

IPFÖRUM 2025

30 MAYIS - 1 HAZİRAN 2025
THE GREEN PARK HOTEL GAZİANTEP

BİLDİRİ KİTABI

IPFÖRUM 2025

30 MAYIS - 1 HAZİRAN 2025
THE GREEN PARK HOTEL GAZİANTEP

SÖZEL BİLDİRİLER

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Zemininde Gelişen Skuamöz Hücreli Akciğer Karsinomu: Olgu Sunumu

Ahmet Emre Türkmenoğlu, Emsal Tuğçe Aslan, Nisanur Karakaya, Meral Uyar
Gaziantep Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Giriş: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) nedeni bilinmeyen kronik ve ilerleyici bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Genellikle 50 yaş üzeri erkeklerde görülür. Sigara kullanımı, çevresel maruziyet ve genetik yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir. Akciğer dokusunda fibrozis zemininde malignite gelişme riski mevcuttur. Tanısal süreçte mevcut radyolojik bulgulara eklenen nodüler lezyonlar sıklıkla fibrotik değişikliklerle maskelenebilir. Cerrahi rezeksiyon sınırlı solunum rezervi nedeniyle birçok hastada mümkün olmamaktadır. Tedavi sürecinde multidisipliner yaklaşım ve bireysel tedavi önem arz etmektedir.

Olgu: 80 yaşında 8 yıldır İPF ile takipli olan hasta 2023 Ağustos ayında tarafımıza öksürük, nefes darlığında artış, halsizlik ve iştahsızlık şikayetleri ile başvurdu. 60 paket yıl sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Pirfenidon 4x600 mg kullanıyordu.

Fizik muayenede genel durumu orta, bilinci açıktı. Vital bulguları Nb:88, SatO₂: %86 (oda havasında) idi. Bilateral alt zonlarda inspiratuar velcro ralleri ve clubbing mevcuttu. Hastanın SFT'sinde FEV₁/FVC:76, FEV₁: 1,93L (%83), FVC: 2,52L (%81), DLCO:1,73 mmol/(min*kPa) (%24) idi. Laboratuvar testlerinde anlamlı patoloji tespit edilmedi.

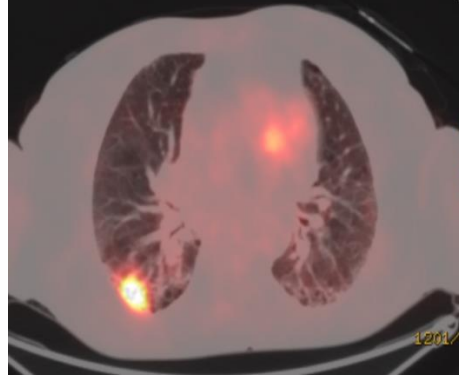
Çekilen HRCT'de sağ akciğer alt lob posterolateral segmentte yeni gelişen 22x11 mm boyutlu düzensiz kontürlü lezyon izlendi (Resim 1). PET CT'de bu bölgedeki fokal hipermetabolik görünümde SUVmax:12.7 olarak tespit edildi (Resim 2). Hasta herhangi bir işlemi kabul etmedi.

Temmuz 2024 de çekilen kontrol Toraks BT'de lezyon boyutu 31x25 mm olarak izlendi (Resim 3). PET CT'de ise ilk planda enfektif/ inflamatuvar patolojiler? SUVmax:17.4 olarak değerlendirildi (Resim 4).

Yapılan transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi skuamöz hücreli karsinom olarak raporlandı. Cerrahiye uygun olarak değerlendirilmeyen hasta onkolojiye yönlendirildi.



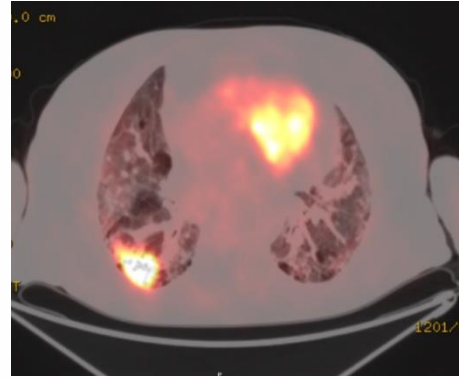
Resim 1



Resim 2



Resim 3



Resim 4

Sonuç: İPF zemininde malignite gelişme riski normal popülasyona göre artmıştır. Bu nedenle bu vakada olduğu gibi hastalarda nodül takibi titizlikle yapılmalı; hastalar artmış malignite riski konusunda bilgilendirilmeli ve olası tedavi seçenekleri hakkında hastalar ayrıntılı bir şekilde aydınlatılmalıdır.

KAYNAKLAR:

- 1-Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med, 198(5), e44-e68.
- 2-Incidence and predictive factors of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. ERJ Open Research, 39(6), 1430 -5.
- 3-The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. Respir Med, 101, 2534 -40.

Göğüs Hastalıkları Kliniğimizde Takip Edilen Sarkoidoz Olgularının Retrospektif Değerlendirmesi

Aliye Gamze Çalış, Fatih Üzer

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Bu çalışmada merkezimizde izlenen sarkoidoz hastalarının klinik özellikleri, tanı ve tedavi yaklaşımları ile nüks sıklığı değerlendirilmiştir.

Metod: Akdeniz Üniversitesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde takip edilen 70 sarkoidoz tanılı hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya 2018–2024 yılları arasında sarkoidoz tanısı almış 70 hasta dahil edildi. Veriler retrospektif olarak dosya kayıtlarından elde edildi. Yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, komorbiditeler, tanı yöntemi, uygulanan tedavi, nüks durumu ve mortalite verileri değerlendirildi. İstatistiksel analizde tanımlayıcı istatistikler, kategorik veriler için ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular: Hastalarımızın yaş aralığı 26 ile 81 arasında olup ortalama yaş 52 ± 4 olarak saptandı. Sigara içme oranı %27 olup, %48 hastada eşlik eden komorbid hastalık yoktu.

Hastaların tanı yöntemleri incelendiğinde en sık EBUS ile tercih edilmiştir (%62). İkinci sırada ise %17 oranı ile mediastinoskopi gelmektedir. Altı hastada akciğer parankim biyopsisi gereksinimi olmuştur. Sekiz hastaya ise cilt biyopsisi veya boyun lenf nodu örnekleme yöntemleri kullanılmıştır.

Olguların %50'si (35) evre 1, %40'ı (28) evre 2 olarak saptanmıştır. 4 hastanın ise evre 4 olduğu tespit edilmiştir.

12 hastaya malignite olasılığı nedeniyle PET-CT çekilmiştir, tüm PET-CT değerlendirmelerinde mediastinel lenf nodları hipermetabolik olup SUVmax değerleri 5 ile 20 arasında değişkenlik göstermektedir.

29 olguya steroid tedavisi başlanmış olup (%41), 9 olgunun (%12) takiplerinde nüks izlenmiş olup bu gruptaki 6 hastanın evre 2 olduğu görülmüştür. Nüks gelişen olguların birinde infliximab, diğerlerinde steroid ve metotreksat tedavisi verilmiştir.

1 hastada ise sarkoidoza bağlı progresif pulmoner fibrozis gelişip nintedanib başlanmıştır. Bu hastanın takibi mortalite ile sonuçlanmıştır. Bu hastaya EBUS ile sarkoidoz tanısı konulduktan steroid tedavisi başlanmış, ancak hızla progresyon gelişip solunum yetmezliği gelişmiştir. Altı aylık takip sonrası antifibrotik tedavi eklenmiş ve tanıdan sonraki onuncu ayda mortalite gelişmiştir.

70 hastalık olgu takibinde 4 vaka mortalite ile sonuçlanmıştır (%5).

Sonuç: Sarkoidoz tanısı yaklaşımlarında EBUS etkinliği ve güvenilirliği korumaktadır. Hastaların önemli bir kısmı tedavi endikasyonu olmadığı için tedavisiz takip edilmektedir. En sık tercih edilen tedavi seçeneği steroid olup gerektiğinde antifibrotik kullanımından kaçınılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidoz, ebus, antifibrotik tedavi

The Prognostic Nutritional Index and HALP Score as Novel Prognostic Markers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

¹Ayshan Mammadova, ²Nilgün Yılmaz Demirci

¹Department of Chest Diseases, Lokman Hekim University, Ankara, Turkey

²Department of Chest Diseases, School of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

Objective: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is an idiopathic disease, characterized by usual interstitial pneumonia patterns and poor prognosis, predominantly affecting older individuals. Biomarkers are essential for the early diagnosis of the disease, assessing prognosis, and monitoring treatment response. However, despite ongoing studies on numerous biomarkers in IPF, no biomarker has yet been identified that can be routinely applied in clinical practice. The aim of this study was to evaluate the prognostic value of the Prognostic Nutritional Index (PNI) and hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet (HALP) score in patients with IPF.

Materials and Methods: Between February 2018 and December 2022, patients diagnosed with IPF who were evaluated and treated at our center were retrospectively reviewed. A total of 76 patients with a diagnosis of IPF were included in the study. Clinical, laboratory, and physiological data at the time of diagnosis were recorded.

