

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

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNE
2012-2017 YILLARI ARASINDA BAŞVURAN NONSPESİFİK
İTERSTİSYEL PNÖMONİ TANILI HASTALARIN KOMORBİDİTE
KLİNİK İLİŞKİSİ VE TEDAVİYE YANIT DEĞERLENDİRMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MUKADDES KILINÇ

**DANIŞMAN
PROF.DR. GÖKSEL ALTINIŞIK ERGUR**

DENİZLİ - 2018

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI
POLİKLİNİĞİNE 2012-2017 YILLARI ARASINDA BAŞVURAN
NONSPEŞİFİK İNTERSTİSYEL PNÖMONİ TANILI HASTALARIN
KOMORBİDİTE KLİNİK İLİŞKİSİ VE TEDAVİYE YANIT
DEĞERLENDİRMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MUKADDES KILINÇ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. GÖKSEL ALTINIŞIK ERGUR**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 21.07.2009 tarih ve 2009TPF006 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2018

Prof. Dr. Göksel ALTINIŞIK ERGUR danışmanlığında Dr. Mukaddes KILINÇ tarafından yapılan "Pamukkale Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine 2012-2017 yılları arasında başvuran Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni tanılı hastaların komorbidite-klinik ilişkisi ve tedaviye yanıt değerlendirmesi " başlıklı tez çalışması 21/12/2018 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Sibel Pekcan

ÜYE

Göksel Altınışik Ergur

ÜYE

Sebahat Genç

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.21/12/2018

Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Öncelikle her basamağında meslek hayatıma katkı sağlayacak bilgiler edinebildiğim bu güzel konuda bana çalışma fırsatı sunan, çalışmamın her anında benden desteğini esirgemeyen sevgili hocam Prof.Dr.Göksel Altınışik Ergur'a, yetişmemiz için büyük emek veren değerli hocalarım Prof. Dr. Fatma Evyapan, Prof. Dr. Sibel Pekcan, Prof. Dr. Sevin Başer Öncel, Prof. Dr. Neşe Dursunoğlu, Doç. Dr. Erhan Uğurlu ve 4 senemi geçirdiğim, onlarla birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	IX
ÖZET.....	X
İNGİLİZCE ÖZET.....	XII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları (DPAH)	3
Tanım, Tarihçe	3
PatogeneZ	5
İdiyopatik Pulmoner Fibrozis.....	5
Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSİP)	9
<i>NSİP Patofizyolojisi</i>	11
<i>NSİP Kliniği, Dağılımı, Fizik Muayene</i>	11
<i>NSİP Radyolojisi</i>	12
<i>NSİP Patolojisi</i>	14
<i>NSİP için Kullanılan Testler ve İnvaziv Yöntemler</i>	15
<i>Solunum Fonksiyon Testleri</i>	15
<i>Arter Kan Gazları</i>	15
<i>İnvaziv Tanı Yöntemleri</i>	16
<i>Bronkoalveoler Lavaj</i>	16

<i>Akciğer Biyopsisi</i>	16
<i>NSİP Tedavisi</i>	17
GEREÇ VE YÖNTEM	18
BULGULAR	21
TARTIŞMA	46
SONUÇLAR	55
KAYNAKÇA	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE:Anjiotensin Converting Enzyme

AİP: Akut İnterstisyel Pnömoni

ATS: American Thoracic Society

BT: Bilgisayarlı tomografi

CCL-: CC kemokin ligandı

DAD: Difüz alveoler hasar

DLCO: Karbonmonoksit difüzyon testi

DİP: Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni

DPAH: Difüz Parankimal Akciğer Hastalığı

6DYT: 6 Dakika Yürüme Testi

ERS: European Respiratory Society

FEV₁: Zorlu ekspiratuvar volüm (1.sn'de)

FVC: Zorlu vital kapasite

HP: Hipersensitivite Pnömonisi

GİP: Dev Hücreli İnterstisyel Pnömoni

HRCT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalığı

İİP: İdiopatik İnterstisyel Pnömoni

İPF: İdiopatik Pulmoner Fibrozis

ICD: International Classification Diseases

IL-: İnterlökin

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KOP: Kriptojenik organize pnömoni

MMRC: Modifiye Medical Research Council

NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni

PO₂: Parsiyel oksijen basıncı

RV: Residüel volüm

SFT: Solunum fonksiyon testi

TLC: Total akciğer kapasitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No:
Şekil 1 2002 ATS/ERS ortak çalışması DPAH sınıflandırması	4
Şekil 2 Çalışmamıza katılan hastaların yaş dağılım grafiği	21
Şekil 3 Hastaların organik ve inorganik partikül temas yüzdeleri	25
Şekil 4 Fizik muayene bulguları dağılım grafiği	26
Şekil 5 Hastaların radyolojik bulguların dağılımları	28
Şekil 6 Pnömotoksik ilaç kullanımının grup içinde dağılımı	33
Şekil 7 DLCO dağılım grafiği	35
Şekil 8 Cinsiyete göre sağ kalım eğrisi	37
Şekil 9 Sigara içimi paket.yıla göre sağ kalım eğrisi	38
Şekil 10 Risk taşıyan ilaç kullanımını ve sağ kalım	39
Şekil 11 PO ₂ değerine göre 60mmHg ve altı ile 60mmHg üzeri olan hastaların sağ kalım eğrisi	41
Şekil 12 Oksijen satürasyonuna göre %90 üzeri ile %90 ve altı olan hastaların sağ kalım eğrisi	42
Şekil 13 DLCO %40 altı ile %40 ve üzeri olan hastaların sağ kalım eğrisi	43
Şekil 14 RV /TLC oranına göre sağ kalım eğrisi	44

TABLULAR DİZİNİ:

	Sayfa No:
Tablo 1 İPF tanısı için HRCT ve cerrahi biyopsi kombinasyonuna göre değerlendirme	7
Tablo 2 NSİP Paterni Etiyolojileri	10
Tablo 3: Yakınma süreleri	22
Tablo 4 MMRC dispne ölçeğine göre hasta dağılımları	23
Tablo 5 Radyolojik bulgular ve mortalite ile anlamlılık ilişkisi	29
Tablo 6 NSİP tedavileri	31
Tablo 7 Tedavi seçeneklerine göre hastaların klinik seyri	32
Tablo 8: Hastalarımızın kullandığı pnömotoksik etkili ilaçlar ve tutulum şekilleri	34
Tablo 9 Cinsiyet, sigara kullanımı, tedavi durumu, risk taşıyan ilaç kullanımına göre sağ kalım analizleri	40
Tablo 10 PO ₂ , Sat%, DLCO, ağır difüzyon kısıtlılığı, TLC, RV/TLC durumuna göre sağ kalım analiz sonuçları	45

ÖZET

Pamukkale Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine 2012-2017 yılları arasında başvuran Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni tanılı hastaların komorbidite-klinik ilişkisi ve tedaviye yanıt değerlendirmesi

Dr.Mukaddes KILINÇ

Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSİP), Difüz parankimal akciğer hastalıklarının (DPAH) idiyopatik alt grubuna dahil olan bir interstisyel akciğer hastalığı olup idiyopatik olmayan grubunda kollajen doku hastalıkları, çevresel ve mesleki maruziyet, ilaç öyküsü, immun yetmezlik durumları, enfeksiyon gibi sebeplerle de ortaya çıkan NSİP yer alır.

Bu çalışmamızda 5 yıl boyunca polikliniğimizde tanı alan ve takiplerini yaptığımız NSİP tanılı hastaların başta kollajen doku hastalıkları olmak üzere, çevresel maruziyetler ve ilaç etkileşimiyle NSİP arasındaki klinik ilişkinin incelenmesi, aynı zamanda tedavi yanıtının klinik ve mortalite üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır

Çalışmamıza 79 hasta (36 kadın; 43 erkek) dâhil edildi. NSİP tanılı hastaların verilerine hastanemiz veri sistemi HBYS'den J84.1 ICD kodlu 175 hastanın anamnezleri okunarak, NSİP tanısı alanlar belirlenerek ulaşıldı. Yaş aralığı genel olarak 41-87 yaş arası olup hastalığa en fazla 7.-8.dekatta rastlandığı görüldü. Polikliniğe en sık başvurma nedeni uzun süreli kuru öksürüktü (n=54, %68).

Romatolojik hastalık tanısı olan hasta sayısı başlangıçta 11 kişiydi (%13); takiplerde 13 hastaya daha romatolojik hastalık tanısı konulduğu saptandı. En sık

Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu tanıları eşlik ediyordu (Her ikisi için de n=7). Romatolojik semptomlar 34 hastada (%43) mevcuttu. En sık eklem ağrısı ve hareket kısıtlılığı (n=25 %31,6) görüldü.

NSİP tanısı kliniğimizde genel olarak klinik ve radyolojiye göre konmaktaydı. Dışlama yapılamayan 17 hastaya bronkoalveoler lavaj, 10 hastaya akciğer biyopsisi yapılmıştır.

Takiplerinde 59 (%74,6) hastaya tedavi uygulandı. En sık steroid tedavisi verildiği saptandı (n=34; %43). Tedavi alan hastaların 6'sı (%7) iyi seyir göstermiş, 21 hasta stabil seyretmiş (%26), 13 hastada (%16) ölüm gerçekleşmiştir.

Solunum fonksiyon testine (SFT) uyum sağlayabilen 66 hastanın SFT bulguları normaldi, diğerlerinde obstrüktif patern görüldü, SFT ile restriksiyona rastlanmadı. Ancak CO difüzyon kapasitesine bakıldığında (DLCO), DLCO yapabilen 62 hastanın 43 'ünde (%69) difüzyon kısıtlılığı mevcuttu.

Hastaların klinik seyri değerlendirildiğinde, 7 hasta (%8,9) iyileşme gösterdi ve tedavisiz takibe alındı. 29 hasta (%36,7) stabil olarak polikliniğimizde takip edilmektedir. Kaplan Meier analizi ile hastaların ortalama yaşam süresi değerlendirildiğinde 17 hastada (%21) ölüm gerçekleşti. Hastalarda sağ kalım süreleri ortalama 66 aydır (58,82-74,16; %95 GA). Hipoksemisi olan, akciğer volümleri, solunum fonksiyon kapasiteleri ve difüzyon kapasiteleri normalin altında bulunan hastalar ile sağ kalım arası ilişki incelendiğinde de anlamlı farka rastlanmadı.

Sonuç olarak uzun süreli kuru öksürük ya da dispne şikâyeti olan SFT normal olsa bile semptomatik inhaler tedaviye yanıt vermeyen her hastanın DLCO ölçümleri mutlaka yapılmalı ve interstisyel akciğer hastalıklarına yönelik gerekirse HRCT veya toraks BT istenmelidir.

SUMMARY

Comorbidity and clinical relationship and treatment evaluation of patients with Nonspecific interstitial pneumonia diagnosed at Pulmonology Department of Pamukkale University between 2012 and 2017.

Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) is an interstitial lung disease which is classified under idiopathic subgroup of diffuse parenchymal lung diseases. But it can also arise in the background of collagen tissue disorders, environmental and occupational exposure, drugs, immune deficiency, infections etc.

In this study we aimed primarily to investigate clinical relationship of NSIP with collagen tissue diseases, environmental exposures and drug reaction and also effects on treatment response and mortality as well within patients diagnosed as NSIP and followed up for 5 years in our clinic.

79 patients (36 female, 43 male) were included in this study. The data about NSIP patients were reached with J84.1 ICD code via hospital database (HBYS) and 175 patients' histories were read. Patients were between 41-87 ages. That showed us that the disease is seen in 7th and 8th decade mostly. Long term dry cough was the most frequent complaint when applying to the hospital (n=54, %68).

At first 11 patients were diagnosed with a rheumatologic disease (%13). 13 patients were diagnosed with a rheumatologic disease afterwards. Rheumatoid arthritis (n=7) and Sjögren Syndrome (n=7) was most frequent ones. 34 patients (%43) had rheumatologic symptoms. The most frequent ones were the joint pain and decrease in range of motion (n=25 %31.6).

NSIP is usually diagnosed with clinical history and radiology in our clinic. Bronchoalveolar lavage was done to 17 patients in whom other diseases cannot be ruled out. Biopsy was taken from ten of them.

59 patients (%74.6) took treatment through their follow up. 34 (43%) of them took steroid treatment. 6 of them (7%) showed good prognosis, 21 of them (26%) remained stable and 13 of them (16%) developed mortality.

Respiratory function tests were normal in 66 patients who were compliant for the tests. Rest of them had the obstructive pattern and the restriction pattern was not seen. 43 (69%) patients had diffusion restriction out of 62 patients who can do diffusion capacity test (DLco)

When clinical progression was assessed, 7 patients (8,9%) showed recovery and were taken to a follow up program with treatment. 29 stable patients (36,7%) are still coming to their routine follow up appointments. 17 patients (21%) died of disease. Mean survival time of patients was 66 months with Kaplan Meier analysis (58.82-74.16; 95% GA Std. Error 6.9). There was no statistically significant relationship between survival rates and hypoxemia levels, lung volumes, respiratory function tests and diffusion capacities.

In conclusion, DLCO measurements must be made and if necessary HRCT or thorax CT must be ordered for interstitial lung diseases in patients with long term dry cough and dyspnea who have otherwise normal respiratory function tests.

GİRİŞ

Akut veya kronik bir süreçte parankimal infiltrasyon ve fibrozisle giden hastalıklara, tek bir başlık altında toplayarak “Difüz parankimal akciğer hastalıkları” (DPAH) denmektedir. Günümüzde DPAH grubu altında 200 kadar parankimal akciğer hastalığı yer almaktadır(1).

İnterstisyel akciğer hastalıklarının dünyadaki ve Türkiye’deki insidans, prevalans ve mortalitesine ilişkin elimizde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Hekimlerin halen bu hastalıkları tanımaktaki eksiklikleri ve hastaların ölüm nedeni olarak kayıtlara sıklıkla “Kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, enfeksiyon vb.” girilmesi nedeniyle sağlıklı veri elde edilememektedir(1).

1988-1990 yılları arasında New Mexico’da yapılan bir çalışmada, 18 yaş ve üzerinde olup histopatoloji raporlarında, klinik tanılarında ve ölüm raporlarında DPAH tanısı olan 2936 hastaya ait veri incelenmiştir (516 adet otopsi ile tanı alanlar da dâhil). Bu kişilerin DPAH prevalansına bakıldığı zaman hastalığın erkeklerde rastlanma olasılığı 80,9/100.000 olup kadınlara (67,2/100.000) göre %20 daha fazla bulunmuştur. İnsidansa bakılacak olursa yine erkeklerde (31,5/100.000/yıl) kadınlara göre (26,1/100.000/yıl) biraz daha fazladır. Bu çalışmada otopsi ile tanı konulanlar tüm vakaların %1,8’ini oluşturmaktadır. En çok tanı konulan İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF), kadınlarda %44,2, erkeklerde %46,2 oranında saptanmıştır. Elde edilen bulgularla DPAH’ın hiç de azımsanmayacak sıklıkta olduğu kanısına varılmıştır(2).

Fransa’da 2012 yılında yapılan, farklı etnik grupların katıldığı bir çalışmada, DPAH tanısı almış 1170 olguda (Prevalans 97,9/100.000; insidans 19,4/100.000/yıl) en sık sarkoidoza rastlanmıştır (%42,6). Bu çalışmada hastalıkların dağılımı şöyledir: Hastaların %16’sı bağ doku hastalıkları ile ilişkili DPAH, %11,6’sı ise İPF, %5’i meslekle ilişkili DPAH. Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) prevalansı ise “J.84.1” ICD tanı kodlu İPF ile birlikte değerlendirilerek 16,34/100.000 olarak bulunmuştur. Sarkoidoz

riskinin Kuzey Afrikalı ve Afro-Karayıplilerde beyaz Avrupalılara göre daha fazla olduğu görülmüştür(3).

2009'da Yunanistan'da yapılan bir çalışmada 967 DPAH olgusunda en sık olarak sarkoidoz görülmüştür (%34,1). İdiyopatik interstisyel pnömoniler %19,5 ile 2.sıklıkta görülmüştür. İdiyopatik interstisyel pnömonilerin de %20'sini İPF, %2,8'ini NSİP, %5,3'ünü kriptojenik organize pnömoni (KOP) oluşturmaktadır. Bütün olguların %12,4'ünü kollajen doku hastalıklarına bağlı interstisyel değişiklikler, %2,6'sını hipersensitivite pnömonisi (HP), %3,8'i histiyositozisten oluşmaktadır. "Sınıflandırılmayan" olarak %8,5 oranı verilmektedir(4).

Türkiye'de DPAH epidemiyolojisine yönelik en kapsamlı çalışma "Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu" tarafından düzenlenmiştir. Çalışmaya 19 ilden 33 merkez katılmış, toplamda 2245 olgu bildirim yapılmıştır. Bu olguların %23,8'ini (n=535) nedeni bilinen parankimal akciğer hastalıkları, %39,4'ünü (n=884) granülomatöz hastalıklar, %23,7'sini idiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP), %4,4'ünü (n=99) diğer parankim hastalıkları oluşturmaktadır (Sarkoidoz olguları %37, İPF olguları %19,9)(5).

Çalışmamızın amacı, 2012-2017 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve takipte olan "Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSİP)" tanı hastalarımızı, cinsiyet, yaş, altta yatan hastalık, kullanılan ilaç, çevresel maruziyet, sigara öyküsü ve soy geçmiş özellikleri ile semptom, fizik muayene, radyolojik bulgular ve biyopsi bulguları açısından değerlendirerek merkezimizin verisini elde etmektir. Olguların tedaviye yanıt değerlendirmesi ve hastalığın gidişatı hakkında dünya literatürü ile karşılaştırma yapmaktaki amacımız ise sonuçlarımızı, alandaki diğer verilere göre değerlendirebilmek ve nedenlerini görebilmektir. Ayrıca çalışmamızda, NSİP olgularının iki büyük grubu olan İdiyopatik ve Kollajen doku hastalığına bağlı NSİP olgularımız arasında, semptom süresi, verilen tedavi ve sağ kalım açısından karşılaştırma yapmak da amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

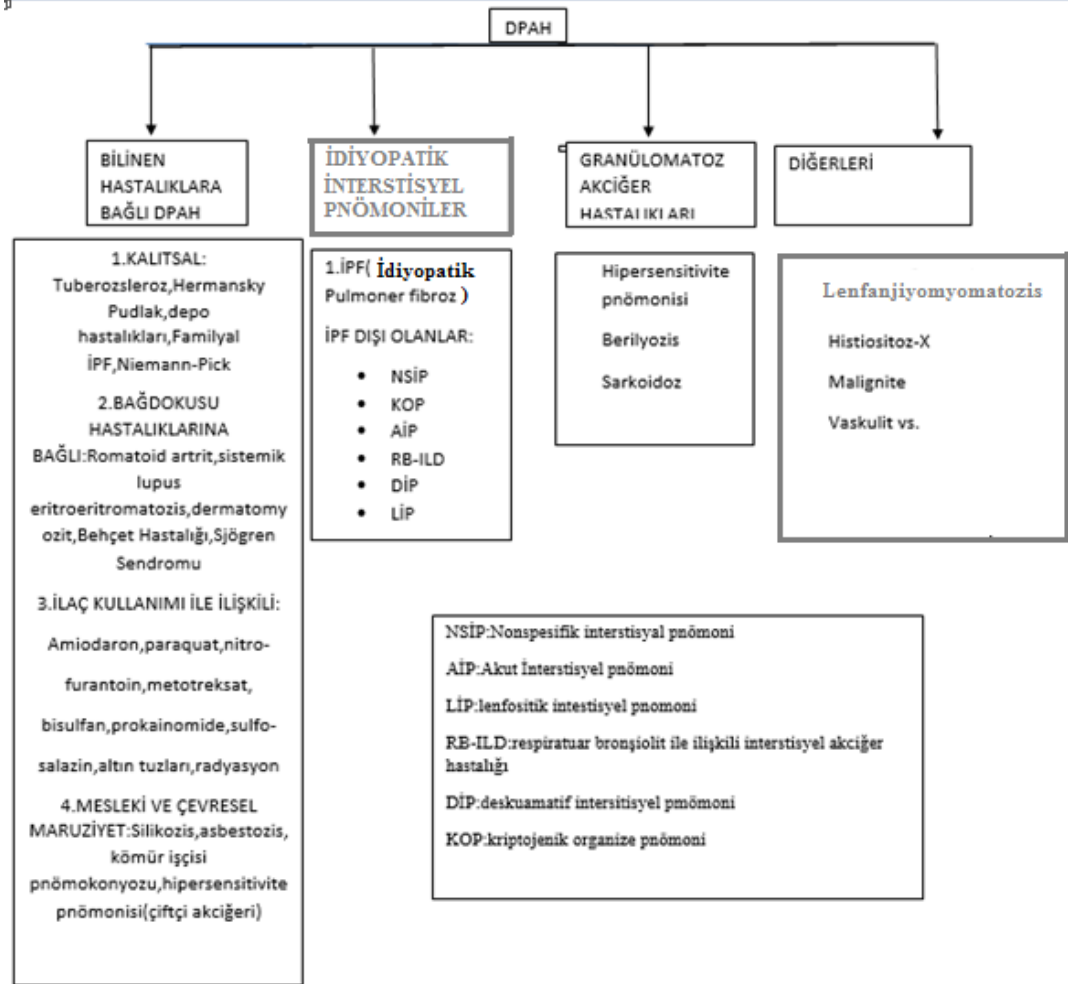
Hamman ve Rich'in 1935 yılında tanımlanan ilk "Pulmoner fibrozis" olgusuyla başlayan ve bugüne dek interstisyumda akut ve kronik olarak gelişebilen, infiltrasyon ve/veya fibrozisle giden çok sayıda akciğer hastalığına "İnterstiyel Akciğer Hastalığı (İAH)" denilmektedir(6). Ancak bugün bu hastalığı ve patogenezi tanımlayan "Diffüz Parankimal Akciğer Hastalığı (DPAH)" terimini daha sık kullanılmaktadır. Günümüzde 200'e yakın hastalık, bu heterojen grubun alt gruplarını oluşturmaktadır. Alveol epiteli ile alveol kapiller endoteli arasında, kollajen ve fibroblastlardan oluşan "İnterstisyumda meydana gelen her türlü akut veya kronik yangısal olayı kapsayan" geniş bir hastalık grubudur.

