

14. Bölüm

İDİOPATİK PULMONER FİBROZİSİN EPİDEMİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

Nuruban Delal BAYKAL¹
Selami EKİN²

GİRİŞ

İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF), tüm dünyada gözlenen ve idiyopatik interstisyel pnömoniler içerisinde en çok karşılaşılan tiptir. İPF, akciğerde fibrozis ile seyreden, ilerleyici ve kronik bir hastalıktır. İPF tanısı temel olarak hastanın radyolojik görüntüleri (bal peteği görünümü, traksiyon bronşiektazisi ve septal kalınlaşmalar) ve/veya histopatolojik olarak konulur. Bu hastalık, sporadik veya ailesel kökenli olabilmekle birlikte, öksürük ve nefes darlığında giderek artışla karakterizedir ¹.

Yapılan araştırmalarla birlikte İPF' nin daha çok epitelyal hücrelerden kaynaklı bir hastalık olduğu; akciğer epitel hücrelerinde normalden fazla aktive olmaları sonucunda üretilen medyatörler fibroblast migrasyonunu, proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu uyararak bu hücreleri miyofibroblastlara çevirirler. Bu miyofibroblastlar fazla miktarda ekstraselüler matriks oluşumuna neden olarak akciğer parankiminde remodelinge neden olur².

¹ Arş. Gör. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD., delalazarkan1@gmail.com

² Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD., drselamiekin@hotmail.com

leyerek konak savunmasına katkı sağlayarak bağışıklık sisteminde görev almaktadır. MUC5B geninin İPF ile ilişkisini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada İPF hastalarından oluşan bir grup, sarkoidoz hastalarından oluşan bir grup, sistemik skleroz hastalarından oluşan bir grup ve kontrol grubu oluşturulup değerlendirilmiştir. İPF ile MUC5B geninin rs35705950 polimorfizmi ile ilişkili olarak bulunmuştur. Ancak bu polimorfizmin sistemik skleroz ve sarkoidoz hastalarında pulmoner fibrozis gelişme riskiyle ilişkili olarak gösterilmemiştir ²⁴. MUC5B geninin rs35705950 polimorfizmi hem sporadik hem de familial olgularda bu genin en sık karşılaşılan polimorfizmidir ²⁵.

Telomeraz ile İlişkili Genler: Telomeraz ve İPF arasındaki ilişki ilk kez Diskeratozis Konjenita hastalığı olan çocukların %20'sinde pulmoner fibrozis gelişmesi ile gözlemlenmiştir. Diskeratozis konjenita, telomeraz ile ilişkili genlerde meydana gelen mutasyon sonucunda telomeraz kısalığı oluşmasıyla meydana gelen bir hastalıktır ²⁶. Telomeraz ile ilişkili gen mutasyonlarından en çok öne çıkanlar telomeraz reverse transkriptaz (TERT) ve telomeraz RNA component (TERC) gen mutasyonları olup, aynı zamanda bunların dışında telomeraz kısalığı da yine telomeraz ile ilişkili risk faktörlerindendir. Telomeraz gen mutasyonlarının oranı, sporadik olgularda %5 familial olgularda ise %15'e kadar çıkmaktadır ²⁶.

TOLLİP: TOLLİP geni, toll like reseptörler ile birlikte çalışan ve immün sistem üzerinde düzenleyici bir protein olan toll ile ilişkili proteinin üretilmesini sağlayan gendir. Bu gendeki mutasyonlar, İPF' nin seyrinde değişikliğe neden olabilmektedirler. TOLLİP' in TT genotipi mevcut olan kişilerde, tedaviye antioksidanlar eklendiği zaman yaşam süresinde uzamayı sağlamakta olup, yine aynı gende tek nükleotid polimorfizminde ise hastalığın mortalite riskine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir ²⁷.

İdiopatik pulmoner fibrozis, dünya genelinde hastalık bildiriminde ortak kodların kullanılması, tanı koyma imkanının artması ve hastalığın farkındalığının artması ile insidansi ve prevalansında artış izlenmektedir. Hastalık genetik, çevresel ve kişisel faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet. 2017;389(10082):1941-1952.
2. King Jr TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. The Lancet. 2011;378(9807):1949-1961.
3. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. New England Journal of Medicine. 2018;378(19):1811-1823.

4. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *The clinical respiratory journal*. 2014;8(1):55-62.
5. Raghu G, Chen S-Y, Yeh W-S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *The lancet Respiratory medicine*. 2014;2(7):566-572.
6. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2014;9:157-179.
7. Natsuzaka M, Chiba H, Kuronuma K, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;190(7):773-779.
8. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirology*. 2016;21(3):427-437.
9. Mannino DM, Etzel RA, Parrish RG. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979-1991. An analysis of multiple-cause mortality data. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;153(5):1548-1552.
10. Johnston I, Britton J, Kinnear W, et al. Rising mortality from cryptogenic fibrosing alveolitis. *British Medical Journal*. 1990;301(6759):1017-1021.
11. Vancheri C, Failla M, Crimi N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *European Respiratory Journal*. 2010;35(3):496-504.
12. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68.
13. Cool CD, Groshong SD, Rai PR, et al. Fibroblast foci are not discrete sites of lung injury or repair: the fibroblast reticulum. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(6):654-658.
14. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17074.
15. Daniels CE, Yi ES, Ryu JH. Autopsy findings in 42 consecutive patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2008;32(1):170-174.
16. King TE, Jr., Schwarz MI, Brown K, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(6):1025-1032.
17. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
18. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3(1):1-19.
19. Bellou V, Belbasis L, Konstantinidis A, et al. Tobacco smoking and risk for idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective cohort study in UK Biobank. *Eur Respiratory Soc* 2017.
20. Oh CK, Murray LA, Molfino NA. Smoking and idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonary medicine*. 2012;2012.
21. Antoniou KM, Hansell DM, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: outcome in relation to smoking status. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;177(2):190-194.
22. Chioma OS, Drake WP. Focus: Infectious Diseases: Role of Microbial Agents in Pulmonary Fibrosis. *The yale journal of biology and medicine*. 2017;90(2):219.
23. Stewart JP, Egan JJ, Ross AJ, et al. The detection of Epstein-Barr virus DNA in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(4):1336-1341.
24. Stock CJ, Sato H, Fonseca C, et al. Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis. *Thorax*. 2013;68(5):436-441.

25. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nature genetics*. 2013;45(6):613-620.
26. Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *British journal of haematology*. 2000;110(4):768-779.
27. Oldham JM, Ma S-F, Martinez FJ, et al. TOLLIP, MUC5B, and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(12):1475-1482.