mesafesi (özellikle < 250 m) • Yürüme mesafesinde altı ayda 50 m veya fazla azalma • Desatüre olma (SpO ₂ < %90)
Fizik Muayene • Düşük beden kitle indeksi (< 25 kg/m ²)		
Komorbiditeler • Akciğer kanseri • Kardiyak hastalık • Pulmoner hipertansiyon		
Akut solunumsal kötüleşme • Akut alevlenme • Solunumsal nedenlerle hastane yatışı		

İPF’de Derecelendirme Sistemleri

Yıllardır İPF de derecelendirme sistemi üzerine birçok çalışma yapılmış olsa da bütün dünyada kabul görmüş ve validasyonu net bir şekilde sağlanmış rutin bir İPF derecelendirme sistemi bulunmamaktadır (Tablo 3.) (54).

Hastaların klinik, patolojik ve fizyolojik verileri ile elde edilen skora tekniği hastalıkların prognoz tayininde, tedavi yaklaşımlarında, hastalığın sağ kalımı hakkında yardımcı olabilmektedir.

Tablo 3. İdiyopatik pulmoner fibroziste

SKORLAMA SİSTEMİ	DEĞİŞKENLER	TAHMİNİ DEĞER	AVANTAJ	DEZAVANTAJ
COMPOSITE PHYSIOLOGICAL INDEX (CPI)	Tah. % DLCO Tah. % FVC Tah. % FEV1 Morfolojik kapsamla korelasyon: CPI= 91.0 - (0.65xDLCO) - (0.53xFVC) + (0.34xFEV1)	Mortalitenin tahmininde özgün fonksiyonel değişkenlerden daha kesindir	Amfizemin çelişen etkilerinin doğrulanması	Retrospektif veriler; DLCO’da değişken ölçütü; henüz tekrarlanamamıştır
DU BOIS VE ARK. MODELİ	Yaş (0-8 puan) 24-hafta respiratuvar hospitalizasyon öyküsü (0 veya 14 puan) Tah % FVC (0-18 puan) FVC’de 24-hafta değişim (0-21 puan)	1 yıllık mortalite riski Total Skor Örnekleri: • 0–4 puan: <%2 • 22–29 puan: 10–20 • 38–40 puan: %40–50 • >50 puan: >%80	Longitudinal değişkenlerin kolay ve güvenilir bir şekilde değerlendirilmesi	Kohortlarda sadece temelde hafiften ortaya fizyolojik bozukluklar ile ve şiddetli amfizemin dışlanması ile değerlendirilir
GENDER-AGE PHYSIOLOGY (GAP) MODELİ	Cinsiyet (0-1) Yaş (0-2) Tah. % FVC (0-2 puan) Tah. % DLCO (0-3 puan)	1, 2, 3. Yıllarda kümülatif mortalite 1-yıllık mortalite riski örnekleri: Stage I (0–3 puan): %6 Stage II (4–5 puan): %16 Stage III (6–8 puan): %39	Eklenti aracı olarak daha kesin risk değerlendirmesi için GAP hesaplayıcı harici olarak valide edildi	Retrospektif veriler; Olası yanlılık yönlendirmesi (akademik merkezler); Riski olduğundan fazla gösterme eğilimi

Skorlama tekniklerinden biri olan CRP (Clinic-Radiologic-Physiologic) skorlama tekniğinde nefes darlığı, göğüs radyografisi, solunum fonksiyon testi, akciğer kapasitesi, difüzyon kapasitesi, istirahatteki alveolar-arteriyel PO₂ (Oksijenin parsiyel basıncı) ve eforla O₂ satürasyonu benzeri veriler kullanılmakta olup klinik prognozun tayininde yardımcıdır. Ayrıca CRP skorlaması fibrozis, granülasyon/bağ doku birikimi hakkında da bilgi verir (55,56).

Bir diğer skorlama sistemi ise 2003 yılında açıklanmış olup CPI skorlama sistemidir. Bu skorlama sisteminde İPF'li hastaların klinik ve radyolojik bulguları kullanılarak hastalığın mortalitesi tahmin edilmektedir (57,58). 2012 yılında ise basit ama önemli bir prognostik model olarak, çok boyutlu GAP (Gender-Age-Physiology) indeks sistemi öne sürülmüştür.

Zorlu vital kapasite (FVC) ve akciğerlerin karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) dâhil olmak üzere bireysel fizyolojik değişkenlerin başlangıca göre değişiklikleri, İPF'li hastalarda mortalitenin öngörücüleri olduğu gösterilmiştir. GAP (cinsiyet, yaş, fizyoloji) indeksi ve evreleme sistemi, mortalite riskini tahmin etmek için hızlı ve basit bir yöntem olarak tasarlanmıştır. GAP indeksi, yaygın olarak ölçülen dört değişkene (cinsiyet, yaş, tahmin edilen FVC %'si, beklenen D_{LCO} %'si) dayanmaktadır ve çoğalmış evreler hastalığın mortalitesinin daha fazla olduğunu gösterir (59) (Tablo 4.).

Tablo 4. Gap Skorlama Sistemi

	PREDİKTÖR	PUAN			
G	Cinsiyet				
	Kadın	0			
	Erkek	1			
A	Yaş				
	≤ 60	0			
	61-65	1			
	> 65	2			
P	Fizyoloji				
	FVC (% predikte edilen)				
	> 75	0			
	50-75	1			
	< 50	2			
	DLCO				
	(% predikte edilen)				
> 55					
	36-55	0			
	≤ 35	1			
	Yapamayan	2			
		3			
	MUHTEME TOTAL PUAN	8			

Evre	I	II	III
Puan	0-3	4-5	6-8
Mortalite			
1-yıl	5.6	16.2	39.2
2-yıl	10.9	29.9	62.1
3-yıl	16.3	42.1	76.8

Klinik

Yakınmalar ve Anamnez

İdiyopatik pulmoner fibroz tanılı hastalarda en tipik semptom, kuru öksürük olsun ya da olmasın efor dispnesidir. Eforla nefes darlığı belirten 50 yaş üzeri hastalarda İPF ayırıcı tanıda kesinlikle düşünülmelidir. Dispne sinsi başlangıçlı ve progresiftir ve çoğu hastada 6 aydan uzun süre mevcuttur (12,15,46). İPF hastalarının klinik semptomlarını ve nefes darlığını objektif olarak değerlendiren modified Medical Research Council (mMRC) dispne ölçeğinin hesaplanması belli zaman aralıkları ile tekrarlanması önerilmektedir. İPF'li hastaların dispne şikâyetinde artış ya da azalış göstermesi genellikle FVC oranlarındaki değişikliklere bağlıdır (48).

Öksürük fazlasıyla sık karşılaşılan ve hasta bireylerin yaşam kalitesini olumsuz bir biçimde etkisi altına alan bir yakınma olarak bilinir. Hastaların hemen hemen yarısında kuru öksürük şikâyeti mevcuttur (15,60). Bununla birlikte, bu ilk semptomlar genellikle yaşlanma, kondisyon eksikliği, pulmoner amfizem veya kardiyovasküler hastalık gibi diğer komorbiditelere bağlanır. Gerçekten de, hastalığa spesifik semptomların olmaması ve diğer patolojilerin bir arada bulunması tanıyı geciktirmekte ve bu da hastaların sağkalımını olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca bu hastalar da viral enfeksiyon, sinüzit ve GÖR gibi öksürük nedeni sayılabilecek ya da semptomları şiddetlendirecek sekonder nedenleri de dışlamalıdır (53,61).

Bazen, hastaların ilk başvurusu günlerce haftalarca devam eden solunum kötüleşmesiyle ve sıklıkla ateş ve grip benzeri semptomların eşlik ettiği akut tablo ile olabilir. Bu dramatik sunumlardan bazıları İPF akut alevlenmelerini temsil etmektedir. Bu akut alevlenmeler, diğer akut interstisyel akciğer hastalığı formlarından dikkatli tanısal ayırım gerektirir (13).

İPF hastalığı akciğer ile sınırlı bir hastalık olduğundan dolayı hastada ateş ve sistemik bulguların varlığında altta yatan muhtemel bir bağ dokusu hastalığı (BDH), kronik hipersensitivite pnömonisi, ilaca bağlı akciğer toksisitesi benzeri İPF dışı İAH araştırılması önerilir. Hastanın öyküsünde kullandığı ilaçlar, sigara, mesleki ve çevresel maruziyeti, aile öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Tüm sistem muayenesi yapılmalıdır. Hasta hemoptizi varlığından bahsediyorsa İPF ye ek olarak akciğer kanseri, pulmoner tromboemboli, pnömoni gibi hastalıkların da ekartasyonu önemlidir

(12.46.62). İlerleyen evrelerde çabuk yorulma şikâyeti ortaya çıkabilmektedir bu nedenle de hastalarda komorbid hastalıklar gözlemlenmektedir (63).

Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayenede oskültasyon bulguları İPF'nin klinik şüphesini gidermede en önemli noktadır. Diğer klinik bulguların henüz oluşmadığı erken dönemde bile her iki akciğer bazallerde duyulan ince ve velkro rallerin erken tanı açısından oldukça önemlidir. UIP ile Velkro ral ilişkisinin anlamlı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (13,64). Türk Toraks Derneği (TTD) UIP Kayıt Çalışması'nda İPF'li hastaların %92,2 sinde velkro raller mevcut iken İPF olmayıp kesin veya olası UIP paterni mevcut hastaların %92,3'ünde velkro raller ile karşılaşmıştır. Bu sebeple hasta bireylerde velkro ral duyulması UIP olasılığını düşündürmeli fakat İPF'e spesifik değildir (1). İPF'e spesifik olmayan ancak hastaların %30-60'ında görülen bir diğer fizik muayene bulgusu ise çomak parmağıdır. Çomak parmak İPF dışı hastalıklarla kıyaslandığında İPF'li hastalarda neredeyse 2 kat fazla görülmektedir (13,62). Bunlar dışında ileri İPF'li hastalarda hipoksemisi ağır ise PHT ve sağ kalp yetmezliği de gelişebilmektedir. Boyun venöz dolgunluk, hepatomegali, batında asit varlığı, pretibial ödem gibi bulgular sağ kalp yetmezliği geliştiğini işaret etmektedir (1,12,62).

Laboratuvar Testleri

Laboratuvar tetkikleri DPAH'nın diğer sebeplerini ekartasyonu dışında yararlı değildir. Hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleriyle beraber bağ dokusu antikorlarından romatoid faktör, antinükleer antikor (ANA) ve anti sitriline protein antikor (anti-CCP) rutin olarak bakılmalıdır (65).

Tedaviye Rehberlik Eden Biyobelirteçler

İPF için gelecekte kişiselleştirilmiş tedavinin ön koşulu, hastalığa rehberlik edebilecek tanısal, terapötik ve prognostik biyobelirteçlerin geliştirilmesi ve bununla birlikte hastalığın patogenezinin anlaşılması ve diğer hastalıklardan ayrımının doğru yapılması ile mümkün olmaktadır.

İPF ile ilgili birkaç potansiyel periferik kan, moleküler ve radyolojik biyobelirteçler tanımlanmış olsada henüz rutinde kullanılabilecek bir biyobelirteç

belirlenmemiştir. Bu neticeler de araştırmacıları sözü edilen kapsamda daha çok çalışmalar yapmaya yönlendirmiştir (66-68).

İdiyopatik Pulmoner Fibroziste Periferik Kan ve Moleküler Biyobelirteçler

Kılavuzlardaki tavsiyelere göre İPF tanısında altın standart tanı yöntemi akciğer biyopsisidir. Ancak akciğer biyopsisinin riskleri göz önünde bulundurulduğunda İPF’de doğru tanı bir zorluk olmaya devam ediyor. Bu nedenle de İPF’yi tanımlamaya ve diğerk ciddi interstisyel akciğer hastalıklarının ayırımında yardımcı olabilecek bir dizi periferik kan biyobelirteci üzerinde çalışılmıştır.

Krebs von den Lungen (KL)-6 (69), kitinaz benzeri protein belirteçler (YKL40) (70,71), epiteliyal veya makrofaj ilişkili proteinlerin seviyelerinin, sürfaktan protein-A ve D (SPA ve SP-D) (72) ve galektin-3’ün İPF’i sağlıklı kontrollerden ayırdığı gösterilmiştir. KL-6 ayrıca İAH’nı diğerk benign akciğer hastalıklarından ayırt edebilir (66). Bir diğerk değerli biyobelirteç olan matriks metalloproteinaz (MMP)7’nin yüksek seviyeleri ise interstisyel akciğer anormallikleri ile ilişkili bulunmuştur . Ayrıca MMP7 ve MMP1, İPF ve hipersensitivite pnömonisi arasında ayırım yapabilir (73).

İPF’de epitel hasarı ve matriksteki bozulma önemlidir. Bunun değerlendirildiği PROFİLE çalışmasında > 100 serum proteini biyobelirteç olarak bakılmış ve çalışmada epidermal büyüme faktörü reseptörü düzeyleri ve clusterin İPF hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük iken, MMP1, MMP7 ve SP-D düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuş (74). Ek olarak, PROFILE alışması onkostatın M ve sitokeratin 19 fragmanının (CYFRA-21-1) İPF hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt edebildiğini göstermiştir (74). KL-6 ve SP-D biyobelirteç olarak Japonya’da İPF için tanısıl yollarda yaygın olarak kullanılmaktadır (75). Fakat günümüzde yukarıda belirtilen serum biyobelirteçlerinin klinik yararlılığı halen tam olarak belli olmadığından tanı amaçlı kullanımı sınırlıdır.

SP-A ve SP-D ise akciğerlerde immün cevapta etkin görev almaktadır. SP-D yüzey geriliminin azaltılmasında, akciğer parankim yapısının korunmasında ve metabolizmasında çok önemli bir rolü vardır. İPF hastalarının serumunda SP-A ve SP-D proteinlerinin düzeyleri sağlıklı bireylere göre yüksek izlenmiş ve bununla kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünölmüştür. Bu sebeple İPF’de diyagnostik ve prognostik biyobelirteç olarak önemlidir (72).

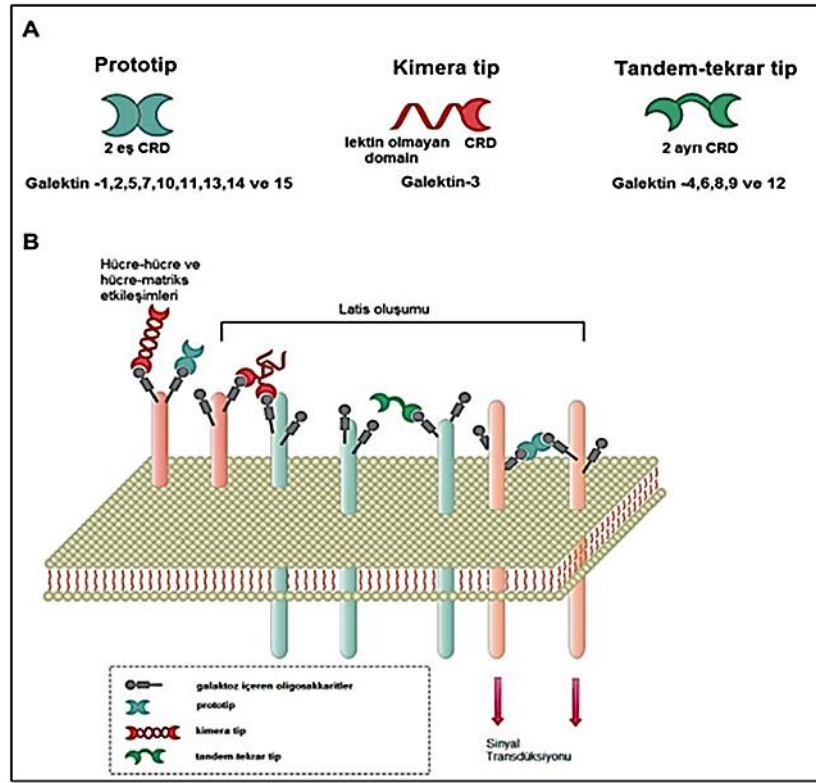
Galektinler

Galektinler, β -galaktozidlere bağlanan, karbonhidrat tanıma alanı içeren bir grup proteindir. Galektine benzer proteinler en primitif canlılardan süngerlerde bile bulunabilmektedir. Galektinler hücre büyümesi farklılaşması adezyon, apoptoz ve malign transformasyonda rol almaktadır. Galektin, hücre içinde karbonhidrat bağımlı olarak, bağımsız olarak ve sentrozom üzerinde etki eden sinyal transdüksiyonuyla ile etkisini gösterir (76).

Galektinler hücre çoğalması, hücre adezyonu, bakteriyel kolonizasyon, apoptoz, onkogenез, kemotaksis, embriyogenez, onkogenез, diferansiyasyon gibi ekstraselüler olaylarda görev almaktadırlar. Galektinlerin hücre içi aksiyonları net değildir ve etkileri karbonhidrat bağlama kapasitelerine bağlıdır. Galektinlerin yapısı ve görevleri netleştikçe inflamasyon, otoimmün hastalıklar, tümör yayılımı, kanserler, alerjik olaylar, diyabet ve hipertansiyonla ilişkili vasküler komplikasyonların tanı ve tedavisinde yeni ajanların keşfedilmesi umulmaktadır (77,78).

Bugüne kadar 15 adet galektin tanımlanmış olup protein yapılarına göre 3 gruba ayrılmaktadır:

- Prototip galektin (Dimerik): Bir adet karbonhidrat tanıma alanı içerir. (galektin 1.2.5.7.10.11.13.14.15)
- Peşpeşe tandem galektinler (biCRD): İki adet karbonhidrat tanıma alanı içerir. (galektin-4.6.8.9.12). Galektin-4, sitozolik bir protein olarak üretilir. Galektin-8, 35 kDa büyüklüğünde bir polipeptid olup sıçan karaciğeri ve insan prostat kanserinden üretilmiştir. Galektin-9, tümör mikro ortamında hem tümör hücreleri hem de onlarla savaşan immün sistem hücrelerinde üretilmekte olup proliferasyon, migrasyon gibi olaylarda görev almaktadır. Üç boyutlu yapısı diğer galektinlerden farklıdır.
- Kimera tip galektinler (Galektin 3): 16 kDa büyüklükte olup karbonhidrat tanıma alanına bağlı geniş bir N-terminal içerir. Galektin-3, normal dokulardan neoplastik dokulara kadar geniş bir yelpazedeki hücrelerden salınan hücre çoğalması ve regülasyonu, apoptoz, adezyon, tümörögenesis, invazyon, fibroz, angiogenез ve metastazda rolü olduğu bilinen endojen bir galaktoz bağlayıcı proteindir (79).



Şekil 4. Galektin ailesi. A) Yapılarına göre galektinler; B) Galektinlerin hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri (80)

Galektin-3, büyüyen bir beta-galaktosid bağlayıcı lektin ailesinin bir üyesidir. Galektin-3, yaklaşık 16 kDa ağırlığındadır (79). Bu protein çeşitli dokularda ve hücre tiplerinde eksprese edilir ve esas olarak sitoplazmada bulunur, ancak hücre tipine ve proliferatif duruma bağlı olarak, bu lektinin önemli bir miktarı çekirdekte, hücre yüzeyinde veya hücre dışı ortamda da tespit edilebilir. Galektin-3, endoplazmik retikulum/Golgi ağındaki bilinen salgı yolağından başka, yeni ve net şekilde anlaşılmamış bir mekanizma ile hücrelerden salgılanır. Böbrek, karaciğer, akciğerler, eklemler ve kalp gibi organlardan ve timik stromal hücreler, (aktive olmuş B ve T hücreler, inflamatuvar makrofajlar (80,81), monosit ve epitelyal hücrelerden (82) secrete edilmektedir. Galektin-3, B hücre farklılaşmasında ve canlılığının devamında çok önemli bir yere sahiptir. In vivo ortamda galektin-3'ün yok edilmesi, plazma hücre farklılaşmasını indüklemekte ve immünglobülin düzeylerini yükseltmektedir.

Galektin-3 çeşitli bağışıklık hücreleri tarafından farklı şekilde eksprese edilirler ve ekspresyon seviyeleri hücre farklılaşmasına ve aktivasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Lektin-karbonhidrat etkileşimleri yoluyla hücre-yüzey ve hücre dışı

matriks glikokonjugatlarla (glikoproteinler ve glikolipidler) etkileşime girebilirler. Bu etki sayesinde, hücre büyümesini teşvik edebilir, hücre sağkalımını etkileyebilir, hücre yapışmalarını modüle edebilir ve hücre göçünü indükleyebilirler. Bunu, spesifik reseptörler yerine uygun sakaritlerle süslenmiş farklı glikokonjugatlara bağlanarak yapıyor gibi görünmektedirler. Galektinler klasik bir sinyal peptidine sahip değildir ve genellikle çekirdek de dahil olmak üzere hücre içi bölmelerde lokalize olurlar. Hücre içi olarak, sitoplazmik ve nükleer proteinlerle etkileşime girerek, protein-protein etkileşimleri yoluyla hücre büyümesini ve hayatta kalmasını düzenleyebilir, böylece hücre içi sinyal yollarını etkileyebilirler. Mevcut araştırmalar, galektinlerin homeostazı ve bağışıklık hücrelerinin işlevlerini düzenleyerek bağışıklık tepkisinde önemli roller oynadığını göstermektedir (83,84).

Galektin-3 sitokinlerin ve diğer enflamatuar mediatörlerin üretimi, hücre adezyonu, migrasyon ve apoptoz dâhil olmak üzere çeşitli hücre sel yanıtları indükler. Ayrıca, membran glikoprotein reseptörleri ile kafesler oluşturabilir ve reseptör özelliklerini modüle edebilirler. Hücre içi galektinler sinyal yollarına katılabilir ve apoptoz, hücre farklılaşması ve hücre hareketliliği dâhil olmak üzere biyolojik yanıtları değiştirebilir. Mevcut kanıtlar, galektinlerin akut ve kronik enflamatuar yanıtlarda ve diğer çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol oynadığını göstermektedir. Bazı süreçlerde in vivo olarak galektin katılımı, her biri belirli bir galektinde eksik olan genetiği değiştirilmiş fare suşlarının çalışmaları yoluyla keşfedilmiş veya doğrulanmıştır. Mevcut kanıtlar ayrıca galektinlerin terapötik hedefler olabileceğini veya bu enflamatuar yanıtlar için terapötik ajanlar olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (85-87).