Results: A total of 76 patients were included in the study, 54 (71.1%) of whom were male, with a mean age of 66.4 ± 8.6 years. According to the GAP staging system, 31 (40.8%) patients were in stage 1, 20 (26.3%) in stage 2, and 25 (32.9%) in stage 3. The median overall survival was 72 months, with 39 (51.3%) of the patients having died. The mean value of the PNI was 53.8 ± 9.2 , and the mean value of the HALP score was 53.7 ± 24.1 . A significant positive correlation was observed between the PNI and HALP score ($p < 0.001$, $r = 0.589$), as well as between PNI and DLCO ($p < 0.001$, $r = 0.298$). Additionally, negative correlations were found between PNI and GAP stage ($p = 0.001$, $r = -0.482$), GAP score ($p = 0.001$, $r = -0.405$), and mortality ($p = 0.001$, $r = -0.618$). In patients who died, both the PNI and HALP score were significantly lower compared to survivors, with this difference being statistically significant ($p = 0.001$). According to Kaplan-Meier survival analysis and log-rank test results, patients with PNI < 53.45 and HALP < 52.93 had significantly shorter survival times (PNI: 44.7 months for < 53.45 vs. 104.4 months for ≥ 53.45 ; HALP: 45.8 months for < 52.93 vs. 115.6 months for ≥ 52.93 ; $p < 0.001$).

Conclusion: In conclusion, the PNI and HALP score emerge as significant prognostic biomarkers in patients with IPF. These biomarkers offer valuable insights for predicting disease progression, assessing prognosis, and monitoring treatment response.

Keywords: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF), Prognostic Nutritional Index, HALP score, Usual interstitial pneumonia

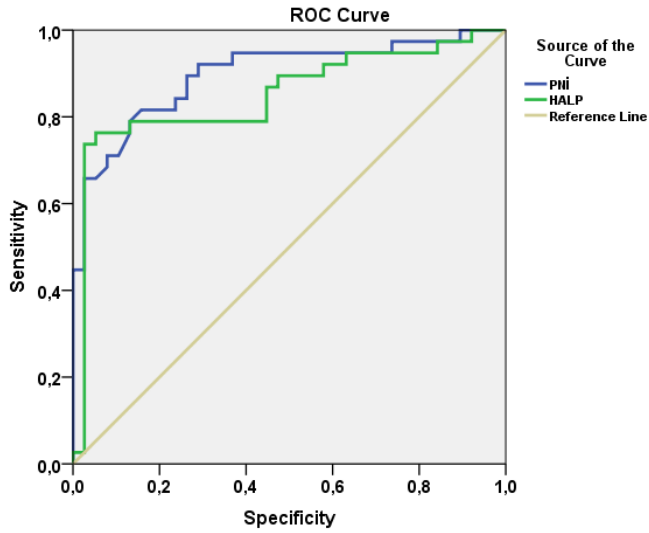
Table 1. Demographic and Laboratory Results of the Patients Included in the Study

Gender, n (%)#	(Mean $\pm$ SD), [Median (Min-Max)]
Female	22 (28.9%)
Male	54 (71.1%)
Age	66.4 $\pm$ 8.6
Smoking history (pack/year)	25.1 $\pm$ 25.8
Cough	62(81.6%)
Dyspnea	65(85.5%)
Velcro rales	51(67.1%)
Clubbing	19(25%)
6-Minute Walk Test (6MWT)	312 $\pm$ 154.2
HGB	13.9 (10.7-18.9)
Albumin	4.1 (2.4-5.3)
Platelet	243.9 $\pm$ 110.8
Lymphocyte	2.1 $\pm$ 1.1
PNI	53.8 $\pm$ 9.2
HALP	53.7 $\pm$ 24.1
FVC (%),	71.5 $\pm$ 21.5
DLCO (%),	54.4 $\pm$ 19.04
GAP Score,	4.0 (1.0-8.0)
GAP Stage, n(%)#	
Stage 1	31 (40.8%)
Stage 2	20 (26.3%)
Stage 3	25 (32.9%)

Table 2. ROC Curve Analysis Results for PNI and HALP Scores: Survivors vs Non-Survivors

	Cut-off	Sensitivity	Specificity	AUC	P-value
PNI	53.45	84.2	81.6	0.897(0.824-0.970)	0.001
HALP	52.93	86.8	78.9	0.850(0.757-0.944)	0.001

Figure 1. ROC Curve Analysis of PNI and HALP Score in Survivors and Non-Survivors



Ipf Tanısında Uyanık Vats'ın Etkinliği

Bahar Ağaoğlu Şanlı

İzmir Dr Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi

Amaç: İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH); göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi kliniklerine en sık başvuran hastalık gruplarından. İAH'nın 200'den fazla alt tipi bulunur ve tedavi edilmediği takdirde parankim interstisyumunda progresif fibrozis geliştirerek solunum yetmezliğine sebep olur. Radyolojik ve klinik özellikler ile çok küçük bir hasta grubunda ayırıcı tanıya gidilebilirken %60'lık en sık görülen alt grubu olan İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) de ancak doku biyopsisi ve histopatolojik değerlendirme ile tanıya varılabilmektedir. Çalışmamız, İHA nedeni ile opere edilen hastalarda genel anestezi eşliğinde entübe gerçekleştirilen Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS) ile epidural anestezi altında uyanık VATS yöntemi ile opere edilen hastalar karşılaştırılarak, uyanık VATS'ın tanısal göğüs cerrahisi ameliyatlarındaki etkinliğini belirlemek amacı ile planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2011-2025 yılları arasında İAH ve İPF ön tası ile VATS prosedürü uygulanarak opere edilen hastalar retrospektif incelendi. Çalışmaya sadece tanısal VATS planlanan hastalar dahil edildi. Entübe VATS ve uyanık VATS yöntemleri ile opere edilen hastaların verileri analiz edildi. Hastaların operasyon, postoperatif yoğun bakım ünitesinde (PYBÜ) takip süreleri, dren sonlandırma ve toplam yatış süreleri karşılaştırıldı. Uyanık VATS'ın postoperatif görüntüleme ve kan değerleri, ağrı skorları ve analjezi ihtiyaçları üzerine etkisi ile tanısal başarısı değerlendirildi.

Bulgular: İAH nedeni ile opere edilen 99 hastanın 42 tanesi (%42,4) uyanık VATS yöntemi, 57 tanesi (%57,6) geleneksel VATS prosedürü ile opere edildi. Hastaların preoperatif demografik ve klinik verileri incelendi. Hastaların preoperatif değerlendirmelerde istatistiksel olarak fark olmadığı ve benzer gruplar olduğu görüldü. İAH tanısı ile opere edilen hastaların preoperatif ve postoperatif verileri analiz edildi Uyanık VATS ile gerçekleştirilen operasyonlar anlamlı şekilde daha kısa sürmekte idi. Uyanık VATS ile gerçekleştirilen operasyonlar ortalama 92,0(45,0-175,0) dakika sürerken, entübe gerçekleştirilen operasyonların ortalama 135,0 (45,0-235,0) dakika sürdüğü görüldü. Hastaların Postop Yoğun Bakım Ünitesinde (PYBÜ) yatışları; uyanık VATS grubunda ortalama 8,0 (2,0-25,0) saat sürdü ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,004$) bulunmuştur. Uyanık VATS tekniği ile opere edilen hastaların postoperatif erken dönemde çekilen PAAG'de anlamlı şekilde daha az ateletazi görülmekte idi ($<0,001$) (Tablo 1).

İAH nedeni ile opere edilen hastaların kesin histopatolojik tanıları incelendiğinde hepsinde tanı alındığı görülmüştür. Uyanık VATS grubunda 25 (%59,5), entübe grupta ise 30 (%52,6) olguda histopatolojik olarak UIP patern izlendiği belirtilmiş ve bu hastaların multidisipliner değerlendirme sonrası nihai tanılarına bakıldığında uyanık ve entübe grupların her ikisinde ilk sırayı İPF, ikinci sırayı da granülamatöz hastalıkların aldığı görülmüştür (Tablo 2).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları uyanık VATS yönteminin tanısal göğüs cerrahisi ameliyatlarında etkin ve güvenilir bir yöntem olduğunu göstermiştir. Uyanık VATS yönteminin tercih edilmesi ile hastaların daha kısa sürede opere edilip taburcu edilmeleri sağlanmakta, süreç daha düşük maliyetler ile tamamlanmaktadır. Tanısal işlemlerde etkin olan uyanık VATS yönteminin göğüs cerrahisinde standart hale gelmesi için daha geniş hasta serileri ile yapılmış kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İnterstisyel akciğer hastalıkları, idiyopatik pulmoner fibrozis, uyanık VATS

Tablo 1.