Radyolojik ve klinik özelliklerin çoğu zaman benzerlik göstermesi sebebiyle histopatolojik bulguları ve etiyolojik özellikleri esas alınarak çeşitli sınıflamalar yapılmıştır.

İlk sınıflama 1969 yılında Liebov ve Carrington tarafından yapılmıştır. "İdiyopatik İnterstiyel Pnömoniler (İİP)" olarak tanımlanmış ve "Usual İnterstiyel Pnömoni (UIP), Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni, Difüz Alveolar Hasar (DAD), Deskuamatif İnterstiyel Pnömoni (DİP), Lenfositik İnterstiyel Pnömoni (LİP) ve "Dev Hücreli İnterstiyel Pnömoni (GİP)" olmak üzere beş gruba ayrılmıştır(7).

Myers ve Katzenstein 1998'de bu sınıflamada LİP'in lenfoproliferatif hastalıklarla, GİP'in de metal pnömokonyozlar ile ilişkisinin olduğu gerekçesiyle "İdiyopatik" grubundan çıkarmışlardır. Akut İnterstiyel pnömoni, Nonspesifik İnterstiyel Pnömoni (NSİP) ve respiratuar bronşiolit ile ilişkili interstiyel akciğer hastalığı (RB-ILD) alt grupları bu sınıflamaya dâhil edilmiştir (7).

Histopatolojik özelliklerin daha iyi tanımlanması ile birlikte 2002 yılında American Thoracic Society (ATS) ve European Respiratory Society (ERS) ortak çalışması ile bugün kullandığımız en son DPAH sınıflandırması ortaya çıkarılmıştır(Şekil 1).



Şekil 1:2002 ATS/ERS ortak çalışması DPAH sınıflandırması (8)

PATOGENEZ:

DPAH, bünyesinde çok farklı tip hastalıkları barındırdığı için her ne kadar benzer klinik, radyolojik ve patolojik özellik gösterebilir de her birinin farklı patofizyolojik mekanizmaları vardır. Nedeni bilinenler (organik/inorganik toz, ilaçlar, kollajen ve vasküler doku hastalıkları, enfeksiyöz etkenler vs) yanında, nedeni bilinmeyen İİP grubu üzerinde de patogenezi aydınlatma yönünde çalışmalar devam etmektedir. Bu alanda en çok araştırma UIP üzerinde yoğunlaşmakta ve bu sayede, kesin tedavisi olmayan, ölümcül bir hastalık olarak değerlendirilen İPF için etkin tedavi seçenekleri çalışılmaktadır. Radyolojik olarak “Olası UIP paterni” gösteren hastalıklardan fibrotik NSİP (fNSİP) ile İPF arasında kesin ayırım yapabilmemiz önemlidir. Bu sayede farklı patogenetik mekanizmalara sahip İPF’de seyri değiştirdiği gösterilen antifibrotik tedavi seçeneklerini sunmak adına gereklidir ve bu nedenle iki büyük grup arasında benzerlik ve farkları ortaya koymak önemlidir. İPF ve NSİP (özellikle de fibrotik formu) ayırımını yapabilmek için bu iki hastalık hakkında bazı temel bilgilere sahip olmak gerekir.

İdiopatik Pulmoner Fibrozis(İPF)

Sebebi bilinmeyen interstisyel akciğer hastalıklarının ve kronik fibrotik progresif interstisyel pnömoninin en sık formunu oluşturur (İİP’lerin yaklaşık %47-60’ı). Erkeklerde kadınlardan biraz daha sık görülmektedir. Tanı konulduğunda hastalar genelde 50 yaşın üzerinde bulunmuştur. Etiyolojisi henüz bilinmemektedir. Olguların çoğunda sigara hikâyesinin olması sigara ile fibrozis gelişimi arasında güçlü bir birliktelik düşündürmektedir. Patogenezi iki hipotez öne sürülmüştür. İlk hipotezde epitelyal-mezenşimal etkileşim bozukluğuna bağlı kronik epitel hasarı, onarım bozukluğu ve buna bağlı progresif fibrozis yer alırken; inflamasyon hipotezinde de nedeni bilinmeyen sürekli bir uyarıya bağlı gelişen inflamatuvar hücre göçleri ve profibrotik olayların sürekliliğine bağlı fibrozis oluştuğu varsayılmaktadır(7). Günümüzde İPF patogenezi birden fazla mekanizmanın bir arada sorumlu

olduğuna yönelik giderek artan sayıda veri bulunmakta ve tedaviye yönelik çalışmalar bu mekanizmalara dayalı olarak yoğun ilgi ile sürmektedir.

Laboratuvar ve serolojik testlerin UIP paterni oluşturan diğer durumları dışlamak dışında ek bir yararı yoktur. Radyolojik olarak UIP paterni olarak değerlendirilen bulgular, tipik yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) ya da toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) her iki bazalde belirgin, yamalı, subplevral yerleşimli retiküler dansiteler ile kendini gösterir. Buzlu cam görünümü daha azdır. İnterlobüller, interseptal kalınlaşmalar, traksiyon bronşiektazileri ve bal peteği görünümü tipiktir(8). Nodüler görünüm, konsolidasyon, difüz mozaik attenüasyon paterni İPF için tipik HRCT bulgusu değerildir. Histopatolojik olarak UIP paterni, farklı loblardan alınan (torakoskopik, açık cerrahi) biyopsi örneklerinde zamansal ve mekânsal heterojenite, subplevral paraseptal dağılım, minimal inflamasyon, bal peteği ve fibröz odaklar ile karakterizedir. (8).

Klinik açıdan bakıldığında geçmişte İPF, daha ağır semptomlu, solunum fonksiyon testlerinde yaşıtlarına göre daha düşük değerlere sahip hastalarda görülen, yaşam beklentisi yönünden diğer interstisyel hastalıklara göre daha az umut verici bir hastalık olarak değerlendirilirdi. Antifibrotik ajanlar tedaviye girip sonuçlarıyla hastaların yaşam kalitesi ve sağ kalımı üzerinde yüz güldürücü sonuçlar elde edilene dek verilebilecek tedavileri pek değiştirmediğinden fNSİP ile İPF ayrımı yapmak, yalnızca hekimlerin yaşam süresi beklentisi ve klinik gidişı öngörebilmesi açısından önem taşımaktaydı.

DPAH'ın HRCT bulguları, 2018 yılında Türk Toraks Derneği tarafından yayınlanan İPF tanı ve tedavi uzlaşı raporunda da belirtildiği gibi UIP, olası UIP, UIP dışı olarak 3 grupta sınıflandırılmaktadır HRCT ile ayırım yapılamayan UIP grubu hastalarda cerrahi biyopsi ile ortak değerlendirme aşığıdaki gibidir (9);

Tablo 1:İPF tanısı için HRCT ve cerrahi biyopsi kombinasyonuna göre değerlendirme

<u>HRCT Paterni</u>	Cerrahi biyopsi paterni	İPF tanısı
<u>UIP</u>	UIP	Evet
<u>UIP</u>	Olası UIP	Evet
<u>UIP</u>	Daha az olası UIP	Evet
<u>UIP</u>	Sınıflandırılmayan fibrozis	Evet
<u>UIP</u>	UIP dışı	Hayır
<u>Olası UIP</u>	UIP	Evet
<u>Olası UIP</u>	Olası UIP	Evet
<u>Olası UIP</u>	Daha az olası UIP	Multidisipliner değerlendirme
<u>Olası UIP</u>	Sınıflandırılmayan fibrozis	Multidisipliner değerlendirme
<u>Olası UIP</u>	UIP dışı	Hayır

<u>UIP dışı</u>	UIP	Multidisipliner değerlendirme
<u>UIP dışı</u>	Olası UIP	Hayır
<u>UIP dışı</u>	Daha az olası UIP	Hayır
<u>UIP dışı</u>	Sınıflandırılmayan fibrozis	Hayır
<u>UIP dışı</u>	UIP dışı	Hayır

Tablonun da ortaya koyduğu gibi, iyi bir anamnez, fizik muayene ve gerekli tarama tetkikleriyle ilaç, meslek, çevresel maruziyet ve altta yatan bağ doku hastalıkları gibi nedensel UIP tabloları dışlandıktan sonra hastalığın idiyopatik olduğuna karar verilen radyolojik olarak UIP paternli hastalar, İPF tanısı açısından mutlaka değerlendirmeye alınmalıdır. Son rehberde, HRCT'nin cerrahi biyopsiye göre yeri daha bir önem kazanmış olup HRCT'de UIP dışı kabul edilen bir patoloji, cerrahide kesin UIP olarak konan tanının multidisipliner değerlendirme ile bir kez daha değerlendirmeye alınması önerilmiştir. Yine HRCT'de kesin UIP tanısı konmuş ise İPF'nin kesin olarak dışlanması için ancak patolojik preparatın kesin olarak UIP olmadığına dair rapor edilmesi gerekmektedir. Bu sayede hâlihazırda genel durumu kötü olan, cerrahiye gidemeyecek hastalara HRCT ile tanı konabilme kolaylığı sağlanmıştır. Zira cerrahi biyopsi bu hastalar için oldukça zahmetli olup hem normal görünen hem hafif derecede etkilenmiş görünen loblardan da biyopsi alınma önerilmektedir. Sağlam akciğer dokuları yanında fibrotik alanların

olduğu mekânsal heterojenite ile yeni ve eski fibrozis alanlarının bir arada olduğu zamansal heterojenitenin varlığı ancak bu şekilde ortaya konmaktadır(9).

2011 ATS/ERS/JRS/ALAT IPF ortak rehberi incelendiğinde kafalarda bazı soru işaretleri bırakmaktaydı. Bunlar klinik tanıda radyologlara daha az önem verilmesi, klinik senaryosu İPF düşündüren olgularda olası (propable) ya da daha az olası(possible) gibi tavsiye kararlarda bulunmaması, bronkoalveolar lavajın tanıda rolünün kafa karıştırmaya devam ediyor olması, belli bir tedavi protokolünü ve tanı kriterlerini içeren yeterli çalışmanın olmaması olarak listelenmektedir (10). Sonraki 2015 IPF rehberi daha çok, hastaya özgün yaklaşımlar üzerinde yoğunlaştı. İPF'ye özgü tedavi yöntemleri ortaya konmuş olmasına rağmen tanı kriterleri 2011 ile paralellik gösteriyordu (11). 2018 rehberinde, klinik olarak tipik bulguların varlığında (60 yaş üzeri, erkek, sigara öyküsü, sinsi başlangıçlı ilerleyici dispne ve/veya öksürük, ailede İPF öyküsü)), HRCT 'de tipik UIP paterni saptanması halinde UIP'nin diğer olası nedenleri de dışlanmışsa multidisipliner bir yaklaşım ile klinik İPF tanısı konulabileceği önerisi yer aldı(12).

Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSİP)

Tez çalışmamızın ana konusu olan NSİP, 1990 yılında Kitaichi tarafından İİP'lerin histolojik alt tipleri ile uyumlu olmayan "Klasifiye edilmemiş pnömoni" anlamında kullanılmıştı. Daha sonra 1994'te Katzenstein ve Fiorelli tarafından NSİP tanımına değinilmiştir(7). Başlarda bir yelpazenin iki ucu olarak düşünölen DİP (Hafif form) ve UIP (Son dönem akciğer) arasında yer aldığı ve ikisine de benzemeyen ve özgün olmayan anlamında "nonspesifik" tanımlaması uygun görölmüştür. Sonradan ayrı bir klinik antite olduğu ortaya konan NSİP tanısı için, "NSİP nedir?" sorusu yanında "Ne değildir?" sorusunu da sormak gerekli olabilir.

Gerek histopatolojik, gerekse radyolojik olarak UIP, KOP, AİP, DİP'inin tanısasal özelliklerinin bulunmadığı hastalık grubu için kullanılır. Prognoz ve sağ kalımı UIP'ye göre nispeten daha iyidir. Etiyolojisi tam olarak

bilinmemekle birlikte idiyopatik olması dışında kollajen doku hastalıkları ve bazı sistemik hastalıklarla birlikte, ilaç akciğerinde görülür. Histolojik olarak inflamasyonun ağırlıklı olduğu hücresel; fibrozis ve inflamasyonun birlikte görüldüğü miks, fibrozisin ağırlıkta olduğu fibrotik patern olarak 3 tiptir. Hücresel patern daha iyi prognoz göstermektedir (7).

Sistemik skleroz NSİP bulgularının en sık görüldüğü kollajen doku hastalığıdır.(13) Romatoid artrit, polimiyozit/dermatomyozit, Sjögren sendromu ve mikroskopik polianjitis ile birliktelik gösterebilir(Tablo 2).

Tablo 2: NSİP Paterni Etiyolojileri (7)

HIV dâhil immün yetmezlik durumları
Bağ doku hastalıkları
Hipersensitivite pnömonisi
İlaça bağlı: Hidralazin, altın, penisilamin, lovastatin, amiodaron, karmustin, metotreksat, nitrofurantoin, klorambusil
Difüz alveolar hasar sekeli
Enfeksiyon
Ailesel

NSİP Patofizyolojisi

Önceleri İPF'nin erken evresi gibi değerlendirilse de günümüzde NSİP tanılı bütün bireylerde İPF gelişmediğinin gösterilmesi, farklı histopatolojik morfolojik görünümünün olması, parankimal hasarların ve fibrozisin varlığı, NSİP ve İPF'nin farklı patogenetik mekanizmalarla geliştiğini düşündürmektedir. BAL'da lenfosit ağırlığı İPF'ye göre daha fazla görülmekte olup yine de eşit derecede hücre artışı ya da BAL'da normal hücre sayısı görülebilir. Yapılan çalışmalarda dentritik hücrelerin UIP'ye göre daha fazla olduğu görülmüştür(14).

Epitel hasarı ve düzensiz tamir mekanizmaları NSİP patogenezinde rol oynarlar. Metalloproteinazlar, ısı şok protein 47, surfaktan protein C, koagülasyon sistemi, intersellüler adezyon molekülü-1, IL-4, IL-13, IL-18, IFN- γ , profibrotik kemokin , CCL-7 , CCL-5 gibi pek çok kemokinin NSİP gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.(7) Miki ve arkadaşlarının yaptığı, fibroblast kontraktilesini değerlendiren bir çalışmada, NSİP'e bağlı disfonksiyon gösteren fibroblastların İPF'dekinin tersine normal fibroblast gibi davrandıkları ortaya konmuştur(15).

NSİP Klinik Özellikleri

Klinik olarak NSİP, efor dispnesi ve kuru öksürük gibi özgün olmayan semptomlarıyla diğer DPAH grubundan farklı değildir. Hastaların çoğu, aylar hatta yıllar süren ve yavaş ilerleyen nefes darlığından söz ederler. Yorgunluk olabilir. Olguların yarısında kilo kaybı, üçte birinde ateş vardır. Altta yatan bir romatolojik hastalık olduğunda onunla ilişkili semptomlar da görülebilir(7). NSİP tanılı hastalarda, romatolojik hastalıkların sonradan belirti verebileceği bilindiğinden, hastalar her kontrolde yeni gelişen eklem ağrısı, eklem kısıtlılığı, ağız-göz kuruluğu, Raynaud fenomeni, sabah tutukluluğu, ateş, gece terlemesi gibi semptomlar açısından mutlaka sorgulanmalıdır.

Ortalama başlangıç yaşı 40-50 yaş civarı olup kadınlarda daha sıktır. Çocuklarda nadir de olsa görülebilir. Sigara ile ilişkisi IPF kadar gösterilememiş olsa da böyle bir ilişkinin olabileceğine dair yayınlar vardır(16).

Fizik muayenede ince raller (velkro) sıklıkla duyulur. Oskültasyonda ayrıca lenfositik bronşiolite bağlı squaek (martı sesi) de işitilebilir. Çomak parmak olguların %10-35'inde görülebilir(17). Altta yatan kollajen doku hastalığı söz konusu ise o hastalıkla ilişkili fizik muayene bulguları saptanabilir.

NSİP Radyolojisi

NSİP, posteroanterior (PA) akciğer radyogramında bulgu vermeyebilir. NSİP ile ilişkili radyogram bulgusu sıklıkla alt zonların tutulduğu bilateral pulmoner infiltrasyon görünümüdür. Toraks BT ve PA akciğer radyogramı takiplerinin 15 ay boyunca yapıldığı bir çalışmada, 7 vakada temel radyografik görüntünün orta ve alt zonlarda bilateral yamalı infiltrasyon alanları olduğu ortaya konmuştur (%91 n=6)(18).

Toraks BT Bulguları: NSİP için BT'de baskın görünümün, buzlu cam görünümü olduğu 85 hastanın incelendiği 3 çalışmada belirtilmiştir. En sık bilateral, simetrik ve subplevral tutulum vardır. Yine bu çalışmalarda vakaların yarısında irregüler lineer veya retiküler opasiteler görülmektedir. Bu retiküler görünümün içinde tek tük traksiyon bronşektazileri görüldüğü, bazı olgularda, özellikle fNSİP'te, bal peteği görülebildiği belirtilmektedir. Konsolidasyonun NSİP açısından nadir görülen bir bulgu olduğu bildirilmektedir (19). Silva ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı, 66 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada kronik hipersensitivite pnömonisi (HP) (n=18), IPF (n=23) ve NSİP (n=25) tanılı hastaların BT'leri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak NSİP tanılı hastalarda subplevral korunma alanlarının olduğu, bal peteğinin çoğu zaman görülmediği, mozaik atenüasyonun bulunmadığı, ayırıcı tanıda kronik HP ve İPF'ye göre en çok bu özelliklerin dikkat çektiği belirtilmektedir(20).