Galektin-3 (Gal-3), hastalıkta inflamasyonu yönlendiren evrimsel olarak korunmuş ve çok işlevli bir proteindir. Gal-3'ün merkezi sinir sistemindeki rolü hakkında az sayıda çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte, son çalışmalar alzheimer hastalığını şiddetlendirdiğini ve çok çeşitli beyin yaralanmalarında yukarı regüle olduğunu gösterirken, gal-3 fonksiyonunun kaybı alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların semptomlarını azaltabilir. Gal-3'ün karbonhidrat tanıma alanı, hücre girişi için gerekli olan SARS-CoV-2 virüsü başak proteinine yapısal benzerlik taşımaktadır. Gal-3 farmakolojik olarak hedeflenebilir ve beyin iltihabını içeren çeşitli hastalıklar için geçerli bir hedeftir (88).

Galektin-3, tümör hücresi yapışması, proliferasyon, farklılaşma, anjiyogenez, kanser progresyonu ve metastaz dâhil olmak üzere çeşitli biyolojik fonksiyonlarda rol oynayan çok fonksiyonlu bir proteindir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda galektin-3'ün, hücrede apoptoza sebep olan ve hücreyi apoptozdan koruyan iki yönlü rolü olduğu görülmektedir (89). Gal-3, antiapoptotik etkisiyle tümör hücrelerinin salgılanan galektin-3'ün T hücrelerinin apoptozunu indüklediği, böylece kansere sızan T hücrelerinin apoptozunun indüklenmesi yoluyla tümör progresyonu sırasında immün kaçış mekanizmasında rol oynadığı gösterilmiştir (90).

Fibrotik hastalıklar akciğer, böbrek, kalp, karaciğer gibi çeşitli organlarda görülür ve sürekli organ hasarına, organlarda fonksiyon kaybına neden olur. Şu anda fibroze etkili tedavi seçenekleri sınırlıdır. Galektin-3 (Gal-3), hücre proliferasyonu, adezyon, farklılaşma, anjiyogenez ve apoptozda önemli rol oynayan pleiotropik bir lektindir. Biriken kanıtlar, Gal-3'ün çeşitli profibrotik faktörleri aktive ettiğini, fibroblast proliferasyonunu ve transformasyonunu desteklediğini ve kollajen üretimine aracılık ettiğini göstermektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, karaciğer, böbrek, akciğer ve miyokardiyal dâhil olmak üzere çeşitli organ sistemlerinde fibrojenizde Gal-3'ün kilit role sahip olduğunu göstermektedir (91-95).

β -galaktosid bağlayıcı bir lektin olan galektin-3, kalp yetmezliğinin ilerlemesinde önemli bir katkısı vardır ve ayrıca kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kötü sonuçla bağlantılıdır. Galektin-3'ün genetik veya farmakolojik inhibisyonu miyokard iltihabının ilerlemesini yavaşlatır, kollajen üretimini azaltır, kardiyak yeniden şekillenmeyi zayıflatır ve kalp fonksiyonunu iyileştirir. Ayrıca galektin-3, ECM fibrozisini artıran renin-anjiyotensin-aldosteron yolunun önemli bir bileşenidir. Böylece, miyokard fibrozisinde (in situ) galektin-3'ün önemi kesin olarak gösterilmiştir (93).

Galektin-3 (Gal-3), akciğerde fibrozisin merkezi bir düzenleyicisidir. İPF hastalarının bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı ve serumunda ekspresyonu artmış, alevlenmeler sırasında ise ekspresyonunda daha da fazla artış izlenmiştir (94). Gal-3'ün profibrotik fonksiyonu, transforme edici büyüme faktörü- β , vasküler endotelial büyüme faktörü ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) reseptörleri, integrinler ve büyüme faktörü reseptörleri dâhil olmak üzere çoklu hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla çapraz bağlanma ve sinyalleşmeyi teşvik etme kabiliyeti

nedeniyle çok faktörlüdür. Gal-3'ün yapısal global eksikliği, murin modellerinde azalmış fibrozise yol açmaktadır (92,95).

Galektin-3'ün anjiyogenezi stimüle ederek akciğer fibrozuna sebep olabileceği düşünülmektedir. Nangia Makker P. ve ark. (96) tarafından yapılan bir çalışmada in vitro ortamda galektin-3'ün direk damar yapımını indüklediğini ve in vivo olarak anjiyogenezi stimüle ettiğini düşünmektedirler. Gal-3'ün İPF de direk endotel hücrelerini etkileyerek ya da anjiyogenik IL-8 üretilen vasküler remodelingi uyararak katkı sağladığı ileri sürülmektedir. In vitro ortamda gal-3 hücre migrasyonunu ve fibroblastlarda kollajen sentezini uyardığı gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre gal-3'ün fibrojenesi direk olarak etkilediğini düşündürmekte ve bu nedenle de galektinlerin inhibisyonunun fibrozis ile seyreden hastalıklarda terapötik hedef olarak belirlenip, galektin-3 inhibitörlerinin İPF de tedavi edici ajan olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür.

İPF gelişme olasılığını öngörebilecek çeşitli genomik biyobelirteçler tanımlanmıştır. Müsin 5B promotör (MUC5B) polimorfizmi ailesel ve sporadik interstisyel pnömonilerin ve T alleli homozigot olanlarda İPF gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür. Bununla birlikte, bu polimorfizm normal sağlıklı popülasyonda da önemli sıklıkta rastlanmıştır. MUC5B promotör polimorfizmi hastalığa yatkınlık için umut verici biyobelirteç olmasına rağmen İPF gelişimi için spesifik olmadığından İPF patogenezindeki rolünü anlamak karşılanmamış bir ihtiyaç olmaya devam etmektedir (97).

Telomeraz ters transkriptaz (TER-C/-T) geni ailesel interstisyel pnömonilerde ve sporadik, erişkin başlangıçlı İPF'de mutasyonlar bildirilmiştir (31). TER mutasyonlarının yanı sıra, kısa telomer uzunluğu da İPF ile ilişkilidir (98). Toll like reseptör 3 polimorfizmde, doku hasarına, inflamasyona ve enfeksiyona karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkisi ve bunun sonucu olarak akciğer fonksiyonlarında azalma ve ölüm ile ilişki olduğunu göstermiştir. TLR-2 mRNA, İPF hastalarında aşırı ekspresyon edilir ve farelerde pro-fibrotik özellikler göstermiştir. TLR-3, transforme edici büyüme faktörü beta 1'in (TGFB1) aşağı regülasyonu ve prostaglandin E2'nin (PGE2) yukarı regülasyonu yoluyla hem insanlarda hem de farelerde antifibrotik özellikler göstermiştir. Toll like reseptör 3 polimorfizmde, doku hasarına, inflamasyona ve enfeksiyona karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkisi ve bunun sonucu olarak akciğer

fonksiyonlarında azalma ve ölüm ile ilişki olduğunu göstermiştir. TLR-3'ün fonksiyon kaybı varyantları (L412F) gelişmiş fibrotik yanıtla yol açar (99).

Solunum Fonksiyon Testleri

Spirometre solunum kapasitesi ölçümünde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. İPF de teşhisten başlayarak takibi süresinde fonksiyonel değerlendirme mutlaka gereklidir. Burada en önemli parametreler ise; DLCO, FVC ve 6 dakika yürüme testi olarak bilinir (100). İleri evre İPF de görülen ana patoloji restriktif tipte solunum yetmezliğidir. Total akciğer volümlerinde azalma da restriksiyonun en temel bulgusudur. Bu hastalığın erken evrelerinde normal solunum fonksiyon kapasiteleri saptansa da DLCO hafif orta düzeyde düşük izlenebilir (101). SFT yalnızca hastalığın varlığını saptamada değil, tedaviye yanıt ve prognozda da çok önemlidir. Takiplerde FVC de %10-15 oranında, DLCO da ise %20 oranında iyileşme tedaviye cevap olarak değerlendirilir. FVC ve DLCO oranının %60'ın altında seyretmesiye sağkalımın düşük olduğuna işaret eder (102).

6-Dakika Yürüme Testi

6DYT kronik akciğer hastalıkları ve İPF tanısında kullanılmakta olan kolay ve fizyolojik bir test olarak nitelendirilir. Test esnasında parmak ucu oksijen saturasyon ölçümü yapılmalıdır ve test sırasında hafif eforla hastaların desatüre olup olmadıkları gözlemlenmelidir. 6 aylık veya 24 hafta takiplerde yürüme mesafesindeki 50 m ve üzeri azalma yüksek mortalite riski ile ilişkilendirilmektedir (103).

Görüntüleme Yöntemleri

Akciğer Grafisi

Göğüs radyografisi , özellikle alt akciğer alanında, hastalık dağılımını ve hacim kaybındaki seri değişiklikleri değerlendirmek için yararlıdır. Bu nedenle agresif tedaviye başlamaya karar verirken önceki filmlerle karşılaştırmak önemlidir. İPF hastalarının erken evresinde akciğer volümleri azalmıştır. Bilateral bazallerde ve periferik alanlarda dominant retiküler ve lineer opasiteler izlenir. İleri evrelerde İPF hastalarında sıklıkla kardiyotorasik orandaki ve bilateral hiler alanlardaki opasitelerin değişimi ile PH gelişimi tespit edilir (65,104).



Şekil 5. İPF tanılı hastanın PA akciğer grafisinde her iki akciğerde, bazallerde daha basın olmak üzere retiküler değişiklikler.

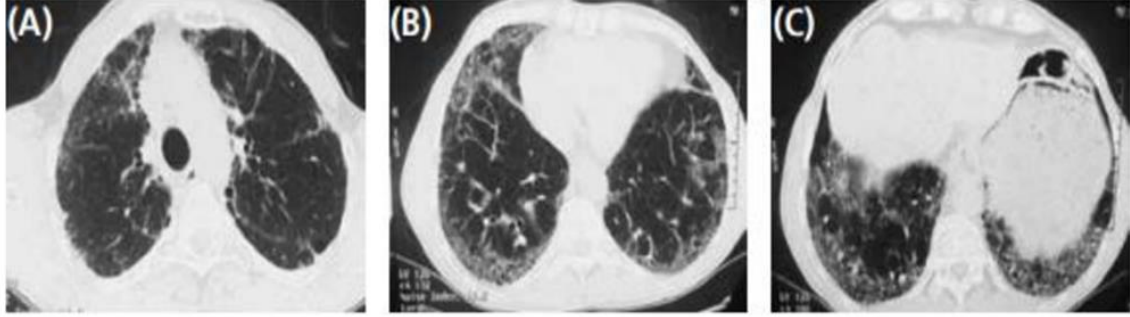
Yüksek Rezolüsyonlu Akciğer Tomografisi (HRCT)

HRCT, şüpheli İPF'nin ilk değerlendirmesinde önemli bir rol oynar ve sonraki yönetim kararlarını önemli ölçüde etkiler. HRCT'nin birincil rolü, UIP paternine sahip kronik fibrozan akciğer hastalıklarını, UIP patern olmayan hastalıklardan ayırt etmek ve mümkün olduğunda alternatif bir tanı koymaktır. Diffüz akciğer hastalıklarını değerlendirmek için kullanılan HRCT protokolü 2022 senesinde Amerikan Toraks Derneğinin (ATS), Avrupa Solunum Derneğinin (ERS), Japon Solunum Derneğinin (JRS), ve Latin Amerika Toraks Derneğinin (ALAT) beraber hazırladıkları bu kılavuz ile güncellenmiştir (104).

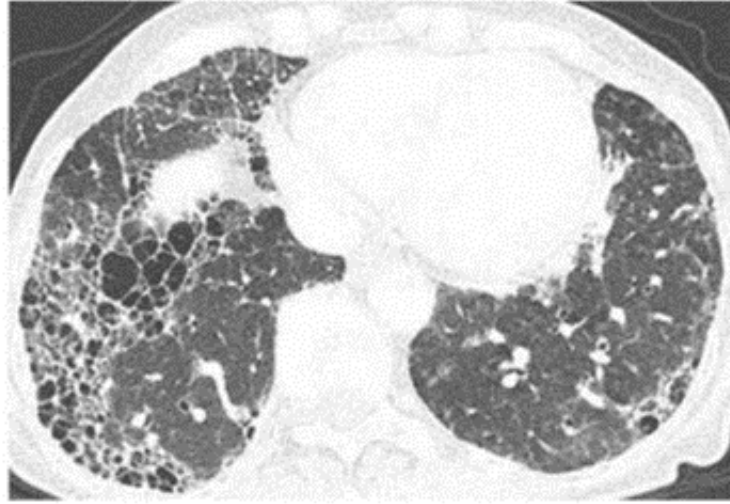
Buzlu cam opaklığı, retiküler patern, traksiyon bronşektazisi ve bal peteği, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (HRCT) İAH'larının en yaygın görülen bulgularıdır. Bal peteği, genellikle belirgin duvarları olan, çapları 0,3-1 cm arasında değişen, 2,5 cm'ye ulaşan fibrotik alveolar septanın çökmesi ve terminal hava yollarının dilatasyonundan sonra gelişen subplevral kümelenmiş kistik hava sahaları olarak tanımlanmaktadır (104). İPF için spesifik olarak kabul edilen balpeteği, UIP tanısı için önemli bir kriterdir ve İPF tanısının temelini oluşturur. UIP paterninde bal peteği, traksiyon bronşektazisi ve retikülasyonlar sıklıkla görülürken bu alanlar içerisine buzlu cam alanlarının da eşlik etmesi beklenmektedir.

İPF'de 'saf' buzlu cam opasiteleriyle retiküler patern üstünde eklenmiş buzlu cam opasitelerinin birbirinden ayırt edilmesi önemlidir. Çünkü 'saf' buzlu cam İPF'ye ait bir semptom değilken İPF hastalarında görülmesi akut alevlenmeyi

düşündürmektedir. İnce retiküler patern üstüne eklenmiş buzlu camsa fibrozisi işaret etmektedir ve İPF hastalarında gözlemlenebilir (65).



Şekil-6. HRCT’de retiküler değişiklikler şeklinde, periferik subplevral alanlar daha fazla etkilenmiş ve yer yer balpeteği kistleri izlenmektedir



Şekil-7: Plevra altında çok tabakalı yerleşim gösteren balpeteği kistleri

2022 yılında güncellenen IPF rehberinde dört tanısal antite önermiştir: UIP, olası UIP, UIP için belirsiz ve alternatif tanı (Tablo 5) (104).

Tablo 5. Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi görüntüleme paternleri

Kesin UIP	Olası UIP	Belirsiz UIP	Alternatif Tanı
Suplevral ve bazal predominant, heterojen dağılım,asimetri	Subplevral ve bazal predominant, heterojen dağılım	Suplevral dominansı olmadan diffüz dağılım	BT özellikleri; Kist Mozaik perfüzyon Buzlu cam predominant Mikronodüller Sentrilobüler nodüller Konsolidasyon
Bal peteği birlikte/ birlikte olmayan periferel traksiyon bronşektazi veya bronşiolektaz	Retiküler patern birlikte periferel traksiyon bronşektazi veya bronşiolektazi Hafif buzlu cam olabilir	İnce retikülasyon; hafif buzlu cam veya distorsiyon BT özellikleri ve / veya akciğer fibrozunun dağılımı özel bir etiyojolojiyi düşündürmüyor (UIP için belirsiz)	Predominant Dağılım Peribronkovasküler Perilenfatik Üst ve orta akciğer Diğer Plevral plaklar (asbesti düşünün) Dilate özefagus (BDH düşünün) Distal klaviküler erozyonlar (RA'yı düşünün) Geniş lenf nodu büyümesi (diğer etiyojileri düşünün) Plevral efüzyonlar, plevral kalınlaşma (BDH/ilaçları düşünün)

UIP patern: UIP'nin temel radyolojik özelliği ve tanısal kriteri, fibrozisin ana bulgusu olan bal peteği görünümüdür(104). Traksiyon bronşektazi ve bronşiolektazileri ile birlikte seyredebilir. Bu bulgular genellikle bazallerde ve subplevral tutulum gösterir. Ayrıca bu balpeteği alanları 2022 güncel rehberine göre heterojen ve asimetric bir dağılım gösterebilir(104). Bu rehberde göre İPF tanısı koymak için, UIP paterni ile birlikte uygun klinik bulgular varlığında ve bilinen herhangi bir fibrozis nedenini de yok ise akciğer biyopsisi gerekli değildir (65,104).

Olası UIP: Olası UIP paterninde kesin UIP paterninde olduğu gibi bal peteği yoktur. Subplevral ve bazal ağırlıklı olarak görülen retiküler patern ve traksiyon beonşektazileri izlenir. 2022 güncel İPF klavuzunda benzer klinik seyir göstermesinden dolayı olası UIP ve kesin UIP paterninin birleştirilmesinde söz edilmiş olsada olası UIP paterninde daha iyi bir sağkalım izlendiğinden dolayı şu anlık bir birleştirilmemiştir. Ancak bir önceki 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT klavuzunun (65) aksine HRCT de olası UIP paterni izlenen hastalarda alternatif bir tanı düşünülüyor ve klinik bir endişe yok ise histopatolojik tanı doğrulaması gereksiz denilip bu hastalar İPF olarak kabul edilmiştir (104).

Belirsiz UIP: Bal peteği ve traksiyon bronşektazileri görülmez iken buzlu cam ve retikülasyonların görülmesidir. Bu radyolojik bulgular 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT rehberinde (65) subplevral bir dominansı gösterirken 2022 yılında güncellenen rehberde diffüz bir dağılımdan bahsetmektedir. Ayrıca 2018 rehberinde belirsiz UIP paterninde erken UIP paterninden bahsedilirken 2022 güncel rehberinde böyle bir betimleme bulunmamaktadır (104).

Fleksible Bronkoskopi ve Bronkoalveolar Lavaj Bulguları

İPF'de bronkoalveolar lavaj (BAL) klinisyene enfeksiyonu, granülatöz akciğer hastalığını dışlamada ve tedavi yanıtını tahmin etmede yardımcı olabilir. Ayrıca, BAL sıvısının (BALF) hücresel analizi, İAH'larını değerlendirirken ek bilgi sağlar. Sigara içenlerde alveolar makrofaj baskındır, oysa tipik nötrofil baskındır. BAL sıvısında %30'un üzerinde lenfositöz görüldüğünde kronik hipersensitivite pnömonisi (CHP), NSİP ve sarkoidoz düşünülür. CD4/CD8 oranı genellikle akut veya subakut hipersensitivite pnömonisinde azalırken, CHP ve sarkoidozda artar. Ayrıca BAL sıvısında eozinofili, eozinofilik pnömoniyi (EP) veya ilaca bağlı İAH'nı düşündürür (105).

Akciğer Biyopsisi ve Histopatolojik Özellikleri

İPF'nin histopatolojik özelliği, akciğer dokusunda karakteristik heterojenite gösteren usual interstisyel pnömoni (UIP) paternidir. Histopatolojik değişiklikler genellikle subplevral ve paraseptal alanlarda yerleşim gösterir. Enflamasyon genellikle hafiftir ve tip 2 pnömositler ve bronşolar epitelyum hiperplazisi ile ilişkili plazma ve lenfositlerin interstisyel infiltratından oluşur. Fibrotik ve normal akciğer dokusu arasında kalan bölgede, miksoid görünen bir matris içinde çoğalan fibroblast ve miyofibroblast (fibroblastik odaklar) agregatları bulunur. Fibroblast odakları, aktif hastalık alanlarını temsil eden usual interstisyel pnömoni paterninin önemli bir histopatolojik özelliğidir ve bu histopatolojik bulguların yokluğu, kesin olarak usual interstisyel pnömoni tanısını dışlar (106,13). Bal peteği tutulumları sıklıkla bronşolar epitel ile kaplanmış, mukus ve enflamatuar hücrelerle dolu kistik fibrotik hava alanlarından oluşur. Fibroz ve bal peteği alanlarında çoğunlukla düz kas metaplazisi görülür (15).

Transbronşiyal akciğer biyopsisi İPF tanısı için yararlı değildir, ancak sarkoidoz gibi alternatif bir tanıyı desteklemede yararlı olabilir (107). İPF'nin yamalı olarak yerleşim gösteriyor olması ve alınacak biyopsi materyalinin boyutlarının küçük (2-5 mm) olmasından dolayı transbronşiyal biyopsiler inflamasyon ya da fibrozis derecesini göstermede pek yararlı olmamaktadır.

Transbronşiyal kriyobiyopsi, potansiyel olarak daha düşük morbidite ve mortalite ile cerrahi akciğer biyopsisine alternatif olarak ortaya çıkmıştır (108,109). Bu prosedürde, istenen dokuya -85 ila -95°C'ye soğutulmuş bir kriyoprob uygulanır. Elde edilen doku örneği, bir transbronşiyal forseps biyopsisinden önemli ölçüde daha büyük ama cerrahi akciğer biyopsi örneklerinden çok daha küçüktür. Kriyobiyopsi için 3 veya daha fazla örnekleme yapıldığında tanı oranları %85 civarında ike 3'ten az örneklemede tanı oranı %77 ye düşmektedir (104). Kriyobiyopsi dışında torakotomi veya video eşliğinde torakoskopi (VATS) ile alınan cerrahi akciğer biyopsisinde tanı oranı %95'ten fazladır. Ek olarak, 2022 son İPF rehberinde kriyobiyopsi ile bir tanı elde edilememiş ise yüksek olasılıkla o hastada cerrahi biyopsi ile de bir tanı elde edilemeyeceği vurgulanmıştır (104).

Diffüz parankimal akciğer hastalıklarının tanısında açık akciğer biyopsisi gold standarttır (15). Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği tarafından 2022 de hazırlanan İPF tanı rehberinde de UİP için histopatolojik sınıflama belirtilmiştir (104).