	UYANIK	ENTÜBE	p
Yaş (yıl) median (min-max)	61,0(31-77)	61(20-72)	0,422
Cinsiyet n (%)			0,896
• Erkek	17	30	
• Kadın	25	27	
Komorbidite n (%)	19(13,1)	10(10,1)	0,456
Preop SFT median (min-max)			
• FEV1	1,9 (0,5-3,3)	1,7 (1,3-4,0)	0,545
• FVC	2,1 (0,5-4,7)	2,1 (1,5-4,7)	0,328
• FEV1/FVC	0,9 (0,7-1,0)	0,9 (0,8-1,0)	0,100
• FEV1%	0,8 (0,2-1,1)	0,8 (0,4-1,4)	0,480
Preop Hemogram median±sd (min-max)			
• Hgb	13,4 (7,7-16,7)	14,0 (11,4-18,1) 9,7	0,611
• Lökosit	8,7 (5,1-14,3)	(3,7-15,4) 5,8 (1,8-	0,157
• Nötrofil(n)	5,2 (2,5-12,5)	12,3) 62,0 (36,0-	0,529
• Nötrofil(%)	63,2 (46,9-87,7)	78,7)	0,180
Operasyon süresi (dakika) median (min-max)	92,0(45,0-175,0)	135,0(45,0-235,0)	0,005
PAAG atelektazi n (%)	9(%9,09)	14(%14,1)	<0,001
PYBÜ süresi (saat) median (min-max)	8,0 (2,0-25,0)	18,0 (4,0-23,0)	0,004
Dren süresi (gün) median (min-max)	3,0 (1,0-15,0)	5,0 (2,0-19,0)	0,030
SFT mean±sd			
• FEV1	2,0 (0,7-3,1)	1,8 (1,2-2,9)	0,587
• FVC	2,3 (0,8-4,3)	2,2 (1,3-3,7)	0,539
• FEV1/FVC	0,9 (0,7-1,0)	0,9 (0,7-0,9)	0,308
• FEV1%	0,5 (0,4-1,1)	0,8 (0,6-1,0)	0,634
Postop Hemogram median (min-max)			
• Hgb (median)	11,8 (4,7-14,9)	12,5 (9,9-16,3)	0,075
• Lökosit (median)	8,2 (5,0-16,1)	9,8 (4,4-91,9)	0,183
• Nötrofil(n)	5,6 (3,0-13,3)	6,3 (2,0-15,0)	0,359
• Nötrofil(%)	66,9 (47,3-85,6)	63,8 (29,8-93,9)	0,379

Tablo 2.

	UYANIK (42)	ENTÜBE(57)
İPF	32(76,1)	44(%77,1)
GRANÜLAMATÖZ n (%)	8(%19)	10(%17,5)
Diğer	2(%4,9)	3(%5,4)

İPF'de RDW Sayımının Mortalite ve Kötü Prognozun Öngörülmesindeki Rolü

Güzide Tomas¹, Ayşe Çapar², Şeyma Başlılar¹

1-Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği

2- Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği Solunum Yoğun Bakım Ünitesi

Giriş ve Amaç: İPF, ilerleyici, fibrotik ve ölümcül seyreden bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Prognozun belirlenmesinde DLCO, SFT ve 6 dakika yürüme testi gibi parametreler sık kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda hematolojik göstergelerden biri olan RDW'nin, sistemik inflamasyon ve doku hipoksisi ile ilişkili olarak çeşitli hastalıklarda prognostik belirteç olarak değerlendirilebileceği görülmektedir. Yüksek RDW seviyeleri, İPF hastalarında artmış mortalite ve progresyona işaret ettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) hastalarında kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) parametresinin mortalite ve kötü prognozu öngörme gücünü retrospektif olarak değerlendirmektir. Ayrıca İPF hastalarında RDW'nin mortalite ve kötü prognozu öngörmedeki değerinin ve hematolojik parametrelerin klinik karar süreçlerinde kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metod: Bu çalışma, retrospektif olarak Ocak 2017 ile Ocak 2025 tarihleri arasında, Sultan 2. Abdülhamid Han EAH Göğüs Hastalıkları kliniğinde İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) tanısı alarak takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. En az bir yıldır anti fibrotik tedavi alanlar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların, dosya ve dijital kayıtlar taranarak demografik verileri (yaş, cinsiyet), takip süreleri, atak sayıları ve mortalite bilgileri kaydedildi. Tanı sırasında bakılan RDW değerleri not edildi. Fonksiyonel değerlendirme için tanı sırasında ve rutin takipte ölçülen SFT, altı dakika yürüme testi (6DYT), DLCO testi verileri kaydedildi. Hastaların klinik seyirleri, atak öyküsü ve mortalite bilgileriyle birlikte değerlendirildi. Hastalar mortalite olan ve olmayan olarak iki ana gruba ayrıldı RDW, klinik ve fonksiyonel parametreler açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $69,59 \pm 7,64$ olduğu görüldü. Tanı sonrası yaşam süresi median değeri 39,5 (12-156), tedavi süresi median değeri 31 (12-96) ay olduğu saptanmıştır. Alevlenme değeri ortalaması 1 (0-4) olduğu görüldü. Alevlenme yaşayan hastaların mortalitesinin de yüksek olduğu görüldü. Ortalama VKİ (kg/m^2) 28 (18,5-30,1), ortalama sigara kullanımı (paket/yıl) 21 (0-90) olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Yüksek RDW değerlerinin interstisyel pulmoner fibroziste mortalite ile ilişkili olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda da mortalite gelişen hastalarda RDW daha yüksekti. RDW' her bir birim artışının mortaliteyi 9 kat arttırdığı görüldü. Tanı anında yüksek RDW değerleri hastaların daha mortal olacağı ve alevlenme yaşayan hastaların RDW değerlerinin yüksek olması yükselen değerlerin hastalık alevlenmesini öngörmedeki değeri açısından önemli olduğu düşünülmüştür. Bu hastaların gap stage'lerinin daha yüksek olduğu görüldü. Bu hastaların başlangıçta kötü solunumsal fonksiyonel parametrelere sahip olması artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Kandan bakılan biyobelirteçler ucuz ve pratik olup net cut off değerleri için çok sayıda ve multidisipliner çalışmalara ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İpf, rdw, mortalite

Bulgular:

Tablo 1: mortalite olan olmayan hastaların karşılaştırması

	Mortalite gelişmeyen hastalar Mean±sd, Median (min-max) veya n (%)	Mortalite gelişen hastalar Mean±sd, Median (min-max) veya n (%)	p-değeri
RDW	12.7 (12.1-14.8)	14.2 (12.5-15)	<0.001
Yaş	73.03±6.27	71.28±8.12	0.887
Pirfenidon Kullanımı	77 (75.5)	36 (72)	0.79
Nintedanib Kullanımı	35 (34.3)	21 (42)	0.457
Tedavi değişim nedeni			0.289
Yan Etki	11 (10.8)	10 (20)	
Kendi isteği ile stoplandı	18 (17.6)	7 (14)	
Değişmedi	73 (71.6)	33 (66)	
Tedavi süresi (ay)	19 (1-45)	12.5 (1-49)	0.002
Alevlenme sayısı	0 (0-3)	0 (0-4)	<0.001
Cinsiyet			0.99
Kadın	22 (21.6)	10 (20)	
Erkek	80 (78.4)	40 (80)	
VKİ	26.71±2.55	25.56±2.47	0.012
Nefes darlığı	60 (89.6)	46 (95.8)	0.19
Öksürük	41 (61.2)	32 (66.7)	0.686
Wheezing	12 (17.9)	10 (20.8)	0.879
Retrosternal Yanma	28 (41.8)	12 (25)	0.096
Regürjitasyon	22 (32.8)	10 (20.8)	0.228
Göğüs Ağrısı	8 (11.9)	6 (12.5)	1
Ses Kısıklığı	3 (4.5)	1 (2.1)	0.639
Bulantı	5 (7.5)	0 (0)	0.074
Anti-Asit/PPI kullanımı	25 (37.3)	14 (29.2)	0.478
KAH	23 (34.3)	28 (58.3)	0.018
AF/Ritm bozukluğu	7 (10.4)	7 (14.6)	0.704



Türkiye
Solunum
Araştırmaları
Derneği

TÜSAD AKADEMİ

IPF[®]orum 2025

30 MAYIS - 1 HAZİRAN 2025
THE GREEN PARK HOTEL GAZİANTEP

www.solunum.org.tr

HT	46 (68.7)	34 (70.8)	0.964
DM	24 (35.8)	21 (43.8)	0.506
Kr. Solunum Yolu Hastalığı	2 (3)	5 (10.4)	0.127
KKY	1 (1.5)	14 (29.2)	<0.001
Malignite	5 (7.5)	5 (10.4)	0.739
Sigara (paket/yıl)	20 (0-90)	30 (0-80)	0.012
Sigara			0.053
Hiç içmemiş	25 (37.3)	8 (16.7)	
Aktif içici	7 (10.4)	6 (12.5)	
Eski içici	35 (52.2)	34 (70.8)	
DLCO %	58.27±17.99	41.43±11.56	<0.001
FVC %	79.46±15.37	72.22±18.13	0.027
Üç yıl	36.07±13.71	48.33±15.44	<0.001
İki Yıl	25.07±10.53	34.89±12.85	<0.001
Bir Yıl	10.9 (3.9-28.2)	16.75 (6.3- 44.7)	<0.001
GAP Stage			<0.001
1	36 (53.7)	11 (23.4)	
2	30 (44.8)	24 (51.1)	
3	1 (1.5)	12 (25.5)	
GAP Index			<0.001
1	4 (6)	0 (0)	
2	12 (17.9)	4 (8.5)	
3	20 (29.9)	7 (14.9)	
4	23 (34.3)	11 (23.4)	
5	7 (10.4)	13 (27.7)	
6	1 (1.5)	10 (21.3)	
7	0 (0)	2 (4.3)	
6 dk yürüme mesafesi	386.41±149.09	329.15±133.12	0.002
6 DYT SPO2 değişimi	4.7±3.71	8.89±5.3	<0.001

