

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI
POLİKLİNİĞİNE 2005-2010 YILLARI ARASINDA BAŞVURAN
İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI TANILI HASTALARIN
KLİNİK VE TEDAVİYE YANIT DEĞERLENDİRMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. DİLEK KARADOĞAN**

**DANIŞMAN
PROF.DR. GÖKSEL KİTER**

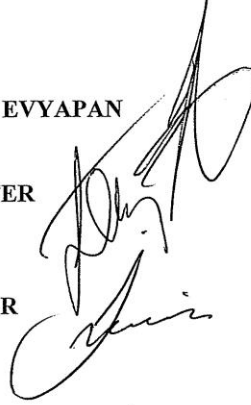
DENİZLİ - 2011

Prof. Dr. Göksel Kiter danışmanlığında Dr. Dilek Karadoğan tarafından yapılan “Pamukkale üniversitesi göğüs hastalıkları polikliniğine 2005-2010 yılları arasında başvuran interstisyel akciğer hastalığı tanılı hastaların klinik ve tedaviye yanıt değerlendirmesi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Fatma EVYAPAN

ÜYE: Prof. Dr. Göksel KITER

ÜYE: Doç. Dr. Sevin BAŞER



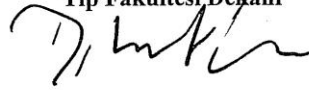
Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

06/06/2012

(gün/ay/yıl)

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ

Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı



TEŞEKKÜR

Böylesine güzel bir konuyu, bana büyük bir heyecanla araştırma fırsatı sunan ve çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyen değerli tez hocam Prof.Dr Göksel Kıter'e, hastaların dosyalarını özenle hazırlamış olan tüm bölüm arkadaşlarıma ve yetişmemizde büyük emekleri olan değerli hocalarıma; Prof. Dr. Fatma Evyapan, Doç. Dr. Sibel Özkurt, Doç. Dr. Sevin Başer, Doç Dr Neşe Dursunoğlu'na çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
RESİMLER DİZİNİ	XI
ÖZET	XII
İNGİLİZCE ÖZET	XIV
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
DİFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARI	4
Tanımı	4
Sınıflandırma	4
İDYOPATİK İNTERSTİSYEL PNÖMONİLER	5
İdyopatik Pulmoner Fibrozis	6
Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni	10
Kriptojenik Organize Pnömoni	10
RB-İAH/DİP	11
GRANÜLOMATÖZ DPAH	11
Sarkoidoz	11
Hipersensitivite Pnömonisi	13
NEDENİ BİLİNEN DPAH	15
Kollajen Doku Hastalıklarına Bağlı DPAH	15
İlaçlara Bağlı DPAH	16
Pulmoner Vaskülitler	17
DİĞER DPAH	18
Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositoz	18
Pulmoner Alveoler Mikrolitiyaz	19
Pulmoner Alveoler Proteinoz	19

Radyasyon Tedavine Bağlı Akciğer Hasarı.....	20
Pulmoner lenfanjiyoleyomiyomatoz.....	20
İnorganik Tozlara Bağlı Akciğer Hastalıkları.....	21
GEREÇ VE YÖNTEM	23
BULGULAR	25
TARTIŞMA	58
SONUÇLAR	80
KAYNAKLAR	83

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAV	: Antinötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit
ACCESS	: A case sontrol etiologic study of sarcoidosis
ACE	: Anjiotensin Konverting Enzim
AİP	: Akut intertisyel pnömoni
ANA	: Anti Nükleer Antikor
ANCA	: Anti Nötrofilik Sitoplazmik Antikor
Anti-DNA	: Anti Deoksiribonükleik Asit
Anti-Jo-1	: Antihistidil transfer ribonükleik asit sentetaz antikorları
APT	: Amiodaronun Pulmoner Toksisitesi
ARB	: Asidorezistan basil
ATS	: “American Thoracic Society”
AYBÜ	: Anestezi yoğun bakım ünitesi
AZA	: Azatiyoprin
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
BOOP	: Bronşiyolitisi Obliterans Organize Pnömoni
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAB	: Cerrahi Akciğer Biyopsisi
CO	: Karbonmonoksit
CD4/CD8	: ‘Cluster of Differentiation 4/ Cluster of Differentiation 8’
DAH	: Difüz Alveolar Hasar
DİP	: Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni
DM	: Dermatomiyozi
DPAH	: Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları
DLco	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
EBUS	: Endobronşiyal Ultrasonografi
EPS	: Ekstrapulmoner Sarkoidoz
ERS	: ‘European Respiratory Society’
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
Fe2O3	: Demir Oksit
FEV1	: Birinci Saniye Zorlu Ekspiryum Volümü
FVC	: Zorlu Vital Kapasite

FOB	: Fleksibl Fiberoptik Bronkoskopi
GA	: Güven Aralığı
GÖR	: Gastroözefagial Reflü
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HCO₃	: Bikarbonat
HP	: Hipersensitivite Pnömonisi
İİP	: İdyopatik İnterstisyel Pnömoniler
İPF	: İdyopatik Pulmoner Fibrozis
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
KDH	: Kollajen Doku Hastalığı
KOP	: Kriptojenik Organize Pnömoni
KS	: Kortikosteroid
LAM	: Lenfanjiyoleyomiyomatozis
LAP	: Lenfadenopati
LBB	: Lenf Bezi Biyopsisi
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
LİP	: Lenfositik İnterstisyel Pnömoi
mmHg	: milimetre Civa
mEq/L	: miliEkivalan/Litre
MPA	: Mikroskopik Polianjit
NSİP	: Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
OİP	: Olağan İnterstisyel Pnömoni
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PAM	: Pulmoner Alveolar Mikrolitiazis
PaO₂	: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PaCO₂	: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı
PAP	: Pulmoner Alveolar Proteinozis
PAS	: Peryodik Asit Shift
PLHH	: Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositoz
PM	: Polimiyozit
PSS	: Primer Sistemik Skleroz
P (A- a) O₂	: Parsiyel Alveolo-arteriyel Oksijen Gradiyenti
RA	: Romatoid Artrit

RB-İAH	: Respiratuar Bronşiyolit ile ilişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SLE	: Sistemil Lupus Eritematozus
TB	: Tüberküloz
TBAB	: Transbronşiyal Akciğer Biyopsisi
TLC	: ‘Total Lung Capacity’
TTAL	: Total Terapotik Akciğer Lavajı
t-RNA	: Taşıyıcı Ribonükleik Asit
UCTD	: ‘Unclassified Collagen Tissue Diseases’
USOT	: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi
VC	: ‘Vital Capacity’
YÇBT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1	Difüz parankimal akciğer hastalıklarının son sınıflaması	5
Şekil 2	Hastaların yaş dağılım grafiği	24
Şekil 3	Hastaların mesleklere göre dağılımı	25
Şekil 4	Sigara içme öyküsü olanların dağılımları	26
Şekil 5	Hastaların paket/yıl olarak sigara içme miktarları	26
Şekil 6	Tanı elde edilen yöntemler	27
Şekil 7	İdyopatik pulmoner fibrozis hastalarının başvuru şikayetleri	31
Şekil 8	İdyopatik pulmoner fibrozis hastalarının sağkalım eğrisi	34
Şekil 9	İPF hastalarının cinsiyete göre sağkalım eğrileri	34
Şekil 10	Sarkoidoz hastalarının başvuru yakınmaları	40
Şekil 11	Sarkoidoz hastalarının evrelere göre dağılımı	41
Şekil 12	Sarkoidoz hastalarının anı yöntemlerine göre dağılımı	43
Şekil 13	Sarkoidoz hastalarında tanı yöntemlerine göre radyolojik evreler	44

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1	İdyopatik pulmoner fibrozisin tanı kriterleri	7
Tablo 2	Kollajen doku hastalıklarının akciğer tutulumları	15
Tablo 3	Tanıların cinsiyete göre dağılımı	24
Tablo 4	Hastaların ilk başvurularında saptanan bulgular	25
Tablo 5	Klinik ve radyolojik tanı yöntemi ile tanı sağlanan hastalıklar	28
Tablo 6	İnvaziv yöntemler ile tanı sağlanan hastalıkların dağılımı	28
Tablo 7	Ölen ve yaşayan hastalardaki SFT ve AKG değerleri	29
Tablo 8	Klinik seyirlere göre hastalıkların dağılımı	29
Tablo 9	İdyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda meslek dağılımı	30
Tablo 10	İdyopatik pulmoner fibrozise eşlik eden hastalıklar	31
Tablo 11	İPF'li hastalarda toraks BT ve YÇBT bulguları	32
Tablo 12	NSİP hastalarının mesleklere göre dağılımı	35
Tablo 13	NSİP hastalarında toraks BT ve YÇBT bulguları	35
Tablo 14	Sarkoidoz hastalarında organ tutulum sıklığı	41
Tablo 15	Sarkoidoz hastalarının toraks BT bulguları	42
Tablo 16	Sarkoidozlu hastalarda evrelere göre SFT değerleri	42
Tablo 17	BAL lenfosit oranına göre SFT değerleri	42
Tablo 18	Kolajen doku hastalığı olanların özellikleri	45
Tablo 19	KDH olan hastaların PA akciğer grafisi bulguları	46
Tablo 20	KDH olan hastaların toraks BT bulguları	46
Tablo 21	KDH olan hastalardaki radyolojik paternler	46

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Resim 1	RB-İAH olan hastanın YÇBT görüntüsü	37
Resim 2	RB-İAH olan hastanın YÇBT görüntüsü	37
Resim 3	KOP'lu hastanın YÇBT'sindeki ters halo görüntüsü	38
Resim 4	LİP'e bağlı multiple ince duvarlı kistler	49
Resim 5	Silikozis tanısı konan hastamızdaki histopatolojik görünüm	53

ÖZET

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNE 2005-2010 YILLARI ARASINDA BAŞVURAN İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI TANILI HASTALARIN KLİNİK VE TEDAVİYE YANIT DEĞERLENDİRMESİ

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH), birçok akut ve kronik akciğer hastalığını kapsamaktadır. Çalışmamızda kliniğimizde interstisyel akciğer hastalığı tanısı alan hastaların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri ile birlikte tanı ve tedavi yaklaşımlarımızı ve tedavi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Ocak 2005 ve Aralık 2010 tarihleri arasında poliklinimize başvuran ve İAH tanısı alan toplam 145 hasta çalışmaya dahil edildi. Daha sonra hastalar tanılarına göre gruplandırılarak değerlendirildi. Takibimizde kalan hastalara uygulanan tedaviler, tedavi yanıtları ve yaşam süreleri gözden geçirildi.

Hastalarımızın 78'i (%53.7) kadın, 67'si (%46.2) erkek olup, yaş ortalaması 55.27 ± 13.59 (21-83) idi. En fazla gözlenen başvuru şikayetinin nefes darlığı (%78.6) olduğu görüldü. Fizik muayene bulguları incelendiğinde en sık ince ral (%68.9) ve çomak parmak (%22.7) saptandı.

Hastaların tanılarına bakıldığında; 61 hastaya idyopatik interstisyel pnömoni (%42), 35 hastaya sarkoidoz (% 24.1), 28 hastaya kollajen doku hastalığına bağlı akciğer tutulumu (%19.3), 6 hastaya hipersensitivite pnömonisi (%4.1), 4 hastaya inorganik tozlara bağlı akciğer hastalıkları (%2.7), 2 hastaya pulmoner alveolar mikrolitiyazis (%1.3), 2 hastaya pulmoner alveolar proteinozis (%1.3), 2 hastaya pulmoner vaskülit (%1.3), 2 hastaya amiodaronun pulmoner toksisitesi (%1.3), 1 hastaya radyasyon fibrozisi (%0.6), 1 hastaya histiyositozis X (%0.6) ve 1 hastaya da lenfanjiyoleyomiyomatoz (%0.6) tanısı kondu.

Tanı yöntemleri incelendiğinde; 87 hastaya klinik ve radyolojik yöntemle (%60), 24 hastaya mediastinal veya skalen lenf bezi biyopsisiyle (%16.5), 16 hastaya cerrahi akciğer biyopsisiyle (%11), 12 hastaya bronkoskopik tanı yöntemleriyle (%8.2), 3 hastaya (%2) cilt biyopsisiyle, 1 hastaya (%0.6) karaciğer biyopsisiyle, 1 hastaya (%0.6) transtorasik truket

biyopsisiyle ve 1 hastaya (%0.6) periferik lenf nodu biyopsisiyle tanı kondu. Bu durumda hastalarımızın %40'ına çeşitli biyopsi yöntemleriyle histopatolojik olarak tanı konulmuş oldu.

Tanı konulan 127 hastaya tedavi başlanmış 18 hastaya tedavi verilmemişti. Hastaların 95'i (% 65.5) 1 Eylül 2011 tarihi itibarıyla yaşamakta iken 22 hasta (%15.1) ölmüştü. Hastaların 28'i (%19.3) takipten çıktığı için değerlendirilemedi. Ölen hastaların çoğunluğunu (21 hasta) İPF'li hastalar oluşturmaktaydı. Solunum foksiyon testi değerleri ölen hastalarda yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü.

Tedavi sonuçlarına bakıldığında, iyi seyir gösteren 62 hastanın çoğunluğunu sarkoidozlu (%37) ve kollajen doku hastalığı olanlar (%30.6) oluşturuyordu. İPF'li hastaların sadece 6'sında (%17.6) tedaviye cevap olduğu ve bunların da stabil seyir gösterdikleri görüldü.

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda da tespit edildiği üzere İAH nadir görülmeyen hastalıklar olup göğüs hastalıkları polikliniklerine başvuran hastaların ayırıcı tanısında daima göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık sarkoidoz ve IPF görülmüştür. İnterstisyel akciğer hastalıklarında tanı koymada zorluklar olmakla birlikte klinik özellikler, radyolojik teknikler ve çeşitli biyopsi yöntemleriyle tanıya gidilebilmektedir.

Anahtar kelimeler: İdyopatik interstisyel pnömoniler, sarkoidoz, idyopatik pulmoner fibrozis, kriptojenik organize pnömoni.

SUMMARY

THE EVALUATION OF CLINICAL FOLLOW UP AND RESPONSE TO TREATMENT FOR THE INTERSTITIAL LUNG DISEASES PATIENTS WHO HAD APPLIED TO PAMUKKALE UNIVERSITY CHEST DEPARTMENT OUTPATIENT CLINIC BETWEEN YEAR 2005-2010

Interstitial lung diseases (ILD) diagnosis includes many acute and chronic pulmonary disorders. In our study, we aimed to evaluate demographic, clinical and radiological characteristics of the patients diagnosed as ILD in our clinic and also diagnostic approaches and treatment modalities and the treatment results of those patients.

Totally 145 patients registered between January 2005 and December 2010 were studied. Patients were grouped and examined according to their diagnoses. Treatment modalities applied to the patients, clinical responses and survival rates were assessed.

Seventy eight of our patients were female (53.7 %), 67 were male (46.2 %) and the mean age was 55.27 ± 13.59 years (range: 21-83). The most common encountered symptom on admission was dyspnea (78.6 %). Fine crackles (68.9%) and clubbing (22.7 %) were the most common physical examination findings.

The final diagnosis of the patients were as follows; 61 patients with idiopathic interstitial pneumonia (42%), 35 patients with sarcoidosis (24.1%), 28 patients with lung involvement of connective tissue disease (ILD-CTD) (19.3%), 6 patients with hypersensitivity pneumonia (4.1%), 4 patients with IAH due to occupational inorganic dust exposure (2.7%), 2 patients with pulmonary alveolar proteinosis (1.3%), 2 patients with pulmonary vasculitis (1.3%), 2 patients with amiodaron induced pulmonary toxicity (1.3%), 2 patients with pulmonary alveolar microlithiasis (1.3%), 1 patient with radiation induced lung fibrosis (0.6%), 1 patient with histiocytosis X (0.6%) and 1 patient with lymphangioleiomyomatosis (0.6%).

In the aspect of the diagnostic procedures used, 87 patients were diagnosed clinically and radiologically (60 %), 24 patients with mediastinal or scalene lymph node biopsy (16.5%), 16 patients with surgical lung biopsy (11 %), 12 patients with diagnostic bronchoscopic procedures (8.2%), 3 patient with skin biopsy (2 %), 1 patient with liver biopsy

(0.6%), 1 patient with transthoracic trucut biopsy (0.6%) and 1 patient with peripheral lymph node biopsy (0.6%). Forty percent of our patients were diagnosed histopathologically by using several biopsy procedures.

Medical treatment were given to 127 patients whereas no treatment was given to 18 patients. Ninety five of the patients (65.5 %) were alive in 1st of September 2011 and 22 patients (15.1 %) were dead. The rest 28 patients (419.3 %) were lost to follow-up. Most of the patients (21) who died were IPF patients.

By considering the treatment results, good clinical and radiological response was found in patients with sarcoidosis (37 %) and ILD-CTD (30.6%) and only 6 of IPF patients (17.6%) had responded to treatment.

Finally, as we figured out in our study, ILD is frequently encountered in general practice of pulmonary physicians and should be considered in differential diagnosis during routine pulmonology clinic. In our study, sarcoidosis and IPF were the most commonly seen diseases. Although ILD is a difficult challenge to diagnose in clinical practice, it may be diagnosed by means of clinical features, radiologic techniques and several biopsy procedures.

Keywords: Idiopathic interstitial pneumonia, sarcoidosis, idiopathic pulmonary fibrosis, cryptogenic organizing pneumonia

GİRİŞ

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH) akciğer parankimi veya interstisyumunun değişik derecelerdeki fibrozis ve inflamasyonu ile karakterize olan 150'den fazla hastalık grubu tarafından oluşturulur (1, 2). Bu hastalıklar için Difüz Parankimal Akciğer Hastalığı (DPAH) terimi de kullanılmaktadır (3, 4).

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH) ayırıcı tanısında kolaylık sağlamak amacıyla dört ana gruba ayırarak değerlendirme yoluna gidilmektedir: Bilinen etyolojinin neden olduğu hastalıklar (örneğin bağ doku hastalıkları, ilaçlara bağlı hastalıklar gibi); granülamatöz hastalıklar (örneğin sarkoidoz gibi); nadir görülen hastalıklar (örneğin lenfanjiyoleyomiyomatoz (LAM) gibi) ve son olarak idyopatik interstisyel pnömoniler (İİP) (2, 3). Görülme sıklığına göre İİP'ler idyopatik pulmoner fibrozis (İPF;%47-64), nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP;%14-36), solunumsal bronşiolit ilişkili interstisyel pnömoni/deskuamatif interstitial pnömoni (RB-ILD; %10-17), kriptojenik organize pnömoni (KOP; %4-12), akut interstisyel pnömoni (AIP; %2) ve lenfositik interstisyel pnömoni (LİP; %1) olarak sınıflandırılmaktadır (2,3,5). Ülkemizde yapılan İAH olan hastaları değerlendiren iki çalışmada da en sık sarkoidoz ve İPF saptanmış (6,7).

İAH'larının gerçek insidansı halen bilinmiyor. İngiltere'de bütün İAH'larının insidansı 1/3000-4000'dir. İAH'nın bir alt kümesi olan İPF, Meksika'daki prevalansı erkeklerde 100.000'de 81, kadınlarda ise 100.000'de 67 olarak saptanmış (1).

İAH'ları daha çok genç-orta yaşlı insanların hastalığı olma eğilimindedir. İPF daha çok 50 yaşından sonra, yaklaşık 75 yaşın üzerindeki 500 kişinin 1'inde görülür. Sarkoidoz herhangi bir yaşta görülebilir. Adolosan döneminden sonra ve 40 yaşından önce ailesel İPF, metabolik depo hastalıkları, Hermansky-Pudlak sendromu ve diğer kalıtsal interstisyel akciğer hastalıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Kollajen doku hastalıkları ile ilişkili İAH'ları da bu yaş döneminde daha çok görülür (1). Yapılan bir çalışmada 573 primer sjögren sendromlu hastanın klinik ve prognostik özellikleri

değerlendirilmiş ve hastaların %91'ini kadınların oluşturduğu, tüm hastaların yaş ortalamalarının 39 olduğu saptanmıştır (8).

Hastalar genellikle egzersizle ortaya çıkan progresif nefes darlığı, persistan prodüktif olmayan öksürükle doktora başvururlar. Bunların dışında hemoptizi, ateş yüksekliği, göğüs ağrısı da görülür. Difüz alveoler hemorajili hastaların 1/3'ünde hemoptizi olur ve pulmoner vaskülitler veya kollajen vasküler hastalıklarla ilişkili İAH'ında pulmoner kapillerit olasılığını düşündürür. Hemoptizi, LAM'lı hastaların %20'sinde başvuru şikayetidir. Ateş yüksekliğinin olması altta bir kollajen doku hastalığını, kriptojenik organize pnomoni veya akut interstisyel pnomoni gibi daha akut bir hastalığı destekler (1). Sarkoidozlu hastaların 1/3'ünde ateş başlangıç semptomudur (1,9). Hipersensitivite pnömonisinin bazı türleri, örneğin çiftçi akciğeri, ateş, titreme ve nefes darlığı ile kendini gösterebilir. Bunların dışında tropikal pulmoner eozinofilili hastalar sıklıkla ateş ve nokturnal öksürük, kronik eozinofilik pnomonili hastalarda ateş ve gece terlemesi olur (1).

Fizik muayene bulguları sıklıkla spesifik değildir, fakat takipne, göğüs ekspansiyonunda azalma ve bilateral akciğer bazallerinde inspiyum sonu ince raller tanıda yardımcı olabilir. En sık görülen iki bulgu akciğerlerin oskültasyonunda duyulan raller ve parmaklarda çomaklaşmadır (1, 4).

Klinik ve radyolojik bulgular, fizyolojik incelemeler, bronkoskopi ve bronkoskopik materyallerin sonuçları bir arada kullanılarak tanıya ulaşılır. İAH tanısında esas olan histopatolojik tanıya ulaşabilmektir. Bu her olguda mümkün olmamaktadır, özellikle İPF için 'American Thoracic Society (ATS)' ve 'European Respiratory Society (ERS)''nin ortak uzlaşma raporlarına göre bazı kriterlerle tanı konabilir (2, 3, 4). Olguların %50'sinden fazlasında İPF tanısı toraks bilgisayarlı tomografisindeki spesifik bulgular ile, bazal ve subplevral alanlardaki retiküler opasiteler ve bal peteği görünümü gibi, konabilmektedir (2,10).

İAH tanısında cerrahi akciğer biyopsisinin komplikasyonları, mortalite oranları ve tanısal değerini araştıran bir çalışmada; toplam cerrahi komplikasyon %10.9, mortalite %6.4, tanısal değeri %98.2 saptanmış (11).

Destek tedavi, kortikosteroidler, immunsupresif ajanlar tedavide uygulanmaktadır. Genel olarak üst zonları tutan, granülom oluşumuyla giden, bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında lenfosit baskınlığının olduğu hastalıklar genelde tedaviye iyi yanıt verme eğilimindedir, ilk seçenek kortikoterapidir. Alt zonları tutan, fibrozis oluşumuyla giden, BAL sıvısında nötrofil ve eozinofil baskınlığı saptanan İAH'ler genelde tedaviye iyi yanıt vermezler ve düşük doz kortikoterapiye immunsupresif ajanlar eklenmesi önerilir (4).

Tedaviye yanıt değerlendirmesinde klinik düzelme olup olmaması, radyolojik bulguların geri dönüş gösterip göstermediği ve solunum fonksiyon testleri ile FVC'de %10, DLco'da %15 düzelme olup olmaması kriterleri kullanılmaktadır (4).

İAH'ları ile ilgili bilgilerimiz arttıkça ve ayırıcı tanı listesinde daha fazla yer almaya başlamalarından sonra, sanıldığı aksine seyrek rastlanan hastalıklar olmadıkları fark edilmiş ve Göğüs Hastalıkları bölümleri kendi hasta dağılımlarını ortaya koymaya başlamışlardır.

Bu çalışmadaki amacımız, 2005-2010 yılları arasında göğüs hastalıkları polikliniğimize başvuran ve İAH tanısı alan hastaların demografik özelliklerini, başvuru yakınmalarını, fizik muayene bulgularını, ek hastalıklarını, solunum fonksiyon testlerini, radyolojik bulgularını, laboratuvar testlerini, bronkoskopik biyopsi, bronkoalveoler lavaj veya akciğer biyopsisi sonuçlarını, tedaviye yanıtlarını ve takip verilerini değerlendirmektir. Bu çalışmadan elde edilen veriler, polikliniğimize başvuran İAH ön tanılı hastalarda hangi alt tanıların daha sık olduğunu, kullanılan tanı yöntemlerini, tedaviye yanıt oranlarını ortaya koymamızı ve başka merkezlere ait yayınlar ile karşılaştırma yapmamızı sağlayacaktır. Ayrıca, gelecekteki çalışmalarımızı planlarken daha sık rastlanan İAH'larına öncelik vermemize yardımcı olacaktır.

GENEL BİLGİLER

DİFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARI

Tanım

İnterstisyel akciğer hastalıkları pulmoner interstisyumun inflamasyonu ve/veya fibrozisi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Hastalığın progresyonu ile oksijen transferinde bozulma ve akciğer dokusunun skarlaşması meydana gelir (2,3).

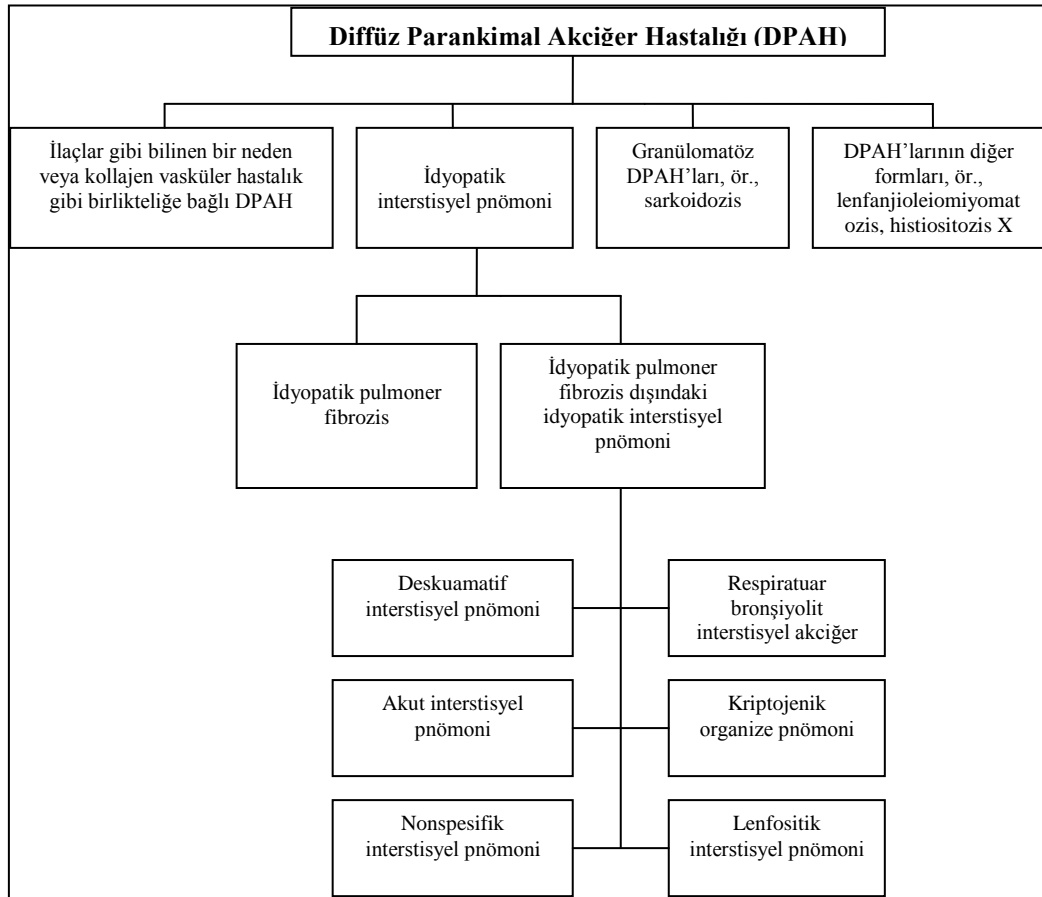
İlk kez 1935 yılında Hamman ve Rich tarafından ilerleyici akciğer fibrozisi tanımlanmıştır. Bugüne kadar değişik derecelerde akciğer fibrozisi ile giden akut veya kronik seyreden, nedeni bilinen veya bilinmeyen 200'ün üzerinde akciğer hastalığı tanımlanmış ve bu hastalıklara 1970'li yıllarda interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) adı verilmiştir (12).

Akciğer parankimi alveol epiteli, kapiller endoteli ve bu yapılar arasındaki potansiyel boşluk ile birlikte perivasküler ve perilenfatik dokuların bulunduğu septaları kapsar (1,12). İnterstisyel akciğer hastalığı sürecinde tüm akciğer parankimi etkilenir. Bu hastalıklar için 2002 yılında ATS ve ERS 'interstisyel akciğer hastalıkları' terimi yerine 'difüz parankimal akciğer hastalığı' teriminin kullanılmasını daha uygun bulmuştur. Bu değişikliğin amacı, akciğer parankiminin primer hasar bölgesi olduğunu vurgulamanın yanında hava yolları ve kan damarlarını etkileyen pulmoner durumlardan difüz parankimal akciğer hastalıklarını ayırmaktır (3,13,14).

Sınıflandırma

ATS/ERS'nin 2002 yılında yaptığı yeni sınıflamaya göre DPAH'ları 4 kategoriye ayrılır (1). Nedeni bilinen DPAH'ları (ör; ilaç toksisitesi, bağ dokusu hastalıkları ve çevresel/mesleki maruziyet), (2) Granülatöz DPAH'ları (ör; sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi), (3) Nadir görülen DPAH'ları (ör; lenfanjiyoleiyomiyomatozis, pulmoner langerhans hücreli histiyositozis, pulmoner

alveoler proteinozis, eozinofilik pnömoni), (4) İdyopatik interstisyel pnömoniler (İİP). İdyopatik interstisyel pnömoniler de idyopatik pulmoner fibrozis (İPF; olağan interstisyel pnömoni (OİP)) ve İPF dışı idiyopatik interstisyel pnömoniler olarak ikiye ayrılır. İPF dışı İİP'ler de 6 alt gruba ayrılır: Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP), kriptojenik organize pnömoni (KOP), akut interstisyel pnömoni (AİP), deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), respiratuvar bronşiolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH) ve lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) (3). İdyopatik interstisyel pnömoniler arasında yer alan alt gruplardan İPF ve fibrotik NSİP arasındaki ayrımın yapılabilmesi önemlidir. "American Thoracic Society" (ATS) ve "European Respiratory Society" (ERS) tarafından son olarak yapılan sınıflama Şekil 1' de gösterilmiştir (13,14).