Tablo 6. Histopatolojik UİP patern kriterleri

Kesin UİP	Olası UİP	Belirsiz UİP	Alternatif Tanı
Çatı hasarına neden olan yoğun fibrozis (destrüktif skar ve/veya bal peteği) Fibrozisin subplevral ve / veya paraseptal baskın dağılımı Akciğer parankiminin fibrozis ile heterojen tutulumu Fibroblast odakları Alternatif tanı bulgularının olmaması	UİP paterni özelliklerinden bazıları mevcut ancak UİP tanısı koyduracak ölçüde değil Ve alternatif tanı bulgularının olmaması Veya sadece bal peteği	Çatı hasarına neden olan/olmayan fibrozis UİP dışı patern ya da sekonder nedenlere bağlı UİP özellikleri UİP paterni özelliklerinden bazıları mevcut ve alternatif tanıyı düşündüren bulgular mevcut	Tüm biyopsilerde İİP 'lerin diğer histolojik paternleri (örneğin, fibroblast odaklarının veya gevşek fibrozun olmaması) Diğer hastalıklara işaret eden histolojik bulgular (örneğin, HP, PLHH, sarkoidoz, LAM)

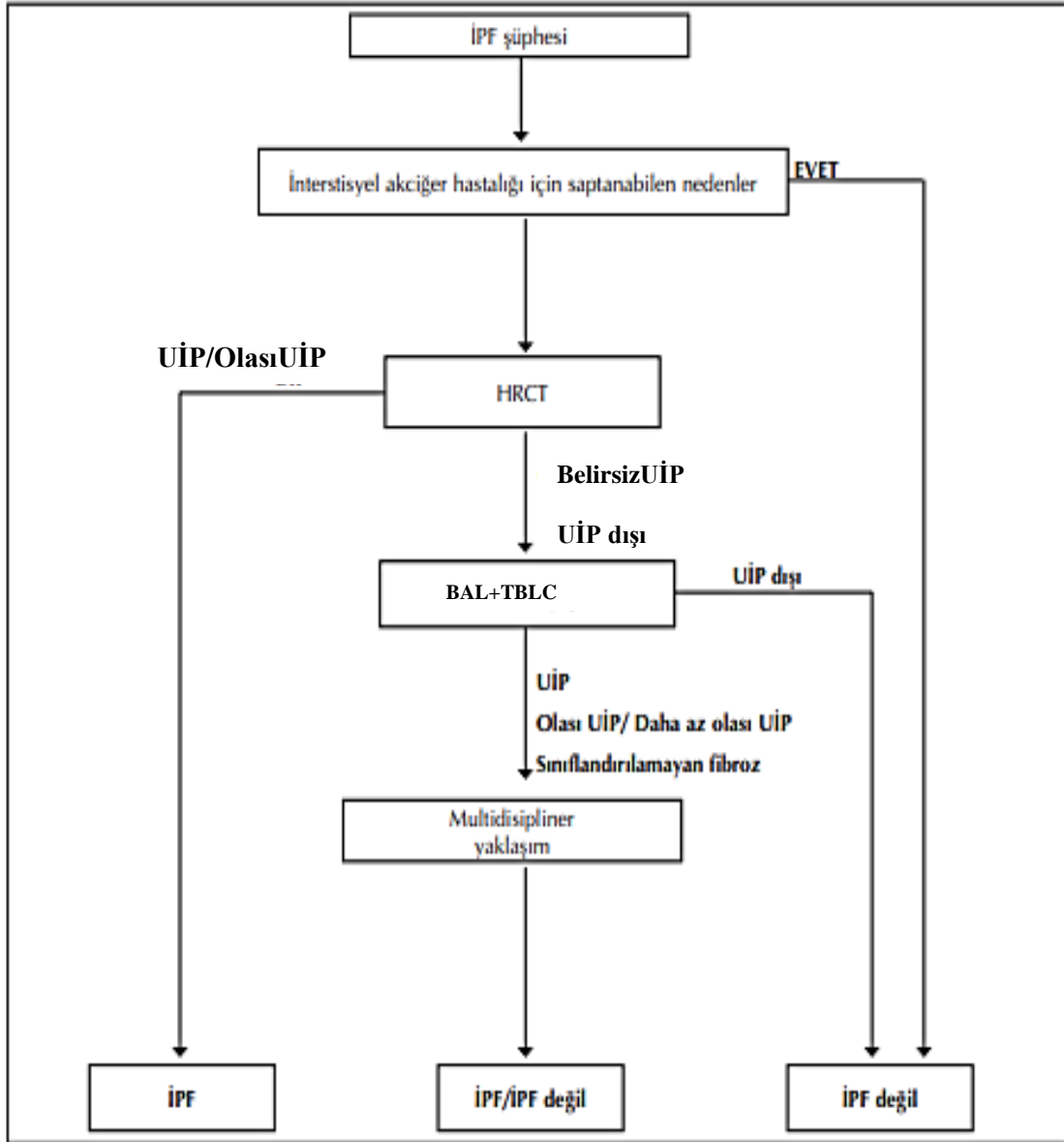
Tablo 7. İPF tanısı için HRCT ve histopatolojik sınıflandırma kombinasyonuna göre değerlendirme

IPF suspected*		Histopathology pattern†			
		UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP or biopsy not performed	Alternative diagnosis
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Non-IPF dx
	Probable UIP	IPF	IPF	IPF (Likely)‡	Non-IPF dx
	Indeterminate	IPF	IPF (Likely)‡	Indeterminate§	Non-IPF dx
	Alternative diagnosis	IPF (Likely)‡	Indeterminate§	Non-IPF dx	Non-IPF dx

Son güncellenen 2022 ATS/ERS/JRS/ALAT İPF tanı ve tedavi rehberinde 2018 rehberine göre (65) yapılan bir değişiklikte histopatolojik olarak olası UIP paterni ile HRCT de alternatif tanı paterni birlikteliğinde 2018 rehberinde İPF dışı olarak kabul edilirken son rehberde belirsiz olarak kabul edilmektedir (104).

Tanı Algoritmaları

2011 senesinde ATS, ERS, JRS ve ALAT iş birliğiyle İPF teşhis ve tedavisi adına klinik uygulama kılavuzu yayınlanmış fakat burada bazı tanı ölçütleri klinikte önemli sınırlamalara neden olduğu görülmüş ve 2018 yılında tanıya yönelik bir klavuz hazırlanmış ve en son olarakta 2022 yılında güncellenmiştir. Bu klavuzla göre tanısal algoritma Şekil 5’te gösterilmiştir (104).



Şekil 8. İPF için tanısal algoritma

İnterstiyel akciğer hastalıkları teşhisinde hasta odaklı bir yaklaşım temel alınmalıdır. Tanıda öncelikle ayrıntılı öykü, fizik muayene ve öncelikle non-invaziv yöntemler olmak üzere invaziv tanı yöntemlerine doğru bir yol izlenmelidir. Nedeni bilinen interstiyel akciğer hastalıkları ekarte edildikten sonra İPF tanısı HRCT ve histopatolojik bulguların kombinasyonuna göre yapılmaktadır. En güncel tanı algoritması ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 İPF tanı rehberinde bildirilmiştir (Tablo 7). Tipik klinik prezentasyon varlığında (> 50 yaş, sessiz başlangıçlı ilerleyici nefes darlığı, sigara öyküsü, bibaziller velcro raller, çomak parmak varlığı) HRCT’de tipik UİP veya

olası UİP paterniyle beraber UİP'in diğer muhtemel sebepleri ekarte edilmiş ise multidisipliner bir yaklaşımla biyopsi gerekmeksizin klinik olarak İPF tanısı konulabilmektedir (104). Belirsiz UİP veya alternatif bir tanı düşünülüyor ise hastalara BAL ve kriyobiyopsi ya da alternatif olarak cerrahi biyopsi yapılarak sonuca göre multidisipliner bir yaklaşımla tanı konulabilir (104).

Ayırıcı Tanı

İPF tanısı esas olarak radyolojik ya da histopatolojik şekilde UİP paterninin gösterilmesi ile konur. Fakat UİP paterni İPF'ye özgü değildir ve diğer birçok hastalıkta (HP'si, asbestoz, ilaç ilişkili İİP'ler, kronik romatoid artrit, sistemik sklerozis gibi romatolojik patolojilerde) radyolojik ve histopatolojik olarak UİP paterni izlenebilir (65).

İPF Dışı Diğer İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

Akut interstisyel pnömoni, lenfositik interstisyel pnömoni ve kriptojenik organize pnömoni; akut veya subakut olarak görülmesi, radyolojide konsolidasyon baskın olması ve immünsüpresif tedaviye cevap vermesi gibi klinik ve radyolojik bulguları ile İPF hastalığından rahatça ayrılabilir (9).

Respiratuar bronşiyolitle ilişkili interstisyel akciğer hastalığı ise genelde sigara içicilerde dördüncü veya beşinci dekatta HRCT'de buzlu cam dansiteleri ve sentriasiner nodüller ile seyredir. Klinik olarak değişken olan bu hastalıkta, sigaranın bırakılması ile hastalık regrese olurken, bazı hastalarda progresif olarak fibrozis gelişir (10). Respiratuar bronşiyolitle ilişkili interstisyel akciğer hastalığına klinik olarak benzer bir hastalıkta deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)'dir. DİP de sigara ile ilişkilidir ve HRCT'de genelde alt bölgelerde yamalı tutulum, buzlu cam dansiteleri ve retiküler dansiteler izlenir. DİP prognozu sigara maruziyetinin kesilmesi ve kortikosteroid tedavisi ile iyi seyir gösterir (110).

NSİP, idiyopatik interstisyel pnömoniler arasında İPF'i en sık taklit eden hastalıktır ve bazen İPF ile ayırıcı tanısı oldukça zorlaşmaktadır. Tomografide retiküler patern ve traksiyon bronşektazileri ile diffüz buzlu cam opasiteleri birlikte seyretmektedir. Subplevral korunma NSİP'yi desteklemektedir. Kronik HP'de % 11, İPF'de % 4 iken, NSİP vakalarının % 64'ünde subplevral korunma mevcuttur. Bal peteği görünümü erken dönemde yok iken ilerleyen dönemlerde artıp görülebilir. İPF

ile karşılaştırıldığında, idiyopatik NSİP ağırlıklı olarak genç kadınlarda görülür ve ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi sistemik belirtilere ve bağ doku ilişkili pnömonileri düşündüren özelliklere sahip olabilir. Fibrotik NSİP’de bazal bölgelerde bal peteği görüntüsü dominant olmasının yanı sıra ayırıcı tanıda cerrahi biyopsi gereklidir. Hücresel ve fibrotik olacak biçimde iki tipte incelenen bu hastalık prognozu açısından bakıldığında fibrotik NSİP’de daha kötüdür (Tablo 1.) (1,111).

Bağ Doku Hastalıkları

Şüpheli İPF ile başvuran hastalarda bağ dokusu hastalığı için sistematik bir değerlendirme gereklidir ve İPF gibi BDH görüntülemesinde de UIP benzeri akciğer tutulum paterni izlenebilir ancak BDH da en sık NSİP paterni izlenmektedir. Romatoid artrit, skleroderma ve fibrotik NSİP hastalarında da İPF ye benzer UIP paterni, patolojik bulgular ve sağkalım görülmektedir. Bununla birlikte bu hastalıkların akciğer başlangıçlı olabileceği ve tam hastalık tablosunun seneler içerisinde oturacağı da dikkate alınmalıdır.

Bu hastalarda diğer bulgularla birlikte perikardiyal ya da plevral efüzyon varlığı, özafagus anomalileri, kas güçsüzlüğü, artrit, reyno fenomeni, cilt bulguları kalınlaşmaları, sklerodaktili gibi bulgular BDH açısından ileri inceleme gerektirir (9,10).

Asbestoz

Asbestozun etiolojisinde mesleki ve çevresel maruziyetler önemlidir. Kaynakçılık, gemi işçiliği ve asbest madenciliği asbestozis açısından en riskli meslek popülasyonudur. Asbestozis’in kesin tanısı maruziyet ile birlikte doku biyopsisinde asbest minerallerinin gösterilmesiyle konulmaktadır (1,112).

Kronik Hipersensitivite Pnömonisi

İPF ile benzer klinik ve radyolojik bulgular taşıyan bir diğer hastalık ise kronik fibrotik hipersensitivite pnömonisidir. İPF risk kriterleri olmayan ancak radyolojik olarak UIP paterni izlenen hastalarda kronik hipersensitivite pnömonisi mutlaka akla gelmelidir. Ayrıca hastaların anamnezinde maruziyet öyküsünün olması, BAL da lenfosit oranının >%20 olması ve doku biyopsisinde lenfositik bronşiyolit, gevşek

nonkazeifiye granülömler ve/veya peribronşiyoler interstisyumda multinükleer dev hücrelerin izlenmesi kronik hipersensitivite pnömoni bulgularıdır (1,113).

İlaçlara Bağlı Pulmoner Fibrozis

Akciğerde ilaçlar interstisyel pnömoninin tüm histopatolojik formlarına neden olabilir (NSİP, organize pnömoni, eozonofilik ve granümatöz pnömoni, UIP, DIP, LİP gibi). İPF ayırıcı tanısında kesinlikle ilaçlar akla gelmeli ve ayrıntılı ilaç anamnezi alınmalıdır. Kemoterapötik ajanlar (siklofosamid, karmustin ve bleomisin), amiodaron ve daha nadir olarak altın, sülfasalazin ve metotreksat en sık İPF nedeni olan ilaçlardır (114). Bu hastalıktan şüphelenildiğinde mevcut ilaçların kesilmesi ile hastada bariz bir düzelme izlenmesi ve ilaca tekrar maruziyet ile bulguların tekrarlaması bize ilaca bağlı pulmoner fibrozis düşündürür.

Tedavi

Yakın zamana kadar İPF hastalarında bir dizi tedavi yöntemi uygulanmıştır ancak hiçbiri hastalığı iyileştirememiş aksine hastaya zarar vermiştir. İmmünsüpresan ilaçlar, antioksidan tedaviler, interferon gama, imatinib, varfarin gibi tedaviler denenmiş ancak etkili bir tedavi bulunamamıştır (115,116). HRCT de olası İPF paterni ile seyreden hastalara prednizolon tedavisi uygulanmış 6 aylık takip sonunda hastaların çoğunda FVC'de %5 den fazla düşüş ve hastane yatışında ve mortalitede artış izlenmiştir. Bu çalışma ile İPF tedavisinde kortikosteroidlerin kullanılmaması gerektiği bir defa daha vurgulanmıştır (117).

İdiyopatik pulmoner fibrozisin patogenezi üzerine son araştırmalar, farmakoterapötik tedavide kayda değer ilerlemeleri desteklemiştir. Şu anda önerilen iki antifibrotik ilaç vardır; nintedanib ve pirfenidon (115). Bu tedavilerin pulmoner fibrozun ilerlemesini geciktirdiği ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir, ancak hala İPF için kesin bir tedavi yoktur. Bu nedenle yeni tedavi yöntemlerine ve ilaç hedeflerine ihtiyaç duyulmaktadır. Ek olarak, semptomatik destek tedavisi, akciğer transplantasyonu, komorbiditeler ve İPF'nin akut alevlenmesinin yönetimi gibi farmakolojik olmayan tedavi stratejilerinin semptom kontrolünü ve yaşam kalitesini artırdığı düşünülmektedir. Dolayısıyla İPF hastalarında tedavi bu kadar önemliyken tedavi seçenekleri de multidisipliner konseylerde tartışılmalı ve hastalar için en uygun tedavi yöntemi seçilmelidir (115).

Farmakolojik Tedavi

Nintedanib

Orijinal olarak bir kanser kemoterapötik ajanı olarak geliştirilen Nintedanib, tirozin kinaz vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörünü, fibroblast büyüme faktörü reseptörünü ve trombosit türevli büyüme faktörü reseptörünü inhibe eden, oral olarak biyoyararlı bir indolinon türevidir. Anti-fibrotik, anti-anjiyojenik ve anti-inflamatuar aktiviteleri, onu IPF'de kullanım için aday bir ilaç olarak öngörmüştür. Hayvan testlerinde ve in vitro deneylerde, nintedanib fibrozun ilerlemesini, fibroblastların migrasyonunu ve bunların miyofibroblastlara farklılaşmasını ve hücre dışı matrisin birikmesini inhibe etmiştir. Ayrıca farelerde bleomisin ile indüklenen fibrozda akciğerin mikrovasküler yapısını iyileştirmiştir (118).

Nintedanib'in ilk olarak "*TOMORROW*" çalışması olarak adlandırılan 52 haftalık faz II, çok uluslu, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışma sırasında IPF'de faydalı etkileri olduğu gösterildi. Çalışmaya alınan 428 hasta, plasebo grubu, günde bir defa 50 mg, günde iki defa 50 mg, günde iki defa 100 mg veya günde iki defa 150 mg olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Günde iki kez 150 mg nintedanib ile tedavi edilen grupta IPF hastaları için FVC'deki yıllık düşüş oranı %68 olarak tespit edilmiştir. Akut alevlenmelerin insidansı da plasebo grubuna kıyasla en yüksek doz grubunda daha düşüktü (100 hasta yılı başına 2,4'e karşı 15,7, $P = 0.02$). Ayrıca plaseboya kıyasla günde iki defa 150 mg ve günde iki defa 100 mg gruplarında solunumla ilişkili ölümler daha azdı (119,120).

Faz III çalışması INPULSIS I ve INPULSIS II de ise nintedanib tedavisinin fonksiyonel vital kapasitede senelik düşüşü %50 yavaşlattığı, akut alevlenmeleri de %68 azaltmış olduğu tespit edilmiştir, fakat sağkalımda anlamlı bir azalma görülmemiştir (120,121).

Tedaviye başlamadan önce KCFT değerlendirilmeli, tedavi başladıktan sonra 3 ay boyunca aylık, sonrasında ise 3 ayda bir KCFT kontrol edilmelidir. Orta veya ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda nintedanib kontraendikedir. Takiplerde KCFT'de yükselme olur ise ilaç doz modifikasyonu yapılmalı ya da kesilmelidir (122). Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı gibi yan etkiler görülebilir. Diyare en sık gözlenen yan etkidir. Lopermid tedavisi ile kontrol altına alınamıyor ise doz azaltılmalıdır (122,124).

Ayrıca nintedanib P-glikoprotein ve CYP3A4 (Sitokrom P450 3A4) inhibitörlerini indüklemektedir. Bu yüzden tam doz antikoagülasyon alanlarda kanama riskini artırabileceğinden birlikte kullanılmaması önerilmektedir (1).

Pirfenidon

Pirfenidon, 2014 yılında FDA tarafından IPF tedavisi için onaylanmış sentetik bir piridon türevidir. Oral olarak aktiftir ve klinik deneylerde belgelenen geniş anti-fibrotik ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptir (125,126). Prokollajen transkripsiyonunu modüle ederek ve fibroblastların TGF- β ile stimüle edilerek miyofibroblastlara dönüşmesini sınırlandırıp fibrozu yavaşlatır. Pirfenidon hastalarda zorlu vital kapasitedeki (FVC) bozulma oranını azaltabilir (127).

Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Avustralya'da yürütülen CAPACITY 004 ve 006 çalışmaları, 40 ila 80 yaşları arasındaki İPF hastalarını içermektedir. (sırasıyla 435 hasta ve 344 hasta dâhil) Hastalar 72 hafta boyunca rastgele oral pirfenidon veya plasebo grubuna ayrıldı. Her iki CAPACITY çalışmasında da bir plasebo grubu ve 2403 mg/gün pirfenidon uygulanan bir grup bulunurken, 004 çalışmasında 1197 mg/gün pirfenidon uygulanan ek bir grup vardı. Birincil son nokta, başlangıç ve 72. hafta arasında öngörülen FVC yüzdesindeki değişiklikti. Çalışma 004 birincil son noktayı karşılarken, çalışma 006 karşılamadı. Çalışmanın sonucuna göre 2403 mg/gün doz pirfenidon alan hastalarda tedavi sürecinin 72. haftasında FVC'deki kaybın daha az, sağ kalımın plaseboy açısından daha iyi olduğu görülmüştür. Ayrıca pirfenidon tedavisi ile takip edilen grupta DLCO, nefes darlığı, 6DYT sonrası desatürasyon, klinik kötüleşmeye kadar geçen süre ve radyolojideki fibroz yaygınlığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir (128).

ASCEND Faz III randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik deneye, yaşları 40 ile 80 arasında değişen 555 İPF hastası dâhil edilmiştir. Hastalar bir yıl boyunca plasebo veya 2403 mg/gün pirfenidon tedavisi ile takip edilmiştir. Pirfenidon grubunda tahmin edilen FVC yüzdesinde başlangıçtan 52. haftaya kadar birincil sonlanım noktasında anlamlı bir farklılık göstermiştir ($P < 0.001$). Tedavinin 52. haftasında FVC'deki düşmenin ve hastalık progresyonunun daha yavaş; egzersiz toleransının ve sağkalım süresinin daha uzun olduğu görülmüştür (129).

Pirfenidon, $FVC \geq \%50$, $DLCO \geq \%30$ olan hafif ve orta düzeydeki İPF hastalarında günlük 40 mg/kg (maksimum 2403 mg/gün) dozunda kullanılmaktadır. İlacın 267 mg kapsül, 200 mg'lık ve 600 mg'lık tablet formu Türkiye de bulunmaktadır. Hastaların tedavisine düşük doz ile başlanarak, haftalık titre edilir ve tolere edilebileceği doza kadar artırılır. Etki eden min dozun 1200 mg/gün olması sebebiyle mutlaka bu dozun üzerinde kullanılmalıdır. Karaciğerdeki sitokrom sistemi, pirfenidonun çoğunu metabolize eder ve bu nedenle, CYP1A2 inhibitörleri kullanan hastalarda doz düşürülmesi gerekmektedir. Pirfenidon kullanan bazı hastalarda karaciğer fonksiyon testi yükselmiştir. İlaç yan etkileri doz ilişkili olduğundan karaciğer fonksiyonu yakından izlenmeli, hatta şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu var ise pirfenidon kesilmelidir. Daha yaygın yan etkiler ise mide bulantısı, ishal, ışığa duyarlılık ve cilt döküntüleridir. İlaçların yemek aralarında ve aralıklı alınması, proton pompa inhibitör kullanımı gastrointestinal yan etkileri azaltabilir. En az 50 SPF'li güneş kremi sürmek, cildin çoğunu kaplayan koruyucu giysiler giymek ve doğrudan güneş ışığından kaçınılması önerilir (126,130).

Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 mL/dk) ve karaciğer yetmezliği olan bireylerde kullanılmaması önerilmektedir. Tüm hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri 3 ay süresince aylık, devamında ise 3 ayda bir olacak şekilde değerlendirilmelidir (1,126).

Gelecekteki Potansiyel Tedavi Stratejileri

Şu anda İPF için kullanılan ilaçların olumsuz etkileri ve etkili bir tedavisinin olmaması nedeniyle, İPF araştırmaları giderek yeni moleküler hedefler ve tedavi seçenekleri geliştirmeye odaklanmaktadır. Birkaç hedefe yönelik ilaç daha fazla sentezlenmiş ve geliştirilmiştir ve şu anda klinik denemeler altındadır. Kullanılması öngörülen bu tedavi ajanları aşağıda anlatılmıştır (131).

Pirfenidon ve Nintedanib Kombinasyon Tedavisi

İPF tedavisinde pirfenidon ve nintedanib kombinasyonunun tedavide daha yararlı olabileceği düşüncesi ile birçok çalışma yapılmaktadır. INJOURNEY çalışmasında nintedanib tedavisi alan hastaların tedavisine pirfenidon eklenerek 12 hafta, Flaherty ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise pirfenidon tedavisi alan hastaların tedavisine nintedanib eklenerek 24 hafta takip edilmiştir. İki çalışmada da

benzer tedavi etkileri ve yan etkiler gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre birleşim tedavilerinin etkinliği ve güvenliği açısından daha fazla çalışmaya gereksinim vardır (132,133).

İntegrin alfa-V beta-6 inhibitörü ($\alpha\beta6$ integrin inhibitör)

TGF- β sinyalizasyonunun aktivasyonunu inhibe eden ajanlar şu anda çalışılmaktadır. TGF- β aktivasyonunun anahtar itici gücü olarak bilinir ve İPF akciğer dokusunda önemli ölçüde yukarı regüle edilir ve hasarlı epitel bölgelerine lokalize olur (134). $\alpha\beta6$ integrinine (klinik olarak BG00011 olarak bilinir) karşı bir monoklonal antikorun geliştirilmesi için yapılan çalışmalar faz 2 aşamasını tamamlamıştır. BG00011'in, hastaların BAL hücrelerinde p-SMAD2 sinyallemesini ve TGF- β bağımlı gen ekspresyonunun azalmasıyla kanıtlandığı gibi, İPF hastalarında TGF- β aktivasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (135).

Pentraxin-2 (PTX2)

Pentraxin-2 (PTX2), monositlerin profibrotik makrofajlara ve fibrositlere farklılaşmasını inhibe ederek antifibrotik ve antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu bildirilen bir serum amiloididir. Ayrıca TGF- β 'nin doğrudan üretimini de engeller. PTX2 seviyeleri, İPF hastalarının akciğer dokusu, BAL sıvısı ve serumunda sağlıklı deneklere göre önemli ölçüde daha düşüktür (136). Plaseboya kıyasla intravenöz infüzyonlarda rekombinant insan pentraksin-2 alan İPF hastalarında yapılan ikinci bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 2 çalışmasının (PRM-151-202) sonuçları, pulmoner fonksiyonda önemli ölçüde daha yavaş bir düşüş ve fiziksel iyileşme göstermiştir (136,137).

Kök hücreler

İPF'de kullanılmak üzere araştırılan farmakolojik olmayan bir tedavi, mezenkimal kök hücrelerin (MSC) fibrotik süreçleri düzenleyebileceği ve akciğer hasarını onarabileceği üzerine dayanmaktadır. İPF hastalarından alınan MSC, işlevsizdir ve düşük doku koruyucu büyüme faktörleri içerir (138). İPF'li hastalardaki allojenik insan MSC çalışmasında (AETHER) intravenöz uygulama yoluyla kemik iliği kaynaklı MSC, İPF'li hastalara infüze edilmiş. Bu çalışmada hızlı progresif İPF'li hastalar ve antifibrotik ilaç almayan hastalara yüksek kümülatif dozlu kök hücre

infüzyonu mükemmel güvenlik ve tolere edilebilirlik göstermiştir. AETHER, randomize olmayan, plasebo kontrollü olmayan bir faz 1 denemesidir ve bu çalışmada 6-12 ayda birincil güvenlik son noktasına ulaşılmıştır (139).

İnhale TD139 (GB0139) (Galektin-3 İnhibitörü)

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), akciğer fonksiyonlarında ilerleyici bir gerileme ile karakterize progresif, geri dönüşümsüz, sonuçta ölümcül bir akciğer hastalığıdır. İPF'de kullanım için iki antifibrotik tedavi düzenleyici onay almıştır: belirsiz bir etki mekanizmasına sahip pirfenidon ve karışık tirozin kinaz inhibitörü olan nintedanib (121). Her iki ilaç da orta derecede etkinliğe sahiptir, ancak hastaların% 20-30'u tedaviyi bırakır veya doz sınırlayıcı yan etkilere sahiptir. Bu nedenle, İPF için güvenli ve etkili tedavilere acilen ihtiyaç vardır. İPF'de çok sayıda erken faz klinik çalışma gerçekleştirilmiştir, ancak bunların çok azı faz 2b veya 3 çalışmalarına ilerlemiştir.

Galektin (Gal)-3, akciğerde fibrozisin merkezi bir düzenleyicisidir (140,141). İPF hastalarının bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı ve serumunda ve doku biyopsi örneklerinde NSİP hastaları ve kontrol grubuna kıyasla ekspresyonu artmış, İPF'nin alevlenmeleri sırasında ise ekspresyonunda daha da fazla artış izlenmiştir. Gal-3'ün profibrotik fonksiyonu, transforme edici büyüme faktörü- β , vasküler endotelial büyüme faktörü ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) reseptörleri, integrinler ve büyüme faktörü reseptörleri dâhil olmak üzere çoklu hücre yüzey reseptörleri *aracılığıyla* çapraz bağlanma ve sinyalleşmeyi teşvik etme kabiliyeti nedeniyle çok faktörlüdür. Gal-3'ün yapısal global eksikliği, murin modellerinde azalmış kollojen üretimi ve azalmış myofibroblast aktivasyonu sonucu azalmış fibrozise neden olduğu gözlenmiştir. (141,142).

TD139 (yeni adı GB0139), akciğer fibrozisinin murin modellerinde etkinlik gösteren Gal-3 karbonhidrat tanıma alanı için yüksek afiniteye sahip bir 3,3'-bis-(4-ariltriazol-1-yl) tiyo-digalaktosid Gal-3 inhibitörüdür (141,144). TD139'un antifibrotik potansiyeli, makrofajların galektin-3 salgılayarak lokal miyofibroblast aktivasyonunu inhibe etmesi üzerinde yoğunlaşmaktadır (143,145,146). TD139, akciğerdeki fibrozun önemli bir itici gücü olan galektin-3'ün güçlü bir inhibitörüdür. TGF- β enjekte edilen farelerin akciğer dokusunda artmış kollojen boyanması ve fibrotik değişiklikler

,fibroblastik odaklar oluşmaya başladığı gözlenmiş ve bu farelerin alveolar makrofajında ve bronşial epitelinde artmış gal-3 ekspresyonu gözlenmiştir. TD139 (galektin-3 inhibitörü)'un ise TGF- β ile indüklenen fibrozisi inhibe ettiği saptanmıştır (141). Yapılan faz 2b klinik çalışmasında, inhale TD139'un İPF progresyonu ile ilişkili plazma biyobelirteçlerini azalttığı gösterilmiş. 2019 şubat ayında başlatılıp 52 hafta boyunca sürecek olan günde 1 defa 3 mg kuru toz inhalasyonu yoluyla uygulanan bir galektin-3 inhibitörü olan GB0139'un etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için başlatılan çalışma 2023 haziran ayında sonlanacaktır.

İnhale TD139 (GB0139) ve Nintedanib Kombine Tedavisi

İdiyopatik pulmoner fibroz (İPF), pulmoner fibrozisin yaygın ve şiddetli bir formudur. Üçlü anjiyokinaz inhibitörü olan nintedanib, İPF tedavisi için onaylanmıştır. Galektin 3 (Gal-3) çeşitli profibrotik süreçleri aktive eder. Şu anda, gal-3 inhibitörü TD139, faz II klinik çalışmalarda test edilmektedir (141,144). Yapılan çalışmalarda, İPF'li hastalardan alınan serum örneklerine ek olarak, hem *in vitro* hem de *in vivo* modeller kullanarak nintedanib'in gal-3 ekspresyonu üzerindeki etkisini değerlendirilmiş, galektin-3 seviyelerinin nintedanib tedavisini takiben yükseldiği gözlenmiştir (147). İPF hastalarından alınan örneklerde gal-3 ekspresyonu, protein ve mRNA düzeylerinde İPF dışı kontrollere kıyasla daha yüksek saptanmıştır. ($p < 0.05$).

İnterstisyel akciğer hastalığı olan 41 hastadan alınan serum örneklerinde gal-3 düzeyleri İPF ve kontrol dokusu örneklerinde, nintedanib tedavisini takiben primer insan akciğer fibroblastlarında (HLF'ler) gal-3, fosfo-sinyal transdüseri ve transkripsiyon 3 aktivatörü (pSTAT3) ve IL-8 mRNA seviyelerinde ($p < 0.05$) önemli yükselmelere neden olmuştur (147). Nintedanib alan hastalar, nintedanib almayanlara kıyasla daha yüksek gal-3 serum düzeyleri ile başvurmuştur ($p < 0.05$). Nintedanib, hasta örnekleriyle birlikte her iki deneysel modelde gal-3 seviyelerini yükseltir. Bu bulgular ışığında İPF'li hastalar için TD139'un nintedanib üzerine verilerek kombine inhibisyon tedavisi kullanma olasılığını vurgulamaktadır (143,145-147).

İlaç Dışı Tedaviler

Uzun Süreli Oksijen Tedavisi

İPF hastalarında istirahat hipoksemisi ve 6DYT sonrası oksijen saturasyon değerlerinin 88'in altında seyretmesi İPF prognozunu kötü etkileyen etmenlerdir.

Hastaların çoğunda semptomları rahatlatmak amacıyla oksijen tedavisi başlanır. Bu hastalarda primer olarak yaşam kalitesini artırmak, normal günlük aktivitelerinin sürdürülmesi ve hipoksemiye sekonder pulmoner hipertansiyonun önlenmesi için uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) verilmektedir (1,115).

Mekanik Ventilasyon

Yüksek mortalite göz önüne alındığında akut alevlenmeli hastalar hastanede tedavi altına alınarak oksijen desteği verilmeli, gereklilik halinde (özellikle cerrahi girişim sonrası gelişen akut alevlenmelerde) noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi (NIMV) uygulanmalı, barotravma ve enfeksiyon riski nedeni ile invaziv mekanik ventilasyondan kaçınılmalıdır. Solunum yetmezliği gelişen İPF hastalarında gereklilik halinde NIMV uygulanmalı barotravma ve enfeksiyon riski nedeniyle invaziv mekanik ventilasyon önerilmemektedir. Bu yüzden solunum yetmezliği durumlarında ilk olarak yüksek akımlı oksijen veya noninvaziv mekanik ventilasyon denenmelidir. Ciddi solunum yetmezliği için akciğer transplantasyonu düşünülmedikçe mekanik ventilasyon önerilmemektedir (68).

Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon İPF hastalarının yönetiminde ilaç harici tedavilerde en önemli yeri almaktadır. Pulmoner rehabilitasyonun efor kapasitesi, fonksiyonel kapasite, spirometri, nefes darlığı ve yaşam kalitesindeki faydaları bir çok çalışmada kanıtlanmıştır (148). İPF'nin standart tedavisinde yeri olması gereklidir. Yapılan 113 interstisyel akciğer hastasını kapsayan bir çalışmada, pulmoner rehabilitasyon sonrasında nefes darlığında azalma ve 6DYT mesafesinde belirgin bir artış izlenmiştir (149).

Palyatif bakım

Palyatif bakım hastalığın tüm aşamalarında acı çekmenin azaltılmasını amaçlar. Tedaviye rağmen progresif nefes darlığı veya inatçı öksürüğü olan olgularda palyatif tedaviler (örneğin; yüzün yelpazelenmesi, opioidler, anksiyolitikler) yararlı olabilir (150).

Eğitim

Hastaların idiyopatik pulmoner fibrozis ile yaşam deneyimlerini inceleyen bir araştırmada, İPF tanısında, tedavi sürecinde ve alevlenmelerin yönetiminde eğitim ve iletişim sağlanmasına ihtiyaç olduğu görölmüştür (151).

Aşılama

İPF hastalarında akut alevlenmeyi ve morbiditeyi azaltmada pnömokok ve influenza gibi aşıların tedaviye eklenmesi hastalara önemli ölçüde yarar sağlamaktadır (115).

Akciğer Transplantasyonu

Transplantasyon bekleyen hastalar arasında mortalitesi en yüksek grup İPF tanılı hastalardır. Bu hastalar için akciğer transplantasyonu uygun bir tedavi seçeneği olabilir ve diğer tedavi yöntemlerine kıyasla hem semptomları hem de hayatta kalma süresini iyileştirmede başarılı tek yöntem olmasında transplantasyonun bu hastalar için önemini ortaya koymaktadır (152). Amerika Birleşik Devletleri'nde önceleri akciğer nakli için ana endikasyon KOAH iken şimdilerde KOAH'ın yerini interstisyel akciğer hastalıkları almıştır (153).

Nakil ihtiyacını belirlemek zordur, ancak nakil için İPF hastalarını seçmede transplant sonrası mortalite ve sağkalım oranları ana hususlardır. Ayrıca kardiyak disfonksiyon, GÖRH, diyabet ve obezite gibi komplikasyonlara yol açabilecek diğer komorbiditeler de dikkate alınmalıdır.

Akciğer nakil listesi için kriterler Uluslararası Kalp ve Akciğer Nakli Derneği (ISHLT) tarafından önerilen kılavuzlara dayanmaktadır. Nakil listesine yerleştirmek için ana kriterler; altı aylık takiplerde FVC'de \geq %10 veya DLCO \geq %15 azalma, 6 dakika yürüme testinde oksijen satürasyonu %88 altında seyretmesi, yürüyüş mesafesinin 250 m altında olması veya yürüyüş mesafesinde 50 m den daha fazla düşüş olması, sağ kalp kateterizasyonu veya transtorasik ekokardiyogramda PH saptanması, solunum yetersizliği, akut alevlenme veya pnömotoraks sebepli hastaneye yatış olmasıdır (153).

Akciğer transplantasyonunda genel olarak 5 yıllık nakil sonrası sağkalım yaklaşık %50'dir. Akciğer nakli tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Tek taraflı nakilin

faydaları, daha kısa bekleme süreleri, daha düşük perioperatif komplikasyon oranı ve bir donörden iki hastanın sağlığını iyileştirme potansiyelidir. Yakın tarihli bir meta-analizde, bilateral akciğer nakli ile tek taraflı akciğer nakline göre belirli bir sağkalım avantajı saptamadı ancak daha iyi akciğer fonksiyonu saptadı. Bilateral transplantlar FVC ve FEV1'i önemli ölçüde iyileştirebilir ve 6-12 ayda öngörülen değerlerin %100'üne ulaşabilirler. Bu değerler tek taraflı nakilde de iyileşir ancak tahmin edilen değerlerin yaklaşık %80'ine ulaşır (154).

Önemli olarak, telomeraz ters transkriptaz (TERT) ve telomeraz RNA bileşeni (TERC) gibi telomer fonksiyonunu kontrol eden genlerdeki telomer kısalması ve mutasyonlar, ailesel ve sporadik İPF vakaları ile ilişkilidir ve bu, transplant kararı vermede önemli bir noktadır. Nakil sonucunun telomer uzunluğundan etkilendiğine dair kesin bir kanıt olmamasına rağmen, transplantasyon sonrasında kemik iliği işlev bozukluğu (lökopeni, trombositopeni), böbrek yetmezliği ve immüsupresan tedaviye bağlı komplikasyon gelişme riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (155).

İPF'de Akut Alevlenme

Tanımlama ve Tanı Kriterleri

İdiyopatik pulmoner fibrozis akut alevlenmeleri, İPF hastalarında yeni bilateral akciğer infiltrasyonu ile birlikte akut ve şiddetli solunum bozukluğu olarak tanımlanır. Nedeni tam olarak bilinmeyen bu durum mortalitenin en önemli nedenleri arasındadır.

Akut alevlenmenin gözden geçirilmiş tanı kriterleri 2016'da güncellendi ve buradaki tanıma göre;

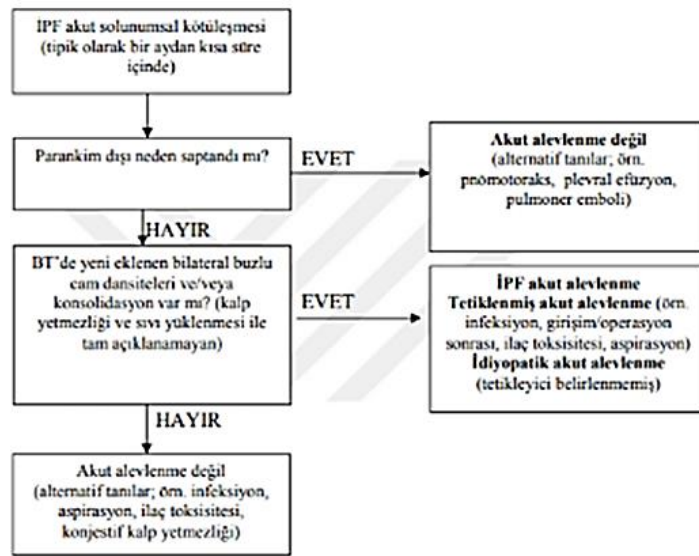
- Yeni bilateral pulmoner infiltrasyon ile birlikte akut, ciddi solunum bozukluğu olması,
- Önceden ya da eşzamanlı İPF tanısı olması,
- Tipik olarak 1 aydan kısa sürede dispne gelişimi veya akut kötüleşme görülmesi,
- Göğüs BT'sinde UIP paterni ile birlikte bilateral buzlu cam opaklığı ya da konsolidasyon izlenmesi ve bununla kalp yetmezliği ya da aşırı sıvı yüklenmesi ile tam açıklanamaması (1).

Benzer şekilde, klinik olarak akut alevlenme olarak kabul edilen ancak dört tanı kriterinin tümünü karşılamayan olaylar, şüpheli akut alevlenmeler olarak adlandırılır.

İPF akut alevlenme ile ilgili henüz dünya çapında bir tanımlama bulunmamakta ve bunun da en büyük sebebi enfeksiyon, kalp yetmezliği veya pulmoner emboli- belirti ve bulguların akut alevlenme kliniğine benzemesidir (156). Ayrıca Uluslararası Akut Alevlenme Çalışma Grubu (International Multidisciplinary Working Group) tarafından İPF akut alevlenmesi tetiklenen akut alevlenme (örn. enfeksiyon, aspirasyon, cerrahi veya ilaç) veya idiyopatik akut alevlenme (tetikleyici tanımlanmadı) olarak kategorize edilmiştir.

İPF akut alevlenmesinde ana semptom dispnenin bir ay içinde kötüleşmesidir. Bazı hastalarda ateş, öksürük, balgam artışı, C-reaktif protein yüksekliği, hipoksemi ve bronkoalveolar lavaj sıvısında nötrofili görülebilir. Akciğer grafisinde altta yatan UIP bulgularına ek yaygın bilateral pulmoner infiltrasyon izlenir. Akciğer biyopsi örneğinde yaygın alveolar hasar, çoklu fibroblastik odaklar veya organize pnömoni görülebilir. Mutlaka akut nefes darlığına neden olan plevral effüzyon, pnömotoraks ve pulmoner tromboemboli benzeri parankim dışı patolojilerin ve pulmoner konjesyon, izole kalp yetmezliği gibi olayların ayrıştırılması gerekli görülmektedir (157).

İPF akut solunumsal kötüleşmede ayırıcı tanı yaklaşımı şekil 9’da gösterilmiştir.



Şekil 9. İPF akut alevlenmesinde tanı algoritması

Literatürdeki bazı çalışmalarda serum KL-6 düzeyinin 1300 U/mL'den daha fazla olmasının İPF akut alevlenmesi için bir ipucu olabileceği görülmüştür. Cao ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri bir çalışma içerisindeyse plazma leptin seviyelerinin İPF hastalarında sağlıklı kişilere göre yüksek olduğu görülmüştür. Yine bu çalışma içerisinde, plazma leptin düzeyleri 13.79 ng/mL'den yüksek olan İPF'lilerde mortalite de daha fazla izlenmiştir (158). Yapılan başka çalışmalar içerisinde annexin-1 (159), heat shock protein 70 (160), galektin-3 (161) düzeyleri akut alevlenme hastalarında yükselmiş olarak izlenmiştir.

BAL'ın enfeksiyon faktörlerinin meydana getirilmesi için yararı olabilmektedir fakat İPF akut alevlenmesi hastalığının sabit İPF'den farklı bir BAL semptomu olmaması sebebiyle alevlenme tanısına faydası bulunmamaktadır. İPF akut alevlenme dönemi içerisindeki hasta bireylerde perioperatif riskler sebebiyle akciğer biyopsisi yapılması önerilmemektedir. Biyopsi esnasında akut alevlenme dönemi içerisinde bulunan hasta bireylerin biyopsi örneklerindeyse UİP paterni üstüne eklenmiş diffüz alveoler hasar semptomları bulunmaktadır (162).