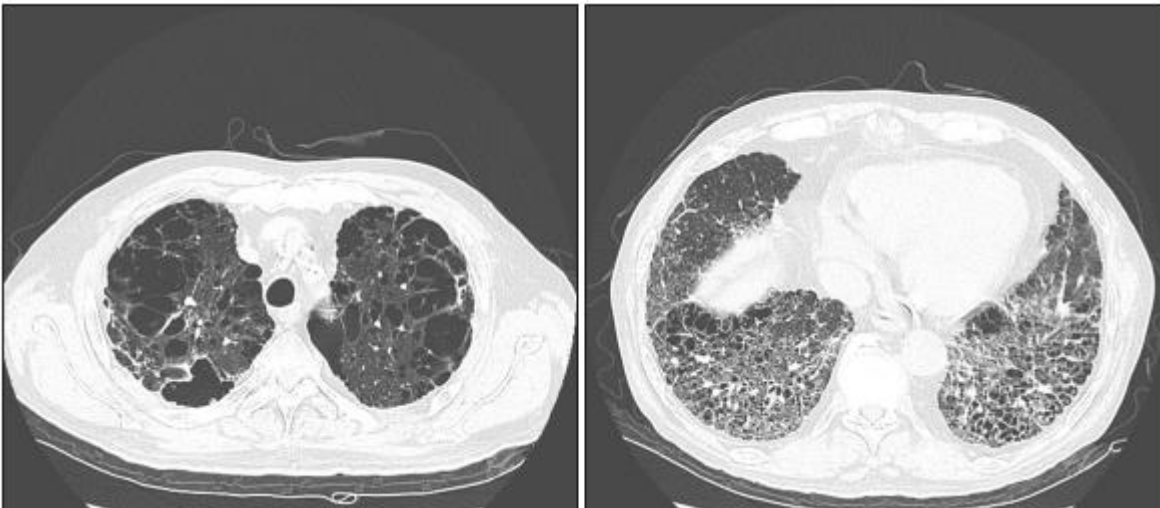
Yaşlı Bir İPF Hastasında Tedavi Yönetimi
Pakize Ayşe Turan
Menemen Devlet Hastanesi

Giriş: İPF çoğunlukla orta ve ileri yaşta görülen, hastaların yaş ortalaması 65 civarında olan bir hastalıktır. Kırılganlığı ve komorbiditelerin daha sık görülmesi nedeniyle, özellikle ileri yaş İPF hastalarında tedavi yönetimi zorluk yaşanabilecek bir konudur.

Olgu: 77 yaşında, KOAH ve atriyal fibrilasyon tanısıyla izlemde olan erkek hasta efektif KOAH tedavisine rağmen (triple inhaler tedavi) gerilemeyen efor dispnesi ve öksürük yakınmalarıyla hastanemize başvurdu. Bu hastada çekilen toraks BT'de üst akciğer alanlarında amfizem, alt loblarda bal peteği akciğeri görünümü izlendi. Hastaya antifibrotik tedavi (nintedanib 150 mg, 2x1) başlandı. Hastada tedavinin 1. haftasından itibaren bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal yakınmaları başladı. Tedaviye loperamid eklendi, ilaç dozu 100 mg 2x1'e düşüldü. Yakınmaları gerilemeyen hastada ek komorbiditelerinden dolayı aldığı ilaçlar değerlendirildi. Kardiyoloji bölümüne yönlendirilen hastanın kullandığı digoksin tedavisinin etkileşmeye yol açabileceği düşünülerek ilgili bölümce kesildi, hastada akut hız kontrolü için digoksin yerine kanal blokörüne geçildi. İlaç değişikliği ile hastanın gastrointestinal şikayetleri geriledi ve nintedanib tedavisine optimum doza çıkılarak devam edildi.

Sonuç: Yaşlı İPF hastalarında antifibrotik tedavilerin yönetimi daha dikkatli yürütülmelidir; özellikle eşlik eden komorbiditeler ve ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İPF, geriatri, antifibrotik tedavi



IPFÖRUM 2025

30 MAYIS - 1 HAZİRAN 2025

THE GREEN PARK HOTEL GAZİANTEP

KONUŞMA ÖZETLERİ

AİLESEL PULMONER FİBROZİS

Dr Esma Sevil AKKURT

Ankara Dr Abdurahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Ailesel pulmoner fibrozis (APF), genetik yatkınlığın etkili olduğu, birden fazla aile bireyini etkileyen interstisyel fibrotik akciğer hastalıklarını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. APF genellikle IPF ile benzer klinik ve radyolojik özellikler göstermekle birlikte, başlangıç yaşı daha erken olabilir ve farklı histopatolojik paternler (örneğin NSIP, DIP, HP benzeri) ile de prezente olabilir. Bu nedenle APF'nin tanısı, prognozu ve tedavi yaklaşımları klasik IPF'den farklılıklar gösterebilir.

APF, genetik yatkınlık sonucu gelişen interstisyel akciğer hastalıklarını tanımlayan bir terim olup, en az iki birinci derece akrabada fibrotik akciğer hastalığı bulunması ile tanımlanır. Bazı araştırmalar bu tanıma daha geniş tutarak ikinci derece akrabaları da kapsamaktadır.

APF genellikle 50 yaş civarında ortaya çıkmakla birlikte, sporadik IPF'ye göre daha erken yaşlarda görülebilir. Hastalık sıklıkla erkeklerde ve sigara içen bireylerde daha fazladır. Ayrıca, ailesel olguların klinik spektrumu heterojen olup, bazı bireylerde hastalık semptomatik hale gelmeden saptanabilir.

Ailesel olgularda, sadece akciğer tutulumuyla sınırlı kalmayan ve sistemik bulgularla seyreden sendromik tablolar da görülebilir. Özellikle telomer biyolojisini etkileyen gen mutasyonları ile ilişkili olgularda kemik iliği yetmezliği, hepatik fibrozis ve cilt bulguları gibi ekstratorasik belirtiler ön planda olabilir. Bu durum, APF'nin tanısında genetik danışmanlığın ve multidisipliner değerlendirmenin önemini artırmaktadır.

Genetik Yatkınlık

Son yıllarda yapılan çalışmalar, APF gelişiminde özellikle telomer biyolojisi ve surfaktan protein genlerindeki mutasyonların ön planda olduğunu ortaya koymuştur. Bu genetik bozukluklar, hücre yenilenmesinde bozulma, alveolar epitel hücrelerinin stres yanıtında yetersizlik ve fibrotik yanıtın artması gibi patofizyolojik süreçlere katkıda bulunur.

1. Telomer İlişkili Gen Mutasyonları

Telomerler, kromozom uçlarını koruyan yapılar olup, hücresel yaşlanma ve rejenerasyonda kritik rol oynarlar. Telomer uzunluğu normalden kısa olan bireylerde akciğer fibrozu riski belirgin şekilde artmıştır. APF ile ilişkilendirilmiş başlıca telomer ilişkili gen mutasyonları şunlardır:

- **TERT (telomeraz reverse transcriptase)**
- **TERC (telomeraz RNA bileşeni)**
- **RTEL1 (regulator of telomere elongation helicase 1)**
- **PARN (poly(A)-specific ribonuclease)**
- **DKC1 (dyskerin pseudouridine synthase 1)**

Bu mutasyonlar otozomal dominant kalıtım gösterir. Aynı aile içinde farklı klinik fenotiplerin görülmesi (IPF, NSIP, HP benzeri vb.) bu genetik çeşitliliğe bağlanabilir. Telomer ilişkili mutasyonlara sahip bireylerde ekstra-pulmoner tutulum görülebilir ve bu durum “telomeropati” sendromu olarak tanımlanır.

2. Sürfaktan Protein Gen Mutasyonları

Alveoler epitel hücrelerinin yüzey gerilimini düzenleyen surfaktan proteinleri de APF patogeneğinde rol oynar. Özellikle:

- **SFTPC (surfactant protein C)**
- **SFTPA2 (surfactant protein A2)**

gibi genlerdeki otozomal dominant mutasyonlar, interstisyel fibrotik süreçlerin gelişmesine neden olabilir. Bu mutasyonlar endoplazmik retikulum stresine, hücre apoptozuna ve inflamasyonun tetiklenmesine yol açar.

3. MUC5B Promotör Polimorfizmi

MUC5B genindeki rs35705950 polimorfizmi, özellikle sporadik ve ailesel IPF vakalarında en güçlü bilinen genetik risk faktörlerinden biridir. Bu polimorfizm, hava yollarında mukus üretimini artırarak mukosilyer klirens bozukluğu yaratabilir ve kronik hasarı tetikleyebilir. Bu varyantı taşıyan bireylerde hastalığa yatkınlık artmakla birlikte, bazı çalışmalarda bu bireylerde prognoz daha iyi olabileceği de öne sürülmüştür.

Genetik nedenlerin belirlenmesi, hem hastalığın tanı ve sınıflandırmasında hem de aile bireylerinin taranması ve genetik danışmanlık verilmesi açısından büyük önem taşır. Ayrıca, telomer uzunluğu ölçümü ve hedefe yönelik tedavi stratejileri gelecekte daha kişiselleştirilmiş bir yaklaşımın önünü açabilir.

Başlangıç Yaşı ve Cinsiyet

APF genellikle 40–60 yaş arasında başlar; sporadik IPF’ye göre daha erken yaşlarda semptomlar görülebilir. Erkeklerde daha sık bildirilmiştir, ancak genetik geçiş nedeniyle kadın hastalarda da benzer sıklıkta gözlenebilir. Aile öyküsü pozitif olan bireylerin bir kısmı asemptomatik olmasına rağmen, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT) incelemelerinde fibrotik değişiklikler saptanabilir.