Nagai ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı bir çalışmada 31 NSİP, 16 KOP, 64 İPF hastası incelenmiştir. NSİP'li hastaların BT bulgusu olarak bal peteği ve UIP paterni olması halinde, İPF ile ayırımın radyolojik olarak yapılamadığı ve NSİP hastalarının patolojik değerlendirmelerinde fNSİP saptandığı gösterilmiştir(21).

Patolojik olarak inflamasyon (sellüler) ve fibrozisin birlikte görüldüğü NSİP tablosunda HRCT'de buzlu cam, retiküler patern, traksiyon bronşektazileri ve bal peteği birlikte görülmektedir. Sınırlı bir hasta grubunda -ki bu genelde sellüler NSİP hasta grubundan oluşmaktadır- takip BT'lerinde lezyonların tedavi sonrası gerilediği görülebilmektedir(22). Üç farklı patolojik paterne sahip olan NSİP radyolojik olarak da farklı özellikler gösterdiği için bu 3 alt grubun ayırıcı tanısının da ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir. NSİP tanılı 50 hastanın incelendiği bir çalışmada bu hastaların HRCT ile %32'sinin UIP'den, %20'sinin HP'den, %14'ünün KOP'den ve %12'sinin diğer interstisyel akciğer hastalıklarından ancak patolojik olarak doğrulama yapılarak ayırt edilebildiği gösterilmiştir(23).

BT patolojik korelasyonu: NSİP için buzlu cam alanından interstisyel kalınlaşmaya kadar giden farklı lezyonları barındıran BT bulgularının patolojik olarak inflamasyondan fibrozise giden farklı formasyonlarla korelasyon halinde olduğu görülmüştür(22). HRCT'de irregüler lineer opasitelerin ve bronşial dilatasyonların görüldüğü buzlu cam alanları mikroskop altında incelendiği zaman bal peteği ve fibrozise rastlanmaktadır. HRCT'de konsolidasyon alanlarından yapılan biyopsilerin histolojik incelenmesinde organize pnömoni formasyonunda lezyonlar görülmektedir(22).

Diğer DPAH gruplarında olduğu gibi NSİP için de MRI ve ultrasonografinin tanısal yararlılığına dair elimizde yeterli veri yoktur.

NSİP Patoloji

NSİP biyopsileri alveol duvarı inflamasyonundan fibrozise giden geniş bir spektrumda lezyonlar içermektedir. Biyopsiler genelde inflamasyon veya fibrozis predominansı göstermekle birlikte bazen ikisinin kombinasyonu da görülebilmektedir. Histolojik görünümler UIP, organize pnömoni (OP), difüz alveoler hasar, deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), lenfositik interstisyel pnömoninin (LİP) kolayca ekarte edilebileceği bir histolojik form izlemektedir(22).

Sellüler NSİP'te primer olarak hafif veya orta düzeyde lenfosit infiltrasyonu ve birkaç plazma hücresinden oluşan kronik inflamasyon gözlenmektedir. Akciğer parankiminde zamansal homojenite gösteren yamalı dağılımlı lezyonlar görülebilmektedir. İnterstisyuma komşu olan plevra, kan damarları, bronşiooller ve interlober septalarda da bazen kronik inflamasyon görülmektedir. Lenfoid infiltratlar, sellüler NSİP'te LİP'dekinden daha seyrek görülmektedir. Yine LİP'de diffüz alveoler septal infiltrasyon görülmektedir.

İntraalveoler organize fibrozis görülmekle birlikte bu oran OP'de görülenden azdır. Lenfoid agregasyonlar da görülebilir(21)(24).

Sellüler tip NSİP'in HP, OP, iyileşmekte olan DİP, eosinofilik pnömoni, LİP ve erken dönem fNSİP'ten ayrımı yapılmalıdır. HP, genel olarak bronşiolosentrik sellüler interstisyel pnömoni yaparken gevşek, seyrek dağılımlı granülomlar ile intraluminal organize fibrozis alanları görülmektedir(25)(26). Ayrıca bazı özel mantar boyaları, ARB ve diğer enfeksiyöz ajanlara özgü boyalarla da bakteriyel, mantar ve viral enfeksiyonlara bağlı interstisyel paternin ayrımı yapılmalıdır.

Fibrotik NSİP tanısı için zamansal homojeniteyi (fibrotik odakların içinde aynı yaştan ve dansiteden fibrozis) gösterebilmek gerekir. Masson's trichrom boyası ve Movat boyaması ile fibrotik odaklar boyanmaktadır(22). Fibrotik NSİP'te histopatolojik olarak öncelikle UIP, DAD, sarkoidozun fibrotik evresi ve fibrozan organize pnömoni ayrımı yapılmalıdır. UIP ile

ayrımı, UIP'te zamansal ve mekansal heterojenite, fNSİP'te zamansal ve mekansal homojenite olması ile yapılabilmektedir.

NSİP İçin Diğer Testler ve İnvaziv Yöntemler

Solunum Fonksiyon Testleri(SFT): NSİP'te solunum fonksiyonlarının etkilenmesi, daha çok interstisyel tutulumla bağlı restriktif bozukluk ile karşımıza çıkmaktadır. Vital kapasite, total akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma görülür. FEV₁/FVC oranı normal ya da yüksektir, FVC düşüktür (<beklenenin %80'i). Obstrüksiyon bulgularının da eşlik etmesi, altta yatan hastalık varlığında görülebilir. Hastalığın erken evresinde SFT normal olmasına karşın CO difüzyon kapasitesi (DLCO) düşük olabilir. Bu nedenle erken tanıda DLCO, basit spirometreden daha yardımcı olmaktadır. Ancak klinik ile DLCO'da düşüş arasında korelasyon bulunmamaktadır. FVC ve DLCO hastalığın seyrinde ve tedavi takibinde önemlidir (7).

Arter Kan Gazları: Hastalığın başlangıç döneminde arter kan gazı analizleri normal değerlerde bulunabilir. Fibrozisin yaygınlaştığı ileri evre hastalıkta hipoksemi gelişir. Vital kapasitesi düşen hastaların dakika ventilasyonu normal tutmak için solunum frekansını artırmasına bağlı olarak hipokapni görülür. Bu hastalarda normokapni alarm veren bir bulgu olarak değerlendirilmelidir. Son dönemde hipoksemiye hiperkapni eşlik etmesi, artık solunum kaslarının yorulması ve hipoventilasyonun ortaya çıkmasına bağlıdır.

Egzersiz testi sırasında, özellikle klinikte erken evrede tanı ve takip amaçlı kullanılan 6 dakika yürüme testinde (6DYT), hipoksemi bulguları belirginleşir. Testin değerlendirme ölçütlerinden birisi, parmak oksimetresi ile ölçülen oksijen satürasyonudur. Test sırasında, egzersiz öncesi ölçülen oksijen satürasyonu değerinde egzersiz ile ortaya çıkan düşüş miktarı dikkate alınmaktadır.

İnvaziv Tanı Yöntemleri:

1) *Bronkoalveoler Lavaj(BAL)*: Olguların %50'sinde lenfosit oranında artma saptanır. Ancak sarkoidoz ve HP gibi tanı koydurucu değildir, ekartasyonda yardımcıdır. Nötrofil ve eosinofiller de hafif yüksektir(7).

2) *Akciğer Biyopsisi*: UIP hastalarının tanısı radyolojik olarak tipik bulgular varlığında akciğer biyopsisine gerek kalmaksızın konabilse de olası UIP radyolojik paterninde akciğer biyopsisi yapılması gerekebilmektedir. Bu grupta erken evre İPF hastalarını yakalamak ve fibrozis gelişmeden antifibrotik tedavi alma şansını hastalara verebilmek için bu yaklaşımın katkısı olmaktadır. Akciğer biyopsisinin katkı sağladığı bir başka hasta grubu da radyolojik olarak olası UIP paternine sahip hastalardır; akciğer biyopsisi ile fNSİP tanısı konduğunda antiinflamatuvar tedavi başlanması yanında altta yatan nedenin araştırılması ve saptanırsa erken dönemde tedavisinin başlanabilmesi sağlanmaktadır. Hücresel NSİP için daha çok klinik ve sigara ile ilişkili DPAH'da olduğu gibi BAL bulguları ekartasyonla yardımcı olmakta, tanı konamadığında akciğer biyopsisine gerek duyulmaktadır.

Trans bronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB), BT veya ultrason eşliğinde periferik akciğer biyopsisi, video eşliğinde torakoskopik akciğer biyopsi ya da diğer yöntemlerle tanı konamadığında daha invaziv bir yöntem olan torakotomi ile açık akciğer biyopsisi yapılabilir. Hastanın klinik durumu, performansı ve lezyonların parankimal dağılımı yanında mümkün olduğunca en az invaziv işlemlerle en tanısal biyopsi materyalini elde etme ilkesi seçilmelidir.

Radyolojik olarak NSİP tanısını ön planda düşündüren tipik bulgular varlığında, özellikle altta yatan kollajen doku hastalığı, sorumlu olabileceği bilinen ilaç kullanım öyküsü vb. söz konusuysa biyopsi gerekmeden tanı konabilir. Yine de NSİP'in histopatolojik bulgusu olan zamansal homojeniteyi göstermek için küçük biyopsi örneklerinin yeterli olmayabileceği de biyopsi yöntemine karar verirken akılda bulundurulmalıdır.

NSİP Tedavisi:

NSİP'te %20'den daha az bir hasta grubu stabil ya da hafif klinik semptom ve SFT bulguları ile seyredebilir. Bu hastaların klinik durumunda progresyon olana kadar dispneye yönelik inhaler gibi semptomatik tedavi veya ilaçsız takibi yapılabilir.(27)

Tedavi açısından, NSİP'in eşlik ettiği sistemik bir hastalık varsa onun tedavisi bazen tek başına yeterli olabilir. İnflamasyonun söz konusu olduğu bilinen bu hastalıkta, antiinflamatuvar tedaviden yarar sağlanabilmektedir. İlk seçenek çok zaman glikokortikoidler olsa da diğer immunsupresif ajanların tedavide yeri vardır. Uzun süreli kortikosteroid tedavisine yanıt alınamayan ya da kortikosteroidin kontraendike olduğu olgularda Azatioprin ve Siklofosfomid ile tedavi düşünülebilir. Fibrozisin yoğun olduğu ve antiinflamatuvar tedaviye yanıt alınamayan olgularda akciğer transplantasyonu düşünülmelidir. Antifibrotiklerin yararını gösteren bir çalışma yoktur. NSİP tedavisinde gelişmeler olasılıkla patogenezin daha iyi anlaşılması ile elde edilebilecektir(7).

Hastaların başta ayda bir, daha sonra üçer ve ilerleyen dönemde altışar aylık aralıklarla takibi ve izlenmesi önerilir. Takiplerinde semptom sorgulama (sadece solunumsal değil, yeni gelişebilecek romatolojik hastalıklar açısından da uyanık olunması açısından), genel fizik muayene, FVC ve DLCO ölçümü, 6DYT yapılmalıdır. Her takipte HRCT kontrolü önerilmediği gibi, ancak progresyon durumunda istenebilir(27).

Halen sigara içenleri NSİP hastalarına sigara bırakma yardımı yapılması önemlidir.

Kronik hiposemik, klinik olarak kötüleşen olgularda uzun süreli oksijen tedavisi, pulmoner rehabilitasyon ve hatta sonrasında akciğer transplantasyonu açısından da değerlendirme gerekebilir(28).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 1.1.2012 ile 31.12.2017 yılları arasını kapsamaktadır. Etik kurul onayı 7/6/2017 tarihinde alınmıştır.

Çalışmanın evreni 1 Ocak 2012 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran "Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS)" veri tabanında J84.1 ICD koduna sahip hastalardan oluşmaktadır. Verilerine ulaşılan hastaların poliklinik anamnez notları değerlendirildi. Toplam 175 hastadan 79'unun NSİP olduğu görülerek çalışmaya dâhil edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru semptomu, semptom süresi sorgulandı. Tanı anında hastaların dispne ölçütü Modifiye Medical Research Council (MMRC) skoru ile belirlendi. MMRC'ye göre sadece zorlu egzersiz ile dispnesi olanlar Evre 0, düz yolda yürüyünce ya da hafif yokuş yukarı çıkınca dispnesi olanlar Evre 1, nefes darlığı nedeni ile düz yolda yaşlılarına göre daha yavaş yürümek veya ara ara dinlenmek zorunda kalanlar Evre 2, düz yolda 100 metre veya birkaç dakika yürümekle dispnesi olanlar Evre 3, nefes darlığı yüzünden evden çıkamayanlar ya da giyinip soyunurken dispnesi olanlar Evre 4 olarak değerlendirildi. Sigara öyküsü paket. yılı olarak (içtiği yıl x günde içtiği paket sayısı) hesaplandı. Mesleki ve çevresel toz veya partikül maruziyeti, maruz kalınan etkenlerin inorganik ya da organik oluşuna göre ayrı değerlendirildi. Ailede kronik hastalık öyküsü ve yine hastanın mevcut hastalıklarının temel patofizyolojik özellikleri ele alınarak gruplandırıldı (metabolik hastalık, solunum sistemi hastalıkları, kardiovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, malignite, psikiyatrik hastalık). Hastaların ilk geliş ve takiplerinde belirttiği romatolojik semptomları, ilk başvurularındaki inspeksiyon ve oskültasyon bulguları ve diğer sistemik muayene bulguları kaydedildi.

Hastaların toraks BT ve HRCT'leri hastanemizde kullanılan görüntüleme programı olan "PACS" ile değerlendirildi. Çalışma hastalarının toraks BT'leri buzlu cam, subplevral korunma, bal peteği, traksiyon

bronşektazisi, mozaik atenüasyon, lenfadenopati, retiküler dansiteler ve nodülarite açısından incelendi. Bu bulgular yanında bal peteği görünümünün ve buzlu cam dansitelerin yaygınlığı, toraks BT radyoloji raporu ve hastaların dosya notlarında belirtilen klinisyen görüşleri kullanılarak kaydedildi. Hastaların mevcut sistemdeki BT kesitlerinde görülen buzlu cam, bal peteği, nodüler yapı, toraks içi lenfadenopatiler, traksiyon bronşektazisi, mozaik atenüasyon, interseptal kalınlaşma, anatomik anomaliler not edildi.

TBAB, BAL ya da transtorasik ince iğne (TTİ) biyopsisi yapılan hastalar sistem üzerinden değerlendirilip biyopsi sonuçlarının tanı aşamasındaki etkisi incelendi.

Bağ dokusu hastalıkları açısından, ilk başvuru anında tanının olması ya da hastanın takiplerinde tanı konması belirtildi. Bağ doku hastalığı tanısı alan hastaların cinsiyet üzerinden istatistiksel karşılaştırması κ^2 testi ile yapıldı. Hastaların semptom süresi ve romatolojik hastalık varlığı arasındaki ilişki analizi Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

NSİP tanısına yönelik olarak hastalara verilen tedaviler ve bunların süreleri HBYS sistemi üzerindeki poliklinik anamnez notlarından elde edildi. Hastaların takiplerindeki klinik seyirleri HBYS sistemi üzerinden incelendi. Hastaların devamlı kullanmakta olduğu ilaçlar ve bu ilaçların akciğer üzerine NSİP ile ilişkilendirilebilecek fibrotik etkileri www.pneumotox.com sitesinden kontrol edilmiştir. Hastaların sağ kalım verileri hastanemiz HBYS sistemi üzerinde bulunan "Hasta kartı" bilgilerinden yararlanılarak edinilmiştir.

Hastaların ilk değerlendirmelerindeki solunum fonksiyon test parametreleri, akciğer volüm ve kapasiteleri ile son başvurularındaki arterial kan gazı analizlerinden PaO₂, PaCO₂ ve oksijen saturasyon değerleri ve bunların sağ kalım üzerine etkileri incelendi.

Solunum fonksiyon testi parametreleri (FVC ve FEV₁ beklenenin yüzdesi olarak ve FEV₁/FVC % olarak) ve CO difüzyon (beklenenin yüzdesi

olarak) değerleri dosyalardan elde edildi. Değerlendirmede; 1. saniyede zorlu ekspirium ile çıkarılan hava hacminin zorlu vital kapasiteye oranı (FEV₁/FVC) %70'in altı olanlar obstrüktif tipte solunum bozukluğu olarak değerlendirildi. Bu hastalarda obstrüksiyonun ağırlığı, beklenenin yüzdesi cinsinden FEV₁ değerine göre, %80≤ hafif; 50-80 arası orta, 30-50 arası ağır ve 30≥ çok ağır obstrüksiyon olarak değerlendirildi(29). FEV₁/FVC oranı %70 ve üzeri olanlar normal de olabileceği için restriktif tipte solunumsal bozukluğu olup olmadığına FVC değeri üzerinden bakıldı. FVC değeri, beklenenin %80 ve üzeri ise "normal", bu değerin altındaysa "restriktif solunum bozukluğu" olarak değerlendirildi. CO Difüzyon kapasitesi (DLCO) beklenenin %80 ve üzeri yüksek, beklenenin %60-80 arası hafif (mild), beklenenin %40-60 arası orta (moderate); beklenenin %40'ından düşük ise ağır(severe) olarak derecelendirildi(30).

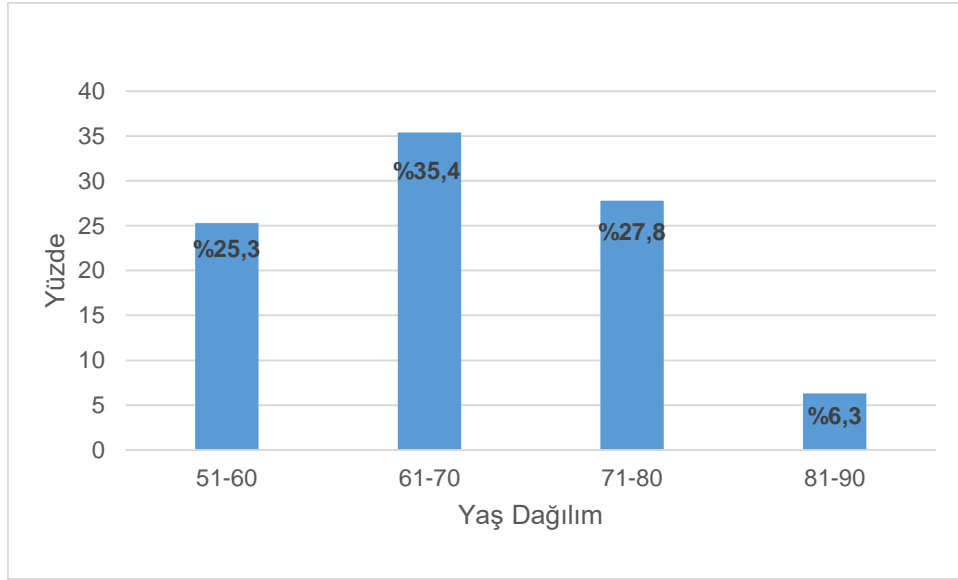
Total akciğer kapasitesi (TLC) beklenenin %80-120 arası normal, beklenenin %80'inin altında ise restriktif kabul edildi. Total akciğer kapasitesi/rezidüel volüm (TLC/RV) oranı %35 ve altı olduğunda normal olarak kabul edildi; bu değer %35 üzerinde olduğunda hava hapsi varlığının göstergesi olarak kabul edildi(31) .

VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEğERLENDİRİLMESİ:

Veriler SPSS 24.0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler, ortalama±standart sapma, medyan (minimum ve maksimum değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Bağımsız grup farklılıklarını karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelendi. Sağ kalım analizlerinde, Kaplan Meier eğrileri kullanılarak bağımsız grupların sağ kalım farklılıkları için Log rank yöntemi kullanıldı. Tüm analizlerde p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR:

Çalışmamıza 79 NSİP tanılı hasta dâhil edildi. Yaşları 41 ile 87 arasında değişen hastaların yaş ortalaması $66,33 \pm 10,33$ yıl (Yaş aralığı 41-97 yaş; median 67) olarak bulundu. Yaş dağılımına bakıldığında 6. dekat sonrası NSİP görülme sıklığının arttığı, 7. ve 8.dekatta pik yaptığı görüldü. Çalışmamızda 36 kadın (%45,6), 43 erkek (%54,4) yer alıyordu. Yaş gruplarına göre değerlendirme yapıldığında, hastaların çoğunluğu 50-80 yaş aralığında olmakla beraber en fazla sayıyı 61-70 yaş arası hasta grubu oluştuyordu. Yaşlara göre dağılım grafiği Şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 2: Çalışmamıza katılan hastaların yaş dağılım grafiği

Başvuru sırasında herhangi bir yakınması olmayan 7 hastanın (%8,1), en az bir solunumsal yakınması olan 72 hastanın (%91,1) NSİP tanısı aldığı saptandı. En sık başvuru nedeni uzun süreli kuru öksürüktü (n=54,%68). Nefes darlığı şikâyeti 38 hastada (%48,1) vardı. Bunların haricinde 3 hasta balgam (%3,8), 4 hasta (%5,1) halsizlik, 4 hasta (%5,1) göğüs ağrısı, 2 hasta (%2,5) ateş yüksekliği şikâyeti ile başvurmuştu.

Polikliniğimize yakınma ile gelen 72 hastanın (%91,1) yakınma süreleri ortalama 15,1 aydı. Yakınma süreleri ile ilgili dağılım Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3: Yakınma süreleri (Bütün süre değerleri ay olarak belirtilmiştir)

Semptom olan hasta sayısı	ortalama± Standart Sapma	Median	Minimum	Maksimum
72	15,1±22,06	11,5	1	120

Tanı anında MMRC derecelendirmesine göre hastaların dispne durumu Tablo 4 'deki gibidir. MMRC puanı 2 ve üzeri olan 41 hasta (%51,9) daha dispneik iken, 38 hastada (%48,1) dispne semptomları nispeten daha az ya da hiç yoktu (Tablo4).

Tablo 4: mMRC dispne skoruna göre hasta dağılımları

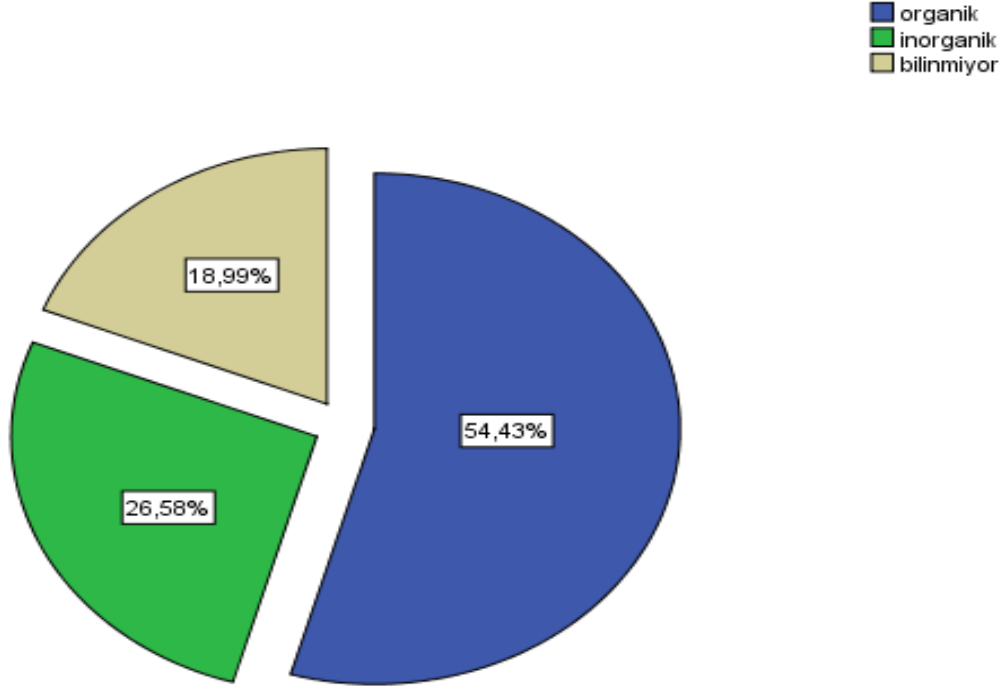
MMRC	MMRC skoru	Hasta sayısı	Sıklık yüzdesi
Ağır egzersizle dispne	0	8	10,1
Hızlı yürüdüğünde hafif yokuş çıktığında dispne	1	30	38
Nefes darlığı nedeniyle düz yolda kendi yaşlarına göre daha yavaş yürümek ya da ara ara dinlenmek zorunda kalanlar	2	17	21,5
Düz yolda 100 metre ya da birkaç dakika yürümekle dispne	3	11	13,9
Eve bağımlı	4	13	16,5

Sigara içme öykülerinde; 47 hastanın (%59,5) daha önce hiç sigara içmediği görüldü. Sigarayı bırakan 31 hasta (%39,2) ve aktif sigara içicisi 1 hasta (%2) saptandı.

Sigara içenlerde sigara içme miktarı ortalaması $28,5 \pm 17,4$ paket.yıl idi (aralık: 4-90 paket.yıl).

Heterojen bir meslek grubuna sahip hastaların 44'ünde (%55,7) mesleki maruziyeti mevcuttu. Aynı zamanda bazı hastaların sadece meslek hayatında değil diğer yaşam ortamında da çeşitli etkenlere (hobi, ev ortamı vs) maruz kaldığı organik veya inorganik toz maruziyetleri vardı. Meslek ve yaşadığı ortam birlikte değerlendirildiğinde 43 hastanın (%54,4) organik, 21 hastanın (%26,6) sürekli inorganik toz maruziyeti bulunuyordu. Öyküsünde herhangi bir maruziyet olmayan 15 hasta vardı (%18). Organik toz maruziyeti tekstil fabrikalarında çalışan işçiler ve kırsal kesimde yaşayan tarım ve hayvancılıkla meslek ya da hobi olarak çiftçilikle uğraşan hasta grubunda bulunmaktaydı ve inorganik toz, gaz, partikül maruziyetine göre neredeyse 2 katına yakın bir oranda çoğunluğu oluşturmaktaydı (Şekil 3).

temasriski

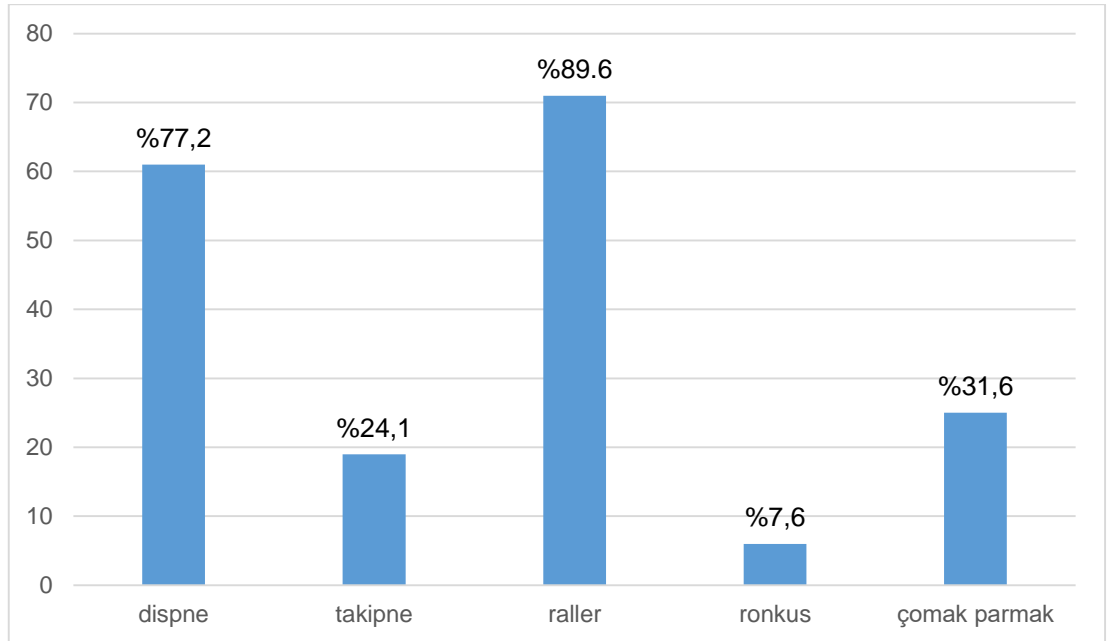


Şekil 3:Hastaların organik ve inorganik partikül temas yüzdeleri

Hastalarımızın soy geçmişleri incelendiğinde 48 (%60,8) hastanın aile öykülerinde herhangi bir kronik hastalık mevcut değildi. Aile öyküsü bulunan 31 hastanın (%39,2), 13'ünde (%16,4) kardiyovasküler (Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, aritmiler) ve serebrovasküler hastalıklar, 8'inde (%10,1) malignensi öyküsü, 6'sında (%7,5) solunumsal hastalıklar (astım, KOAH, tüberküloz), 5'inde (%6,3) metabolik hastalık (kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus), 3'ünde (%3,7) romatolojik hastalık öyküsü vardı. Sıklıkla kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık öyküsü mevcutken ikinci sıklıkla çeşitli kanser türleri belirtilmişti. Diğer hastalık gruplarının görülme sıklığı birbirine yakın değerlerdeydi.

Hastaların eşlik eden kronik hastalıkları incelendiğinde; 62 sinin (%78,5) ek bir kronik hastalığı olduğu tespit edildi. Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar 28 hastada (%35,4), metabolik hastalıklar (Diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği) 18 hastada (%22,8), romatolojik hastalık 11 hastada (%13,9), solunum sistemi hastalıkları (Astım, KOAH) 11 hastada (%13,9), herhangi bir malignensi 4 hastada (%5,1), psikiyatrik hastalık 2 hastada (%2,5) vardı. Serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar belirgin çoğunluğu oluşturmaktaydı.

Hastaların ilk başvurularında yapılan fizik muayenede dispnenin ve takipnenin, çomak parmak bulgusunun gözlenmesi, oskültasyonda velkro raller ve ronküs duyulması oranları Şekil 4'te verilmiştir. Fizik muayenede velkro raller anlamlı derecede çoğunluğu oluşturuyordu.

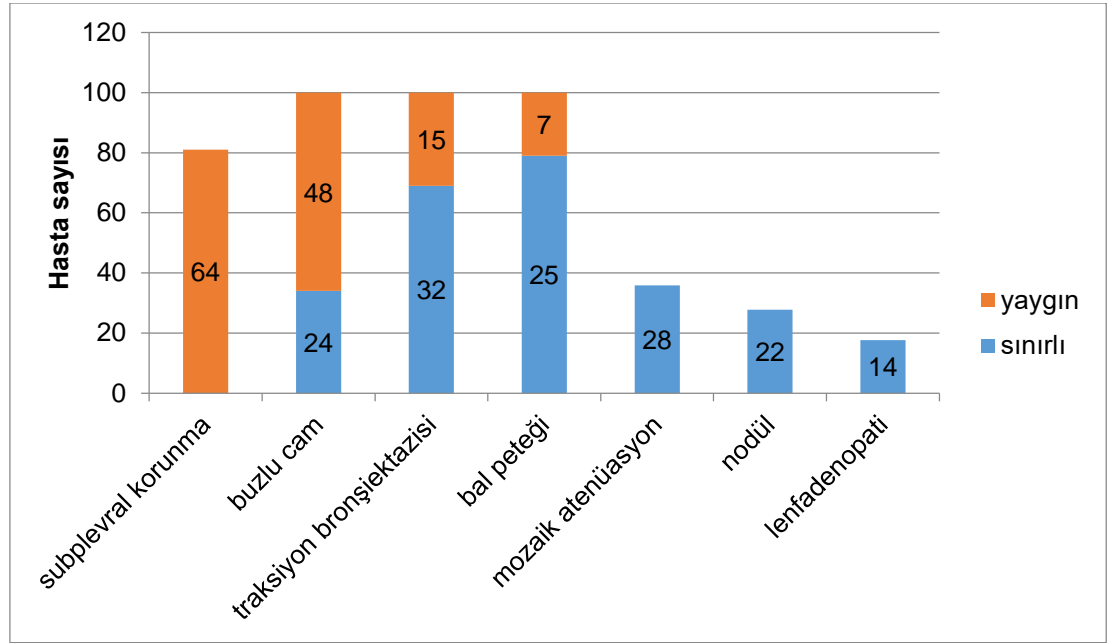


Şekil 4:Fizik muayene bulguları dağılım grafiği

İlk başvuruda ya da takiplerinde romatolojik semptomları bulunan 34 hasta (%43) vardı. Bu hastaların, 25'inde (%31,6) eklem ağrısı ve hareket kısıtlılığı, 18'inde (%22,8) ağız ve göz kuruluğu, birinde (%1,3) Raynaud fenomeni saptandı.

Hastaların toraks BT görüntüleri incelendiğinde; buzlu cam görünümü 72 hastada (%91,1) vardı ve 48'inde (%59,5) bu görünüm yaygınlık gösteriyordu. Subplevral korunma 64 hastanın(%81) radyolojisinde görüldü. Traksiyon bronşektazileri 47 hastada (%59,5) görülürken bu hastaların 15'inde (%19) bronşektazik alanları heterojen ve yaygın dağılım gösteriyordu. Bal peteği görünümü 32 hastada (%40,5) vardı; bu hastaların 7'sinde (%21) bal peteği görünümü yaygındı. Toraks BT'lerinde saptanan diğer radyolojik bulguların sıklığı Şekil 5'te verilmiştir. Nodüllerin tamamı 1 cm altı boyutta ve birkaç adetten fazla olmayan sayıdaydı. Bu özellikleri nedeniyle sadece radyoloji takipleri gerekiyordu(32). LAP'ler 15mm altında çapta ve sınırlı sayıda olmaları nedeniyle ek tanısal işlem gerektirmediklerinden takibe alındılar(33).

Şekil 5: Hastaların radyolojik bulgularının dağılımları



Bal peteği, buzlu cam, traksiyon bronşiektazi "sınırlı" ve "yaygın" olarak değerlendirildi. Diğer radyolojik bulguların kendi içinde yaygınlık karşılaştırması yapılmadı. Grafik üzerinde hasta sayıları belirtilmektedir.

Radyolojik görüntülemeyle yaşam süresi ilişkisi değerlendirildiğinde BT’de bal peteği varlığıyla mortalite oranı karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,044$), ancak bal peteği yaygınlığı ile mortalite arasında anlamlı bir fark görülemedi ($p=0,639$). Yine diğer radyolojik görünüm ve yaygınlıklarının mortalite ile ilişkisi analiz edildiğinde anlamlı farka rastlanmadı (Tablo 5).

Tablo 5: Radyolojik bulguların istatistiksel veriler

Radyolojik bulgu	Hasta sayısı (n=79)	Sıklık yüzdesi (var)	Radyolojik bulgu görülmeyenler (yüzde)	Mortalite ile anlamlılık ilişkisi(p)
Bal peteği	33	40,5	59,5	p=0,044
Yaygın Bal peteği	7	8,9	91,1	p=0,639
Buzlu cam	72	91,1	8,9	p= 6,639
Yaygın buzlu cam	48	60,8	39,2	p=0,512
Traksiyon bronşiektazisi	47	59,5	40,5	p=0,728
Mozaik attenüasyon	28	64,1	35,9	p= 0,82
Septal kalınlaşma	56	70,9	29,1	p=1,0
Nodül	22	27,8	72,2	p=0,767
Lenfadenopati	14	17,7	82,3	p=0,066

Hastaların 17'sine (%21,5) BAL yapıldı, Bu hastaların 10'undan (%12,7) biyopsi alındı. İnvaziv işlem uygulanan hastalarda biyopsi sonuçlarına bakıldığında NSİP tanısı alan hiç hasta yoktu. İnvaziv işlemler daha çok radyolojik olarak NSİP'e benzerlik gösteren ancak özellikle İPF olmak üzere

diğer DPAH grubu hastalıklar ile karışabilecek hastalıkların ekartasyonu için kullanıldı.

NSİP takipli hastaların 13'ünde takipleri sırasında bağ doku hastalığı gelişti. Toplamda NSİP ile birliktelik gösteren 24 (%30,4) romatolojik hastalık tanılı hasta vardı. Bunlar, Romatoid artritli 7 hasta (%8,9), Sjögren Sendromlu 7 hasta (%8,9), Sistemik sklerozlu 5 hasta (%6,3) ve andiferansiye bağ doku hastalığı olan 5 hasta (%6,3) romatoloji bölümü tarafından takibe alındı. Romatolojik hastalık tanısı alan hastaların hastalığın alt grupları karşılaştırıldığında birbirine yakın değerlerde olduğu görüldü.

İdiyopatik ve ve romatolojik hastalığa bağlı NSİP tanılı hastalar cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadın ve erkek arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,208$).Herhangi bir bağ doku hastalığı bulunan 22 hastanın solunumsal şikâyetlerden yakınma süresi ortalama 35 aydı. İdiyopatik grupta olan 50 hastada ise ortalama 37 aydır solunumsal şikâyetleri devam ediyordu. İki grup arasında romatolojik hastalık varlığı ve semptom süresi arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,702$).

Takiplerde 59 (%74) hastaya tedavi uygulandığı saptandı. Tedavisiz takip edilen 20 hasta (%25,3) vardı. Çeşitli antiinflamatuvar ilaçların ve kombinasyonlarının kullanılma oranları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: NSİP tedavileri

İlaç	Sayı	Yüzde
Sadece Kortikosteroid	34	43
Sadece Azatioprin	4	5
Azatioprin+kortikosteroid	17	21
Siklofosfamid	4	5

Hastaların tedavi süreleri değerlendirildiğinde tedavi uygulanan 59 hastaya ortalama $23,7 \pm 21,34$ (1-84) ay tedavi uygulandığı bulundu.

Tedavi altındaki hastaların klinik seyri değerlendirildiğinde; en yüksek oranda hastanın (n=21; %26,5) stabil olarak polikliniğimizde takip edilmekte olduğu görüldü. Hastaların tedavi ve izlem sonuçları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7:Tedavi seçeneklerine göre hastaların klinik seyri

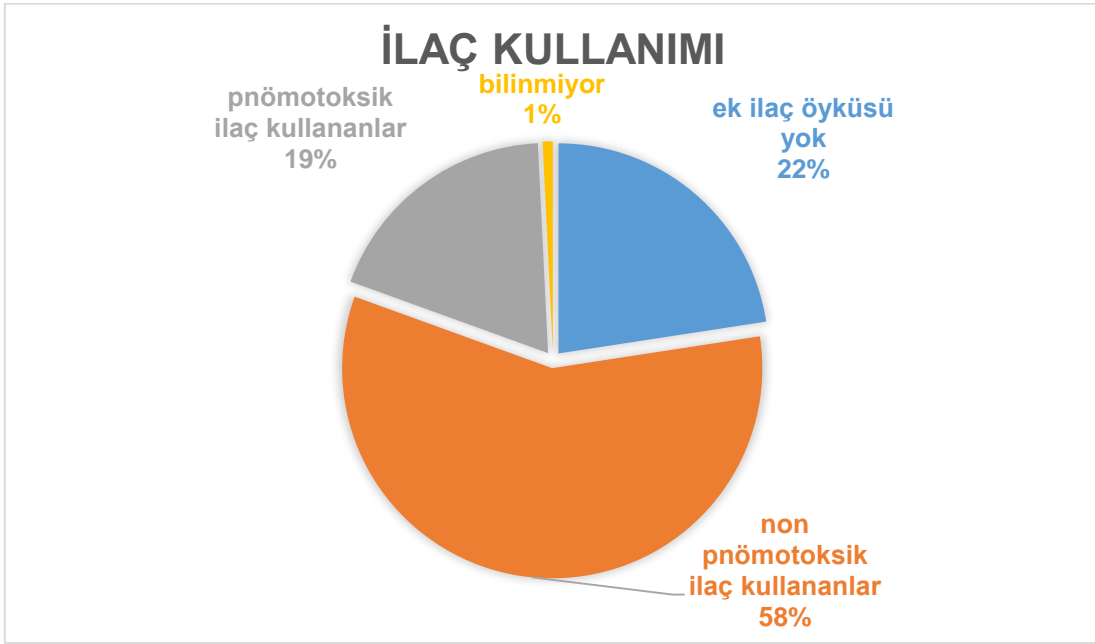
AZA:Azatioprin CTX:Siklofosamid KS:Kortikosteroid

***Genel toplama göre klinik seyirlerin yüzdesi verilmiştir.**

Klinik Seyir	AZA	AZA+KS	KS	CTX	Hasta sayısı(toplam tedavi verilen)	Yüzde* (%)
İyi seyir	0	2	4	0	6	7,5
Stabil seyir	2	5	12	2	21	26,5
Progresyon	2	3	1	1	7	8,8
Takipten çıkan	0	3	8	1	12	15,1
Ölüm	0	4	9	0	13	16,4
TOPLAM	4	17	34	4	59	74,6

NSİP'e yönelik medikal tedavi verilmeyen grupta (n=20), 7 kişinin durumu stabil seyrediyorken (%10), 9 kişi (%11) takipten çıkmış, 4 kişide mortalite (%5) ile sonuçlanmıştır.

Hastaların mevcut ek hastalıkları için kullandığı ek tedaviler de değerlendirildiğinde 56 hastanın (%70,9) geçmişte ya da halen ilaç kullanım öyküsü olduğu görüldü. Hasta özgeçmişlerinden öğrenilen bu ilaçların akciğere toksik etkileri olup olmadığı www.pneumotox.com arama motorundan araştırıldı. Akciğere fibrozan etkili ilaç kullanım öyküsü 19 hastada (%24,1) vardı. Bir hastanın kullandığı ursodeoksikolik asit ile ilgili sitede ve başka kaynaklarda pnömotoksik etkiyle ilgili bir bulguya rastlanmadı (Şekil 6) (Pnömotoksik etkili ilaçlar Tablo 8'de gösterilmiştir.)



Şekil 6: Pnömotoksik ilaç kullanımının grup içinde dağılımı

Tablo 8:Hastalarımızın kullandığı pnömotoksik etkili ilaçlar ve tutulum şekilleri

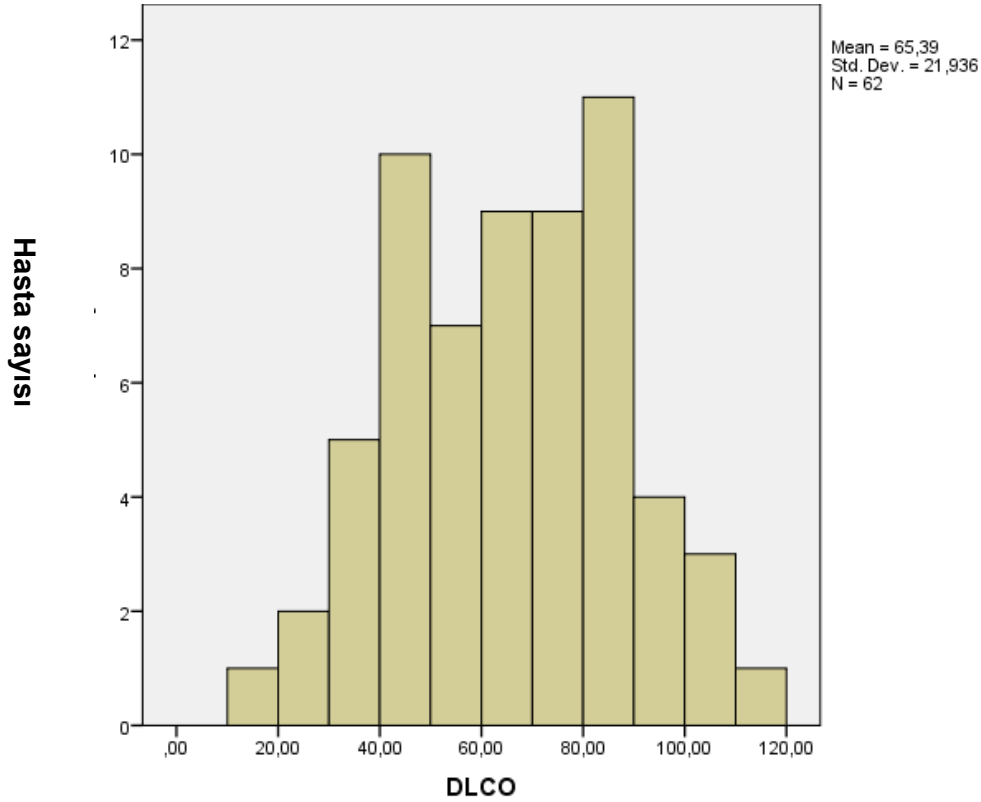
Pnömotoksik ilaçlar	Tutulum Şekli
ACE inhibitörleri	Pnömonit,eozinofilik pnömoni
Metotreksat	Pnömonit,organize pnömoni,nonspesifik pulmoner fibröz,difüz alveoler hasar,sublinik pulmoner infiltratlar
Antineoplastikler	Pnömonit,eozinofilik pnömoni,organize pnömoni,akut fibrozan organize fibröz
Kinin	Pnömonit,organize pnömoni,pulmoner ödem,alveoler hemoraj
Metformin	Pnömonit
Antidepresanlar	Pnömonit,organize pnömoni,eozinofilik pnömoni,pulmoner ödem
Sistemik Kortikosteroidler*	Fibrozisi artırıcı etkisi vardır,difüz alveoler hemoraj yapabilir.
Azatioprin*	Pnömonit,eozinofilik pnömoni,pulmoner fibröz
Siklofosamid*	Organize pnömoni,pnömonit,pulmoner fibröz

*İşaretle belirtilen ilaçlar mevcut romatolojik hastalık nedeniyle kullanılan ilaçlar olup NSİP de dahil DMAH alt grubu pek çok hastalıkta kullanılmaktadır.

Hastaların 70'i (%88) SFT'ye uyum sağlayabilmişti. SFT değerleri değerlendirildiğinde; restriktif bozukluk ölçütünü karşılayan hiç hasta bulunmadığı görüldü. Obstrüktif bozukluk ölçütünü karşılayan toplam 4

hastadan birinde hafif (FEV₁ bek %93), birinde orta (FEV₁ bek %61) ve ikisinde ağır derecede (FEV₁ bek %42 ve 34) obstrüksiyon vardı. Geri kalan 66 (%94) hastada SFT değerleri normal sınırlarda bulundu.

Difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçülebilen 62 (%78) hastanın ortalama değerleri 65,39±21,93(minimum %13;maksimum %111) mmol/kPa/dk bulundu. Hastaların 43'ünde (%69), DLCO değeri beklenenin %80 ve altındaydı. Bu hastaların 18'inde (%29) orta dereceli, 17'sinde (%27) ağır, 8'inde (%12) çok ağır difüzyon kısıtlılığı vardı. Şekil 7'deki dağılım grafiğinde DLco değerlerinin o değere sahip hasta sayısında göre dağılımı verilmiştir.



Şekil 7: DLCO dağılım grafiği

TLC değeri ölçülebilen 59 hastadan 12'sinde (%20) normal bulundu. Normalin altında TLC olup restriktif bozukluk olarak değerlendirilen 44 hasta

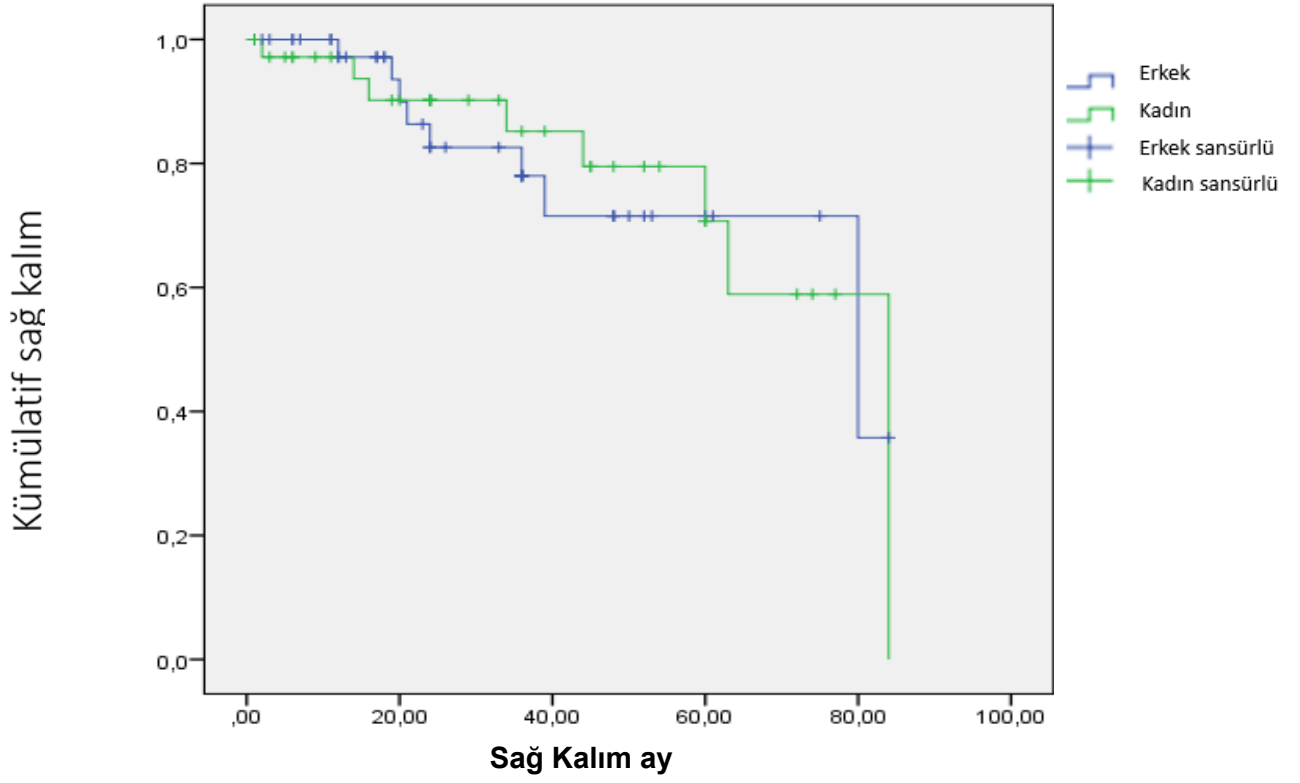
(%74) vardı. Rezidüel volüm RV/TLC oranına göre hava hapsi varlığı saptanan 44 hasta (%74) vardı.

Arter kan gazları analizleri, 40 hasta (%50,6) için sistemden elde edilebildi. Birden fazla arter kan gazı tetkiki olan hastalarda, en son değerler kaydedildi. Bu hastalardan 16'sında (%40) hipoksemiye rastlandı. İkisinde respiratuvar asidoz vardı.

Poliklinik notunda parmak oksimetresi ile oksijen satürasyonu (SpO₂) ölçülen 53 hastanın 12'sinde (%22,6) SpO₂ %90 ve altında, 41'inde(%77,3) SpO₂ %90 üzerinde bulundu.

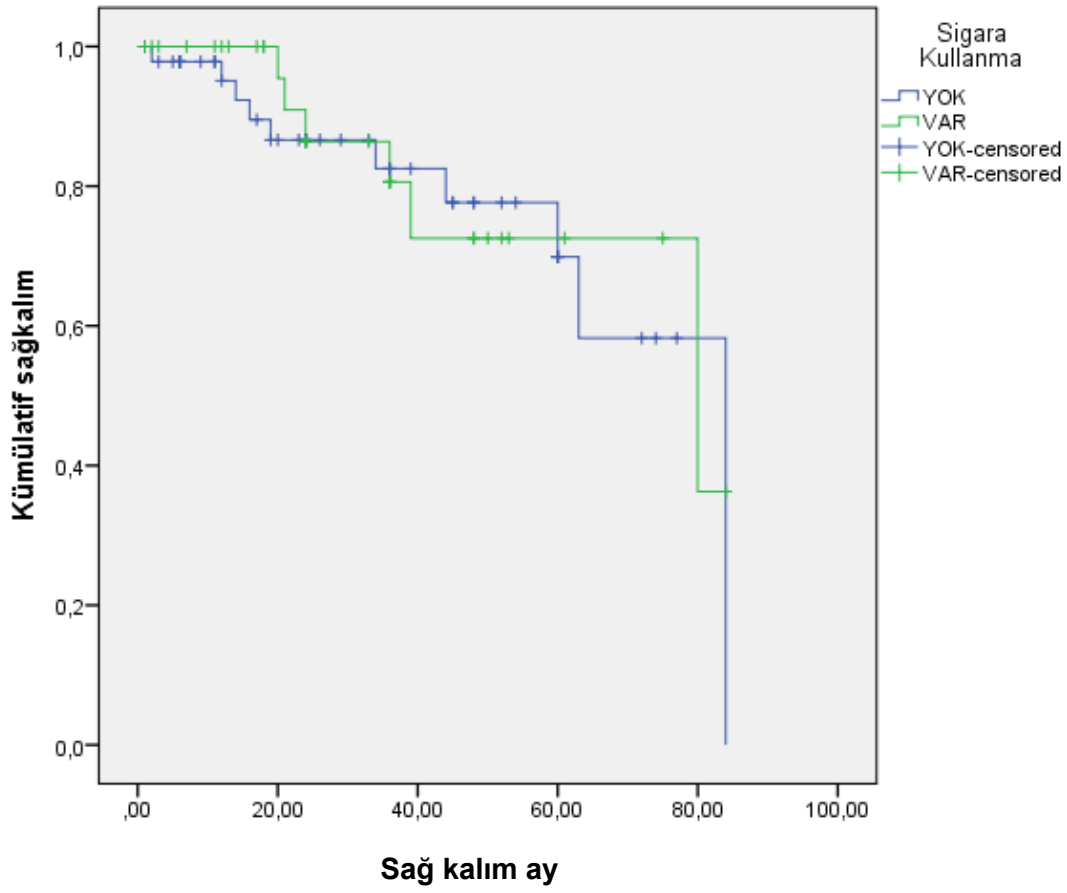
Genel sağ kalım analizinde; ortalama sağ kalım süresi 66,49±3,9 ay (58,82-74,16; %95 GA) olarak bulundu.

Sağ kalım analizinde cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında 43 erkek hastanın 8'inin (%18,6) ve 36 kadın hastanın 9'unda (%25) ölüm gerçekleşti. Ortalama yaşam süresi açısından erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (bakınız Tablo 9)(Şekil 8).



Şekil 8: Cinsiyete göre sağ kalım eğrisi

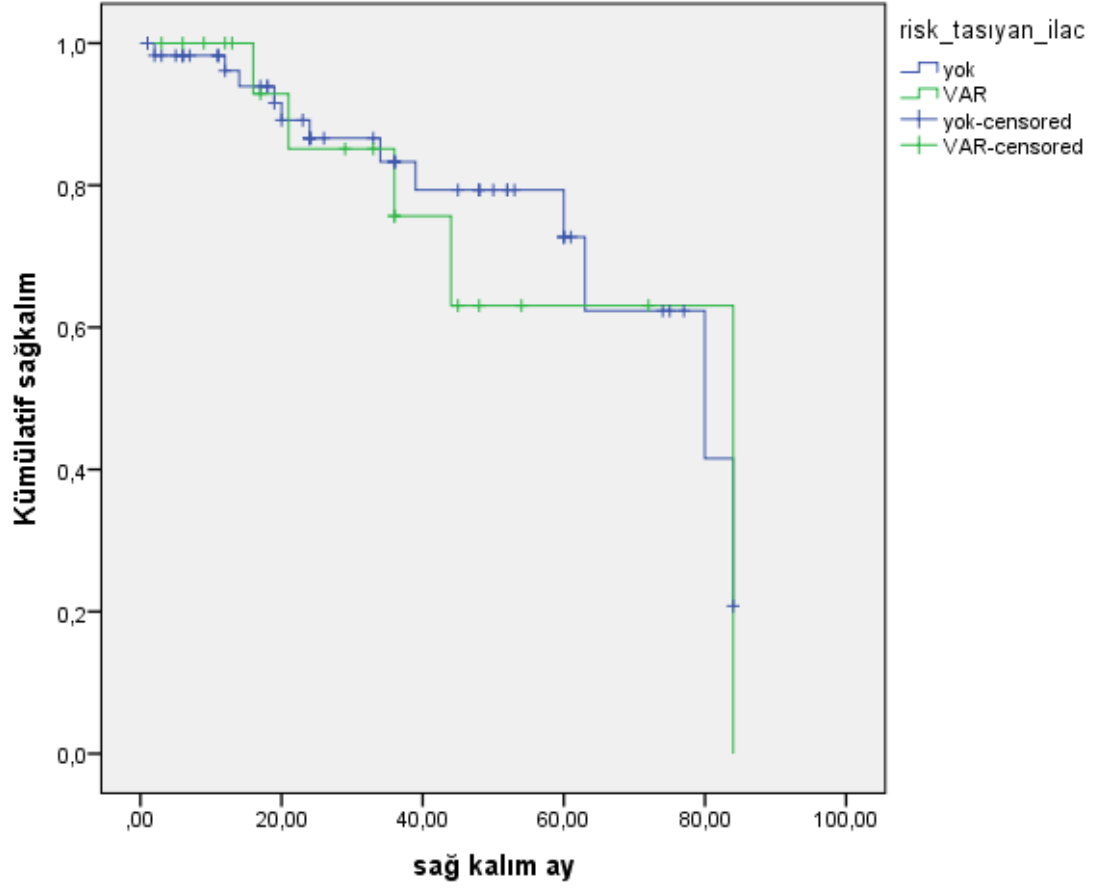
Sigara içimi ve sağ kalım ilişkilerine bakıldığında; NSİP tanılı hastalardan sigara içmeyen ve içenler arasında ortalama sağ kalım süreleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 9) (Şekil 9).



Şekil 9:Sigara içimi ve sağ kalım ilişkisi

NSİP için tedavi verilen 59 hastanın ortalama sağ kalım 67 ay iken tedavi almayan 20 hastanın ortalama sağ kalım değeri 61,7 aydı. Tedavi verilen ve tedavi almayanlar arasında ortalama sağ kalım süresi olarak anlamlı fark saptanmamıştır(Tablo 9).

Risk taşıyan ilaç kullanımı olan 19 hastanın 5'i (%26,3) ölmüştü. Akciğerde fibrozis ve NSİP yapma olasılığı olan ilaç grubunu kullananlar ve kullanmayanlar değerlendirildiğinde ortalama sağ kalım açısından istatistiksel bir fark saptanmadı. Riskli ilaç kullanımına göre sağ kalım süreleri Tablo 9 ve Şekil 10'da verilmiştir.

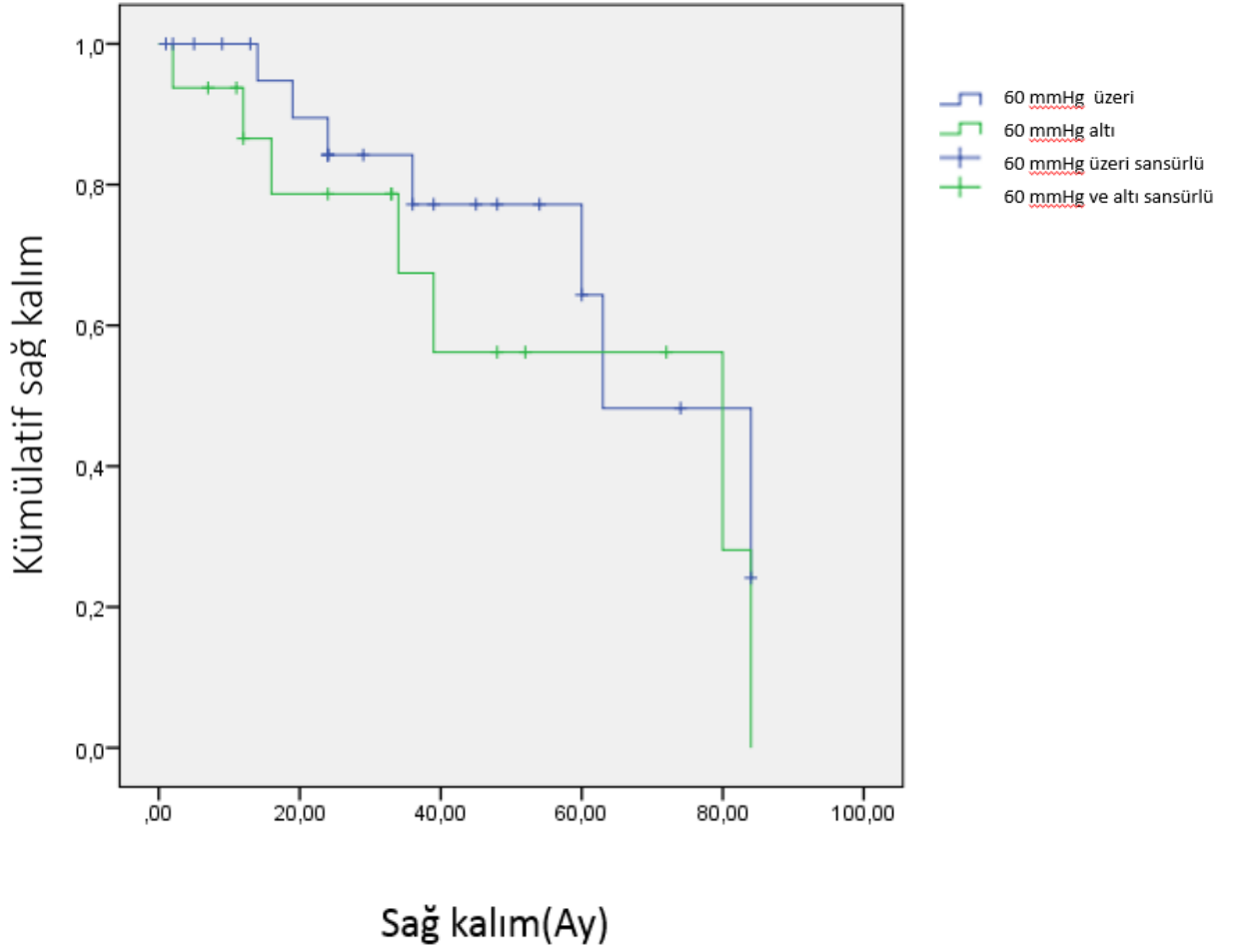


Şekil 10: Risk taşıyan ilaç kullanımı ve sağ kalım ilişkisi

Tablo9:Cinsiyet, sigara kullanımı, tedavi durumu, risk taşıyan ilaç kullanımına göre sağ kalım analizleri

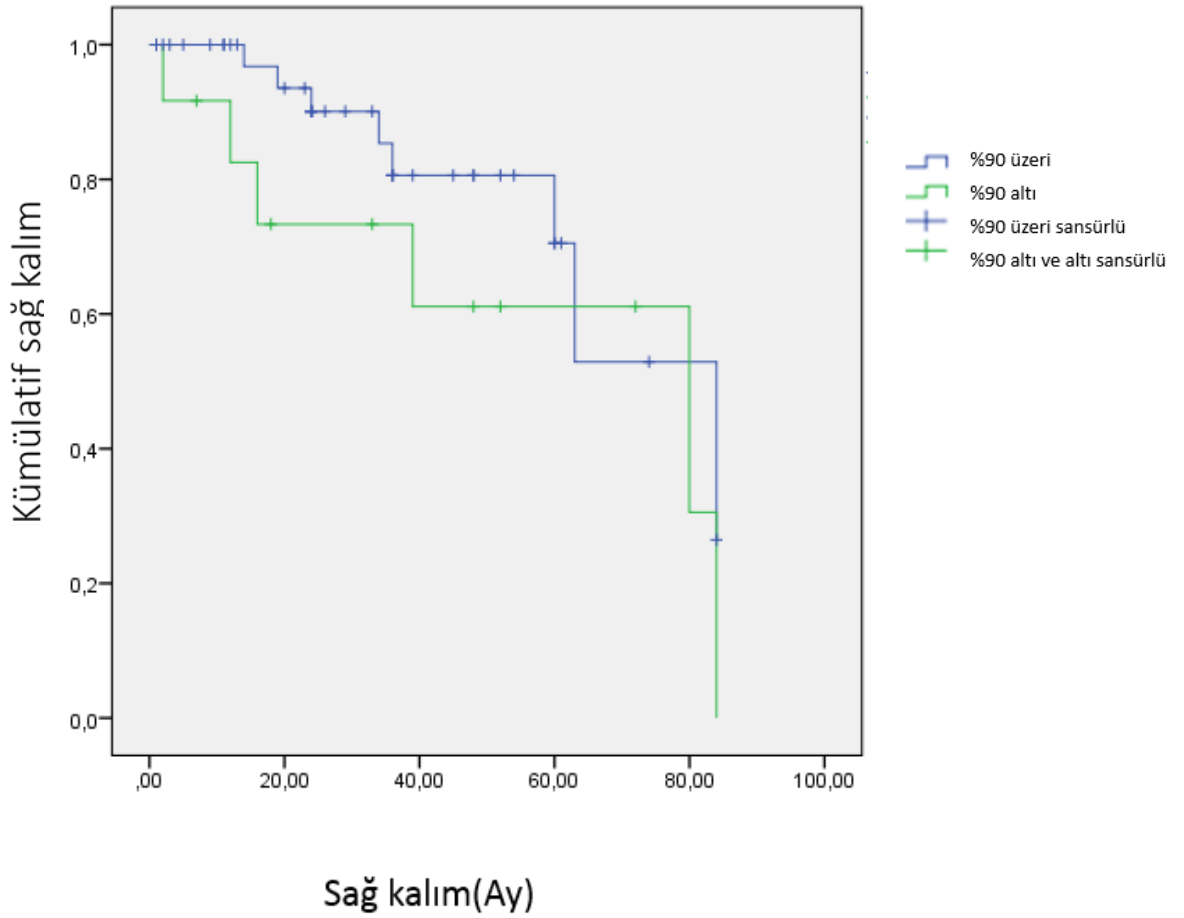
		Kişi sayısı	Ortalama sağ kalım ±SD	%95 G.A(Alt-Üst)	p
Cinsiyet	Kadın	36	67,4±5.5	56,6-78,3	0,961
	Erkek	43	66.2±5.2	55,8-76,5	
Sigara	Var	32	67,6±5,6	56,4-78,8	0,711
	Yok	47	66,2±5,1	56-76,3	
Tedavi	Verildi	59	67±4,6	57,8-76,1	0,858
	Verilmedi	20	61,6±6,2	49,3-74	
Risk taşıyan ilaç	Kullanıyor	19	64,6±8,8	47,3-82	0,644
	Kullanmıyor	59	66,8±4,5	57,9-75,7	

Arter kan gazları analizi bulunan 40 hasta, PO₂ 60mmHg ve üzeri hastalar (n=24) ve 60mmHg altı (n=16) olanlar arasında sağ kalım analizlerinde anlamlı bir fark saptanmadı.(Tablo 10 (Şekil 11)).



Şekil 11: PO₂ değerine göre 60 mmHg ve altı ile 60 mmHg üzeri olan hastaların sağ kalım eğrisi

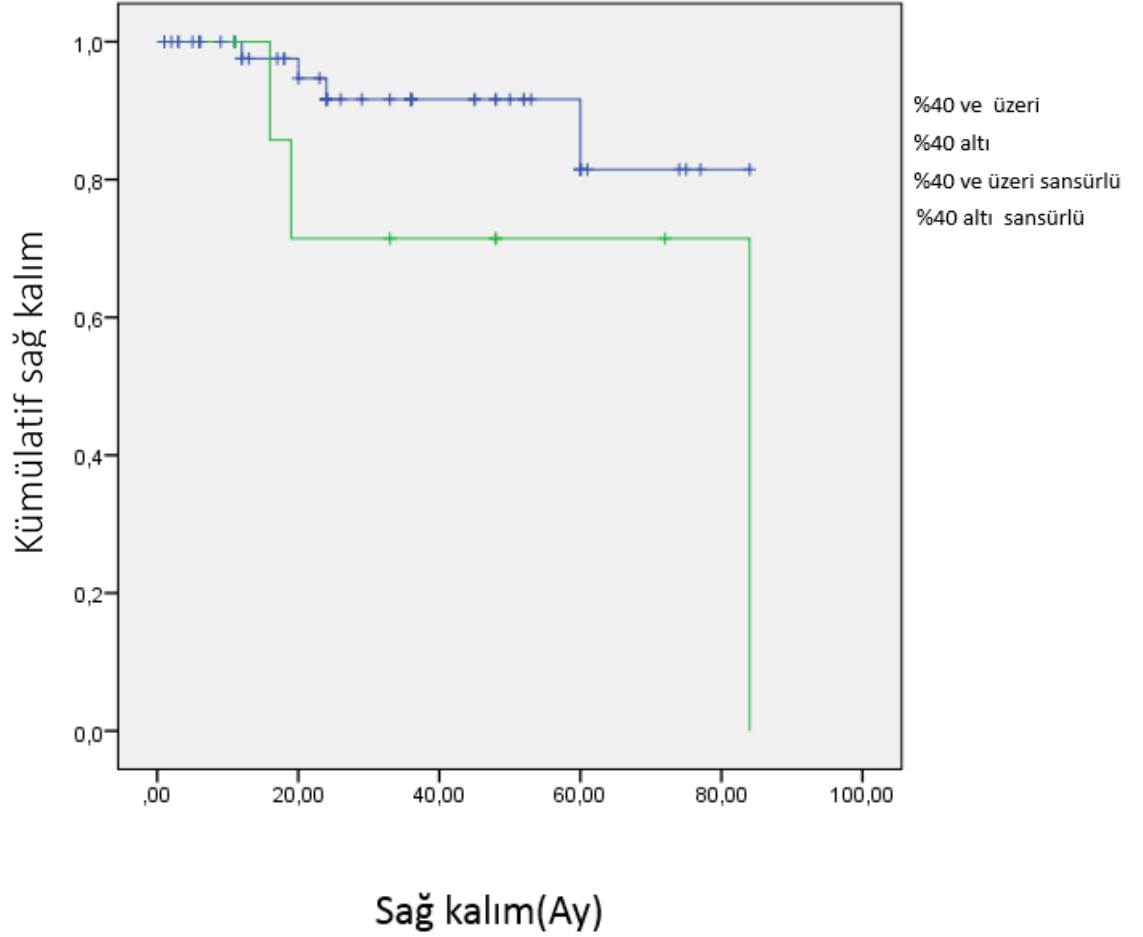
Pulse oksimetre ile satürasyonu ölçülen 53 hastanın SpO₂ %90 üzeri olanların 8'inde (%10), %90 ve altı olan 6'sında (%7) ölüm gerçekleşti ve SpO₂ %90 üzeri olanlarda ortalama sağ kalım 7 yıl daha fazla bulursa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(Tablo10)(Şekil 12).



Şekil 12: Oksijen saturasyonuna göre %90 üzeri ile %90 ve altı olan hastaların sağ kalım eğrisi

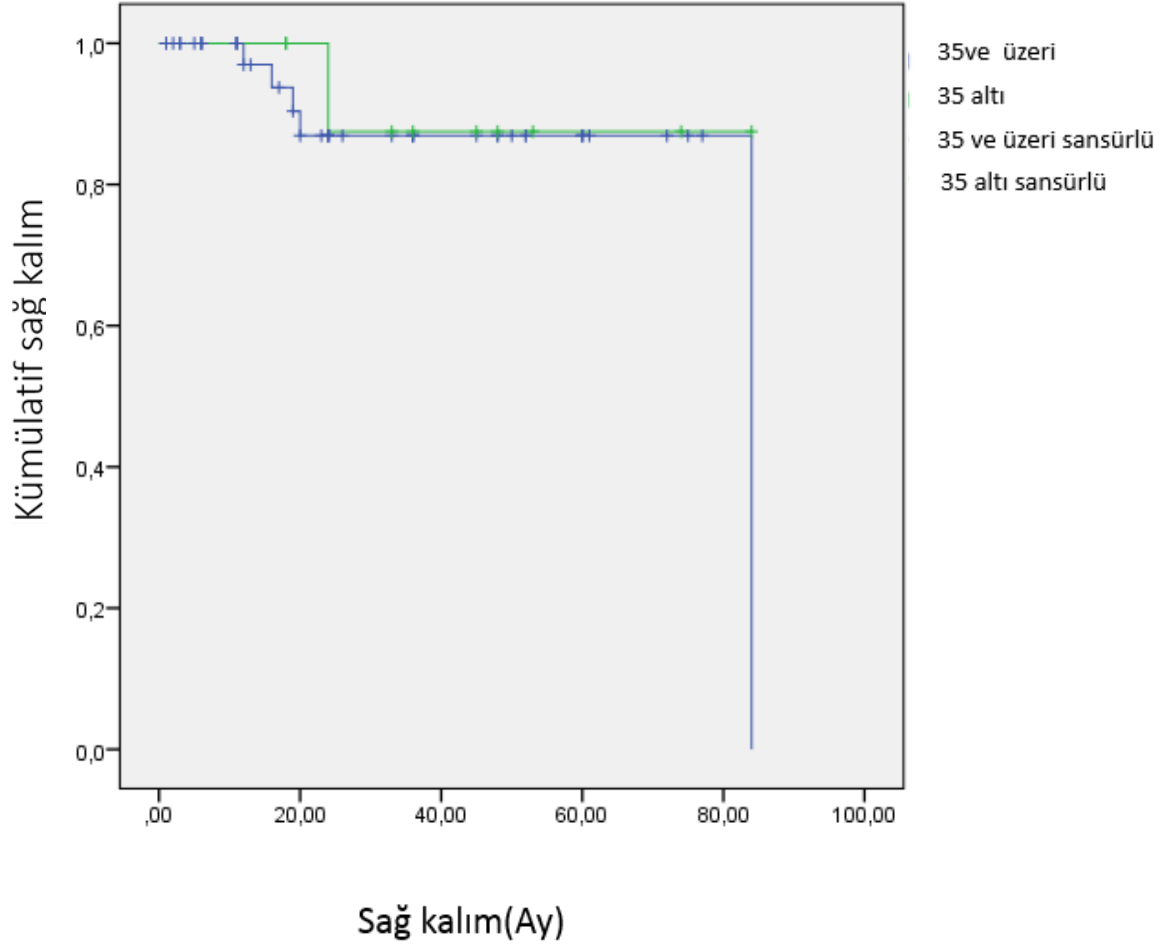
Hastaların akciğer difüzyon kısıtlılığına bağlı olarak mortalite oranlarındaki değişim değerlendirildiğinde; difüzyon kısıtlılığı olan (DLco bek %80 altı) hastalar ile difüzyon kısıtlılığı olmayan (DLco bek.%80 ve üzeri) hastalar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı (Tablo 18). Difüzyon kısıtlılığı olmayan 19 hastadan 1'inde (%6), difüzyon kısıtlılığı olan 43 hastadan 6'sında (%14) ölüm gerçekleşti. Difüzyon kısıtlılığı ağır seyreden (DLco bek %40 altı) 8 hastanın 3'ünde (%37,85) ölüm gerçekleşirken, DLco değeri beklenenin %40 ve üzeri olan 54 hastanın 4'ünde (%7,4) ölüm gerçekleşmiştir. Difüzyon kısıtlılığı ağır seyreden hasta grubunda ortalama sağ kalım süresi daha az olmasına rağmen difüzyon kısıtlılığının ağır

seyretmesi ve sağ kalım süresinin istatistiksel analizinde anlamlı farka rastlanmamıştır(Tablo 10)(Şekil 13).



Şekil 13: DLCO %40 altı ;%40 ve üzeri olanlar için hastaların sağ kalım eğrisi

Hava hapsi olan 46 hastanın 5'i (%10,9) ölüm gerçekleşirken hava hapsi olmayan 10 hastanın 1'inde (%10) ölüm gerçekleşti. İki grupta ortalama sağ kalımlar açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9) (Şekil 14).



Şekil 14: RV /TLC oranına göre sağ kalım eğrisi

Tablo 10: PO₂, Sat%, DLCO, ağır difüzyon kısıtlılığı, TLC, RV/TLC durumuna göre sağ kalım analiz sonuçları

		Hasta sayısı	Ortalama yaşam süresi ± SD	%95 G.A(Alt-Üst)	p
Po ₂	60 mmHg üzeri	24	63,9±6,8	50,4-77,3	p=0,325
	60 ve altı	16	56,5±9,6	37,6-75	
Sat%	%90 üzeri	41	66,7±5,7	55,5-78	P=0,203
	%90 ve altı	12	57,6±10,7	36,4-78,7	
DLCO	%80 ve üzeri	19	70,3±4,4	61,6-79	P=0,49
	%80 altı	43	72,6±5	62,75±82,6	
Ağır difüzyon kısıtlılığı	%40 ve üzeri	54	76,13±3,6	68,9-83,3	p=0,113
	%40 altı	8	65±13,9	68,9-83,3	
TLC	%80 ve üzeri	15	45,8±8	30,1-61,5	p=0,161
	%80 altı	44	78±3,7	70,6-85	
RV/TLC	35 ve üzeri	46	75,2±4,5	66,2-84,2	p=0,517
	35 altı	10	76,5±7	62,7-90,2	

TARTIŞMA

Difüz parankimal akciğer hastalıkları bünyesinde 200 kadar hastalık grubunu kapsar (1). NSİP bu grubun “İdiopatik İnterstisyel Pnömoniler” alt grubunda yer alır. Ancak kollajen doku hastalıkları başta olmak üzere ilaç etkileşimi, enfeksiyon, hipersensitivite pnömonisi, genetik faktörler olmak üzere bu grupta NSİP paterni ile sonuçlanabilecek çeşitli akciğer hasarı etkenleri vardır (34-36). Araştırmamızdaki amacımız, 5 yıllık dönemde takibimizde olan 79 NSİP tanılı hastanın etiyolojisi, klinik seyri, altta yatan nedenleri olan NSİP grubu ile idiyopatik grup arasındaki mortalite karşılaştırmaları, yaş, cinsiyet, semptom süresi, çevresel maruziyetler, radyolojik bulgular ve hastalığın seyri hakkındaki verileri araştırmak ve dünya literatürü ile karşılaştırma yapmaktır.

Çalışmamıza 2012-2017 yılları arasında NSİP tanısı ile takip edilen 79 hasta dâhil edilmiştir. Yaşları 41 ile 87 arasında olup geniş bir yaş dağılımı gösteren hasta grubunun yaş ortalaması 66 bulunmuştur. NSİP görülme sıklığının takibimizdeki hastalarda 7. ve 8. dekatta arttığı, çalışma hastalarının yaş dağılımının daha önceki çalışmalardan farklı olarak (ortalama 40-50 yaş arası yaş dağılımı) daha ileri yaşta olduğu görüldü(34).

NSİP ile ilgili çalışmalarda predominansı kadın hastalar oluşturmasına rağmen çalışmamızda 36 kadın (%45,6), 43 erkek (%54,4) yer alıyordu ve erkekler çoğunluğu oluşturuyordu(35).

Travis ve arkadaşlarının 2006'da 305 NSİP tanılı hasta ile yaptığı bir çalışmada dispne %96 sıklıkla birinci sırada, kuru öksürük ise %87 sıklıkla 2.sırada yer almaktadır. Bizim çalışmamızda ise kuru öksürük şikâyeti ile gelen hastalar çoğunluğu oluşturmaktaydı (%68), 2. sıklıkla dispne şikâyeti mevcuttu (%48)(34). Dispne şikâyeti ile başvurmuş 38 hasta olmasına rağmen 61 hastanın ilk fizik muayenelerinde (%77,2) dispneik görünümü vardı ve bu hastaların 19'u (%24,1) takipneikti. Kuru öksürük gibi bazı semptomların daha ön planda olması, dispne şikâyetini geri planda bırakmış olabilir ya da yaşlıların fazla

hareket etme gereksinimi duymaması nedeniyle sürekli istirahat halinde olmaları nedeniyle dispne göz ardı edilmiş olabilir.

Polikliniğe başvuran hastalarda ortalaması 15 ay olmak üzere, en kısa 1 ay ve en uzun 120 aydır akciğer semptomları sürüyordu ve bu da çalışma hastalarımızın semptom süresi bakımından heterojen bir grup olduğunu gösteriyordu. Hastalarımızın ortalama 1 yılı geçkin bir süre sonra başvurmalarının nedeni, başvuru öncesinde astım gibi farklı tanılarla takip edilmeleri ve bu hastalığın tanınmaması ya da hastaların daha çok 7.-8. Dekatta olması ve nefes darlığı gibi solunumsal semptomların hastalar tarafından yaşa göre normal kabul edilmesine bağlı olabilir. Nitekim polikliniğe ilk başvuruda hastaların 18'i (%22,8) inhale beta-2 agonist ve inhale kortikosteroid, 6'sı (%7,6) inhale kısa etkili antikolinergik ve beta-2 agonist, biri ise (%1,3) lökotrien antagonisti kullanmaktaydı.

Dispneye bağlı hayat kalitesini belirlemek amacıyla kullandığımız mMRC dispne ölçeğinde, mMRC puanı 2'nin altında olan hasta grubu ile 2 ve üzeri olan hasta grubu hemen hemen eşit dağılım gösteriyordu. Buna dayanarak, hastalarımızın dispneye bağlı hayat kalitesi bakımından birbirine benzer özelliklere sahip olduğu düşünülebilir. İPF ve diğer fibrotik interstitial pnömonilerde yaşam kalitesini değerlendirmeye yönelik daha önce yapılan çalışmalarda MMRC dispne skorlaması kullanılmış olsa da bunlar arasında NSİP'te mMRC değerlendirmesi yer almamaktaydı(36).

Sigara içiminin NSİP oluşumuna katkı sağladığına dair yayınlar çıksa da çalışmamızda sigara içmeyen grup diğer çalışmalarla benzerlik göstererek çoğunluğu oluşturuyordu(16, 40).

Hastaların genelinde (%81) çevresel ya da mesleki organik/inorganik toz, gaz veya partikül maruziyeti vardı. NSİP'in DPAH grubunun "İdiyopatik" alt grubunda yer alması için bilinen bir nedenin olmaması gerekir(37). Çalışmamızda hasta grubunun çoğunluğunun inorganik ve özellikle yarısından çoğunda organik (%54.4) toz ve partikül maruziyetinin bulunması NSİP tanısı

ile takip ettiğimiz hastaların idiyopatik mi ya da etiyojisi derinleştirilip araştırılması gereken grupta mı olduğu konusunda düşündürücüdür. Özellikle bulunduğumuz il ve çevresinde tekstil fabrikalarının çokluğu ve yöre halkının küçümsenmeyecek çoğunluğunun bu fabrikalarda hayatının bir bölümünde çalışması ya da evinde de olsa dokumacılıkla uğraşması NSİP ve dokumacılık, tekstil işçiliği arasında ilişki olup olmadığına dair yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine aynı şekilde hastalarımızın geneli kırsal kesimde yaşamakta hayvancılık ya da tarım işleriyle hobi olarak dahi olsa uğraşmaktadır. Tarım ve hayvancılık sırasında karşılaşılan farklı antijenler ve NSİP ilişkisi de araştırılması gereken bir diğer konudur.

Hasta grubumuzun soy geçmişi incelendiğinde sıklıkla kardiyovasküler hastalıklar (%16,5) görülmekteydi. Solunum sistemi hastalıkları ise aile öyküsünde %7,6 (n=6) oranında görülüyordu. Soy geçmişinde astım ve KOAH tanıları yer almasına rağmen, NSİP öyküsüne ya da halk arasında daha çok "Akciğerlerde sertleşme" tabiriyle bilinen DPAH öyküsüne hiçbir hastamızda rastlanmamıştır. Solunum sistemi ile ilgili hastalıkların aile öyküsünde sadece %7,6 oranında görülmesi, NSİP patogenezinde genetik geçişin ön planda rol almadığını düşündürmektedir ya da NSİP tanımının ilk defa 1994 yılında kullanılmaya başlanmış olması, bu hastalığın pek çok hekim tarafından bilinmiyor olması sebebiyle astım ya da KOAH olarak tarif edilen durumlarda herhangi bir DPAH grubu hastalığa bağlı olup olmadığı bilinmemektedir(7). 2007'de Yang ve arkadaşlarının yaptığı interstisyel pnömonide ailesel ve sporodik gen ekspresyonunun değerlendirildiği bir çalışmada bazı NSİP gruplarının İPF ile bazılarının da HP gen ekspresyonu ile benzerlik taşıdığını göstermiş(38). Ivana ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ailesel ve sporodik interstisyel akciğer hastalıklarının birbirinden farklı pek çok gen transkripsiyonuna sahip olmasına rağmen histolojik olarak farklı UIP ve NSİP genlerinde daha çok benzer gen ekspresyonuna rastlanmıştır. NSİP üzerine etkili gen değişikliklerinin tanımlanması için daha çok çalışmaya ihtiyaç olup bu çalışmalar arttıkça ailesel birliktelik varlığının kesinleşmesi veya ekarte edilmesi için yeni çalışmaların önü açılacaktır.

Kronik hastalık öyküsü bulunan 62 hastada kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, çoğu 7. ve 8.dekatta en sık görülen kronik hastalıklar gibi çoğunluğu oluşturmaktaydı(43,44).

Romatolojik semptomları olan 34 hastanın (genel grubun %43'ü) 24'ünde (%70) romatolojik hastalık tanısı vardı ve bu hastaların neredeyse yarısı (n=13) takipleri sırasında romatolojik hastalık tanısı almıştır. Romatolojik semptom süresi ve romatolojik tanı zamanı arasında anlamlı bir fark bulunmuyordu (p=0.702). Bu bulgularla NSİP tanılı hastaların her takibinde tekrar tekrar romatolojik semptom sorgulaması yapmak ve ilk seferde romatolojik biyobelirteçleri negatif bulunmasına rağmen herhangi bir romatolojik semptomun oluşması halinde bu biyobelirteçleri tekrar istemenin ve romatoloji birimiyle multidisipliner tartışma toplantıları yapmanın önemini vurgulamak gerekir. NSİP bağ doku hastalıkları ile en sık birliktelik gösteren DPAH alt grubudur ve hasta romatolojik bir hastalık tanısı aldığıında çoğunlukla sadece romatolojik hastalığa yönelik tedavi, NSİP kürü ve hastalığın stabilitesi için yeterlidir(39). Çalışmamızda farklı olarak NSİP ile birlikte görülen bağ doku hastalıklarından en sık Romatoid artrit (n=7) ve Sjögren Sendromu'na (n=7) rastlandı. En sık birliktelik gösterdiği sistemik skleroz, andiferansiye bağ doku hastalıkları ise beşer hastadan oluşuyordu(40). Hasta grubumuzun az sayıda olması bağ doku hastalıkları alt tiplerinin birbirine yakın oranlarda görülmesine neden olmuş olabilir. Yine romatolojik hastalığı olan NSİP hastalarının sağ kalımına bakıldığında Corte ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi idiyopatik kabul edilen grupla aralarında anlamlı bir farka rastlanmadı(41).

Oskültasyonda 71 hastada (%89,9) DPAH grubunun en sık muayene bulgusu olan velkro raller duyuldu(7).

Hastaların toraks BT görüntüleri incelendiğinde ağırlıklı olarak buzlu cam görünümüne rastlandı (n=72, %91; yaygın buzlu cam n=48, %60,8) (42). Travis ve ark.'nın 2006 yılında ATS projesi olarak hazırladığı çalışmasında NSİP tanılı hastalarda HRCT 'de buzlu cam görülme sıklığı %44 olarak bulunmuştur(42). Çalışmamızda %81 (n=64) hastada görülen subplevral korunma alanı tanıda önemli bir radyolojik özellik arz etmektedir. Çalışmamızda %40(n=32) oranında rastlanan bal peteği ile mortalite arası ilişki değerlendirildiğinde anlamlı bir

farklılık saptandı ($p=0.044$). Fibrozisin bir diğer göstergesi olan traksiyon bronşiektazisi Travis ve arkadaşlarının 2008 ATS raporundaki gibi %89 'a varan oranda sık rastlanmasa da %59 ($n=47$) gibi hastalarımızın yarısından fazlasında görüldü ancak sık görülmüş olmasına rağmen yine bal peteği paterninde olduğu gibi mortalite üzerinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır. ($p=0,728$)(42).

Polikliniğimizde takip edilen NSİP hastalarımıza radyolojik olarak şüphede kalınmadıkça BAL ve biyopsi gibi invaziv işlemler tanı için kullanılmamaktadır. 5 senelik takiplerinde sadece 17 hastaya BAL yapılmış, 10 hastadan biyopsi (tranbronşial, transtorasik) alınmış ve bu hastalarda NSİP'e yönelik tanı alan olmamıştır. Daha çok diğer DPAH grubu hastalıkların dışlanması için kullanılmış ve kesin olarak patoloji raporunda NSİP tanısı alan hastamız olmamıştır. Hastalarımızın ortalama sağ kalımının 66 ay olduğunu, sadece 17 hastada (%21) hastada mortalite geliştiğini ve hasta grubumuzun çoğunluğunu ek komorbiditelere sahip 7.ve 8.dekat hasta grubunun oluşturduğunu düşünecek olursak çoğu hastada invaziv işlem mümkün olmamaktadır. Biyopsiye en çok ihtiyaç duyulan durum, hastalarımızda mortalite ve morbidite üzerine etkili olabilecek, tedavi değişikliği yapabileceğimiz İPF dışlanması açısından olmaktadır. Bal peteği ve traksiyon bronşiektazisi gibi fibrotik sürece girmiş ve alt lobların baskın tutulduğu fibrotik NSİP ve İPF ayrımı yapılamayan hastalarda biyopsiye ihtiyaç duyulmaktadır. İPF 'de zamansal heterojenite gösterilmesi açısından da birkaç lobdan biyopsi alınması gerekmektedir. BAL ise çoğu zaman Nonspesifik lenfosit baskın lavaj içeriği nedeni ile KOP ve NSİP arasında kesin bir ayırıcı tanı sağlayamamaktadır(21). Ayrıca alınan biyopsi örneklerinin DPAH konusunda tecrübeli ve uzman patoloğlar ülkemizde pek çok merkezde bulunmamaktadır. Bu nedenle saha pratiğinde hekimler olarak klinik ve radyolojik değerlendirmenin birlikteliği daha çok önem kazanmaktadır.

Takip edilen hastalarımızın çoğunluğuna kortikosteroid, azathioprin, siklofosamid tedavi protokollerinden biri ya da azathioprin ve kortikosteroid kombinasyonu uygulandı. Hastalarımızın kortikosteroide yanıt vermemesi

üzerine ya da kortikosteroidin uzun süreli yan etkilerinden korunma amaçlı azathioprin tedavisi eklendi ya da tek başına azathioprin ile takip edildi. Sadece kortikosteroid alan hastalarımızda %11,3 oranında mortalite gelişirken sadece azathioprin tedavisi alanlarda ölüm gerçekleşmemiştir. Bununla birlikte sadece azathioprin alan 2 hastada klinik seyir stabil iken, sadece kortikosteroid kullanan 16 hastada klinik seyir iyi ya da stabil olarak kaydedildi. Bu durumun azathioprin tedavisinin tedavi yeterliliğinin kortikosteroidde göre az olmasından çok, hasta sayısının kortikosteroidde göre azathioprin kullananlarda az olmasından ve genellikle kortikosteroidde yanıt alınamamış kötü seyirli hasta grubu için azathioprine geçilmesinden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Tedavi verilmeyen 20 hastanın 7'sinin durumunun stabil seyretmesi (%35) NSİP'in bazı durumlarda tedavisiz takip edilerek sadece altta yatan hastalık ya da bir etken varsa bu hastalığın tedavi edilmesi ve etkenden uzaklaştırma ile NSİP tedavisinin sağlanabileceğini göstermektedir. Bu nedenle idiyopatik ve nedene bağlı NSİP ayırımının yapılması tedavi aşamasında oldukça önemlidir.

Mevcut ek hastalıkları için kullanılan ilaçların ilaç akciğeri olasılığı açısından değerlendirilmesi gereklidir (Ör: pneumotox.com adresinden). Fibrozan etkileri karşılaştırıldığında hastaların %24.1'ünde (n=19) kullandıkları ilaçların akciğerde fibrozis ve NSİP paterni yapılabileceği görüldü ve bu hastaların %26.3 'ünde mortalite geliştiği saptandı. Ortalama sağ kalım 64,6 ay olarak görüldü. Bu sonuçlarla değerlendirildiğinde, NSİP paterni geliştirebilecek ilaç kullanımının hastalarımız üzerinde ortalama sağ kalım üzerine bir etki yapmadığı düşünülmektedir. Bu ilaçları kullanan hasta popülasyonumuzda kronik ek patolojilerin de hayati risk oluşturabileceği göz önünde bulundurularak tedavi değişikliği yapılmamıştır. Ayrıca NSİP'in farklı histolojik paternlerinde hangi tür ilaçların ne tür patofizyolojik mekanizmalarla hangi süreçlerde etki ettiği üzerinde literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. İlaçların etki ettiği inflamatuvar süreçte kollajen ve elastik fibrin yapımıyla mı NSİP paterni geliştiği ya da bu ilaçların yarattığı akciğerdeki toksik mekanizma sonrası inflamatuvar rezolüsyon ve onarım evresinde mi NSİP geliştiği çalışmamız sonunda merak edilen ve bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulan problemlerden biridir. Bağ doku hastalıklarına bağlı DPAH gelişiminin araştırıldığı bir çalışmada otoimmünite aracılı endotel ve epitel hasarının

inflamasyon ve fibrozis sürecini başlattığı ve DPAH gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir(43).Ancak özellikle fibrozis süreci halen tam açıklanamamıştır.İnflamasyon ve fibrozise geçişlerde aracılık eden sitokin,kemokin,büyüme faktörlerinin bu süreçler içindeki rolleri ortaya konuldukça sellüler ve fibrotik NSİP'in hangi evrelerinde hangi mekanizmaların etki ettiğine dair bir veri bankasına sahip olacağız.Bunun için hekimlerimizin NSİP tanı farkındalığının artması gerekmektedir.Bu sayede daha çok veriyle bu aracı faktörlere yönelik tedavilerin bulunması kolaylaşacaktır.

SFT'ye uyum sağlayabilmiş 70 hastamızın %94'ünde (n=66) SFT bulguları olağandı ve restriksiyona hiç rastlanmadı ki polikliniğimizde takip edilen birçok hastanın dış merkezde özellikle astıma yönelik tedavilerle uzun süreli takip edildiği görülmektedir. Uzun süreçte gelişen öksürük ve dispne şikâyetleri olan hastalarda astım ya da KOAH dışında interstisyel akciğer hastalıkları da olabileceği her hekim tarafından düşünülmelidir. Hastaların difüzyon kapasitelerini de değerlendirmek uygun olacaktır. Nitekim çalışmamızda DLCO yapılabilen 62 hastanın %69'unda (n=43) difüzyon kısıtlılığı vardı ve 8 hastada ağır difüzyon kısıtlılığı bulunuyordu. DLco yapılan hastalarımızın hepsine SFT de yapılmaktadır. NSİP'in solunum fonksiyon parametrelerinden önce difüzyon kısıtlılığına yol açtığı görülmüştür. Ayrıca SFT 'de restriksiyona rastlanmamasına rağmen TLC ölçümü yapılabilen 59 hastanın %74'ünde (n=44) TLC ölçümüne göre restriktif bulunmuştur. SFT normal olsa dahi şikayetleri olan hastada DLCO ve volüm testlerine bakmak uygun olacaktır. Hava hapsi olarak değerlendirilen RV/TLC oranının 35 üzerinde olduğu hasta sayımız çoğunlukta idi (n=44; %74). Akciğerde bulunan hava hapsi alanlarının SFT ölçümünde restriksiyonu maskeleyici etkisi olabilir. 2014'te Berend tarafından yayınlanan bir makalede NSİP ve İPF hastaları incelenmiş ve akciğerde sertlik yapan bu patolojilerin ön planda interstisyum tutmasından kaynaklı gaz değişimini bozduğu ve akciğer volümlerinde azaltıcı patolojiler oldukları belirtilmiştir. Ayrıca hastaların takiplerinde daha basit ve hızlı bir şekilde yaptırılacak akciğer volüm ve fonksiyon ölçümlerinin prognoz takibinde ve tedavi rehberliğinde önemli olabileceği üzerinde durulmuştur(44). Bizim çalışmamızda ağır difüzyon kısıtlılığı prognoz ve yaşam süresi bakıldığında

DLco %40 altı ağır kısıtlı difüzyonu olan 8 hastanın 3'ünde ölüm gerçekleşmiştir ve bu hastaların ortalama yaşam süresi 65 aydır. DLco %40 ve üzeri olan hastalarımızda ortalama yaşam süresi 76 ay olup difüzyon kapasitesinin yeterliliğinin hastalarda yaklaşık 11 yıl yaşam süresini uzattığı düşünülmektedir (Tablo 9). Ancak karşılaştırma yapılan iki grupta hasta sayısının dengesiz olması ve difüzyon kapasitesi çok kısıtlı olan hasta grubunun daha az sayıda olması çalışmamız için kısıtlılık oluşturmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmamıştır. Hava hapsi bulunan hasta grubu ile olmayanlar arasında yaşam süresi için anlamlı fark bulunmamıştır. SFT'de çoğunlukla görülen obstrüksiyonun hava hapsi ile korele olduğu düşünülebilir. Bu obstrüksiyona yönelik B2 agonist, inhale kortikosteroid ve inhale antikolinergik gibi tedavileri hastalarımıza klinik durumuna göre hâlihazırda uygulamaktayız. NSİP'in daha çok restriktif patolojiler ya da olağan SFT bulguları ile görüldüğünü düşünülürse obstrüksiyonun altta yatan astım, KOAH gibi solunum yolu patolojilerinin de birlikteliği söz konusu olabilir ya da kombine pulmoner fibrozis ve amfizem gibi birliktelik gösteren, farklı, henüz adlandırılmamış bir solunum yolu patolojisi varlığından söz edilebilir. SFT ve NSİP ilişkisini inceleyen daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Ortalama sağ kalım hastalarımızda 66 ay olup cinsiyetin sağ kalıma etkisinin olmadığı görülmüştür. Arteriyel kan gazı alınan 40 hastanın kan gazı analizinde ağır hipokseminin (PO_2 60 mmHg altı) sağ kalım üzerine anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür. PO_2 'i 60 mmHg altı olan 24 hastanın sağ kalım süresi ortalama 63,9 iken ile 60 mmHg ve üzeri olan 16 hastada sağ kalım süresi 56,5 aydır. Ancak arteriyel kan gazının polikliniğimize gelen her hastaya bakmadığımız düşünülürse (Dispneik, parmak pulse oksimetre ölçümünde %90 ve altı satürasyonu olan, siyanotik hastalardan arteriyel kan gazı analizleri yapılmaktadır) hipoksemik olduğunu düşündüğümüz ve arteriyel kan gazlarına baktığımız hastaların ortalama sağ kalım süresi genele göre 9 ay kadar az görülmektedir. Muayenede satürasyonu %90 altı saptanan hasta grubuna ek oksijen desteği sağ kalım süresi ve hayat kalitesinin iyileştirilmesinde üzerinde olumlu etki gösterebilir.

Son olarak çalışmamızda sigara içimi ve paket.yılıının sağ kalım üzerine etkisi saptanmamıştır. Ancak sigara içiminin kanser riskini arttırmasına ve sigara içimine bağlı performans durumunu azaltmasına bağlı DPAH'ta sigaranın prognozu kötü etkilediğine dair çalışmalar vardır(45). Hasta sayısının az olmasından kaynaklı sigaranın sağ kalım üzerinde istatistiksel anlamlılık saptanmadığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, NSİP tanısını idiyopatik olarak değerlendirmeden önce altta yatan kollajen doku hastalığı, ilaç, çevresel maruziyet gibi pek çok faktöre bağlı gelişebilecek bir DPAH alt grubu olduğunun akılda tutmalıdır. Bu faktörler her muayenede sorgulanmalıdır. Bazen sadece altta yatan kollajen doku hastalığını tedavi etmek ve bu maruziyetlerden uzak durulması ve hastaların yakın takibi ile stabilite ve iyi prognoz sağlanabilmektedir. Erken tanı koymak ve lüzum görüldüğünde mümkün olduğunca erken tedaviye başlamak mortalite ve klinik seyir için oldukça önemlidir. NSİP'in, İPF ve diğer fibrotik DPAH'na göre 5 yıllık sağ kalımı oldukça yüksektir. Çoğu zaman histopatolojik örnekleme ihtiyacı duyulmadan klinik ve radyolojik olarak tanı koyulabilmektedir. Uzun süreli kuru öksürük, dispne gibi şikayetleri olan ve destek inhaler tedavisi ile düzelmeyen hastalarda SFT de spesifik bir patoloji bulunmuyorsa veya tedavi ile düzelmeyen obstrüktif patoloji görülüyorsa difüzyon ve akciğer volüm testlerini de istemek diğer DPAH'ında olduğu gibi bu hastalığın erken tanısında da yardımcı olmaktadır. Evde oksijen tedavisi ve pulmoner rehabilitasyon gibi destek tedaviler sağ kalım süresi üzerinde olumlu sonuçlar verebilir.

SONUÇLAR

- Bu çalışmaya polikliniğimizde NSİP tanısı alan 79 hasta dahil edildi.
- Yaşları 41 ila 87 arasında değişen hastaların yaş ortalaması 66.33 ± 10.33 olarak bulundu. Yaş dağılımına bakıldığında 6. dekat sonrası NSİP görülme sıklığının arttığı ve 7. Ve 8.dekatta pik yaptığı görüldü.
- Çalışmamıza 36 kadın (%45.6), 43 erkek(%54.4) katıldı.61-70 yaş grubu hasta sayısının çoğunluğunu oluşturuyordu.
- Polikliniğe en sık başvurma nedeninin uzun süreli kuru öksürük olduğu görüldü.(n=54,%68)
- Yakınma sürelerine baktığımızda en az 1 aylık ,en çok 120 aylık olmak üzere geniş bir semptom süresi aralığının olduğu görüldü. Hastaların ortalama 15 aydır şikayetleri mevcuttu.
- Tanı anında hastaların mMRC skoruna bakıldığında hastaların 30 unda mMRC skoru 1 olup çoğunluğu oluşturuyordu.
- mMRC skoru 2 ve üzeri olanlar ve 2 altı olanların sayısı arasında belirgin bir fark yoktu.(mMRC değeri 2 ve üzeri n=41 %51.9; MMRC 2 altı n=38 %48.1)
- Hastaların sigara içmeyenler çoğunlukta ve daha önce sigara öyküsü yoktu. (n=47 %59.5)
- 33 hastanın mesleki organik ya da inorganik toz, gaz, partikül maruziyeti vardı (%44.30).
- Çevresel ve mesleki maruziyet birlikte değerlendirildiğinde 43 hastada (%54.4) organik,21 hastada (%26 ,6) sürekli inorganik toz maruziyeti bulunuyordu.
- Soy geçmişlerinde öyküsü olan 31 hastanın aile öyküsünde sıklıkla kardiovasküler ve serebrovasküler hastalık öyküsü mevcutken ikinci sıklıkla çeşitli kanser türleri sıklık gösteriyordu. (n=13 %16;malignite n=8%10.1).
- Kronik hastalık öyküsü bulunan 62 hastanın (%78.5) serebrovasküler ve kardiovasküler hastalıklar belirgin çoğunluğu oluşturmaktaydı(n=28 ,%35.4)
- Romatolojik semptomları olan 34 hastada (%43) en sık eklem ağrısı ve hareket kısıtlılığı vardı.(n=25 %31.6)

- Hastaların ilk fizik muayenelerinde 61 hastanın(%77.2) dispneik görünümü vardı ve bu hastaların 19'u(%24.1) takipneikti. Oskültasyonda 71 hastada(%89.9) velkro raller duyuldu.
- Hastaların toraks BT görüntüleri incelendiğinde çoğunluğunda buzlu cam görünümü vardı (n=72 %91.1) ve 48'inde(%59.5) buzlu cam yaygınlık gösteriyordu. 64 hastada(%81) subplevral korunma vardı.
- Radyolojik görüntülemeyle yaşam süresi değerlendirildiğinde BT de bal peteği görünümü olan hastalar ile mortalite oranı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı.(p=0,044)
- Hastaların 17 sine(%21.5) bronkoalveoler lavaj (BAL) yapıldı,bu hastaların 10 'undan(%12.7) biyopsi alındı.
- NSİP takipli hastaların 13'ü takiplerinde romatolojik hastalık tanısı almıştır.
- Romatolojik hastalık ile birliktelik gösteren 24(%30.4) hastamız vardı.
- Romatolojik hastalık tanısı alan hastaların hastalığın alt grupları karşılaştırıldığında birbirine yakın değerlerde olduğu görüldü.(RA n=7; Sistemik skleroz n=5; Undifferansiye bağ doku hastalığı n=5;Sjögren n=7)
- İdiyopatik ve ve romatolojik hastalığa bağlı NSİP tanılı hastalar cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadın ve erkek arasında anlamlı bir farka rastlanmadı.(p=0,208)
- Romatolojik hastalığı olanlarda solunumsal yakınma süresi ortalama 35 aydı.
- Romatolojik hastalığı olanlar ve olmayanlar iki grup olarak incelendiğinde Mann Whitney testine göre romatolojik hastalık varlığı ve semptom süresi arasında anlamlı bir fark bulunamadı.(p=0.702)
- Takiplerde 59(%74.7) hastaya tedavi uygulandı.
- Hastaların çoğunluğu sadece kortikosteroid tedavisi ile takip edildi (n= 34%43)
- Hastaların tedavi süreleri değerlendirildiğinde tedavi uygulanan 59 hastaya ortalama 23.7 ay(SD±21.34) tedavi uygulandı.
- Tedavi uygulanan hastaların çoğunluğu takiplerinde stabil seyretmektedir.(n= 21 %26.5) tedavi verilmeyen grupta ise 9 kişi(%11) kontrollerine gelmemişken 7 kişinin(%10 durumunun stabil seyrettiği görülmüştür.
- Mevcut ek hastalıkları için ilaç 56 hastanın(%70.9) 19'unda (24.1) akciğere fibrozan etkili ilaç kullanım öyküsü vardı.

- Hastaların 70'i (%88) SFT 'ye uyum sağlayabildi. Restriktif paternde hiç hasta bulunmadı.
- 1 kişide hafif obstrüksiyon ,1 kişide orta dereceli obstrüksiyon ,2 kişide ağır obstrüksiyon vardı .
- Geri kalan 66 hastanın (%94) SFT bulguları normal olarak bulundu.
- Difüzyon kapasitesi (DLCO)ölçülebilen 62 hastanın(%78) 43ünde (%69) difüzyon kısıtlılığı vardı.18 'inde (%29) orta dereceli ;17'sinde (%27) ağır difüzyon kısıtlılığı vardı. Çok ağır difüzyon kısıtlılığı olan 8 hasta (%12) bulunuyordu.
- 59 hasta TLC ölçümlerine uyum sağlayabildi. TLC 'si %80 altı olan 44 hasta bulunuyordu(%74)
- Residüel volüm total akciğer kapasitesi oranı 35 ve üzeri olan ve hava hapsi düşünülen 46 hastamız (%58) mevcuttu.
- Sistemde 40 hastanın arterial kan gazı değeri vardı.16 hastada(%40) hipoksemiye rastlandı.(PO2 değeri 60 mmHg altı)
- Parmak palsmetresi ile oksijen saturasyonu (SpO2)ölçülen 53 hastanın çoğunluğu (n=41 %77,3) normal saturasyon aralığındaydı.(SPO2 %90 üzeri)
- 17 hastada (%21)ölüm gerçekleşti.
- Kaplan Meier analizine göre ortalama sağ kalım 66 aydır.
- Cinsiyet ve sağ kalım karşılaştırıldığında sağ kalım süresi ve cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. (Erkek ortalama sağ kalım 66.2 ay ;Kadın ortalama sağ kalım 67.4 ay)
- PO2'i 60 mmHg altı olan 16 hastanın sağ kalım süresi ortalama 56,5 ay iken ile 60 mmHg üzeri olan 24 hastada sağ kalım süresi 63,9 olup anlamlı bir fark bulunmamaktadır.
- SPO2 'si %90 üzeri olan 41 hastanın 8'inde ölüm olayı gerçekleşmiş(%15) ,SPO2 %90 ve altı olan hastaların(n=12) ise yarısında (n=6) ölüm olayı gerçekleşmiştir.
- SPO2 %90 üzeri olan olanlarda ortalama sağ kalım 66.7 ay iken;%90 ve altı olanlarda ortalama sağ kalım 57.6 aydır.

- Risk taşıyan ilaç kullanımı olan 19 hastanın 5'inde ölüm gerçekleşmiştir.(%26.3)
- Riskli ilaç kullanımı olan hastalarda ortalama sağ kalım süresi 64.2 iken ,riskli ilaç kullanım öyküsü olmayanlarda ortalama sağ kalım 66.8 aydır ve anlamlı fark bulunamamıştır.
- Difüzyonu % 40 altı olan 8 hastanın 3ünde ölüm gerçekleşmiştir.(%37.5) %40 altı için yaşam süresi ortalama 65 aydır, difüzyon %40 ve üzerinde ortalama yaşam süresi 76.1 aydır.

- Hava hapsi bulunan(RV/DLCO $35 \leq$) 46 hastanın 5 inde ölüm gerçekleşirken(%10.9);bulunmayan 10 hastada 1 ölüm (%10)gerçekleşmiştir ve yaşam süreleri arasında anlamlı bir fark saptanamamış birbirine benzer bulunmuştur.(35 ve üzeri ortalama 75.2;35 altı ortalama 76,5 ay)
- Sigara öyküsü ve sağ kalım analizi bakıldığında NSİP tanılı hastalarda sigaranın sağ kalım üzerine etkisi saptanmadı.(Sigara içenler n=32 ortalama sağ kalım 67,6; sigara içmeyen n=47 ortalama sağ kalım 66,2)

KAYNAKLAR

1. Prof.Dr.Levent Tabak PDÖÖK. Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları. Türk Toraks Derneği; 2013. 1 p.
2. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Oct;150(4):967–72.
3. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet P-Y, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. Vol. 50, *The European Respiratory Journal*. 2017.
4. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med [Internet]*. 2009;103(8):1122–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611109000729>
5. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgun M, Cetinkaya E, Turan O, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J*. 2014 Jan;8(1):55–62.
6. Samurkaşoğlu Belgin EY. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Genel Yaklaşım. Ankara; 2002. 1 p.
7. Özlü Tefvik, Metintaş Muzaffer, Karadağ Mehmet KA. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul; 2010. 1067 p.
8. Türk Toraks Derneği. 2018 İPF TANI ,TEDAVİ VE UZLAŞI RAPORU. 2018. 5 p.
9. Derneği TT. 2018 İPF tanı ve tedavi uzlaşi raporu.
10. Wells AU. Managing diagnostic procedures in idiopathic pulmonary fibrosis.

Eur Respir Rev. 2013 Jun;22(128):158–62.

11. Kevin C. Wilson GR. The 2015 guidelines for idiopathic pulmonary fibrosis: an important chapter in the evolution of the management of patients with IPF. *Eur Respir J* 2015 46 883-886; DOI 10.1183/1399300301335-2015.
12. Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Jeffrey L. Myers, Luca Richeldi, Christopher J. Ryerson DJL, Juergen Behr, Vincent Cottin, Sonye K. Danoff, Ferran Morell, Kevin R. Flaherty, Athol Wells FJM, Arata Azuma, Thomas J. Bice, Demosthenes Bouros, Kevin K. Brown, Harold R. Collard, Abhijit Duggal LG, Yoshikazu Inoue, R. Gisli Jenkins, Takeshi Johkoh, Ella A. Kazerooni, Masanori Kitaichi SLK, George Mansour, Andrew G. Nicholson, Sudhakar N. J. Pipavath, Ivette Buend'ia-Rold'an M'és S, William D. Travis, Simon L. F. Walsh, and Kevin C. Wilson; on behalf of the American Thoracic Society E, et al. No Title. *Daignosis IPF An Off ATS/ERS/JRS/ALAT Guidel.* 2018;
13. Khanna D, Nagaraja V, Tseng C, Abtin F, Suh R, Kim G, et al. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. Vol. 17, *Arthritis Research & Therapy.* London; 2015.
14. [http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(06\)00537-3/pdf](http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(06)00537-3/pdf).
15. Miki H, Mio T, Nagai S, Hoshino Y, Nagao T, Kitaichi M, et al. Fibroblast contractility: usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Dec;162(6):2259–64.
16. Marten, K., Milne, D., Antoniou, K. M., Nicholson, A. G., Tennant, R. C., Hansel, T. T. DM (2009). Non-specific interstitial pneumonia in cigarette smokers: a CT study. *Eur Radiol* 19(7), 1679–1685
<http://doi.org/10.1007/s00330-009-1308-7>. 2009;

17. Wells AU, Cottin V. Nonspecific interstitial pneumonia: time to be more specific? *Curr Opin Pulm Med*. 2016 Sep;22(5):450–5.
18. Park JS, Lee KS, Kim JS, Park CS, Suh YL, Choi DL, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: radiographic and CT findings in seven patients. *Radiology*. 1995 Jun;195(3):645–8.
19. Cottin V, Donsbeck AV, Revel D, Loire R CJ. Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients.
20. Silva CIS, Muller 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.
21. Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby T V. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J*. 1998 Nov;12(5):1010–9.
22. 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 (E. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jan;165(2):277–304.
23. Johkoh T, Muller NL, Cartier Y, Kavanagh P V, Hartman TE, Akira M, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology*. 1999 May;211(2):555–60.
24. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol*. 1994 Feb;18(2):136–47.
25. Kawanami O, Basset F, Barrios R, Lacroque JG, Ferrans VJ CR.

Hypersensitivity pneumonitis in man. Light- and electron-microscopic studies of 18 lung biopsies. *Am J Pathol* 110:1983-275289.

26. Alveolitis H diagnosis of extrinsic allergic. Coleman A, Colby TV.
27. Kevin R Flaherty, MD, MS, Talmadge E King, Jr, MD, Helen Hollingsworth M. Treatment and prognosis of nonspecific interstitial pneumonia. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-nonspecific-interstitial-pneumonia>.
28. Tomassetti S, Ryu JH, Piciucchi S, Chilosi M, Poletti V. Nonspecific Interstitial Pneumonia: What Is the Optimal Approach to Management? *Semin Respir Crit Care Med*. 2016 Jun;37(3):378–94.
29. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [Internet]. [cited 2018 Nov 18]. Available from: <https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
30. Johnson DC (2017). DLCO: adjust for lung volume, standardised reporting and interpretation. *The European Respiratory Journal*, 50(2), 1700940. <http://doi.org/10.1183/13993003.00940-2017>. *Eur Respir Journal*, 50(2).
31. (<https://pdfs.semanticscholar.org/presentation/63d1/9543ca74ef644b5493c7eba5c53bfbd12468.pdf>)referans.
32. Chandarana H, Heacock L, Rakheja R, DeMello LR, Bonavita J, Block TK, et al. Pulmonary nodules in patients with primary malignancy: comparison of hybrid PET/MR and PET/CT imaging. *Radiology*. 2013 Sep;268(3):874–81.
33. Genereux GP, Howie JL. Normal mediastinal lymph node size and number: CT and anatomic study. *AJR Am J Roentgenol*. 1984 Jun;142(6):1095–100.
34. Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial

pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol.* 2000 Jan;24(1):19–33.

35. Park, J. H., Kim, D. S., Park, I. N., Jang, S. J., Kitaichi, M., Nicholson, A. G., & Colby TV (2007). Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease–related subtypes. *Am J Respir Crit care Med* 175(7), 705-711.
36. Rajala, K., Lehto, J. T., Sutinen, E., Kautiainen, H., Myllärniemi, M., & Saarto T (2017). mMRC dyspnoea scale indicates impaired quality of life and increased pain in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res* 3(4), 00084–2017 <http://doi.org/10.1183/2312054100084-2017>.
37. Bulut SSD. <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1112013113945-171177.pdf>.
38. Yang I V, Burch LH, Steele MP, Savov JD, Hollingsworth JW, McElvania-Tekippe E, et al. Gene expression profiling of familial and sporadic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2007;175(1):45–54. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16998095
39. Tansey, D., Wells, A. U., Colby, T. V., Ip, S., Nikolakoupolou, A., Du Bois, R. M., ... & Nicholson AG. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathol* 44(6), 585-596.
40. Kinder, B. W., Collard, H. R., Koth, L., Daikh, D. I., Wolters, P. J., Elicker, B., ... & King Jr TE. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease?. *Am J Respir Crit care Med* 176(7), 691-697.

41. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, Zappala CJ, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* [Internet]. 2012 Mar 1;39(3):661 LP-668. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/39/3/661.abstract>
42. Travis WD, Hunninghake G, King TEJ, Lynch DA, Colby T V, Galvin JR, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun;177(12):1338–47.
43. Castelino F V, Varga J. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):213.
44. Berend N. Respiratory disease and respiratory physiology: putting lung function into perspective interstitial lung disease. *Respirology*. 2014 Oct;19(7):952–9.
45. Kudoh, S., Kato, H., Nishiwaki, Y., Fukuoka, M., Nakata, K., Ichinose, Y. ... & Japan Thoracic Radiology Group. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;