İPF Akut Alevlenme Tedavisi

Bugüne kadar, akut alevlenmenin tedavisi, yalnızca vaka raporlarına veya geriye dönük kohort çalışmalarına dayalı olarak uygulanmıştır ve büyük ölçüde kanıttan yoksundur. Akut alevlenme tedavisinin temeli, akut akciğer hasarı için destekleyici tedavidir. İlaç tedavisi için yeterli kanıt olmamasına rağmen, yüksek doz steroid tedavisine, siklosporin A veya varfarine öncelik verilmesi önerilir; ancak daha sonra varfarinin İPF'li 115 hastada mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Tüm bu tedaviler tavsiye niteliğinde olsa da, bazı raporlarda siklofosamid veya takrolimus gibi immünosupresanlar ve polimiksin B immobilize fiber kolon hemoperfüzyonunun yararlı olduğu bildirilmiştir; bu sonuçları doğrulamak için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (163-165). Son zamanlarda, İPF'nin ilerlemesini yavaşlatmada etkili olduğu gösterilen pirfenidon ve nintedanib'in de akut alevlenmelerin insidansını azalttığı faz II denemelerinde gösterilmiştir (166,167). Bazı hastalarda hava kirliliğine maruz kalmanın durdurulması, aşılama ve GÖR tedavisi akut alevlenmeyi önlemede yardımcı olabilir (1). Yüksek mortalite göz önüne alındığında akut alevlenmeli hastalar hastanede tedavi altına alınarak oksijen tedavisine başlanmalı, gereklilik halinde (bilhassa cerrahi girişimin ardından gelişen akut alevlenmeler esnasında) NIMV kullanılmalı,

barotravma ve enfeksiyon tehlikesi sebebiyle İMV'den uzak durulmalıdır. Ciddi solunum yetmezliği için akciğer transplantasyonu düşünülmedikçe mekanik ventilasyon önerilmemektedir. Kortikosteroid tedavisi 3 gün pulse ve sonrasında oral devam edilerek haftalar içinde doz azaltıp kesilerek uygulanmaktadır. Gastroözefageal reflü tedavisinde proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanılmaktadır (165).

Komorbiditeler

İPF kronik ve progresif seyreden bir hastalıktır ve komorbiditeler ve akut alevlenmeler hastalığın ilerlemesinde hayati bir rol oynamaktadır.

Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon; pulmoner arter basıncı (mPAP) 25 mm Hg ve üzeri olması olarak değerlendirilmekte ve hastalık ilerledikçe İPF'i daha karışık hale getirmektedir. İPF'li hastalarda sigorta talep verileri kullanılarak %3 kadar düşük ve transtorasik ekokardiyogram (TTE) kullanılarak %84 kadar yüksek bir PH prevalansı bildirilmiştir. PH tespiti için altın standart olmaya devam eden sağ kalp kateterizasyonunu kullanılan çalışmalarda prevalans % 29 olarak bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalar gerçek prevalansdan daha yüksek çıkabilir çünkü bu çalışmalara dâhil edilen hastaların çoğu, akciğer nakli değerlendirmesi için sağ kalp kateterizasyonuna tabi tutulmuştur ve bu da birçoğunun ilerlemiş hastalığa sahip olduğunu düşündürmektedir (168,169).

Solunum fonksiyonlarıyla orantısız olarak dispne veya oksijen desatürasyonu olan hastalarda pulmoner hipertansiyondan şüphelenilmeli, orantısız derecede düşük DLCO, fizik muayenede sağ kalp yetmezliği olması veya görüntülemelerde pulmoner arter genişlemesi ve/veya sağ ventrikül hipertrofisi bulgusu bulunmalıdır (170).

Kombine Pulmoner Fibroz ve Amfizem

İPF'li bireylerin kabaca % 70-80'i sigara içme öyküsü vermektedir. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, İPF hastalarının yaklaşık % 30'unda eşzamanlı pulmoner amfizem vardır ve bunların % 8-27'si akciğerlerde \geq %10 amfizemöz tutulum ile birlikte seyretmektedir. Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem sendromu (CPFE) son zamanlarda potansiyel olarak benzersiz bir İPF fenotipi olarak tanınmaktadır. CPFE'li hastalar genelde uzun yıllar sigara içme öyküsü ve artmış oksijen ihtiyacı olan erkek

bireylerdir. Bu hastaların solunum fonksiyon testlerinde genellikle difüzyon kapasitesinde (DLCO) orantısız bir azalma ve nispeten korunmuş zorlu vital kapasite (FVC) izlenmektedir (171).

Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri İPF de mortaliteyi artıran en önemli komorbidite arasında gösterilebilir. İPF hastalarında ortalama %14 akciğer kanseri sıklığı bildirilmiş ve bu da genel topluma göre oldukça yüksek bir orandır. İPF ve sigara içme öyküsü arasındaki güçlü bağlantı muhtemelen artmış akciğer kanseri riskinin bir kısmını açıklamaktadır (172).

Venöz Tromboembolizm

PE/VTE tedavisi, pıhtılaşma kaskadının uzun süreli blokajını gerektirir ve bu da pıhtı rezolüsyonunu kolaylaştırır. Kılavuzlar VTE'si olan hastalarda en az 3 aylık antikoagülan tedaviyi önermektedir, bu süreden sonra genişletilmiş tedavi için risk-fayda oranı dikkate alınmalıdır. Bu değerlendirme İPF'li hastalarda özellikle önemlidir, çünkü varfarin tedavisinin genel bir İPF hastası popülasyonunda (İPF dışı endikasyon için antikoagülasyona ihtiyaç duyanlar hariç) ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir.

Bu yüzden de akut veya subakut klinik kötüleşmesi olan İPF hastalarında PE mutlaka dışlanmalıdır (173).

Gastroözefageal Reflü Hastalığı

Gastroözofageal reflü, İPF'li hastalarda sık görülen bir başka komorbid durumdur ancak İPF'li hastalarda bazı bireylerin sessiz GÖR ve asit olmayan GÖR olmasından dolayı GÖR'nün gerçek prevalansının belirlenmesi zordur. Bazı çalışmalara göre, GÖR'nün İPF'li bireylerin % 80'inden fazlasını etkileyebileceğini düşündürmektedir (65,174). 2018 İPF rehberinde GÖR'in bazı hastalarda İPF'nin ilerlemesine katkıda bulunabileceği varsayılarak solunumsal iyileşme için rutin anti-asit veya anti reflü tedavisi önerilmiş olsada yeni yapılan çalışmalarda İPF'li hastalarda anti reflü veya anti-asit verilen grup ile plesebo verilen grup karşılaştırıldığında solunumsal iyileşme, mortalite, hospitalizasyon, akciğer fonksiyonlarında düzelme ya da alevlenme açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu yüzden İPF'li hastalarda sadece reflü tanısı

var ve tedavi verilmesi gerekiyorsa verilmeli ancak İPF'nin solunumsal semptomları için verilmemelidir. (104).

Kardiyovasküler Hastalıklar

İdiyopatik pulmoner fibroz ve KAH'nda ortak risk faktörleri olarak yaş, erkek cinsiyet ve sigara öyküsü bulunmaktadır. Bugüne kadar yapılan en büyük retrospektif çalışmalar arasında, İPF'li kişilerde KAH prevalansının tahmini yaygınlığı %4-25 arasında saptanmış olup en sık olarak atriyal fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar ve hipertansiyon görülmektedir (65,175).

Depresyon

İdiyopatik pulmoner fibrozis progresyonu sıklıkla artan dispne, azalan solunum fonksiyonu ve hipoksemi şeklinde kendini gösterir. Bu belirtiler şüphesiz yaşam kalitesini etkilerken, depresyon ve anksiyete sıklığını da artırmaktadır (176).

Diabetes Mellitus

İPF'li hastalarda DM prevalansı %10-42 oranında seyretmektedir. Mekanizması net olmayıp reaktif oksijen radikallerinin hiperglisemiye neden olabileceği düşünülmektedir (177).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27.07.2021 tarihli toplantısındaki 2021.203.07.11 araştırma protokol numarası ile verilen etik kurul onayı ve Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın izniyle 02.08.2021-02.08.2022 tarihleri arasında Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 44 İPF tanılı hasta ve 35 sağlıklı birey çalışmaya dâhil edilerek gerçekleştirildi.

Hastaların Araştırmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- 18 yaş üzeri yeni idiyopatik pulmoner fibrozis tanısı almış ve herhangi bir antifibrotik tedavi başlanmamış hastalar
- 18 yaş üzeri idiyopatik pulmoner fibrozis tanılı antifibrotik tedavi olarak nintenamid tedavisi alan hastalar
- 18 yaş üzeri idiyopatik pulmoner fibrozis tanılı antifibrotik tedavi olarak pirfenidon tedavisi alan hastalar

Sağlıklı Gönüllülerin Araştırmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- 18 yaşından büyük olması
- Galektin-3 düzeyine etki eden ilaç kullanımının olmaması

Hastalar ve Sağlıklı Gönüllüler İçin Dışlama Kriterleri

- Hamile ya da emzirme durumu olması
- Akut ya da kronik enfeksiyon bulgularının olması

- Kanser varlığı
- Romatolojik hastalık olması
- Karaciğer sirozu
- İleri kalp yetmezliği
- Geçirilmiş Mİ öyküsü
- Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar

YÖNTEM

İPF tanısı almış olup Namık Kemal Üniversitesi Göğüs Hastalıkları poliklinik takibinde olan, dâhil edilme kriterlerini taşıyan ve çalışmaya katılım için aydınlatılmış onam formu imzalamış bireyler çalışmaya dâhil edildi.

Hastaların muayenede ayrıntılı öyküleri alındı. Yaşları, cinsiyetleri, sigara maruziyet öyküleri, takip süreleri, tanı konma yöntemleri kaydedildi. Aynı gün hastalara spirometre, karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO) ve 6 dakika yürüme testleri yapıldı. Bu testlerin sonuçları kayıt edildi. Ayrıca takipleri süresince tedaviye yanıt açısından kıyaslama yapabilmek için ilk tanı aldığı tarihte yapılan başlangıç solunum fonksiyon testi ve karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO) sonuçları da eski kayıtlarından taranarak kayıt edildi.

Hastaların rutin klinik muayeneleri sırasında istenen laboratuvar tetkikleri için alınan kandan 1 kuru tüp galektin-3 ölçümü için ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen bireylerin kan örnekleri jelli tüpe alındı. Kan tüpleri santrifüj edildi ve ayrılan serum örnekleri mikrosantrifüj tüplere bölündü. Toplanan örnekler çalışma gününe kadar -80 C°de saklandı. Çalışma günü serum örnekleri oda ısına getirildi ve analiz edildi. Çalışmada Sun Red (Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd.) markalı (katalog no: 201-12-1952) hazır ticari ELISA kiti kullanıldı. Serum galektin-3 düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle ölçüldü.

Kitin ölçüm aralığı : 0,2 ng/ml - 60 ng/ml

Kitin intra-assay CV (coefficient of variation) : CV<%8

inter-assay CV: CV< %10

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 24) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); iki bağımlı grubun karşılaştırılmasında “Paired-Sample” test (t-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri); iki bağımlı grubun karşılaştırılmasında “Wilcoxon” test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 çapraz tabloları” kullanılmıştır.

Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yatırılarak veya poliklinik başvurusu sonucunda araştırılarak İPF tanısı alıp, düzenli takiplere gelen 44 İPF hastası ve 35 sağlıklı kontrol hastası olmak üzere toplam 90 gönüllü dâhil edildi.

Tablo 8. Hasta/kontrol grubu ile cinsiyet arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Grup	Hasta (n=44)		Kontrol (n=35)		p*
	n	%	N	%	
Cinsiyet					
Kadın	14	31,8	16	45,8	0,080
Erkek	30	68,2	19	54,2	

Yapılan incelemede 44 hastanın 30'u (%68,2) erkek ve 14'ü (%31,8) kadın, kontrol grubunda ise; 19'u (%54,2) erkek, 16'sı (%45,8) kadın idi. Hastaların genel yaş ortalamaları 65,09 yıl, kontrol grubunun ise 59,70 yıl idi (Tablo 8.).

Tablo 9. İPF hastalarının demografik özellikleri

Değişken (n=44)	n	%
Kullanılan ilaç		
Nintenamid	21	47,7
Pirfenidon	18	40,9
Tedavi başlanmamış	5	11,4
Takip süresi [$\bar{X} \pm S.S.$ → 22,63±19,19 (ay)]		
6 aydan az	12	27,3
6-36 ay	18	40,9
36 aydan fazla	14	31,8
Semptom		
Öksürük	30	68,1
Dispne	38	86,3
Komorbid hastalık sayısı		
Hastalığı yok	16	36,4
1	11	25,0
2	11	25,0
3	6	13,6
Sigara maruziyeti		
Var	34	77,3
Yok	10	22,7
Aile öyküsü		
Var	2	4,5
Yok	42	95,5
Çomak parmak		
Var	18	40,9
Yok	26	59,1
HRCT bulgusu		
Kesin uip	27	61,4
Olası uip	13	29,5
Belirsiz uip	4	9,1
Cerrahi biyopsi		
Var	4	9,1
Yok	40	90,9

Evre		
1	19	43,2
2	16	36,3
3	9	20,5
	Ort±ss	Min-Maks
Sigara kullananların yılda tükettikleri paket miktarı	31,58±11,73	6-60

Çalışmamızda yer alan hastaların tanı anında 38'inde (%86,3) dispne yakınması, 30'unda (%68,1) ise öksürük yakınması, 18'inde (%40,9) çomak parmak gözlenmiştir.

Olgulardan 34'ünün (%77,3) sigara öyküsü mevcuttur. Ortalama sigara tüketimi 31,58±11,73 paket-yılı olarak saptanmıştır. Hastaların 42'sinde (%95,5) aile öyküsü olmadığı, sadece 2 hastada (%4,5) ailede İPF hastalığı bulunmakta idi. Hastaların 28'inde (%63,6) en az bir komorbid hastalık bulunmaktadır. En sık görülen komorbid hastalık ise koroner arter hastalığı olduğu tespit edilmiştir.

İPF tanısı 40 (%90,9) hastada klinik radyolojik, 4 (% 9,1) hastada ise histopatolojik bulgulara ek radyolojik bulgular ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzuna göre multidisipliner bir yaklaşımla konulmuştur. Hastaların tüm radyolojik bulguları UİP paternine ait olan 4 radyolojik değişikliği de içermekteydi. Hastaların 21'i (%47,7) nintenamid tedavisi, 18'i (%40,9) pirfenidon tedavisi almakta iken 5 hasta hiç tedavi almamaktadır.

Hastaların 18'inin (%40,9) takip süresi 6-36 ay iken 14'ü (%31,8) 36 aydan daha uzun süredir takip edilmekteydi. Tanı alan hastaların 19'unun (%43,2) GAP skoruna göre evre I olduğu belirlenmiştir(Tablo 9.).

Tablo 10. Hasta/kontrol grubuna göre yaş, galektin-3, 6DYT karşılaştırılması

Grup	Hasta (n=44)		Kontrol (n=35)		p*
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
Yaş (yıl)	65,09±9,15	65,5 [37,0-80,0]	59,70±10,20	57,5 [35,0-88,0]	0,000
Galektin – 3	11,75±10,41	8,4 [4,2-48,9]	8,74±2,03	8,2 [6,2-14,7]	0,199
6DYT	330,34±111,02	355,0 [30,0-525,0]	465,43±55,19	450,0 [350,0-580,0]	0,000
6DYT Min.	87,14±7,51	90,0 [70,0-97,0]	93,63±2,99	94,0 [88,0-99,0]	0,000
O2 satürasyonu					
İstirahat O2 satürasyonu	93,41±3,76	94,0 [85,0-100,0]	95,54±2,89	95,0 [90,0-100,0]	0,008

Gruplara göre yaş (yıl) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-3,620$; $p=0,000$). Hasta grubundakilerin yaş (yıl) değerleri, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Gruplara göre 6 dakika yürüme testi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($t=-7,358$; $p=0,000$). Hasta grubundakilerin 6DYT değerleri, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha düşüktür.

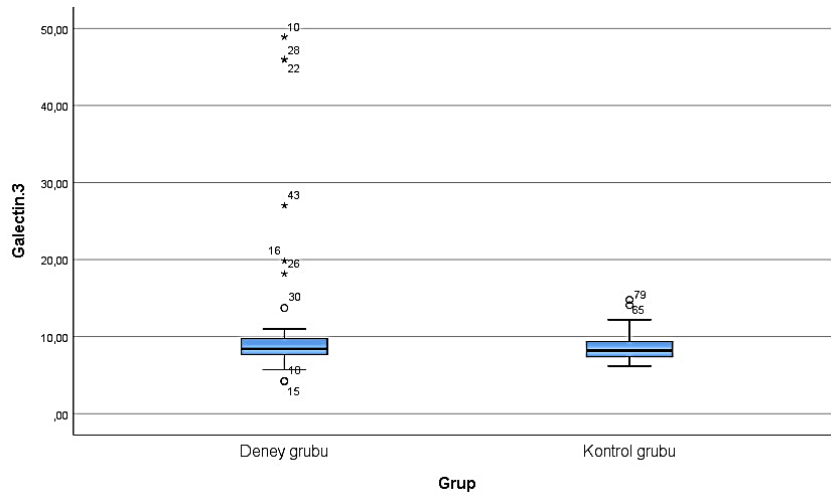
Gruplara göre 6DYT min. O2 satürasyonu değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-4,599$; $p=0,000$). Hasta grubundakilerin 6DYT min. O2 satürasyonu değerleri, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha düşüktür.

Çalışmadaki tüm hasta ve kontrol grubunun galektin-3 düzeyleri ölçüldü, hasta grubunun galektin-3 düzeyi ortalama 11,75 medyan 8,4 ng/ml iken, kontrol grubunun galektin-3 düzeyi ortalaması 8,74 medyan 8,2 ng/ml idi. Hasta grubunda galektin-3 düzeyi sağlıklı bireylere göre yüksek izlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Gruplar galektin-3 düzeyi açısından benzerdir.

Tablo 11. Hasta/kontrol grubuna göre yaş, galektin-3 karşılaştırılması

Grup		Statistic	Std. Error				
Galectin.3	Deney grubu	Mean	11,7495	1,56910			
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	8,5851			
			Upper Bound	14,9139			
		5% Trimmed Mean	10,1846				
		Median	8,4100				
		Variance	108,332				
		Std. Deviation	10,40825				
		Minimum	4,19				
		Maximum	48,90				
		Range	44,71				
		Interquartile Range	2,15				
		Skewness	2,872	,357			
		Kurtosis	7,541	,702			
		Kontrol grubu	Kontrol grubu	Mean	8,7400	,34350	
				95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	8,0419	
					Upper Bound	9,4381	
5% Trimmed Mean	8,5581						
Median	8,2030						
Variance	4,130						
Std. Deviation	2,03219						
Minimum	6,19						
Maximum	14,78						
Range	8,59						
Interquartile Range	2,14						
Skewness	1,414			,398			
Kurtosis	1,971			,778			

Tablo 12. Hasta/kontrol grubuna göre galektin-3 box plot tablosu



Tablo 13. Hasta grubundakilerin başlangıç–son ölçüm parametrelerin karşılaştırılması

İlaç	Başlangıç		Son ölçüm		p*
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Değişken					
FEV1	2,10±0,55	2,1 [0,8]	1,94±0,59	1,8 [0,9]	0,011
FEV1 (%)	78,92±15,54	78,4 [15,9]	75,30±19,23	75,0 [21,0]	0,113
FVC	2,44±0,71	2,5 [0,8]	2,25±0,72	2,1 [0,9]	0,019
FVC (%)	73,17±16,93	74,0 [16,3]	9,56±19,30	70,0 [24,9]	0,180
FEV1/FVC	87,08±8,95	88,0 [15,6]	87,03±9,81	87,1 [13,2]	0,446
DLCO	54,16±25,52	53,4 [29,1]	50,78±32,68	46,0 [24,1]	0,166

Hasta grubundakilerin başlangıç–son ölçüm FVC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Başlangıç FVC değerleri, son ölçüme göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Tablo 14. Hasta grubundakilerin galektin-3 düzeyleri ile mMRC, Gap skoru, Solunum fonksiyon testi, DLCO ve 6DYT arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Korelasyon* (n=44)	Galektin – 3	
	R	P
mMRC	-0,270	0,077
Gap	-0,053	0,733
FVC (başlangıç)	-0,103	0,527
FVC (son)	0,049	0,751
FEV1/FVC (başlangıç)	0,307	0,054
FEV1/FVC (son)	0,209	0,173
DLCO (başlangıç)	-0,101	0,541
DLCO (son)	0,280	0,084
6DYT (metre)	0,150	0,331
Min O2 saturasyonu	-0,044	0,779
Takip süresi	-0,391	0,009
Yaş (yıl)	-0,091	0,559

Hasta grubunda galektin-3 düzeyi ile yaş, tanıdan galektin-3 düzeyi bakılmasına kadar geçen süre, solunum fonksiyon testleri, 6DYT ve mMRC ve GAP total skorları arasındaki korelasyon değerlendirildi. Korelasyonların p ve r değerleri tablo-12 de gösterilmiştir.