Semptomlar

Hastalık, sinsi başlangıçlı ve ilerleyici karakterdedir. En sık görülen belirtiler:

- **Kuru öksürük**
- **Eforla artan dispne**
- **Yorgunluk ve egzersiz intoleransı**

Fizik muayenede en belirgin bulgu, bazal alanlarda duyulan inspiratuvar ince “velcro” ralleridir. Dijital clubbing (çomak parmak) hastaların yaklaşık üçte birinde görülebilir.

Radyolojik Özellikler

YRBT, tanı ve izlem açısından en önemli görüntüleme yöntemidir. APF olgularında en sık gözlenen patern **OİP** paterni olup;

- Alt zonlarda,
- Subplevral yerleşimli,
- Retiküler infiltrasyonlar,
- Bal peteği görünümü ile karakterizedir.

Bununla birlikte, aynı ailede farklı bireylerde **NSIP**, **kronik HP benzeri**, hatta **DIP** gibi farklı radyolojik paternler de gözlenebilir.

Histopatoloji

APF hastalarında biyopsi bulguları heterojen olabilir. En sık saptanan histopatolojik tip OİP olmakla birlikte, NSIP, deskuamatif interstisyel pnömoni (DIP), organize pnömoni (OP) ve kronik hipersensitivite pnömonisi (HP) benzeri paternler de rapor edilmiştir. Bu durum, genetik çeşitliliğin fenotipik farklılıklara yol açtığını destekler niteliktedir.

Ekstratorasik Bulgular

Özellikle telomeropati ile ilişkili genetik mutasyonlara sahip hastalarda şu sistemik bulgular görülebilir:

- Erken saç beyazlaması
- Kemik iliği yetmezliği (anemi, trombositopeni)
- Karaciğer fibrozisi veya siroz
- Ciltte pigmentasyon bozuklukları

Bu nedenle, aile öyküsü pozitif olan her bireyde sadece akciğer değil, sistemik değerlendirme de yapılmalıdır.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

APF tanısı, dikkatli bir klinik değerlendirme, detaylı aile öyküsü ve uygun görüntüleme ile konulur. Genetik testler ve multidisipliner yaklaşımlar tanı sürecini destekler ve hastalığın altında yatan nedenlerin aydınlatılmasını sağlar.

1. Aile Öyküsü

Tanının ilk ve en önemli adımı, kapsamlı bir aile öyküsünün alınmasıdır. Özellikle birinci derece akrabalarda interstisyel akciğer hastalığı öyküsü olan bireylerde APF'den şüphelenilmelidir.

2. Görüntüleme

YRBT, APF tanısında temel araçtır. Görüntülemelerde en sık gözlenen patern **OİP** olmakla birlikte, **NSIP**, **kronik HP** veya **OP** gibi farklı paternler de görülebilir. APF olgularında, YRBT bulguları genellikle bilateral, bazal ve subplevral yerleşimlidir.

3. Solunum Fonksiyon Testleri

- Zamanla artan **restriktif ventilatuvar defekt**,
- **Difüzyon kapasitesinde azalma (DLCO)**,
- Egzersiz sırasında **hipoksemi** gibi bulgular tanıyı destekler.

4. Genetik Testler ve Telomer Uzunluğu Ölçümü

Genetik analizler, özellikle TERT, TERC, RTEL1, PARN, DKC1 gibi telomer ilişkili genlerdeki mutasyonların saptanmasında kullanılır. Bu testler, aile bireylerinin taranması ve genetik danışmanlık açısından önemlidir. Telomer uzunluğu ölçümü de yardımcı olabilir; normalin altında telomer uzunluğu, telomeropatiji düşündürür.

5. Bronkoalveoler Lavaj (BAL) ve Akciğer Biyopsisi

Ayırıcı tanı gerektiğinde BAL yapılabilir. BAL'de lenfositoz, özellikle hipersensitivite pnömonisi gibi diğer ILD türlerini düşündürebilir. Cerrahi akciğer biyopsisi, nadiren gerekebilir. Ancak klinik ve radyolojik uyumsuzluk varsa, tanıyı netleştirmek için kullanılabilir. Histopatolojik değerlendirme farklı paternleri ortaya koyabilir.

6. Ayırıcı Tanı

APF tanısında aşağıdaki durumlar dışlanmalıdır:

- **Sporadik IPF**
- **Çevresel veya mesleki maruziyete bağlı ILD** (örn. çiftlik tozu, kuş antijeni)
- **İlaç ilişkili pulmoner fibrozis**
- **Bağ dokusu hastalıklarına bağlı ILD** (örn. RA-ILD, skleroderma)
- **Hipersensitivite pnömonisi**
- **Sarkoidoz ve diğer nadir ILD'ler**

Aile öyküsü, erken başlangıç, genetik mutasyon saptanması ve benzer fenotiplerin farklı aile bireylerinde görülmesi, APF tanısını destekleyen temel unsurlardır.

Tedavi Yaklaşımları

APF tedavisinde, sporadik IPF için kullanılan yaklaşımlar temel alınsa da, genetik temeller ve hastalığın heterojen doğası nedeniyle tedavi kişiye özel planlanmalıdır. Tedavi hedefi, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, yaşam kalitesini artırmak ve komplikasyonları önlemektir.

1. Antifibrotik Tedaviler

APF olgularında, özellikle radyolojik veya histopatolojik olarak **OİP paterninin** varlığı saptanmışsa, antifibrotik ilaçlar önerilir:

- **Pirfenidon:** Antiinflamatuvar ve antifibrotik etkileriyle hastalık progresyonunu yavaşlatır.
- **Nintedanib:** Tirozin kinaz inhibitörü olup, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen birikimini azaltır.

Her iki ilaç da akciğer fonksiyon kaybını yavaşlatıcı etki göstermiştir. Genetik mutasyonu olan olgularda antifibrotiklerin etkinliği ile ilgili veri kısıtlı olmakla birlikte, klinik gözlemler bu hastalarda da yarar sağladığını göstermektedir.

2. Destek Tedavileri

- **Oksijen tedavisi:** Hipoksemisi olan hastalarda yaşam kalitesini artırabilir.
- **Pulmoner rehabilitasyon:** Egzersiz kapasitesini ve fonksiyonel durumu iyileştirir.
- **Aşılamalar:** Grip ve pnömokok aşıları önerilir.
- **Beslenme ve psikososyal destek:** İleri hastalıkta önemlidir.

3. İmmüsupresif Tedaviler

APF'de **OİP dışı paternler** (örneğin NSIP veya HP benzeri) saptandığında, kortikosteroidler ve diğer immüsupresif ajanlar (mikofenolat mofetil, azatiyoprin vb.) bazı olgularda düşünülebilir. Ancak bu tedaviler dikkatli planlanmalı, çünkü telomer mutasyonu olan bireylerde immüsupresif tedaviye bağlı **kemik iliği baskılanması** gibi ciddi yan etkiler gelişebilir.

4. Akciğer Transplantasyonu

İleri evre fibrozisli ve medikal tedavilere yanıt vermeyen hastalarda akciğer transplantasyonu en etkili tedavi seçeneğidir. Telomeropati varlığı, transplantasyon kararı sürecinde dikkate alınmalıdır; bu hastalarda post-transplant komplikasyon riski artmış olabilir. Bu nedenle multidisipliner transplantasyon merkezleriyle iş birliği önemlidir.

5. Klinik Araştırmalar ve Hedefe Yönelik Tedaviler

Telomer ilişkili bozukluklara yönelik **deneysel tedaviler** (örn. danazol, androgenler, telomeraz aktivatörleri) bazı çalışmalarda umut verici sonuçlar vermiştir. Bu tedaviler henüz standart pratiğe girmemiştir, ancak klinik araştırmalara katılım, özellikle genetik mutasyonu olan genç hastalar için önemli bir seçenektir.

İzlem ve Prognoz

APF, kronik, ilerleyici ve heterojen seyirli bir hastalıktır. İzlem sürecinde hastalığın progresyonu, komplikasyonların yönetimi ve uygun zamanda ileri tedavi seçeneklerinin (örneğin transplantasyon) planlanması önemlidir.

1. İzlem Stratejileri

- **Solunum fonksiyon testleri** (FVC, DLCO) genellikle 3–6 ay aralıklarla tekrarlanmalıdır.
- **YRBT**, yeni semptomlar geliştiğinde veya hızlı klinik kötüleşme gözleendiğinde tekrarlanmalıdır.
- **Oksijen satürasyonu ve egzersiz kapasitesi**, hastalığın ilerleyişini yansıtabilir.
- Telomeropati saptanmış olgularda **hematolojik ve hepatik parametreler** düzenli olarak izlenmelidir.

Genetik mutasyon taşıyan asemptomatik bireyler (örneğin birinci derece akrabalar), tarama amaçlı YRBT ve fonksiyon testleriyle periyodik olarak değerlendirilebilir. Böylece hastalık erken evrede saptanabilir.

2. Prognoz

APF'nin prognozu değişkendir. En sık görülen patern olan **OİP** ile seyreden olgular genellikle daha hızlı ilerleme gösterir ve prognoz sporadik IPF'ye benzerdir. Ancak bazı ailesel formlarda yavaş ilerleyici veya stabil seyir de gözlenebilir.

Telomer ilişkili mutasyonlar, ekstra-pulmoner tutulumlar ve transplantasyon sonrası komplikasyon riskleri nedeniyle daha kötü prognozla ilişkilidir. Buna karşın, bazı çalışmalarda **MUC5B polimorfizmi** taşıyan bireylerde daha yavaş seyirli hastalık rapor edilmiştir.