Şekil 1. DPAH'nın son sınıflaması

İDYOPATİK İNTERSTİSYEL PNÖMONİLER

İPF ve bazı diğer difüz parankimal akciğer hastalıklarında görülen OİP farklı bir histopatolojik paterndir. OİP paterninin tanısı kesin olarak açık akciğer biyopsisi ile konabileceği gibi, hastalık için tipik bazı toraksın yüksek çözünürlüklü bilgisayar tomografisi (YÇBT) bulguları varlığında da tanı konabilmektedir. ATS/ERS'nin 2002'de tasarladığı sınıflama İİP tanısında klinik, radyolojik ve histopatolojik yaklaşımın önemini vurgulanmaktadır (3).

Bu sınıflamada klinik, radyolojik ve patolojik bulgular bir arada değerlendirilerek idyopatik interstisyel pnömoniler tariflenmektedir. Bu raporun asıl amacı idyopatik interstisyel pnömonilerin sınıflamasını standart hale getirmek ve idyopatik interstisyel pnömonilerin tanısı için tanım ve kriterleri tek tip olarak saptamaktır. Bu sınıflamaya göre idyopatik interstisyel pnömoniler 7 alt gruptan oluşmaktadır (3,12,13,14).

1. Olağan İnterstisyel Pnömoni
2. Nonspesifik interstisyel pnömoni
3. Kriptojenik organize pnömoni
4. Akut interstisyel pnömoni
5. Respiratuar bronşiolit ile birlikte interstisyel akciğer hastalığı
6. Deskuamatif interstisyel pnömoni
7. Lenfositik interstisyel pnömoni

İdyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)

İPF patolojik olarak OİP varlığı ile karakterize olan bir idyopatik interstisyel pnömonidir. İPF tanısı, 2-5 yıl arası olan düşük bir sağkalım süresinin habercisidir. Bugüne kadar akciğer nakli dışında İPF için kanıtlanmış etkin bir tedavi yöntemi yoktur. İPF insidansı artıyor görünmektedir. Mortalite hızı 2003 yılında, erkeklerde milyonda 64.3, kadınlarda milyonda 58.4 olarak saptanmıştır. Bu hastaların çoğunda ölüm İPF'ye bağlı gelişen akut alevlenme olarak adlandırılan, sıklıkla ani, açıklanamayan solunum yetmezliği nedeniyle. Alevlenme dışı ölüm nedenleri arasında akut koroner sendrom, konjestif kalp yetmezliği, akciğer kanseri, enfeksiyonlar, venöz tromboembolik olayların olduğu saptanmıştır (1,2).

İPF nedeni bilinmeyen, progresif egzersiz dispnesi, akciğerlerin oskültasyonunda duyulan 'velcro' ralleri ve artan hipoksemi ile karakterize bir hastalıktır. İAH'larının en sık ve en ciddi formudur (3).

Uluslararası konsensusa göre İPF, cerrahi akciğer biyopsilerinde OİP'nin histolojik görünümü olan, akciğere sınırlı kronik fibrozan interstisyel pnömoninin spesifik bir formudur (12,13). Cerrahi akciğer biyopsisinde OİP tespit edildiğinde İPF'nin kesin tanısı için gerekli olan koşullar şunlardır:

1. İlaç toksisitesi, çevresel maruziyet ve kollajen vasküler hastalıklar gibi interstisyel akciğer hastalığının diğer bilinen nedenlerinin olmaması
2. Restriktif pulmoner fonksiyon bozukluğu (sıklıkla FEV₁/FVC oranında artma ile birlikte vital kapasitede azalma) ve/veya gaz alışverişinde bozulma (istirahat veya egzersizde alveolo arteriyel parsiyel oksijen basınç farkında artma veya akciğer difüzyon kapasitesinde düşme)
3. Konvansiyonel göğüs grafisinde veya toraks YÇBT'de İPF için tipik bulguların olması.

Cerrahi akciğer biyopsisinin olmadığı durumlarda ise İPF tanısı kesin değildir. Bununla birlikte bağışıklık sistemi baskılanmamış erişkinlerde Tablo 1'de belirtilen dört major kriterin hepsi, dört minör kriterden de en az üçünün olması İPF'ye doğru tanı konma olasılığını artırır (12).

Tablo 1. İdyopatik pulmoner fibrozisin tanı kriterleri (1,12)

<p style="text-align: center;">Majör kriterler</p> <ol style="list-style-type: none">1. İAH'nin ilaç toksisitesi , çevresel maruziyet ve konnektif doku hastalığı gibi bilinen nedenlerinin ekarte edilmesi2. Restriktif tipte pulmoner fonksiyon testleri (sıklıkla artmış FEV₁/FVC oranı ile birlikte azalmış VC) ve bozulmuş gaz değişimi (artmış P(A-a)O₂ , istirahat veya egzersizde azalmış PaO₂ veya azalmış DL_{CO})3. YÇBT' de minimal buzlu cam opasiteleri ile birlikte bibaziller retiküler görünümler4. Transbronşial akciğer biyopsisi veya BAL bulgularının alternatif tanıları desteklememesi
<p style="text-align: center;">Minör kriterler</p> <ol style="list-style-type: none">1. Yaşın 50' nin üzerinde olması2. Başka bir sebeple açıklanamayan egzersiz dispnesinin sessiz başlaması

- | |
|--|
| <p>3. Hastalığın süresinin 3 aydan fazla olması
4. Bibaziler inspiratuar raller (kuru veya velkro tipinde)</p> |
|--|

İPF'nin kesin insidansı ve prevalansı bilinmemekle birlikte prevalansın genel popülasyonda 3-6/100.000 olduğu tahmin edilmektedir. İnsidans için erkeklerde her yıl 10.7/100.000, kadınlarda 4/100.000 vaka olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de kesin insidans bilinmemektedir. İPF erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Hastalar orta yaş grubunda, genellikle 40-70 yaş arasındadır, 2/3'ü 60 yaşın üzerindedir. Ortalama tanı yaşı 66'dır. Tanı konduğunda 50 yaşın altında olan hastaların, İPF dışı idyopatik interstisyel pnömonilerden biri olma olasılığı daha fazladır (2,12).

İPF genellikle sinsi başlangıç gösterir. Tipik olarak progresif seyir gösteren nefes darlığı ve kuru öksürük semptomları vardır. İPF'nin karakteristik fizik muayene bulgusu, oskültasyonda akciğer bazallerinde inspiryum sonunda işitilen ince-kuru (velkro) rallerdir. Çomak parmak yaklaşık %50 olguda bulunur. Hastalığın ilerlemesi sonucu sıklıkla takipne ile birlikte olan santral siyanoz görülür (3,12).

Akciğer radyografisi %10-15 olguda normaldir. Alt zonlarda daha belirgin olan periferik retiküler veya lineer opasiteler karakteristik bulgulardır. Bu opasiteler genellikle bilateral, sıklıkla asimetrik ve akciğer volümlerinin azalması ile birlikte. Hastalığın ilerlemesi ile tüm akciğer zonları eşit derecelerde tutulur. İlerlemiş hastalıkta fibrozis ve alveoler destrüksiyon sonucu 3-15 mm çapında kistik havalı alanlar ortaya çıkar (balpeteği görünümü) (3,10,12).

Erken ve hafif interstisyel akciğer hastalığının ortaya çıkartılmasında yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) göğüs radyografisinden daha duyarlıdır. İPF'de karakteristik YÇBT bulguları:

1. Fibrotik bulgular: İntralobüler interstisyel kalınlaşma, ara yüz bulgusu, intralobuler bronşiyollerin görünür hale gelmesi, traksiyon bronşektazisi ve bronşiolektazisi, balpeteği, düzensiz interlobüler septal kalınlaşma
2. Buzlu cam görünümü (az veya hiç)

3. Lezyonların periferal ve subplevral; alt zon ve posterior yerleşimi

Parankimal lezyonun yoğunluğuna paralel olarak 1.5-2cm büyüklüğünde mediastinal lenfadenopati görülebilir. Erken İPF'de alt zon, posterior subplevral bölge tutulumu oldukça tipiktir. Supin kesitlere ek olarak pron pozisyonda da kesitler alınması, fibrozisi taklit eden graviteye bağlı değişiklikleri ayırt etmek açısından yararlıdır. Hastalığın erken dönemlerinde değişik derecelerde buzlu cam görünümü olabilir, ancak yaygınlığı genellikle retiküler gölgelerden daha azdır. YÇBT ile doğru İPF tanısı, deneyimli kişilerce yaklaşık %90 oranında konur (10,15,16,17).

İPF'de restriksiyon ile seyreden patolojik akciğer fonksiyon testleri ve difüzyon kapasitesinde azalma tipik bulgulardır. İnflamasyon ve fibrozisin alveolokapiller alanda yaptığı harabiyet ve gaz değişiminin gerçekleştirildiği alanı daraltması sonucu karbonmonoksit difüzyon kapasitesindeki azalma, akciğer volümlerindeki azalmadan daha önce ortaya çıkabilir. İstirahatte arteryel kan gazları normal olabilir veya hipoksemi ve respiratuar alkaloz gelişebilir (3,12).

İPF'in tedavi seçenekleri sınırlıdır ve tedavinin etkinliği kanıtlanmamıştır. Tarihsel olarak ve belki biraz da başka tedavi imkanı olmadığından hastalığın inflamatuar komponentini önlemek amacıyla kortikosteroidler diğer immüsupresif ajanlarla veya tek başına kullanılmaktadır. Ancak hastalık temelde fibrotik bir özellik taşıdığından bu tedavilerden çoğunlukla sonuç alınmaz (12,18).

İPF' de yaşam kalitesini ya da surviyi artıracak tedavi şekli yeterli klinik verilerle henüz gösterilememiştir. Tedaviye başlamak için kesin zaman bilinmemektedir. Kötü prognoz nedeniyle birçok araştırmacı tanı konulduğu zaman tedaviye başlanmasını önermektedir. Ancak kabul edilen görüş fibrozis gelişiminden önce tedaviye başlanmasıdır (12).

İPF'nin optimal tedavisi tartışmalıdır. Tedavi seçenekleri olarak tek başına veya kombinasyon şeklinde kortikosteroidler, immüsupresif/sitotoksik ajanlar ve antifibrotik ajanlar (kolşisin veya penisilamin) kullanılır. Tedaviye cevap genellikle kısmi ve geçicidir. Kalıcı, komplet remisyon hastaların % 5'inden azında görülür.

Kullanılan ajanlara bakılmaksızın tedavinin etkisi hakkında değerlendirme yapılabilmesi için 3-6 ay süre gereklidir. Tedavi yanıtını değerlendirmek genellikle zordur. Subjektif düzelme tedavi edilen hastaların %70' inde gözlenirken, fizyolojik ve radyolojik düzelme ise % 20-30 oranındadır (12,19).

Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni

İdyopatik interstisyel pnömonilerin histolojik tipleri ile uyumlu olmayan bir grup olgunun histolojik görünümleri ilk kez 1990 yılında Kitaichi tarafından 'klasifiye edilemeyen interstisyel pnömoni', 1994 yılında da Katzenstein ve Fiorelli tarafından 'nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP)' olarak bildirilmiştir. Katzenstein ve Fiorelli akciğer biyopsi materyalindeki inflamasyon ve fibrozisin düzeyine göre NSİP'leri üç majör alt gruba ayırmışlar: Grup 1, başlıca interstisyel inflamasyon; Grup 2, inflamasyon ve fibrozis; Grup 3, başlıca fibrozis içermektedir. Fibrozisin düzeyine bağlı olarak kimi olgularda tamamen düzelme bildirilirken, bir kısmında stabil hastalık veya hafif düzelme bildirilmektedir. NSİP, HP'de tek histolojik özellik olabilir ve kollajen doku hastalıklarına tanı konmadan aylar veya yıllar önce akciğerlerde tespit edilebilir. Bu nedenle KDH yönünden çok dikkatli bir araştırma, maruziyet açısından çok dikkatli bir sorgulama gereklidir. NSİP hastalarının prognozları ve tedaviye yanıtları İPF'li hastalara göre daha iyidir (3,12,20).

Kriptojenik Organize Pnömoni

Organize pnömoni (OP), akciğer hastalıkları içinde ender görülen, fakat oldukça karakteristik klinikopatolojik özellikleri olan bir tablodur. Benzer bulgular, altta yatan hiçbir neden bulunamadığında "idyopatik/kriptojenik" organize pnömoni adını alırken, başka bir hastalık ya da ilaç kullanımının akciğere yangısal etkisi olarak ortaya çıktığında sekonder bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) olarak adlandırılır (12,21).

Klinik olarak genellikle viral enfeksiyon benzeri semptomlarla başlar ve bunu öksürük, egzersiz dispnesi, akciğer grafisinde yama tarzı multipl alveoler opasiteler

ve restriktif solunum fonksiyon bozuklukları izler. Kortikosteroid tedavisi ile OP'de klinik ve radyolojik bulgularda dramatik bir düzelme olmaktadır (12,21).

Respiratuar Bronşiyolit - İnterstisyel Akciğer Hastalığı / Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni

RB-İAH histopatolojik olarak respiratuar bronşiyolit (RB) paternine eşlik eden interstisyel akciğer hastalığının klinik görünümüdür. DİP ile ilişkilendirilmektedir. RB sigara içenlerde sık olarak tespit edilen histopatolojik bir lezyondur. Respiratuar bronşiyollerin birinci veya ikinci dallanmasında lümen içerisinde pigment içeren makrofajlar görülür. Genelde asemptomatik seyreder. Hafif derecede hava yolu disfonksiyonu bulunabilir. Bazen ciddi akciğer semptomları, belirgin hava yolu disfonksiyonu ve radyolojik olarak görülen patolojiler eşliğinde bir interstisyel akciğer hastalığı olarak karşımıza çıkmaktadır (RB-İAH). Sigara içenlerde görülmesi nedeniyle sıklıkla sentrilobüler amfizem tabloya eşlik eder. DİP'in RB-İAH'ın ilerlemiş bir formu olduğu kabul edilmektedir. DİP'te pigment içeren makrofajlar, daha yaygın bir alanda difüz bir şekilde alveolleri doldurur. DİP ve RB-İAH farklı klinik özelliklere, radyolojik bulgulara ve farklı prognozlara sahip olduklarından, ayrı hastalıklar olarak ele alınmaktadır. Ancak, alveoler makrofaj birikiminin yaygınlığına göre uçlarda RB-İAH ve DİP'in bulunduğu bir hastalık spektrumu söz konusu olabilir (12,22). Genelde 4.-5. dekadlarda 30-40 paket/yıldan fazla sigara içen kişilerde görülür. Daha genç yaşta görüldüğünde, hastalarda son 10 yıl içerisinde yoğun sigara içme hikayesi bulunur (2-paket/gün). Yavaş gelişen dispne, yeni ortaya çıkan veya karakteri değişen öksürük gibi nonspesifik solunumsal semptomlar vardır. YÇBT'de sentrilobüler nodüller, yama tarzı buzlu cam görünümü, santral ve periferik hava yollarının kalınlaşması, sık görülen bulgulardır. Buzlu cam görünümü DİP'te yama tarzında olmayıp daha yaygındır. Sentrilobüler nodüller genellikle DİP'te bulunmaz. Sigara içilmesiyle bağlantılı olarak üst loblarda sentrilobüler amfizem görülebilir (23,24,25,26).

GRANÜLOMATÖZ DPAH

Sarkoidoz

Sarkoidoz etyolojisi bilinmeyen, başta akciğer ve intratorasik lenf nodları olmak üzere birçok sistemi tutabilen, granülomalarla karakterize bir hastalıktır. Göz

ve cilt tutulumu yaklaşık olarak hastaların % 20'sinde görülürken diğer organların semptomatik tutulumu az sıklıktadır. Hastalığın tanısı için genellikle birden fazla organ sisteminde tipik lezyonların gösterilmesi ve granümatöz hastalığın bilinen nedenlerinin dışlanması gerekir. Hastalığa özel bir patognomonik özellik bulunmamasıyla birlikte, bilateral hiler adenopati, eritema nodozum veya üveit kuvvetle şüphe ettirici bulgulardır (27).

Hastaların % 80'inden fazlası 20-40 yaşları arasındadır. Kadınlarda biraz daha fazla rastlandığı rapor edilmektedir. Hastalığın kliniği ve şiddeti farklı etnik ve ırklarda anlamlı değişiklikler göstermektedir (28).

Modern tıp yöntemlerine rağmen sarkoidozun nedeni halen bilinmemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar sarkoidozun bir immün sistem regülasyon bozukluğu olduğunu açığa çıkarmasına rağmen, buna neden olan etyolojik etkenler hala belirli değildir (29). Geçen on yıl boyunca sarkoidoz çalışmalarında ilerlemeler kaydedilmiştir. ACCESS (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis) çalışması 700'den fazla yeni tanı konan sarkoidoz hastalarının kontrol grupları ile karşılaştırıldığı çok merkezli bir çalışmadır (30). Bu çalışmada sarkoidoza neden olan tek bir spesifik etyolojik neden bulunamamıştır ancak bu çalışma sarkoidozla ilgili pek çok yeni çalışmayı da peşisıra getirmiştir (31). Dünya ticaret merkezindeki patlamada toz maruziyeti olanlarda sarkoidoz ve sarkoid benzeri granümatöz reaksiyon insidansının arttığını saptayan çalışmalar yayınlanmıştır (32).

Sarkoid lezyonları hemen bütün organlarda oluşabildiğinden klinik görüntüsü de hastadan hastaya çok farklı şekillerde karşımıza çıkar. Hastalığın klinik özellikleri etnik kökene, hastalığın süresine, organ tutulumunun yeri ve büyüklüğüne ve granümatöz olayın aktivitesine bağlıdır. Sarkoidoz herhangi bir organı etkileyebilmekle birlikte hastaların % 90'ından fazlasında akciğerler ve intratorasik lenf nodları tutulmaktadır (9).

Hastaların üçte ikisinden fazlası asemptomatiktir fakat tesadüfi çekilen akciğer grafisinde bilateral lenfadenopatilerin görülmesi ile tanı konur. Bazen intratorasik adenopati ile birlikte interstisyel infiltrasyonlar görülmektedir (33,34).

Pulmoner semptomlar en sık başvuru şikayeti olmasına rağmen birçok hastada pulmoner sarkoidoz olsun veya olmasın bir ya da daha fazla organ sisteminde klinik olarak önemli tutulum vardır (9,33).

Sarkoidozun tanısı muhtemel klinik ve radyografik özellikleri temelinde nonkazeifiye granülomların gösterilmesi ve diğer granümatöz hastalıkların dışlanmasıyla konur. Bazı durumlarda klinik tek başına sarkoidozu düşündürür. Örneğin akut başlayan eritema nodozum, ateş, üveit ve poliartritle birlikte bilateral hiler adenopati olması halinde Löffgren sendromu olasılığı yüksektir. Bu durumda genellikle biyopsi gerekmez. Tek başına bilateral hiler adenopati ile başvuranlarda doku tanısının gerekliliği üzerine tartışmalar vardır. Bazı otoriteler maligniteyi dışlamak için bilateral hiler adenopatisi olan bütün vakalarda biyopsiyi önermektedir (9,33,34).

Genelde sarkoidoz tanısını doğrulamak için en kolay ulaşılan biyopsi bölgesi kullanılır. Cilt nodülü, yüzeysel lenf nodu, gözyaşı bezi, burun mukozası, konjunktiva veya tükrük bezinin biyopsisi sıklıkla tanı koydurabilir. Bu bölgelerin biyopsisi genellikle doku anormal ise yapılır, çünkü körlemesine biyopsiler genellikle faydasızdır (9,33,34).

Fiberoptik bronkoskopiyle mukoza biyopsisi ve parankim biyopsisi şu anda pulmoner sarkoidozun tanısı için en sık kullanılan işlemdir. Deneyimli ellerde transbronşiyal akciğer biyopsisinin tanı değeri uygun 4-5 örnek ile %80-90 orana ulaşır. Hatta evre 1 hastalıkta bile tanı oranı %70-80'dir (33).

Tedavi gerektiren semptom ve/veya bulgular hala tartışmalıdır. Sistemik semptomatik hastalarda oral kortikosteroid tedavisi sıklıkla kullanılmaktadır. Pulmoner sarkoidozda normal akciğer fonksiyonu olan asemptomatik hastalar ve hafif fonksiyonel anormallik olan az semptomatik hastalar takip edilir (9,33).

Hipersensitivite Pnömonisi

Fungal, bakteriyel, hayvansal çeşitli antijenlerin veya kimyasal maddelerin tekrarlayan inhalasyonu sonucu oluşan immun reaksiyonların neden olduğu inflamatuvar interstisyel akciğer hastalığıdır. Ekstrinsik allerjik alveolit olarak da adlandırılmaktadır (35,36).

Hipersensitivite pnömonisi (HP) prevalansı coğrafik farklılıklar göstermektedir. Birçok nedensel ajanlar tesbit edilmiştir ve zamanla yeni antijen kaynakları tanımlanmaktadır. Ancak en yaygın görülen iki neden vardır.

1. “Thermophilic actinomycetes” (Çiftçi akciğeri)
2. Kuş proteinleri (Kuşçu akciğeri)

“Thermophilic actinomycetes” soğuk nemli ortamda ve genellikle küflü samanlarda bulunurlar. Bu nedenle çiftçi akciğeri (“Farmer’s lung disease”) sıklıkla kışın geç döneminde ve ilkbaharın erken dönemlerinde görülür. Çiğçilerin % 0.5 - 5’ de görülür (37). Kuşçu akciğeri en sık olarak güvercin ve muhabbet kuşu besleyicilerinde görülmektedir. Hastalıktan sorumlu antijen kuşların tüy, idrar ve dışkıdaki proteinlerdir. Güvercinci akciğeri % 8-30 oranında rapor edilmiştir (37).

Klinik olarak akut, subakut veya kronik olarak ortaya çıkar. Akut form antijene kısa sürede yoğun maruziyet sonucu görülür. Maruziyetten 2-9 saat sonra semptomlar başlar, 8-12. saatte pik yapar ve tedavisiz 1-3 günde düzelir. Ateş, üşüme, titreme, nonproduktif öksürük, dispne, miyalji mevcuttur. Fizik muayenesinde bilateral baziller raller duyulur. Ataklar arasında hasta asemptomatiktir. Subakut ve kronik formda antijene düşük dozda uzun süreli maruziyet vardır. Progresif dispne, halsizlik, subfebril ateş, kilo kaybı ve öksürük semptomları vardır. Semptomlar birkaç ay veya yıldır bulunmaktadır. Fizik muayenede yine bilateral baziller raller duyulur, kronik fazın ileri evrelerinde kor pulmonale bulguları da mevcuttur. Semptomlar inhale ajan maruziyeti ile birliktelik gerektirmez (35,37).

Akciğer radyografisinde akut formda birkaç gün içerisinde kendiliğinden kaybolan, daha çok orta ve alt zonlarda belirgin olan difüz retikülonodüler görünüm vardır. YÇBT’de bilateral buzlu cam görünümü ve 2-4mm arasında değişen nodüller tespit edilebilir. Subakut formda nodüler infiltrasyonlar, kronik formda difüz retiküler görünüm, buzlu cam opasiteleri ve balpeteği akciğer görünümü saptanır. Genellikle kronik formdaki radyolojik değişiklikler İPF başta olmak üzere çeşitli hastalıkların son dönem radyolojik görünümlerinden ayrılamaz (37,38).

Hastalığın tanısı için tek bir klinik özellik veya laboratuvar testi yoktur. Tanı klinik özellikler, radyolojik anormallikler, akciğer fonksiyon testleri ve immünolojik testlerin kombinasyonu ile konur (35,37).

Hastalığın tedavisinde antijenden uzaklaşma ilaç tedavisinden daha önemlidir. Kesin bir tedavisi olmamakla beraber steroidler semptomları kontrol altına almada ve akciğer fonksiyonlarını düzeltmede yardımcıdır. Ancak, steroidlerin hastalığın seyrini değiştirdiği ve mortaliteyi azalttığı henüz gösterilememiştir (35,37).

NEDENİ BİLİNER DİFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARI

Kollajen Doku Hastalıklarına Bağlı Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları

Kollajen vasküler hastalıklar otoimmün bozuklukların hakim olduğu multisistem, inflamatuvar hastalıklardır. Bu hastalıklarda akciğerler sıklıkla tutulur ve bulgular çok çeşitlidir, örneğin plevral, parankimal, hava yolları ve vasküler lezyonlar gibi. Değişik kollajen doku hastalıkları akciğerin farklı kompartmanlarını tutmaktadır (Tablo 2) (8,39,40).

Kollajen vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan (özellikle metotreksat ve altın) ilaçlar da çeşitli enfeksiyon dışı interstisyel reaksiyonlara yol açabilir ve sıklıkla bu durumları kollajen vasküler hastalıkların primer akciğer komplikasyonlarından ayırmak zordur. Çoğu akciğer komplikasyonları tanı konmuş

kollajen vasküler hastalıklarda oluşmasına rağmen bazı durumlarda tipik bulgular oluşmadan önce akciğer hastalığı oluşur (8).

Plevral ve akciğer komplikasyonların gerçek insidansı değişkendir fakat artmaktadır. Bu artış esas olarak tanılarının artması, YÇBT'nin daha yaygın kullanımı, bronkoalveolar lavaj ve egzersiz sırasında gaz değişimi ölçümlerinin kullanımına bağlıdır (8,39,40).

Tablo 2. Kollajen doku hastalıklarının akciğer tutulumları

Bulgular	Romatoid artrit	SLE	PM/DM	PSS	Sjögren	Ankilozn Spondilit
Plevral	++	++	0	0	0	0
Parankimal						
Akut pnömonitis	0	++	0	+	+	0
İnterstisyel fibrozis	++	+	++	++	++	+
Nodüller	++	0	0	0	0	0
KOP	+	+	+	0	0	0
Hava yolları	+	0	0	0	+	0
Malignite						
Karsinom	0	0	+	+	0	0
Lenfoma	0	0	0	0	+	0
Mekanik bozukluk						
Aspirasyon	0	0	++	+	0	0
Ventilasyon yetmezliği	0	+	++	0	0	+
Damarsal bozukluk						
Primer pulmoner HT	+	+	0	++	0	0
Tromboemboli	0	+	0	0	0	0

0: Yok veya çok nadir, +: seyrek, ++: sık

İlaçlara Bağlı Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları

Amiodaronun Pulmoner Toksisitesi

İlaç akciğeri, çeşitli ilaçlarla ortaya çıkan ve öykünün ayrıntılı alınması ile tanıya yönelmenin mümkün olduğu bir tablodur. Amiodaron pulmoner toksisite riski yaygın olarak bilinen ilaçlar arasında yer almaktadır.

Amiodaron pulmoner fibrozise gidebilecek interstisyel pnömoniye neden olan antiaritmik bir ilaçtır. Amiodarona bağlı akciğer toksisitesi (APT) olguların %5'inde oluşmakta ve %10-20 olguda fatal seyretmektedir. Yarı ömrü 30-60 gün olan

amiodaron, yüksek yağ çözünürlüklü bir ajan olup, fosfolipaz inhibitörlüğü sebebiyle akciğerde fosfolipidlerin birikmesine, alveoler makrofajlar ve diğer hücrelerde inklüzyon cisimciklerinin oluşmasına yol açar (41,42).

Pulmoner toksisite, genellikle akciğer grafisinde ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT) difüz infiltratlarla görülen akut veya subakut pnömoni şeklinde olur. Lokalize lezyonlar ise plevral hastalıklar, gezici infiltratlar, tek veya multiple nodüller şeklinde görülebilir. Erken tanı konması halinde prognozu oldukça iyidir. Hastaların çoğunda tanı, amiodaronun kesilmesi ve genellikle 4-12 ay süreyle verilen kortikosteroidde iyi yanıtın tedavinin hemen başında alınması ile konur (41, 42).

Pulmoner Vaskülitler

Vaskülitler hücrel inflamasyon, damar hasarı ve doku nekrozu varlığı ile tanımlanan heterojen bir grup hastalıktır. Solunum sistemi tüm sistemik vaskülitlerde değişik sıklıklarda etkilenebilir. Pulmoner tutulum sıklıkla Wegener granülomatozis, Churg-Strauss sendromu ve mikroskopik polianjitte gibi antinötrofil sitoplazmik antikolarla ilişkili vaskülitlerde (AAV) görülür. Kortikosteroidler ve siklofosamid tedavinin temelidir. Wegener ve MPA pausimmün fokal glomerülo nefrite neden olup böbrekleri ve pulmoner kapillerit ile de akciğerleri etkiler (43).

Wegener Granülomatozisi

En sık görülen ANCA-ilişkili vaskülitir. Klinik olarak üst hava yolu hastalığı, alt solunum yolu tutulumu ve glomerülo nefrit triadı ile karakterizedir. Akciğerler en sık etkilenen organdır, hastaların %90'ından fazlasında hastalık süresince bu tutulum görülür. Hastaların %9'unda ise akciğerler tek etkilenen organdır. Bu tutulum YÇBT'de rastlantısal olarak görülen subklinik değişikliklerden difüz alveolar hasar gibi daha ağır şekillere dek değişen yelpazede görülebilir. Radyolojik olarak interstisyel veya alveolar infiltratlar veya nodüler/kaviter hastalık şeklinde bulgu verebilir. Hastalık süresince renal tutulum hastaların %80-90'ında görülebilir ancak hastaların %40'ında renal tutulum ilk bulgu olarak görülebilir. İleri yaş, ciddi renal tutulum, alveolar hemoraji ve proteinaz-3 pozitifliği kötü prognozla ilişkilidir (43).

Mikroskopik Polianjitis

Küçük çaplı damarları etkileyen bir sistemik nekrotizan vaskülitir. Tutulan organa bağlı olarak, farklı özellikte klinik bulgu verebilir, böbrekler en sık tutulan organlardır ve rapidli progresif glomerülonefritin önemli bir nedenidir. Pulmoner tutulum hastaların %10-30'unda görülür ve interstisyel fibrozis, kapillerite sekonder ciddi hemoptizi, plörit, plevral efüzyon, semptomatik veya asemptomatik pulmoner infiltratlar gibi farklı bulgular görülebilir (43).

DPAH'NİN DİĞER FORMLARI

Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositoz

Primer pulmoner histiositozis X, nadir görülen bir diffüz interstisyel akciğer hastalığı olup eozinofilik granülom veya pulmoner Langerhans hücreli granülomatozis olarak da adlandırılmaktadır. Atipik histiositlerin akciğer parankiminde nodüler yapılar şeklinde toplanmasıyla karakterizedir (44,45).

Genellikle 20-40 yaşları arasında ve beyazlarda daha sık görülür. Kadın-erkek eşit oranda etkilenir. Hastaların çoğunda (> %90) sigara öyküsü vardır. Hastalar rastlantısal olarak çekilen akciğer grafisinin anormal olmasıyla, pnömotoraksla veya solunum ve konstitüsyonel semptomlarla başvurmaktadır. Hastaların %25'i asemptomatik olmakla birlikte en sık başvuru şikayetleri nonproduktif öksürük ve nefes darlığıdır. Hastaların %5-15'inde diğer organ tutulumlarına bağlı semptomlar görülmektedir (26).

Genellikle fizik muayenede dikkate değer bir özellik yoktur. Çomak parmak nadirdir. Akciğer radyografisinde üst ve orta zonlarda retikülonodüler ve interstisyel infiltrasyon görülmektedir. İleri dönemlerde nodüllerde kistik değişiklikler ve balpeteği görünümü saptanır. Kostofrenik açının, hilus ve plevranın göreceli olarak korunduğu dikkati çeker. Akciğer volümleri normal veya artmıştır. Toraks YÇBT, pulmoner histiositozis X şüphelenilen hastalarda en fazla yardımcı radyolojik tekniktir. Uygun klinik durumda YÇBT'de tipik değişikliklerin olması tanıyı hemen hemen kesinleştirmektedir ve daha ileri testlere ihtiyaç kalmaz (26,45).

Tedavinin önemli bir kısmı sigaranın kesilmesidir. Birkaç çalışmada sigara kesilmesi ile objektif radyolojik ve fizyolojik düzelme gösterilmiştir (26).

Pulmoner histiositozis X' in doğal seyri değişkendir. Deneyimlere göre bazı hastaların spontan remisyon gösterdiği ve bazılarının progresyon gösterdiği görülmektedir. Çoğu hastalarda sigara içmeye devam etmekle hastalık ilerlemekte, sigaranın kesilmesi ile gerilemektedir (26,46)

Pulmoner Alveoler Mikrolitiyaz (PAM)

Nadir görülen intraalveolar kalsifikasyonlarla karakterize bir hastalıktır. Etyolojisi bilinmemektedir. Hastalık her yaşta oluşmakla birlikte genellikle 20-50 yaşlar arasında görülmektedir. Cinsiyet dağılımı eşittir ve aile öyküsü sıktır. Genellikle tanı anında asemptomatiklerdir. Egzersiz dispnesi en sık görülen semptomdur. Fizik muayene genellikle normaldir fakat bazallerde raller duyulabilir (47).

Solunum fonksiyon testleri ilk dönemlerde normal olmakla birlikte ileri dönemlerde restriktif bozukluklar izlenir. Hastaların çoğunda difüzyon kapasitesinde düşme saptanır. Karakteristik radyolojik bulgular her iki akciğerde özellikle bazallerde ve kalbe komşu yerleşen “kar yağdı” manzarası şeklinde ince, milier (çapı 1 mm'den küçük) kalsifik nodüllerdir. Kemik sintigrafisinde akciğerlerde Tc^{99m} metilendifosfanat tutulumu artmaktadır (48).

Genellikle gerekmemekle birlikte BAL ve biyopsi tanısal olabilir. Histolojik olarak alveollerin içini dolduran çok sayıda soğan kabuğu şeklinde lameller kalsifikasyonlar görülür. Geç evrede hücre infiltrasyonu ve fibrozis gelişebilir (48).

Etkin bir tedavisi yoktur. Semptomatik tedavi uygulanır. Uzun yıllar sonunda solunum yetmezliği ve kor pulmonale gelişebilir (47,48)

Pulmoner Alveoler Proteinoz (PAP)

Pulmoner alveolar proteinozis; inflamasyon ve fibrozisin kısıtlı olduğu, normal akciğer mimarisinin korunduğu ve alveollerin lipitten zengin PAS pozitif materyalle dolmasıyla karakterize bir hastalıktır. İlk kez 1958 yılında tanımlanmış ve bugüne kadar literatürlerde 500 civarında olgu rapor edilmiştir. Hastalığın patogenezinde surfaktanı alveollerden temizleyen makrofaj fonksiyonlarındaki bozukluğun ve sürfaktan üretimi ile temizlenmesi arasında gelişen dengesizliğin rol oynadığı iddia edilmektedir. PAP tanılı olguların karakteristik radyografik bulguları; yamalı ve birleşme eğilimi gösteren nodüler infiltratlar, yarasa kanadı görünüm ve buzlu cam dansiteli alanlardır. Literatürde yerleşim olarak üst-alt zonların daha fazla etkilendiği ve akciğer periferinin korunduğu bildirilmektedir. Hastaların YÇBT incelemesinde retikulonodüler ve buzlu cam dansiteli alanlar, septal kalınlaşma ve kaldırım taşı görünümü saptanabilir (49).

Radyasyon Tedavisine Bağlı Akciğer Hasarı

İnsanlarda radyasyon hasarı radyasyon pnömonitisi denilen akut bir faz ile akciğer fibrozisi ile karakterize kronik bir evreden meydana gelmiştir. Akut alveolitisin aksine insanlarda radyasyonun kronik etkisi aylar yıllar sonra ortaya çıkar. Pulmoner fibrozis sinsi bir şekilde gelişir ve 1 ila 2 yıl sonra stabil hale geçer. Radyolojik olarak radyoterapi alan taraflarda fibrotik değişiklikler ve akciğer parankiminde skara bağlı büzüşme, plevral kalınlaşmalar ve diafragmatik çekilmeler, trakea ve mediastende fibrotik sahaya doğru yer değiştirmeler ortaya çıkmaktadır (50).

Pulmoner Lenfanjiyoleyomiyomatoz (LAM)

Pulmoner LAM, tedaviye rağmen ilerleyici nefes darlığına yol açan ve üreme çağındaki kadınlarda görülen, akciğerin düz kas hücre infiltrasyonu ve kistik destrüksiyonu ile karakterize nadir bir hastalıktır (51). Hastanelere başvuru sebepleri arasında sıklıkla nefes darlığı, tekrarlayan pnömotoraks, şilotoraks ve hemoptizi gibi semptomlar gelmektedir (52). LAM'ın pulmoner belirtileri genellikle daha sık görülür. Bazen lenfoma ya da over kanserini taklit edebilen abdominal belirtilerin ön planda olduğu şekli ile de görülebilir (53). Karakteristik olarak YÇBT'de her iki akciğer parankiminde yaygın kistik yapılar görülür. Pnömotoraks hastaların %60-70'inde gelişir ve tekrarlama oranı %70'in üzerindedir. Hastalığın tanısı için

genellikle akciğer biyopsisine ihtiyaç duyulur. Günümüzde tedavi primer olarak östrojen aktivitesine karşı yapılır. Tedavisi oldukça güçtür ve tamoksifen, progesteron, ooferektomi, akciğer transplantasyonu gibi yöntemler denenmektedir. Hastalık ilerleyici olup yıllar sonra solunum yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanabilmektedir (54).

İnorganik Tozlara Bağlı Akciğer Hastalıkları

Toz solunumu ile oluşan akciğer hastalığına pnömokonyoz denir. Birçok pnömokonyoz mesleki ve bazıları da çevresel temas ile oluşur. Solunan tozların bir kısmı akciğerde fibrozise yol açar ve fibrotik pnömokonyozlar olarak belirtilir. Asbestozis, silikozis, kömür işçisi pnömokonyozu, berilyozis ve talkozis bu gruptadır. Diğer tozlar nispeten inerttir. Hafif fibrozis yapabilirler. Bu tür pnömokonyozlar; siderozis, kaynakçı pnömokonyozu, stannozis ve baritozistir (55,56,57,58).

Kaynakçı Pnömokonyozu

Özellikle kaynakçılarda, kaynak yapılan metalin veya kaynak elektrodunun tipine göre değişen oranlarda ilave materyallere maruziyet söz konusudur. Kaynakçı pnömokonyozunda çoğu zaman basit sideroz, silikozla komplike olmakta ve semptomatik interstisyel fibrozla seyreden siderosilikoz gelişmektedir. Bu olgularda radyolojik görünüm inhale edilen tozdaki serbest silika konsantrasyonuna bağlıdır. Pür silikozun aksine görülen nodüller kötü sınırlı ve yıldız şeklindedir. BT’de amfizem ve multilobüler dağılımlı fokal azalmış attenuasyon alanları, balpeteği, bronşektazi ve konglomere kitleler saptanabilir. Patolojik olarak serbest ya da makrofajlar içindeki Fe_2O_3 agregatları sıklıkla fibröz doku içinde de izlenir (58).

Diş Teknisyenlerinde Toz Maruziyeti

Diş teknisyenlerinde gelişen bazı radyolojik bulgular silikaya bağlanmışsa da maruziyet hava konsantrasyon çalışmaları ve etkilenmiş kişilerin akciğer dokusu ve BAL minerolojik analizleri silika yanında krom, nikel, alüminyum, kobalt, molibden, berilyum, akrilik resin ve aglinat tozu gibi çeşitli maddelerin bulunduğunu göstermiştir. Otuz yıldan fazla maruziyeti olan diş teknisyenlerinin bir çalışmasında

%22 oranında pnömokonyoza bağlanan radyolojik bulgu saptanmıştır (59,60,).

Silikozis

Yer kabuğunun yapısında yaygın olarak bulunan silikon dioksit (silika) kristallerinin inhalasyonu ile gelişen bazen hızla ilerleyerek ölüme neden olabilen bir pnömokonyozdur. Dünya'da özellikle gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen meslek hastalığıdır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise prevalansın %6 ila %36.3 arasında değiştiği gösterilmiştir (55). Silikozis oluşması açısından en tehlikeli iş, sıklıkla cam ve metal üzerine basınçlı hava yardımıyla öğütülmüş silika kumu püskürtülmesi işlemi olan kumlamacılıktır. Solunan tozun konsantrasyonu, silika içeriği ve soluma süresi silikozis oluşumu ve şiddetiyle doğrusal ilişki gösterir. Akciğerde ciddi bir parankimal bozulma olsa bile kişinin ciddi yakınması ve bulgusu olmayabilir. Aynı zamanda toz maruziyeti önlenirse de parankimal bozulma zaman içerisinde kendiliğinden şiddetlenebilir (56,58,61).

GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na 1 Ocak 2005 ve 31 Aralık 2010 tarihleri arasında başvuran interstisyel akciğer hastalığı olarak değerlendirilen ve takipleri yapılan 145 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar İAH takip dosyasından ve hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) veri tabanından J84 tanı kodu ile taranarak bulundu.

Hastaların dosyalarından yaşları, cinsiyetleri, başvuru yakınmaları, ayrıntılı hikayeleri, özgeçmişleri, soygeçmişleri, sigara kullanımları, meslekleri, çeşitli maruziyetleri ve hobileri ile ilgili bilgiler kaydedildi. Hastaların yapılan fizik muayene bulguları, çekilmiş olan akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografi (toraks BT) bulguları kaydedildi.

Hastaların yapılmış olan laboratuvar testlerinden, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), tam kan sayımı, tam kan biyokimya testleri, immünolojik parametreleri, tam idrar tahlili, 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı, kan gazı analizleri değerlendirildi.

Yapılmış olan solunum fonksiyon testleri ve karbonmonoksit difüzyonu (DLco) ölçümleri gözden geçirildi. Ölçümler sonucunda birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi/ zorlu vital kapasite (FEV₁/FVC) 70'in altında ise obstrüktif tipte bozukluk, FEV₁/FVC oranı normal veya yüksek iken FVC %80'in altında ise restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu var olarak kabul edildi. DLco değerlendirmesinde ise beklenen yüzde 140'ın üzerinde olduğunda 'yüksek', 81-140 arasında 'normal', 76-80 arasındayken 'sınırdaki düşük', 61-75 arasındayken 'hafif derecede düşük', 41-60 arasındayken 'orta derecede düşük', 40'ın altındayken 'ileri derece düşük' olarak değerlendirildi. Kan gazı analizlerinde PO₂ değeri 80 mmHg'nın altında olduğunda hipoksemi olarak kabul edildi.

Taranan hastalara uygulanmış olan tüm radyolojik incelemeler, tanısal girişimler, biyopsi yöntemleri, histopatolojik tanı oranları ve elde edilen tanıları tekrar gözden geçirilerek kaydedildi. Tüm hastalar tanılarına göre gruplandırılarak incelendi. Takibimizde kalmış olan hastalara uygulanan tedaviler, tedavi yanıtları, tanı sonrası sağkalım süreleri değerlendirildi. Tedaviye yanıt değerlendirmesinde klinik düzelme olup olmaması, radyolojik bulguların geri dönüş/progresyon gösterip göstermediği ve solunum fonksiyon testleri ile FVC'de %10, DLco'da %15 düzelme olup olmaması kriterleri kullanıldı.

Hastaların HBYS üzerinden takipleri 01.10.2011 tarihine kadar yapılmıştır. Bu çalışma için 25.01.2011 tarihli etik kurul onayı alınmıştır.

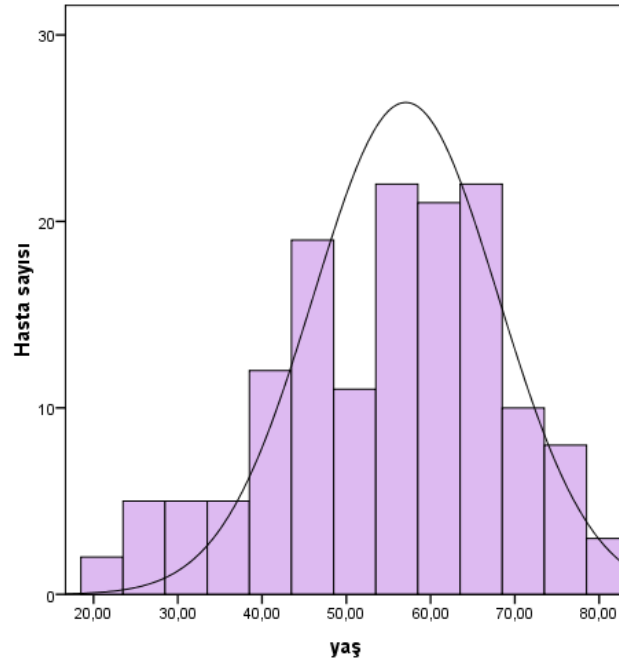
İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Toplanan verilerin istatistiksel analizleri SPSS 17 programı ile yapıldı. İstatistiksel analiz olarak bağımsız 2 örnek t testi, nonparametrik Chi kare testi, Log linear analizi ve Kaplan Meier sağkalım analizi kullanıldı.

BULGULAR

HASTALARIN GENEL BULGULARI

Yaşları 21 ile 83 arasında değişen 145 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 55.27 ± 13.59 olarak bulundu. Hastaların 78'i (%53.7) kadın, 67'si (%46.2) erkekti. Hastaların yaş dağılımına bakıldığında 5. ve 7. dekatta pik yaptığı görüldü (Şekil 2).



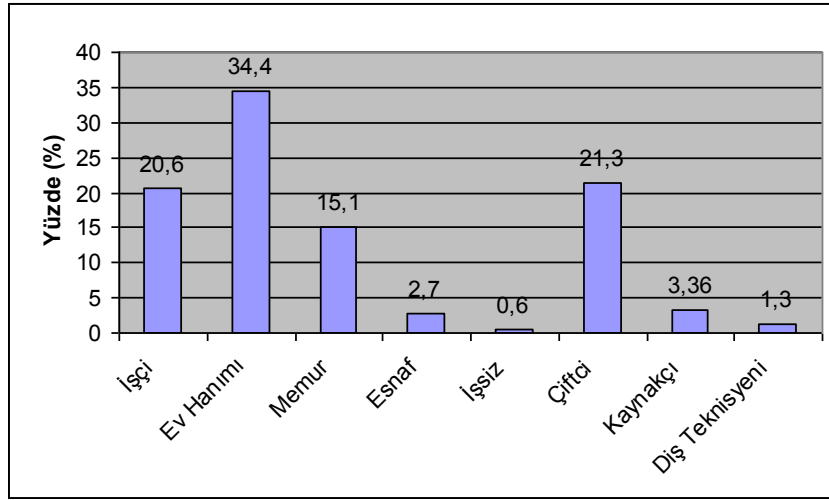
Şekil 2. Hastaların yaş dağılım grafiği

Hastaların tanılarına göre dağılımına bakıldığında idyopatik interstisyel pnömoniler, sarkoidoz ve kollajen doku hastalığına bağlı akciğer tutulumu çoğunlukta idi. Hastalıkların cinsiyetlere göre dağılımına bakıldığında ise kadınlarda en sık olarak sarkoidoz görülürken erkeklerde en sık idyopatik interstisyel pnömoniler özellikle de idyopatik pulmoner fibrozis görülmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Tanıların cinsiyete göre dağılımı

TANI	Hasta Sayısı n (%)	Kadın sayısı n	Erkek Sayısı n
İdyopatik interstisyel pnömoni	61 (42.0)	18	43
Sarkoidoz	35 (24.1)	26	9
Kollajen doku hastalığı akciğer tutulumu	28 (19.3)	21	7
Hipersensitivite pnömonisi	6 (4.1)	5	1
İnorganik tozlara bağlı akciğer hastalıkları	4 (2.7)	0	4
Pulmoner alveoler mikrolitiasis	2 (1.3)	1	1
Pulmoner alveoler proteinozis	2 (1.3)	1	1
Pulmoner Vaskülitler	2 (1.3)	1	1
Amiodarona bağlı akciğer hasarı	2 (1.3)	2	0
Radyasyon fibrozisi	1 (0.6)	1	0
Histiyositozis x	1 (0.6)	1	0
Lenfanjiyoleiyomyomatozis	1 (0.6)	1	0
Toplam	145	78	67

Hastalar mesleki dağılım yönünden incelendiğinde çoğunluğunu (%34.4) ev hanımları oluşturmaktaydı (Şekil 3).



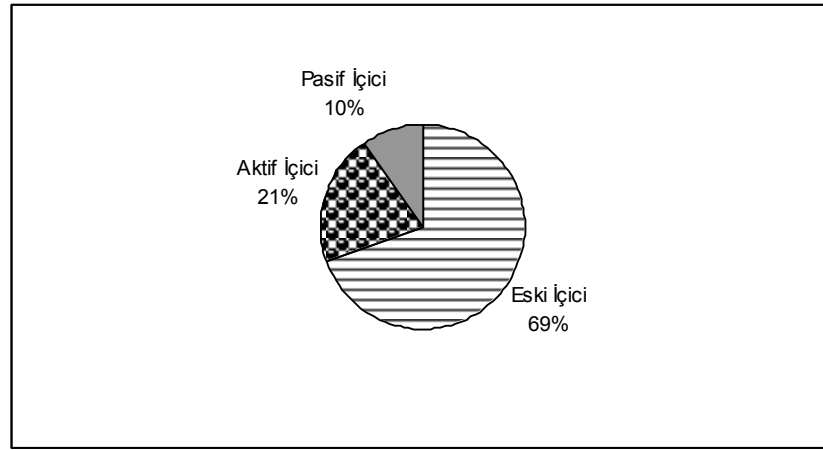
Şekil 3. Hastaların mesleklere göre dağılımı

Sık saptanan başvuru yakınmaları nefes darlığı (%78.6), öksürük (%72.4), balgam (%40), halsizlik (%31.7), hırıltı (%25.5), göğüs ağrısı (%15.2), eklem ağrısı (%11.7) idi. Başvuru sırasında en sık saptanan fizik muayene bulgularının ince ral ve çomak parmak olduğu görüldü (Tablo 4). Yapılan batın ultrasonografisi ve batın BT’de 5 kişide abdominal lenfadenopati, 3 kişide de hepatosplenomegali saptandı.

Tablo 4. Başvuru sırasındaki bulgular

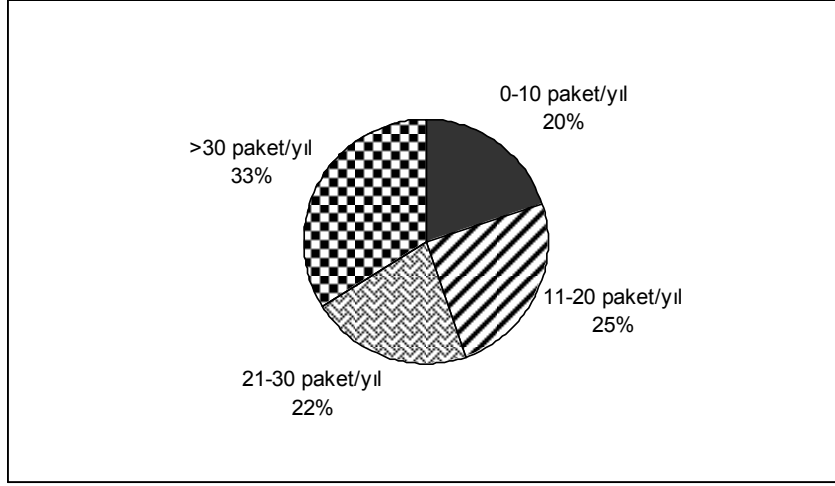
Bulgular	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
İnce ral	100	68.9
Çomak parmak	33	22.7
Ronküs	12	8.2
Siyanoz	9	6.2
Squake	6	4.1
Eritema nodozum	5	3.4
Periferik lenfadenopati	4	2.7
Üveit	2	1.3

Hastaların sigara içme öykülerine bakıldığı zaman 73 vakanın (%50.3) hiç sigara içme öyküsü yoktu. Sigara içme öyküsü olanların da çoğunluğunu eski içiciler oluşturuyordu (Şekil 4).



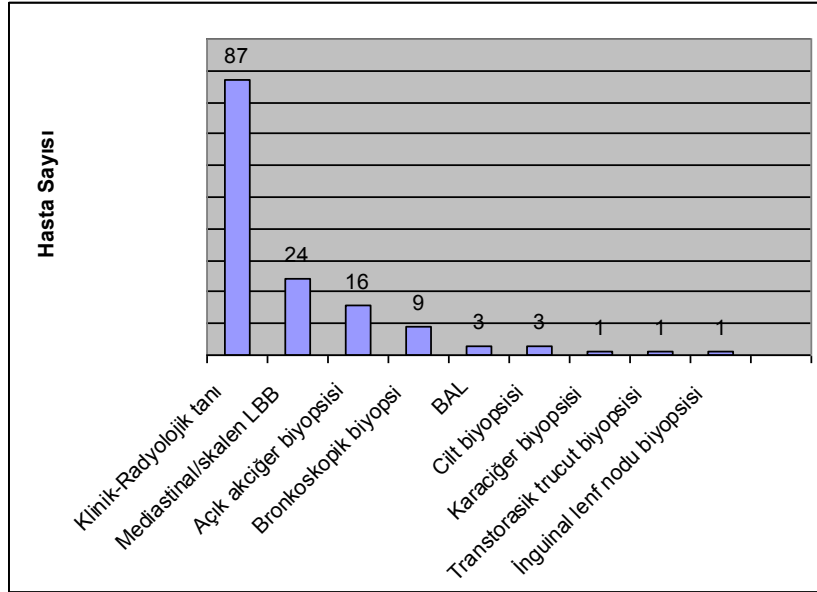
Şekil 4. Sigara içme öyküsü olan hastaların dağılımı

Aktif sigara içenlerin (%10.3) ve eski içicilerin (%34.4) çoğunluğunu erkekler oluşturmaktaydı. Buna karşın hiç sigara içmeyen 73 kişinin 58'i kadın (%79.4) ve pasif içici olan 7 kişinin 5'i (%71.4) kadındı. Sigara içen ve bırakmış hastalardaki paket-yıl kümülasyon miktarı Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 5. Hastaların paket/yıl olarak sigara içme miktarları

Hastaların tanı yöntemleri incelendiğinde en çok (%60) klinik ve radyolojik bulgular ile tanı konmuştu. Uygulanan invaziv yöntemlerden de en çok mediastinal veya skalen lenf bezi örnekleme (%41.3) ve açık akciğer biyopsisi (%27.5) ile tanı konmuştu (şekil 6).



Şekil 6. Tanı elde edilen yöntemler

FOB 69 kişiye uygulanmıştı ve 9 kişide alınan bronkoskopik biyopsiler, 3 kişide de BAL tanısalı. Sonuçta FOB'un tanı yararı % 17.3 olarak hesaplandı. Cerrahi akciğer biyopsisi (CAB) yapılan hastaların tamamına spesifik bir tanı kondu, dolayısıyla tanı yararının %100 olduğu görüldü. Tablo 5'te ve Tablo 6'da tanı elde edilen yöntemler ve bu yöntemlere göre hastalıkların dağılımı verilmiştir.

Tablo 5. Klinik ve radyolojik bulgular ile tanı sağlanan hastalıklar

Klinik-radyolojik bulgulara göre tanıları	Sayı	Yüzde (%)
İPF	28	32.1
KDH	25	28.7
NSIP	11	12.6
KOP	4	4.5
HP	3	3.4
Ayrırt edilemeyen İİP	3	3.4
RB-İAH	2	2.2
APT	2	2.2
Pulmoner vaskülitler	2	2.2
Pnömokonyoz	2	2.2
PAM	2	2.2
LAM	1	1.1
PLHH	1	1.1
Radyasyon fibrozisi	1	1.1
TOPLAM	87	

Tablo 6. İnvaziv tanı yöntemleri ile tanı sağlanan hastalıkların dağılımı

İnvaziv yöntemler ve tanıları	Sayı	Yüzde (%)
<u>Mediastinal/skalen lenf bezi biyopsisi</u>	<u>24</u>	<u>41.3</u>
Sarkoidoz	24	100
<u>Açık akciğer biyopsisi</u>	<u>16</u>	<u>27.5</u>
İPF	6	37.5
Sarkoidoz	2	12.5
KDH	2	12.5
HP	2	12.5
KOP	2	12.5
Silikozis	1	6.2
NSIP	1	6.2
<u>FOB</u>	<u>12</u>	<u>20.6</u>
Transbronşial biyopsi	9	75
Sarkoidoz	4	33.3
KOP	3	25
KDH	1	8.3
HP	1	8.3
BAL	3	25
PAP	2	16.6
Kaynakçı pnömokonyozu	1	8.3
Cilt biyopsisi	3	<u>5.1</u>
Sarkoidoz	3	100
Karaciğer biyopsisi	1	<u>1.7</u>
Sarkoidoz	1	100
Transtorasik trucut biyopsi	1	<u>1.7</u>
KOP	1	100
Lenf nodu biyopsisi	1	<u>1.7</u>
Sarkoidoz	1	100
TOPLAM	58	

Tanı konan 127 hastaya tedavi başlanırken, 18 hastaya tedavi başlanmadı. 1 Eylül 2011 tarihi itibarıyla 95 hasta (%65.5) hayatta iken, 22 hasta (%15.1) ölmüştü. Hastaların 28'i (%19.3) takipten çıktığı için değerlendirilemedi. Ölen hastaların 21'i İPF, 1'i de radyasyon fibrozisine bağlı İAH olanlardı. Ölen ve yaşayan hastaların solunum fonksiyon testi değerleri ile kan gazı analizleri incelendiğinde, ölen hastalarda FVC, FEV₁, DL_{CO}, PaO₂ ve oksijen saturasyonunun daha düşük olduğu görüldü. Bu bulgu bağımsız 2 örnek t testine göre anlamlıydı (Tablo 7).

Tablo 7. Ölen ve yaşayan hastalarda SFT ve AKG değerleri

	Ölen hastalar	Yaşayan hastalar	P
FVC (%)	59.2±14.6	74.7±17.7	0.001
FEV1 (%)	65.7±15.3	78.3±18.1	0.003
FEV₁/FVC	89.3±9.6	87.9±8.1	0.49
DL_{CO}	40.6±8.6	70.6±23.6	0.001
Ph	7.42 ± 0.03	7.42 ± 0.02	0.66
PaO₂	52.7 ± 16.5	68.5 ± 16.8	0.003
PaCO₂	36.2 ± 13.1	34.5 ± 4.5	0.47
Satürasyon O₂	87.8 ± 6.4	92.1 ± 4.5	0.009

Hastalıkların seyirlerine bakıldığında iyi seyir gösteren hastalıkların çoğunluğunu sarkoidoz oluştururken progresif seyreden hastalıkların çoğunluğunu da İPF oluşturuyordu (Tablo 8).

Tablo 8. Klinik seyirlere göre hastalıkların dağılımı

Hastalıkların seyirleri	Hasta sayıları ve hastalıklar	Toplam Sayı (%)
İyi seyir gösterenler	23 sarkoidoz + 19 KDH + 6 NSIP + 5 KOP + 2 Vaskülit + 2 lenfositik alveolit + 2 PAP + 1 PAM + 2 APT	62 (42.7)
Stabil seyredenler	6 İPF + 5 KDH + 1 LAM + 1 lenfositik alveolit + 2 HP	15 (10.3)
Progresyon gösterenler	4 İPF+ 3 KDH + 2 NSIP + 2 sarkoidoz + 1 PAM+1 kaynakçı pnömokonyozu	13 (8.9)
Nüks görülenler	3 KOP + 2 sarkoidoz	5 (3.4)
Kontrolden çıkanlar	3 İPF + 8 sarkoidoz + 4 NSIP + 5 HP + 2 KOP + 2 RB- İAH + 3 inorganik toz maruziyetine bağlı İAH + 1 PLHH	28 (19.3)
Ölenler	21 İPF + 1 radyasyon fibrozisi	22 (15.1)

İDYOPATİK İNTERSTİSYEL PNÖMONİLİ HASTALARDA

BULGULAR

İdyopatik interstisyel pnömonili 61 hastanın 34'üne İPF, 12'sine NSİP, 10'una KOP, 2'sine RB-İAH tanısı kondu. Ayrıca kesin ayırım yapılamayıp lenfositik alveolit saptanan 3 hasta vardı.

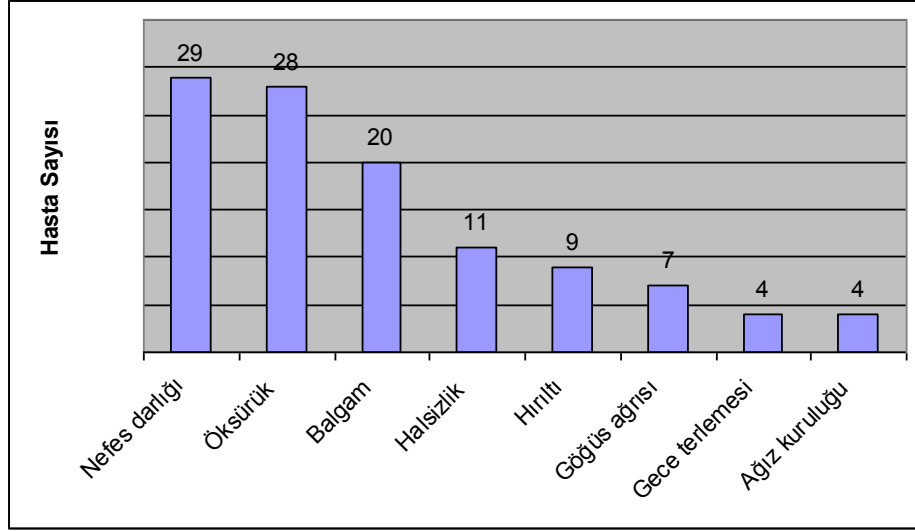
İdyopatik Pulmoner Fibrozisli Hastalarda Bulgular

İPF tanısı alan hastaların 27'si (%79.4) erkek, 7'si (%20.6) kadındı. Yaşları 46 ile 83 arasında değişmekle birlikte yaş ortalamaları 64.1 ± 10.1 idi. Hastaların 22'sinde (%64.7) sigara içme öyküsü varken 12 hasta (%35.2) hiç sigara içmemişti. Ortalama sigara tüketimi 37.2 ± 13.9 paket-yıldı. Hastaların 24'ü (%70.5) toz/duman veya gaz inhalasyonu ile ilişkili bir işte çalışıyordu (Tablo 9). Meslek çiftçilik olarak belirtilen hastalardan hiçbiri hipersensitivite pnömonisi için risk taşıyan bir tarım kolunda çalışmıyordu.

Tablo 9. İdyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda meslek dağılımı

Meslek	Sayı (%)
Toz/duman/gaz inhalasyonu ile ilişkili meslekler	
Çiftçi	11 (32.3)
Tekstil işçisi	5 (14.7)
İnşaat işçisi	6 (17.6)
Demirci	1 (2.9)
Kaynakçı	1 (2.9)
Diğerleri	
Ev hanımı	3 (8.8)
Memur	7 (20.5)

En fazla gözlenen başvuru şikayeti nefes darlığıydı (29 kişi %85.2). Başvuru şikayetleri şekil 7'de görülmektedir. Yakınmaları ortalama 13.5 ± 12.7 aydır vardı.



Şekil 7. İPF hastalarının başvuru şikayetleri

Fizik muayenede hastaların tamamında ince raller mevcuttu. Diğer sık rastlanan bulgu olarak çomak parmak 16 hastada (%47.1) saptandı.

İPF'li 28 hastanın sedimentasyon değerlerine bakılmıştı. Altı kişide normal, 16 kişide 21-60 mm/saat arasında, 6 kişide de 60 mm/saat üzerindedi. Biyokimya tahlillerinde serum laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyi 22 hastaya bakılmıştı, 16 kişide yüksek bulundu (>250 U/L). Ölen hastalarda (343±121) stabil seyredenlere göre (257±12) daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. En sık eşlik eden hastalık tip 2 diyabetti (Tablo 10).

Tablo 10. İdyopatik pulmoner fibrozise eşlik eden hastalıklar

Hastalık	Sayı (%)
Metabolik Hastalık	
Tip 2 diyabet	9 (26.4)
Osteoporoz	1 (2.9)
Solunum Sistemi Hastalıkları	
KOAH	2 (5.8)
Astım	1 (2.9)
Akciğer epidermoid karsinom	1 (2.9)
Kronik pulmoner tromboemboli	1 (2.9)
Kardiyovasküler sistem hastalıkları	
Hipertansiyon	6 (17.6)
Koroner arter hastalığı	3 (8.8)
Aort stenozu	2 (5.8)
Pulmoner arteriyel hipertansiyon	1 (2.9)
Gastrointestinal sistem hastalıkları	
Gastroözefagial reflü	2 (5.8)

Hastaların posterior-anterior (PA) akciğer grafilerine bakıldığında 23 hastada alt zonlarda retiküler dansite artışı, 11 kişide ise yaygın retiküler dansiteler gözlenmişti. BT’de ise tüm hastalarda alt lob ve periferik tutulumun ön planda olduğu görüldü. Hastaların PA AC grafisi ve toraks BT bulguları Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. İdyopatik Pulmoner Fibrozisli Hastalarda Toraks BT ve YÇBT Bulguları

Bulgu	Sayı (%)
İnterlobüler septal kalınlaşma	34 (100)
Balpeteği	25 (73.5)
Traksiyon bronşiektazisi	19 (55.8)
Buzlu cam	11 (32.3)
Mediastinal/hiler LAP	
➤ > 1 cm	13 (38.2)
➤ < 1 cm	7 (20.5)
Parankimal nodüller	
➤ < 1 cm multiple	2 (5.8)
➤ > 1cm tek	1 (2.9)
Konsolidasyon	3 (8.8)
Kitle	2 (5.8)

Solunum fonksiyon testi hastaların tamamına uygulandı. Ortalama FEV₁/FVC oranı 91.5±9.11, FEV₁ değeri (% beklenen değer) %70.2±16.4, FVC değeri (% beklenen değer) 64±18 olarak hesaplandı. Solunum fonksiyon testi sonuçlarına göre 29 hastada restriktif, 1 hastada mikst tipte bozukluk saptandı. Hastaların 4’ünün SFT değerleri normaldi. Ortalama DLco % 53.7±18.4 idi. DLco değeri hastalarımızın %45’inde orta derecede düşük, %25’inde ileri derecede düşük, %15’inde hafif derecede düşük, %10’unda normal, %5’inde ise sınırda düşüktü.

Hastaların tamamına kan gazı analizi uygulandı ve ortalama pH değeri 7.41±0.32, PaO₂ 59.5±15.4 mmHg, PaCO₂ değeri 36.8±11.1 mmHg, HCO₃ 23.8±7.7 mEq/L, oksijen satürasyonu 89.9±5.95 olarak hesaplandı. Yirmi hastada hipoksemi vardı (PaO₂<80mmHg).

12 hastada serum ANA düzeyi bakıldı, 5 kişide ANA pozitif, hiçbirinin ANA profili pozitif değildi.

Bronkoskopi yapılan 16 hastanın 15'ine BAL, 2'sine transbronşiyal uç biyopsi (TBB) yapılmıştı, tanısal değildi. BAL hücre sayımına göre 9 hastada nötrofilik alveolit, 6 hastada ise lenfositik alveolit saptandı.

Altı hastaya açık akciğer biyopsisi yapıldı ve hepsinde 'olağan interstisyel pnömoni' ile uyumlu patolojik sonuç elde edildi. Bu hastaların 4'üne 2006 yılında, 1'ine 2005 yılında, 1'ine de 2004 yılında tanı konmuştu.

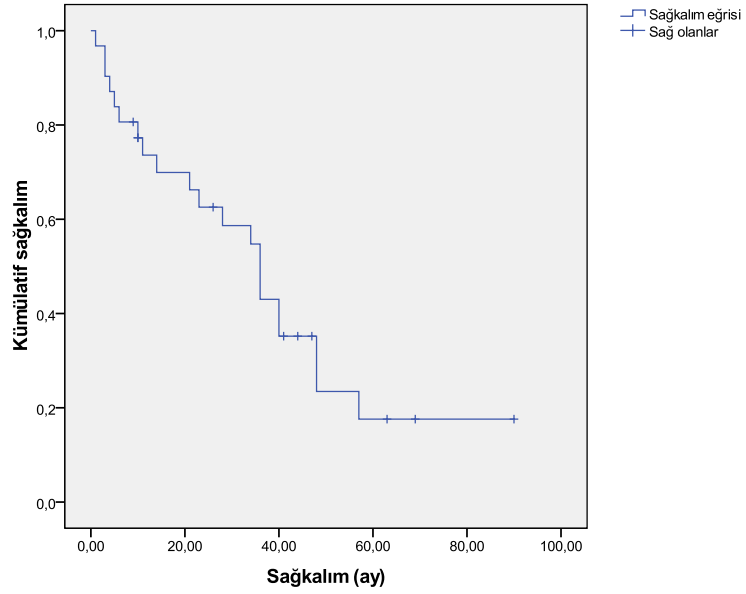
Doku tanısı olmayan 28 hasta İPF ile uyumlu öykü, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik bulgular varlığında diğer olası nedenlerin de dışlanması üzerine idyopatik pulmoner fibrozis olarak kabul edildi.

Bir hastada eş zamanlı sol akciğerde alt lob posterobazal segmentte az diferansiye skuamöz hücreli karsinom tanısı kondu, evre 4 olarak değerlendirilen hasta onkoloji tarafından takip edilmektedir ve İPF açısından durumu stabil seyretmektedir.

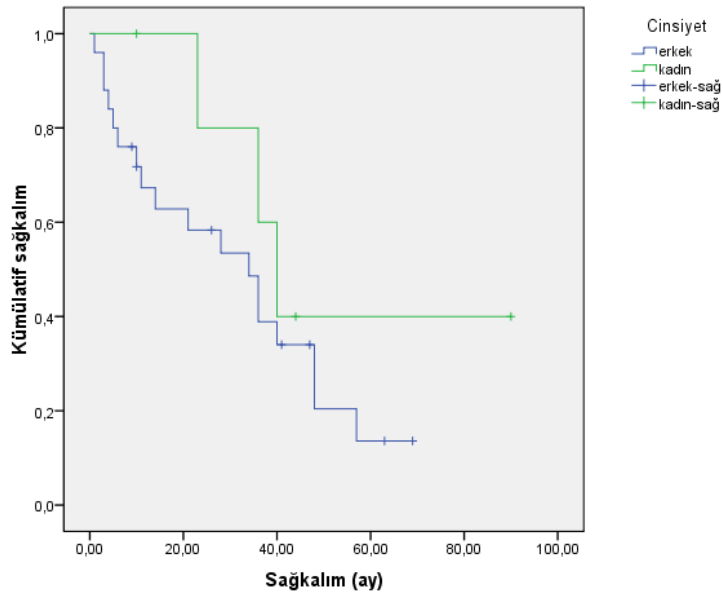
Tedavi seçenekleri olarak hastalara kortikosteroidler, immünsupresif ajanlar, n-asetilsistein gibi antioksidan ajanlar ve uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) verildi. Oral kortikosteroid (KS) 26 kişiye başlandı. KS'nin yanında 22 kişiye azatioprin (AZA), 1 kişiye AZA+siklofosfamid, 1 kişiye de sadece siklofosfamid eklenmişti. Antioksidan 28 kişiye verilmişti. USOT ihtiyacı olan 12 kişi vardı. Komplikasyon olarak 1 hastada azatioprine bağlı nöropati, birinde pankreatit, birinde osteoporoz ve 1 hastada da ciltte akneler oluşmuştu. Yedi hasta tanı sonrası tedavi başladıktan sonra kontrole gelmediği için takipleri yapılamadı. Hastaların 21'inde klinik ve radyolojik olarak progresyon görülmüş ve bu hastalar ölmüştü. Ölen hastaların tanı konduktan sonra ortalama sağ kalım süresi 29.8 ± 14.8 ay (5-48 ay) olarak hesaplandı. Sağ kalanlarda hastalık seyri, 6 hastada stabil, 4 hastada ise progresif kötüleşme şeklindeydi ve bu hastalar halen takip edilmektedirler.

Kaplan Meier sağ kalım analizine göre ortalama yaşam süresi 36 ay (26.4-45.5; %95 GA) olarak hesaplandı (Şekil 8). Cinsiyete göre ortalama yaşam süresi

arasında anlamlı fark olmamakla beraber kadınlarda ortalama 40 ay (31.4-48.5; %95 GA), erkeklerde ise 34 ay (18-49.9; %95 GA) olarak saptandı (Şekil 9). Hastaların YÇBT bulguları, BAL bulguları, yaşları, solunum fonksiyon testleri bulguları, yakınmalarının başlama süresi veya tedavi seçenekleri ile sağkalım süreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmadı.



Şekil 8. İdyopatik pulmoner fibrozis hastalarının sağkalım eğrisi



Şekil 9. İdyopatik pulmoner fibrozis hastalarının cinsiyete göre sağkalım eğrileri

Nonspesifik İnterstisyel Pnömonili Hastalarda Bulgular

NSİP tanısı konan 12 hastanın 11'i erkek, 1'i kadındı. Yaş ortalamaları 58.1 ± 14.3 idi. Hastaların 6'sı toksik inhalasyonla ilgili bir işte çalışıyordu (Tablo 12). Sigara içme öyküsü 7 hastada vardı ve bunlar eski içicilerdi. Sigara kullanımları ortalama 30 ± 13.8 paket-yıldı.

Tablo 12. NSİP hastalarının mesleklere göre dağılımı

Meslek	Sayı
Toksik inhalasyonla ilişkili meslekler	
İnşaat işçisi	2
Tekstil işçisi	3
Çiftçi	2
Diğer	
Ev hanımı	1
Memur	3
Çalışmıyor	1

En fazla gözlenen başvuru şikayeti nefes darlığıydı (11 kişi, %91.7). Diğer yakınmalar ise öksürük (10 kişi, %83.3), balgam (10 kişi, %83.3), halsizlik (4 kişi, %33.3), hırıltı (3 kişi, %25), göğüs ağrısı (1 kişi, %8.3) ve gece terlemesi (1 kişi, %8.3) idi. Şikayetleri ortalama 14.7 ± 17.7 aydır vardı.

Fizik muayenede 10 hastada solunum sistemi muayenesinde raller (%83.3), 6 kişide çomak parmak (%50), 2 kişide periferik siyanoz (%16.6) vardı.

Hastaların posterior-anterior akciğer grafisinde yaygın retiküler dansite 3 kişide, bazallerde retiküler dansite 8 kişide, yaygın mikronodüler görünüm 1 kişide vardı. Hastaların BT bulguları Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. NSİP hastalarında toraks BT ve YÇBT bulguları

Bulgu	Sayı
Buzlu cam	10
İnterlobüler septal kalınlaşma	10
Mediastinal LAP	
> 1 cm	6
< 1 cm	2
Bal peteği	3
Traksiyon bronşiektazisi	3
Konsolidasyon	1
Yaygın kistik yapılar	1
Mikronodüller	1
Hiler LAP > 1 cm	1

Solunum fonksiyon testi uygulanan 12 hastanın ortalama FEV₁/FVC oranı 92.5±6.08, FEV₁ değeri (% beklenen değer) % 79.5±23.9, FVC değeri % 69±21.1 idi. Solunum fonksiyon testi sonuçları 8 hastada restriktif bozukluk şeklindeyken 3 hastada normaldi. DLco 8 kişiye yapılmıştı ve beklenenin yüzdesi ortalama % 58±18.9 olarak saptanmıştı.

Serum ANA, hastaların 4'ünde pozitif saptanmış ancak bu hastaların tamamında ayrıntılandırılan ANA profili sonuçları negatif bulunmuştu.

12 NSİP'li hastanın 5'inden FOB ile transbronşiyal uç biyopsi alınmış ve BAL yapılmış. Uç biyopsilerin hiçbirinden tanı sağlanamamış. BAL 3 kişide lenfositik, 2 kişide nötrofilik alveolit şeklindeydi. 1 hastaya açık akciğer biyopsisi yapılmış ve NSİP tanısı konmuştu. Diğer hastalara NSİP tanısı radyolojik bulgularının uyumlu olması nedeniyle konmuştu.

Hastaların tamamına kortikosteroid başlanılmıştı. Kontrole gelmeyen 4 hastanın takipleri yapılamamıştı. Kontrollere düzenli gelen hastalardan 2'sinde radyolojik olarak progresyon izlenirken, 6 kişide tedaviye iyi yanıt alınmış. Ortalama 7.8±4.6 aydır tedavi alıyorlardı. Hastalar halen takip edilmektedirler.

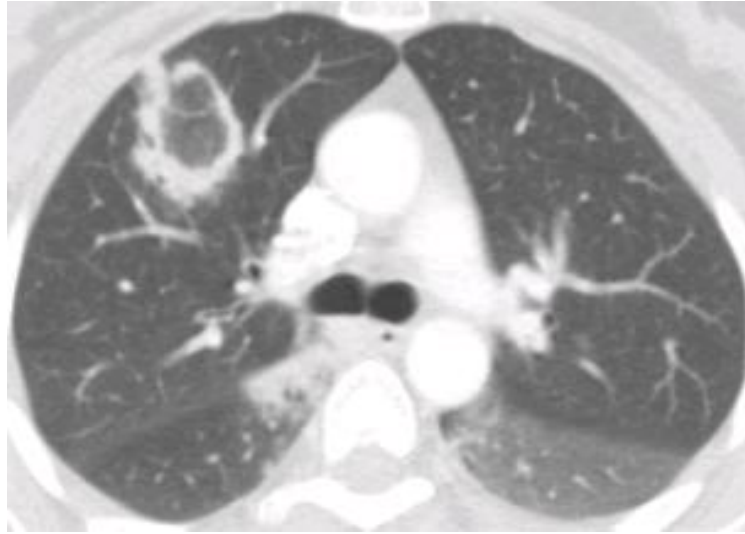
Kriptojenik Organize Pnömonili Hatalarda Bulgular

KOP tanısı konan 10 hastanın 8'i kadın, 2'si erkekti. Yaş ortalamaları 56.3±15.8 olarak hesaplandı. Hastaların 6'sı ev hanımı, 3'ü çiftçi, 1'i de tekstil işçisiydi. Hastaların çoğunun sigara içme öyküsü yoktu (% 70). Sigara öyküsü olan hastaların, % 20'si eski içici, % 10'u ise halen aktif içici idi.

En sık başvuru şikayetlerinin öksürük (%100), nefes darlığı(%70) olduğu görüldü. Diğer yakınmalar, halsizlik (%20), ateş yüksekliği (%20), göğüs ağrısı (%20), balgam (%20), hemoptizi (%10) ve hırıltı (%10) idi. Yakınmaları ortalama 4.7±7.5 aydır vardı.

Fizik muayenede 9 hastada akciğer bazallerinde ince raller saptandı (%90).

PA akciğer grafisinde 8 hastada alt zonlarda retiküler dansite artışı, 1 kişide sol alt zonda homojen dansite artışı, 1 kişide yaygın retiküler dansite saptandı. YÇBT bulgularına göre 7 hastada konsolidasyon alanları (bunlardan 3'ünün konsolidasyon alanları gezici nitelikteydi), 1'inde de ters halo bulgusu vardı (Resim 3). Bir hastada bilateral alt loblarda retiküler infiltrasyon ve fokal buzlu cam alanları, 2 hastada da bilateral yaygın retiküler infiltrasyon izlendi.



Resim 3. KOP'lu hastanın YÇBT'sindeki ters halo görüntüsü

Sağ akciğer üst lob anterior segmentin santralinde görülen ve buzlu cam dansitesini çepeçevre saran konsolidasyon- Ters halo bulgusu-

Bilateral yaygın retiküler infiltrasyon izlenen hastalardan 1'ine dış merkezde açık akciğer biyopsisi uygulanmıştı ve histopatolojik olarak incelendiğinde fibrotik NSİP veya fibrotik OP olabileceği belirtilmişti. Radyolojik ve klinik bulguları ile birleştirilince fibrotik OP olarak değerlendirilmişti.

On hastaya SFT uygulandı, 7 hastada restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu saptanırken 3 hastada ise normal saptandı. FEV₁/FVC oranı 84.3±6.06, FEV₁ (% beklenen değer) % 71.1±17.1, FVC % 69±19.4 olarak saptandı.

Hastaların 8'ine FOB uygulandı, 2 hastanın tanıları dış merkezde konduğu için işlem yinelenmedi. İki hastaya transbronşiyal uç biyopsi ile, 1'ine transtorasik trucut biyopsi ile, 5 kişiye de radyolojik bulgularına göre tanı konup tedavi başlandı.

BAL bulgusu 3 kişide lenfositik alveolit 1 kişide nötrofilik+lenfositik (mikst) alveolit niteliğindedir.

Radyolojik bulgularına göre tanı konan hastalardan birinin tedavisi 6 ay verildikten sonra, halsizlik nedeniyle hematolojiye başvurusu sonrasında yapılan incelemelerde ön servikal bölgede ve ingüinal bölgede palpable lenfadenopatiler saptanmıştır. Genel cerrahi tarafından inguinal lenf nodu eksizyonu yapılmış, patoloji sonucu non-kazeifiye granülom ile uyumlu gelmiştir. Bu dönemdeki toraks BT'sinde mediastende 2 cm çapında lenfadenopatiler, akciğer parankiminde de üst ve alt loblarda içinde hava bronkogramları olan konsolidasyon alanları izlenmiştir. Ancak sarkoidoz veya tüberküloz (TB) ayrımı net yapılamadığı için tekrar FOB uygulanmıştır. Asidorezistan basil (ARB) boyama ve mikobakteri kültürleri negatif saptanan hasta kontrole gelmediği için takibi yapılamamıştır.

Radyolojik bulgularına göre tanı konan ikinci hasta 14 ay metilprednizolon tedavisi ile klinik ve radyolojik düzelme göstermiştir.

Ters halo bulgusu da olan hastaya ise 5 ay metilprednizolon tedavisi verilip tedavi kesildikten 2,5 ay sonra nüks görülmüş, sonrasında tekrar metilprednizolon tedavisi başlanıp 6 aya tamamlanmıştır. Halen izlemde olan hastamızda yeni bir nüks yaşanmadı.

Diğer hastada ise BAL'da lenfositik alveolit de olması nedeniyle 7 ay metilprednizolon tedavisi verildikten 5 ay sonra nüks görülünce tekrar metilprednizolon tedavisi başlanıp klinik ve radyolojik düzelme sağlanarak tedavi 12 aya tamamlanmıştır. Halen izlemde olan hastamızda yeni bir nüks yaşanmadı.

Dış merkezde tanı konan hastalardan birinde tedavi kesildikten 7 ay sonra nüks görülmüş, tekrar başlanan metilprednizolon tedavisi 17 aya tamamlanmıştır. Diğerleri de fibrozan OP olarak değerlendirilip AZA ve metilprednizolon tedavisi başlanan ancak kontrollere gelmemesi nedeniyle takibi yapılamayan hastaydı.

Uç biyopsi ile fibrozan OP tanısı konan bir hastada ise hastalığın progresif seyri görülmüştü. Diğer iki hastada ise 6 ay metilprednizolon tedavisi sonrası klinik ve radyolojik düzelme görüldü.

Transtorasik trucut ile tanı konan hastamızda ise 11 ay metilprednizolon tedavisi ile tam düzelme görüldü. Halen izlemde olan bu hastada nüks saptanmadı.

Kesin sınıflandırılmayan İİP ler:

Öksürük, nefes darlığı yakınması ile başvuran 69 yaşındaki kadın hastanın YÇBT'since yaygın buzlu cam ve mozaik patern izlenmesi üzerine alınan BAL hücre analizinde lenfositik alveolit (%25 lenfosit) saptanmıştı. Romatolojik testleri negatifti. Radyolojik görünüm hiçbir İİP tipi için patognomik değildi. Altı ay metilprednizolon tedavisi verildikten sonra klinik ve radyolojik olarak iyileşme görüldü

Diğeri, 12 aydır var olan ve progresyon gösteren dispne ile başvuran 75 yaşındaki bir erkek hastaydı. YÇBT'sinde yer yer buzlu cam alanları ve bazal kesimlerde interlobüler septal kalınlaşma izlenmiş ve BAL hücre analizinde %60 lenfosit saptanmış. Oniki ay metilprednizolon tedavisi verilmiş ve radyolojik bulguları stabil seyretmişti.

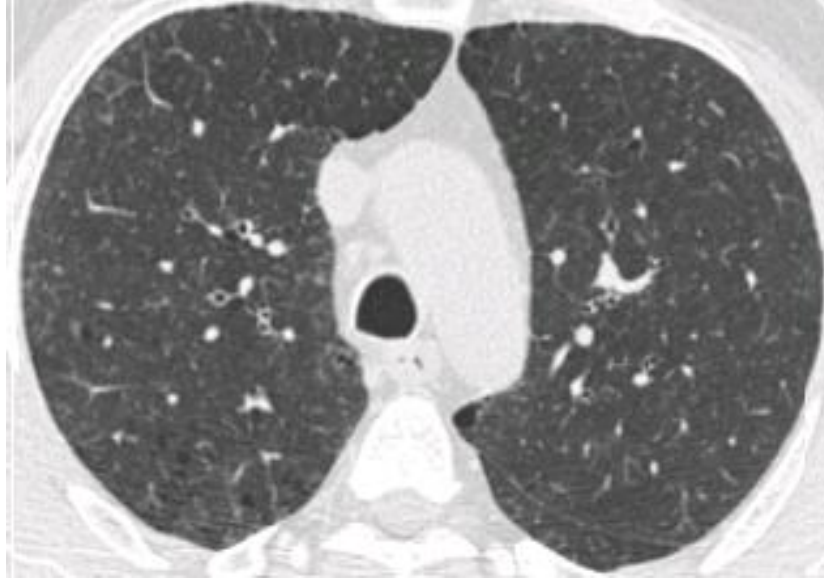
BAL lenfositozu ve YÇBT'sindeki buzlu cam ve interlobüler septal kalınlaşmaları açıklayacak farklı bir hastalığın saptanmadığı, ANA'nın negatif olduğu 64 yaşındaki kadın hastamıza da metilprednizolon tedavisi başlanmıştı. Tedavi yanıtı iyi olan hastanın halen takiplerini yapmaktayız.

Respiratuar Bronşiyolit ile ilişkili İAH

Radyolojik bulgularına göre RB-İAH olarak değerlendirilen ve aktif sigara içicisi olan 2 hasta vardı. RB-İAH olduğu düşünülen hastamızın birinin YÇBT bulguları Resim 1 ve Resim 2'de görülmektedir. Sigarayı bırakmaları önerilen hastalar düzenli kontrollere gelmedikleri için takipleri yapılamadı.



Resim 1. RB-İAH olan hastanın YÇBT görüntüsü
Her iki akciğer alt loblarda ve periferde daha çok görülen buzlu cam atenüasyonunda milimetrik sentrilobüler nodüller



Resim 2. RB-İAH olan hastanın YÇBT görüntüsü
Bilateral üst loblarda sentriasiner ve paraseptal alanlarda amfizem görülmekte

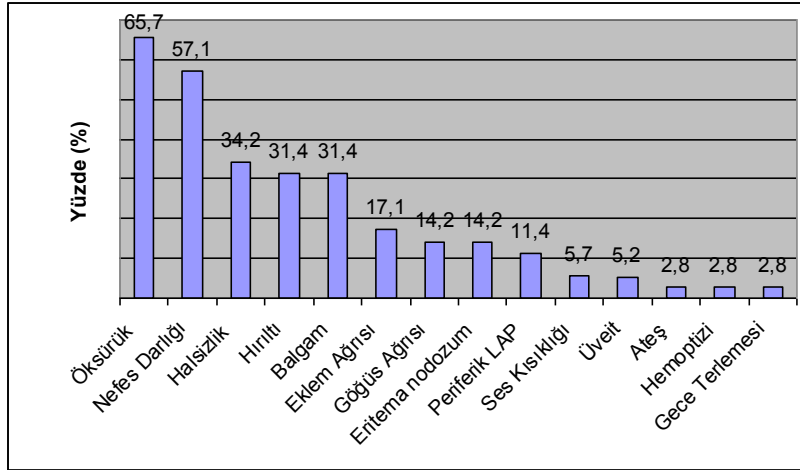
SARKOİDOZ HASTALARINDAKİ BULGULAR

Sarkoidoz tanısı alan 35 hastanın 26'sı (%74.2) kadın, 9'u (%25.7) erkekti ve kadın/erkek oranı 2.8/1 idi. Yaşları 28 ile 68 arasında değişmekle birlikte yaş ortalaması 48.08 ± 10.61 olarak hesaplandı. Kadınların yaş ortalaması (49.15 ± 8.8)

erkeklerle (45 ± 14.9) göre daha yüksekti, ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.44$).

Sigara içme durumuna baktığımızda hastaların 22'sinde (%62.9) sigara içme öyküsü yoktu. Sigara içme öyküsü olanların, 5'i (%14.3) aktif içici, 5'i (%14.3) eski içici, 3'ü de (%8.6) pasif içiciydi.

En fazla gözlenen başvuru şikayeti öksürüktü (%65.7). Diğer sık görülen başvuru şikayetleri Şekil 10'da görülmektedir. Hastaların yakınmaları ortalama 9.05 ± 11.5 aydır vardı.



Şekil 10. Sarkoidoz hastalarının başvuru yakınmaları

En sık saptanan fizik muayene bulguları ince raller (10 hasta, %28.5) ve eritema nodozumdu (5, %14.2). Hastaların göz muayeneleri sonucunda bir hastada geçirilmiş üveite bağlı bulgular saptandı, bir hasta ise takipleri sırasında meydana gelen üveit atağı ile başvurmuştu.

Sarkoidozlu hastalarda sedimentasyon normal veya orta derecede artmaktaydı. Hastalarımızın % 31.4'ünde 0-20 mm/1saat, %48.5'inde 21-60 mm/1saat, %11.4'ünde 60 mm/1saat üzerindeydi. Hastaların biyokimyasal analizlerinde 2 hastada karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükseklik, 2 hastada

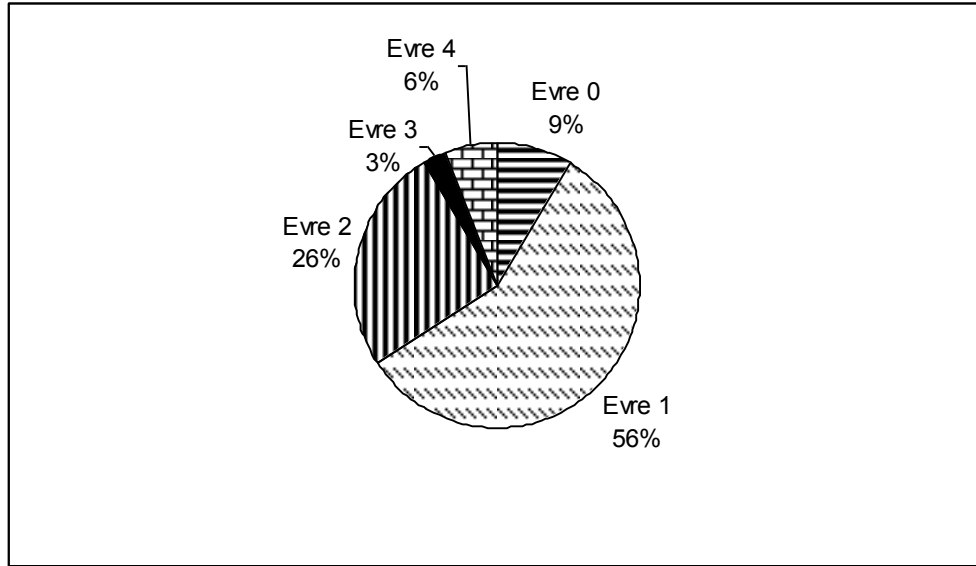
ise idrarda kalsiyum atılımında yükseklik saptandı. Hastaların birinin ise ilk başvurusunda pansitopeni saptanmıştı.

Sarkoidozlu hastalarımızın organ tutulumları Tablo 14’de görülmektedir. En sık saptanan ekstrapulmoner sarkoidoz tutulum yerleri ise cilt ve eklemlerdi.

Tablo 14. Sarkoidoz hastalarında organ tutulum sıklığı

Tutumum bölgesi	Sayı	%
Hiler veya mediastinal LAP	31	88.5
Akciğer parankimi (radyolojik ve patolojik)	12	34.2
Cilt	8	22.8
Eklemler (artralji ve/veya artrit)	6	17.1
Periferik LAP	4	11.4
Göz	2	5.7
Hepatomegali	2	5.7
Splenomegali	2	5.7
Kemik iliği	1	2.8

Akciğer grafilerine göre evrelendirildiğinde hastaların çoğunluğunun Evre 1 (20 kişi) ve Evre 2 (9 kişi) gruplarında olduğu görüldü (Şekil 11).



Şekil 11. Sarkoidoz hastalarının evrelere göre dağılımı

İnterstisyel akciğer hastalıklarının tanı ve takibinde sıklıkla kullanılan toraks BT, sarkoidozlu hastalarımızın tamamına çektilirdi. Bunların sonuçları Tablo 15’de gösterilmektedir.

Tablo 15. Sarkoidoz hastalarının toraks BT bulguları

Radyolojik Görünüm	Hasta sayısı	%
Mediastinal lenfadenopati	31	88.5
Hiler lenfadenopati	28	80.0
Parankimal nodül	10	28.5
Mikronodüller	7	20.0
İnterlobüler septal kalınlaşma	7	20.0
Konsolidasyon	6	17.1
Buzlu cam	5	14.2
Bal peteği	2	5.7

Otuzbeş hastanın 34'üne (%97.1) solunum fonksiyon testi yapıldı. Sonuçlar 21 hastada normal, 13 hastada restriktif tipte bozukluk şeklindeydi. DL_{CO} 17 kişiye yapılmış. 14 kişide normal, 2 kişi hafif derecede düşük, 1 kişi orta derecede düşük saptandı. Evrelere göre solunum fonksiyon testi değerleri Tablo 16'da görülmektedir. Solunum fonksiyon testi değerlerinde evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 16. Sarkoidozlu hastalarda evrelere göre SFT değerleri

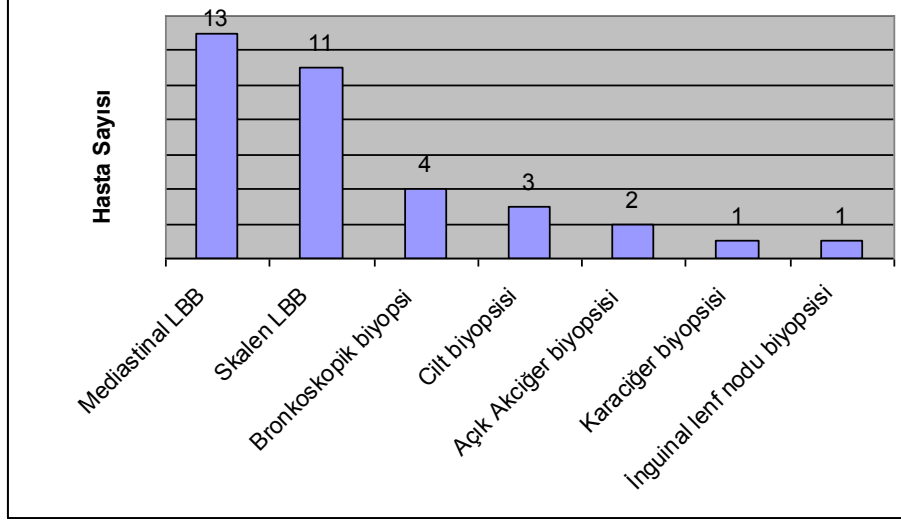
	FVC	FEV ₁	FEV ₁ /FVC	DL _{co}
Evre 0	74.3±28	78.6±28	89.6±4.04	92
Evre 1	82.4±16.9	83.7±16.8	84.9±5.17	94.2±19
Evre 2	77.1±9.96	79.8±10.4	87±3.3	83.7±9.8
Evre 3	108	112	85	-
Evre 4	87±7.07	88±5.6	93.5±2.05	104
Total	81.5±16.3	83.4±16.3	86.3±6	92.2±16.5

BAL 13 hastaya yapılmıştı. Bunların 12'sinde lenfositik alveolit, 1'inde mikst alveolit vardı. Ortalama lenfosit yüzdesi 36±16.5 idi. Lenfosit yüzdesi 30'un üzerinde olan 7 kişi vardı. BAL'da lenfosit oranı %30 ve daha fazla olan hastaların DL_{CO} değeri daha düşük saptandı (p=0.18) (Tablo 17). CD4/CD8 oranı hastaların ancak 7'sine bakılmıştı ve bunların 3'ünde 3.5'in üzerindeydi.

Tablo 17. BAL lenfosit oranına göre SFT değerleri

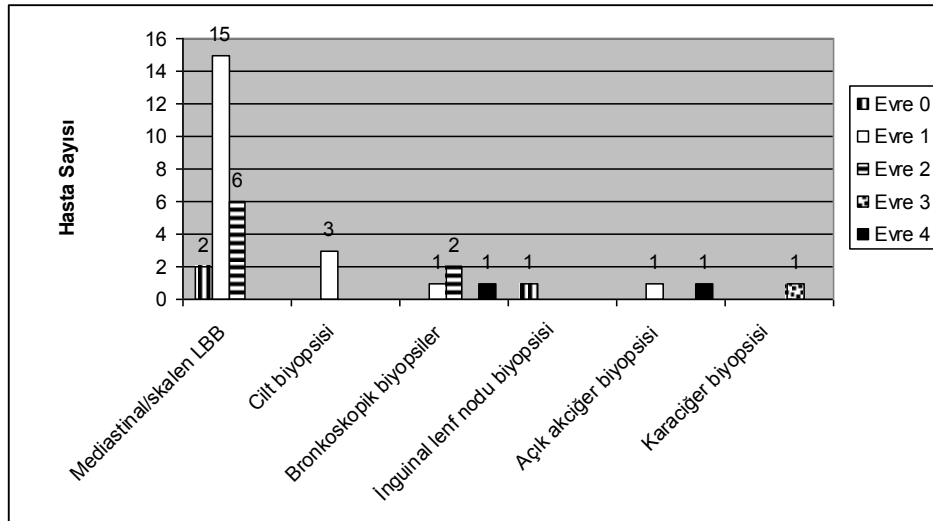
BAL Lenfosit yüzdesi	FEV ₁ /FVC	FEV ₁	FVC	DL _{co}
≥30	87.1±7.4	73±18.3	70±17.5	86±10.8
<30	88.3±11.1	86±9.5	83.8±10.8	103.3±19

Çalışmaya alınan hastaların tamamına histopatolojik olarak sarkoidoz tanısı konmuştu. Bu hastaların 2'sinin tanıları dış merkezde mediastinal LBB incelemesi ile konmuştu. Hastaların tanı yöntemleri Şekil 12'de görülmektedir.



Şekil 12. Sarkoidoz hastalarının tanı yöntemlerine göre dağılımı

Bronkoskopik biyopsi ile Evre 1 hastaların 1'ine, Evre 2 hastaların 2'sine, Evre 4 hastaların 1'ine tanı kondu. Tanı yöntemlerine göre radyolojik evrelerin dağılımı Şekil 13'de verilmiştir.



Şekil 13. Sarkoidoz hastalarında tanı yöntemlerine göre radyolojik evrelerin dağılımı

Bronkoskopi yapılan 15 kişinin 10'una bronş mukoza biyopsisi yapılmıştı (%66.7) ancak 4 hastada tanısıldı (%40). Transbronşiyal uç biyopsi 3 hastaya yapılmıştı (% 20), bunlardan 2'sinde tanı elde edilmişti (%66.7). Transkarinal ince iğne biyopsisi (WANG) ise 2 hastadan alınmıştı ancak bunlardan tanı elde edilememişti.

Biyopsiyle tanı konulan hastaların patolojisi incelendiğinde 35 hastada da rapor edilen, non- nekrotizan granümatöz iltihabi olay şeklindeydi.

Sarkoidoz tanısı konan hastaların 25'ine tedavi başlandı (%71.4), 10'una tedavi verilmedi (%28.5). İlaç olarak oral kortikosteroid kullanıldı. Oral steroid yanında 2 hastaya azatiyoprin, 2 hastaya kolşisin ve 2 hastaya da kinin eklenmişti.

Hastalardan 2'sinin takiplerinde Galyum sintigrafisi istenmiş, 1 hastada inaktif, diğerinde ise aktif hastalık lehine değerlendirilmiş.

Tedavi başlanan 25 hastanın 18'inde klinik ve radyolojik cevap gözlenirken (%72), 2 hastada progresyon (%8) ve 2 hastada da nüks (%8) görüldü. Tanı konduktan sonra tedavi başlanan 3 hasta (%12) kontrole gelmediği için tedaviye yanıtları değerlendirilemedi.

Nüks olarak değerlendirilen hastalara baktığımızda; bir hastanın baştaki tedavisi 6 aya tamamlandıktan sonra kesilmişti. Tedavi kesildikten 8 ay sonra parankim lezyonları ve mediastinal-hiler lenf nodları yeniden oluşmuştu. Diğer hasta ise pansitopeni, servikal, abdominal lenfadenopati ile bulgu veren Evre 0 sarkoidoz olgusuydu. Hastaya ilk olarak oral metilprednizolon 3 ay verilip tedavi kesilmişti. Tedavi kesildikten 12 gün sonra posterior servikal lenfadenopatinin tekrar oluşması üzerine tedavi tekrar başlanmış ve bu kez klinik ve radyolojik yanıt alınarak 11 aya tedavi tamamlanmıştı. İkinci kez verilen metilprednizolon tedavisinden sonra hastanın takiplerinde pansitopeni saptanması üzerine pulse steroid verilmiş ve diğer immünespresif ajanlar tedaviye eklenmişti. Son steroid tedavisinden 8 ay sonra hasta üveit atağı ile başvurdu. Hasta halen izlenmektedir.

Tedavi başlanmayan ve kontrole gelen hastalardan 5 hastada klinik ve radyolojik iyileşme görüldü. 5 kişi ise kontrole gelmediğinden takipleri yapılamadı.

Kontrole gelen ve takiplerinde çektirilen tomografileri olan hastaların kontrol toraks BT'leri incelendiğinde, lenfadenopatilerin 10 hastada tam düzeldiği (%43.4), 8 hastada belirgin düzelme/stabil seyrettiği (%34.7), 5 hastada da progresyon gösterdiği (%21.7) görüldü. Parankim lezyonlarına bakıldığında 7 hastada da progresyon, 5 hastada tam düzelme ve 1 hastada stabil seyir gösterdiği saptandı (Sırasıyla; %53.8, % 38.4, %7.6).

Komplikasyon olarak 2 hastada kilo artışı, 1 hastada yüzde tüylenme, 1'inde aydede yüzü görüldü. Ölen hasta olmadığı görüldü. Ortalama 7.4±4.31 ay tedavi ve 28.3±16.2 ay takip edilmişlerdi.

KONNEKTİF DOKU HASTALIKLARINDA BULGULAR

28 hastada KDH bağlı akciğer tutulumu tespit edildi. En sık gözlenen hastalık Sjögren sendromuydu (10 hasta; %35.7). Tablo 18'de hastalık alt grupları görülmektedir. KDH olan hastaların akciğer grafisi, toraks BT bulguları ve radyolojik paternleri sırasıyla Tablo 19, Tablo 20 ve Tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 18. Kollajen doku hastalığı olanların özellikleri

	Sjögren	RA	SS	SLE	PM	Anti Jo-1
Hasta sayısı	10	8	5	3	1	1
Yaş ortalamaları	56.5±13.2	57.3±6.1	57.4±9.93	51.6±6.6	58	45
Cinsiyet						
Kadın	9	4	4	2	1	1
Erkek	1	4	1	1	0	0
Yakınmalar						
❖ Nefes darlığı	9	7	4	2	1	1
❖ Öksürük	8	4	4	1	1	1
❖ Balgam	4	4	1	1	0	1
❖ Ağız kuruluğu	5	2	0	0	0	1
❖ Göğüs ağrısı	2	1	1	0	0	0
FEV1/FVC	91.2±12.3	89.8±4.5	91.8±4.2	87±10.5	69	74
FEV1 % beklenen değer	81.8±19.6	78.8±17.6	80.7±8.3	86.6±20.5	38	43
FVC % beklenen değer	76.3±17.8	75.1±16	77.2±13.8	84±22	47	48
DLco % beklenen değer	73.5±30.1	69.5±17.3	81.7±35	58.5±26.1		72
Tedavi						
Evet	10	8	5	3	1	1
Ölüm	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

Tablo 19. KDH olan hastaların akciğer grafisi bulguları

Bulgu	Hasta sayısı
Alt zonlarda retiküler dansite artışı	16
Yaygın retiküler dansite artışı	1
Gezici infiltratlar	1
Amfizem	1
Sol üst lobda konsolidasyon	1
Normal	7

Tablo 20. KDH olan hastaların toraks BT bulguları

Bulgu	Sayı
İnterlobüler septal kalınlaşma	18
Buzlu cam	14
Bronşiektazi	
➤ Traksiyon	7
➤ Silindirik	3
Konsolidasyon	6
Bal peteği	7
Mediastinal LAP	
➤ > 1 cm	8
➤ < 1 cm	2
Mediastinal amfizem	1
Parankimal nodüller	
➤ <1 cm	5
➤ Kaviter nodüller	1
Mikronodüller	1

Tablo 21. Kollajen doku hastalığı olan hastalardaki radyolojik paternler

	NSIP	Fibrotik NSIP	OİP	OP	LİP	Mozaik patern
Sjögren	3	1	0	2	3	1
RA	1	0	5	2	0	0
SS	3	1	1	0	0	0
PM	0	0	0	1	0	0
Anti Jo-1	1	0	0	0	0	0

NSIP: Nonspesifik interstisyel pnömoni, OİP: Olağan interstisyel pnömoni, OP: Organize pnömoni, LİP: Lenfositik interstisyel pnömoni

Sjögren Sendromu

Sjögren sendromu olan 10 hasta vardı, 9'u kadın, 1'i erkekti. Yaş ortalamaları 56.5±13.2 idi. Hastaların akciğer grafilerinde 6 hastada alt zonlarda belirgin olan retiküler dansiteler, 1 hastada ise gezici infiltratlar vardı. Toraks BT bulgularına göre ise buzlu cam 6 kişide, interlobüler septal kalınlaşma 5 kişide, traksiyon bronşiektazisi 3 kişide, konsolidasyon 3 kişide, mediastinal LAP 3 kişide, parankimal nodül 2 kişide, bal peteği 1 kişide vardı. İnce duvarlı hava kistleri ise 2 kişide vardı. Hastaların 6'sına FOB yapılmıştı.

Hastalardan yalnızca birinde açık akciğer biyopsisi ile NSIP tanısı vardı. Diğerlerine ise radyolojik olarak tanı kondu. Hastaların 4'ünde radyolojik bulgular NSIP ile uyumlu idi, bunların biri fibrotik NSIP idi. Üçünde LİP ile uyumlu çok sayıda ince duvarlı kistler (resim), 2'sinde ise organize pnömonim ile uyumlu konsolidasyon alanları, 1'inde ise mozaik patern vardı. Tüm hastalara tedavi başlandı. 9 hastaya sistemik steroid ve sitotoksik (azatioprin,kinin) ilaç, 1 hastaya sadece sitotoksik ilaç verildi. Tedaviye yanıtları iyiydi. Hastalar halen takip edilmektedirler.

Romatoid Artrit

Romatoid artritli olan 4 kadın, 4 de erkek olmak üzere toplam 8 hasta vardı. Yaş ortalamaları 57.3 ± 6.1 olarak saptandı. En sık başvuru yakınmaları nefes darlığı, öksürük ve balgamdı. Şikayetleri ortalama 24.2 ± 42.3 aydır vardı. Hastalar ortalama 6.8 ± 7.5 yıldır RA nedeniyle takip ediliyorlardı. Hastaların 4'ü hiç sigara içmemişti, 4'ü de eski içiciydi.

Akciğer grafileri incelendiğinde 6 kişide yaygın retiküler dansite artışı, 1 kişide sol üst zonda konsolidasyon vardı. Toraks BT bulgularına göre; 5 kişide buzlu cam, 4 kişide 1cm'den küçük parankimal nodüller, 2 kişide bal peteği, 2 kişide traksiyon bronşiektazisi, 2 kişide konsolidasyon, 1 kişide orta derecede plevral efüzyon saptandı. Torasentez yapılmadı. Mediastinal LAP 3 kişide vardı.

Radyolojik olarak 5 kişide OİP paterni, 1 kişide NSIP paterni, 2 kişide organize pnömoniyi düşündüren ve steroid tedavi ile düzelen konsolidasyonlar vardı. OİP paterni olan hastalardan 2'sinde progresyon saptandı. Diğer hastalarda ise verilen tedavi ile lezyonlarda düzelme izlendi.

Sistemik Skleroz

Sistemik sklerozu olan 5 hasta vardı, 4'ü kadın, 1'i erkekti. Yaş ortalamaları 57.4 ± 9.93 idi. En sık görülen yakınmaların öksürük (4 kişi), eforla dispne (4 kişi), göğüs ağrısı (1 kişi) ve balgam (1 kişi) olduğu saptandı. Hastaların yakınmaları ortalama 11 ± 9.59 aydır vardı.

Akciğer grafilerinde tüm hastalarda bazallerde retiküler dansite artışı vardı. Toraks BT bulgularında 5 kişide interlobüler septal kalınlaşma, 3 kişide bal peteği, 2 kişide buzlu cam, 2 kişide traksiyon bronşiektazisi, 2 kişide mediastinal LAP ve 1 kişide de mediastinal amfizem vardı.

Hastaların 2'si ilk solunumsal yakınmaları nedeniyle başvurmuştu ve bu hastalardan BAL alınmıştı, her 2 hastada da %5 lenfosit, %5 nötrofil saptanmıştı. Diğer 3 hastanın skleroderma tanısı ortalama 6.6 ± 5.1 yıldır vardı ve hastalar romatoloji bölümü tarafından takip edilmekteydiler. Bu nedenle bu hastaların akciğer patolojileri altta yatan hastalıklarına bağlı olduğu düşünülüp ek tanısal girişimde bulunulmadı. Üç hastaya sağ kalp kateterizasyonu uygulanarak hafif-orta derecede pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) saptanmıştı ve her üçünde de vazoreaktivite negatifti. İkisine Endotelin 1 reseptör antagonisti başlanmıştı ancak takiplerde ilaç tedavisine devam edilmemişti. Hastaların tamamına metilprednizolon ve sitotoksik tedavi başlandı. On beş yıldır skleroderma nedeniyle takip edilmekte olan bir hastanın akciğer bulgularında hızlı progresyon görülmesi nedeniyle bir dönem mikofenolat mofetil de denenmişti. Hastaların beşi de halen takip edilmektedir, ortalama takip süresi 8.6 ± 6 yıl olduğu belirlendi.

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

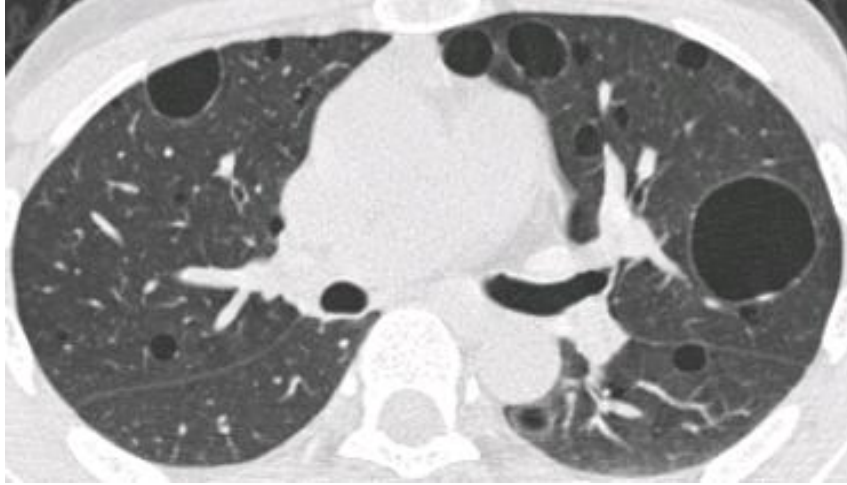
SLE tanısı 3 kişide vardı, 2'si kadın, 1'i erkekti. Yaş ortalamaları 51.6 ± 6.6 idi. Yakınmalar, nefes darlığı (2 hasta), öksürük (1 hasta), balgam (1 hasta) şeklindeydi. Yakınmaları ortalama 5 ± 2.8 aydır vardı. Fizik muayenede 2 kişide ral duyuldu. PA akciğer grafisinde 1 kişide retiküler dansite artışı vardı. BT ve YÇBT bulgularına göre interlobüler septal kalınlaşma 2 kişide, bal peteği 1 kişide, buzlu cam 1 kişide, traksiyon bronşiektazisi 1 kişide, yaygın ince duvarlı kistler 1 kişide, mediastinal LAP 1 kişide saptandı.

Hastalardan birinin solunumsal yakınmalar ile polikliniğimize ilk başvurusunda YÇBT bulgularını açıklamak için yapılan açık akciğer biyopsisi histopatolojik olarak NSİP ile uyumlu bulgular vermişti. Başlangıçta idyopatik NSİP olarak izlenen ve steroid başlanan bu hastanın takiplerinde, 2 yıl sonra SLE tanısı

alması üzerine KDH ile ilişkili İAH olarak değerlendirildi ve sitotoksik tedavi başlandı. Hasta 6 yıldır takipli ve akciğer bulgularında belirgin gerileme sağlanmıştır.

SLE nedeniyle 3 yıldır takip edilen diğer bir hastanın radyolojik bulguları fibrotik NSIP ile uyumluydu ancak kontrole gelmediği için takipleri yapılamamıştı.

Dört yıldır SLE nedeniyle takip edilen son hastamızın da YÇBT'sinde en büyüğünün çapının 36 mm olduğu çok sayıda ince duvarlı kistler vardı ve LİP ile uyumlu olduğu belirtilmişti (Resim 4). Ayrıca bu hasta Sjögren sendromu nedeniyle de takipliydi. Hastamızın BAL incelemesinde de lenfositik alveolit saptanmıştı (%10 lenfosit).



Resim 4. LİP'e bağlı multiple ince duvarlı kistler

PM ve Anti Jo-1 Sendromu (İdyopatik İnflamatuvar Miyopatiler)

Öksürük, nefes darlığı nedeniyle göğüs hastalıkları polikliniğimize başvuran 58 yaşındaki kadın hastanın Toraks BT'sinde sol akciğerde daha belirgin olan subplevral interstisyel kalınlaşmalar izlenmesi üzerine hastaya BAL ve transbronşiyal uç biyopsi uygulanmış ve organize pnömoni ile uyumlu saptanmıştı. Romatoloji tarafından da incelenen hastada polimiyozit saptanarak tedavisi başlanmış. Hastamız halen 1 yıldır takip edilmekte ve akciğer bulgularında belirgin düzelme izlenmektedir.

Bize başvurusundan yaklaşık 2 ay boyunca pnömoni ön tanısı ile başka sağlık kuruluşlarınca aralıklı olarak antibiyoterapi verilen 45 yaşındaki kadın hastanın solunum sistemi muayenesinde her iki akciğerde yaygın velcro raller duyulmuş ve YÇBT’de yaygın interstisyel ve peribronşiyoler kalınlaşmalar izlenen hastada %74 oranında BAL lenfositozu saptanmıştı. Serum ANA düzeyi 1/100 titrede pozitif saptanması üzerine Romatoloji bölümü tarafından incelenmiş ve anti Jo-1 sendromu ile uyumlu olduğu düşünülerek steroid ve azatioprin başlanılmıştı. Hastamız 1 yıldır takip edilmektedir ve hem klinik hem de radyolojik olarak belirgin iyileşme gözlenmektedir.

DİĞER DPAH OLAN HASTALARDA BULGULAR

Hipersensitivite Pnömonisi

Hipersensitivite pnömonisi olarak değerlendirilen ve yaş ortalamaları 53.5 ± 6.1 olan 5’i kadın, 1’i erkek toplam 6 hasta vardı. Hastaların 3’üne klinik ve radyolojik bulgularına dayanılarak, 3’üne ise histopatolojik olarak HP tanısı kondu. Bunlardan 2’sine açık akciğer biyopsisi ile, birine ise TBB ile tanı konmuştu. Hastaların 3’ü kuşçu akciğeri, 3’ü çiftçi akciğeri olarak değerlendirildi. Hastaların tamamında BAL lenfositozu vardı. Hastaların tamamında orta derecede düşük DLco değeri vardı. Radyolojik olarak 2 hastada OİP paterni, 1’inde NSIP paterni, 3’ünde de milimetrik çok sayıda sentrilobüler nodüller izlendi. Hastalardan 2’si akut, 1’i subakut, 3’ü kronik irreversible formdaydı. Hastaların tamamına oral kortikosteroid başlanılmıştı, düzenli takibe sadece hastaların 2’si gelmiş ve kronik formda olan bu hastaların takiplerde stabil seyrettiği gözlenmiş ve halen takipleri yapılmaktadır.

Amiodaron’a Bağlı Pulmoner Toksikite

İki hastada amiodaronun günlük 200 mg dozda kullanımına bağlı olarak pulmoner toksisite gelişmişti. İlk hasta 3 yıldır amiodaron kullanmaktaydı ve akciğer YÇBT’sinde gezici nitelikte olan ve geniş spektrumlu antibiyotiklere yanıt vermeyen konsolidasyonlar vardı. Amiodaron kullanımına bağlı BOOP olarak değerlendirildikten sonra amiodaron kesilip, oral metilprednizolon tedavisi 6 ay verilmesi ile klinik ve radyolojik olarak tam düzelme sağlandı.

Diğer hastamız ise 2 yıldır aynı dozda amiodaron kullanıyordu. Bu hastamızda arteryel kan gazı analizinde derin hipoksemi ve SFT de restriksiyon ve DLco değerinde ileri derecede düşüklük saptandı. Bu hastamız radyolojik bulguları da göz önüne alınarak amiodarona bağlı subakut başlangıçlı interstisyel pnömoni olarak değerlendirildi ve amiodaron kesilip oral metilprednizolon tedavisi 10 aya tamamlandıktan sonra klinik ve radyolojik düzelme sağlanınca tedavi kesildi.

Pulmoner Alveolar Mikrolitiazis

PAM tanısı konan 2 hasta vardı, bunlar kardeşiler. Altı yıl önce tanı koyarak takibine başladığımız 68 yaşındaki kadın hasta halen takibimizde olup sadece USOT kullanmakta, genel durumu iyi ve günlük aktivitesini yardımsız yapabilmektedir.

Bu hastamızın erkek kardeşi olan diğer hasta ise 2 yıl önce PAM olduğu saptanan ve tanıdan 1 yıl sonra eşlik eden KOAH'a bağlı solunum yetmezliği ile kaybettiğimiz 58 yaşındaki hasta idi.

Pulmoner Alveolar Proteinozis

PAP olarak değerlendirilen iki hasta vardı. İlk hasta 5 aydır var olan ve giderek artan nefes darlığı yakınması ile başvuran 42 yaşındaki kadın hastaydı. Aktif sigara içicisiydi, 20 paket/yıl. Dış merkezde çektirilen YÇBT'sinde PAP ile uyumlu kaldırım taşı manzarası görülmesi üzerine merkezimize yönlendirilmişti. Hastanın restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu vardı. Kan gazı analizi ise tip 1 solunum yetmezliği ile uyumluydu ve PaO2 değeri 44 mm Hg saptandı. Hastanın BAL sıvısı süt görünümündeydi ve histopatolojik incelemesinde PAS pozitif boyanan proteinöz materyal izlenmişti. Merkezimizde total akciğer lavajı ilk olarak 13.12.2007 tarihinde bu hastamız ile uygulanmaya başlandı. Genel anestezi altında çift lümenli entübasyon tüpü kullanılarak ilk olarak sol akciğer 14 lt serum fizyolojik ile yıkandı. Sonrasında anestezi yoğun bakım ünitesinde (AYBÜ) bir gün takip edilen hasta servise alındı. Hastaya aralıklı olarak sağ akciğerden 5, sol akciğerden 4 kez olmak üzere toplam 9 kez total terapötik akciğer lavajı (TTAL) uygulandı. En son TTAL Şubat 2009 yapılmış olup, o dönemden bu yana (33 aydır) hastalık remisyonudur. Evde halen USOT kullanma ihtiyacı olan hasta günlük aktivitelerini yapmakta sorun yaşamamaktadır.

Diğer hastamız ise 33 yaşında, 15 paket/yıl aktif sigara içme öyküsü olan erkek hastaydı. Bize başvurusundan 2 yıl önce dış merkezde PAP tanısı BAL ile doğrulanan hastanın son zamanlarda düz yolda kısa mesafelerde dahi dispnesi başlayınca tarafımıza TTAL amacıyla yönlendirilmişti. Bu hastamıza aralıklı olarak toplam 4 kez TTAL uygulandı. En son 6 ay önce uygulanmış olup o dönemden beri nefes darlığında artış olmamıştır.

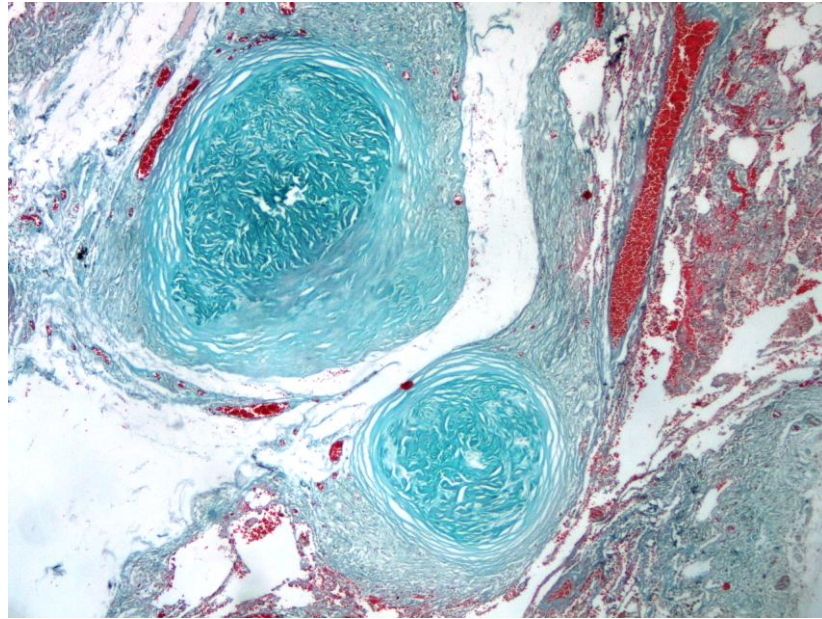
İnorganik Tozlara Bağlı Akciğer Hastalıkları

İnorganik toz maruziyetine bağlı akciğer hasarı saptanan 4 hastamız vardı. Bunlardan 2'si diş teknisyeni, 1'i kaynakçı ve 1'i de camcıda vitray kumlamacı olarak çalışmıştı. Yaş ortalamaları 31.5 ± 7.6 idi ve ortalama 6.3 ± 4.9 yıldır ilgili iş kollarında çalışmışlardı.

Diş teknisyeni olan 2 hastanın da belirgin solunumsal yakınmaları yok iken 6 aylık aralarla sağlık müdürlüğünce yapılan sağlık taramaları sırasında restriktif nitelikte solunum fonksiyon bozukluğu saptanması üzerine hastanemize sevk edilmişlerdi. Her iki hastanın YÇBT'sinde hiler ve mediastinal lenfadenopatiler ve bilateral üst ve orta zonlarda daha belirgin olan ince retikülonodüler dansiteler saptanmış. Hastalara mesleklerini değiştirmeleri söylenmiş ancak sonrasında kontrole gelmedikleri için takipleri yapılamamıştır.

Üç yıl önce demir kaynak işine başlamasıyla progresif nefes darlığı yakınması olan 38 yaşındaki hastamızın akciğer grafisi yeniden incelendiğinde amfizem ile uyumlu hiperinflatör akciğer alanları ve alt zonlarda radyolusensinin çok artmış olduğu, üst ve orta zonlarda ise retikülonodüler dansitelerin daha belirgin olduğu gözlemlendi. Aktif sigara içicisi (60 paket/yıl) olan BAL sıvısında makrofajların içinde prusya mavisi ile reaksiyona giren demir pigmenti görüldü. Hasta tarafımızca onaylanan 'Kaynakçı pnömokonyozu' tanısı nedeniyle malulen emekli olmuştur. Tarafımızca 6 yıl boyunca takip edilmiş ve solunum fonksiyonlarında, genel durumunda giderek bozulma izlenmiştir. Son 1 yıldır da başka bir sağlık kuruluşunda takiplere devam ettiği, performans durumunun giderek bozulduğu öğrenildi.

Camcıda vitray kumlama işinde 4 yıl çalışma öyküsü olan 27 yaşındaki hastamız da, 20 gündür artmış olan gece öksürüğü, çabuk yorulma yakınması ile başvurmuştu. Kumlama işine başladığında 15 yaşında olduğu öğrenilen hasta son 8 yıldır farklı bir işte çalışıyordu (kalem fabrikası). Akciğer grafisinde yaygın nodüler görünümü ve toraks BT'sinde üst loblarda progresif masif fibrozis, yaygın sentrilobüler ve subplevral nodüller görüldü. TBB ile alınan materyalin histopatolojik incelemesinde bir adet kollojenize nodüler lezyon izlenmiş ve basit nodüler silikozisi destekleyen bir bulgu olduğu belirtilmişti. Hastaya açık akciğer biyopsisi uygulanmış ve silikozisle uyumlu olarak Masson- Trikrom ile boyanan irili ufaklı kollajenize nodüller görülmüş (Resim 5). İlk başvurusundan sonraki 3 yıl boyunca subakut akselere silikozis tanısı ile düzenli olarak takip edilmiş olan hastanın son 1 yıldır kontrole gelmediği görüldü.



Resim 5. Silikozis tanısı konan hastamızdaki histopatolojik görünüm

Pulmoner Vaskülitler

Pulmoner vaskülitlere bağlı akciğer hastalığı olan 2 hasta vardı. Eforla dispne, hemoptizi yakınması ile başvuran 49 yaşındaki kadın hastanın toraks BT'sinde yaygın buzlu cam alanları saptanmış ve alveoler hemoraji düşünülerek pulse steroid başlanmış. İki hafta sonra hastanın genel durumunda bozulma olması

nedeniyle pulmorenal sendrom nedeniyle anestezi yoğun bakım ünitesinde (AYBÜ) entübe edilerek takip edilmiş. Bu dönemde çektirilen toraks BT'sinde yeni oluşan çok sayıda kavitasyon gösteren nodüller izlenmiş, Wegener granülomatozis veya enfeksiyon ile uyumlu olabileceği belirtilmiş. Hastanın tanısının, immünoloji panelinde p-ANCA pozitifliği saptanınca, mikroskopik polianjitisi daha çok desteklediği düşünülmüş. Hastaya 6 kez plazmaferez uygulanmış, pulse steroid, siklofosfamid ve akciğerlerdeki bulgulara yönelik geniş spektrumlu antimikrobiyaller de başlanmış. Hastanın takiplerinde genel durumu düzelmiş ve takip radyolojisinde 6 ay sonra kaviter nodüller ve buzlu cam alanları tamamen kaybolmuş. Hastamız Romatoloji bölümü tarafından 4 yıldır takipte olup ayda bir siklofosfamid ve günde 4 mg dozda metilprednizolon ile hastalığının kontrol altında tutulduğu görüldü.

Epistaksis, hemoptizi, karın ağrısı ile polikliniğimize başvuran 37 yaşındaki erkek hastanın ise toraks BT'sinde hava-sıvı seviyesi veren kaviter nodüller gözlenmişti. Uygulanan TBB histopatolojisi nonspesifik granümatöz enfeksiyonu desteklemesi ve c-ANCA pozitifliği saptanması üzerine Wegener granümatozisi tanısı konmuş. Pulse steroid ve siklofosfamid başlanan hastanın tedavisinin 6. ayında pulse steroid kesilmiş ve aylık siklofosfamid ile tedaviye devam edilmişti. Hastanın 7 ay sonra yakınmalarının tekrar başlaması üzerine çektirilen toraks BT'de kaviter nodüllerin sayı ve boyutunda artış gözlenmesi üzerine siklofosfamid kesilip yerine ritüksimab başlanmış. Son 10 aydır hastamız ritüksimab verilerek takip edilmektedir. Ancak son 10 ay içerisinde çektirilmiş hastaya ait toraks BT olmadığı için radyolojik yanıt değerlendirilemedi ancak hastanın kliniğinde belirgin iyileşmenin kaydedildiği görüldü.

Radyasyon Tedavisine Bağlı Pulmoner Fibrozis

Radyasyon fibrozisi olarak değerlendirilen 62 yaşındaki kadın hasta, 5 yıl önce meme kanseri nedeniyle sağ mastektomi operasyonu geçirmiş. Sonrasında radyoterapi uygulanan hastanın YÇBT'sinde sağ akciğer üst lobda daha belirgin interlobüler septal kalınlaşma, traksiyon bronşiektazileri saptanmış. Hastaya oral yoldan steroid tedavisi başlanmış. Hastanın tedavi başlama tarihinden sonra bir süre izlemi yapılan hastanın tedaviden 3 yıl sonra öldüğü öğrenildi.

Histiyositoz X

Histiyositozis X olarak değerlendirilen hastamız ise 24 yaşındaydı ve kadındı. Aktif sigara içicisiydi (10 paket/yıl). Öksürük, nefes darlığı ve hırıltı yakınması vardı. Akciğer grafisinde bilateral kostofrenik sinüslerin korunduğu, üst ve orta zonlarda belirgin olan retikülonodüler dansiteler izlendi. YÇBT'sinde üst loblarda daha belirgin kistik oluşumlar histiyositozis X lehine değerlendirildi. TBB histopatolojik incelemesinde histiosit ve lenfositlerden oluşan kronik yangı görüldü, BAL'da %96 makrofaj ve %4 nötrofil vardı. Hasta kontrole gelmediği için takibi yapılamadı.

Lenfanjiyoleyomiyomatoz

Lenfanjiyoleyomiyomatoz tanısı konan hastamız ise 21 yaşında ve kadındı. Eforla dispne ve halsizlik nedeniyle bize başvurmuş. Bundan 1 ay önce dış merkezde sağ akciğere pnömotoraks nedeniyle tüp torakostomi uygulanmış. Hava kaçağı sürünce 8. günde torakotomi ve bül eksizyonu yapılmış ancak patolojik inceleme yapılmamış. Bilateral akciğerde multiple ince duvarlı kistler görülmüş ve radyolojik olarak LAM tanısı konmuş. Kadın hastalıkları ve doğum bölümünce de takipli olan hastaya GnRH analogu verilmiş. Hasta tarafımızca 5 yıldır takip edilmektedir ve solunumsal sorun yaşamamaktadır.

TARTIŞMA

İnterstisyel akciğer hastalıkları akciğer parankim hastalıklarının büyük ve heterojen bir grubunu oluşturmaktadır. Yaklaşık olarak 200'den fazla hastalıktan oluşmaktadır ve çoğunun etyolojisi bilinmemektedir (2,3,61). Bu hastalıkların çoğu ortak klinik, radyolojik ve fizyolojik özelliklere sahiptir. İAH Göğüs Hastalıkları Uzmanları ve bu konuyla ilgilenen diğer doktorların gittikçe artan oranlarda karşılaştıkları önemli bir tanısal sorundur. Sanayileşmeyle birlikte artan oranlarda çevresel ve endüstriyel zararlı ajanlarla karşılaşma ve çok değişik ilaçların kullanılmaya başlanması bu hastalıklarla karşılaşma oranımızı artırmıştır. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin devreye girmesi akciğerlerin daha iyi görüntülenmesi ve hastalık paternlerinin anlaşılmasına yardımcı olmuştur. Bugün artık YÇBT interstisyel akciğer hastalıkları değerlendirmesinde rutin incelemeler arasına girmiştir. Ayrıca video yardımcı torakoskopi tekniğindeki gelişmeler daha fazla hastanın cerrahi biyopsiye gitmesine yardımcı olmuştur. Bu hastalıkların tanısını koymada radyolojik ve patolojik gelişmelere rağmen klinik değerlendirme son derece önemlidir ve kesin tanıyı koymada klinik değerlendirmenin önemi en son yayınlanan ATS/ERS konsensusunda önemle vurgulanmıştır.

Tanı için çeşitli stratejiler geliştirilmiş olmasına rağmen, en gelişmiş merkezlerde bile her zaman tanı koymak olası değildir. Tanı için öykü, klinik ve radyolojik yöntemlerin yanı sıra invaziv girişimlere de gerek duyulmakta, çoğu zaman tüm bunların bir arada yorumlanması ile sonuca gidilebilmektedir.

Kliniğimizde Ocak 2005 ve Aralık 2010 tarihleri arasında interstisyel akciğer hastalığı tanısı alan 145 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalarımızın çoğunluğunu idyopatik interstisyel pnömoniler (%43.1; İPF %23.4) ve sarkoidoz (%24.1) oluşturmaktadır. Bunları yüzde oranlarına göre sırasıyla kollajen doku hastalıkları, hipersensitivite pnömonisi, inorganik tozlara bağlı akciğer hastalıkları, pulmoner alveoler mikrolitiasis, pulmoner alveoler proteinozis, Wegener Granulomatozis, amiodarona bağlı pulmoner toksisite, radyasyon fibrozisi, hisiyositozis X ve lenfanjiyoleiyomyomatozis izlemektedir.

İPF ve sarkoidoz en sık görülen kronik diffüz parankimal akciğer hastalıklarıdır (2,7). Çalışmamız İİP'ler içinde İPF'yi ayrı olarak alan ülkemizden yapılan çalışmalarla karşılaştırılınca verilerimiz benzer niteliktedir (6,7). Ülkemizden bildirilen çalışmalara baktığımızda; Şengül ve ark.(7) Samsun'da yaptıkları 92 vakalık çalışmada sarkoidoz %39.1, İPF %27.2, kollajen doku hastalığı %14.1 oranında bildirilmiştir. Ertürk ve ark. (62) Ankara'da yaptıkları 58 vakalık çalışmada ise sarkoidoz %34.48, İPF %25.86, kollajen doku hastalığı %6.9 oranında bildirilmiştir. Atıkcı ve ark. (6) yine Ankara'da yaptıkları 37 hastalık serisinde hastaların %29.7'sini İPF, %27.02'sini sarkoidoz, %10.8'ini kollajen doku hastalığı oluşturmaktadır.

Kaynaklarda Morell F ve ark. (63) İAH şüphesi ile tanı konan 500 hastadan oluşan çalışmalarında hastaların %39'u İİP, %19'u sarkoidoz, %17'si OİP, %15'i HP, %6'sı da İAH dışı bir hastalık olarak gruplanmaktadır. Belçika'da Thomeer ve ark. (64) yaptıkları bir çalışmada 315 hastanın %27.6'sını sarkoidoz, %20.3'ünü İPF, %17.8'ini kollajen doku hastalıkları, %15.9'unu hipersensitivite pnömonisi oluşturmuştur.

Hastalarımızın çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı (%53.7). Hastalarımızın tanı dağılımına bakıldığında literatürde de belirtildiği gibi kadınlarda daha fazla oranda görülen sarkoidoz ve kollajen doku hastalıklarının oranı fazlaydı.

Hastalarımızın yaş ortalaması 55.27 ± 13.59 olarak hesaplandı. Yaş dağılımına bakıldığında hastalarımızın 4. ve 6. dekatta iki kez zirve yaptığı görülmektedir. Bunun nedeni sarkoidozlu hastaların çoğunluğunun 4 dekatta, İPF'li hastaların çoğunun 6. dekatta görülmesidir. Bu bulgu literatürle uyumludur çünkü sarkoidoz daha çok gençlerde görülürken İPF daha ileri yaş hastalığıdır (34,65,66).

Sigara tüketimi gibi bazı çevresel unsurların da İAH gelişiminde rolü vardır. Sigara ile ilişkisi kanıtlanmış İAH'ları DİP, RB-İAH ve Histiositosis X'dir (24,25,67). Son çalışmalarda sigaranın İPF gelişimine olumsuz etkisi olduğu aydınlatılmış, sigara içmeyenler, eski içici ve kombine eski içiciler ile aktif içicilere göre daha iyi bir sağkalım göstermişlerdir (26,46,68). Ayrıca sigaranın RA

oluşumunda sorumlu bir çevresel faktör olduğu ve RA hastalarında tedaviye yanıtta olumsuz bir etkiye sahip olduğu da belirtilmiştir (26,68). Bizim hastalarımızın genel olarak %49.7'sinde sigara öyküsü vardı. İPF' li hastalarımızda bu oran % 64.7 iken, sarkoidozlu hastalarda bu oranın %37.1 olduğu görüldü. Ayrıca RB-İAH olan ve Histiyositozis X olan hastalarımız da aktif sigara içicisiydiler.

Diğer çevresel faktörlerden kuş ve fungal antijenlere maruziyetin Hipersensitivite pnömonisi gelişiminde rolü vardır. Ayırıcı tanı aşamasında iyi bir anamnez alınması HP tanısı için çok önemlidir. Özellikle HP'nin kronik formu, amiodaron pulmoner toksisitesinin (APT) difüz formu, KDH'nın OİP paterni, fibrotik NSİP ve ağır metal maruziyeti, radyolojik olarak İPF'yi taklit eder (38,40,41,69). Bizim çalışmamızda da iyi alınan anamnezin de yardımı ile hastaların çoğunluğuna invaziv işlemlere gerek kalmadan tanı konmuştur, bu tanılardan biri de ilaç anamnezini sorguladığımız APT hastalarıydı.

Nefes darlığı İAH'de en sık rastlanan semptom olup genellikle kronik ve progressif özelliktedir (12). Bizim hastalarımızda da en fazla gözlenen başvuru şikayeti nefes darlığıydı (%78.4).

İAH' de en sık saptanan fizik muayene bulguları bibaziler inspiratuar raller ve parmaklarda çomaklaşmadır (12). Bizim hastalarımızda da ince ral (%68.9) ve parmaklarda çomaklaşma (%22.7) en sık gözlenen fizik muayene bulgularıydı. Her iki bulgu da sıklıkla İPF'li olgularda saptanmış olup doku tanısı olmayan hastaların minör tanı kriterleri arasında ince raller yer alırken çomak parmak varlığı hastaların klinik değerlendirmesinde önemli görünmektedir.

Tanı yöntemlerine baktığımızda, 87 kişiye (%60) klinik ve radyolojik yöntemle, 24 kişiye (%16.5) mediastinal/skalen lenf nodu biyopsisiyle (sırasıyla %8.9, %7.5), 16 kişiye (%11) açık akciğer biyopsisiyle, 12 kişiye (%8.2) bronkoskopik yöntemler ile, 3 kişiye (%2) cilt biyopsisiyle, 1'er hastaya da (% 0.6) inguinal lenf nodu, karaciğer ve transtorasik trucut biyopsisi ile tanı konmuştu. Ülkemizden yayınlara baktığımızda; Şengül ve ark.(7) 92 vakalılık çalışmalarında 36

hastaya (% 39.13) klinik ve radyolojik yöntemle, 29 hastaya (%34.78) bronkoskopi ile, 10 hastaya (%10.87) mediastinoskopi ile 8 hastaya (%8.7) açık akciğer biyopsisiyle, 3 hastaya (%2.17) cilt biyopsisiyle, 1'er hastaya (%1.09) lenf nodu biyopsisi, böbrek biyopsisi ve plevral mayi incelemesiyle tanı elde ettiklerini belirtmişlerdir. Ertürk ve ark. (62) 58 vakalık çalışmasında ise vakaların %24.1'ine klinik ve radyolojik olarak, %18.9' una bronkoskopiyle, %15.5'ine skalen lenf bezi biyopsisiyle, %10.3'üne açık akciğer biyopsisiyle, %5.1' ine mediastinoskopiyle tanı konmuştur. Bir başka çalışmada Atıkcı ve ark. (6) 37 hastadan oluşan seride, hastaların % 29.7' sine klinik ve radyolojik olarak, %21.6'sına bronkoskopiyle, %18.9' una açık akciğer biyopsisiyle, %5.4'üne skalen lenf nodu biyopsisiyle ve %2.7'sine mediastinoskopiyle tanı konmuştur. Çalışmamızda klinik ve radyolojik olarak tanı koyma oranımızın diğer çalışmalara göre daha yüksek olması bizim çalışmamızda İAH alt gruplarının daha çok çeşitlilik göstermesi ve İPF ve KDH gibi tanıda klinik ve radyolojik bulguların yeterli olduğu hastalıkların oranının daha fazla olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Bilinen bir kollajen doku hastalığının varlığında klinik ve radyolojik bulgular da İAH ile uyumlu ise daha ileri invaziv tanısal tetkik uygulanmamıştır. Kaynaklar araştırıldığında son yıllarda yapılan bir çalışmada da, YÇBT'de tipik OİP özellikleri olan subplevral, bazal ağırlıklı septal kalınlaşmanın eşlik ettiği bal peteği, traksiyon bronşiektazileri ve buzlu cam atenuasyonu varlığı OİP patolojik paterni için yüksek spesifiteye sahip olduğu belirtilmiş (70). Literatürde OİP tanısını koymada YÇBT'nin cerrahi akciğer biyopsisi ihtiyacını önleyebilmedeki etkinliğini araştırmak için yapılan çok sayıda çalışma vardır (11,65,71). Ayrıca diğer hastalarımızdan, NSİP'li hastaların %88.8'i, KOP'luların %40'ı, HP'lilerin %57.1'i, inorganik toz maruziyeti olanların %50'si, APT, PAM, Radyasyon fibrozisi, LAM, Histiyositozis X ve pulmoner vaskülit olanların tamamına klinik ve radyolojik bulgularına dayanılarak tanı konulmuştu. Bütün bu veriler yanında, özelleşmiş bir İAH birimimizin varlığı ve radyoloji ve romatoloji birimleriyle multidisipliner yaklaşımın sağlanabilmiş olmasının tanı koyma sürecini olumlu etkilediği düşünülmektedir.

İnvaziv tanı yöntemleri ve elde edilen tanıları incelediğimizde en çok uygulanan yöntemin mediastinal ile skalen lenf bezi biyopsisi olduğu ve elde edilen

tanının da sarkoidoz olduğu görüldü. Mediastinoskopi yapılan sadece bir hastada reaktif lenf bezi ile uyumlu histopatoloji görülmüştü, bu hasta tanı sonrası yalnızca 1 ay hayatta kalabilen radyolojik tanısı İPF ile uyumlu olan hastamızdı. Hızla akut alevlenme tablosuna giren hastamızda son dönemde yaygın buzlu cam alanları eklenmiş olup solunum yetmezliği ile kaybedilmişti. Mediasten ile skalen lenf bezi biyopsisi ile tanı konan sarkoidoz hastalarının çoğunluğunu (%62.5) Evre I hastalar oluşturuyordu. Literatürde Evre 1 sarkoidoz hastalarında doku tanısının gerekli olup olmadığı yönünde farklı görüşler vardır. Reich ve ark. (72) alışmalarında uygun klinik bulgular varlığında ve akciğer grafisinde bilateral hiler lenfadenopati saptanan asemptomatik hastalarda doku tanısının gerekmeyeceğini belirtmişlerdir. Ancak böyle olgularda toraks BT'de ektirildiğinde mediastende saptanan patolojik boyutlardaki lenf bezlerinin diğer olası nedenlere, lenfoma, tüberküloz gibi, de bağlı olabileceğinden doku tanısının gerektiğini belirten yayınlar da vardır (27,72). Bu noktada mediastinal lenf nodlarından endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonunun tanı koymada kolaylık sağladığı ve mediastinoskopi gibi maliyeti daha fazla olan invaziv yöntemlerin ihtiyacını ortadan kaldırdığı yönünde yapılan çalışmalar da vardır (27,73,74). Biz de sarkoidoz tanısı koyma aşamasında ayırıcı tanıda düşünülecek diğer olası nedenlerin öncelikle dışlanması gerektiği kanısındayız. Mediastinal veya skalen lenf bezi biyopsisi ile tanı koyma oranımızın yüksek olması, serimizde Evre 1 sarkoidoz hastalarının çoğunlukta olmasına ve merkezimizde EBUS olanağının bulunmamasına bağlı olabilir.

İkinci sıklıkta uygulanan invaziv tanı yöntemi de cerrahi akciğer biyopsisiydi. Kaynaklarda İAH hastalıklarının tanısında cerrahi akciğer biyopsisinin (CAB) başarı oranının %34-100 arasında değiştiği ve bu oran ATS/ERS'nin 2002 İİP sınıflamasından sonra %90'nın üzerine çıktığı belirtilmiş (75). CAB ile Zhang D ve Liu Yin'nin çalışmasında (75) olguların %88'inde spesifik tanı elde edilmiş, %9.1'inde sınıflandırılmayan İİP, %2.9'una ise spesifik tanı alınamamıştır. Ooi ve ark. ları (76) 70 İAH olan hastanın CAB ile yeterli histopatolojik materyal elde edilmesine rağmen, %18.6'sında sınıflandırılmayan bir difüz akciğer hastalığı sonucu alındığını göstermişlerdir. Bu sonuçlar CAB ile elde edilen yeterli materyale

rağmen İAH olan tüm hastalarda histopatolojik olarak kesin tanı elde edilemeyeceğini gösterir. Öte yandan, aynı çalışmada TBAB, BAL gibi minimal invaziv teknikler ile tanı konabilen hastalıkların (malignite ve enfeksiyon gibi) oranı da %33.3 olarak belirtilmiştir. Bizim serimizde CAB ile elde edilen tanıların çoğunluğunu (%37.5) İPF oluşturuyordu. Bu hastaların birçoğunun da DPAH ile ilgili deneyim birikimimizin başlangıç dönemine denk geldiği görülmektedir. Multidisipliner yaklaşım gerektiren bu tanının doğruluğu, ilgili her bir disiplinin deneyiminin artmasına bağlıdır. Raghu G ve ark. (77) İPF ve diğer İAH tanısında klinik tanının etkinliğinin araştırdıkları 59 hastalık bir çalışma grubunda, yeni tanı İPF'nin sırasıyla klinik değerlendirme ve HRCT özelliklerine göre spesifitesinin çok yüksek (%97, %90), ancak sensitivitesinin düşük (%62, %78.5) olduğunu belirtmişlerdir. İPF'ye göre klinik tanının sensitivitesi ve spesifitesinin görece düşük olduğu İPF dışı İAH'lerde cerrahi biyopsinin gerekli olduğu da vurgulanmıştır. Nitekim bizim çalışmamızda CAB ile tanı konan hastaların %62.5 İPF dışı İAH larından oluşuyordu. Bunlardan birinden de silikozis tanısı elde edilmişti. Silikozis tanısının, çoğu olguda mesleki olarak yüksek konsantrasyonda silika içeren toz maruziyeti öyküsü ve akciğer grafilerinde nodüler veya retikülonodüler paternin görülmesi ile konular (12). Bizim olgumuzda transbronşial biyopsinin de destekleyici olmasına karşın, silikozis tanısı koymak için invaziv yöntemlerin tercih edilmesi, patolojik değerlendirmeyi yapan ekibin diğer olası nedenlerin tam olarak dışlanamadığı yorumunu yapması nedeniyledi.

Üçüncü sıklıkta kullanılan invaziv yöntem ise fiberoptik bronkoskopi eşliğinde uygulanan işlemlerdi. TBAB ile elde edilen tanıların çoğunu sarkoidoz ve KOP oluşturuyordu. TBAB'nin İPF ve diğer İIP tanısında spesifik bir tanı verememesine rağmen olası KOP'i dışlayarak, İAH olanların %29-79 unda spesifik bir tanı verebileceği belirtilmiştir (63). İAH tanısının ilk aşamasında BAL, transtorasik iğne biyopsisi ve TBAB hala kullanılacak testler olmalıdır. Bizim serimizde de FOB eşliğinde yapılan minimal invaziv işlemler hastaların %47.5'ine ilk aşamada uygulanmasına karşın yalnızca 12 hastada (%17.3) spesifik bir tanı elde edilebildi.

Tanı konan 127 hastaya medikal tedavi başlanırken, 18 hastaya tedavi başlanmadı. Tedavide immünsupresif ilaçlar ve İPF olgularında ek olarak N-asetil sistein kullanıldı. Tedavi başlanmayan hastalarımızın tanı dağılımı, sarkoidoz (10), inorganik toz maruziyeti olan hastalar (4), Histiyositozis X, LAM, PAP olgularıydı. PAP için hastalara terapotik lavaj yapılmıştı. İlk olgumuzun tedavisi için ülkemizde total akciğer lavajının yapılabileceği merkez arayışı sırasında yalnızca bir birimde gerçekleştirilebildiği öğrenilmiş ve hastanın sevk edilmeyi kabul etmemesi üzerine işlem protokolü oluşturulup tedavi başarı ile gerçekleştirilmiştir. Daha sonra bir başka hasta da total akciğer lavajı tedavisi için sevk edilmesi üzerine değerlendirilmiştir.

Hastalıkların seyrine bakıldığında çoğunluğu (%42.7) iyi bir seyir göstermişti. Bu grubu da en çok sarkoidoz, KDH ve NSİP oluşturuyordu. Bu bulgu literatürle uyumluydu (78).

En sık görülen hastalık grubunun İdyopatik interstisyel pnömoniler (İİP) olduğu görüldü. İİP'ler OİP, NSİP, DIP, RB-İAH, COP, AİP, LİP'yi içerir (13). Bizim serimizde OİP (klinikte İPF), idyopatik NSİP, KOP, RB-İAH olan hastalar bulunmaktadır. Bu antitelerin her birinin tipik radyolojik ve histolojik paterni vardır. Görülme sıklığına göre ilk sırada OİP, ikinci sırada NSİP, üçüncü sırada KOP, sonra DİP/RB-İAH, daha az sıklıkta da AİH ve çok nadiren de LİP görülür (14). Bizim serimizdeki İİP'li hasta dağılımı kaynaklar ile uyumludur. NSİP'nin prognozunun OİP'den daha iyi olması önemli bir klinik özelliktir. Histopatolojik olarak fibrozisin ağırlıklı olduğu fibrotik NSİP, inflamasyonun daha fazla olduğu sellüler NSİP'ye göre daha kötü seyrlidir (69). NSİP'de klasik radyolojik bulgular, bazal ağırlıklı buzlu cam opasitesi ve/veya sıklıkla traksiyon bronşiektazisi ile birlikte olan retiküler paternidir. Johkon ve ark. (79) BT ile tanının doğruluğunu araştırdıkları bir çalışmada pozitif prediktif değeri, NSİP için %9 olarak saptamışlar. Bizim serimizde de idyopatik NSİP olarak değerlendirip tedavi verdiğimiz hastaların yalnızca 1'ine açık akciğer biyopsisi ile tanı konmuştur. Diğer hastalara ise bronkoskopik girişimler yapılmış olup, enfeksiyon, malignite veya bu klinik tabloya neden olabilecek bir neden bulunmadığı gösterilerek ve radyolojik görüntülere dayandırılarak tanı

konmuştur. Başlanan steroid tedavisine hastaların tamamında alınan iyi yanıt da tanıyı doğrulamıştır. Diğer sık görülen İİP hasta grubumuzu KOP'lu hastalar oluşturmaktaydı. KOP radyolojik olarak unilateral veya bilateral konsolidasyon alanları ile karakterizedir ve KOP'lu hastaların BT'sinde konsolidasyon görülme oranı %90 olarak belirtilmiştir (17). BT'nin KOP tanısını koymadaki pozitif prediktif değeri %79 olarak saptanmıştır. KOP için tipik klinik ve radyolojik özellikleri olan hastalarda eğer FOB ile enfeksiyon veya neoplazm dışlanabilirse akciğer biyopsisi gerekmemektedir (77). Bizim olgularımızda da KOP tanısı daha çok klinik ve radyolojik bulgulara göre konmuştur ve steroid tedavi ile alınan iyi yanıt ile tanı desteklenmiştir.

İİP'li en sık saptadığımız hasta grubumuz olan İİP'li hastalarımızın cinsiyete göre dağılımına baktığımızda hastaların 27'si (%79.4) erkek, 7'si (%20.6) kadındı ve Erkek / Kadın oranı 3,8 olarak hesaplandı. Konuyla ilgili olarak yerli ve uluslar arası literatürlere baktığımızda erkeklerde biraz daha sık olduğu görülmektedir (13,80). İİP daha çok 50 yaş üstünde görülen bir hastalıktır ve ileri yaşın İİP için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (65,66). Bizim hastalarımızın yaş ortalaması 64 olarak hesaplandı ve kaynaklar ile uyumlu olduğu görüldü.

İİP'li hastaların %70'inden fazlası eski veya aktif sigara içicisidir (80, 81). Hastalarımızın 22'sinde (%64.7) sigara kullanma öyküsü varken 12 hasta (%35.2) hiç sigara içmemiştir. Şengül ve ark. (7) çalışmasında İİP'li hastaların %52'sinde sigara kullanma öyküsü, Arbak ve ark. (82) çalışmasında ise hastaların %58.3'ünde sigara kullanma öyküsü saptanmıştır.

İİP'nin etyolojisi bilinmemektedir. Bununla birlikte birkaç olası ajanın rolü olduğunu destekleyen kanıtlar yoğunlaşmaktadır. Nail PK ve ark. (66) virüslerin ve yaşlanmış akciğerlerde virüslerin indüklediği fibrozisin İİP etyopatogenezinde rolü olduğunu belirtilmişler. Garcia-Sancho ve ark. (80) çalışmalarında hastalığın genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu olduğunu belirtmişler ve sigara, metal tozu maruziyetinin, GÖR ve Tip 2 diyabet gibi komorbiditelerin İİP oluşum riskini artırabileceği saptanmıştır. Garcia-Sancho ve ark. tarafınca yapılan başka bir

çalışmada da aktif sigara içiciliği, eski veya şimdiki toz, duman, gaz veya kimyasallara maruziyeti İPF ile ilişkili olduğunu saptadıkları çalışmada pulmoner fibroz gelişiminde en güçlü risk faktörünün aile öyküsünün olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca yine bu çalışmada Tip 2 diyabetin İPF ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuş (81). Bizim hastalarımızın 24'ü (% 70.5) toksik inhalasyonla ilişkili meslek sahibiydiler. Bu nedenle toksik inhalasyona maruz kalanların İPF gelişmesi için önemli bir risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz. Ancak konu literatürde tam netlik kazanmadıkça bu hastaların idyopatik grupta değerlendirilmesi daha uygundur. Ek hastalıklarına baktığımızda en sık DM eşlik ediyordu. Aile öyküsü sorgulandığında bir hastamızın annesinde ve bir hastamızın da ikiz kardeşinde İPF olduğu öğrenilmişti.

İPF'li hastalarda başvuru sırasında en fazla nefes darlığı ve öksürük gözlenir (12). Bizim hastalarımızda da başvurdukları sırada sık rastlanan semptomların nefes darlığı (% 85.2) ve öksürük (% 82.4) olduğu görüldü. Semptomların başlangıcı ile bölümümüze ilk başvuru arasındaki süre ortalama 13.5 ± 12.7 aydı. Kaynaklara baktığımızda bu süre 15-20 ay civarında değişmektedir (2,12,82). Solunumsal yakınma ile ilk başvuru yapılan kurumlarda ayırıcı tanı içinde DPAH'ın yer alması ve ileri tetkik için hızla gönderilmeleri bu sonucu doğurmuş olabilir. Dispne ve inatçı öksürük gibi yaşam kalitesini olumsuz etkileyen yakınmalarla hastaların birinci ve ikinci basamak sağlık kuruluşlarına erişiminin kolaylığı ve ayırıcı tanı listesinde DPAH'ın yer alması sözkonusudur.

Fizik muayenede ise en sık bilateral inspiryum sonu ince raller ve çomak parmak saptanır. Hastaların %80'inden fazlasında ince raller rapor edilirken çomak parmak %50 oranında bildirilmektedir (12). Vakalarımızın tamamında ince raller mevcuttu ve 16 hastada (%47.1) parmaklarda çomaklaşma tespit edildi.

İPF'li hastaların %95'inde akciğer grafisi anormaldir. En sık görülen anormallikler daha çok alt zonlarda yer alan periferik retiküler opasiteler, bal peteği görünümü ve alt loblarda volüm kaybıdır (2,12). Hastalarımızın tamamında akciğer grafisi anormaldir ve hepsinde bilateral retiküler görünüm mevcuttu.

HRCT, İPF’de görülen OİP paterninin tipik bulguları olan bal peteği ve traksiyon bronşiektazisinin eşlik ettiği bazal ve periferik yerleşimin ağırlıklı olduğu retikülasyonların varlığını göstermede en uygun yöntemdir. YÇBT’nin OİP tanısı koymadaki pozitif prediktif değeri %70-100 arasında olduğu ve doğru tanı koymadaki pozitif prediktif değerinin ise %95-100 arasında olduğu belirtilmiştir. Ancak OİP paterninin KDH’nin akciğer tutulumunda, kronik HP’nde ve asbestoziste de görülebileceği unutulmamalıdır. Kronik HP’ni İPF den ayıran bulgular, üst veya orta zon ağırlıklı tutulum olması, mikronodüllerin varlığı, bal peteğinin yokluğu ve mozaik patern/hava hapsinin varlığıdır (17,83,84). Benzer bir başka çalışmada da OİP tanısında YÇBT’de en az bir lobda bal peteğinin varlığının pozitif prediktif değeri %92 olarak bulunmuştur (69). OİP’de YÇBT’nin tanısallık değerinin yanında prognostik değeri de vardır. Bibaziller bal peteği varlığı daha kötü bir survi habercisi olarak olarak saptanmıştır (80). Çalışmamızdaki İPF’li hastalarımızın HRCT bulgularının dağılımına bakıldığında tamamında bazal-subplevral dağılımın ağırlıklı olduğu interlobüler septal kalınlaşma, %73.5’inde balpeteği, %32’sinde buzlu cam, %55’inde bronşiektazi/bronşiolektazi saptandı. İPF tanısı 28 hastada klinik ve radyolojik bulgular yardımı ile, 6 hastada ise histopatolojik olarak OİP paterninin de görülmesi ile kondu. İPF’li hastalarda sınırda büyümüş mediastinal lenf nodları sık görülen ancak tanı koydurucu olmayan bir bulgudur (69). Bizim hastalarımızın da 20’sinde mediastinal lenf nodları gözlemlendi ve 13 kişide boyutları 1 cm’nin üzerindedir. Patolojik boyutta lenf nodlarının varlığında başta akciğer malignitesi olmak üzere diğer nedenlerin de dışlanması gerekmektedir. Bizim de İPF’li hastalarımızın birinde eş zamanlı olarak skuamöz hücreli akciğer kanseri görüldü. İPF’de akciğer kanseri sıklığı serilerde değişkenlik göstermekle birlikte %10-15 arasında olduğu ve daha çok alt loblarda oluştuğu belirtilmiştir (16,85,86,87).

İPF’li hastalarda serum laktat dehidrojenaz düzeyinin artması İPF için spesifik olmamakla birlikte hastalık aktivitesini yansıttığı ileri sürülmektedir (88,89). Laktat dehidrojenazın İPF’li hastalarımızda diğerlerine göre kıyaslandığında daha fazla hastada arttığı görüldü. Otuzdört hastanın 22’sinde LDH düzeyi ölçüldü ve 16 kişide yüksek bulundu. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte ölen hastalardaki düzeyi daha yüksekti.

İPF'de solunum fonksiyon bozuklukları erken dönemde görülmez iken, hastalık ilerledikçe restriktif patern ortaya çıkar. FEV₁ ve FVC değerleri azalırken FEV₁/FVC oranı normal veya yüksek bulunur. Dinlenme sırasındaki hipoksemi İPF'nin anlamlı biri bulgusudur (12). Hastalarımızın ortalama FEV₁ değeri (% beklenen değer) %70.2 ± 16.4, FVC değeri %64 ± 18, FEV₁/FVC oranı 91.5 ± 9.11, olarak hesaplandı. Solunum fonksiyon testi sonuçlarımız literatürle kıyaslanınca uyumlu bulundu (79,88,91). Kan gazı analizlerinde, 20 hastada hipoksemi (PO₂ < 80 mmHg) vardı.

DLco, statik pulmoner fonksiyon parametrelerinin en duyarlı olanıdır ve şiddetli bozulma veya azalma yüksek mortalite ile ilişkilidir (88,89). Hastalarımızın da %25'inde DLco değerinde ileri derecede azalma izlendi. Ayrıca ölen hastalarda FVC, FEV₁, DLco değerleri yaşayan hastalara göre daha düşüktü (p<0.05). bunlardan ölen 21 İPF hastasının %66.7'sinin DLco değerinde ileri derecede veya orta derecede düşüklük vardı.

İPF'li hastalarda serolojik anormallikler de rapor edilmiştir. Bizim hastaların 12'sinde serum ANA düzeyi ve/veya ANA profili bakıldı. Sonuçta 5 hastada (%) ANA pozitif ve bu hastaların ANA profili negatifti. Şengül ve ark.'nın çalışmasında İPF'li hastaların % 26.6'sında ANA pozitifliği varken tamamında anti DNA negatif saptanmış (7).

Açık akciğer biyopsisi İPF tanısında altın standart olmakla birlikte, hastaların onayının alınmasındaki güçlükler, tanı kansa bile tedavideki sınırlılıklar ve YÇBT'nin tipik radyolojik bulguların varlığında tanı koymadaki başarısı klinisyenin bu incelemenin yapılması konusundaki kararını engelleyebilmektedir. Bu nedenle tedaviye yanıt olasılığını değerlendirmek ve bilinen diğer DPAH nedenlerini dışlamak amacıyla bronkoskopik tanı yöntemleri daha sık kullanılmaktadır. Bu yöntemler özellikle BAL ve TBAB, başta sarkoidoz, malignite, infeksiyon, alveolar proteinozis ve eozinofilik pnömonide başka bir işleme gerek kalmadan tanı koydurucudur. Serimizde 16 hastaya FOB yapılmış ve bunların 15'inden BAL alınmıştır. Dokuz hastada nötrofilik alveolit, 6 hastada ise lenfositik alveolit saptanmıştır. İPF'de nötrofilik alveolitin daha kötü tedavi yanıtı ile ilişkisi

bilinmektedir (12,90). Transbronşiyal uç biyopsi ise 2 hastadan alınmıştı ve ikisi de tanısız değildi. TBB'nin İPF'de diğer olası nedenleri dışlamadaki yararının daha fazla olduğu belirtilmiştir (84). Açık akciğer biyopsisi 6 hastaya uygulandı ve hepsinde 'olağan interstisyel pnömoni' ile uyumlu patolojik sonuçlar elde edildi. Diğer 28 hastaya ise klinik ve radyolojik olarak tanı kondu. Kaynaklara baktığımızda İPF gibi diğer İİP'lerin tanısında ilk aşamada minimal invaziv tanı yöntemleri olarak adlandırılan, BAL, TBB gibi yöntemler kullanılması gerektiği belirtilmiş. Şengül ve ark. (7) çalışmalarında İPF'li 25 hastanın %20'sine açık akciğer biyopsisi, %12'sine TBAB ile tanı konmuştur. Ertürk ve ark. (62) çalışmasında 15 İPF hastasının %20'sine AAB ile %13'üne TBAB ile tanı konmuştur. Atıkcın ve ark.(6) çalışmasında 11 İPF hastasının %27'sine AAB, %45'ine TBAB ile tanı konulmuştur. Arbak ve ark.(82) 12 hastalık serisinde bir hastaya (%8.3) AAB, 5 hastaya (41.7) TBAB ile tanı konmuştur. OİP'nin zamansal heterojenite bulgusunu TBB örneklerinde göstermenin zorluğu nedeniyle İPF tanısının TBB ile konması şeklindeki veriler tartışmalı olabilmektedir. Sonuç olarak ülkemiz ve dünya kaynaklarında açık akciğer biyopsisinin uygulanması düşüktür. Bu açıdan bizim çalışmamız kaynaklar ile uyumludur. Kaynaklarda da klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri İPF için tipik olduğunda özellikle tedavi kararı biyopsi bulguları ile değişmeyecekse biyopsi önerilmemektedir (63,70,71,77).

Kortikosteroidler 1950'li yıllardan beri İPF tedavisinde ilk seçenek olmuştur. İPF'de yaşam kalitesini ya da yaşam süresini artıracak tedavi şekli yeterli klinik verilerle henüz gösterilememekle birlikte kortikosteroidler halen tedavinin başlangıç aşamasındaki yerini korumaktadır. Yapılan tedavinin etkinliğini araştıran çalışmalarda yüksek doz N-asetil sisteinin KS ve AZA ile kombine edildiği durumlarda daha iyi bir klinik seyir görüldüğü kaydedilmiştir (18,91,92). Bizim çalışmamızda hastaların tamamına medikal tedavi verildi. Altı hastanın (%17.6) klinik ve radyolojik olarak stabil seyrettiği (kısmi düzelme) görüldü. Tedavi başarısı açısından ülkemiz çalışmalarına baktığımızda tedaviyle kısmen düzelme oranlarını Şengül ve ark. (7) %15.7, Arbak ve ark. (82) %8.3, Atıkcın ve ark. (6) %37.5 olarak bildirmişlerdir. Yeni görüşbirliği rapourunda İPF için tedavi verilmesi önerilmemektedir (18).

İPF hastalarında prognoz sıklıkla kötü seyretmektedir. Geniş klinik serilerde ortalama 5 yıllık yaşam süresi yaklaşık %50 civarındadır. Hastalarımızın 21'i (%61.7) ölmüş, 10'u hayatta, 3 hasta ise takipten çıkmıştı. Ortalama sağ kalım süreleri 36 ay (%95, 26.4-45.5) olarak hesaplandı. Literatürde İPF'li hastalar için uzun sağkalım göstergeleri olarak, genç yaş (<50), kadın cinsiyet, semptomatik periyodun kısa olması, nispeten korunmuş akciğer fonksiyonları, YÇBT'de buzlu cam ve retiküler opasiteler, kortikosteroide 3-6 ay sonra iyi yanıt alınması veya stabil seyretmesi uzun sağkalım göstergeleri olarak belirtilmiştir (12). İAH'de ve İPF'de sağkalımı etkileyen faktörler ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Fonksiyonel değişkenlerin İAH'de sağkalım tahmininde kullanılıp kullanılmayacağını araştıran bir çalışmada 66 yaşından daha genç olmak, İPF dışı bir İAH tanısının olması, FVC'nin beklenen değer %63'ünden daha yüksek olması, BAL'da makrofaj oranının %63'den daha az olmasının daha uzun sağkalım göstergeleri olduğu saptanmıştır. Ayrıca 5 yıldan uzun sağkalım oranının en düşük olduğu grup İPF olarak bildirilmiştir (%35.4) (19). Bizim çalışmamızda sağkalım analizi yalnızca İPF'li gruba uygulanmakla beraber, İPF dışı İAH olan hastalarımız arasından ölenlerin oranı çok düşüktü. Bu nedenle bizim serimizde de İPF dışı İAH olanlarda daha uzun olabileceği düşünüldü ancak daha ileri analizlere, daha fazla hasta sayısına ve net takip sürelerine ihtiyaç vardır. 155 İPF hastasında çalışmaya dahil edildikten sonraki 4 yıldaki mortalite için risk faktörlerini değerlendirmeyi amaçlayan IFIGENIA çalışmasında; hastalar bazal ve 6-12 ay sonraki FVC, TLC, DLco ile takip edilmiştir. Bazal total akciğer kapasitesi değeri beklenen değer %62'sinden, bazal DLco ise beklenen değer %43'ünden yüksek olanlar cox regresyon analizinde sağkalımı etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. FVC'de veya DLco'da tedaviden sonraki değişimler sağkalım için bağımsız değişkenler olarak saptanmamıştır. Aynı çalışmada, dahil edilen İPF'li hastaların YÇBT skorları da değerlendirilmiştir. Yalnızca başlangıçtaki fibrozis skorunun sağkalım ile ilişkili olduğu, buzlu cam skoru, tedavi sonrası fibrozis skorundaki değişimin sağkalım ile ilişkisi saptanmamıştır (19,91). Flaherty ve ark.(89), 80 İPF'li ve 29 NSİP'li hastayı geriye dönük değerlendirmişlerdir. Çoklu cox regresyon modeli ile histopatolojik patern (NSİP/OİP), cinsiyet, sigara öyküsü, 6 aylık takip sonrası bazal FVC'de %10'dan daha fazla düşüş mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır.

DLco'daki değişim ise İPF mortalitesi ile ilişkili bağımsız bir faktör olarak bulunmamıştır. Ancak yine aynı çalışmada 1 yıl tedavi sonrası artmış veya değişmemiş DLco değeri olanların, bazal değere göre %20 veya daha fazla düşüşü olanlara göre daha iyi sağkalım gösterdiği de belirtilmiştir. Bizim serimizde İPF'li hastalarda sağkalımı etkileme olasılığına sahip faktörlerden, yaş, cinsiyet, bazal FVC, bazal DLco, 3-6 aylık tedavi sonrası takip FVC ve DLco değerleri üzerinde analizler yapılmıştır. Hasta sayımızın az olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmamıştır. Ancak yine de şunu belirtmek isteriz ki değişkenlerimiz arasından genç yaş (<50), kadın cinsiyet, akciğer grafisinde yaygın retiküler dansite değilde sadece alt zonlarda retiküler dansite varlığında ortalama sağkalım süresi daha uzundu. Bu verilerin kliniğimizde gelecekte daha büyük çaplı, daha fazla İPF'li hasta sayısını kapsayan sağkalımı değerlendirmeyi amaçlayan çalışmaların da önünü açacağını düşünmekteyiz.

Sarkoidozlu hastalarımız incelenecek olursa; %74.2'si kadın, %25.7' si erkekti. Kadın/Erkek (K/E) oranı 2.8/1 olarak hesaplandı. Konuyla ilgili ülkemiz yayınlarına baktığımızda Müsellim ve ark. (93) ülkemizdeki sarkoidoz hastalarının epidemiyolojik özelliklerini araştırdıkları çalışmalarında K/E oranını 2.08, Şengül ve ark. (7) Samsun'da yaptıkları çalışmada K/E oranını 2.6/1, Yalnız ve ark. (94) İzmir' de yaptıkları 77 hastalık seride 2.65/1, Gurkan ve ark.(95) Türkiye' de yayınlanan çalışmaları derlediği 1327 hastalık grupta ise K/E oranı 1.83/1 olarak bulunmuştur. Amerika'da yapılan bir çalışmada da bu oran 1.7/1 olarak saptanmıştır (30). Araştırmamızda sarkoidozun kadınlarda daha sık saptanması literatür verileri ile uyumlu görünmektedir.

Sarkoidozlu hastaların %80'inden fazlası 20-40 yaşları arasındadır (33,27). Çalışmamızda hastalarımızın yaş ortalaması 48.08 ± 10.61 olarak hesaplandı. Çoğunluğu 30-50 yaşları arasındaydı (%48.5), 40 yaş altında olanların oranı ise %22.8 idi. Görülme yaşının Türkiye'de yapılan ve hastalığın daha çok 30-50 yaşlarında görüldüğünü saptayan çalışmalarla uyumlu olduğu görüldü (7,93). Dünya verilerinin aksine bizde daha ileri yaşta görülmesinin nedenleri etnik ve coğrafi farklılıklar, semptomların önemsenmeyerek doktora geç başvurulması ve tanının

yeterince konulamaması olabilir. Cinsiyete göre değerlendirdiğimizde kadın hastaların yaş ortalaması erkeklere göre daha yüksek olarak bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Uluslararası yayınlarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (30,31).

Klinik belirtiler ırka, hastalığın süresine, tutulan organa, tutulumun yaygınlığına ve granümatöz olayın aktivitesine bağlıdır (30,31,33). Semptomlar sıklıkla solunum sistemine aittir. Hastalarımızda en sık görülen semptom öksürük (%65.7) olmakla birlikte, dispne (%57.1), halsizlik (%34.2), hırıltı (%31.4) ve eklem ağrıları (%17.1) da sık görülmektedir. Okumuş ve ark. (96) da çalışmalarında en sık ekstrapulmoner semptomun artralji (%20.6) olduğunu saptamışlardır.

Sarkoidozlu hastalarımızda en sık saptanan fizik muayane bulgusunun ince raller (%28.5) ve eritema nodozum (%14.2) olduğu görüldü. Eritema nodozumun görülme sıklığı yerli ve yabancı çalışmalarla uyumlu olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda eritema nodozumun görülme sıklığı %10.3-29.2 arasında değişmekle birlikte dünya literatüründe eritema nodozum sıklığı ırk ve cinsiyet farklılığı göstermektedir (30,33,96). Okumuş ve ark. (96) Türkiye'deki sarkoidozlu hastaların ekstrapulmoner tutulumunu araştırmayı amaçladıkları çalışmada hastaların % 40.6'sında ekstrapulmoner tutulum olduğunu saptamışlar ve eritema nodozumun en sık görülen bulgu olduğunu belirtmişlerdir (%21.5). Yine aynı çalışmada ekstrapulmoner sarkoidoz (EPS) organ tutulumuna bakıldığında eritema nodozum dışı cilt tutulumunun (%16.4) ve periferik lenf nodu tutulumunun (%13.3) daha sık olduğunu saptamışlardır. ACCESS çalışmasında ise EPS oranı %36 saptanmış ve periferik lenf nodu tutulumu da ikinci sık tutulum yeri olarak saptanmış (%15.2) (30,31). Bizim olgularımızda ise cilt tutulumu (%22.1), eklem tutulumu (%17.1) ve periferik lenf nodu tutulumu (%11.4) en sık EPS tutulum yerleriydi. Göz tutulumu sarkoidoz hastalarımızın %5.7 saptanmış olup, ülkemiz verileri ile uyumludur (96). Hepatomegali sarkoidozlu hastaların %5-15'inde görülebilir (12). Bizim hastalarımızın da %5.7'sinde var olan bir bulguydu.

Başvurdukları sıradaki hastalarımızın radyolojik evreleri literatürle uyumlu olarak daha çok Evre 1 ve Evre 2'den (% 82.8) oluşmaktaydı (7,93,96).

Sarkoidozda karaciğer biopsilerinde granülomların görülmesi %50-80 arasındadır. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk bu sıklıkta olmasa da sık görülebilen bir durumdur (12,97). Bizim hastalarımızdan ikisinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme (%5.7) saptandı.

Sarkoidozlu hastaların yaklaşık %2-10'unda serum kalsiyum düzeyi yüksek bulunmaktadır. Hiperkalseminin granülomlarda bulunan makrofaj ve epitelooid hücrelerin 25-hidroksi D₃ vitaminin aktif 1,25 dihidroksi D₃ vitaminine dönüşümünü artırması sonucu oluştuğuna inanılmaktadır (12,96,97). Bizim hastalarımızdan 2'sinde (%5.7) idrarda kalsiyum atılımı vardı. Renal tutulum varlığı, sarkoidozda tedaviye başlama kararını etkileyeceği için bölümümüzde özellikle araştırılan bir tutulumdur.

Solunum fonksiyon testi analizi 21 hastada normal iken 13 hastada restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğunu gösteriyordu. DL_{CO} 17 kişiye yapılmıştı. Bunların 2'sinde (Evre 1-2) hafif derecede düşük, 1'inde (Evre 1) ise orta derecede düşük saptandı. Yine solunum fonksiyon testlerindeki etkilenme ve zaman içindeki değişimi tedavi kararını etkileyen başlıca bulgulardır.

BAL'da %30'un üzerinde lenfosit oranının daha kötü SFT değerleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (33). BAL'da lenfosit oranı %30 ve daha fazla olan hastaların DL_{CO} değeri daha düşük saptandı, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu değildi (p=0.18).

Sarkoidozun tanısında transbronşial akciğer biyopsisi, skalen lenf bezi biyopsisi, cilt biyopsisi, periferik lenf bezi biyopsisi, mediastinoskopi ve açık akciğer biyopsisi gibi tanı yöntemleri kullanılmaktadır (27,33,72). Sarkoidozlu hastalarımızın tamamına histopatolojik olarak tanı kondu. En çok mediastinoskopi yapılarak elde edilen mediastinal lenf bezi biyopsisi (%37.1) skalen lenf bezi biyopsisi (%31.4) ve bronkoskopik biyopsiler (%11.4) ile tanı konmuştu. Konuyla ilgili ülkemiz

yayınlarına bakacak olursak mediastinoskopi ve bronkoskopi ile tanı oranının değişiklik gösterdiği saptanmış olup sırasıyla bu oranları; Şengül ve ark. (7) %27.7, %52.8, Yalnız ve ark.(94) %59, %16.4, Aytemur ve ark.(98) %18.1, %32.4, Tabak ve ark.(99) % 86.3 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda sarkoidoz hastaları için mediastinoskopi ile alınan mediastinal lenf nodu biyopsilerinin ve skalen lenf nodu biyopsilerinin tamamı tanısaldı. Transbronşial akciğer biyopsisi %66.6 oranında tanı koydurucuydu. Ulusal yayınlarda; Şengül ve ark. (7) TBAB' nin tanı değerini %60.8, Aytemur ve ark. (98) %22 olarak bildirmişlerdir. Serimizdeki sarkoidoz hastalarından 3 hastadan transbronşiyal uç biyopsi alınmıştı ve 2'si tanısaldı. Yine de hastaların radyolojik evresiyle TBAB'nin tanı değeri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca sarkoidozlu hastalarda radyolojik olarak parankim tutulumu olmasa da TBAB %50 oranında tanısılabilir (96). Nitekim Evre 1 olan bir hastamıza TBAB ile tanı konulmuştur.

Tedavi gerektiren semptom ve/veya bulgular hala tartışmalıdır. Çalışmamızda sarkoidoz tanısı konan hastaların 25'ine (%71.4) tedavi başlandı, 10'una (%28.5) tedavi verilmedi. İlaç olarak oral kortikosteroid kullandı.

Tedavi başlanıp sonuçları değerlendirilebilen 21 hastanın 17'sinde (%80.9) klinik ve radyolojik cevap gözlenirken 2 hastada (%9.5) progresyon, 2 hastada (%9.5) tedaviye cevap verdikten sonra nüks görüldü. Hastalar ortalama 28.3 ± 16.2 ay takip edildi. Erken tedavi kesilmesi nüks oranını artırabilir (33). Kortikosteroidlerin yan etkileri nedeniyle ilaç kesilmesi zorunlu olduğunda hastalar nüks açısından yakın değerlendirilmelidir.

Şengül ve ark. (7) tedavi başarısını %96.5, Tabak ve ark.(99) ise %95 olarak bildirmişlerdir.

Dünya literatüründe genel olarak sarkoidozlu hastaların %60-70'i tedavisiz düzelmektedir (9). Tedavi başlanmayan ve takipleri yapılabilen 5 hastanın tamamında klinik ve radyolojik düzelme görüldü. Bu açıdan bakıldığı zaman

tedavisiz hasta sayımız az olmakla birlikte başarı oranımız yüksekti. Tedavi başlamama kriterlerimiz, yaşam kalitesini olumsuz etkileyecek bir semptomunun olmaması, solunum fonksiyon testlerinin normal olup izlemde de düşüş ortaya çıkmaması ve yaşamsal organ tutulumu bulunmamasıdır.

Kollajen doku hastalıklarında akciğerler sıklıkla tutulur ve akciğerlerin farklı kompartmanları etkilenmektedir. Romatoid artrit (RA), skleroderma ve SLE interstisyel akciğer hastalığına en sık sebep olan 3 hastalıktır (100,101). Çalışmamızda 28 hastada (%19.3) kollajen doku hastalığına bağlı akciğer tutulumu tespit edildi. En sık olarak gözlenen hastalık Sjögren sendromuydu. Bizim hastalarımızın çoğunluğunu Sjögren sendromunun oluşturmasının nedeni, bu hastaların salgı bezlerindeki fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan inatçı öksürük yakınması ile ileri tetkik için daha sık yönlendirilmesi ve bu sırada toraks BT çekilmesi ile akciğer tutulumunun saptanması olabilir.

Akciğer komplikasyonları genellikle tanı konmuş kollajen vasküler hastalıklarında oluşmasına rağmen bazen hastalar ilk önce akciğer hastalığı ile başvurabilmektedirler (101,102,103). Çalışmamızda 9 hasta ilk akciğer kaynaklı yakınmaları nedeniyle başvurmuştu ve bölümümüzce tanı kondu. Bunların 4'ünün Sjögren sendromu, 2'sinin SS, 1'inin SLE, 1'inin anti Jo-1 sendromu, 1'inin de PM olduğu saptandı. Lunardi ve ark. (39) solunumsal yakınmalar ile başvurup NSİP tanısı patolojik olarak konan bir olguda sınıflandırılmayan KDH saptamışlar (UCTD). Bu gruptaki hastaların takipleri sırasında zamanla SLE veya sklerodermaya dönüşebileceği bildirilmiş. Bizim de açık akciğer biyopsisi ile NSİP tanısı konan bir hastamızın, 1 yıldan fazla bir süre takibin ardından SLE olduğu anlaşılmıştı. NSİP tanısı konan hastaların %50'den fazlasında takiplerinde otoimmün bir hastalık olduğunu saptanmıştır (40). Ayrıca KDH'da akciğerde en sık görülen paternin NSİP olduğu belirtilmiş, bu durum RA'da farklılık göstermektedir. RA'da en sık OİP paterni görülmektedir ve İPF'ye göre prognozu daha iyidir (40,100,101). Bizim serimizde de literatürle uyumlu olarak KDH'da NSİP paterni çoğunlukta olmakla beraber RA'lı hastalarda OİP paterninin daha fazla olduğu görüldü. Sjögren sendromunda, sklerodermada en sık NSİP paterni, RA'da ise OİP paterni

çoğunlukta idi. KDH'da difüz parankimal akciğer hastalığına ait bulgular akut veya kronik başlangıçlı olabilir. SLE, PM, Anti Jo-1 sendromunda akut başlangıç görülür (40). Bizim serimizde de bu gruptaki hastalar sıklıkla ilk akciğer bulguları ile başvurmuşlardı.

Kollajen doku hastalıklarına bağlı görülen OİP paterninin daha iyi bir klinik seyir ile ilişkili olduğu bilinmektedir (39,40). Bizim çalışmamızda da OİP paterni görülen hastalarının tamamı halen takip edilmekte olup ortalama takip süreleri de 6.7 ± 7.3 yıldır.

Çalışmalar İAH olan PM/DM olan hastaların primer olarak OİP, OP ve difüz alveoler hasar (DAH) şeklinde bulgu verdiğini göstermiştir. PM/DM hastalarında daha çok görülen paternin ise NSİP paterni olduğu belirtilmiştir (102,103,104). Bizim serimizdeki PM olan hastada da alınan transbronşiyal parankim biyopsisi net bir tanı tarifleyememekle birlikte radyolojik görünüm daha çok NSİP paterni ile uyumludur. Yausem ve ark. tarafından yaygın akciğer parankim değişiklikleri yapan idiyopatik inflamatuvar miyopatilerin spesifik bir alt grubu olan anti-Jo-1 tRNA sentetaz sendromlu hastaları tanımlayan ilk ve en büyük çaplı çalışma yapılmıştır (102,103,104). Anti Jo-1 antikoru pozitif olanlar ile klasik PM/DM arasındaki farkların da tartışıldığı bu çalışmada, ilk olarak vurgulanan nokta, anti Jo-1 hastalığının yaygın akut akciğer hasarına bağlı akciğer fonksiyonlarının akut dekompanzasyonu ve radyolojik olarak NSİP'yi andıran bilateral yaygın buzlu cam değişikliklerinin belirgin olması ile karakterize olduğudur. Özellikle bu hastalığın geç iyileşme fazında, difüz alveoler hasarın (DAH) morfolojik olarak NSİP ile benzerlik gösterdiği belirtilmiştir (104). Bu hastaların önemli bir bölümünün DAH veya altta yatan bir akciğer parankim hastalığına süperpoze olmuş DAH'a bağlı akut solunum yetmezliği ile bulgu verdiklerini belirtmişlerdir. Bu çalışmada anti Jo-1 antikoru pozitif olan solunum hastalığının belirgin bir başlangıç şekli NSİP olsa da, biyopsilerde, akciğer transplantasyonunda veya otopsilerde görülen en sık paternin OİP olduğu da belirtilmiş. Bu benzeri olmayan gruptaki hastaların tedavilerinde geç kalmamak ve daha iyi bir klinik seyir izlemesini sağlamak için iyi bir fonksiyonel, radyolojik ve histopatolojik takibin gerekli olduğu vurgulanmıştır (104). Bizim serimizdeki anti Jo-1 sendromu olan hastamız da akut başlayan solunum yetmezliği

tablosu ile bulgu vermiştir. Radyolojik olarak yaygın interstisyel ve peribronşiyolar kalınlaşmalar izlenmiş olup başvuru sırasındaki radyolojisi NSİP ile uyumlu olduğu düşünülmüştür. Hasta 1 yıldır immünsupresif tedaviler ile takip edilmekte olup kliniğinde ve radyolojisinde belirgin düzelme görülmüştür.

PAP sürfaktan lipit ve proteinlerin intraalveolar birikimi ile karakterize olan nadir görülen bir sendromdur. PAP ile ilgili olarak 70 hastayı içeren tek merkezli bir kohort çalışmasında hastaların yaş ortalaması 43, E/K oranı 1.3 saptanmış. Hastaların %79'unun sigara içme öyküsü varmış. Sonuç olarak PAP tanısında tanı yöntemi olarak BAL kullanımının histolojik doğrulama ihtiyacını azalttığı belirtilmiş. Ayrıca aktif sigara içicilerinde remisyon sağlayacak olan TTAL sayısı daha fazla saptanmış. Bu çalışmaya göre sigara kullanma öyküsünün tedaviye yanıtı etkileyen önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir (105). Bizim olgularımız da aktif sigara içicisiydi ve ilk olgumuzun sigara içme miktarı da daha fazlaydı, bu hastamızda hastalık daha dirençli seyretmiş ve remisyon sağlanması için daha fazla TTAL ihtiyacı olmuştu.

Histiyositozis X (Pulmoner langerhans hücreli histiyositoz=PLHH), yapılan çalışmalarda IAH'ı olan hastaların %5'ten daha azında saptanmıştır (44). Bizim çalışmamızda da %0.6 olarak saptandı. Bu, 20 ile 40 yaşları arasında, çoğunlukla sigara içen genç erkekleri etkileyen bir hastalıktır. Ancak son yıllardaki çalışmalarda kadınlarda görülme sıklığında belirgin artış ile cinsiyete göre görülme oranı açısından eşitlik sağlandığı belirtilmiştir. Bu durumun sigara içme alışkanlığına bağlı olabileceği düşünülmüştür (44). Ayrıca hastalığın önemli bir özelliği de %90-100'ünün günde 20 adet üzerinde sigara içicisi olmasıdır. Bizim serimizdeki hastamız da 10 yıldır günde 1 paket aktif sigara içicisi olan genç bir kadındı. Tanı için temel yöntem olarak belirtilen YÇBT'de tipik görünüm, kalın ve ince duvarlı kistler ile kaviter nodüllerdir. BAL'da yüksek makrofaj oranı sık görülen ancak nonspesifik bir bulgudur. Bizim olgumuzun da BAL'da makrofaj oranı artmıştı (%96).

Amiodarona bağlı pulmoner toksisitenin, difüz infiltrasyonlar ve lokalize gezici infiltrasyonlar yanında bir çok klinik ve radyolojik bulguya sahip olabileceği akılda tutulmalıdır. APT'nin toraks cerrahisinden sonra daha da kötüleşmesi

sebebiyle olabildiğince bundan kaçınılmalıdır (42). Her iki olgumuzda da açık akciğer biyopsisine ihtiyaç duyulmadan ilaç kullanım öyküsü, klinik, radyolojik özellikler ile APT tanısı konmuş ve tedaviye alınan iyi yanıt ile bu tanı doğrulanmıştır.

Silikozis tanısında meslek öyküsü ve radyolojik bulguların birlikteliği genellikle yeterlidir, ancak, radyolojik bulgular nonspesifikse veya maruziyet öyküsü tanımlanmazsa ileri tetkik yapılır. Nadiren tanıyı doku örnekleriyle doğrulamak gerekir (55). Tanı için doku gerektiğinde TBB ile alınan örnekler küçük ve sonrasında pnömotoraks riski olduğundan açık akciğer biyopsisi tercih edilir.

İnterstisyel akciğer hastalıklarından fibrozisle giden grupta tedavi oldukça güçtür. Son dönem akciğer hastalığı haline geldiğinde hepsinin radyolojik bulguları benzerdir ve sağkalımları oldukça kısadır. Gelişmiş ülkelerde akciğer transplantasyonların önemli bir kısmını bu hastalar oluşturmaktadır. Ne yazık ki, bölgemiz ve hatta ülkemizin diğer bölgelerindeki hastaların böyle bir şansı yoktur. Bu nedenle, ilaçla tedavisi neredeyse imkansız olan bu gruptaki hastaların bir tedavi şansı olması için ülkemizde de akciğer transplantasyonu konusunda çalışmaların sürdürülmesini ve başarılı ekiplerin oluşturulabilmesini umuyoruz. Fibrozisle seyreden bu tedavisi güç hastalıklarda az da olsa inflamatuvar süreci durdurmak veya azaltmak için başta steroidler olmak üzere değişik immünsupresif ajanlar kullanılmaktadır. Bizim hastalarımızın bir kısmında görüldüğü gibi uzun dönemde kullanıldıklarında bu ilaçların osteoporoz, nöropati, pankreatit gibi yan etkiler görülebilmektedir. Bu nedenle, uzun dönem immünsupresif ajan kullanan bu gruptaki hastalar komplikasyonlar yönünden yakından takip edilmeli ve kalsiyum, D vitamini ve bifosfonatlar gibi kemiği koruyucu ajanların kullanılması düşünülmelidir.

Sonuç olarak, İAH nadir görülmeyen hastalıklar olup çalışmamızda da tespit edildiği üzere en sık olarak sarkoidoz ve İPF görülmektedir. Bu hastalıklar ortak klinik, radyolojik ve fizyolojik özelliklere sahip 200 kadar hastalıktan oluştuğu için tanı koymada zorluklar mevcuttur. Bazen açık akciğer biyopsisiyle dahi tanı konulamamaktadır. Bu nedenle hastaların anamnezlerinin çok detaylı alınması ve

klirik, radyolojik ve fizyolojik parametreleriyle detaylı bir şekilde irdelenmesi gerekmektedir. HRCT, bronkoskopi, mediastinoskopi ve torakoskopik cerrahi uygulanan merkezlerin artmasına paralel olarak spesifik tanı koyma oranları da giderek artmaktadır. Bu açıdan baktığımızda hastalarımızın % 40'ına çeşitli biyopsi yöntemleriyle histopatolojik olarak tanı konulduğu görüldü. Bu nedenle klinik ve radyolojik özellikleriyle tanı konulamayan hastalarda öncelikle TBAB olmak üzere diğer biyopsi yöntemleri uygulanmalıdır. Uygulanacak tedavi, ayırıcı tanıda yer alan hastalıklara göre değişmekle birlikte genellikle immünsupresif ilaçlar kullanılmaktadır. Bu tedavilerden bazı hastalar fayda görmedikleri gibi önemli komplikasyonlar geliştiğinden dolayı tanı konduktan sonra başlanacak tedaviye hastaların tanılarına, yaşlarına, semptomlarına, ilacın olası yan etkilerine ve hastalığın evresine göre fayda-zarar değerlendirmesi yapılarak karar verilmelidir.

Bölümümüzde 6 yıla yakın zamandır interstisyel akciğer hastalığı olan hastaları için, özelleşmiş polikliniğimizde ve her branştan konuya ilgi duyan, deneyim sahibi ekip üyeleri ile multidisipliner yaklaşım gerçekleştirilmektedir. Bu çalışma ile dökümü yapılan veriler, çalışmaların hastalar açısından da olumlu sonuçlar verdiğini ortaya koymaktadır ve gelecek çalışmalara ışık tutucu niteliktedir.

SONUÇLAR

- Bu çalışmada interstisyel akciğer hastalığı tanısı konan toplam 145 hasta değerlendirildi.
- Hastalarımızın 78' i (%53.7) kadın, 67' ü (%46.2) erkek olup, yaş ortalaması 55.27 ± 13.59 (21-83) idi.
- Hastalarımızın çoğunluğunu idiyopatik interstisyel pnömoniler (%42) sarkoidoz (%24.1) ve kollajen doku hastalığına bağlı akciğer tutulumu (%18.6) oluşturmaktaydı.
- Kadınlarda en sık olarak sarkoidoz görülürken erkeklerde en sık olarak idiyopatik pulmoner fibrozis görülmekteydi.
- Hastalarda en fazla gözlenen başvuru şikayeti nefes darlığıydı (%78.6).
- En fazla saptanan fizik muayene bulgularının ince ral (%68.9) ve çomak parmak (%22.7) olduğu görüldü.
- Tanı yöntemleri incelendiğinde; 87 hastaya klinik ve radyolojik yöntemle (%60), 24 hastaya mediastinal veya skalen lenf bezi biyopsisiyle (%16.5), 16 hastaya cerrahi akciğer biyopsisiyle (%11), 12 hastaya bronkoskopik tanı yöntemleriyle (%8.2), 3 hastaya (%2) cilt biyopsisiyle, 1 hastaya (%0.6) karaciğer biyopsisiyle, 1 hastaya (%0.6) transtorasik truket biyopsisiyle ve 1 hastaya (%0.6) periferik lenf nodu biyopsisi incelemesiyle tanı kondu.
- Tanı konulan 127 hastaya tedavi başlanırken 18 hastaya tedavi başlanmadı. Hastaların 95'i (% 65.5) 1 Eylül 2011 tarihi itibarıyla yaşamakta iken 22 hasta (%15.1) ölmüştü. Hastaların 28'i (%19.3) takipten çıktığı için değerlendirilemedi. Ölen hastaların çoğunluğunu (21 hasta) İPF' li hastalar oluşturmaktaydı.
- Ölen ve yaşayan hastaların solunum fonksiyon testi değerleri ve kan gazı analizleri incelendiğinde ölen hastalarda FVC, FEV₁, DLco, PaO₂ ve oksijen saturasyonunun daha düşük olduğu görüldü, bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı (p <0.005).
- İdiyopatik interstisyel pnömonili 61 hastanın 34' üne İPF, 12'sine NSİP, 10'una KOP, 2'sine RB-İAH tanısı kondu. Hastaların 3'ü ise kesin ayrımı yapılamayan İİP olarak sınıflandırıldı.

- İPF tanısı alan hastaların 27'si (%79.4) erkek, 7'si (%20.6) kadın olup yaş ortalaması 64.1 ± 10.1 idi.
- İPF'li hastalarda semptomların başlangıcından başvuruya kadar geçen sürenin ortalama 13.5 ± 12.7 ay olduğu görüldü.
- Risk faktörü açısından değerlendirildiğinde IPF' li hastaların %70.5' i toksik inhalasyonla ilişkili meslek sahibiydiler.
- İPF'li hastaların %68' ine klinik ve radyolojik bulgularla tanı konurken, %20' sine AAB, %12' sine TBAB ile tanı konuldu.
- Yirmialtı İPF' li hastaya tedavi başlanırken 8 hastaya başlanmadı.
- İPF hastalarının sağ kalım analizine göre ortalama yaşam süresi 36 aydı. Cinsiyete göre ortalama yaşam süresi arasında anlamlı fark olmamakla birlikte kadınlarda ortalama 40 ay, erkeklerde ise 34 ay olarak hesaplandı.
- NSİP tanısı olan 12 hastanın 11'ine klinik ve radyolojik bulgular ile, yalnızca birine CAB ile tanı konmuştu. Yakipleri yapılabilen 8 hastanın 6'sında ise tedaviye iyi yanıt alınmış, 2'sinde ise radyolojik olarak progresyon izlendi.
- KOP tanısı konan 10 hastanın, 5'ine klinik ve radyolojik bulguları ile, 2'sine TBAB ile, 1'ine transtorasik trucut biyopsisi ile tanı kondu.
- Sarkoidozlu 35 hastanın 26' sı (%74.2) kadın, 9'u (%5.7) erkek olup yaş ortalaması 48.08 ± 10.61 idi. Kadınların yaş ortalaması (49.15 ± 8.8) erkeklere (45 ± 14.9) göre daha yüksekti (p-0.44).
- Sarkoidozlu hastaların en sık başvuru şikayeti öksürüktü (%65.7). hastaların yakınmaları ortalama 9.05 ± 11.5 aydır vardı.
- Akciğer grafilerine göre evrelendirildiğinde sarkoidozlu hastaların çoğunluğunu evre 1 (%56) ve evre 2' nin (%26) oluşturduğu görüldü.
- Sarkoidozlu hastaların 34'üne solunum fonksiyon testi yapıldı. Yirmibir hastada normal, 13 hastada restriktif tipte bozukluk olduğu görüldü. DLco 14 kişide normal, 2 kişide hafif derecede düşük, 1 kişide orta derecede düşüktü. Solunum fonksiyon testi değerlerinde evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.
- Toraks BT'lerinde en sık olarak mediastinal ve/veya hiler LAP (%88.5) görülmekteydi.

- Sarkoidozlu vakaların 13'üne mediastinal lenf nodu (%37.1), 11'ine skalen lenf bezi örneklemeyle (%31.4), 4'üne bronkoskopik biyopsiler ile (%11.4) tanı kondu.
- Tedavi başlanan 25 hastanın 18' inde (%72) klinik ve radyolojik cevap gözlenirken 2 hastada (%8) progresyon, 2 hastada da (%8) nüks görüldü. Tedavi başlanmayan hastalara baktığımızda 5 hasta düzenli kontrollere gelmişti ve bunların tamamında klinik ve radyolojik düzelme görüldü.
- Yirmisekiz hastada kollajen doku hastalığına bağlı akciğer tutulumu tespit edildi. En sık olarak gözlenen hastalık Sjögren sendromuydu (10 hasta).
- Kollajen doku hastalığı bulunan 28 hastanın 25'ine klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularıyla tanı konuldu. Daha ileri tanısal işlem uygulanmadı. İnvaziv anı yöntemleri ise 3 hastaya uygulandı.
- Yüzkırkbeş hastalık serimizde daha az oranlarda farklı hastalıklar da saptandı. Altı hastaya hipersensitivite pnömonisi, 4 hastaya inorganik tozlara bağlı İAH, 2 hastaya PAM, 2 hastaya PAP, 2 hastaya pulmoner vaskülit, 2 hastaya APT, 1 hastaya radyasyon fibrozisi, 1 hastaya PLHH, 1 hastaya da LAM tanısı konmuştu.

KAYNAKLAR

1. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 4th Edition, (Chapter 66-68), Copyright 2008 by The McGraw-Hill Companies.
2. Harari S, Caminati A. Update on diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Rev.* June 1, 2010 vol. 19 no. 116 97-108.
3. Morgenthau AS, Padilla ML. Spectrum of Fibrosing Diffuse Parenchymal Lung Disease. *Mount Sinai Journal Of Medicine* 76:2–23, 2009.
4. Kıter G. Dispne. In: *Solunum Acilleri*. Eds Akın Kaya, Can Sevinç. Poyraz Yayınevi, Ankara. 2007: 11-19 , 2007.
5. Cottin V. Clinical pathologic classification of idiopathic interstitial pneumonia: review and perspectives. *Bull Acad Natl Med.* 2010 Feb;194(2):327-40; discussion 340-2.
6. Atıkcın S, Ernam D, Atalay F, Ünsal E. Difüz İnterstisyel Akciğer Hastalıkları: Retrospektif bir çalışma. *Akciğer Arşivi*: 2003; 4: 207-212.
7. Şengül B, Uzun O, Fındık S, Atıcı G, Erkan L ve ark. Kliniğimizde interstisyel akciğer hastalığı tanısı alan 92 hastanın incelenmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2009; 57(3): 314-326.
8. Lin DF, Yan SM, Zhao Y, Zhang W, Li MT, Zeng XF, et al. Clinical and prognostic characteristics of 573 cases of primary Sjögren's syndrome. *Chin Med J.* 2010;123(22):3252-3257.
9. Boer S, Wilsher M. Review series: Aspects of interstitial lung disease. *Sarcoidosis. Chron Respir Dis.* 2010; 7(4): 247-258.
10. Grenier P, Brauner M. Imaging of fibrosing interstitial pneumonias. *Bull Acad Natl Med.* 2010 Feb;194(2):353-64; discussion 364-5.
11. Sakamoto K, Yokoyama T, Aso H, Iwaki M, Noma S, Kato K, et al. Surgical lung biopsy for interstitial lung diseases: complications, diagnostic yield and mortality. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2006 Oct;44(10):675-80.
12. Erdoğan Y, Yılmaz Turay Ü. İdyopatik interstisyel pnömoniler. Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B.ed. *Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları*. Ankara- Mesut Matbaacılık San. Tic.Ltd.Şti. 2006:1-45.

13. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304.
14. Wittram C, Mark EJ, McLoud TC. CT-histologic correlation of the ATS/ERS 2002 classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics.* 2003; 23:1057-71.
15. Frankel SK, Schwarz MI. Update in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2009 Sep; 15(5):463-9.
16. Raghu G, Myberg F, Morgan G. The epidemiology of interstitial lung disease and its association with lung cancer. *Br J Cancer.* 2004 Aug; 91 Suppl 2: S3-10.
17. Lynch DA, Travis WD, Muster NL, Galvin JR, Hansell DM, Granier PA, et al. Idiopathic Interstitial Pneumonias: CT Features. *Radiology.* 2005 Jul;236(1):10-21.
18. Wuyts WA, Thomeer M, Demedts MG. Newer modes of treating interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2011 Sep; 17(5):332–6.
19. Thomeer M, Grutters JC, Wuyts WA, Willems S, Demedts MG. Clinical use of biomarkers of survival in pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2010 Jun 28;11:89.
20. Antin-Ozerkis D, Rubinowitz A. An update on nonspecific interstitial pneumonia. *Clin Pulm Med* 2010;17: 122–128.
21. Çakmakçı Karadoğan D, Özkurt S, Kıter G, Ekinci A, Başer S, Evyapan F. *Streptococcus pneumonia* ile ilişkili organize pnömoni olgusu. *Solunum.* 2011;13(1):49-53.
22. Goeckenjan G. [Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease (RB-ILD)]. *Pneumologie.* 2003 May;57(5):278-87.
23. Nakanishi M, Demura Y, Mizuno S, Ameshima S, Chiba Y, Miyamori I, Itoh H, Kitaichi M, Ishizaki T Changes in HRCT findings in patients with respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease after smoking cessation. *Eur Respir J.* 2007 Mar;29(3):453-61. Epub 2006 Nov 29.

24. Domagala- Kulawik J, Maskey-Warzechowska M, Krenke R, Chazan R. Role of bronchoalveolar lavage in the initial diagnosis of smoking-related interstitial lung disease. *J Physiol Pharmacol.* 2008 Dec; 59 Suppl 6: 243-51.
25. Hidalgo A, Franquet T, Gimenez A, Bordes R, Pineda R, Madrid M. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol.* 2006 Nov; 16(11):2463-70. Epub 2006 Jul 25. Review.
26. Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM. Challenges in pulmonary fibrosis. 4: smoking-induced diffuse interstitial lung diseases. *Thorax.* 2007 Oct; 62(10): 904-10.
27. Morgethau AS, Lannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. *Chest.* 2011 Jan; 139(1):174-82.
28. Taskar V, Coultas D. Exposures and idiopathic lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008 Dec; 29(6): 670-9. Epub 2009 Feb 16.
29. Spagnolo P, Richeldi L, du Bois RM. Environmental triggers and susceptibility factors in idiopathic granulomatous diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008 Dec;29(6):610-9. Epub 2009 Feb 16.
30. Semenzato G. ACCESS: A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005 Jun;22(2):83-6.
31. Rossman MD, Kreider ME. Lesson learned from ACCESS (A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis). *Proc Am Thorac Soc.* 2007 Aug 15;4(5):453-6.
32. Izbicki G, Chavko R, Banauch GI, Weiden MD, Berger KI, Aldrich TK, et al. World Trade Center "sarcoid-like" granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. *Chest.* 2007 May;131(5):1414-23. Epub 2007 Mar 30.
33. Ertürk A, Çapan N. Sarkoidoz. Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B.ed. *Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları.* Ankara- Mesut Matbaacılık San. Tic.Ltd.Şti. 2006:169-194.
34. Criado E, Sánchez M, Ramírez J, Arguis P, de Caralt TM, Perea RJ, Xaubet A. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *Radiographics.* 2010 Oct;30(6):1567-86.

35. Hirschmann JV, Pipavath SN, Godwin JD. Hypersensitivity pneumonitis: a historical, clinical, and radiologic review. *Radiographics*. 2009 Nov;29(7):1921-38.
36. Dhar S, Daroowalla F. Hypersensitivity pneumonitis. *Clin Pulm Med* 2011;18:169–174.
37. Gözü A, Uğurman F. Hipersensitivite pnömonileri. Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B.ed. *Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları*. Ankara- Mesut Matbaacılık San. Tic.Ltd.Şti. 2006:75-92.
38. Zompatori M, Calabrò E, Chetta A, Chiari G, Marangio E, Olivieri D. [Chronic hypersensitivity pneumonitis or idiopathic pulmonary fibrosis? Diagnostic role of high resolution Computed Tomography (HRCT)]. *Radiol Med*. 2003 Sep;106(3):135-46.
39. Lunardi F, Bolestro E, Nordio BB, Cozzi F, Polverosi R, Sfriso P, et al. Undifferentiated connective tissue disease presenting with prevelant interstitial lung disease: case report and review of literature. *Diagn Pathol*. 2011 Jun 7;6:50. Review.
40. de Lauretis A, Veeararaghavan S, Renzoni E. Review series: Aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis*. 2011;8(1):53-82.
41. Çakmakcı Karadoğan D, Özkurt S, Kıter G, Yıldız Aİ, Tunç P. Amiodaronun pulmoner toksisitesinin iki farklı klinik formu: literatür gözden geçirmesi eşliğinde olgu sunumları. *Akciğer Arşivi*. 2011 Ekim (Kabul tarihi)
42. Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J*. 2009;16(2):43-48.
43. Garcia-Olive´ I, Prat JM. Pulmonary Vasculitis. *Clin Pulm Med* 2011;18:186–191.
44. Tozzi A. Adult pulmonary Langerhans’ cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2006; 1272-1285.
45. Juvet SC, Hwang D, Downey GP. Rare lung diseases III: pulmonary Langerhans’ cell histiocytosis. *Can Respir J*. 2010 May-Jun;17(3):e55-62.

46. Atili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martinez FJ. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radiographics*. 2008 Sep-Oct;28(5):1383-96; discussion 1396-8.
47. Deniz O. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Tüberk Toraks*. 2005;53(3):293-8.
48. Tachibana T, Hagiwara K, Johkoh T. Pulmonary alveolar microlithiasis: review and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2009 Sep;15(5):486-90.
49. El-Dawlatly A, Hajjar W, Alnassar S, Alsafar R, Abodonya A. Continuous positive airway pressure ventilation during whole lung lavage for treatment of alveolar proteinosis –A case report and review of literature. *Saudi J Anaesth*. 2011 Jan;5(1):76-8.
50. Evyapan F. Akciğerin inorganik toz hastalıkları. Arseven O. ed. *Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2011: 285-292.
51. Johnson SR. Lymphangioliomyomatosis. *Eur Respir J* 2006;27:1056-65.
52. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioliomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000;55:1052-7.
53. Matsui K, Tatsuguchi A, Valencia J, Yu Z, Bechtel J, Beasley MB. Extrapulmonary lymphangioliomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases. *Hum Pathol* 2000;31:1242-8.
54. McCormack FX. Lymphangioliomyomatosis: a clinical update. *Chest* 2008;133:507-16.
55. Evyapan F. Akciğerin inorganik toz hastalıkları. Arseven O. ed. *Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2011: 285-292.
56. Çımrın A. Silikozis yeniden; sebepler ve sorumluluklar. Editöre mektup. *Tüberküloz Toraks*. 2007; 55(1):118-122.
57. Şahbaz S, İnönü H, Öcal S, Yılmaz A, Pozalı C, Yeğinsu A, ve ark. Denim sandblasting and silicosis two new subsequent cases in Turkey. *Tüberküloz ve Toraks*. 2007; 55(1):87-91.
58. Önal M, Ökten F. İnorganik tozlara bağlı akciğer hastalıkları. Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B.ed. *Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları*. Ankara- Mesut Matbaacılık San. Tic.Ltd.Şti. 2006:93-116.

59. Doğan D, Özdemir AK, Polat NT, Dal U, Gümüş C, Akkurt İ. Prevalance of respiratory abnormalities and pneumoconiosis in dental laboratory technicians. *Tüberküloz ve Toraks*. 2010; 58(2):135-141.
60. Karaman Eyüboğlu C, İtil O, Gülşen A, Kargı A, Çımrın A. Diş teknisyeni pnömokonyozu olgusu. *Tüberküloz ve Toraks*. 2008; 56(12):204-209.
61. Şahbaz S, İnönü H, Öcal S, Yılmaz A, Pozalı C, Yeğinsu A, ve ark. Denim sandblasting and silicosis two new subsequent cases in Turkey. *Tüberküloz ve Toraks*. 2007; 55(1):87-91.
62. Ertürk A, Gülhan M, Çapan N, Arul M, Kurt B. Difüz interstisyel akciğer hastalıkları. *Solunum Hastalıkları*. 2000; 11:367-375.
63. Morell F, Reyes L, Domencech G. Diagnoses and diagnostic procedures in 500 consecutive patients with clinical suspicion of Interstitial lung disease. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44(4):185-91.
64. Thomeer MJ, Vansteenkiste J, Verbeken EK, Demedts M. Interstitial lung diseases: characteristics at diagnosis and mortality risk assessment. *Respir Med*. 2004; 98:267-273.
65. Meyer KC. Interstitial lung disease in the elderly: pathogenesis, diagnosis and menagement. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2011 Jul;28(1):3-17.
66. Naik PK, Moore BB. Viral infection and aging as cofactors for the development of pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2010 Dec; 4(6):759-71.
67. Vassallo R, Ryu JH. Tobacco smoke-related diffuse lung disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008 Dec; 29(6):643-50. Epub 2009 Feb 16. Review.
68. Samara KD, Margaritopoulos G, Wells AU, Siafakas NM, Antoniou KM. Smoking and pulmonary fibrosis: novel insights. *Pulm Med*. 2011; 2011:461-439. Epub 2011 Jun 15.
69. Elliot TL, Lynch DA, Newell JD Jr, Cool C, Tuder R, Markopoulou K, et al. High-resolution computed tomography features of nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *J Comput Assist Tomogr*. 2005 May-Jun;29(3):339-45.
70. Schmidt SL, Sundorom B, Flaherty KR. Diagnosing fibrotic lung disease: when is high-resolution computed tomography sufficient to make a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Respirology*, 2009 Sep; 14(7): 934-9. Review.

71. Gotway MB, Freever MM, Jr Kon TE. Challenges in pulmonary fibrosis. 1: Use of high resolution CT scanning of the lung for the evaluation of patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax*. 2007 Jun;62(6):546-53. Review.
72. Reich JM, O'Connor EA. Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis: a risk/benefit, cost/benefit analysis. *Chest*. 1998; 113, 147-153.
73. Çetinkaya E, Yıldız P, Kadakal F, Tekin A, Soysal F, Elibol S. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of intrathoracic lymphadenopathy. *Respiration*. 2002; 69 (4): 335-8.
74. Costabel U, Bonella F, Oshimoto S, Guzman J. Diagnostic modalities in sarcoidosis: BAL, EBUS, and PET. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010 Aug;31(4):404-8.
75. Zhang D, Liu Yin. Surgical lung biopsies in 418 patients with suspected interstitial Lung Disease in China. *Inter Med*. 2010; 49(12):1097-102. Epub 2010 Jun 15.
76. Ooi A, Iyenger S, Ferguson J, Ritchie AJ. VATS lung biopsy in suspected, diffuse interstitial lung disease provides diagnosis, and alters management strategies. *Heart Lung Circ*. 2005 Jun; 14(2):90-2.
77. Raghu G, Mageto YN, Lockhort D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. *Chest*. 1999 Nov; 116 (5):1168-74.
78. Collard HR, King Jr TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:538-542.
79. Johkoh T, Muller NL, Cartier Y, Kavanagh PV, Hartman TE, Akira M, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology*. 1999;211:555-560.
80. Garcia-Sancho Fiqueroa MC, Carrillo G, Perez-Padilla R, Fernandez-Plata MR, Buendia-Roldan I, Vargas MH, et al. Risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case control study. *Respir Med* 2010 Feb;104(2): 305-9. Epub 2009 Sep 25.

81. Garcia-Sancho C, Buendia-Roldan I, Fernandez-Plata MR, Navarro C, Perez-Padilla R, Vargas MH, et al. Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2011 Sep 12. (Epub ahead of print).
82. Arbak P, Karacan Ö, İdilman R, Kaya A, Savaş İ. İdiopatik pulmoner fibrozis (12 olgu nedeniyle). *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 2000;48(1):57-62.
83. Silvia CI, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology.* 2008 Jan;246(1):288-97.
84. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King Jr TA, Lynch J, Hegele R, et al. Utility of a biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:193-196.
85. Bouoros D, Hatzakis K, Labrakis H, Zeibecoglou K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest* 2002;121:1278-1279.
86. Ishikawa N, Konho N. Interstitial lung disease and lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2010 Jan;37(1):6-9.
87. Le Jeune I, Gribbin J, West J, Smith C, Cullinan P, Hubbard R. The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Respir Med.* 2007 Dec; 101 (12):2534-40. Epub 2007 Sep 17.
88. Thomeer MJ, Vansteenkiste J, Verbeken EK, Demedts M. Interstitial lung diseases: characteristics at diagnosis and mortality risk assessment. *Respir Med.* 2004; 98:267-273.
89. Flaherty KR, Mumfort JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV.et.al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168:543-548.
90. Ryu YJ, Chung MP, Han J, Kim TS, Lee KS, Chun EM, Kyung SY, Jeong SH, Colby TV, Kim H, Kwon OJ. Bronchoalveolar lavage in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Med.* 2007 Mar;101(3):655-60. Epub 2006 Aug 21.

91. Behr J, Demedts M, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen RP, Jansen HM. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis—extended analyses of the IFIGENIA trial. *Respir Res.* 2009 Oct 27;10:101.
92. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;353:2229-2242.
93. Musellim B, Kumbasar O, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respiratory Medicine.* 2009; 103, 907-912.
94. Yalnız E, Kömürçüoğlu A, Polat GE, Utkaner G, Yüksel M. Sarkoidozda klinik, radyolojik, laboratuvarla ilgili parametreler ve tanı yöntemleri. *Toraks Dergisi.* 2003;4(1):48-52.
95. Gurkan ÖU, Çelik G, Kymbasar Ö, Kaya A, Alper D. Sarcoidosis in Turkey: 1954-2000. *Ann Saudi Med.* 2004; 24: 36-39.
96. Okumus G, Musellim B, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, Yenturk E, et al. Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis in Turkey. *Respirology.* 2011 16, 446–450.
97. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin.Respir. Crit.CareMed.* 2007; 28: 83–101
98. Aytemur ZA, Erdiñç M, Erdiñç E, Ateş H, Akyürekli Ö. Sarkoidozda evrelere göre klinik özellikler ve tanısal yaklaşım. *Tüberküloz ve Toraks* 2003; 51(1): 11-16.
99. Tabak L, Ağırbas E, Yilmazbayhan D, Tanyeri H, Güç U. The value of labial biopsy in the differentiation of sarcoidosis from tuberculosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Disease.* 2001 Jun; 18(2):191-5.
100. Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, Homer RJ, Matthay RA. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med.* 2010 Sep; 31(3):451-78.
101. Navaratnam V, Ali N, Smith CJ, McKeever T, Fogarty A, Hubbard RB. Does the presence of connective tissue disease modify survival in patients with pulmonary fibrosis? *Respir Med.* 2011 Sep 15. [Epub ahead of print]

102. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol*. 2011 Feb;37(1):100-9.
103. Fathi M, Lundberg IE, Tornling G. Pulmonary complications of polymyositis and dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007 Aug;28(4):451-8.
104. Yousem SA, Gibson K, Kaminski N, Oddis CV, Ascherman DP. The pulmonary histopathologic manifestations of the anti-Jo-1 tRNA synthetase syndrome. *Mod Pathol*. 2010 Jun;23(6):874-80.
105. Bonella F, Bauer PC, Griese M, Ohshimo S, Guzman J, Costabel U. Pulmonary alveolar proteinosis: New insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir Med*. 2011 Sep 5. (Epub ahead of print).