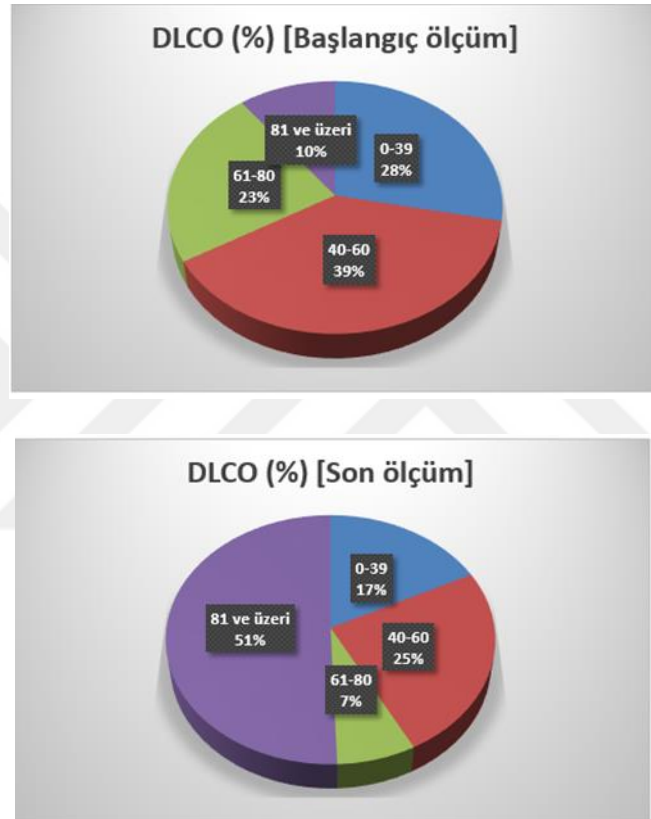
Hasta grubundakilerin galektin-3 düzeyi ile takip süresi arasında negatif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,391$; $p=0,009$). Takip süresi arttıkça galektin-3 düzeyi azalacaktır. Aynı şekilde,takip süresi azaldıkça galektin-3 düzeyi artacaktır.

Hasta grubundakilerin galektin-3 düzeyleri ile tablodaki diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$).

Hasta grubundakilerin cinsiyet ve sigara maruziyetine göre galektin-3 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Hasta grubundakilerin HRCT bulgusuna göre kesin UİP veya olası UİP paterni olması ile galektin-3 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

DLCO adj % beklenen değerleri 0-39 ağır, 40-60 arası orta, 61-80 hafif, 81 ve üstü normal olacak şekilde 4 farklı gruba ayrıldı ve bu gruplardaki hastaların dağılımı grafik 1'de gösterildi. Bu gruplar ile galektin-3 seviyeleri arasında korelasyon değerlendirildi fakat istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 10:Hastaların DLCO düzeylerine göre gruplaması

Tablo 15. Hasta grubundakilerin kullandıkları ilaçlara göre bazı parametrelerin karşılaştırılması

İlaç	Nintenamid (n=21)		Pirfenidon (n=18)		Tedavisiz (n=5)		p*
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
FEV1							
Başlangıç	1,95±0,60	2,1 [0,9]	2,11±0,51	2,1 [0,8]	1,91±1,00	1,4 [0,5]	0,703
Son ölçüm	1,81±0,64	1,7 [1,0]	1,93±0,51	1,9 [0,9]	1,49±1,07	1,1 [1,6]	0,229
p	0,206		0,022		0,655		
FEV1 (%)							
Başlangıç	75,97±16,29	78,4 [25,0]	78,12±11,10	76,1 [9,7]	69,27±48,65	46,8 [30,0]	0,668
Son ölçüm	71,25±21,48	72,1 [29,0]	73,89±12,89	72,2 [16,4]	56,22±40,74	38,4 [64,7]	0,269
p	0,479		0,102		0,501		
FVC							
Başlangıç	2,28±0,78	2,3 [1,0]	2,42±0,66	2,5 [0,8]	2,23±1,57	1,5 [0,5]	0,759
Son ölçüm	2,13±0,76	2,0 [0,8]	2,19±0,65	2,2 [0,8]	1,72±1,32	1,3 [1,9]	0,238
p	0,203		0,019		0,655		
FVC (%)							
Başlangıç	70,35±17,14	70,5 [19,9]	71,57±12,02	72,3 [17,0]	65,76±54,23	38,7 [30,0]	0,888
Son ölçüm	66,21±18,73	59,0 [28,7]	67,41±14,43	68,8 [20,1]	54,18±42,63	34,1 [62,6]	0,173
p	0,475		0,213		0,655		
FEV1/FVC							
Başlangıç	87,22±9,70	90,3 [17,1]	88,16±8,92	88,4 [19,0]	87,92±4,66	90,6 [40,0]	0,925
Son ölçüm	86,34±12,26	89,9 [13,1]	88,71±8,34	88,4 [16,9]	88,61±9,75	86,1 [18,8]	0,980
p	0,472		0,686		0,180		
DLCO							
Başlangıç	61,32±18,75	58,0 [17,3]	49,07±28,72	38,4 [31,2]	32,90±28,99	39,9 [10,3]	0,043 [1-2]
Son ölçüm	61,31±42,31	51,6 [22,7]	42,79±14,43	40,6 [20,7]	27,30±22,63	15,4 [10,4]	0,068
p	0,100		0,679		0,500		

Gruplara göre başlangıç FEV1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Gruplara göre son ölçüm FEV1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Nintenamid kullananlarda başlangıç–son ölçüm FEV1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Tedavisiz olanlarda başlangıç–son ölçüm FEV1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Pirfenidon kullananlarda başlangıç–son ölçüm FEV1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($t=2,518$; $p=0,022$). Son ölçüm FEV1 değeri, başlangıca göre anlamlı düzeyde daha düşüktür.

Gruplara göre başlangıç FEV1 % değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Gruplara göre son ölçüm FEV1 % değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Nintenamid kullananlarda başlangıç–son ölçüm FEV1 % değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Pirfenidon kullananlarda başlangıç–son ölçüm FEV1 % değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Tedavisiz olanlarda başlangıç–son ölçüm FEV1 % değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Gruplara göre başlangıç FVC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Gruplara göre son ölçüm FVC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Nintenamid kullananlarda başlangıç–son ölçüm FVC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Tedavisiz olanlarda başlangıç–son ölçüm FVC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Pirfenidon kullananlarda başlangıç–son ölçüm FVC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-2,344$; $p=0,019$). Son ölçüm FVC değeri, başlangıca göre anlamlı düzeyde daha düşüktür.

Gruplara göre başlangıç FVC % değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Gruplara göre son ölçüm FVC % değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Nintenamid kullananlarda başlangıç–son ölçüm FVC % değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Pirfenidon kullananlarda başlangıç–son ölçüm FVC % değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Tedavisiz olanlarda başlangıç–son ölçüm FVC % değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Gruplara göre başlangıç FEV1/FVC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Gruplara göre son ölçüm FEV1/FVC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Nintenamid kullananlarda başlangıç–son ölçüm FEV1/FVC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Pirfenidon kullananlarda başlangıç–son ölçüm FEV1/FVC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Tedavisiz olanlarda başlangıç–son ölçüm FEV1/FVC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Gruplara göre başlangıç DLCO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0,043$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; nintenamid kullananlar ile pirfenidon kullananlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Nintenamid kullananların başlangıç DLCO değerleri, pirfenidon olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

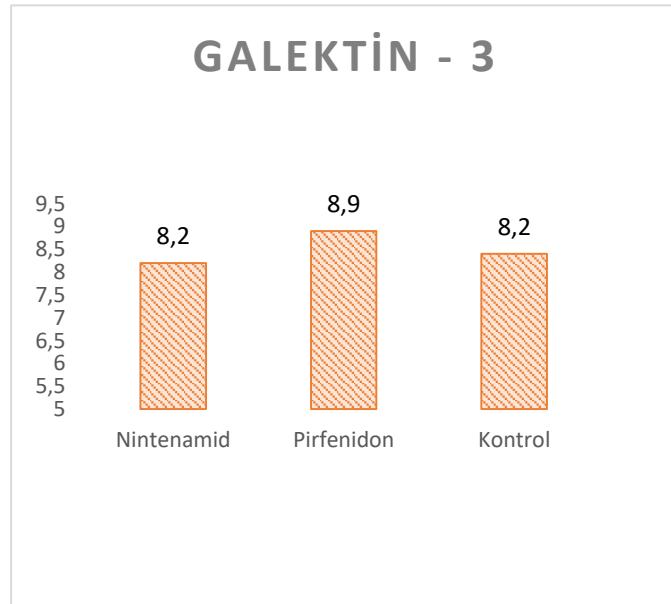
Gruplara göre son ölçüm DLCO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Nintenamid kullananlarda başlangıç–son ölçüm DLCO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Pirfenidon kullananlarda başlangıç–son ölçüm DLCO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Tedavisiz olanlarda başlangıç–son ölçüm DLCO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 16. Hasta grubundakilerin kullandıkları ilaçlara göre bazı parametrelerin karşılaştırılması

İlaç	Nintenamid (n=21)		Pirfenidon (n=18)		Tedavisiz (n=5)		p*
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Mmrc	1,19±0,40	1,0 [0,0]	1,33±0,59	1,0 [1,0]	2,00±1,00	2,0 [2,0]	0,095
Gap	3,95±1,96	4,0 [2,5]	3,83±1,50	4,0 [2,3]	5,80±2,17	7,0 [4,0]	0,097
Evre	1,71±0,78	2,0 [1,0]	1,67±0,69	2,0 [1,0]	2,40±0,89	3,0 [1,5]	0,200
Galektin - 3	10,65±8,64	8,2 [1,3]	12,96±12,89	8,9 [3,8]	11,99±8,45	8,4 [10,8]	0,929

Hasta grubundakilerin kullandıkları ilaçlara göre mMRC, Gap, Evre ve galektin-3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).



Şekil 11. Gruplara göre galektin-3 düzeylerinin dağılımı

TARTIŞMA

İdiyopatik interstisyel pnömonilerin en fazla karşılaşılan şekli olarak bilinen İPF alveoler intersitisyumun ilerleyici fibrozisi ile karakterize, kronik, akciğere sınırlı bir hastalık olarak nitelendirilmiştir. Bu hastalığın artan nefes darlığı ve gittikçe azalan pulmoner fonksiyonlarıyla yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olması şimdiye kadar bulunmuş yararlı ve kesin bir tedavi tekniğinin olmaması akademik alanda ilgi gören ve tedavi hakkında oldukça fazla sayıda çalışma yapılan bir hastalıktır. Nintedanib ve pirfenidon benzeri akciğer parankiminde fibrozun ilerlemesini engelleyen antifibrotik ilaçların üretilmesi hedefe yönelik tedavide büyük bir gelişme sağlamış hastalığı tedavi etmenin yanı sıra fonksiyonel kaybı azaltarak, hastalığın kötüleşme hızını azaltmış ve sağ kalım süresini olabildiğince uzatabilmişlerdir (115).

Sağ kalım süresinin tanının ardından ortalama 3-5 sene olarak öngörülen bu kötü prognozlu hastalıkta erken tanı çok önem arz ederken, tanıda kullanılan kesin bir biyobelirteç henüz bulunamamıştır.

Serum biyobelirteçlerinin farklı tanı tekniklerinin yanı sıra daha kolay, uygun fiyatlı, yinelenabilir olması ve invaziv olmaması hastalıkların tanı, tedavi ve prognoz belirlenmesinde önemli yer tutmaktadır. İPF prevelansı, insidansı ve sonuçları göz önüne alındığında bu biyobelirteçlerin geçerliliğinin sağlanmasındaki çalışmalar çok önemlidir. Rutinde bazı ülkelerde tip 2 pnömositler tarafından sekrete edilen KL-6 (Krebs von den Lungen-6) ve MMP-7 (Matriks metalloproteinaz) gibi moleküller kullanılsa da klinik uygulamada tüm Dünya’da kabul gören bir biyobelirteç değildir. Üzerinde birçok çalışma yürütülen 2 sürfaktan proteini olan SP-A (sürfaktan protein-A)

ve SP-D (surfaktan protein-D), periostin, endotelin-1, Club cell protein 16 (CC16), galektin-3 gibi diğer birçok moleküller ise yakın gelecekte kullanılacak biyobelirteçler olarak görülmektedir (70-73).

Galektin-3, β -galaktozid bağlayan lektin ailesinin bir üyesidir (79-82). Kalp, böbrekler, karaciğer, eklemler gibi birçok doku ve organda sekrete edilen galektin-3 hücre içerisinde ise nükleus, stoplazma ve hücre yüzeyinde bulunmaktadır. Galektin-3 fibrozis yanıtında kilit rol üstlenir ve fibroproliferasyonun çok olduğu akciğer alanlarında ekspresyonu fazladır (95,96). Galektin-3 hasar bölgesinde ekstrasellüler alana salgılanmaktadır. Bu da istirahatteki fibroblastları matriks üreten aktif fibroblastlara dönüştürür. Fibrozis oluşmasında önemli görevlerinin olması nedeniyle fibrozis ile seyreden hastalıkların tedavisinde galektin-3 inhibisyonunun fibrozi baskılayabileceği öngörülmektedir. Ayrıca Galektin-3, akut inflamatuvar hadiseleri ve doğal immün sistemi de yönlendirmektedir (85,86). Fibrozis ile inflamasyon arası galektin-3 bağımlı bu bağlantının tanı ve tedavide kullanılabilmesi düşünülmektedir.

Bazı çalışmalarda galektin-3 düzeyinin aynı zamanda fibrotik renal, karaciğer ve kalp hastalıklarında, bazı inflamatuvar romatolojik hastalıklarda patolojik olaylarla ilişkisi olduğu ve düzeylerinin yüksek seyrettiği gözlemlendiğinden dolayı çalışmamıza İPF ile birlikte RA, skleroderma, karaciğer ve renal fibrozu olan hastalar dâhil edilmedi.

Sunduğumuz bu çalışmada da, fibrozis patogenezinde önemli rol aldığı görülen serum galektin-3'ün idiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla serum düzeylerine bakıldı. Ayrıca gal-3'ün hastalık aktivite ve şiddet skorları, akciğer fonksiyonları, tedavide kullanılan antifibrotikler ile ilişkisi araştırıldı.

Çalışmada Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilen 44 İPF hastasının serum galektin-3 düzeyleri ile o anki solunum fonksiyon testleri, 6DYT ve mortalite arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Literatürde tedavide pirfenidon ve nintedanib kullanan İPF hastalarında serum galektin-3 düzeylerinin karşılaştırıldığı ya da galektin-3 ile 6DYT, mortalite arasındaki ilişkiyi araştırılan çalışma bulunmamakla birlikte, solunum fonksiyon testleri, DLCO ve eş zamanlı galektin-3 düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışma sayısı ve çalışmaya dâhil edilen hasta sayısı oldukça azdır.

Bizim çalışmamızda 44 hastada ortalama galektin-3 düzeyi $11,75 \pm 10,41$ mean $8,4$ ng/ml olarak bulunmuş ve sağlıklı kontrol hastalarına göre yüksek izlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Galektin-3 ile akciğer fibrozisi arası biyokimyasal ve immünolojik ilişkiyi gösteren birçok araştırma vardır. Bizim çalışmamıza benzer bir şekilde Miriana ve arkadaşları tarafından Galektin-3'ün İPF hastalığında biyokimyasal tanı testi olarak incelendiği 17 İPF, 10 NSİP, 7 sarkoidoz (evre 4), 7 HP ve 9 sağlıklı kontrol hastasını kapsayan çalışmada sağlıklı grup ile diğer gruplar arasında galektin-3 seviyeleri karşılaştırılmış. Galektin-3'ün İPF, fibrotik NSİP'li hastaların serumunda sarkoidoz (evre 4), HP ve sağlıklı bireylere göre eser miktarda daha fazla üretildiği ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (178). Yine başka bir çalışmada İPF hastalığının şiddetine göre gal-3 konsantrasyonları arasında fark var mı diye bakıldığında 12 hafif İPF, 11 orta İPF ve 19 şiddetli İPF hastası arasında BAL da galektin-3 düzeyleri açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir (179). Gali ve ark. yaptığı bir çalışmada 9 İPF li hastanın ve 20 sağlıklı kontrol hastasının akciğer fibroblastlarındaki gal-3 seviyeleri ölçülmüş İPF'li hastalarda hafif düzeyde yüksek izlenmiş ancak istatistiksel olarak bir fark görülmemiştir (147).

Yumiko ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise İAH hastalarında (17 BDH-İAH, 8 İPF, 5 KOP, 3 HP, 2 P.Jirovecii) ve 6 sağlıklı kontrol hastalarında BAL'da gal-3 düzeylerine bakılmış, BDH-İAH ve İPF hastalarında kontrol grubuna göre gal-3 yüksek saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı izlenmemiş. Diğer İAH'nda kontrol grubuna göre gal-3 açısından anlamlı bir fark görülmemiş. Ayrıca bu kortikosteroid alan BDH-İAH VE İPF hastaları grubunda BAL'da gal-3 düzeyleri kortikosteroid almayanlara göre düşük izlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (94). Bizim çalışmamızda da İPF hastalarında galektin-3 seviyeleri hastalarımızın birçoğunun astım ,koah gibi akciğer hastalıkları tanısı ile özellikle atak durumlarında oral yada inhaler kortikosteroid kullanımının olması ya da başka nedenlere bağlı kortikosteroid kullanımı var ise bundan kaynaklı etkilenmiş ve daha düşük görülmüş olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda, örneklem grubumuza baktığımızda yaş ortalaması $65,09 \pm 9,15$ olan 44 İPF hastası ve yaş ortalaması ise $59,70 \pm 10,70$ olan 35 kişilik kontrol grubu bulunmaktadır. İPF hastalarının 30'u (%68,2) erkek ve 14'ü (%31,8) kadındır.

Literatürde yer alan benzer çalışmaların incelenmesi sonucunda, yaş ortalamasının 60 ile 80 arası seyrettiği, erkeklerin kadın hastalara kıyasla fazla sayıda olduğu görülmüş olup bulgularımız literatürle uyumludur (104). Çalışmamız bir prevalans veya insidans çalışması olmamasına rağmen hasta grubumuzun demografik verilerinin literatürle uyumlu olması, hasta popülasyonumuzun geneli temsil etmesi ve daha güvenilir sonuç elde edilmesi kapsamında çalışmamızın etkisini artırmaktadır.

İPF hastalığının oluşmasında bazı çevresel ve genetik faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir. Çevresel faktörler ile alakalı olacak biçimde sigara maruziyeti bu hastalığın gelişimiyle alakalı en önemli risk faktörü olarak saptanmıştır. Yapılan bazı klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda sigara içen bireylerde sporadik veya ailesel İPF gelişimi anlamlı olarak daha sık izlenmiştir (23). Çalışmamızdaysa İPF hastalarının 34'ünde (%77,3) sigara kullanım öyküsü varken 10'u (%22,7) hiç sigara içmemiştir. Bu oranlar literatürü destekler niteliktedir. Hasta bireylerin sigara kullanım miktarlarıysa hemen hemen $31,58 \pm 11,73$ paket/yıl; literatür ile uyumlu bir biçimde 20 paket/yıl'ın üzerindedir (23). Jennifer ve ark. yaptığı çalışma da pulmoner fibrozisli hastalarda sigara ve galektin-3 konsantrasyonları ilişkisine bakılmış istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (179). Aynı şekilde bizim çalışmamız içerisinde de hastaların cinsiyet ve sigara maruziyetine göre galektin-3 düzeyine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Komorbiditeler İPF hastalığının seyrinde hayati bir rolü olduğu bilinmektedir. İPF'li hastalar içerisinde genellikle en az iki komorbiditenin varlığı tespit edilmiştir. Çalışmamızın içerisinde bulunan İPF hastalarının 28'inde (%63,6) en az bir komorbid hastalık mevcuttur. Koroner arter hastalığı ise bu komorbiditeler arasında en fazla izlenendir.

Son senelerde yapılan çalışmalarda İPF vakalarının yaklaşık olarak %2-20'sinde ailesel geçiş gösterilmiştir (30,31). Ve bu ailesel İPF olguları daha genç yaşlarda görülmektedir ve otozomal dominant geçişi düşünülmektedir. Çalışmamızda da literatürde olduğu gibi ailesel İPF sıklığı %4,5 olarak kaydedilmiştir. Çomak parmak bu hastalıkta %30-60 oranlarında seyretmektedir. Bu çalışmamızda aynı şekilde hastalarda çomak parmak sıklığı %40,9 olduğu izlenmiştir.

Diffüz parankimal akciğer hastalıklarında ve bunlar içerisinde özellikleriyle en önemli grubu oluşturan İPF'nin başlıca semptomları nefes darlığı ve öksürüktür.

Çalışmamızda da literatüre benzer olarak başvuruda en sık semptom nefes darlığı (%86,3) ve öksürük (%68,1) idi.

Radyolojide HRCT İPF tanısında önemli yer almaktadır. İPF'nin HRCT bulguları; çoğunlukla alt zon yerleşimli, subplevral retiküler patern, traksyon bronşektazi ve bal peteği manzarasıdır. İPF'de izlenen bu tipik radyolojik değişikliklere UİP paterni denir. Çalışmamızda yer alan hastaların 40'ı (%90,9) klinik ve radyolojik tanı alırken, 4'ü (%9,1) cerrahi biyopsi ile tanı almıştır. Tomografi de hastaların 13'ü (%29,5) olası ve 27'si (%61,4) kesin UİP paterni ile uyumlu izlenmiştir. Cerrahi biyopsi ile tanı konulan hastaların 4'ü (%100) kesin UİP olarak izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da İPF hastalarının HRCT bulgusuna göre kesin UİP veya olası UİP paterni olması ile galektin-3 düzeyi arasındaki ilişkiye bakılmış ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$).

İPF hastalığının klinik seyri her hastada farklılık göstermektedir. Bazılarında hızlı seyir gösterirken bazılarında yıllarca stabil seyredebilir. Bu yüzden tüm hastalarda multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. İPF tedavisinde son senelerdeki en can alıcı gelişme antifibrotik ilaçların bulunmasıdır. Bu antifibrotik ilaçlar hastalığın seyrini yavaşlatarak yaşam süresini uzatmaktadır. Nintedanib ve pirfenidon yaygın kullanılan tedavilerdir. Çalışmamıza katılan vakaların 39'unun (%86,6) antifibrotik tedavi aldığı belirlenmiştir. Bu vakaların 18'i (%40,9) pirfenidon ve 21'i (%47,7) nintedanib kullandığı gözlenmiştir. Çalışmamızda da İPF hastalarının kullandıkları ilaçlara göre galektin-3 değerleri açısından bakılmış pirfenidon kullanan hastalarda (8,9 ng/ml) nintedanib (8,2 ng/ml) kullananlara göre daha yüksek saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$).