Sonuç

Ailesel pulmoner fibrozis, genetik yatkınlık sonucu gelişen ve klinik olarak heterojen seyreden interstisyel akciğer hastalıklarının önemli bir alt grubudur. Tanıda dikkatli aile öyküsü sorgulaması, radyolojik değerlendirme ve genetik testler büyük rol oynamaktadır. Antifibrotik tedaviler, uygun olgularda hastalık progresyonunu yavaşlatmakta etkili olabilir. Bununla birlikte, telomer biyolojisini etkileyen mutasyonlara sahip bireylerde, izlem ve tedavi süreci daha kompleks hale gelmektedir.

Multidisipliner yaklaşım, genetik danışmanlık ve kişiye özel izlem protokolleri ile bu hastalık grubunda erken tanı ve hedefe yönelik tedaviler mümkün hale gelmektedir. Gelecekte, genetik ve moleküler düzeydeki gelişmeler sayesinde APF'ye yönelik daha spesifik ve etkili tedavi seçenekleri gündeme gelecektir.

Referanslar

1. Borie R, Kannengiesser C, Nathan N, et al. “*Familial pulmonary fibrosis.*” Eur Respir Rev. 2022 Mar;31(163):210198. doi: 10.1183/16000617.0198-2021
2. Justet A, Cazes A, Dauriat G, et al. “*Familial pulmonary fibrosis: a review.*” Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2021;38(1):e2021003. PMID: 34125509
3. Silhan LL, Shah PD, Chambers DC, et al. “*Telomere biology and its role in interstitial lung diseases.*” Transl Res. 2022 Apr;243:1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2022.01.002
4. Armanios M. “*Telomeres and age-related disease: lessons from the lung.*” Proc Am Thorac Soc. 2020;17(1):70–75. PMID: 32027200
5. Newton CA, Oldham JM. “*Familial Interstitial Pneumonia.*” In: *Mason and Broaddus' Textbook of Pulmonary Disease*, 2023 edition. ISBN: 9780323695981
6. Rosas IO, Gochuico BR, et al. “*Interstitialium at the center: update on familial interstitial pneumonia.*” Chest. 2021 Dec;160(6):2024–2033. doi: 10.1016/j.chest.2021.06.028
7. Kropski JA, Blackwell TS, Loyd JE. “*The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis.*” Eur Respir J. 2020;55(6):1902457. doi: 10.1183/13993003.02457-2019
8. American Thoracic Society / European Respiratory Society (ATS/ERS). “*Official Clinical Practice Guideline: Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.*” Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(10):e18–e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0391ST

Olgular Eşliğinde Az Konuşulanlar Pulmoner Lenfanjiyomiyomatozis

Dr. Melike Yüksel Yavuz
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Lenfanjiyomiyomatozis (LAM) akciğer parankimi başta olmak üzere lenfatik sistem, bronşiooller ve vasküler yapılarda düz kas benzeri hücrelerin invazif proliferasyonu ile karakterize progresif bir hastalıktır [1]. Kadınlarda, özellikle üreme çağındaki bireylerde, insidansı daha yüksek olan bu hastalık, genetik ve hormonal faktörlerle ilişkili karmaşık bir patogeneze temelinde gelişmektedir [2].

LAM, iki majör formda karşımıza çıkar: sporadik form (S-LAM) ve tüberoz skleroz kompleksi ile ilişkili form (TSC-LAM). Her iki formda da hastalık patogenezi ortak moleküler mekanizmalara dayanır: TSC1 (hamartin) veya TSC2 (tuberin) genlerinde meydana gelen mutasyonlar sonucunda mTOR (mammalian target of rapamycin) sinyal yolunun kontrolsüz aktivasyonu meydana gelir. Bu aktivasyon, LAM hücrelerinde proliferasyon, migrasyon ve invazyon kapasitesini artırır [3,4]. Histopatolojik olarak, akciğerlerde bronşiooller çevreleyen düz kas hücreleri, lenfatik yapılarda dilatasyon ve ince duvarlı kistik dejenerasyon karakteristiktir. LAM hücreleri, immünohistokimyasal olarak HMB-45 ve α -SMA (alpha-smooth muscle actin) ile pozitiflik gösterir ve melanotik/müsküler diferansiyasyonu yansıtır [5].

LAM genellikle dispne, tekrarlayan spontan pnömotoraks, nonproduktif öksürük, plevral ağrı ve şilöz plevral efüzyon gibi semptomlarla başvurur. Özellikle genç ve orta yaşlı kadınlarda tekrarlayan pnömotoraks varlığında mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir [6].

Tanı sürecinde ilk ve en önemli adım HRCT (yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi) ile akciğer parankiminin detaylı değerlendirilmesidir. Tipik olarak, simetrik yerleşimli, düzgün sınırlı, ince duvarlı, değişken boyutlarda kistik yapılar izlenir. Kistik alanlar genellikle sağlam parankimle çevrilidir ve üst-alt zon ayrımı göstermez [7].

Tanıyı destekleyen en önemli biyobelirteçlerden biri, vasküler endotelial büyüme faktörü-D (VEGF-D)'dir. Yapılan çalışmalar, ≥ 800 pg/mL seviyesinin tanısal özgüllük ve duyarlılık açısından yeterli olduğunu göstermektedir [8]. 2023 yılında European Respiratory Society (ERS) ve American Thoracic Society (ATS) tarafından yayımlanan "Nadir İPF dışı interstisyel akciğer hastalıkları kılavuzu"nda VEGF-D'nin noninvazif tanıda güçlü bir araç olarak kullanılması önerilmektedir [9].

LAM, diğer kistik akciğer hastalıkları ile benzer görüntüleme özellikleri gösterebilir. Bu nedenle PLCH (pulmoner Langerhans hücreli histiositoz), Birt-Hogg-Dubé sendromu, emfizem ve LIP (lenfositik interstisyel pnömoni) gibi durumlarla ayırıcı tanı dikkatle yapılmalıdır [10].

CHEST 2020 kılavuzu, tedaviye yaklaşımda mTOR inhibitörü sirolimusu ilk basamak ajan olarak önermektedir. MILES çalışması, sirolimusun FEV₁ ve DLCO üzerindeki yıllık düşüşü anlamlı biçimde yavaşlattığını ve yaşam kalitesini artırdığını göstermiştir [11]. Sirolimus ayrıca şilöz plevral efüzyon kontrolünde de etkinliğini kanıtlamıştır. Tedavi kesildiğinde ise kazanımların büyük oranda kaybolduğu unutulmamalıdır [12].

Pnömotoraks, LAM'da sık görülen ve yüksek nüks oranına sahip bir komplikasyondur. ERS ve CHEST kılavuzları, ilk pnömotoraks sonrası bile cerrahi plörodez seçeneğinin düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktadır [13]. Özellikle bilateral pnömotoraks geçirmiş olgularda nüks oranı %70'in üzerindedir.

LAM hastalarının uzun dönem yönetiminde pulmoner rehabilitasyon, egzersiz toleransını artırıcı yaklaşımlar ve gerektiğinde uzun süreli oksijen tedavisi önemli rol oynamaktadır. Ayrıca östrojenin hastalığı alevlendirebileceği göz önünde bulundurulmalı, hormon replasman tedavilerinden kaçınılmalı, gebelik planlaması multidisipliner şekilde ele alınmalıdır [14].

Sonuç olarak, LAM, tanı ve takip süreçleri multidisipliner bir yaklaşım gerektiren, moleküler mekanizmalarla daha iyi anlaşılmaya başlanan bir hastalıktır. Klinik şüphe, doğru görüntüleme ve biyobelirteçlerin birlikte değerlendirilmesi ile erken tanı konulabilir. Tedavide mTOR inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle birlikte hastalığın seyri üzerinde anlamlı kontrol sağlanabilmektedir. Genç ve orta yaşlı kadınlarda tekrarlayan pnömotoraks, inatçı dispne veya şilöz efüzyon varlığında LAM tanısı mutlaka akılda tutulmalıdır.

Konuşmada 40 yaşında tekrarlayan pnömotoraks atakları olan kadın hasta sunulmuştur.

Kaynakça

1. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, Strange C. Lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management. *CHEST*. 2020;158(5):1616–1629. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.034>
2. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Clinical features, diagnosis, and management of lymphangioleiomyomatosis. *UpToDate*. Last updated 2024.
3. McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update. *Chest*. 2008;133(2):507–516.
4. Goncharova EA, Krymskaya VP. TSC2/mTOR pathway activation in LAM. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5072–5081.
5. Hayashi T, Miyamoto H, et al. Diagnostic utility of HMB-45 and α -SMA in pulmonary LAM. *Histopathology*. 2021;78(1):64–72.
6. Johnson SR. Lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2006;27(5):1056–1065. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00093005>
7. Glasgow CG, Steagall WK, Taveira-DaSilva AM. High-resolution CT features of LAM. *Am J Roentgenol*. 2019;212(3):632–637.
8. Young LR, et al. Serum VEGF-D: a biomarker of lymphatic involvement in LAM. *Chest*. 2020;158(5):1898–1906.
9. European Respiratory Society (ERS), ATS. Diagnosis of rare ILDs: LAM section. *ERS Guidelines 2023*.
10. Ryu JH, et al. Update on diffuse cystic lung diseases. *CHEST*. 2021;160(5):1573–1586.
11. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1595–1606.
12. Taveira-DaSilva AM, Pacheco-Rodriguez G, Moss J. Sirolimus withdrawal and relapse risk in LAM. *Chest*. 2022;161(4):1012–1018.
13. ERS Rare Lung Disease Working Group. *Management of pneumothorax in LAM patients*. ERS Taskforce Recommendations, 2022.
14. Baldi BG, et al. Hormonal and reproductive aspects of LAM. *Respir Med*. 2020;167:105977.

IPF’de Tedavide Yenilikler

Dr. Onur Yazıcı

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), nedeni kesin olarak bilinmeyen, kronik, progresif seyirli ve ölümcül sonuçlara yol açabilen fibrotik bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Özellikle 60 yaş üzeri erkek bireylerde daha sık görülmekte olup, tanı konulduktan sonraki medyan sağkalım süresi 3–5 yıl arasında değişmektedir (1-5). İPF, akciğer parankiminde progresif fibrozis ile karakterizedir ve bu fibrotik sürecin ana tetikleyicisi, tekrarlayan alveolar epitel hasarı sonrası gelişen düzensiz iyileşme ve aşırı ekstrasellüler matriks (ECM) birikimidir (6).

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile patogeneizde rol oynayan hücresel ve moleküler mekanizmalar daha iyi anlaşılmış, bu da tedaviye yönelik hedeflerin çeşitlenmesine olanak sağlamıştır. Mevcut klinik uygulamada kullanılan antifibrotik ajanlar olan pirfenidon ve nintedanib, hastalığın ilerleyici doğasını yavaşlatmakta belirli ölçüde etkili olmakla birlikte, fibrozisi durdurma ya da geri döndürme konusunda yeterli değildir (7,8). Ayrıca bu ilaçların uzun süreli kullanımında gastrointestinal yan etkiler gibi tolere edilebilirlik sorunları sıkça gözlenmektedir. Bu nedenle, İPF tedavisinde hem etki gücü yüksek hem de güvenlik profili daha iyi olan yeni ajanlara olan ihtiyaç artmıştır.

Son on yılda bu doğrultuda çok sayıda molekül, farklı hedef mekanizmalara yönelik olarak geliştirilmiş ve klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bunlar arasında; TGF- β yolağını, lizofosfatidik asit (LPA) sinyalinini, integrinleri, fibroblast aktivasyonunu, hücresel yaşlanmayı ya da epitel-mezenkimal geçişi hedef alan moleküller yer almaktadır. Zinpentraxin alfa (PRM-151) ve Pamrevlumab (CTGF inhibitörü) gibi biyolojik ajanlar, erken faz çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermiş olsa da, Faz III çalışmalarda etkinliklerini ispat edememiş ve geliştirme süreçleri durdurulmuştur (9,10). Benzer şekilde Ziritaxestat, Simtuzumab, BMS-986020 gibi moleküller de ciddi yan etkiler veya yetersiz klinik fayda nedeniyle erken dönemde çalışmalarından çekilmiştir (11-13). Buna karşın, BMS-986278, BI 1015550 ve PLN-74809 gibi bazı yeni nesil ajanlar, özellikle

FVC düşüş hızını yavaşlatma açısından potansiyel vadetmekte olup ileri faz çalışmaları halen devam etmektedir (14-16). Son yıllarda sistemik yan etkileri azaltmak ve doğrudan akciğer parankiminde yüksek ilaç konsantrasyonları sağlamak amacıyla inhale tedavi stratejileri ön plana çıkmıştır. Bu kapsamda geliştirilen inhale pirfenidon, inhale nintedanib, TD139 (galektin-3 inhibitörü) ve TRK250 (TGF- β 1 transkripsiyon inhibitörü) gibi ajanlar, sağlıklı gönüllülerde ve İPF hastalarında erken faz çalışmalarda iyi tolere edilmiş ve hedef dokuda anlamlı düzeyde ilaç birikimi sağlamıştır (17-20). Özellikle inhale pirfenidon, sistemik dolaşımdaki seviyeleri azaltırken bronkoalveolar alanda yüksek konsantrasyona ulaşmış, bu da ilaç yan etkilerini azaltırken etkinliğin artabileceğini göstermiştir. Ek olarak, İPF'nin ilerlemesinde rol oynayan epitel hücre senesansı ve immün disregülasyon gibi faktörlere yönelik geliştirilen senoterapi ajanları (örneğin dasatinib + kuersetin kombinasyonu), kök hücre temelli tedaviler ve mikrobiyotayı hedef alan antibiyotik stratejileri gibi yenilikçi yaklaşımlar da araştırılmaktadır (21-25). Ancak bu yöntemlerin çoğu henüz erken fazda olup, klinik pratiğe entegrasyonu için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte, farklı etki mekanizmalarına sahip antifibrotik ajanların kombinasyon tedavisi ile kullanılması fikri de araştırılmıştır. INJOURNEY ve benzeri çalışmalar, pirfenidon ve nintedanib kombinasyonunun FVC düşüş hızını yavaşlatabileceğini ancak gastrointestinal yan etkilerin arttığını göstermiştir (26). Güncel kılavuzlar, kombinasyon tedavisinin yalnızca klinik araştırma kapsamında uygulanabileceğini belirtmektedir.

Sonuç olarak, İPF tedavisinde son yıllarda önemli gelişmeler yaşanmış, özellikle hastalık biyolojisinin daha iyi anlaşılması yeni hedeflerin belirlenmesine olanak sağlamıştır. Ancak mevcut tedavi seçenekleri, hastalığın doğal seyrini yalnızca sınırlı ölçüde değiştirmekte ve fibrozisi tamamen durduramamaktadır. Bu nedenle, hedefe yönelik ajanlar, inhaler formlar, biyolojik moleküller ve hücresel tedavi yaklaşımlarının birlikte değerlendirilerek daha etkili, güvenli ve tolere edilebilir tedavi stratejilerinin geliştirilmesi önümüzdeki dönemde en önemli klinik önceliklerden biri olmaya devam edecektir.

Kaynaklar

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788–824.
2. Hilberg O, Hofmann-Vold AM, Smith V, Bouros D, Kilpelainen M, Guiot J, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries. *ERJ Open Res*. 2022;8(1):00597–2021.
3. Podolanczuk AJ, Thomson CC, Remy-Jardin M, Richeldi L, Martinez FJ, Kolb M, et al. Idiopathic pulmonary fbrosis: state of the art for 2023. *Eur Respir J*. 2023;61(4):2200957
4. Guenther A, Krauss E, Tello S, Wagner J, Paul B, Kuhn S, et al. The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fbrosis. *Respir Res*. 2018;19(1):141.
5. Jegal Y, Park JS, Kim SY, Yoo H, Jeong SH, Song JW, et al. Clinical features, diagnosis, management, and outcomes of idiopathic pulmonary fbrosis in Korea: analysis of the Korea IPF cohort (KICO) registry. *Tubercul Respir Dis*. 2022;85(2):185–94.
6. Zaman T, Lee JS. Risk factors for the development of idiopathic pulmonary fbrosis: A review. *Curr Pulmonol Rep*. 2018 Dec;7(4):118-125. doi: 10.1007/s13665-018-0210-7. Epub 2018 Oct 16. PMID: 31588408; PMCID: PMC6777743.
7. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE Jr, Lancaster L, Sahn SA, Szwarzberg J, Valeyre D, du Bois RM; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fbrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011 May 21;377(9779):1760-9.
8. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, Kolb M. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fbrosis. *Eur Respir J*. 2015 May;45(5):1434-45.

9. Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ, Brown AW, Golden JA, Ho LA, Wijsenbeek MS, Vasakova M, Pesci A, Antin-Ozerkis DE, Meyer KC, Kreuter M, Santin-Janin H, Mulder GJ, Bartholmai B, Gupta R, Richeldi L. 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 Jun 12;319(22):2299-2307.4
10. Raghu G, Richeldi L, Fernández Pérez ER, De Salvo MC, Silva RS, Song JW, Ogura T, Xu ZJ, Belloli EA, Zhang X, Seid LL, Poole L; ZEPHYRUS-1 Study Investigators. Pamrevlumab for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The ZEPHYRUS-1 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024 Aug 6;332(5):380-389.
11. van der Aar E, Desrivot J, Dupont S, Heckmann B, Fieuw A, Stutvoet S, Fagard L, Van de Wal K, Helmer E. Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Autotaxin Inhibitor GLPG1690 in Healthy Subjects: Phase 1 Randomized Trials. J Clin Pharmacol. 2019 Oct;59(10):1366-1378.
12. Raghu G, Brown KK, Collard HR, Cottin V, Gibson KF, Kaner RJ, Lederer DJ, Martinez FJ, Noble PW, Song JW, Wells AU, Whelan TP, Wuyts W, Moreau E, Patterson SD, Smith V, Bayly S, Chien JW, Gong Q, Zhang JJ, O'Riordan TG. Efficacy of simtuzumab versus placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2017 Jan;5(1):22-32.
13. Palmer SM, Snyder L, Todd JL, Soule B, Christian R, Anstrom K, Luo Y, Gagnon R, Rosen G. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial of BMS-986020, a Lysophosphatidic Acid Receptor Antagonist for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest. 2018 Nov;154(5):1061-1069.
14. Corte TJ, Lancaster L, Swigris JJ, Maher TM, Goldin JG, Palmer SM, Suda T, Ogura T, Minnich A, Zhan X, Tirucherai GS, Elpers B, Xiao H, Watanabe H, Smith RA, Charles ED, Fischer A. Phase 2 trial design of BMS-986278, a lysophosphatidic acid receptor 1 (LPA₁) antagonist, in patients with

idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) or progressive fibrotic interstitial lung disease (PF-ILD). *BMJ Open Respir Res.* 2021 Dec;8(1):e001026.

15. Kolb M, Crestani B, Maher TM. Phosphodiesterase 4B inhibition: a potential novel strategy for treating pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2023 Feb 21;32(167):220206. doi: 10.1183/16000617.0206-2022. Erratum in: *Eur Respir Rev.* 2024 Mar 27;33(171):225206.

16. Decaris ML, Schaub JR, Chen C, Cha J, Lee GG, Rexhepaj M, Ho SS, Rao V, Marlow MM, Kotak P, Budi EH, Hooi L, Wu J, Fridlib M, Martin SP, Huang S, Chen M, Muñoz M, Hom TF, Wolters PJ, Desai TJ, Rock F, Leftheris K, Morgans DJ, Lepist EI, Andre P, Lefebvre EA, Turner SM. Dual inhibition of $\alpha_v\beta_6$ and $\alpha_v\beta_1$ reduces fibrogenesis in lung tissue explants from patients with IPF. *Respir Res.* 2021 Oct 19;22(1):265.

17. Khoo JK, Montgomery AB, Otto KL, Surber M, Faggian J, Lickliter JD, Glaspole I. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Phase 1 Study of Aerosolized Pirfenidone Delivered via the PARI Investigational eFlow Nebulizer in Volunteers and Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2020 Feb;33(1):15-20.

18. Avalyn Pharma Inc. Avalyn pharma reports results of phase 1 study of AP02 in healthy volunteers and participants with idiopathic pulmonary fibrosis [Internet]. 2023.

19. Hirani N, MacKinnon AC, Nicol L, Ford P, Schambye H, Pedersen A, Nilsson UJ, Leffler H, Sethi T, Tantawi S, Gravelle L, Slack RJ, Mills R, Karmakar U, Humphries D, Zetterberg F, Keeling L, Paul L, Molyneaux PL, Li F, Funston W, Forrest IA, Simpson AJ, Gibbons MA, Maher TM. Target inhibition of galectin-3 by inhaled TD139 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2021 May 27;57(5):2002559. doi: 10.1183/13993003.02559-2020. Erratum in: *Eur Respir J.* 2022 Apr 14;59(4):2052559.

20. Matsumoto T, Uchida M, Yamada M, Miyamoto Y, Inada H, Eguchi Y, et al. A novel siRNA-based oligonucleotide, TRK250, and its efficacy for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). In: *C64 Pulmonary Fibrosis Models and Mechanistic Insights*; p. A5391. 2022

21. Chaib S, Tchkonina T, Kirkland JL. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. *Nat Med.* 2022 Aug;28(8):1556-1568.
22. Barnes PJ. Senotherapy for lung diseases. *Adv Pharmacol.* 2023;98:249–71.
23. Ogrodnik M, Miwa S, Tchkonina T, Tiniakos D, Wilson CL, Lahat A, Day CP, Burt A, Palmer A, Anstee QM, Grellscheid SN, Hoeijmakers JHJ, Barnhoorn S, Mann DA, Bird TG, Vermeij WP, Kirkland JL, Passos JF, von Zglinicki T, Jurk D. Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis. *Nat Commun.* 2017 Jun 13;8:15691.
24. Justice JN, Nambiar AM, Tchkonina T, LeBrasseur NK, Pascual R, Hashmi SK, Prata L, Masternak MM, Kritchevsky SB, Musi N, Kirkland JL. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine.* 2019 Feb;40:554-563.
25. Roos CM, Zhang B, Palmer AK, Ogrodnik MB, Pirtskhalava T, Thalji NM, Hagler M, Jurk D, Smith LA, Casaclang-Verzosa G, Zhu Y, Schafer MJ, Tchkonina T, Kirkland JL, Miller JD. Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice. *Aging Cell.* 2016 Oct;15(5):973-7.
26. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, Wiebe S, Stansen W, Quaresma M, Stowasser S, Wuyts WA; INJOURNEY Trial Investigators. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Feb 1;197(3):356-363.

3. Podolanczuk AJ, Thomson CC, Remy-Jardin M, Richeldi L, Martinez FJ, Kolb M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: state of the art for 2023. *Eur Respir J*. 2023;61(4):2200957.
4. Guenther A, Krauss E, Tello S, Wagner J, Paul B, Kuhn S, et al. The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2018;19(1):141.
5. Jegal Y, Park JS, Kim SY, Yoo H, Jeong SH, Song JW, et al. Clinical features, diagnosis, management, and outcomes of idiopathic pulmonary fibrosis in Korea: analysis of the Korea IPF cohort (KICO) registry. *Tuberc Respir Dis*. 2022;85(2):185–194.
6. Zaman T, Lee JS. Risk factors for the development of idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Curr Pulmonol Rep*. 2018;7(4):118–125. doi:10.1007/s13665-018-0210-7.
7. 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):1760–1769.
8. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, Kolb M. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1434–1445.
9. Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ, Brown AW, Golden JA, Ho LA, 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(22):2299–2307.
10. Raghu G, Richeldi L, Fernández Pérez ER, De Salvo MC, Silva RS, Song JW, et al. Pamrevlumab for idiopathic pulmonary fibrosis: the ZEPHYRUS-1 randomized clinical trial. *JAMA*. 2024;332(5):380–389.
11. van der Aar E, Desrivot J, Dupont S, Heckmann B, Fieuw A, Stutvoet S, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the autotaxin inhibitor GLPG1690 in healthy subjects: phase 1 randomized trials. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(10):1366–1378.
12. Raghu G, Brown KK, Collard HR, Cottin V, Gibson KF, Kaner RJ, et al. Efficacy of simtuzumab versus placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):22–32.
13. Palmer SM, Snyder L, Todd JL, Soule B, Christian R, Anstrom K, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial of BMS-986020, a lysophosphatidic acid receptor antagonist for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2018;154(5):1061–1069.

14. Corte TJ, Lancaster L, Swigris JJ, Maher TM, Goldin JG, Palmer SM, et al. Phase 2 trial design of BMS-986278, a lysophosphatidic acid receptor 1 (LPA1) antagonist, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) or progressive fibrotic interstitial lung disease (PF-ILD). *BMJ Open Respir Res.* 2021;8(1):e001026.
15. Kolb M, Crestani B, Maher TM. Phosphodiesterase 4B inhibition: a potential novel strategy for treating pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2023;32(167):220206. doi:10.1183/16000617.0206-2022.
16. Decaris ML, Schaub JR, Chen C, Cha J, Lee GG, Rexhepaj M, et al. Dual inhibition of $\alpha\text{v}\beta 6$ and $\alpha\text{v}\beta 1$ reduces fibrogenesis in lung tissue explants from patients with IPF. *Respir Res.* 2021;22(1):265.
17. Khoo JK, Montgomery AB, Otto KL, Surber M, Faggian J, Lickliter JD, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-escalation phase 1 study of aerosolized pirfenidone delivered via the PARI investigational eFlow nebulizer in volunteers and patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2020;33(1):15–20.
18. Avalyn Pharma Inc. Avalyn Pharma reports results of phase 1 study of AP02 in healthy volunteers and participants with idiopathic pulmonary fibrosis [Internet]. 2023.
19. Hirani N, MacKinnon AC, Nicol L, Ford P, Schambye H, Pedersen A, et al. Target inhibition of galectin-3 by inhaled TD139 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2021;57(5):2002559. Erratum in: *Eur Respir J.* 2022;59(4):2052559.
20. Matsumoto T, Uchida M, Yamada M, Miyamoto Y, Inada H, Eguchi Y, et al. A novel siRNA-based oligonucleotide, TRK250, and its efficacy for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). In: C64 Pulmonary Fibrosis Models and Mechanistic Insights; p. A5391. 2022.
21. Chaib S, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. *Nat Med.* 2022;28(8):1556–1568.
22. Barnes PJ. Senotherapy for lung diseases. *Adv Pharmacol.* 2023;98:249–271.
23. Ogradnik M, Miwa S, Tchkonja T, Tiniakos D, Wilson CL, Lahat A, et al. Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis. *Nat Commun.* 2017;8:15691.
24. Justice JN, Nambiar AM, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Pascual R, Hashmi SK, et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine.* 2019;40:554–563.

25. Roos CM, Zhang B, Palmer AK, Ogrodnik MB, Pirtskhalava T, Thalji NM, et al. Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice. *Aging Cell*. 2016;15(5):973–977.

26. 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):356–363.



Türkiye
Solunum
Araştırmaları
Derneği

TÜSAD AKADEMİ

BİLİMSEL SEKRETARYA

Sahrayıcedit Mh. Atatürk Cad.

Aslan Kaptan Çıkmaı Sk. No:1 K:3 D:5 Kadıköy/İstanbul

Telefon: +90 (216) 410 22 58 - 59

E-posta: info@solunum.org.tr



ORGANİZASYON SEKRETARYASI

Koşuyolu Mah. Koşuyolu Cad. No:112 Kadıköy/İSTANBUL

Telefon: +90 (212) 282 92 32

E-posta: tusad@globalturizm.com.tr

Web: www.globalturizm.com.tr