İPF hastalarının tanı ve takibinde solunum fonksiyon testleri, 6DYT ve mMRC skorları kullanılmaktadır. İPF de solunum fonksiyon testi restriktif tipte görülmekle birlikte hastalığın erken evresinde veya ek olarak amfizem eşlik ettiğinde normal olabilir. FEV1 ve FVC azalır iken, FEV1/FVC normal veya yüksektir, bununla birlikte total akciğer kapasitesi ve DLCO'da azalma görülür. FVC ve DLCO hastalığın progresyonunda ve takibinde kullanılır. Çalışmamızdaki hastaların ortalama FEV1/FVC (%beklenen değer) $87,08\pm 8,95$, FVC (L) değeri $2,44\pm 0,71$ (%beklenen değer $73,17\pm 16,93$) ve DLCO (%beklenen değer $54,16\pm 25,52$) olduğu gözlenmiş olup verilerimiz literatür ile uyumludur. Ayrıca 2,596 katılımcılı Framingham Heart Study

çalışmasında yüksek galektin-3 düzeyleri düşük FEV1, FVC ve DLCO ile ilişkili bulunurken bizim çalışmamızda İPF hastalarının solunum fonksiyon testleri, 6DYT ve mMRC skorları ile galektin-3 düzeyleri arasında literatürden farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (179). Yine çalışmamızda nintenamid kullananlarda başlangıç–son ölçüm FVC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok iken ($p>0,05$), pirfenidon kullananlarda son ölçülen FVC değerlerinde başlangıca göre rakamsal olarak yaklaşık 200 ml kayıp izlenmiş ve bu da istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir ($Z=-2,344$; $p=0,019$). Aynı şekilde nintedanib kullanan hastalara göre pirfenidon grubunda FEV1 ve DLCO kayıpları daha fazla saptanmıştır. Bizim verilerimize göre hastalarımızda nintedanibin tedavisinin pirfenidona göre hastalarda FVC ve DLCO yu daha iyi koruduğu ve spirometrik kayıpları azalttığı söylenebilir. Ayrıca hastalarda takiplerde başlangıca göre anlamlı bir FVC kaybı izlenirken, klinik ve semptom açısından bakıldığında anlamlı bir iyileşme, düzelleme gözlenmektedir. Bu sonuçlara göre İPF hastalarının takibinde tek başına solunum fonksiyon testlerinin yanıltıcı olabileceği ve yeterli olmayacağı, klinik ve semptomlarında takiplerde çok önemli bir yeri olduğunu vurgulamaktadır.

İPF hastalarının başlangıç akciğer fonksiyon kapasiteleri erken mortalite açısından güçlü bir belirteçtir; GAP skoru hastalığın mortalite riskini öngören ve cinsiyet, yaş, FVC ve DLCO parametrelerinin kullanıldığı bir evreleme sistemi olmakta ve evre arttıkça hastanın mortalitesinin yükseldiğini göstermektedir (59). Çalışmamızda yer alan hastaların 16'sı (%36,3) evre II, 19'u (%43,2) evre I ve 9'u (%20,5) evre III olduğu gözlenmiştir. Hastaların GAP skoru ile galektin-3 arasındaki korelasyon değerlendirilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$).

Hasta grubunda galektin-3 düzeyi ile tanıdan galektin-3 düzeyi bakılmasına kadar geçen süre arasındaki korelasyon değerlendirildi ve galektin-3 düzeyi ile takip süresi arasında negatif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,391$; $p=0,009$). Takip süresi arttıkça, galektin-3 düzeyi azalacaktır. Aynı şekilde, takip süresi azaldıkça, galektin-3 düzeyi artacaktır. Çalışmamızda ki İPF hastalarında da galektin-3 seviyesi kontrol grubuna göre hafif yüksek saptanmıştır ve bu hastalar takipleri süresinde pirfenidon ya da nintedanib tedavisi kullanmakta olup belki de bu ilaçlara maruziyet arttıkça hastaların galektin-3 seviyelerinde azalma izlenmiş olabilir. Bunu kanıtlayabilmek için hastaların antifibrotik tedaviye başlangıç galektin-3

ölçümleri ve belli süre antifibrotik tedavi aldıktan sonraki serum galektin-3 düzeylerine bakılarak yorum yapılabilir. Bu görüşümüzü desteklemek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sonuçlardan yola çıkarak elimizdeki mevcut antifibrotik tedavilerin fibrotik süreçlerde rol alan galektin-3 ü de azaltarak fibrozisin gerilemesinde etkili olabileceği, ek olarak bizimde çalışmamızda savunduğumuz gibi galektin-3 inhibitörlerinin tedavide kombine ya da tek olarak kullanımının fibroziste etkili olabileceği düşünülebilir.

Gali ve ark. yaptığı çalışmada hastalarda nintedanib tedavisi alan hastalarda sağlıklı bireylere göre gal-3 düzeylerinin yüksek çıktığı ve nintedanib maruziyet dozu ve süresi arttıkça serumda gal-3 düzeylerinin yükseldiği görülmüştür (147). Literatürde galektin düzeyi ve pirfenidon ilişkisi ya da serumda gal-3 düzeyinin pirfenidon ve nintedanib kullanan hastalarda karşılaştırmalı değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise nintedanib kullanan hastaların ortalamam gal-3 düzeyi 8,2 pirfenidon kullanan hastaların serum gal-3 düzeyi 8,9 kontrol grubunun ise ortalama 8,2 saptanmıştır. Bu sonuca göre pirfenidon maruziyeti arttıkça hastaların serum gal-3 düzeylerinin yükseldiği düşünülebilir ancak bunun için yine ileri çalışmalara gereksinim vardır ve hastaların pirfenidon kullanmaya başlamadan önceki serum gal-3 düzeyleri ve maruziyet sonrası serum düzeylerinin ölçülmesi gereklidir.

Üzerinde birçok çalışma yapılan TD139, akciğer fibrozisinde önemli bir faktör olan galektin-3'ün güçlü bir inhibitörüdür. TGF- β enjeksiyonunda edilen farelerin akciğer dokusunda artmış kollojen boyanması ve fibrotik değişiklikler, fibroblastik odaklar oluşmaya başladığı gözlenmiş ve bu farelerin alveolar makrofajında ve bronşial epitelinde artmış gal-3 ekspresyonu gözlenmiştir. TD139 (galektin-3 inhibitörü)'un ise TGF- β ile indüklenen fibrozisi inhibe ettiği saptanmıştır (141).

SONUÇ

Bu çalışma serum galektin-3 proteininin İPF hastalarının serumunda klinik, tanısal ve prognostik biyobelirteç olarak kullanılabilirliği ve galektin-3 inhibitörlerinin İPF tedavisinde antifibrotik tedavilerle kombine olarak kullanılmasının fibrozisin terapötik yönetiminde faydalı olabileceğini göstermeyi amaçlamıştır. Çalışmanın sonuçları şu şekilde özetlenebilir.

Çalışmada 44 hastanın 30'u (%68,2) erkek ve 14'ü (%31,8) kadın, kontrol grubunda ise; 23'ü (%50) erkek, 23'ü (%50) kadın idi. Hastaların genel yaş ortalamaları 65,09±9,15 yıl, kontrol grubunun ise 57,70±10,70 yıl idi. 34 hastada (%77,3) sigara maruziyet olduğu, hastaların 38'inde (%86,3) dispne yakınması, 30'unda (%68,1) ise öksürük yakınması, 18'inde (%40,9) çomak parmak gözlenmiştir. Hastaların sadece 2'sinde (%4,5) ailede İPF hastalığı bulunmakta ve 28'inde (%63,6) en az bir komorbid hastalık bulunmaktadır. İPF tanısı 40 (%90,9) hastada klinik radyolojik, 4 (% 9,1) hastada ise histopatolojik ve radyolojik olarak konulmuştur. Hastaların 21'i (%47,7) nintedanib tedavisi, 18'i (%40,9) pirfenidon tedavisi almakta iken 5 hasta hiç tedavi almamaktadır.

Hasta grubunun galektin-3 düzeyi ortalama 8,4 ng/ml iken, kontrol grubunun galektin-3 düzeyi ortalaması 8,2 ng/ml idi. Pirfenidon tedavisi alanlarda serum gal-3 düzeyi 8,9 ng/ml iken nintedanib alanlarda 8,2 ng/ml idi. Yine pirfenidon kullanan hastalarda da nintedanibe göre gal-3 yüksek saptanmıştır. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Galektin-3 düzeyleri ile eş zamanlı bakılan yaş, cinsiyet, sigara maruziyeti, FVC (zorlu vital kapasite) % beklenen, DLCO (karbon monoksit difüzyon kapasitesi) adj % beklenen, 6DYT mesafesi, GAP skoru, mMRC skoru, HRCT bulgusuna göre kesin UİP veya olası UİP paterni olması ve

kullandıkları antifibrotik ilaç arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Hasta grubunun galektin-3 düzeyi ile takip süresi arasında negatif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Sonuç olarak bulgularımıza göre antifibrotik kullanan özellikle pirfenidon kullanan hastalarda takiplerde başlangıca göre anlamlı bir FVC kaybı izlenmekte ancak hastalarda klinik ve semptom açısından bakıldığında anlamlı bir iyileşme, düzelme gözlenmektedir. Bu sonuçlara göre İPF hastalarının takibinde tek başına solunum fonksiyon testlerinin yanıltıcı olabileceği ve yeterli olmayacağı, klinik ve semptomlarında takiplerde çok önemli bir yeri olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca çalışmamızda ki İPF hastalarında takip süresi arttıkça gal-3 düzeyleri azaldığı görülmüş. Bu hastalar takipleri süresinde pirfenidon ya da nintedanib tedavisi kullanmakta olup belki de bu ilaçlara maruziyet arttıkça hastaların galektin-3 seviyelerinde azalma izlenmiş olabilir. Bunu kanıtlayabilmek için hastaların antifibrotik tedaviye başlangıç galektin-3 ölçümleri ve belli süre antifibrotik tedavi aldıktan sonraki serum galektin-3 düzeylerine bakılarak yorum yapılabilir. Bu görüşümüzü desteklemek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sonuçlar bize galektin-3'ün inhibe edilmesinin fibrozis açısından koruyucu olması, İPF gibi patogenezinde fibroz bulunan hastalıklarda galektin-3 inhibisyon tedavisinin hastalıkların prognozunu değiştirebileceğini düşündürülebilir.

İPF hastalarında kullanılan tedaviye göre sınıflandırılarak galektin-3 ölçümü yapılan ilk çalışma olmasından dolayı literatüre katkısının olabileceğine inanmaktayız. Hastaların çoğunluğunun medikal tedavi altında olması ve tedaviye başlangıç galektin-3 düzeylerinin bilinmemesi, hastaların oral ya da inhaler kortikosteroid kullanımının ya da diğer gal-3 düzeyini etkileyen ilaçların kullanım öyküsünün bilinmemesi ve hasta sayımızın az olması çalışmamızın limitasyonlarından. Bu nedenle daha büyük hasta grupları ile ilaç tedavisi öncesi ve tedavi sonrası galektin-3 seviyelerinin değerlendirilebileceği uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bundan sonraki çalışmaların bu eksikliklerin giderilmesi ile gerek tanı gerek prognoz açısından çok daha yol gösterici olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1) Okumuş NG, Bingöl Z. Türk Toraks Derneği İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. 2018. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
- 2) Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Agun M. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *The Clinical Respiratory Journal*, 2014; 8(1):55-62.
- 3) Humphries DC, Mills R, Dobie R, Henderson NC, Sethi T, Mackinnon AC. Selective Myeloid Depletion of Galectin-3 Offers Protection Against Acute and Chronic Lung Injury. *Front Pharmacol*. 2021 Aug 30;12:715986. doi: 10.3389/fphar.2021.715986.
- 4) Nikhil Hirani, Alison C. MacKinnon, Lisa Nicol, et al. Target inhibition of galectin-3 by inhaled TD139 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2021; 57: 2002559.
- 5) Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med*. 2012 Jul 6;18(7):1028-40. doi: 10.1038/nm.2807.
- 6) Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis--A Common Pathway to Organ Injury and Failure. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):96.
- 7) Sahin H, Wasmuth HE. Chemokines in tissue fibrosis. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jul;1832(7):1041- 8
- 8) Rivera-Ortega P, Molina-Molina M. Interstitial lung diseases in developing countries. *Annals Global Health* 2019; 85(1): 4, 1-14.
- 9) Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;6(188):733-748.
- 10) Michael A.KadochMD^aMatthew D.ChamMD^{ac}. Idiopathic Interstitial Pneumonias: A Radiology-Pathology Correlation Based on the Revised 2013 American Thoracic Society-European Respiratory Society Classification System. *Current Problems in Diagnostic Radiology* Volume 44, Issue 1, January–February 2015,

- 11) Hobbs S, Lynch D. The idiopathic interstitial pneumonias: an update and review. *Radiol Clin North Am.* 2014 Jan;52(1):105-20. doi: 10.1016/j.rcl.2013.08.001.
Review
- 12) Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Oct 20;3:17074. doi: 10.1038/nrdp.2017.74. Review
- 13) Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2017 May 13;389(10082):1941-1952. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30866-8.
- 14) Meyer KC, Nathan SD eds. Idiopathic pulmonary fibrosis: a comprehensive clinical guide. Springer, 2018.
- 15) Ley B, Collard H.R. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol* 2013; 5: pp. 483-492.
- 16) Kondoh Y, Suda T, Hongo Y, Yoshida M, Hiroi S, Iwasaki K, Takeshima T, Homma S. Prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan based on a claims database analysis. *Respir Res.* 2022 Feb 8;23(1):24. doi: 10.1186/s12931-022-01938-6.
- 17) Nalysnyk L, Cid-Rufaza J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012;21:355-61.
- 18) Schafer SC, Funke-Chambour M, Berezowska S. [Idiopathic pulmonary fibrosis-epidemiology, causes, and clinical course] . *Pathologe.* 2020;41:46–51.
- 19) Awadalla NJ, Hegazy A, Elmetwally RA, Wahby I. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Egypt: a multicenter case-control study. *Int J Occup Environ Med.* 2012 Jul;3(3):107-16.
- 20) Paolucci G, Folletti I, Torén K, Ekström M, Dell'Omo M, Muzi G, Murgia N. Occupational risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Southern Europe: a case-control study. *BMC Pulm Med.* 2018 May 21;18(1):75. doi: 10.1186/s12890-018-0644-2.

- 21) Steven ND, Brown AW, King CS. Overview of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Guide to Clinical Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Adis, Cham, 2016. 1-13.
- 22) Iwai K, Mori T, Yamada N et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 670–5.
- 23) Baumgartner KB, Samet JM, Stidley Ca et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 242–8. 39
- 24) Uçar EY, Akgün M. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. In: Kartaloğlu Z, Okutan O. (eds). 3. Bölüm, 1. Edisyon. İstanbul; G.M. Matbaacılık; 2013; 11-6
- 25) Moore BB, Moore TA. Viruses in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Etiology and Exacerbation. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Nov;12 Suppl 2:S186-92. doi: 10.1513/AnnalsATS.201502-088AW. Review
- 26) Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, Cruz-Gervis RA, Davis A, Graham BS, et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2003 Jun;41(6):2633-40.
- 27) Tobin RW, Pope CE II, Pellegrini CA, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158: 1804-8.
- 28) Yang IV, Pedersen BS, Rabinovich E, Hennessy CE, Davidson EJ, Murphy E, et al. Relationship of DNA methylation and gene expression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(11): 1263-72.
- 29) Yang IV, Coldren CD, Leach SM, Seibold MA, Murphy E, Lin J, et al. Expression of cilium-associated genes defines novel molecular subtypes of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2013; 68(12): 1114–21.
- 30) Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 356(13): 1317-26
- 31) De Leon AD. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PloS one*, 2010; 5(5):10680

- 32) Javaheri S, Lederer DH, Pella JA, Mark GJ, Levine BW. Idiopathic pulmonary fibrosis in monozygotic twins. The importance of genetic predisposition. *Chest* 1980; 78: 591-4.
- 33) Peljto AL. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Jama*, 2013; 309(21):2232-2239
- 34) Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, Peljto AL, Brown KK, Steele MP, et al. Genomewide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nature Genetics* 2013; 45(6): 613-20.
- 35) Yang G, Yang L, Wang W, Wang J, Wang J, Xu Z. Discovery and validation of extracellular/circulating microRNAs during idiopathic pulmonary fibrosis disease progression. *Gene*. 2015 May 10;562(1):138-44. doi: 10.1016/j.gene.2015.02.065.
- 36) Barrat SL, Creamer A, Hayton C, Chaudhuri N. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): An Overview. *J Clin Med* 2018; 6: 7(8): E201.
- 37) Meyer K, Decker C. Role of pirfenidone in the management of pulmonary fibrosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2017; 13, 427–37. doi:10.2147/tcrm.s81141
- 38) Selman M, King TE, Pardo A, Am Thorac Soc, Eur Respir Soc, Am Coll Chest Physic. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134(2): 136-51.
- 39) Funke M, Geiser T. Idiopathic pulmonary fibrosis: the turning point is now. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: 1-13.
- 40) Xi Y, Kim T, Brumwell AN, Driver I, Wei Y, Tan V, Jackson J, et al. Local lung hypoxia determines epithelial fate decisions during alveolar regeneration. *Nature Cell Biology* 2017; 19(8): 904-14.
- 41) Xie T, Wang Y, Deng N, Huang G, Taghavifar F, Geng Y, Liu N, et al. Single-cell deconvolution of fibroblast heterogeneity in mouse pulmonary fibrosis. *Cell Reports* 2018; 22(13): 3625-40.
- 42) Puttur F, Gregory LG, Lloyd CM. Airway macrophages as the guardians of tissue repair in the lung. *Immunol Cell Biol* 2019; 97(3): 246-57.

- 43) Li H, Zhao X, Shan H, Liang H. MicroRNAs in idiopathic pulmonary fibrosis: involvement in pathogenesis and potential use in diagnosis and therapeutics. *Acta Pharm Sin B*. 2016 Nov;6(6):531- 539. Epub 2016 Jul 27. Review
- 44) Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest* 2011; 140: 221.
- 45) Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomasetti S, Lee JS. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Int Med* 2012; 156(10): 684-91.
- 46) Oldham JM, Noth I. Idiopathic pulmonary fibrosis: Early detection and referral. *Respir Med* 2014; 108(6): 819-29.
- 47) Wakwaya Y, Brown KK. Idiopathic pulmonary fibrosis: Epidemiology, Diagnosis and Outcomes. *Am J Med Sci* 2019; 357(5): 359-69.
- 48) Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(4): 459-66.
- 49) Mura M, Porretta MA, Bargagli E, Sergiacomi G, Zompatori M, Sverzellati N, Taglieri A, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J* 2012; 40(1): 101-9.
- 50) Ley B, Bradford ZB, Vittinghoff E, Weycker D, DuBois RM, Collard HR. Predictors of mortality poorly predict common measures of disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(6): 711-8.
- 51) Navaratnam V, Hubbard RB. The Mortality Burden of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the United Kingdom. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(2): 256-8. doi:10.1164/rccm.201902-0467le
- 52) Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, Norris JM, Wilson CG, Brown KK. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 277–84. 112
- 53) Ryerson CJ, Abbritti M, Ley B, Elicker BM, Jones KD, Collard HR. Cough predicts prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2011; 16: 969-75

- 54) Robbie H, Daccord C, Chua F, Devaraj A. Evaluating disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2017 Sep 6;26(145)
- 55) Watters LC, King TE, Schwarz MI, Waldron JA, Stanford RE, Cherniack RM. A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1986 Jan;133(1):97-103.
- 56) King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Oct 1;164(7):1171-81.
- 57) Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NS, Cramer D, Nicholson AG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Apr 1;167(7):962-9.
- 58) Lee SH, Park JS, Kim SY, Kim DS, Kim YW, Chung MP, et al. Comparison of CPI and GAP models in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2018 Mar 19;8(1):4784
- 59) Lee SH, Kim SY, Kim DS, Kim YW, Chung MP, Uh ST, et al. Predicting survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis using GAP score: a nationwide cohort study. *Respir Res* 2016; 17(1): 131.
- 60) Van Manen MJ, Birring SS, Vancheri C, Cottin V, Renzoni EA, Russell AM, Wijsenbeek MS. Cough in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2016; 25(141): 278-86.
- 61) Lechtzin N, Hilliard ME, Horton MR. Validation of the cough quality-of-life questionnaire in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013; 143(6): 1745-9.
- 62) Wells AU, Nirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63(Suppl V): v1-v58.

- 63) Guenther A, Krauss E, Tello S, Wagner J, Paul B, Kuhn S, et al. The European IPF registry (eurlPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2018; 19(1): 141.
- 64) Sellarés J, Hernández-González F, Lucena CM, Paradela M, Brito-Zeron P, PrietoGonzales S, et al. Auscultation of Velcro Crackles is Associated With Usual Interstitial Pneumonia. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(5): e2573.
- 65) Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(5): 44-68.
- 66) Ley B, Brown KK, Collard HR. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014;307:681-91.
- 67) Hambley N, Shimbori C, Kolbi M. Molecular classification of idiopathic pulmonary fibrosis: Personalized medicine, genetics and biomarkers. *Respirology* 2015;20:1010-22.
- 68) Guiot J, Moermans C, Henket M, et al. Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung* 2017;195:273-80.
- 69) Horimasu Y, Hattori N, Ishikawa N, et al. Different MUC1 gene polymorphisms in German and Japanese ethnicities affect serum KL-6 levels. *Respir Med* 2012; 106: 1756–1764
- 70) Korthagen NM, van Moorsel CH, Zanen P, et al. Evaluation of circulating YKL-40 levels in idiopathic interstitial pneumonias. *Lung* 2014; 192: 975–980.
- 71) Korthagen NM, van Moorsel CH, Barlo NP, et al. Serum and BALF YKL-40 levels are predictors of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2011; 105: 106–113.
- 72) White ES, Xia M, Murray S, et al. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(10): 1242-51
- 73) Armstrong HF, Podolanczuk AJ, Barr RG, et al. Serum matrix metalloproteinase-7, respiratory symptoms, and mortality in community-dwelling adults. MESA (Multi-

- Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1311–1317.
- 74) Saini G, Jenkins G, Mckeever T, et al. The PROFILE study: a prospective study of fibrosis in lung endpoints to discover and qualify biomarkers for use in clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: A5169
- 75) Homma S, Bando M, Azuma A, et al. Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 2018; 56: 268–291.
- 76) Sato S, Hughes RC. Regulation of secretion and surface expression of Mac-2, a galactoside-binding protein of macrophages. *J Biol Chem* 1994; 269: 4424- 4430
- 77) Rabinovich GA, Baum LG, Tinari N, Paganelli R, Natoli C, Liu FT, Iacobelli S. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response. *Trends Immunol* 200; 23: 313–320.
- 78) Vitaly Balan, Pratima Nangia-Makker and Avraham Raz . Galectins as Cancer Biomarkers. *Cancers* 2010; 2, 592- 610.
- 79) Rabinovich GA, Castagna LF, Landa CA, Riera CM, Sotomayor CE. Regulated expression of a 16 kDa galectin-like protein in activated rat macrophages. *J Leukoc Biol* 1996: 59: 363–370.
- 80) Sato S, Burdett I, Hughes RC. Secretion of the baby hamster kidney 30-kDa galactose-binding lectin from polarized and nonpolarized cells: a pathway independent of the endoplasmic reticulum-Golgi complex. *Exp Cell Res* 1993; 207: 8-18.
- 81) Sato S, Hughes RC. Binding specificity of a baby hamster kidney lectin for H type I and II chains, poly-lactosamine glycans, and appropriately glycosylated forms of laminin and fibronectin. *J Biol Chem* 1992; 267: 6983-6990.
- 82) Liu FT, Hsu DK, Zuberi RI, Kuwabara I, Chi EY, Henderson WR Jr: Expression and function of galectin-3, a beta-galactoside-binding lectin, in human monocytes and macrophages. *Am J Pathol* 1995; 147: 1016- 1028.
- 83) Kuwabara I, Liu FT. Galectin-3 promotes adhesion of human neutrophils to laminin. *J Immunol* 1996; 156: 3939-3944.

- 84) Inohara H, Akahani S, Koths K, Raz A. Interactions between galectin-3 and Mac-2-binding protein mediate cell to cell adhesion. *Cancer Res* 1996; 56: 4530-4534.
- 85) Sano H, Hsu DK, Yu L, Apgar JR, Kuwabara I, Yamanaka T, et al. Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages. *J Immunol* 2000; 165: 2156-2164.
- 86) Sato S, Ouellet N, Pelletier I, Simard M, Rancourt A, Bergeron MG. Role of galectin-3 as an adhesion molecule for neutrophil extravasation during streptococcal pneumonia. *J Immunol* 2002; 168: 1813-1822.
- 87) Matarrese P, Fusco O, Tinari N, Natoli C, Liu FT, Semeraro ML, et al. Galectin-3 overexpression protects from apoptosis by improving cell adhesion properties. *Int J Cancer* 2000; 85: 545–554.
- 88) Ivan Srejavic,^{1,†} Dragica Selakovic,^{1,†} Nemanja Jovicic, et al Galectin-3: Roles in Neurodevelopment, Neuroinflammation, and Behavior. *Biomolecules*. 2020 May; 10(5): 798
- 89) Yang RY, Hsu DK, Liu FT. Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 6737-6742.
- 90) Harjacek M, Diaz-Cano S, De Miguel M, Wolfe H, Maldonado C, Rabinovich GA. Expression of galectins-1 and -3 correlates with defective mononuclear cell apoptosis in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1914–1922.
- 91) Akahani S, Nangia-Makker P, Inohara H, Kim HR, Raz A. Galectin-3: a novel antiapoptotic molecule with a functional BH1 (NWGR) domain of Bcl-2 family. *Cancer Res* 1997; 57: 5272-5276.
- 92) Hsu DK, Dowling CA, Jeng KC, Chen JT, Yang RY, Liu FT. Galectin-3 expression is induced in cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1999; 81: 519–526.
- 93) Xiao Zhong, Xiaoqian Qian, The role of galectin-3 in heart failure and cardiovascular disease. 2019 Mar;46(3):197-203. *Clin Exp Pharmacol Physiol* doi: 10.1111/1440-

- 94) Nishi Y, Sano H, Kawashima T, et al. Role of galectin-3 in human pulmonary fibrosis. *Allergol Int* 2007; 56: 57–65.
- 95) Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Kipari T, Haslett C, Iredale JP, et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol* 2008; 172: 288-298
- 96) Nangia-Makker P, Honjo Y, Sarvis R, Akahani S, Hogan V, Pienta KJ, et al. Galectin-3 induces endothelial cell morphogenesis and angiogenesis. *Am. J Pathol* 2000; 156: 899-909
- 97) Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1503–1512.
- 98) Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J, et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 557–565.
- 99) O'Dwyer DN, Armstrong ME, Trujillo G, et al. The Toll-like receptor 3 L412F polymorphism and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1442–1450
- 100) Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2012; 67(5): 407–11.
- 101) Ley B, Bradford ZB, Vittinghoff E, Weycker D, DuBois RM, Collard HR. Predictors of mortality poorly predict common measures of disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(6): 711-8.
- 102) Boros PW, Enright PL, Quanjer PH, Borsboom GJ, Wesolowski SP, Hyatt RE. Impaired lung compliance and DLCO but no restrictive ventilatory defect in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2010; 36(6): 1315-22.
- 103) Kropski JA, Blackwell TS. Progress in understanding and treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Med* 2019; 70: 211-24

- 104) Raghu G Remy-Jardin M Richeldi L et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; 205: e18-47
- 105) Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(11): 1043-7.
- 106) Yagihashi K, Huckleberry J, Colby TV, Tazelaar HD, Zach J, Sundaram B, et al.; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet). Radiologicpathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2016; 47: 1189-97
- 107) National Institute of Health. Diagnosis and Management of Suspected Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. US Natl Libr Med. 2013.
- 108) Kebbe J, Abdo T. Interstitial lung disease: The diagnostic role of bronchoscopy. *J Thorac Dis*. 2017.
- 109) Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016.
- 110) Vassalvo R, Ryu JH. Smoking-Related Interstitial Lung Diseases. *Clin Chest Med* 2012;33:165-78.
- 111) Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. Lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 691-7.
- 112) Kamp DW. Asbestos-induced lung diseases: an update. *Transl Res* 2009; 153(4): 143-52.
- 113) Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(6): 690-9

- 114) Camus P, Fanton A, Bonniaud P, et al. Interstitial Lung Disease Induced by Drugs and Radiation. *Respiration* 2004;7:301-26.
- 115) Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 year. *Eur Respir J Eur Respir J* 2017;50. pii: 1701209. doi: 10.1183/13993003.01209-2017.
- 116) Raghu G, Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, et al: Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968-77.
- 117) Wiertz IA, Wuyts, WA. Van Moorsel CHM, et al. Unfavourable outcome of glucocorticoid treatment in suspected idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2017. Dec 5. doi: 10.1111/ resp.13230.
- 118) Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S, Stansen W, Huggins JT, Raghu G. First Data on Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Forced Vital Capacity of $\leq 50\%$ of Predicted Value. *Lung* 2016; 194(5): 739-43.
- 119) Harari S, Caminati A, Poletti V, Confalonieri M, Gasparini S, Lacedonia D, Luppi F, et al. A Real-Life Multicenter National Study on Nintedanib in Severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration* 2018; 95(6): 433-40
- 120) Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;365:1079-87.
- 121) Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-82.
- 122) Milger K, Kneidinger N, Neurohr C, et al: Switching to nintedanib after discontinuation of pirfenidone due to adverse events in IPF. *Eur Respir J* 2015;46:1217-21.
- 123) Fujimoto, Kobayashi T, Azuma A. Idiopathic pulmonary Fibrosis: treatment and prognosis. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine* 2015;9(s1) 179-185 doi: 10.4137/CCrpM.s23321.

- 124) King CS, Nathan SD. Practical considerations in the pharmacologic treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:479-89.
- 125) Scotton CJ, Chambers RC. Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus. *Chest* 2007; 132(4): 1311-21.
- 126) Pirfenidone. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. US National Library of Medicine.
<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0ab861c2-d5ca-4f92-854c-6477971a1b38> (Accessed on August 12, 2019).
- 127) Conte E, Gili E, Fagone E, Fruciano M, Lemmolo M, Vancheri C. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- β -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharmaceu Sci* 2014; 58: 13-9.
- 128) Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377(9779): 1760-9.
- 129) King Jr TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. ASCEND Study Group, A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083e92
- 130) Tzouvelekis A, Ntoliou P, Karampitsakos T, Tzilias V, Anevlavis S, Bouros E, et al. Safety and efficacy of pirfenidone in severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A realworld observational study. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 46: 48-53.
- 131) Lota HK, Wells AU. The evolving pharmacotherapy of pulmonary fibrosis. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 79.
- 132) Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, et al. Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Results of the INJOURNEY trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(3): 356-63.
- 133) Flaherty KR, Fell CD, Huggins JT, Nunes H, Sussman R, Valenzuela C, et al. Safety of nintedanib added to pirfenidone treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2018; 52(2): 1800230.

- 134) Saini G., Porte J., Weinreb P.H., Violette S.M., Wallace W.A., McKeever T.M., Jenkins G. $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ integrin may be a potential prognostic biomarker in interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2015;46:486–494. doi: 10.1183/09031936.00210414.
- 135) John A.E., Graves R.H., Pun K.T., Vitulli G., Forty E.J., Mercer P.F., Morrell J.L., Barrett J.W., Rogers R.F., Hafeji M., et al. Translational pharmacology of an inhaled small molecule $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ integrin inhibitor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat. Commun.* 2020;11:4659. doi: 10.1038/s41467-020-18397-6.
- 136) Murray L.A., Chen Q., Kramer M.S., Hesson D.P., Argentieri R.L., Peng X., Gulati M., Homer R.J., Russell T., van Rooijen N., et al. TGF-beta driven lung fibrosis is macrophage dependent and blocked by Serum amyloid P. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2011;43:154–162. doi: 10.1016/j.biocel.2010.10.013.
- 137) Raghu G., van den Blink B., Hamblin M.J., Brown A.W., Golden J.A., Ho L.A., Wijsenbeek M.S., Vasakova M., Pesci A., Antin-Ozerkis D.E., et al. Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319:2299–2307. doi: 10.1001/jama.2018.6129.
- 138) Ni K., Liu M., Zheng J., Wen L., Chen Q., Xiang Z., et al. (2018). PD-1/PD-L1 pathway mediates the alleviation of pulmonary fibrosis by human mesenchymal stem cells in humanized mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 58 684–695. 10.1165/rcmb.2017-0326OC
- 139) Marilyn K. Glassberg, MD; Julia Minkiewicz. Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cells in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis via Intravenous Delivery (AETHER) A Phase I Safety Clinical Trial. *CHEST* 2017; 151(5):971-981
- 140) Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275: 2247–2250. 123. Bataller R. & Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218.
- 141) Mackinnon AC, Gibbons MA, Farnworth SL, et al. Regulation of transforming growth factor- β1 -driven lung fibrosis by galectin-3. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 537–546.

- 142) Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 5060–5065
- 143) Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol* 2008; 172: 288–298.
- 144) Delaine T, Collins P, MacKinnon A, et al. Galectin-3-binding glycomimetics that strongly reduce bleomycin-induced lung fibrosis and modulate intracellular glycan recognition. *Chembiochem* 2016; 17: 1759–1770.
- 145) MacKinnon AC, Farnworth SL, Hodgkinson PS, et al. Regulation of alternative macrophage activation by galectin-3. *J Immunol* 2008; 180: 2650–2658.
- 146) Mackinnon AC, Humphries D, Mills R, et al. Deletion of galectin-3 in myeloid cells inhibits bleomycin-induced lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: A2422.
- 147) Gali Epstein Shochet , Alon Pomerantz, David Shitrit, Becky Bardenstein-Wald, et al. Galectin-3 levels are elevated following nintedanib treatment. *Ther Adv Chronic Dis* 2020, Vol. 11: 1–10 DOI: 10.1177
- 148) Holland AE, Hill CJ, Conron M, et al. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax* 2008; 63: 549-54.
- 149) Ferreira A, Garvey C, Connors GL, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009; 135: 442-7.
- 150) Liang Z, Hoffman LA, Nouraie M, et al. Referral to palliative care infrequent in patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to an intensive care unit. *J Palliat Med* 2017; 20: 134-40.
- 151) Collard HR, Tino G, Noble PW, et al. Patient experiences with pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007; 101:1350.
- 152) Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugiere O, Marrash-Chahla R, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126(2): 469-75

- 153) Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, et al. The international thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; focus theme: Multiorgan transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37:1169-1183.
- 154) Li D, Liu Y, Wang B. Single versus bilateral lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233732.
- 155) Li D, Liu Y, Wang B. Single versus bilateral lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233732.
- 156) Hambly N, Cox G, Kolb M. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: tough to define; tougher to manage. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700811.
- 157) Tanizawa K, Collard HR, Ryerson CJ. IPF: definition, severity and impact of pulmonary exacerbations. In: Burgel P-R, Contoli M, López-Campos JL, eds. *Acute Exacerbations of Pulmonary Diseases (ERS Monograph)*. Sheffield, Eur Respir Soc 2017; 58-65.
- 158) Cao M, Swigris JJ, Wang X, et al. Plasma Leptin is elevated in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 6940480
- 159) Kurosu K, Takiguchi Y, Okada O, et al. Identification of annexin 1 as a novel autoantigen in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Immunol* 2008; 181(1): 756-67.
- 160) Kahloon RA, Xue J, Bhargava A, et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with antibodies to heat shock protein 70 have poor prognoses. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 768-75.
- 161) Okuda R, Matsushima H, Aoshiba K, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 for stable and acute phases of idiopathic pulmonary fibrosis. *Springerplus* 2015; 4: 657.
- 162) Spagnolo P, Wuyts W. Acute exacerbations of interstitial lung disease: lessons from idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2017; 23(5): 411-7.

- 163) Juarez MM, Chan AL, Norris AG, Morrissey BM, Albertson TE. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis-a review of current and novel pharmacotherapies. *J Thorac Dis* 2015; 7(3): 499–519.
- 164) Oishi K, Aoe K, Mimura Y, Murata Y, Sakamoto K, Koutoku W, et al. Survival from an Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis with or without Direct Hemoperfusion with a Polymyxin B-immobilized Fiber Column: A Retrospective Analysis. *Int Med* 2016; 55(24): 3551–9.
- 165) Braunlich J, Beyer D, Mai D, Hammerschmidt S, Seyfarth HJ, Wirtz H. Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration* 2013; 85(4): 319-25.
- 166) Collard HR, Richeldi L, Kim DS, Taniguchi H, Tschöepe I, Luisetti M, et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601339.
- 167) Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, Ikeda N, Tsuboi M, Asato Y, et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study). *Respiratory Research* 2016; 17(1): 90.
- 168) Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al, Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2008;76:288-394.
- 169) Behr J Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2008;31:1357-67.
- 170) Sherner J, Collen J, King CS, Nathan SD. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiology, diagnosis, and therapeutic implications. *Curr Respir Care Rep* 2012; 1: 233-42
- 171) Jankowich MD, Rounds SI. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest*, 2012; 141(1):222-231.
- 172) Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, Zeibecoglou K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest* 2002;121:1278-89.

- 173) Sprunger DB, Olson AL, Huie TJ, et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2012;39:125-32
- 174) Raghu G, Crestani B, Bailes Z, et al. Effect of anti-acid medication on reduction in FVC decline with nintedanib. *Eur Respir J* 2015;46:A4502.
- 175) Zisman DA, Kawut SM. Idiopathic pulmonary fibrosis: a shot through the heart *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1192-3.
- 176) Akhtar AA, Ali MA, Smith R. Depression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron Respir Dis* 2013;10:127-
- 177) Enomoto T, Usuki J, Azuma A, et al. Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003;123:2007-11.
- 178) Miriana d'Alessandro, Elda De Vita, Laura Bergantini. Galactin-1,3 and 9 Potential biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2020;103546.
- 179) Jennifer E. Ho^{1,2}, Wei Gao³. Galectin-3 Is Associated with Restrictive Lung Disease and Interstitial Lung Abnormalities. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 194, Iss 1, pp 77–83, Jul 1, 2016

ÖZET

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) nedeni bilinmeyen, prognozu kötü, progresif fibrozisle karakterize, kronik bir akciğer hastalığıdır. Sağ kalımın tanı konulduktan sonra 3-5 yıl civarı olduğu bilinen bu hastalıkta erken tanı önemliken tanıda kullanılabilen biyobelirteç olmadığından tanı genelde geç konulmaktadır.

Galektin-3 çeşitli hücrelerde eksprese edilen, inflamasyon ve fibroziste merkezi bir rol oynayan B-galaktozid bağlayıcı bir lektindir.

Çalışmamızda serum galektin-3 proteinin idiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında kullandıkları antifibrotik tedaviye göre gruplandırarak seviyelerini sağlıklı deneklerle karşılaştırarak tanımlamayı amaçladık. Ayrıca galektin-3 konsantrasyonlarının İPF hastalarının serumunda tanısal ve prognostik biyobelirteç olarak kullanılabilirliği ve galektin-3 inhibitörlerinin tedavide antifibrotik tedavilerle kombine olarak kullanılmasının fibrozisin terapatik yönetiminde faydalı olabileceğini göstermeyi amaçladık.

Çalışmamızda polikliniğimizde 2016-2022 yılları arasında İPF tanısı ile takip edilen 44 hasta ve 35 kontrol hastası değerlendirildi, ayrıntılı anamnezleri, spirometrik ölçümleri ve galektin-3 sonuçları kaydedildi. Hastalar antifibrotik tedavilerine göre gruplandırıldı.

Hasta grubunun galektin-3 düzeyi ortalama 8,4 ng/ml iken, kontrol grubunun ortalaması 8,2 ng/ml idi. Pirfenidon alanlarda serum 8.9 ng/ml iken nintedanib alanlarda 8.2 ng/ml idi. Yine pirfenidon kullanan hastalarda da nintedanibe göre gal-3 yüksek saptanmıştır. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi. Galektin-3 düzeyleri ile eş zamanlı bakılan diğer parametreler arasında ilişki saptanmadı. Ayrıca hastalarımız antifibrotik kullanırken spirometrik takiplerinde başlangıca göre bir miktar FVC ve DLCO kaybı izlenmiştir. Ek olarak çalışmamızdaki İPF hastalarında takip süresi arttıkça gal-3 düzeyleri azaldığı görülmüş. Hastalar takipleri süresinde pirfenidon ya da nintedanib tedavisi kullanmakta olup belki de bu ilaçlara maruziyet arttıkça hastaların galektin-3 seviyelerinde azalma izlenmiş olabilir. Bu mekanizmaları netleştirebilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis, Galektin-3, Biyobelirteç

RELATIONSHIP OF BETWEEN GALECTIN-3 LEVELS AND RESPONSE OF ANTIFIBROTIC THERAPY IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

SUMMARY

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic lung disease of unknown cause, poor prognosis, characterized by progressive fibrosis. In this disease, which is known to have a survival rate of 3-5 years after diagnosis, early diagnosis is important, but the diagnosis is usually made late since there is no biomarker that can be used in the diagnosis.

Galectin 3 is a B-galactoside binding lectin that plays a central role in inflammation and fibrosis, expressed in various cells.

We aimed to define the levels of serum galectin-3 protein in patients by grouping them according to the antifibrotic treatment they use and comparing them with healthy subjects. In addition, we aimed to show that galectin-3 concentrations can be used as diagnostic and prognostic biomarker in the serum of IPF patients and that the use of galectin-3 inhibitors in combination with antifibrotic treatments can be beneficial in the therapeutic management of fibrosis.

In our study, 44 patients and 35 control patients who were followed up with the diagnosis of IPF in our outpatient clinic between 2016 and 2022 were evaluated, and their detailed anamnesis, spirometric measurements and galectin-3 results were recorded.

While the mean galectin-3 level of the patient group was 8.4 ng/ml, the mean galectin-3 level of the control group was 8.2 ng/ml. The serum gal-3 level was 8.9 ng/ml in those receiving pirfenidone treatment, while it was 8.2 ng/ml in those receiving nintedanib. Again, gal-3 was found to be higher in patients using pirfenidone compared to nintedanib. However, no statistically significant difference was observed between the groups. No correlation was found between galectin-3 levels and other parameters measured simultaneously. While our patients were using antifibrotic treatment, some loss of FVC and DLCO was observed in their spirometric follow-up compared to baseline. In addition, gal-3 levels were found to decrease as the follow-up

period increased in IPF patients in our study. These patients were using pirfenidone or nintedanib treatment during their follow-up, and perhaps as the exposure to these drugs increased, a decrease in the galectin-3 levels of the patients may have been observed. Further studies are needed to clarify these mechanisms.

Keywords: Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Galectin-3, Biomarker



EKLER

EK.1 ETİK KURUL ONAYI



TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	İdiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında galektin-3 düzeyi ve antifibrotik tedaviye yanıt ile ilişkisi		
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Dr. Öğr. Üyesi Nevin Fazlıoğlu / TNKÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları		
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	27.07.2021		
	Araştırma Protokol Numarası	2021.203.07.11		
	Araştırmanın Türü	Prospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Retrospektif <input type="checkbox"/>	Diğer:
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ BAP <input type="checkbox"/>	Araştırmacı <input checked="" type="checkbox"/> Diğer:
	Araştırmanın Bütçesi	3970 ₺		
	Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>	
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.			

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------------	--

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlişkili		Katılım *		İmza
		E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILAR	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL	Genel Cerrahi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aysin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda bulunma.

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILAR

İmza: