

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

**2005-2013 YILLARI ARASINDA GÖĞÜS HASTALIKLARI  
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN İDYOPATİK PULMONER  
FİBROZİS VE KOLLAJEN VASKÜLER HASTALIKLARLA  
İLİŞKİLİ OLAĞAN İNTERSİTİSYEL PNÖMONİ TANISI ALAN  
HASTALARDA SAĞKALIM VE SAĞKALIMA ETKİ EDEN  
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MİNE ATUN DİKİCİ**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. GÖKSEL ALTINIŞIK**

**DENİZLİ – 2014**

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

**2005-2013 YILLARI ARASINDA GÖĞÜS HASTALIKLARI  
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN İDYOPATİK PULMONER  
FİBROZİS VE KOLLAJEN VASKÜLER HASTALIKLARLA  
İLİŞKİLİ OLAĞAN İNTERSİTİSYEL PNÖMONİ TANISI ALAN  
HASTALARDA SAĞKALIM VE SAĞKALIMA ETKİ EDEN  
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MİNE ATUN DİKİCİ**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. GÖKSEL ALTINIŞIK**

**DENİZLİ – 2014**

Prof. Dr. Göksel ALTINIŞIK danışmanlığında Dr. Mine ATUN DİKİCİ tarafından yapılan “2005-2013 yılları arasında göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran idyopatik pulmoner fibrozis ve kollajen vasküler hastalıklarla ilişkili olağan intersitisyel pnömoni tanısı alan hastalarda sağkalım ve sağkalıma etki eden faktörlerin değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması 12/05/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN



Prof. Dr. Fatma Evyapan

ÜYE

Prof. Dr. Göksel Altınışik



ÜYE

Prof. Dr. Sibel Pekcan



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Hasan HERKEN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Öncelikle tez çalıŐmalarımnda en yoğun zamanlarında bile her türlü ilgi, destek ve yardımlarını gösteren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Göksel Altınışık'a; uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım; Prof. Dr. Fatma Evyapan, Prof. Dr. Sibel Pekcan, Doç. Dr. Sevin BaŐer Öncel, Doç. Dr. NeŐe Dursunoğlu'na; istatistik uygulamalarımnda yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Beyza Akdağ'a ve araştırma görevlisi Hande Őenol'a; birlikte çalıŐmaktan keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma; bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan anneme ve babama; her zaman yanımda olan ve benden desteğini esirgemeyen eŐime sonsuz teŐekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Mine ATUN DİKİCİ

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	X
ÖZET.....	XII
İNGİLİZCE ÖZET.....	XIV
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
DİFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARI .....	3
Tanım.....	3
Sınıflandırma.....	3
İDYOPATİK PULMONER FİBROZİS .....	4
Epidemiyoloji.....	4
Risk faktörleri.....	4
Fizik Muayene.....	6
Pulmoner Hipertansiyon (PH) Gelişimi.....	6
Uyku Bozukluğu Beraberliği.....	6
Laboratuvar Bulguları.....	7

Solunum Fonksiyon Testleri.....	7
Egzersiz Testleri.....	8
Görüntüleme Yöntemleri.....	8
Bronkoalveoler Lavaj.....	9
Akciğer Biyopsisi ve Histopatolojik Özellikler.....	9
Tanı.....	10
Akut Alevlenme.....	13
Prognoz.....	14
Tedavi.....	14
<b>KOLLAJEN VASKÜLER HASTALIKLARLA İLİŞKİLİ</b>	
<b>İNTERSİTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI.....</b>	
Romatoid Artrit.....	18
Sistemik Skleroz (Skleroderma) .....	21
Sjögren Sendromu (SjS).....	22
Polimiyozit / Dermatomyozit.....	24
Sistemik Lupus Eritematozus.....	25
<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>28</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>30</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>50</b>
<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>72</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>74</b>

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

AHI : Apne Hipopne İndeksi

AA : Akut Alevlenme

AİP : Akut İntersitisyel Pnömoni

AKG : Arteriyel Kan Gazı

ALAT : Latin American Thoracic Association

ANA : Anti Nükleer Antikor

Anti-DNA : Anti Deoksiribonükleik Asit

APACHE II : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

ATS : American Thoracic Society

AZA : Azatiyoprin

BAL : Bronkoalveolar Lavaj

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CAB : Cerrahi Akciğer Biyopsisi

CD : Cluster Of Differentiation

CPFE : Kombine Pulmoner Fibrozis ve Amfizem

CRP : C-Reaktif Protein

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure

CPI : Komposit Fizyolojik İndeks

DM : Diyabetes Mellitus

DAD : Difüz Alveolar Hasar

DAH : Difüz Alveolar Hemoraji

DİP : Deskuamatif İntersitisyel Pnömoni

DLco : Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi

DPAH : Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları

HBYS : Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

HP : Hipersensitivite Pnömonisi

EKO : Ekokardiyografi

ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

ERS : European Respiratory Society

FEV<sub>1</sub> : Birinci Saniye Zorlu Ekspiryum Volümü

FRC : Fonksiyonel Rezidüel Kapasite

FVC : Zorlu Vital Kapasite

FOB : Fleksibl Fiberoptik Bronkoskopi

GA : Güven Aralığı

GIS : Gastointestinal Sistem

GÖR : Gastroözefagial Reflü

İAH : İntersitisyel Akciğer Hastalığı

İİP : İdyopatik İntersitisyel Pnömoniler

İPF : İdyopatik Pulmoner Fibrozis

KDH : Kollajen Doku Hastalığı

KCFT : Karaciğer Fonksiyon Testleri

KKY : Konjestif Kalp Yetersizliği



KOAH : Kronik Obstrütif Akciğer Hastalığı

KPET : Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

JRS: The Japanese Respiratory Society

LDH : Laktat Dehidrojenaz

LİP : Lenfositik İntersitisyel Pnömoni

mmHG : Milimetre Civa

MBDH : Mikst Bağ Dokusu Hastalığı

mMRC : Modifiye Medical Research Council

Mtx : Metotreksat

NAC : N-Asetil Sistein

NSİP : Nonspesifik İntersitisyel Pnömoni

OİP : Olağan İnterstisyel Pnömoni

OP : Organize Pnömoni

oPAB : Ortalama Pulmoner Arter Basıncı

OSAS : Obstrüktif Sleep Apne Sendromu

OR : Odds Ratio

PAAG : Posterior Anterior Akciğer Grafisi

PaO<sub>2</sub> : Parsiyel Arteryel Oksijen Basıncı

PaCO<sub>2</sub> : Parsiyel Arteryel Karbondioksit Basıncı

PEEP : Positive End-Expiratory Pressure

PHT : Pulmoner Hipertansiyon

PM/DM : Polimiyozit/Dermatomiyoit

P (A- A) O<sub>2</sub> : Parsiyel Alveolo-Arteriyel Oksijen Gradiyenti

PTE : Pulmoner Tromboemboli

RA : Romatoid Artrit

REM : Rapid Eye Movement

RF : Romatoid Faktör

RV : Rezidüel Volüm

SatO<sub>2</sub> : Oksijen Saturasyonu

SFT : Solunum Fonksiyon Testi

SFTPC : Surfactant Protein C

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

SJS : Sjögren Sendromu

sPAB : Sistolik Pulmoner Arter Basıncı

SSc : Sistemik Skleroz

TBAB : Transbronşiyal Akciğer Biyopsisi

TERC : Telomerase RNA Component

TERT : Telomerase Reverse Transcriptase

TLC :Total Lung Capacity

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

USOT : Uzun Süreli Oksijen Tedavisi

VATS : Video Eşliğinde Torakoskopi

YÇBT :Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1</b>	Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları Sınıflaması.....3
<b>Şekil 2</b>	İPF tanı algoritması.....12
<b>Şekil 3</b>	KDH-OİP hastalarının KDH tanılarına göre dağılımı.....31
<b>Şekil 4</b>	Hastaların şikayetleri.....33
<b>Şekil 5</b>	Tanıya göre sağkalım süresi grafiği.....44

## TABLÖLAR DİZİNİ

### Sayfa No

<b>Tablo 1</b>	Cerrahi akciğer biyopsisinin olmadığı durumlarda İPF tanısı için ATS/ERS kriterleri.....	10
<b>Tablo 2</b>	OİP patern için YÇBT kriterleri.....	11
<b>Tablo 3</b>	İPF tanısında YÇBT ve cerrahi akciğer biyopsisi kombinasyonu.....	11
<b>Tablo 4</b>	İPF’de Akut Alevlenme Tanısı.....	13
<b>Tablo 5</b>	Tedaviye İyi Yanıt Kriterleri.....	17
<b>Tablo 6</b>	Romatoid Artrit Akciğer Tutulumu.....	19
<b>Tablo 7</b>	Sklerodermada Akciğer Tutulumu.....	21
<b>Tablo 8</b>	Sjögren ve Akciğer Tutulumu.....	23
<b>Tablo 9</b>	Polimiyozit/ Dermatomyozit Akciğer Tutulumu.....	24
<b>Tablo 10</b>	Sistemik Lupus Eritematozusda Akciğer Tutulumu.....	26
<b>Tablo 11</b>	Hastaların demografik özellikleri.....	30
<b>Tablo 12</b>	Hastalarda meslek dağılımı.....	31
<b>Tablo 13</b>	Hastalarda tanıya göre eşlik eden hastalıklar.....	32
<b>Tablo 14</b>	Hastaların fizik muayene bulguları.....	34
<b>Tablo 15</b>	Hastaların laboratuvar bulguları.....	35
<b>Tablo 16</b>	Hastalarda Toraks BT ve YÇBT bulguları.....	36
<b>Tablo 17</b>	Hastaların solunum fonksiyon testi sonuçları.....	37
<b>Tablo 18</b>	Transbronşial biyopsi patolojik bulguları.....	38

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 19</b>	BAL Analizi.....39
<b>Tablo 20</b>	Hastalara verilen tedaviler.....40
<b>Tablo 21</b>	Hastaların 6. ve 12.aydaki SFT parametrelerindeki değişimleri.....41
<b>Tablo 22</b>	Ölüm nedenleri.....42
<b>Tablo 23</b>	Sağkalanlarda immünsüpresif tedavi ve solunumsal semptom.....43
<b>Tablo 24</b>	Tanımlayıcı değişkenlerin sağkalıma etkileri.....44
<b>Tablo 25</b>	Fizik muayene bulguları ve sağkalım üzerine etkileri.....45
<b>Tablo 26</b>	Eşlik eden hastalıklar ve sağkalım üzerine etkileri.....45
<b>Tablo 27</b>	Radyolojik bulgular ve sağkalım üzerine etkileri.....46
<b>Tablo 28</b>	Laboratuvar bulguları ve sağkalım üzerine etkileri.....47
<b>Tablo 29</b>	Solunum fonksiyon testinin sağkalım üzerine etkileri.....48
<b>Tablo 30</b>	Tedavi ve sağkalım üzerine etkileri.....49
<b>Tablo 31</b>	Hastane yatışlarının sağkalım üzerine etkisi.....49

## ÖZET

### **2005-2013 yılları arasında göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran idyopatik pulmoner fibrozis ve kollajen vasküler hastalıklarla ilişkili olağan intersitisyel pnömoni tanısı alan hastalarda sağkalım ve sağkalıma etki eden faktörlerin değerlendirilmesi**

**Dr. Mine ATUN DİKİCİ**

Olağan intersitisyel pnömoni (OİP), YÇBT’de bilateral, alt zonlarda ve subplevral yerleşim gösteren interlobüler septal kalınlaşmalar ve ileri dönemlerde bal peteği görünüm ile karakterizedir ve tipik olarak idyopatik pulmoner fibroziste (İPF)’de görülür. Kollajen Doku Hastalıklarına bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir. Benzer radyolojik görünümüne rağmen KDH-OİP ve İPF sağkalım açısından farklılık göstermektedirler.

Bu çalışmadaki amacımız, 2005-2013 yılları arasında göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran radyolojik olarak OİP tanısı almış olan KDH ve İPF’li hastaların genel özelliklerini, sağkalım sürelerini değerlendirmek ve iki hasta grubu arasındaki farklılıkları ortaya koyarak sağkalıma etki eden faktörleri saptayabilmektir.

Çalışmaya 64 İPF’li ve 42 KDH-OİP’li toplam 106 hasta dahil edildi. Hastaların dosyalarından yaşları, cinsiyetleri, başvuru yakınmaları, ek hastalıkları, sigara kullanımları, meslekleri, fizik muayene bulguları, akciğer grafisi, Toraks BT ve transtorasik ekokardiyografi bulguları, akut faz reaktanlarından ESH, LDH, albümin düzeyleri, immünolojik parametreleri, kan gazı analizleri, tanı anı, 6. ve 12. ay SFT ve DLco ölçümleri kaydedildi. Hastalara uygulanan tedaviler, tedavi yanıtları, tanı sonrası sağkalım süreleri değerlendirildi.

İPF-OİP’de KDH-OİP’ye göre median sağkalım süresi daha kısaydı [36 aya (%95 GA 32,61-39,38) karşı 47ay (%95 GA 35,78-58,21) (p=0,003)]. Erkek cinsiyete sahip olmak her iki grupta sağkalım süresini kısaltıyordu (İPF’de OR= 3,29, KDH-OİP’de OR= 5,25). Sigaranın İPF’de sağkalıma etkisi yokken KDH-OİP’de sigara içenlerde sağkalım daha kötüydü (OR=4,46 p=0,004). Radyolojik bulgulardan YÇBT’de bal peteği bulunması İPF’li hastalarda kötü sağkalımla ilişkiliydi

(OR=0,23p= 0,013). PAAG'de yaygın retiküler görünüm olması her iki grupta da mortaliteyi artıran faktörlerden biriydi. Otoimmün antikorların ve akut faz reaktanlarının sağkalım üzerine etkisi görülmedi. KDH-OİP'de SatO<sub>2</sub> <%88 olanlarda sağkalım daha kısaydı (OR=5,12 p=0,019). İPF'de düşük bazal SFT ölçümlerine sahip olmak sağkalım süresini kısaltırken, KDH-OİP'de sağkalım üzerine etkisizdi. 6. ve 12. ay SFT sonuçları dikkat alındığında ise İPF grubunda 12. ay sonunda FVC'de 200ml ve üzerinde düşüş olması, 6. ay sonunda DLco'da %15 ve üzerinde düşüş olması, 12 ay içinde herhangi bir FVC ölçümünde %10'luk düşüş saptanması sağkalım süresini kısaltan faktörler olarak belirlendi. KDH-OİP'li hastaların takip SFT değerlerinde ise 6. ay sonunda FVC'de %10 ve üzeri düşüş olması ve 12 ay içinde herhangi bir DLco ölçümünde %15 ve üzeri düşüş olmasının sağkalım süresini kısalttığı görüldü. İmmünesüpresif tedavinin İPF'li hastalarda sağkalım süresi üzerine etkisi yoktu, KDH-OİP'li hastalarda ise immünesüpresif tedavi verilmeyenlerde mortalite riski 3,39 kat daha fazlaydı.

Anahtar kelimeler: Olağan intersitisyel pnömoni, İdyopatik pulmoner fibrozis, Kollajen doku hastalıkları ile ilişkili intersitisyel akciğer hastalıkları

## SUMMARY

### **Evaluation of survival and Factors affecting survival in patients who admitted to chest disease policlinic between the years 2005-2013 and diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis and collagen vascular disease associated usual interstitial pneumonia**

**Dr. Mine ATUN DİKİCİ**

Usual interstitial pneumonia (UIP) is characterized by bilateral, sub-zones and subpleural localized interlobular septal thickening and in the later stages honeycomb appearance on HRCT and is typically seen in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). It may also arise depending on the Connective Tissue Diseases. Survival is differ in CVD-UIP and IPF despite similar radiographic appearance.

The purpose of this research is to evaluate the general characteristics and survival duration of the CVD and IPF patients and to reveal differences between two patient groups in order to determine the factors that influence survival. The patients have been chosen from the ones admitted to the polyclinic of chest diseases and diagnosed radiologically UIP between the years 2005-2013.

A retrospective review of 106 patients (CVD-UIP 42 patients; IPF/UIP, 64 patients) with UIP pattern diagnosed by HRCT/Thorax CT images. Patients' age, gender, presenting symptoms, comorbidities, smoking occupation, physical examination, chest radiography, thorax CT and transthoracic echocardiography findings, acute phase reactants (ESR, LDH, albumin level) immunological parameters, blood gas analysis, at the time of diagnosis, 6. and 12. month PFT and DLco measurements were recorded. Treatments, treatment response and duration of survival were assessed after diagnosis.

The survival duration of IPF-UIP patients was shorter than the patients suffering from CVD-UIP [36 months (%95 GA 32,61-39,38) versus 47 months (%95 GA 35,78-58,21) ( $p=0,003$ )]. Being male was decreasing the survival duration for both groups (IPF OR=3,29; CVD-UIP OR=5,25). While smoking had no effect on survival for IPF



patients, it was affecting survival of CVD-UIP patients negatively (OR=4,46 p=0,004). According to radiological findings HRCT, the presence of honeycomb was associated with worse survival for IPF patients (OR=0,23 p= 0,013). The appearance of common reticular pattern in chest X-ray was a cause that increases mortality for both groups. It is observed the fact that autoimmune antibodies and acute phase reactants has no effect on survival. The survival was shorter for CVD-UIP patients having Sato2 <88%. Whereas having lower baseline SFT measurements was diminishing survival duration for IPF patients, it had no influence on the survival of CVD-UIP patients. Considering SFT results of 6 and 12 months in the IPF group; 200 ml or higher reduction in FVC at the end of 12 months, 15% or higher reduction in DLco at the end of 6 months, the determination 10% decrease in any FVC measurement within 12 months have been defined as the factors that shorten the survival duration. The follow-up SFT parameters in CVD-UIP patients, it has been observed that; 10% or higher reduction in FVC at the end of 6 months and 15% or higher decline in any DLco measurement in the 12 months was shorten the survival duration. Immunosuppressive therapy had no effect on survival duration in patients with IPF. The mortality risk was 3,39 times higher in CVD-UIP patients who were not treated with immunosuppressive therapy.

Key words: Usual interstitial pneumonia, idiopathic pulmonary fibrosis, collagen tissue diseases associated interstitial lung disease

## 1.GİRİŞ

Olağan intersitisyel pnömoni (OİP) tipik olarak idyopatik pulmoner fibroziste (İPF) görülen spesifik bir intersitisyel pnömoni paternidir. Bununla birlikte kollajen doku hastalıkları (KDH), asbestozis, kronik hipersensitivite pnömonisi, sarkoidozis, Hermansky-Pudlak Sendromu, familial İPF ve ilaç toksisitesi (bleomisin, metotreksat, nitrofurantoin, amiodaron gibi) ile ilişkili olarak da ortaya çıkabilmektedir (1,2).

İdyopatik intersitisyel pnömonilerin (İİP) en sık alt tipi olan İPF, mortalitesi yüksek ve tedaviye yanıtız bir hastalıktır. Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografide (YÇBT) tipik OİP bulgularının olması kötü prognoz göstergesidir. Histopatolojik olarak OİP tanısı olan hastalarda tipik ve atipik radyolojik görünüme sahip hastaların median sağkalım süreleri sırasıyla 2,08 ve 5,76 yıl bulunmuştur (3).

KDH çeşitli organları etkileyen immünolojik inflamatuvar bozuklukların heterojen bir grubudur. Akciğerler etkilendiğinde KDH'larında mortalite ve morbidite artmaktadır. Hastalık türüne göre değişmekle birlikte intersitisyel akciğer hastalığı (İAH) insidansı ortalama %15'tir. Romatoid Artrit (RA)'de OİP paterni daha sık görülürken diğer bağ dokusu hastalıklarında nonspesifik intersitisyel pnömoni (NSİP) paterni daha baskındır (4).

OİP'nin karakteristik histopatolojik özellikleri; heterojen bir dağılım gösteren yamalı kronik inflamasyon (alveolit), ilerleyici hasar (miyofibroblast ve fibroblast proliferasyonundan fibroblastik odağa doğru) ve fibrozis (kollajen birikimi ve bal Peteği değişikliği)'dir (5). Histolojik değişiklikler periferal, subplevral parankimde belirgindir. İnflamasyonu Tip II pnömositlerin hiperplazisi ile lenfositlerin, plazma hücrelerinin ve histiyositlerin alveolar septal infiltrasyonu oluşturur. Fibrozisin mekânsal ve zamansal heterojinite olmak üzere iki temel histolojik özelliği vardır. Mekânsal heterojinite yoğun parankimal skarlara eşlik eden daha az etkilenmiş alanlar ya da normal parankimin yamalı dağılımını temsil ederken, zamansal heterojinite ise aktif fibroblastik odaklarla (yeni fibrozis), düz kas proliferasyonu içeren kollajenden zengin fibrozis alanlarının bir arada bulunmasını temsil eder. YÇBT'de bal Peteği kistleri olmayanlarda bile mikroskopik bal Peteği görünümü mevcuttur. Bal Peteği tamamen tahrip olmuş, alveolden yoksun akciğer lobüllerini temsil eder ve mukus içeren küçük kistik boşluklarla karakterizedir (6).

KDH'ye bağlı OİP'de, İPF'den farklı olarak fokal pleural fibrozis, germinal merkezle birlikte lenfoid foliküller, kronik foliküler bronşiolit, perivasküler kollajen birikimi ve artmış CD4+ T lenfosit sayısı görülebilir (2,6).

OİP'nin tipik YÇBT bulgusu bilateral, alt zonlarda ve posterior, subpleural bölgelerde retiküler görünümlere neden olan interlobüler septal kalınlaşmalardır. İleri dönemde lezyonlar yaygınlaşır, fibroze bağlı olarak bal peteği, traksiyon bronşiektazisi ve bronşiyolektazisi gelişir. Parankim lezyonunun yoğunluğuna bağlı olarak mediastende 1,5-2cm büyüklüğünde lenfadenopati ve minimal buzlu cam görünümü görülebilir (1). Tipik bulgular varlığında YÇBT'nin tanı değeri yüksektir, ancak BT görüntüleri 'atipik' ise (üst lob ya da peribronkovasküler baskınlık, buzlu cam hakimiyeti veya mikronodüllerin olması) biyopsi yapılmalıdır (7).

Prognoz, genel olarak KDH ilişkili İAH'da İPF'ye göre daha iyidir. Daha önceleri iyi prognozun NSİP ile ilişkili olduğu düşünülürken son zamanlarda yapılan çalışmalarda KDH-OİP'li hastaların da İPF'li hastalara göre daha iyi prognoz gösterdiği raporlanmıştır (8). Pek çok merkezde histolojik ve radyolojik olarak benzer özellikler gösteren bu hastalarda prognostik belirteçler yeniden tanımlanmaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız, 2005-2013 yılları arasında göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran radyolojik olarak OİP tanısı almış olan hastaların demografik özelliklerini, başvuru yakınmalarını, fizik muayene bulgularını, ek hastalıklarını, solunum fonksiyon testlerini, radyolojik bulgularını, laboratuvar testlerini, bronkoskopik biyopsi, bronkoalveoler lavaj veya akciğer biyopsisi sonuçlarını, tedavi ve tedaviye yanıtlarını, takiplerini, akut alevlenmelerini, prognozlarını, sağkalım sürelerini değerlendirmek ve KDH-OİP ve İPF-OİP'li hastalar arasındaki farklılıkları ortaya koyarak sağkalıma etki eden faktörleri saptayabilmektir. Bu çalışmadan elde edilen verilerle her iki hasta grubu için ayrı ayrı uygun takip süreleri ve sıklığı, sağkalım süresini öngörmeye en duyarlı yöntemlerin hangilerinin olduğu belirlenecek ve hasta takip şemamız yeniden şekillenecektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

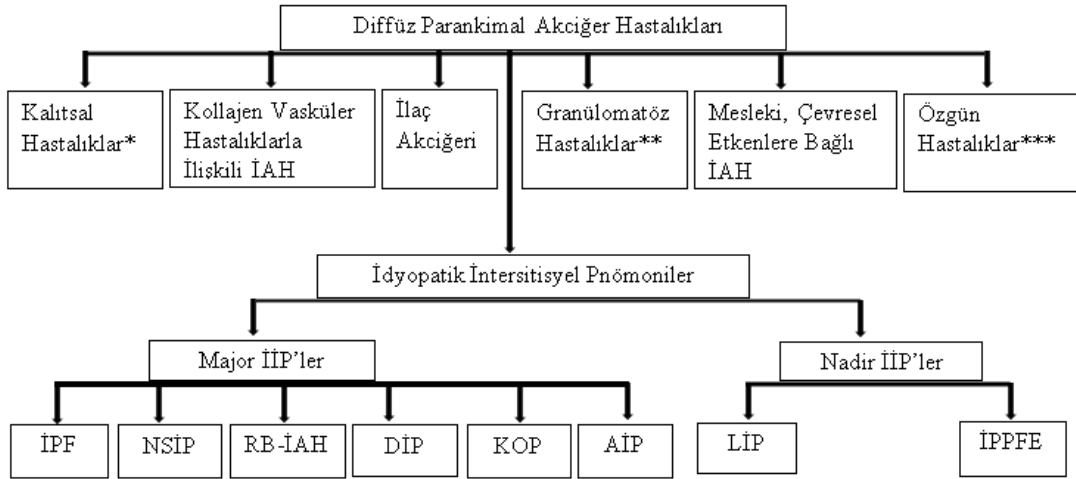
### 2.1.DİFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARI

#### 2.1.1.Tanım

Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları (DPAH) ve “İnterstisyel akciğer hastalıkları”(İAH) eş anlamlı tanımlamalardır. Bu tanımlamalar bilinen ve bilinmeyen birçok etkenin akciğer parankiminde inflamasyon ve/veya fibrozis ile karakterize patolojik değişikliklere yol açması sonucu oluşan, benzer klinik, radyolojik ve fizyolojik bulgular veren 200’den fazla hastalığı kapsamaktadır. Etkilenen akciğer alanı, alveol epitel hücreleri ve bazal membranı ile pulmoner kapiller endotel hücreleri arasında kalan, bağ dokusu ve fibroblastlardan zengin olan akciğer parankimidir (1,2).

#### 2.1.2. Sınıflandırma

Etyolojik, histopatolojik, radyolojik özelliklere göre sınıflamalar yapılmaktadır. Yeni etyolojik nedenlerin belirlenmesi ve hastalığın patogenezinin bilinmeyen yönlerinin aydınlanması ile sınıflamalar güncellenmektedir. DPAH için son sınıflama ATS ve ERS tarafından 2002 yılında hazırlanmıştır (7), 2013 yılında ise İdyopatik İnterstisyel Pnömoniler (İİP) için yeni bir sınıflama oluşturulmuştur (Şekil 1) (9).



Şekil 1. Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları Sınıflaması

\*Tuberoskleroz, Hermansky-Pudlak, Nörofibromatozis, Depo hastalıkları, Familial İPF

\*\*Sarkoidoz, Ekstresek Alerjik Alveolit, Berilyoz

\*\*\*Lenfanjiyoleyomyomatosis, Histiositozis, Pulmoner alveolar proteinozis, pulmoner kapillerit, veno oklüziv hastalık  
İPF (İdyopatik pulmoner fibrozis), NSİP (İdyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni), AİP (Akut interstisyel pnömoni), DİP (deskuamatif interstisyel pnömoni), RB-İAH (respiratuvar bronşiyolit-interstisyel akciğer hastalığı), KOP (kriptojenik organize pnömoni), LİP (İdyopatik lenfositik interstisyel pnömoni), İPPFE (İdyopatik plevroparankimal fibroelastosis)

## **2.2.İDYOPATİK PULMONER FİBROZİS (İPF)**

İPF, özelliklerde yaşlı bireylerde görülen, akciğerlerde sınırlı, histopatolojik ve/veya radyolojik olarak OİP paterni gösteren İİP'lerin kronik ve progressif seyirli spesifik bir formudur. Avrupa'da kriptojenik fibrozis alveolit olarak da isimlendirilir. İİP'lerin yaklaşık %47-60'ını oluşturmaktadır (1,10).

### **2.2.1.Epidemiyoloji**

İPF'nin kesin insidansı ve prevalansı bilinmemekle birlikte prevalansın genel popülasyonda 3-6/100.000 olduğu tahmin edilmektedir. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. İnsidansın erkeklerde 10,7/100.000, kadınlarda ise 7,4/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (2). Kaunisto ve ark. 2000 yılından sonra yapılan epidemiyolojik çalışmaları (Amerika, Avrupa, Asya ve Avustralya'dan toplam 13 derleme) değerlendirerek İPF prevalansı ve insidansının sırasıyla 0,5-27,9/100.000 ve 0,22-8,8/100.000 arasında değiştiğini ve insidansda artış olduğunu bildirmişlerdir (11). Ülkemizde yapılan bir çalışmada genel İAH insidansı 25,8/100.000 olarak bulunmuştur ve toplam İAH olgularının %19,9'unu İPF oluşturmaktadır (12).

### **2.2.2.Risk faktörleri**

İdyopatik pulmoner fibrozisde 'idyopatik' terimi etyolojide bilinen bir nedenin olmadığını tanımlar. Bununla birlikte potansiyel risk faktörleri olarak yaş, sigara içimi, ilaç maruziyeti (antidepresan kullanımı) (13), kronik aspirasyon, çevresel faktörler, viral infeksiyonlar ve genetik yatkınlık üzerinde durulmaktadır.

#### **2.2.2.1.Yaş**

Hastalar genellikle 40-70 yaş grubundadır, hastaların 2/3'ü 60 yaşın üzerindedir. Ortalama tanı yaşı 66'dır (1). Yaşla birlikte insidans artmaktadır. ABD'de yapılan bir çalışmada 35-40 yaş arası İPF prevalansı 2.7/100.000, 75 yaş üzerinde ise 175/100.000 olarak saptanmıştır (14).

#### **2.2.2.2.Sigara İçimi**

İPF'li hastalarda sigara içme oranı oldukça yüksektir (%41-83)(15). Sigara kullanımı, bir vaka-kontrol çalışmasında, İPF gelişimi için potansiyel bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (odds oranı [OR] =1,6) (16). Genel olarak sigara içenlerde

içmeyenlere göre sağkalım süreleri daha kısadır (17, 18). Ancak King ve ark. halen sigara içenlerin, bırakanlara göre daha uzun yaşadıklarını tespit etmiştir. Bu, kendini sağlıklı hissedenden grubun sigara içmeye devam etmesi ve hastalığın ileri dönemlerinde sigara bırakma oranının daha yüksek olması ile ilişkili olabilir (19).

#### **2.2.2.3. Genetik**

Familyal İPF, İPF'li hastaların %0,5-2'sini oluşturur. Daha erken yaşta ortaya çıkabilmesi dışında familyal olmayan İPF'lerden klinik olarak farkı bulunmamaktadır. Riskli ailelerde TERT, TERC ya da SFTPC mutasyonlarının gösterilmesi ile prenatal tanı koyma mümkün olabilir ancak prediktif değeri belirsizdir (20).

#### **2.2.2.4. Kronik Aspirasyon**

Gastroözefageal reflü (GÖR)'ye bağlı kronik aspirasyon pulmoner fibrozis gelişimine yol açabilir. Raghu ve ark. İPF ve inatçı astım olgularında GÖR prevalansını karşılaştırmış ve İPF'li bireylerin %87'sinde GÖR saptamıştır ( $p < 0.005$ ). Ancak hastaların yalnızca %47'sinde klasik GÖR bulguları bildirilmiş ve reflü şiddeti ile hastalığın prognozu arasında ilişki saptanmamıştır (21). Ayrıca GÖR'ün İPF'de akut alevlenme gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (22).

#### **2.2.2.5. Çevresel Faktörler**

Toz veya organik solventlere maruz kalan bireylerde, maruz kalmayanlara göre iki kat daha fazla İPF saptanmıştır. Metal (çelik, pirinç, kurşun) ve odun tozları (çam odunu) İPF gelişiminde suçlanmaktadır (1).

#### **2.2.2.6. Viral İnfeksiyonlar**

İPF'li hastalarda Epstein-Barr virüsü, influenza virüsü, cytomegalovirüs, herpes simpleks, hepatit C ve adenovirus viral infeksiyonlarında artış bildirilmiş ve fibrozis gelişiminde etkili olabileceği düşünülmüş, fakat viral etyoloji için kesin bir kanıt bulunmamıştır (23).

### **2.2.3. Klinik Bulgular**

Hastaların tipik olarak progresif seyir gösteren nefes darlığı ve kuru öksürük semptomları vardır. Bu semptomlarla bir sağlık kurumuna başvuru sıklıkla 6 ayı geçmektedir. Astım/kalp yetmezliği gibi başka tanılarla takip edilen hastaların Göğüs

Hastalıkları uzmanına yönlendirilmeleri ise ortalama 2 yılı bulmaktadır. Nadir olarak kilo kaybı, halsizlik, hafif ateş, myalji, artralji gibi genel semptomlar görülebilir (1,2,24).

#### **2.2.4.Fizik Muayene**

Oskultasyonda hastaların %80'ininden fazlasında 'selofan raller' olarak tanımlanan bibaziller inspiratuvar raller duyulur ve bu bulgu subplevral fibrotik değişikliklerle ilişkilidir. Hastalığın ilerlemesiyle raller üst zonlara kadar uzanabilir ve tüm inspiyumu kaplayabilir. Çomak parmak hastaların %25-50'sinde görülmektedir. Hastalığın ileri dönemlerinde takipne, santral siyanoz görülür ve kor pulmonale bulguları (periferik ödem, batında assit vb.) ortaya çıkar (1,2,25).

#### **2.2.5.Pulmoner Hipertansiyon (PHT) Gelişimi**

PHT hastalığın ileri dönemlerinde sık karşılaşılan bir sorundur ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 6 dakika yürüme testinde desaturasyon, istirahatte oksijen desteği gereksinimi ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLco) beklenenin <%40 olması PHT gelişimi için tanımlanan risk faktörleridir (26,27).

#### **2.2.6.Uyku Bozukluğu Beraberliği**

İPF'li hastalarda en sık bildirilen sorunlar uyku mimarisinde bozulma (REM uykusunda azalma, hafif veya çok bölünmüş uyku), nokturnal desaturasyon ve takipnedir. İPF'li hastalarda görülen uyku bozukluğunun vücut kitle indeksi (VKİ) ve solunum fonksiyon testi (SFT) ile ilişkisi bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada İPF'li hastaların %88'inde OSAS (Obstruktif sleep apne sendromu) (%20'sinde AHI=5-15/%68'inde AHI>15) tespit edilmiştir. Hipopneler baskındır, gündüz oksijen saturasyonu OSAS gelişimini ve nokturnal desaturasyon derecesini öngörmeye yeterli değildir. Bu nedenle tüm hastalarda uyku bozukluğu araştırılmalıdır (28). Uyku bozukluğunun saptandığı ve doğrulandığı durumlarda uyku sırasında oksijen desteği önerilmektedir (1).

İPF ve OSAS birlikteliğine sıklıkla GÖR' nün eşlik ettiği görülmüştür ve CPAP tedavisi ile OSAS'la beraber eş zamanlı olarak GÖR tedavi edilebilmektedir (29).

### **2.2.7.Laboratuvar Bulguları**

Sistemik inflamatuvar belirteçlerde (örneğin C-reaktif protein (CRP) veya eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)) yükselme ve Laktat dehidrogenaz (LDH) aktivitesinde artış görülebilir, ancak bu bulgular nonspesifiktir. Hastaların %30 kadarında anti-nükleer antikor (ANA) veya romatoid faktör (RF) pozitifliği görülebildiği bildirilmiştir. Titreleri genellikle yüksek değildir (<1/160). Romatolojik hastalığa tanı konmadan önce akciğer hastalığı ilk bulgu olarak ortaya çıkabileceğinden rutin olarak tüm İPF'li olgularda ANA ve RF değerlerine bakılmalıdır.

Arteriyel kan gazı (AKG) analizinde hipoksemi ve CO<sub>2</sub> parsiyel basıncının normal veya düşük olması tipiktir. Respiratuvar alkaloz gözlenebilir (1,2).

### **2.2.8.Solunum Fonksiyon Testleri**

İPF'de tipik olarak solunum fonksiyonlarında restriktif tipte bozukluk görülür. İnflamasyon ve fibrozisle alveolokapiller membranda oluşan hasar sonucu gaz değişim fonksiyonu bozulur. DLco'da erken dönem intersitisyel akciğer hastalığını gösteren en erken ve tek patolojik bulgu olabilir. Akciğer volümleri (total akciğer kapasitesi (TLC), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), rezidüel volüm (RV)) azalır. Ekspiratuvar akım hızları da akciğer volümlerindeki azalma sonucu genellikle düşer. Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde çıkarılan volüm (FEV<sub>1</sub>) ve zorlu vital kapasite (FVC) azalmıştır; fakat FEV<sub>1</sub>/FVC oranı normal veya artmıştır. Hastalığın seyrini izlemede FVC ve DLco kullanılmaktadır. Beklenen DLco değerinin %35-40'dan düşük olması İPF için kötü prognoz göstergesidir. İPF'de ilk 6-12 ayda FVC'de bazal değerden  $\geq$ %10 düşmenin veya DLco'da  $\geq$ %15 düşmenin daha yüksek mortalite ile birlikte olduğu gösterilmiştir (1,2).

İPF ve amfizem birlikteliğinde kompozit fizyolojik indeks (CPI) hesaplaması ile amfizemin etkisi ortadan kaldırılabilir (2). Bu hastaların takibinde CPI kullanımı önerilmektedir. İlk 12 ayda CPI'da 5 puanlık artışın mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Formülü şöyledir;

$$\text{CPI} = 91,0 - (0,65 \times \text{Beklenen DLco } \%) - (0,53 \times \text{Beklenen FVC } \%) + (0,34 \times \text{Beklenen FEV}_1 \%) \quad (17).$$



### 2.2.9.Egzersiz Testleri

Kardiyopulmoner egzersiz testinde (KPET) alveolo-arteriyel O<sub>2</sub> gradienti (P (A-a) O<sub>2</sub>) artar, arteriyel oksijen basıncı (PO<sub>2</sub>), oksijen saturasyonu (SatO<sub>2</sub>) düşer, oksijen tüketiminde azalma, ölü boşlukta artma, solunum frekansında ve dakika ventilasyonunda artma izlenir. KPET, oksijen transferindeki bozuklukları tespit etmede istirahatte ölçülen fizyolojik testlerden daha duyarlıdır (1).

6 dakika yürüme testi (6DYT) invaziv olmayan, basit, ucuz bir test olup hastalığın seyrini izlemede ve oksijen tedavisine ihtiyacı belirlemede kullanılır. Lama ve ark. 6 dakika yürüme testinde desature olanlarda daha kısa sağkalım ve her %1'lik düşme ile mortalitede %23 artış tespit etmişlerdir (30).

### 2.2.10.Görüntüleme Yöntemleri

Akciğer grafisi %10-15 olguda normaldir. Alt zonlarda belirgin, periferik, retiküler veya lineer opasiteler izlenir.

YÇBT'de olağan intersitisyel pnömoni (OİP) bulguları izlenir. Retiküler opasiteler, bal peteği, traksiyon bronşiektazisi ve bronşiolektazisi, alt lob volüm kaybı yaygındır. Bu bulgular genellikle bazal, periferik ve subplevral bölgelerde izlenir, yamalı tutulum vardır ve bazallerden apekse doğru gidildikçe yoğunluğu azalır. OİP özellikleri gösteren hastaların %25'inde asimetrik tutulum bildirilmiştir ve daha fazla etkilenen taraf sağ akciğerdir (31).

Bal peteği; genellikle subplevral yerleşim gösteren, 3-10mm boyutlarında (ancak 2,5cm kadar büyük olabilir), kalın ve belirgin duvarlı kistik hava boşluklarını tanımlar. OİP histolojik paterni göstermede sensitivitesi %90, spesifitesi %86 bulunmuştur (32) ve bal peteği bulunan İPF'li olgularda sağkalım süresinin daha kısa olduğu bilinmektedir (3).

Amfizemli bazı olgularda, buzlu cam ve retiküler opasite ile çevrili amfizematöz alanlar bal peteğini taklit edebilir ve tanıyı zorlaştırabilir (32). Bununla beraber bazallerde retiküler opasiteler ve üst loblarda amfizem birlikteliğinde İPF'nin yeni tanımlanmış klinik fenotipi olan kombine pulmoner fibrozis ve amfizem (CPFE) akla gelmelidir, bu hasta grubunda prognoz daha kötüdür ve pulmoner hipertansiyon gelişme riski yüksektir (33).

Hastalığın erken dönemlerinde retiküler anormalliklerden daha az olmak koşuluyla buzlu cam olabilir. Buzlu cam alanlarının tedaviye daha iyi yanıt verdiği

bilinmektedir (34). YÇBT, İPF takibinde rutin olarak kullanılmamaktadır, ancak beklenmeyen klinik kötüleşme veya solunum fonksiyon testlerinde bozulma olması durumunda akut alevlenmeyi dışlamak için kullanılması önerilmektedir. Ayrıca YÇBT, akut alevlenmeyi pulmoner ödem veya pulmoner infeksiyon gibi diğer akut komplikasyonlardan ayırmaya yardımcıdır (31).

### **2.2.11. Bronkoalveoler Lavaj**

İPF tanısında bronkoalveoler lavaj (BAL)'ın tanı değeri tartışmalıdır. BAL'ın en önemli rolü kronik hipersensitivite pnömönisini (HP) dışlamaktır. Lenfositozun %40'ın üzerinde olduğu olgularda HP tanısını kuvvetle destekler. Klinik ve YÇBT görünümleri İPF için tipik olan hastalarda, tanı amacıyla BAL yapılması gerekli değildir (1). Hastaların %70-90'ında nötrofili, %40-60'ında eozinofili (%20 üzerinde olmayan) ve %10-20'sinde lenfositoz görülmektedir (35). Nötrofil (36) ve eozinofil yüzdelerinin (37) artmasının kötü prognozla ilişkisinin olduğu, lenfositozun ise uzun süreli sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (38).

### **2.2.12. Akciğer Biyopsisi ve Histopatolojik Özellikler**

İPF'nin histopatolojik tanısı OİP paternidir. Transbronşial akciğer biyopsisinin diğer patolojileri dışlamak dışında, İPF'de tanısal değeri yoktur. Doku örnekleme için en iyi yöntem torakotomi veya video eşliğinde torakoskopi (VATS) ile alınan cerrahi akciğer biyopsisidir (CAB). Olguların %20'sinde farklı lobdan alınan biyopsiler farklı histopatoloji gösterebilir. Bu nedenle CAB 3 bölgeden en az 2cm<sup>3</sup> alınmalıdır (1).

Histopatolojik özelliklerin prognoza etkisini inceleyen çalışmalarda fibroblastik odakların yoğunluğunun mortalite ile pozitif, DLco ile negatif ilişki gösterdiği ve hücrel infiltrasyonu fazla olanların steroid tedavisine daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir (34).

### **2.2.13. Tanı**

ATS ve ERS'nin 2002 yılında yayınladığı İPF için uzlaşma raporunda bağışıklık sistemi baskılanmamış erişkinlerde cerrahi akciğer biyopsisi olmadan YÇBT'de OİP patern bulunmasının İPF tanısı için yeterli kabul edilebileceği belirtilmiştir. Tablo 1'de

belirtilen dört major kriterin hepsi, dört minör kriterden de en az üçünün olması İPF'ye doğru tanı konma olasılığını artırır (7).

Tablo 1. Cerrahi akciğer biyopsisinin olmadığı durumlarda İPF tanısı için ATS/ERS kriterleri (3)

<p><b>Majör kriterler</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. İAH'nin ilaç toksisitesi, çevresel maruziyet ve konnektif doku hastalığı gibi bilinen nedenlerinin ekarte edilmesi</li><li>2. Restriktif tipte pulmoner fonksiyon testleri (artmış FEV<sub>1</sub>/FVC oranı ile birlikte azalmış VC) ve bozulmuş gaz değişimi (artmış P(A-a)O<sub>2</sub>, istirahat veya egzersizde azalmış PaO<sub>2</sub> veya azalmış DLco)</li><li>3. YÇBT' de minimal buzlu cam opasiteleri ile birlikte bibaziller retiküler görünüm</li><li>4. Transbronşial akciğer biyopsisi veya BAL bulgularının alternatif tanıları desteklememesi</li></ol> <p><b>Minör kriterler</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Yaşın 50'nin üzerinde olması</li><li>2. Başka bir sebeple açıklanamayan egzersiz dispnesinin sessiz başlangıcı</li><li>3. Hastalığın süresinin 3 aydan fazla olması</li><li>4. Bibaziler inspiratuvar raller (kuru veya selofan tipinde)</li></ol>
---

ATS/ERS/ JRS/ ALAT İPF 2011 klavuzunda ise YÇBT'nin İPF tanısında primer rol oynadığı bir kez daha pekiştirilmiştir. YÇBT'de radyolojik özelliklerine göre 'Olası OİP, kesin OİP ve OİP ile ilişkisiz' olmak üzere 3 farklı patern tanımlanmıştır (Tablo 2). Uygun klinik bulgular ile birlikte YÇBT'de kesin OİP kriterlerinin bulunması cerrahi akciğer biyopsisi endikasyonunu ortadan kaldırır. Olası OİP ve OİP ile ilişkisiz bulgular varlığında kabul edilen görüş cerrahi akciğer biyopsisinin olması gerektiğidir. Yine 2011 klavuzunda YÇBT bulguları ve histopatolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile 'kesin, muhtemel ve olası' İPF tanımlanmıştır (Tablo 3).

Tablo 2. OİP patern için YÇBT kriterleri (39)

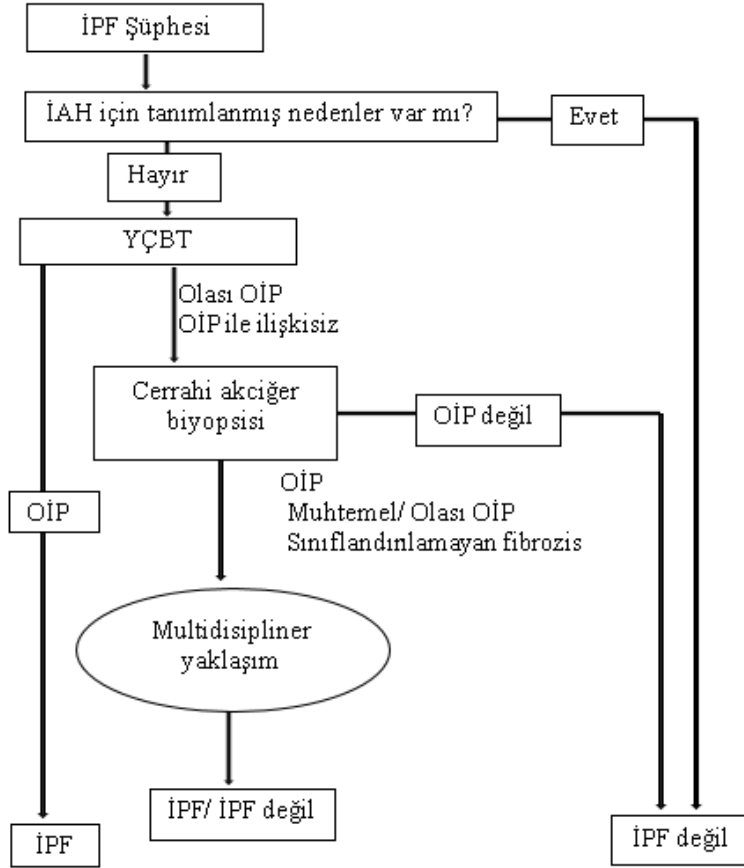
OİP Patern (4 özelliğin tümü)	Olası OİP Patern (3 özelliğin tümü)	OİP ile ilişkisiz Patern (7 özellikten herhangi biri)
-Subplevral, bazal hakimiyet -Retiküler anormallik -Traksiyon bronşiektazisi ile birlikte veya tek başına bal peteği görünümü -Üçüncü sütunda listelenen özelliklerin olmaması	-Subplevral,bazal hakimiyet -Retiküler anormallik -Üçüncü sütunda listelenen özelliklerin olmaması	-Üst veya orta akciğer hakimiyeti -Peribronkovasküler hakimiyet -Yaygın buzlu cam (retiküler anormallikten fazla) -Mikronodüller (multipl, bilateral, ağırlıklı olarak üst loblarda) -Ayrık kistler (multipl, bilateral, bal peteği bölgelerinden uzakta) -Yaygın mozaik atenüasyon veya hava hapsi (bilateral, üç veya daha fazla lobda) -Bronkopulmoner lob veya segmetlerde konsolidasyon

Tablo 3. İPF tanısında YÇBT ve cerrahi akciğer biyopsisi kombinasyonu (multidisipliner yaklaşım gerektirir) (39).

YÇBT paterni	Cerrahi akciğer biyopsisi paterni	İPF tanısı
OİP	OİP Muhtemel OİP Olası OİP Sınıflandırılmayan fibrozis OİP değil	KESİN İPF    İPF değil
Olası OİP	OİP Muhtemel OİP Olası OİP Sınıflandırılmayan fibrozis OİP değil	KESİN İPF  Muhtemel İPF  İPF değil
OİP ile ilişkisiz	OİP Muhtemel OİP Olası OİP Sınıflandırılmayan fibrozis OİP değil	Olası İPF   İPF değil

Sonuç olarak İPF tanısı klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikler dikkate alınarak multidisipliner bir yaklaşımla konulmalıdır (Şekil 2) (39). Ancak İPF şüphesi

bulunan hastaların önemli bir kısmına kontrendikasyonları (eşlik eden hastalıklar, yaş, ilerlemiş hastalık) nedeni ile cerrahi akciğer biyopsisi yapılamamaktadır. En yaygın problem YÇBT’de bal peteği görünümü olmadan bazal ve subplevral hakimiyet gösteren retiküler anormallikler ve traksiyon bronşiektazilerinin görüldüğü hasta grubudur. 2011 klavuzu bu hasta grubunu tanımak için yetersiz kalmaktadır (10).



Şekil 2.İPF tanı algoritması

Biyopside OİP bulguları (mikrokistik bal peteği dahil) gösteren olguların bazılarında YÇBT’de bal peteği olmadığı veya diğer tanıları destekleyen bulguların (örneğin buzlu cam hakimiyeti, konsolidasyon, nodüller) olduğu bildirilmiştir (40). Bu hastalarda neden tipik OİP görünümünün olmadığı açık değildir, ancak akciğerin farklı alanlarında nonspesifik intersitisyel pnömoni (NSİP) ve OİP’nin birlikte bulunduğu ve NSİP’nin OİP’nin öncül lezyonu olabileceği düşünülmektedir. İPF’li hastaların 6. ay BT bulguları değerlendirildiğinde buzlu cam alanları ve retiküler anormalliklerin bal peteğine ilerlediği bildirilmiştir, bu NSİP’in öncül lezyon olabileceğini destekler

niteliktedir (41,42). Fell ve ark. YÇBT intersitisyel skoru ve yaş kombinasyonu ile oluşturulan İPF tanı skorunun, olası OİP’li 65 yaş üstü hastalarda > %95 spesifite ve pozitif prediktif değerle İPF tanısı koydurduğunu göstermişlerdir (43).

#### 2.2.14. Akut Alevlenme

İPF’li hastalarda, belirlenemeyen bir nedenle oluşan akut ve klinik olarak belirgin kötüleşme akut alevlenme (AA) olarak tanımlanmaktadır. İPF’nin akut alevlenme tanı kriterleri Tablo 4’de verilmiştir. İnsidansı çalışmalara göre çok farklılık göstermektedir. Bir çalışmada AA sıklığı 1 yılda %8,5, 2 yılda AA %9,6 olarak bildirilmişken, AA insidansını %60 gibi yüksek oranda bildiren çalışmalar da mevcuttur. Mortalitesi %69-96 arasında değişmektedir (44).

Tablo 4. İPF’de Akut Alevlenme Tanısı (45)

Tanı Kriterleri
Önceye ait veya eşzamanlı idyopatik pulmoner fibrozis tanısı *
30 gün içerisinde nedeni açıklanamayan dispne gelişmesi veya dispnenin kötüleşmesi
YÇBT’de olağan intersitisyel pnömoni paterni arka planı üzerinde yeni bilateral buzlu cam görüntüsü ve/veya konsolidasyon **
Bazal arteriyel kan gazı incelemesine göre hipoksemide derinleşme
Endotrakeal aspiratta veya bronkoalveolar lavajda pulmoner infeksiyon bulgusu olmaması ***
Alternatif nedenlerin dışlanması, bu nedenler :
-Sol kalp yetmezliği
-Pulmoner ödem
-Belirlenebilen akut akciğer hasarı nedeni ****
* Eğer daha önce idyopatik pulmoner fibrozis tanısı ATS/ERS ortak kriterine uygun olarak konmamışsa, bu kriter o anki değerlendirmede OİP paterni ile uyumlu radyolojik ve/veya histopatolojik değişikliklerin varlığı ile sağlanabilir.
** Eğer daha önce çekilmiş YÇBT yoksa ‘‘yeni’’ nitelmesi doğru olmayabilir.
*** Örnekler sık rastlanan bakteriyel organizmalar ve viral patojenler açısından incelenmelidir.
**** Sepsis, aspirasyon, travma, reperfüzyon pulmoner ödemi, pulmoner kontüzyon, yağ embolisi, inhalasyon hasarı, kardiyopulmoner bypass, ilaç toksisitesi, akut pankreatit, kan ürünleri transfüzyonları ve kök hücre transplantasyonu

AA’nin hastalığın şiddeti, yaş, sigara öyküsü ya da immünsüpresan tedavi ile ilişkisi gösterilememiştir (1,44). BAL, cerrahi akciğer biyopsisi, tanıdan 6 ay sonraki FVC ölçümünde düşüş, GÖR, tanı anında düşük FVC ve hiç sigara içmemiş olmak

AA için tanımlanan risk faktörleridir. İPF/AA'de mortaliteyi öngörmek için yapılan çalışmalarda, yüksek KL-6, D-dimer ve LDH düzeyleri, mekanik ventilasyonda yüksek PEEP (>10cmH<sub>2</sub>O) uygulaması, yüksek APACHE skoru, düşük FVC, düşük DLco, steroid kullanımı, yüksek PaCO<sub>2</sub> ve pulmoner hipertansiyon bulunan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu görülmüştür (44).

Klinik olarak ani başlangıçlı dispne tipiktir, öksürük, ateş ve benzeri belirtiler ek bulgulardır. Hastaların çoğunda mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği görülür (44).

Cerrahi akciğer biyopsisinde tanımlanan bulgular tipik OİP paternine ek olarak diffüz alveolar hasar, organize pnömoni ve kapillerlerle birlikte hemorajidir.

Etkin bir tedavisi bulunmamaktadır. Yüksek doz kortikosteroid uygulaması (3 gün boyunca 500-1000mg/gün metilprednizolon) en sık kullanılan tedavi yöntemidir. İmmüsupresan ajanlar, pirfenidon, antikoagülanlar önerilen diğer farmakolojik tedavi yöntemleri olup, etkinlik ve güvenilirlikleri açısından çalışmalara ihtiyaç vardır (1).

### **2.2.15.Prognoz**

İdyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda tanı konduktan sonra median sağkalım süresi 2,5-3,5 yıl arasında değişmektedir. Hastalığın progresyonuna bağlı gelişen solunum yetmezliği en sık ölüm nedenidir (%38-60). Solunum yetmezliğine bağlı ölümlerin en sık kış aylarında görüldüğü saptanmıştır (45). Diğer ölüm nedenleri; kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, infeksiyon, pulmoner emboli ve akciğer kanseri olarak bildirilmiştir (1).

### **2.2.16.Tedavi**

İPF spontan remisyon görülmeyen, ilerleyici ve fatal seyreden bir hastalıktır. Bu nedenle tedavi gereksinimi duyulmaktadır. Ancak tedavide kullanılan ilaçların sağkalım kazancına, fizyolojik iyileşmeye ya da yaşam kalitesinde yararını gösteren yeterli kanıt olmadığından kimin tedavi edileceği, ne zaman tedavi edileceği ve tedavinin nasıl seçileceği tartışma konusudur. ATS/ERS/JRS/ALAT 2011'de yayınlanan İPF uzlaşısı raporunda genel olarak tedavi önerilmemektedir (39). Burada uzlaşısı raporunda adı geçen birkaç tedavi seçeneğine yer vereceğim.

### **2.2.16.1.Farmakolojik Tedavi**

#### **2.2.16.1.1.Kortikosteroidler**

Tek başına kullanımı için randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Erken dönemde pulmoner fonksiyonlarda iyileşme sağlayabilir, ancak sağkalıma etkisizdir. Tedaviye bağlı morbiditede artış olması nedeni ile önerilmemektedir (39).

#### **2.2.16.1.2.Azatioprin**

DNA sentezini inhibe eden pürin analogudur. Kortikosteroidlerle kombine olarak kullanılması tek başına kortikosteroid kullanımına göre daha etkindir ancak yan etkileri nedeni ile kullanılması önerilmemektedir (39).

Yan etki olarak bulantı, kusma, diare, lökopeni, anemi, trombositopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir (1).

Kortikosteroid + Azatioprin (AZA) + N-asetil sistein (NAC) kombinasyonu rutin olarak önerilmemekle birlikte küçük bir hasta grubunda kullanılabilir (39).

#### **2.2.16.1.3.N-asetil sistein**

NAC, glutatyon sentezini stimüle ederek antioksidan ve antiproliferatif (fibroblast üzerine) etki gösterir. İPF'li hastaların alveol yüzeyinde glutatyonun eksik olduğu, epitel döşeyici sıvılarda oksidan yükünde artış ve antioksidan kapasitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (1).

Kortikosteroid ve AZA tedavisine yüksek doz (1800mg/gün) oral NAC eklenmesiyle 12. ay sonunda FVC ve DLco'da daha az düşüş olduğu görülmüştür. Tek başına inhale NAC ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada 12 ay sonunda BT'deki buzlu cam görünümünde gerileme izlenmiştir, yine başka bir çalışmada 12 hafta sonunda PO<sub>2</sub>, FVC ve DLco değerlerinde iyileşme bildirilmiştir. NAC güvenli olması, iyi tolere edilmesi ve teorik yararı olması nedeniyle İPF tedavisinde zayıf olmakla birlikte önerilmektedir (1,39).

#### **2.2.16.1.4.Antikoagülanlar**

Japonya'da yapılan randomize kontrollü bir çalışmada tek başına steroid ve steroid ve antikoagülan kombinasyonu karşılaştırılmış, antikoagülan eklenen kolda akut alevlenme ya da semptomlarda artış nedeni ile hospitalize edilen hastalarda



mortalitede azalma izlenmiştir. Çalışmanın kör olmaması ve pulmoner emboli tanısının dışlanmamış olması çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. 2011 uzlaşma raporuna göre çok düşük kanıt düzeyi olmakla birlikte antikoagülan kullanımı rutin olarak önerilmemektedir, ancak bazı seçilmiş hastalara verilebilir (39).

#### **2.2.16.1.5.Pirfenidon**

TGF- $\beta$ 1 etkilerini antogonize eder, pleiotropik, antiinflamatuvar, antifibrotik ve antioksidan özellik gösterir. Japonya’da çok merkezli, çift-kör, randomize kontrollü çalışmada plaseboyla karşılaştırıldığında pirfenidon kolunda daha az alevlenme olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada FVC ve 6DYT üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bildirilen yan etkiler GIS, KCFT anormallikleri, fotosensitivite ve raşit. Kanıt düzeyi zayıf-orta olmakla birlikte 2011 uzlaşma raporunda İPF tedavisinde kullanılması önerilmektedir (1,39). 15.05.2012 tarihinde yayınlanan Yurtdışı İlaç Listesi’nde yer alan Pirfenidon, Türkiye’de Sağlık Bakanlığında ek onaya gerek olmadan temin edilmektedir (46).

#### **2.2.16.2.Non-farmakolojik tedavi**

##### **2.2.16.2.1.Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT)**

İPF’li hastalarda uzun süreli oksijen tedavisinin direkt etkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Retrospektif çalışmalarda USOT kullanan ve kullanmayan hastalar arasında sağkalım açısından fark bildirilmemiştir. Ancak USOT’un obstruktif akciğer hastalarında sağkalım üzerine olumlu etkisi bilindiğinden istirahat hipoksemisi olan İPF’li hastalarda USOT önerilmektedir (1).

##### **2.2.16.2.2.Mekanik ventilasyon**

Solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyon uygulanan İPF’li hastalarda mortalite %87-96 arasında değişmektedir. Bu nedenle çoğu hastada önerilmez (39).

##### **2.2.16.2.3.Pulmoner rehabilitasyon**

Pulmoner rehabilitasyon programları, aerobik kondisyon, güç ve esneklik denemeleri, eğitimsel dersler, beslenme ve psikososyal destekten oluşmaktadır. Yürüme mesafesi, semptomlar ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri mevcuttur (1).

### **2.2.16.3.Cerrahi Tedavi**

#### **2.2.16.3.1.Akciğer nakli**

Akciğer transplantasyonu seçilmiş İPİF'li hastalarda mortaliteyi azaltan tek tedavi yöntemidir ve tek akciğer transplantasyonu tercih edilmektedir. Tek akciğer transplantasyonu için Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyonu Derneği tarafından üst yaş sınırı 65 olarak verilmiştir. Transplantasyon için ciddi hastalık durumu olması (DLco beklenenin < %40, 6 aylık takipte FVC'de > %10 azalma ve/veya 6 DYT'de  $\geq$  %4 desatürasyon) gereklidir. Tek akciğer transplantasyonu sonrası sağkalım 1, 5 ve 10 yıl için sırasıyla %69, %42 ve %15 olarak bildirilmiştir (47).

#### **2.2.16.4.Tedavi süresi ve takip**

Tedavi verilme kararı alındıysa ilaca bağlı komplikasyon görülmediği sürece 3-6 ay kullanım sonrasında değerlendirme yapılmalıdır. Hastalar iyileşiyor veya stabil kalıyorsa tedaviye devam edilmeli, progresyon varsa tedavi durdurulmalı veya değiştirilmelidir.

Tedavi yanıtı semptomlar, fizyolojik parametreler ve YÇBT ile değerlendirilir. Birbirini takip eden üçüncü ve altıncı ay kontrollerinde Tablo 5'de belirtilen kriterlerden en az ikisinin bulunması "tedaviye iyi yanıt" olarak tanımlanır (1).

Tablo 5. Tedaviye İyi Yanıt Kriterleri (1)

Semptomlarda azalma (dispne ve öksürük şiddeti ve sıklığında azalma)
Göğüs radyografisi ve YÇBT'deki parankimal lezyonlarda azalma
Fizyolojik parametrelerde düzelme *
Total akciğer kapasitesi ve vital kapasitede %10 veya daha fazla artma (veya 200ml veya daha fazla artma)
DLco'da %15 ve daha fazla artış (veya 3ml/dk/mmHg veya daha fazla artış)
Kardiyopulmoner egzersiz testi sırasında oksijen saturasyonunda %4 veya daha fazla artma veya P(A-a) O <sub>2</sub> 'de 4mmHg veya daha fazla azalma
*Fizyolojik parametrelerde düzelme 'fizyolojik parametrelerden en az ikisinde düzelme olması' şeklinde tanımlanmıştır.

## **2.3.KOLLAJEN VASKÜLER HASTALIKLARLA İLİŞKİLİ İNTERSİTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI**

Kollajen vasküler hastalıklar (KVH) olarak da adlandırılan kollajen doku hastalıkları (KDH) pek çok organı etkileyen ve nedeni bilinmeyen bir hastalık grubudur. Bu hastalıklarda otoantikorlar, dolaşan immünkompleksler, sitokinler ve kemokinlerde artış ve akut faz reaktanlarında yükselme ortak özelliklerdir (1).

Solunum sistemi tutulumunda solunum sisteminin tüm komponentleri (solunum kasları, plevra, havayolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlar) tek tek veya kombine olarak etkilenebilmektedir. Bununla beraber immünsüpresan tedaviye bağlı olarak bu hasta grubunda toplum kökenli pnömoni insidansı artmaktadır. Anti-tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) özellikle mikobakteri infeksiyonlarını artırır. Sitotoksik ilaçlardan özellikle metotreksat ve altın genellikle kollajen vasküler hastalığın akciğer tutulumundan ayırt edilmesi zor olan non-infeksiyöz intersitisyel reaksiyonlara neden olmaktadır (2).

Romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik skleroz (SSc), Sjögren sendromu (SjS), polimiyozit/dermatomyozit (PM/DM) ve mikst bağ dokusu hastalığı (MBDH) solunum sistemi tutulumuna yatkındır. Hedefe yönelik tedavinin başlatılması için akciğer tutulumunun erken saptanması önemlidir çünkü solunum semptomları başladığı sırada akciğer parankimindeki hasar zaten geri dönüşsüz olabilir. Şu anda KDH'ı olan tüm hastaların solunum sistemi tutulumu açısından kontrol edilmesi önerilmektedir (4). Çoğu akciğer komplikasyonları, tanı konmuş kollajen vasküler hastalıklarda oluşmasına rağmen bazı durumlarda tipik romatolojik bulgular oluşmadan önce akciğer hastalığı gelişebilmektedir (2).

Genel olarak KDH'larında İAH insidansı giderek artmaktadır. Bu artış esas olarak tanılarının artması, normal göğüs radyografisine sahip asemptomatik hastalarda bile anormal bulguları saptayabilecek YÇBT, bronkoalveolar lavaj ve egzersiz sırasında gaz değişimi ölçümlerinin kullanımının artması ile ilişkilidir (2).

### **2.3.1.Romatoid Artrit**

RA, simetrik ve poliartiküler eklem tutulumu olan kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Genel popülasyonun ~%0,5-2'sini etkileyen RA en sık görülen KDH'dır. Türkiye'de prevalansı %0,35-3,7 arasında değişmekle birlikte Karadeniz

bölgesinde en yüksektir (48). Akciğer hastalığı büyük oranda tanıdan sonraki ilk 5 yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır ve hastaların %10-20'sinde ilk başvuru bulgusu olabilir. En sık görülen akciğer bulguları plevra değişiklikleri ve İAH'dır (Tablo 6) (1,7).

RA'da İAH prevalansı kullanılan tanı yöntemlerine bağlı olarak %4-68 arasında değişmektedir. Sigara içimi, erkek cinsiyet, 50 yaş üstünde olmak, yüksek RF titreleri, yüksek eklem hastalık aktivitesi skoru ve uzun hastalık süresi akciğer hastalığı gelişiminde tanımlanan risk faktörleridir (49).

Tablo 6. Romatoid Artrit Akciğer Tutulumu (1)

Tutulum Yeri	Tutulum Şekli
Plevra	Plörezi, Plevral efüzyon, Pnömotoraks
Havayolu	Krikoaritenoid eklem artrit, Bronşiektazi, Bronşiolit
Parankim	İntersitisyel Pnömoni(OİP, NSİP, LİP, OP, DAD), Romatoid nodüller, Caplan Sendromu, İnfeksiyonlar, İlaça Bağlı Pnömonitis
Vasküler	Pulmoner Vaskülit, Pulmoner Hipertansiyon, Pulmoner Hemoraji
Kaslar	Solunum kasları ve diyafram zayıflığı

OİP(Olağan intersitisyel pnömoni), NSİP(Nonspesifik intersitisyel pnömoni), LİP(Lenfositik intersitisyel pnömoni), OP(Organize pnömoni), DAD(Diffüz alveolar hasar)

Son yıllarda yapılan bir çalışmaya göre RA'da %8,96 oranında İAH gelişmekte, İAH gelişimi mortaliteyi 3 kat artırmakta ve sağkalım süresini kısaltmaktadır (İAH tanısından sonra median sağkalım süresi 2,6 yıl). Bundan dolayı hastalığın erken tanınması önemlidir (50).

### ***2.3.1.1 Radyolojik ve Histopatolojik Özellikler***

Yapılan çalışmalarda radyolojik görünümün, altta yatan patolojik paternin kusursuz bir prediktörü olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle akciğer biyopsisi rutin olarak önerilmez (4). Asemptomatik RA'lı hastalarda YÇBT ve SFT taramasıyla %55 oranında İAH tespit edilmiş ve YÇBT'de baskın paternin NSİP olduğu bildirilmiştir (51). Semptomatik hastalarda ise diğer birçok KDH'nın aksine, RA'de cerrahi akciğer biyopsisi ve YÇBT'de OİP paterni NSİP'ye göre daha sık görülmektedir (52). YÇBT'de traksiyon bronşiektazisi ve bal peteği bulunması sağkalım süresini kısaltmaktadır ve erkek cinsiyet, uzun hastalık süresi ve ileri yaş OİP için risk faktörü olarak bildirilmiştir (53). RA-OİP, İPF ile karşılaştırıldığında daha iyi prognoza sahiptir (54).

### **2.3.1.2. Bronkoalveoler Lavaj**

RA'ye bağlı İAH'nda bir tanı yöntemi olarak BAL rutin olarak kullanılmamaktadır. BAL'ın temel değeri, komplike olan infeksiyonları ve maligniteyi ekarte etmek, yandaş hastalıkları düşündürebilecek tek bir hücrede aşırı artışı belirlemektir (mesela belirgin eozinofili ilaç reaksiyonunu gösterebilir) (4).

Değişik derecelerde nötrofil ve lenfosit bulunabilir. Klinik olarak belirgin İP'li hastalarda, subklinik İP'li hastalara göre daha sık nötrofilik alveolit görülmektedir. Nötrofilik alveolit kötü prognoz ve kötü tedavi yanıtının göstergesidir (55). RA-OİP'li hastalarda RA NSİP'li hastalara göre BAL nötrofilisi daha sık saptanırken, BAL lenfositü her iki grupta da benzer oranlarda saptanmıştır (52).

### **2.3.1.3. Klinik Özellikler**

Birçok olguda poliartrit nedeniyle oluşan hareketsizliğin egzersiz dispnesini maskeleyebilmesine rağmen, en sık görülen solunum semptomları progresif dispne ve kuru öksürüktür. Çoğu hastada ince bibaziler raller mevcuttur ancak İPF'li hastalara kıyasla çomak parmak daha az görülür (54).

Solunum fonksiyon testinde restriktif bozukluk tipiktir, ancak mikst paternler de görülebilir. Rutin solunum fonksiyon testleri arasında en duyarlı ölçüm DLco'dir. Dawson ve ark. beklenen DLco değerinin %54'ün altında olmasının 1 yıllık izlemde YÇBT'de fibrozis progresyonunu öngörmeye %80 sensitivite ve %93 spesifiteye sahip olduğunu göstermiştir (53).

KDH içinde en sık akut alevlenme RA'lı hastalarda görülür ve mortalitesi çok yüksektir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada RA/İAH'lı hastalarda 1 yıllık akut alevlenme insidansı %2,8 olarak saptanmış, akut alevlenmenin ileri yaş, YÇBT'de OİP paterni ve metotreksat (MTX) kullanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (56).

### **2.3.1.4. Tedavi**

Bugüne kadar RA/OİP'nin tedavisi ile ilgili randomize, kontrollü herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Kortikosteroidler birinci basamak tedavidir. AZA, siklosporin, MTX ve siklofosfamid gibi immünoşüpresif ilaçlar kortikosteroidler ile kombine olarak ya da kortikosteroid dirençli formlarda kullanılmaktadır (4). İnfliximab, pulmoner fibrozisin progresyonunu durdurmada etkili olabilir (57).

### 2.3.2.Sistemik Skleroz (Skleroderma)

Skleroderma, deri ve iç organlarda ilerleyici fibrozise yol açan, kronik seyirli, akciğer tutulumunun çok sık olduğu ve prognozu kötü bir bağ dokusu bozukluğudur. Prevalansı Avrupa ve Japonya’da 30-70/1 milyon, Amerika’da 240/1 milyon olarak bildirilmiştir. En yüksek insidans oranı, yılda 19 olgu olmak üzere Amerika’dadır. En sık görülen akciğer komplikasyonları pulmoner hipertansiyon ve interstisyel akciğer hastalığı olup akciğer tutulumu mortaliteyi artırmaktadır (58). Tablo 7’de akciğer tutumu örnekleri özetlenmiştir (1,2).

İAH yaygın sklerodermada genellikle hastalığın ilk 5 yılı içinde ortaya çıkar. GÖR ve serum anti-topoizomeraz I (Scl-70) otoantikor pozitifliği İAH riskini artırmaktadır (58). İAH, hastaların %40’ında gelişmektedir ve hastaların %13’ünde şiddetli restriktif akciğer hastalığı (FVC< beklenenin %50) olduğu bildirilmiştir. Afro-Amerikan etnik kökenli genç erkekler ve kardiyak tutulumu olanlar şiddetli restriktif akciğer hastalığı gelişimi açısından yüksek risk altındadırlar (59).

Tablo 7. Sklerodermada Akciğer Tutulumu

Tutumum Yeri	Tutumum Şekli
Plevra	Plevral efüzyon, Plevral kalınlaşma, Pnömotoraks
Havayolu	Bronşiektazi
Parankim	İnterstisyel Pnömoni, Aspirasyon Pnömonisi, Kalsinozis, DAH
Vasküler	Pulmoner Vaskülit, PAH
Diğer	Göğüs duvarının sınırlanması, Akciğer Malignitesi

DAH(Difüz alveolar hemoraji), PAH(Pulmoner arteriyel hipertansiyon)

#### 2.3.2.1.Radyolojik ve Histopatolojik Özellikler

Histolojik ve radyolojik olarak en sık NSİP, ikinci sırada OİP görülmektedir (60). BAL’da nötrofil, eozinofil ve aktive makrofaj sayısında artış görülür, nötrofil ve eozinofil artışı kötü prognoz göstergesidir ve fibrozis ile ilişkilidir (61). Tipik radyolojik özellikleri bibaziller interstisyel infiltratlar, azalmış akciğer volümü, bal peteği kistleri ve pulmoner hipertansiyondur (2).

#### 2.3.2.2.Klinik özellikler

Nefes darlığı, öksürük ve halsizlik gibi nonspesifik semptomlar görülür. Sklerodermalı hastalarda persistan öksürük fibrotik hastalığı düşündürmelidir (62).

Fizik muayenede oskultasyonda selofan raller tipiktir. Çomak parmak beklenen bir bulgu değildir (38,62) .

DLco'da izole azalma SSc-İAH'nın tanısında önemlidir ve hastaların %70'den fazlasında mevcuttur (60). Beklenen % FEV<sub>1</sub>, % FVC, % DLco, % TLC değerlerinin tanı anında düşük olması kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Sistolik pulmoner arter basıncında artış FVC düşüşü ile koreledir. YÇBT'de yüksek fibrozis skoru ilk 12 ayda FVC'de %10'luk düşüşü öngörebilir (63).

Skar zemininde akciğer karsinomu geliştiği bildirilen ilk intersitisyel akciğer hastalığı sklerodermadır. En sık görülen histolojik alt tip adenokarsinom olup, hastalar çoğunlukla bayandır ve kanser gelişiminin sigara ile ilişkisi bulunmamaktadır (58).

### **2.3.2.3. Tedavi**

İmmün supresan ajanlardan oral siklofosfamid ( $\leq 2$  mg/kg/gün) ve düşük doz prednizolon (10mg/gün) tedavisi ile FVC'de iyileşme bildirilmiştir. İAH tedavisinde siklofosfamid kadar etkili olmaması ve lökopeni yan etkisinin daha fazla olması nedeniyle AZA ilk seçenek olarak önerilmez. Ancak 6 ay İV siklofosfamid tedavisi ardından 18 ay idame AZA kullanan hastalarda solunum fonksiyon testlerinde stabilize veya iyileşme bildirilmiştir (58). YÇBT'de buzlu cam görünümü, BAL'da lenfositoz ve biyopside hücrel intersitisyel pnömoni bulunmasını tedavi başarısını artırır (2).

### **2.3.3. Sjögren Sendromu (SjS)**

SjS, Sicca Sendromuna yol açan, ekzokrin bezlerde lenfositik infiltrasyon ile karakterli inflamatuvar bir KDH'dır. Primer SjS şeklinde yalnız başına veya sekonder SjS olarak bilinen, RA, SLE ve progresif SSc gibi diğer KVH'ların beraberinde ortaya çıkabilir (4). Kullanılan tanı yöntemine bağlı olarak akciğer tutulumunun sıklığı %9 ile %75 arasında değişmektedir ve akciğer tutulumu olanlarda olmayanlara göre mortalite daha yüksektir (3). En sık tutulum İAH şeklindedir (64) (Tablo 8). Anti-Ro pozitifliği olanlarda daha sık İAH gelişimi bildirilmiştir (65). AKG analizinde yüksek PCO<sub>2</sub>, histopatolojik incelemede fibroblastik odak yoğunluğunun fazla olması ve YÇBT'de retiküler anormalliklerin olması kötü prognostik belirteçlerdir (66).

Tablo 8. Sjögren ve Akciğer Tutulumu

Tutulum Yeri	Tutulum Şekli
Plevra	Plevral efüzyon, Plörezi
Havayolu	Atelektazi, Tekrarlayan pnömoniler, Bronşiektazi, Bronşiolit, Bronşiolektazi
Parankim	LİP, Psödolenfoma, NSİP, OİP, Pulmoner nodüller, Amiloidoz
Vasküler	Pulmoner Hipertansiyon, Vaskülit

OİP(Olağan intersitisyel pnömoni), NSİP(Nonspesifik intersitisyel pnömoni), LİP(Lenfositik intersitisyel pnömoni)

### **2.3.3.1.Histopatolojik Özellikler**

En sık ortak histopatoloji NSİP olmak üzere, OİP, LİP, primer pulmoner lenfoma ve diffüz intersitisyel amiloidoz gibi İAH'nın çeşitli histolojik paternleri primer SjS'nda görülür. OİP ve intersitisyel amiloidoz histolojik alt tiplerinde prognoz daha kötüdür (67).

Bronkoalveolar lavaj incelemesinde primer SjS tanılı hastalarda %55 oranında subklinik alveolit (%70 lenfositik , %30 nötrofilik) bildirilmiştir (68) .

### **2.3.3.2.Radyolojik Özellikler**

YÇBT bulguları hem intersitisyel hem de hava yolu anormalliklerini içermektedir. En sık gözlenen bulgular buzlu cam opasiteleri, nodüller, konsolidasyon ve ince duvarlı kistlerdir. Bal peteği görünümü ve pulmoner fibrozis daha nadir özelliklerdir (4).

### **2.3.3.3.Klinik Özellikler**

Nefes darlığı ve kuru öksürük en sık görülen solunumsal semptomlardır. Fizik muayenede sıklıkla (%67) selofan raller görülmekle birlikte, solunum sistemi muayenesi tamamen normal olabilir (67).

Pulmoner infeksiyonlar en sık ölüm nedenini oluştururken, intersitisyel pnömoninin akut alevlenmesine bağlı olarak da ölüm görülebilir (64, 67).

### **2.3.3.4.Tedavi**

Tedavi üzerinde bir uzlaşma yoktur. Kortikosteroidler birinci basamak tedavi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Tedaviye en iyi yanıt veren histopatolojik patern OP'dir (4).



### 2.3.4. Polimiyozit / Dermatomyozit

PM ve DM iskelet kasları ve diğer organları, özellikle akciğerleri etkileyen sistemik inflamatuvar hastalıklardır. Diğer KDH'nın aksine etkilenen primer alan havayolları olup plevra tutulumu görülmez (Tablo 9) (2).

Hastaların %26-64'ünde gelişen İAH, solunum yetmezliği, pulmoner arterial hipertansiyon ve kor pulmonale gibi yaşamı tehdit edici komplikasyonlarla sonuçlanmaktadır. İleri yaş (>55), semptomatik hastalık, solunum kaslarının tutulumu, düşük vital kapasite ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi, YÇBT veya biyopside OİP paterni ve steroid tedavisine dirençli hastalık İAH gelişen hastalarda tanımlanmış kötü prognostik faktörlerdir (69, 70). İnterstisyel akciğer hastalığının tüm tipleri kadınlarda daha sıktır (2). Pulmoner tutulum yıllar öncesinde meydana gelebilir, aynı anda ortaya çıkabilir veya kas bulgularını takip edebilir (69). İAH gelişimi ile kas veya cilt tutulumunun yaygınlığı, serum kreatinin fosfokinaz yüksekliği, RF ya da ANA pozitifliği arasında bir ilişki bulunmamaktadır (2). İAH'nın olduğu PM/DM'de artrit ve anti-Jo-1 pozitifliği daha yaygındır (70, 71).

Tablo 9. Polimiyozit/ Dermatomyozit Akciğer Tutulumu

Tutulum Yeri	Tutulum Şekli
Kaslar	Solunum kas disfonksiyonu, Hipoventilasyon, Aspirasyon Pnömonisi
İnterstisyel akciğer hastalığı	OİP, NSİP, OP, DAH, DAD

OİP(Olağan interstisyel pnömoni), NSİP(Nonspesifik interstisyel pnömoni), LİP(Lenfositik interstisyel pnömoni), OP(Organize pnömoni), DAH(Difüz alveolar hemarajisi), DAD(Difüz alveolar hasar)

#### 2.3.4.1. Histopatolojik Özellikler

Daha önceleri PM/DM'de en sık görülen histolojik alt tip OİP olarak rapor edilirken, patolojik sınıflamanın yeniden gözden geçirilmesiyle NSİP'in en sık görülen histolojik alt tip olduğu kabul edilmiştir.

İAH'ı olan PM/DM hastalarında BAL hücre profili verileri az sayıda yayında bulunmaktadır. BAL'ın tanıda yeri yoktur ancak yararlı bir prognostik bulgu olabilir. Yapılan ilk BAL'da, nötrofilik alveolit bulunduğu prognostik kötüdür (72).

#### **2.3.4.2.Radyolojik Özellikler**

YÇBT’de parankimal mikronodüller ve nodüller, lineer opasiteler, periferik plevra ile havalı akciğer parankimi arasındaki yüzeyde düzensizlik, buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon, bal peteği görünümü ve traksiyon bronşiektazileri veya bronşiolektazileri de dahil birçok tipte radyolojik değişiklik mevcuttur (69) .

#### **2.3.4.3.Klinik Özellikler**

PM/DM’e bağlı İAH’nın dört temel klinik tipte ortaya çıkmaktadır; 1) Ateş, dispne ve akciğer infiltrasyonları ile akut prezentasyon (<2 hafta); 2) Sinsi başlangıçlı dispne, öksürük ve akciğer infiltrasyonları; 3) Solunum semptomları olmaksızın asemptomatik akciğer infiltrasyonları; ve 4) Normal göğüs radyografisi ile anormal SFT ve YÇBT (4).

Klinikte kronik öksürük ve ilerleyici dispne en sık görülen semptomlardır, çomak parmak nadir olmasına rağmen görülebilir (2).

#### **2.3.4.4.Tedavi**

Kortikosteroidler birinci basamak tedaviyi oluşturmaktadır, NSİP ve OP steroide en iyi yanıtı veren histolojik paternlerdir. Tedavide diğer sık kullanılan ajanlar siklosporin, takrolimus ve siklofosfamiddir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada miklofenolat mofetil (MMF) ve prednizolon kombinasyonu ile dispne ve YÇBT bulgularında gerileme ve DLco’da iyileşme bildirilmiştir (69,73).

#### **2.3.5.Sistemik Lupus Eritematozus**

Sistemik lupus eritematozus (SLE), nedeni bilinmeyen, doğal ve adaptif immün mekanizmalardaki bozukluk ile karakterize, tüm organları tutma eğiliminde olan otoimmün bir hastalıktır. Doku hasarı ve disfonksiyonuna otoantikorlar ve immün kompleks oluşumu aracılık etmektedir (2) .

Solunum sistemi tutulumu hastalarda %50 oranında görülmektedir ve kadınlara göre erkeklerde daha yaygındır (4). Akciğer tutulum örnekleri Tablo 10’da görülmektedir (2).

Difüz İAH bazı hastaların klinik tablosunda baskın olmasına rağmen, SLE’de pek yaygın değildir. Akciğerin bu şekilde tutulumu SLE hastalarının %3-8’ini etkilemektedir (4). Asemptomatik hasta taramalarında ise YÇBT’de İAH prevalansı

%38 olarak bildirilmiştir (74). İAH için risk faktörleri uzun hastalık süresi, yüksek hastalık aktivite skoru, Anti-dsDNA, Anti-Sm, Anti-RNP pozitifliği ve erkek cinsiyettir (75).

Tablo 10. Sistemik Lupus Eritematozusda Akciğer Tutulumu

Tutulum Yeri	Tutulum Şekli
Plevra	Plörezi, Plevral efüzyon
Havayolu	Atelektatik Pnömoni, Büzüşen Akciğer Sendromu, Toplumda Gelişen veya İmmünkompromize Pnömoniler
Parankim	İnterstisyel Pnömoni (OİP, NSİP, LİP, OP, DAH), Akut lupus pnömonitisi
Vasküler	Pulmoner Vaskülit, Pulmoner Emboli, Kardiyojenik Pulmoner Ödem
Kaslar	Solunum kas disfonksiyonu

OİP(Olağan interstisyel pnömoni), NSİP(Nonspesifik interstisyel pnömoni), LİP(Lenfositik interstisyel pnömoni), OP(Organize pnömoni), DAH(Difüz alveolar hemoraji)

#### **2.3.5.1.Histopatolojik Özellikler**

NSİP, OİP, DİP, LİP ve OP görülen histopatolojik paternlerdir (4,76). Bronkoalveolar lavajda CD8+ T lenfositlerin ve CD56+/CD16+/CD3- NK hücrelerin arttığı gösterilmiştir (77).

#### **2.3.5.2.Radyolojik Özellikler**

YÇBT'de bibaziller hakimiyetli retiküler dansiteler, buzlu cam görünümü, traksiyon bronşiektazisi ve bal peteği değişikliği görülür. YÇBT'de en sık görülen paternler NSİP ve OİP olup, buzlu cam görünümü ve alveolar konsolidasyon steroide iyi yanıt alınacağını öngörürken, bal peteği görünümü steroide düşük yanıt alınacağını gösterir (2).

#### **2.3.5.3.Klinik Özellikler**

Başlangıcı kronik kuru öksürük, egzersiz dispnesi ve tekrarlayan plöretik ağrı ile sinsi olabileceği gibi akut lupus pnömonisinden sonra da ortaya çıkabilir (4).

Restriktif solunum fonksiyon bozukluğu, difüzyon kapasitesinde azalma ve egzersizin indüklediği hipoksemi görülür (2). Sigara öyküsü, solunumsal semptomu ve uzun hastalık süresi olanlarda FVC daha düşük seyredir (75, 77).

#### **2.3.5.4.Tedavi**

Standart bir tedavisi olmamakla birlikte kortikosteroidler en sık kullanılan ajanlardır. Steroid dozunu azaltmak için tedaviye AZA ve MMF eklenir. Siklofosfamid steroide dirençli hastalıkta kullanılmaktadır. Son zamanlarda Rituksimab kullanımının ilerleyici ve steroide dirençli İAH'ını kontrol altına aldığı bildirilmiştir (78).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na 1 Ocak 2005 ve 31 Temmuz 2012 tarihleri arasında başvuran YÇBT veya akciğer biyopsisi ile OİP tanısı alan ve takipleri yapılan 64 İPF'li ve 42 KDH-İAH'lı toplam 106 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma 31.10.2013'de sonlandırıldı.

Hastalar İAH takip dosyasından ve hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) veri tabanından J84 tanı kodu ile taranarak bulundu. Biyopsi yapılan hastalarda biyopsinin raporlanma tarihi, biyopsi yapılmayan hastalarda ise Toraks bilgisayarlı tomografi çekim tarihi tanı zamanı olarak kabul edildi.

Hastaların dosyalarından yaşları, cinsiyetleri, başvuru yakınmaları, ayrıntılı hikayeleri, özgeçmişleri, sigara kullanımları, meslekleri ile ilgili bilgiler kaydedildi. Hastaların yapılan fizik muayene bulguları, akciğer grafisi, Toraks BT ve transtorasik ekokardiyografi bulguları kaydedildi. Dispne algılaması için ölçülen Modifiye Medical Research Council (mMRC) Dispne Skoru hasta dosyalarından kaydedildi.

Hastaların tanı anında yapılmış olan laboratuvar testlerinden, saatlik eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) , serum laktat dehidrogenaz düzeyi (LDH), serum albümin düzeyi, serum immünolojik parametreleri ve kan gazı analizleri değerlendirildi.

Solunum fonksiyon testleri ve karbonmonoksit difüzyonu (DLco) ölçümleri gözden geçirildi. Tanı anı, 6. ve 12. ay ölçümleri kaydedildi. Ölçümler sonucunda birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi/zorlu vital kapasite (FEV<sub>1</sub>/FVC) %70 ve üzerinde iken FVC beklenenin %80'in altında ise restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu var olarak kabul edildi. DLco değerlendirmesinde ise beklenenin %81-140 arasında 'normal', %76-80 arasındayken 'sınırdan düşük', %61-75 arasındayken 'hafif derecede düşük', %41-60 arasındayken 'orta derecede düşük', %40'in altındayken 'ileri derece düşük' olarak değerlendirildi.

Takibimizde kalmış olan hastalara uygulanan tedaviler, tedavi yanıtları, tanı sonrası sağkalım süreleri değerlendirildi. Tedaviye yanıt değerlendirmesinde klinik düzelme olup olmaması, radyolojik bulguların geri dönüş/progresyon gösterip göstermediği ve solunum fonksiyon testleri ile FVC'de %10, DLco'da %15 düzelme olup olmaması kriterleri kullanıldı. Sağkalım bilgilerine 54 olguda (%50,9) hastane kayıtlarından, 44 olguda (%41,5) telefonda hastanın kendisiyle ya da bilgi verebilecek

yakını ile konuşularak ve 8 olguda (%7,5) İl Sağlık Müdürlüğü ölüm kayıtlarından ulaşıldı.

Elde edilen veriler SPSS 10 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı bilgiler, ortalama  $\pm$  standart sapma ve sayı (yüzde) olarak belirtildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak verildi. Bağımsız grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanıldı. Kaplan Meier yöntemiyle sağ kalım analizi yapıldı. Aynı zamanda hastaların yaşam sürelerine etki eden faktörlerin bulunmasında Cox Regresyon yöntemi kullanıldı.

#### 4.BULGULAR

İPF tanısı alan toplam 64 hasta vardı ve hastaların 45'i (%70,3) erkek, 19'u (%29,7) kadındı. Yaşları 41 ile 85 arasında değişmekle birlikte yaş ortalamaları  $67,56 \pm 10,36$  yıldır. KDH-OİP grubunda ise toplam 42 hasta mevcuttu ve hastaların 16'sı (%38,1) erkek, 26'sı (%61,9) kadındı. Hastaların yaş aralığı 29-86 olup, yaş ortalamaları ise  $61,0 \pm 13,28$  yıldır. KDH-OİP'li hastalarda İAH gelişme süresi ortalama  $6,86 \pm 5,32$  yıldır ve bu süre KDH alt tiplerinde benzerdi ( $p > 0,05$ ).

İPF'li hastaların %56,2'sinde sigara içme öyküsü varken, %43,8'ü hiç sigara içmemişti. Ortalama sigara tüketimi  $46,36 \pm 40,31$  paket-yıldır. KDH-OİP'li hastalarda sigara içme oranı %26,1 olup ortalama sigara tüketimi  $38,75 \pm 18,14$  paket yıldır. İPF'li hasta grubunda erkek cinsiyet, sigara içme oranı ve yaş anlamlı olarak yüksekti ( $p=0,001$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,005$ ).

Tablo 11. Hastaların demografik özellikleri

	İPF-OİP	KDH-OİP	p değeri
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			0,001
Kadın	19 (29,7)	26 (61,9)	
Erkek	45 (70,3)	16 (38,1)	
Yaş, ort±SD	$67,56 \pm 10,36$	$61,0 \pm 13,28$	0,005
Sigara			0,002
Hiç içmemiş	28 (43,8)	30 (73,9)	
Halen içiyor/Bırakmış	36 (56,2)	12 (26,1)	
Paket-yıl, ort±SD	$46,36 \pm 40,31$	$38,75 \pm 18,14$	NS

NS= istatistiksel olarak anlamlı değil

İPF'li hastaların 37'si (%60) toksik inhalasyonla ilişkili bir işte çalışırken, KDH-OİP grubunda 20 hastada (%50) toksik inhalasyonla ilişkili bir meslek öyküsü vardı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 11). Meslek çiftçilik olarak belirtilen hastalardan hiçbiri hipersensitivite pnömonisi için risk taşıyan bir tarım kolunda çalışmıyordu. İPF'li hastalardan 8'inde (%12,5) çevresel asbest maruziyeti varken KDH-OİP grubunda 1 hastada çevresel asbest maruziyeti vardı.

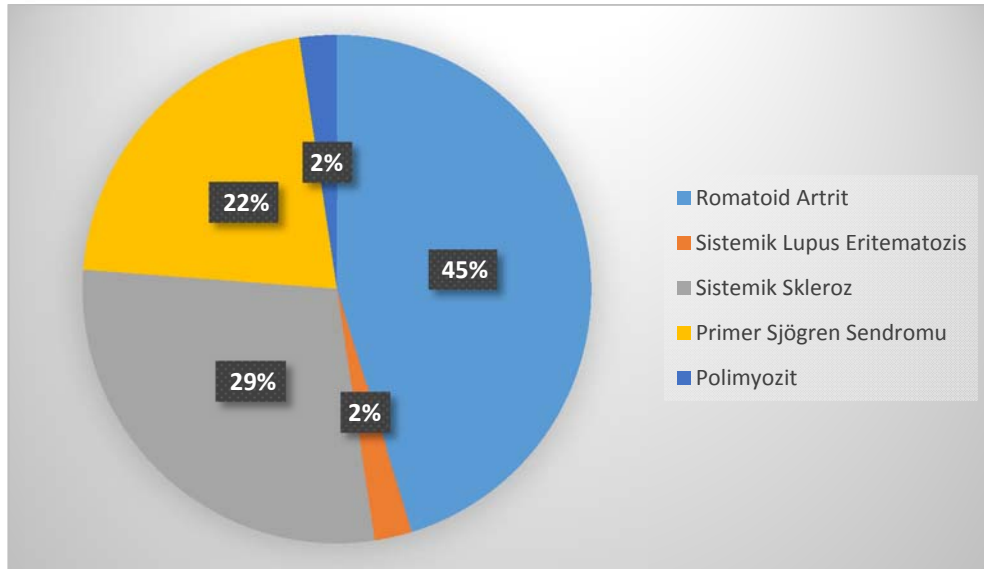
Tablo 12. Hastalarda meslek dağılımı

Meslek	İPF-OİP (n)	KDH-OİP (n)	p değeri
Toksik inhalasyonla ilişkili meslekler	37	20	NS
Çiftçi	21	12	
Tekstil işçisi	3	3	
İnşaat işçisi	5	0	
Diğer*	8	5	
Toksik inhalasyonla ilgisi olmayan meslekler	24	20	NS
Ev hanımı	17	17	
Memur	5	1	
Diğer**	2	2	
Toplam	61	40	

\* Temizlik, maden, fırın, ayakkabı, oto döşeme, kablo imalatı, lastik fabrikası, kömür madeni, tuğla ocağı, kaynakçılık

\*\* Astsubay, kasap, şöför NS= istatistiksel olarak anlamlı değil

Romatoid Artrit (RA), KDH-OİP grubundaki en sık kollajen doku hastalığı alt tipi idi (n=19). Sistemik skleroz (SSc) (n=12), Primer Sjögren sendromu (pSjS) (n=9), Sistemik lupus eritematozus (SLE) (n=1) ve polimiyozit (PM) (n=1) diğer tanıları oluşturmaktaydı (Şekil3).



Şekil 3. KDH-OİP hastalarının KDH tanılarına göre dağılımı



KDH tanısı 18 hastaya intersitisyel akciğer hastalığından (İAH) önce, 21 hastaya eş zamanlı, 3 hastaya İAH'dan sonra konmuştu. KDH tanısı konduktan sonra izlemde İAH tanısı alan 18 hastada İAH gelişme süresi ortalama  $6,86 \pm 5,32$  yıl olarak hesaplandı. Eş zamanlı tanı konan 21 hastadan 13'ü ilk olarak Romatoloji polikliniğine, 8'i ise Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvurmuştu. İlk tanı olarak İPF düşünülen 3 kişiden 2'sine 1 yıl, diğerine 2 yıl sonra Kollajen Doku Hastalığı tanısı konmuştu. İlk başvurularında hastalardan 2'sine bronkoskopi ve BAL yapılmış ve birinde lenfositik, diğerinde nötrofilik alveolit saptanmıştı. Yaşları sırasıyla 60, 63 ve 72 olan hastaların eşlik eden tanıları pSjS, RA ve SSc idi.

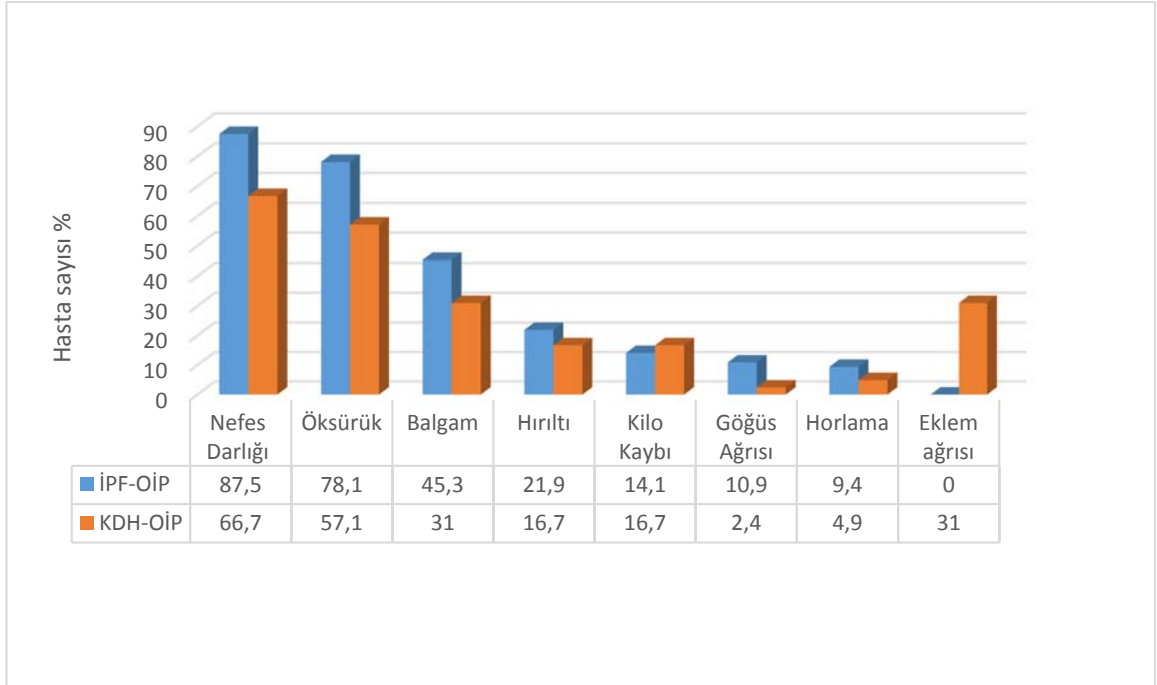
Eşlik eden hastalıklar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 13). Akciğer kanseri tanısı İPF'li olgulardan 2'sine İPF tanısı ile eş zamanlı olarak diğer 3'üne İPF tanısından ortalama  $20 \pm 14,73$  ay sonra konmuştu.

Tablo 13. Hastalarda tanıya göre eşlik eden hastalıklar

Hastalık	İPF-OİP n (%)	KDH-OİP n (%)	p değeri
Tip 2 diyabet	19 (29,7)	7 (16,7)	NS
KOAH	1 (1,6)	0	NT
GÖR(Gastroözefagial reflü)	12 (18,8)	8 (19,0)	NS
Akciğer Kanseri	6 (9,4)	0	NT
Skvamöz hücreli karsinom	3	0	
Adenokarsinom	2	0	
Tanı konulamayan malign kitle	1	0	
Kardiyovasküler hastalıklar	29 (45,3)	19 (45,2)	NS
Hipertansiyon	21(32,8)	17 (39,5)	NS
Koroner arter hastalığı	13 (20,3)	8 (18,6)	NS
Konjestif kalp yetmezliği	3 (4,7)	2 (4,7)	NT
Aort kapak replasmanı	1 (1,5)	0	NT
Mitral yetmezlik	0	1 (2,3)	NT
Atrial miksoma	0	1 (2,3)	NT
OSAS	2 (3)	0	NT
Kronik böbrek yetmezliği	1 (1,5)	1 (2,3)	NT
Multipl Myelom	1 (1,5)	0	NT
Karaciğer sirozu	1 (1,5)	0	NT
Geçirilmiş Tüberküloz	2 (3)	0	NT

KOAH(Kronik obstruktif akciğer hastalığı), OSAS(Obstruktif Sleep Apne Sendromu) NS= istatistiksel olarak anlamlı değil, NT= test uygulanmadı

Başvuru anında İPF'li hastalardan 63'ünde ve KDH-OİP'li hastalardan 35'inde şikayet mevcuttu. En fazla gözlenen başvuru şikayeti nefes darlığı olup başvuru şikayetleri şekil de görülmektedir. İPF'li hastaların yakınmaları ortalama 21,22±22,96 aydır varken, KDH-OİP'li hastalarda 12,4±21,46 aydır yakınmalar devam etmekteydi. İPF'li hastalarda şikayet süresi, nefes darlığı ve öksürük sıklığı KDH-OİP'li hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0,002, p=0,01, p=0,02). Dispne şiddeti mMRC dispne skoru ile belirlendi. Buna göre İPF'li hastalarda ortalama mMRC dispne skoru KDH-OİP'li hastalara göre daha yüksekti (1,53±1,1 karşı 0,92±0,8) (p=0,002).



Şekil 4. Hastaların şikayetleri

Tüm hastaların Vücut Kitle İndeksi (VKİ) hesaplandı. Ortalama VKİ, İPF'li hastalarda 26,34±4,34, KDH-OİP'li hastalarda ise 27,89±5,43 bulundu (p>0,05). İPF'li hastaların fizik muayenesinde tamamında inspiratuvar ince raller mevcut olup 60 hastada (%93,7) bilateraldi. KDH-OİP'li hastaların 3'ünde ral yoktu, 4'ünde tek taraflı ral duyuldu, 35 hastada ise bilateraldi. Diğer sık rastlanan bulgu olan çomak parmak İPF grubunda 23 hastada (%35,9) saptanırken, KDH-OİP grubunda 6 hastada (%14,3) saptandı (p= 0,011).

Tablo14. Hastaların Fizik Muayene Bulguları

	<b>İPF-OİP n (%)</b>	<b>KDH-OİP n (%)</b>	<b>p değeri</b>
Çomak parmak	23 (35,9)	6 (14,3)	0,014
Periferik Siyanoz	10 (15,6)	5 (11,9)	NS
Selofan raller	60 (93,7)	35 (83,3)	NS
Tek taraflı inspiratuvar ral	4 (6,3)	4 (9,5)	NT
Ronküs	2 (3,2)	1(2,6)	NT
Squake	1(1,6)	1(2,7)	NT

NS= istatistiksel olarak anlamlı değil, NT= test uygulanmadı

Transtorasik Ekokardiyografi İPF'li hastalardan 35'ine (%54,7) yapılmıştı. Sistolik Pulmoner Arter Basıncı (sPAB) 15 hastada normal, 13 hastada 25-50mmHg arasında ve 7 hastada 50mmHg ve üzerideydi. Transtorasik Ekokardiyografi yapılan 24 (%57,1) KDH-OİP'li hastanın ise 12'sinde sPAB normalken, 9'unda 25-50mmHg arasında, 3'ünde de 50mmHg ve üzerideydi (p>0,05).

İPF'li hasta grubunda RF 37 hastada bakılmıştı, 6 hastada (%16,2) pozitif saptandı. ANA 34 hastada bakılmıştı ve 11 hastada (%32,4) pozitif saptandı. ANA pozitifliği olan hastaların hepsinde ANA profili negatifti. AntidsDNA pozitif saptanan 2 hasta vardı bu hastaların hiçbiri SLE tanı kriterlerini karşılamıyordu. Otoimmünantikor (RF, ANA, AntidsDNA) 40 hastada bakılmıştı ve pozitif saptanan 17 hasta (%42,5) mevcuttu. Serum albümin düzeyi 37 hastada bakılmıştı ve 13 hastada (%35,1) 3,5 g/dL altındaydı. CRP ölçümü hastalardan 39'una yapılmıştı ve 26 hastada (%66,7) 0,5 mg/dL ve üzerideydi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 54 hastada ölçülmüştü ve ortalama ESH 39,24±29,12 saptandı. Serum laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyi 32 hastaya bakılmıştı, 14 kişide (%43,4) yüksek bulundu (>250 U/L).

KDH-OİP'li hastaların 38'ine RF ölçümü yapılmıştı ve 21 hastada (%55,3) pozitif saptandı (p=0,001). ANA düzeyi bakılan 27 hastadan 21'inde (%77,8) ANA pozitif saptanmıştı. Otoimmün antikor negatif olan 5 KDH-OİP'li (3 SSc, 1 RA, 1 SjS) hasta vardı. Otuz dört hastanın serum albümin değerlerine bakılmıştı ve 8'inde (%23,5) hipoalbuminemi (albümin<3,5g/dL) saptandı. CRP ölçümü 35 hastada yapılmıştı ve 23 hastada (%65,7) 0,5 mg/dL ve üzerideydi. Kırk hastanın ESH'larına bakılmıştı. Ortalama sedimentasyon hızı 54,92 ±31,04 idi ve İPF grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,008). Hastalardan 28'sine LDH ölçümü yapılmıştı, 12

kişide (%42,8) yüksek bulundu (>250 U/L). Her iki grupta da LDH, CRP ve albümin değerleri benzerdi (p>0,05).

Tablo15. Hastaların laboratuvar bulguları

	<b>İPF-OİP</b> <b>n(%)</b>	<b>KDH-OİP</b> <b>n(%)</b>	<b>p değeri</b>
RF	6 (16,2)	21 (55,3)	0,001
ANA	11 (32,4)	21 (77,8)	0,001
Anti-dsDNA	2	1	NT
Otoantikör toplam	17 (42,5)	37 (88)	0,001
Albumin <3,5g/dL	13(35,1)	8(23,5)	NS
CRP >0,5 mg/dL	26(66,7)	23(65,7)	NS
LDH >250 U/L	14(43,4)	12(42,8)	NS

RF=Romatoid faktör, ANA=Anti nükleer antikör, CRP=C reaktif protein, LDH= Laktat Dehidrogenaz, Anti-dsDNA=anti-double stranded DNA, NS=Test istatistiksel olarak anlamlı değil, NT=Test uygulanmadı

İPF’li 35 hastaya kan gazı analizi uygulandı ve ortalama pH 7,43±0,03, PaO<sub>2</sub> 63,7±14,9 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 34,6±9,7 mmHg idi. Ondört hastada PaO<sub>2</sub> 60-80mmHg arasında, 16 hastada 60mmHg’in altında ve 5 hastada normaldi. Arteriyel kan gazı analizi yapılan 13 KDH-OİP’li hastanın değerleri ise ortalama pH 7,41±0,03, PaO<sub>2</sub> 64,7±13,3 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 33,5±3,1 mmHg idi. Beş hastada PaO<sub>2</sub> 60-80mmHg arasında, 6 hastada 60mmHg’in altında ve 2 hastada normaldi. Periferik oksijen saturasyonu (SatO<sub>2</sub>) ölçümü 82 hastaya yapılmıştı. Arteriyel kan gazı analizi ve periferik SatO<sub>2</sub> ölçümü birlikte değerlendirildiğinde, İPF’li hastalarda ortalama SatO<sub>2</sub> %92,5±3,87 ve KDH-OİP’li hastalarda ise %93,1±3,79 olarak hesaplandı. SatO<sub>2</sub> %88 ve altında olan 9 İPF ve 4 KDH-OİP hastası vardı. Kan gazı analizinde iki grup arasındaki bulgular benzerdi (p>0,05).

Posterior-anterior (PA) akciğer grafilerinde 2 zondan daha fazla alanda retiküler görünüm izlenmesi yaygın tutulum olarak değerlendirildi. İPF grubunda 30 hastada alt zonlarda retiküler dansite artışı, 25 hastada ise yaygın retiküler dansiteler gözlenmişti. KDH-OİP grubunda ise retiküler dansite artışı 29 hastada alt zonlarda iken, 10 hastada yaygındı (p>0,05). İPF’li hastalardan 9’unun ve KDH-OİP’li hastalardan 3’ünün akciğer grafisine ulaşamadı.

Hastaların tümüne Toraks BT veya YÇBT çekilmişti. İPF’li 46 hastada (%71,9) görüntüleme yöntemi olarak Toraks BT tercih edilirken 18 hastada (%28,1) YÇBT tercih edilmişti. YÇBT KDH-OİP’de en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olup,

hastaların %69'una çekilmişti. Hastaların tamamında alt lob, subplevral tutulum hakimdi ve radyolojik olarak 'olağan intersitisyel pnömoni' şeklinde tanımlanmıştı. Bal peteği iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren tek bulguydu.

Tablo 16. Hastalarda Toraks BT ve YÇBT bulguları

Bulgu	İPF-OİP	KDH-OİP	p değeri
	n,%	n, %	
İnterlobüler septal kalınlaşma	64 (100)	42 (100)	NT
Bal peteği	52 (81,2)	25(59,5)	0,029
Traksiyon bronşiektazisi	48 (75)	27 (65,8)	NS
Buzlu cam	21 (32,8)	22 (52,4)	NS
Amfizem	16 (25)	6(14,3)	NS
Mediastinal/hiler LAP	15 (23,4)	5 (11,9)	
Parankimal nodüller	9 (14,1)	9 (21,4)	NT
<1cm tek	2	5	
>1cm tek	5	4	
<1cm multipl	1	0	
Konsolidasyon	1 (1,6)	0	NT
Kitle	1 (1,6)	0	NT
Plevral kalınlaşma	2 (3,1)	0	NT
Plevral plak	1 (1,6)	0	NT
Plevral efüzyon	1 (1,6)	1 (2,4)	NT

NS= istatistiksel olarak anlamlı değil, NT= test uygulanmadı, LAP= Lenfadenopati

Her iki grupta da amfizemli olgular yaş, cinsiyet ve sigara içme durumları açısından analiz edildi. İPF'li olgularda amfizem olan ve olmayan grupta yaş ortalamaları benzerdi (69,1±9,3'ye karşı 67,02±10,7 p>0,05). Sigara içme oranı amfizemli grupta %81,2 iken, amfizem olmayan grupta %47,9 olarak hesaplandı (p=0,002). Amfizemli hastaların %44,4'ünde, amfizem olmayanların %53,8'inde sPAB>25mmHg idi. (p>0,05). Erkek cinsiyet oranı amfizemli grupta %81,2 iken, amfizem olmayan grupta %66,7 idi. KDH-OİP'li hastalarda ise amfizem eşlik edenlerde amfizem olmayanlara göre yaş ortalaması anlamlı olarak yüksekti (71,8±4,7'ye karşı 59,1±13,4 p=0,001). Amfizemli 6 hastanın 4'ünde (%66,7) sigara içme öyküsü varken diğer 36 hastanın 8'inde (%22,2) sigara içme öyküsü vardı. KDH-OİP'li amfizemli hastaların tamamı erkekti.

Solunum fonksiyon testine uyum sağlayamayan hastaların SFT sonuçları değerlendirilmeye alınmadı. Toplam 60 İPF'li ve 37 KDH-OİP'li hastanın sonuçları değerlendirmeye uygun görüldü. İPF grubunda göre 39 hastada (%65) restriktif, 3 hastada (%5) mikst tipte bozukluk saptandı. Hastalardan 18'inde SFT değerleri normaldi. 39 hastanın DLco ölçümlerine ulaşıldı. DLco değeri 5 hastada normal, 2 hastada sınırda düşük, 10 hastada hafif derecede düşük, 21 hastada orta derecede düşük, 1 hastada ise ileri derecede düşük olmak üzere hastaların %87'sinde düşüktü. KDH-OİP grubunda ise 22 hastada (%59) restriktif, 1 (%3) hastada mikst tipte bozukluk saptandı. Hastalardan 14'ünde SFT değerleri normaldi. 29 hastanın DLco ölçümlerine ulaşıldı. DLco değeri 7 hastada normal, 4 hastada sınırda düşük, 10 hastada hafif derecede düşük, 7 hastada orta derecede düşük, 1 hastada ise ileri derecede olmak üzere hastaların %75'sinde düşüktü. Kırk iki İPF hastası ve 27 KDH-OİP hastası için CPI hesaplaması yapıldı. İPF-OİP'li hastalarda DLco (%beklenen), TLC (%beklenen), RV (%beklenen) değerleri KDH-OİP grubuna göre daha düşük, CPI ise daha yüksekti (p<0,05). Diğer bulgularda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların solunum fonksiyon testi sonuçları

	<b>İPF/OİP (ort±SD)</b>	<b>KDH/OİP (ort±SD)</b>	<b>p değeri</b>
FEV <sub>1</sub> /FVC	87±9,1	89,1±9,97	NS
FEV <sub>1</sub> (% beklenen)	78±18,04	80,3±18,9	NS
FEV <sub>1</sub> (ml)	1,92±0,5	1,7±0,55	NS
FVC (% beklenen)	70,87±17,07	73,86±18,04	NS
FVC (ml)	2,19± 0,57	1,92±0,66	NS
MEF <sub>25-75</sub> (% beklenen)	90±38,16	85,76± 31,5	NS
DLco (% beklenen)	57,5±20,81	68±21,3	<b>0,015</b>
TLC (% beklenen)	67,61±16,18	77,91±15,75	<b>0,014</b>
TLC(ml)	3,76±1,15	3,68±0,81	NS
RV (ml)	1,68±0,62	1,58±0,36	NS
RV (% beklenen)	73,28±24,13	83,69±17,78	<b>0,019</b>
RV/TLC	45,15±11,73	46,2±9,34	NS
CPI	42,24±15,29	33,43±14,89	<b>0,02</b>

NS= istatistiksel olarak anlamlı değil, FEV<sub>1</sub>=Birinci Saniye Zorlu Ekspiryum Volümü, FVC=Zorlu Vital Kapasite, DLco :=Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi, RV=Rezidüel Volüm, TLC=Total Akciğer Kapasitesi, CPI= Komposit Fizyolojik İndeks, MEF<sub>25-75</sub>=Zorlu vital kapasitenin %25 ile 75'si arasındaki ortalama akım

Altı dakika yürüme testi 3 hastaya yapılmıştı. Biri İPF, diğeri KDH-OİP grubunda olan 2 hastada desaturasyon gözlemlendi.

İPF grubunda bronkoskopi yapılan 23 hastanın 21'ine BAL, 7'sine transbronşiyal parankim biyopsisi (TBB), 1'ine bronş biyopsisi yapılmıştı, hiçbiri tanısal değildi. BAL hücre dağılımına göre 5 hastada nötrofilik alveolit, 4 hastada lenfositik alveolit, 12 hastada ise miks tipte alveolit saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da KDH-OİP'li hasta grubunda bronkoskopi yapılma oranı daha düşüktü. Bronkoskopi yapılan 12 hastanın 11'ine BAL, 2 hastaya TBB yapılmıştı. Bir hastada lenfositik alveolit, 3 hastada nötrofilik alveolit ve 7 hastada miks tipte alveolit saptandı. BAL eozinofilisi ( $\geq 3$ ) İPF'li hastalardan 4'ünde, KDH-OİP'de ise 1 hastada mevcuttu. Her iki grupta da BAL bulguları benzerdi ( $p > 0,05$ ). Transbronşiyal biyopsi ve BAL sonuçları aşağıda özetlenmiştir (Tablo 18-19).

Tablo 18. Transbronşiyal biyopsi patolojik bulguları

Bulgu	İPF-OİP, n	KDH-OİP, n
Fibroblastik odak	1	0
Kronik inflamasyon	3	1
Mononükleer inflamasyon	5	1
Nonspesifik İnterstisyel fibrozis	4	0

Tablo 19. BAL Analizi

Hücre tipi	İPF-OİP (ort $\pm$ SD)	KDH-OİP (ort $\pm$ SD)	p değeri
Makrofaj, %	55,57 $\pm$ 22,45	66,46 $\pm$ 21,45	NS
Nötrofil, %	19,09 $\pm$ 22,81	19,15 $\pm$ 21,43	NS
Lenfosit, %	23,76 $\pm$ 17,65	17,53 $\pm$ 11,69	NS
Eozinofil, %	2,09 $\pm$ 4,09	0,54 $\pm$ 1,21	NS

NS= istatistiksel olarak anlamlı değil

İPF'li 5 hastaya ve KDH-OİP'li 1 hastaya açık akciğer biyopsisi yapıldı ve hepsinde 'olağan intersitisyel pnömoni' ile uyumlu patolojik sonuç elde edildi. Doku tanısı olmayan 100 hastaya öykü, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik bulgular eşliğinde İPF veya KDH-OİP tanısı kondu.

Bal peteği olmadan olağan intersitisyel pnömoni paterni gösteren 7 erkek, 5 kadın toplam 12 İPF hastası vardı. Bu hasta grubunda ortalama yaş  $67,41 \pm 9,5$ ' dı. Bronkoskopi ve BAL hastalardan 9'una, transbronşial biyopsi 5 hastaya yapılmıştı. Biyopsi kesitlerinde 2 hastada kronik inflamasyon bulguları, 3 hastada intersitisyel fibrozis bulguları, 1 hastada ise fibroblastik odak saptandı. BAL ve transbronşial biyopsi bulguları alternatif tanıları desteklemiyordu. 1 hastaya açık akciğer biyopsisi ile tanı konmuştu. Ortalama izlem süreleri  $35,16 \pm 22,56$  aydı ve 9 hastaya 2. Kez Toraks BT çekilmişti. İzlemleri sırasında hastalardan 4'ünde ortalama 30 ay sonra bal peteği geliştiği görüldü. Bronkoskopi yapılamayan 3 hasta 76, 78, 83 yaşlarında idi.

Bal peteği olmayan KDH-OİP'li 6 erkek, 11 kadın toplam 17 hasta vardı. Bu hasta grubunda ortalama yaş  $58,38 \pm 11,96$ ' dı. Hastalardan 6'sına bronkoskopi ve BAL yapılmıştı. Transbronşial akciğer biyopsisi yapılan 1 hastada biyopsi tanısız değildi. Hastaların ortalama izlem süreleri  $49 \pm 22,8$  aydı ve izlemleri sırasında 2. kez Toraks BT çekilen 13 hastanın 7'sinde ortalama 23,28 ay sonra bal peteği geliştiği görüldü.

Tedavi seçenekleri olarak hastalara kortikosteroidler, immünespresif ajanlar, n-asetilsistein (NAC) ve uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) verildi. İmmünespresif tedavi verilme oranı KDH-OİP grubunda daha yüksekken, NAC tedavisi büyük oranda İPF'li hastalara verilmişti. Hastalara verilen tedavi Tablo 19'da özetlenmiştir. Tedavi yan etkisi olarak 6 KDH-OİP hastasında osteoporoz, 1 İPF ve 1 KDH-OİP hastasında KCFT yüksekliği, 2 İPF ve 1 KDH-OİP hastasında nötropeni bildirilmişti. RA tanılı bir hastada uzun süreli oral kortikosteroid kullanıma bağlı tüberküloz reaktivasyonu gelişmişti.

Tedaviye klinik yanıt değerlendirmesinde 71 hastaya 3 aylık tedavi sonrasında şikayetlerinde azalma olup olmadığı sorulmuştu. Şikayetlerde azalma olması tedaviye klinik olarak yanıt olması şeklinde yorumlandı. İPF'de tedaviye klinik yanıt %38,9 iken, KDH-OİP'de %51,4 'tü ( $p > 0,05$ ).

USOT verilen 28 hastadan 20'si İPF tanısına, 8'i KDH-OİP tanısına sahipti. İPF'li hastalara tanı anından ortalama  $21,3 \pm 22,5$  ay sonra USOT verilirken, KDH-



OİP’li hastalarda bu süre oldukça kısaydı, hastalara ortalama  $5,5\pm 9,98$  ay sonra USOT verilmişti ( $p=0,038$ ). İPF’li hasta grubunda USOT kullanım süresi  $10,85\pm 12,1$  ay iken, KDH-OİP’li hasta grubunda bu süre  $27,8\pm 25,5$  ay olarak hesaplandı ( $p=0,038$ ).

Tablo 20. Hastalara verilen tedaviler

Tedavi Seçeneği	İPF-OİP n (%)	KDH-OİP n (%)	p değeri
İmmünespresif tedavi*	36 (56,3)	36 (85,7)	0,001
NAC	47 (73,4)	6 (14,3)	0,0001
Azatioprin	29 (45,3)	11 (26,2)	0,047
Prednizolon	36 (56,3)	32 (76,2)	0,036
Siklofosfamid	2 (3,1)	9 (21,4)	0,003
Hidroksiklorokin	0	16(38,1)	0,0001
Metotreksat	0	9 (21,4)	0,0001
Anti-TNF $\alpha$	0	1 (2,4)	NT
Salozoprin	0	3 (7,1)	NT
Kolşışin	0	5 (11,9)	NT
Ritusiksimab	0	1 (2,4)	NT
Mikofenolat sodyum	2 (3,1)	2 (4,8)	NT
USOT	20 (31,3)	7 (16,7)	NS

\*İmmünespresif ajanlardan (Azatioprin, Kortikosteroid, Siklofosfamid, Hidroksiklorokin, Metotreksat, Anti-TNF $\alpha$  Salozoprin, Kolşışin, Ritusiksimab, Mikofenolat sodyum) herhangi birinin verilmiş olması, NS= istatistiksel olarak anlamlı değil, NT= test uygulanmadı, NAC (N-Asetil sistein)

İPF grubunda 21 hastaya ortalama  $5,9\pm 0,5$  ay sonra, KDH-OİP grubunda ise 17 hastaya ortalama  $6,5\pm 0,8$  ay sonra ikinci kez SFT ölçümü yapılmıştı. Üçüncü SFT ölçümü ise İPF’li hastalardan 13’üne ortalama  $11,7\pm 0,5$  ay sonra, KDH-OİP’li hastalardan 15’ine ortalama  $13,1\pm 1,4$  ay sonra yapılmıştı. Takipte ölçülen SFT değerlerinden sadece FVCml’de İPF ve KDH-OİP arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup, 2. ölçümde İPF’li hastalarda daha yüksek oranda %10 ve üzeri düşüş saptandı (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların 6. ve 12.aydaki SFT parametrelerindeki değişimleri

Ölçüm zamanı	6.ay			12.ay		
	İPF	KDH		İPF	KDH	
Tanı	n	n	p	N	n	p
<b>FVC</b>						
<b>Beklenen %</b>			<b>NS</b>			<b>NS</b>
Azalma $\geq$ %10	10	3		6	3	
Stabil veya $\geq$ %10 Artma	11	14		7	9	
Toplam	21	17		14	14	
<b>ml</b>			<b>0,024</b>			<b>NS</b>
Azalma $\geq$ 200ml	10	2		5	3	
Stabil veya $\geq$ 200ml artma	11	14		9	12	
Toplam	21	16		14	15	
<b>DLco %</b>			<b>NS</b>			<b>NS</b>
Azalma $\geq$ %15	5	4		3	3	
Stabil veya $\geq$ %15 Artma	13	9		7	8	
Toplam	18	13		10	11	
<b>TLC</b>						
<b>Beklenen %</b>			<b>NS</b>			<b>NS</b>
Azalma $\geq$ %10	2	2		3	3	
Stabil veya $\geq$ %10 Artma	15	11		6	9	
Toplam	17	13		9	12	
<b>TLCml</b>			<b>NS</b>			<b>NS</b>
Azalma $\geq$ 200ml	6	2		3	5	
Stabil veya $\geq$ 200ml Artma	11	9		6	7	
Toplam	17	11		9	12	
<b>CPI</b>			<b>NS</b>			<b>NS</b>
>5 puan Artma	6	6		3	5	
<b>Toplam</b>	20	17		9	12	

NS= istatistiksel olarak anlamlı değil, FEV<sub>1</sub>=Birinci Saniye Zorlu Ekspiriyum Volümü, FVC=Zorlu Vital Kapasite, DLco :=Karbonmonoksit Difüzyon KapasitesiTLC=Total Akciğer Kapasitesi, CPI= Kompozit Fizyolojik İndeks

İzlem sırasında 20 İPF hastasına ortalama 16,8±13,1 ay sonra, 29 KDH-OİP hastasına ise ortalama 18,2±10,1 ay sonra ikinci kez kez Toraks BT veya YÇBT çekilmişti. Hiçbir hastada lezyonlarda regresyon gözlenmedi. İPF’li hastalardan 9’unda bulgular stabil seyrederken, 11 hastada lezyonlarda artış izlendi. KDH-OİP’li hastalardan 12’sinde bulgular stabil seyrederken, 17 hastada lezyonlarda artış izlendi (p>0,05).

İkinci kez Transtorasik Ekokardiyografi yapılan 9 İPF ve 12 KDH-OİP olmak üzere toplam 21 hasta vardı. İPF’de tanıdan ortalama 18,5±18,59 ay sonra, KDH-OİP’de ise 19,15±11,84 ay sonra değerlendirme yapılmıştı. KDH-OİP’li hastalardan 5’inde ve İPF’li hastalardan 3’ünde sPAB değerinde artış izlendi (p>0,05).

Ortalama izlem süresi İPF grubunda 28,12±21,02 ay, KDH-OİP grubunda 41,13±25,51 aydı (p=0,009). İzlem boyunca 17 İPF hastası (%36) ve 1 KDH-OİP

hastasının (%3) akut alevlenme geçirdiği tespit edildi (p=0,0001). İPF’de akut alevlenmeye bağlı mortalite %56 olarak hesaplandı. Akut alevlenme geçirenlerde median sağkalım süresi akut alevlenme geçirmeyenlere göre daha kısaydı (17±7,54 aya karşı 62±11,04 ay p=0,001) Pnömoni tanısıyla yatış İPF grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (n=14 (%23,3) karşı n=2 (%4,9), p=0,013). Dispne nedeni ile gerçekleşen yatışların tamamı değerlendirmeye alındığında da benzer bulgular mevcuttu. İPF’li hastalardan 25’inde (%41,7) dispne nedeni ile yatış öyküsü varken, 6 (%14,6) KDH-OİP hastasında dispneye bağlı yatış görüldü (p=0,004).

Ölüm oranı İPF grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (%60,9’a karşı %35,7) (p=0,011). Ölüm nedenlerine hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta yakınları ile yapılan telefon görüşmeleri ile ulaşıldı. Görüşme yapılanların tamamı ölüm nedeninin solunum yetmezliği olduğunu ve miyokard infarktüsü ya da kalp yetmezliği bulgularının olmadığını belirttiler. Tablo 21’de ölüm nedenleri görülmektedir. İPF’li hastalardan 18’inin ölüm nedenine hastane kayıtlarından ulaşıldı. KDH’li hastalardan ise 3’ünün ölüm nedenine hastane kayıtlarından ulaşıldı.

Tablo 22. Ölüm nedenleri

Ölüm nedeni	İPF-OİP n (%)	KDH-OİP n (%)	p değeri
Solunum yetmezliği	15 (38,5)	10 (62,5)	NS
Akut alevlenme	9 (23,1)	1 (6,3)	
Pnömoni	5 (12,8)	3 (18,8)	
Pulmoner emboli	1 (2,6)	0	
Miyokard infarktüsü	1 (2,6)	0	
Bilinmiyor	8 (20)	2 (12,5)	

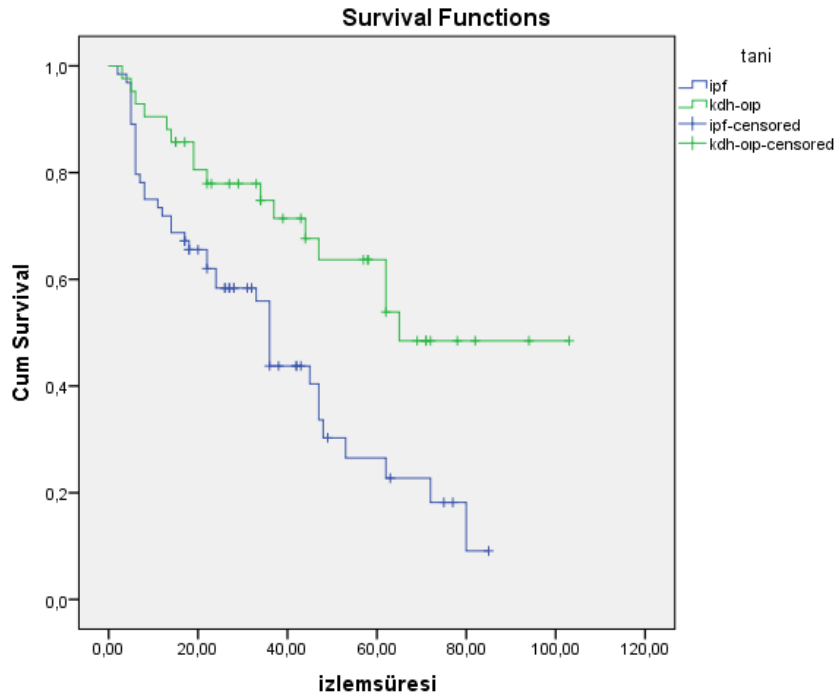
Çalışma bitiminde sağkalan hastaların klinik durumları sorgulandığında İPF hastalarından 13’ü aynı olduğunu, 10’u yakınmalarının azaldığını ve 2’si yakınmalarının arttığını ifade etti. KDH-OİP’li hastalardan 12’si aynı olduğunu, 11’i yakınmalarının azaldığını ve 4’ü yakınmalarının arttığını belirttiler (p>0,05). Sağkalan KDH-OİP’li hastalarda immünsüpresif tedavi alma oranı %95 iken, İPF’li hastaların yalnızca %30’u immünsüpresif tedavi almaktaydı (p=0,0001).

Tablo 23.Sağkalanlarda immünsüpresif tedavi ve solunumsal semptom

İmmünsüpresif tedavi	İPF-OİP (n)	KDH-OİP (n)	p değeri
	Evet /Hayır	Evet/Hayır	
Solunumsal semptom			
Aynı	3/10	11/1	NT
Azalmış	4/6	10/0	NT
Artmış	2/0	3/1	NT
Toplam	9/16	24/2	0,0001

NT=Test yapılmadı

İPF-OİP’de KDH-OİP’ye göre median sağkalım süresi daha kısaydı [36 aya (%95 GA 32,61-39,38) karşı 47 ay (%95 GA 35,78-58,21) (p=0,003)]. Şikayet başlangıcından sonra median sağkalım süresi İPF’de 60±10,59 ay (%95 GA 39,23-80,76), KDH-OİP’de ise 86±14,51 aydı (%95 GA 57,55-114,44) (p=0,036). 1 yıllık ve 3 yıllık sağkalım oranları İPF’de sırasıyla %73,4 ve %46 (p=0,031) iken KDH-OİP’de %90,5 ve %71’di (p=0,028).



Şekil 5. Tanıya göre sağkalım süresi grafiği

#### 4.1.Sağkalım Süresine Etki Eden Faktörler

Sağkalım süresine etki eden faktörleri saptamak için Cox regresyon analizi yapıldı. KDH-OİP tanısı sağkalım süresini 2,39 kat artırıyordu (OR=2,39 %95 GA=1,33-4,31, p=0,003). KDH-OİP kendi arasında değerlendirildiğinde sklerodermalı olanlarda sağkalım süresinin daha uzun olduğu (OR=0,07 %95 GA 0,00-0,56, p=0,012) RA tanısının sağkalım süresini kısalttığı görüldü (OR=0,30 GA 0,10-0,90, p=0,033). KDH süresinin sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde İAH tanısı bulunduğu 5 yıl ve daha uzun süredir KDH tanısına sahip olmanın mortaliteyi artırdığı görüldü (OR=8,09 GA 1,06-61,56, p=0,04).

Kadın cinsiyete sahip olmak sağkalım süresini İPF'li hastalarda 3,29 kat artırırken, KDH-OİP'li hastalarda 5,25 kat artırmaktaydı. İPF grubunda sigara içmenin sağkalıma etkisi bulunmazken, KDH-OİP'li hastalarda sigara içmemiş olmak sağkalım süresi üzerinde olumlu etkiye sahipti (OR= 4,46 p=0,004). Yaşın İPF'li hastalarda sağkalım süresi üzerine etkisi saptanmazken, KDH-OİP'li hastalarda 65 yaş altındakilerde sağkalım süresi daha iyiydi. Kaplan-Meier sağkalım analizi yapıldığında KDH-OİP'li hastalarda sPAB 50 ve üstü olanlarda ortalama sağkalım süresi daha kısa olduğu görüldü (15 aya karşı 74,7 ay p=0,042). Şikayet olup olmaması ya da şikayet süresinin uzunluğunun her iki grupta da sağkalım süresine etkisi yoktu.

Tablo 24. Tanımlayıcı değişkenlerin sağkalıma etkileri

	İPF-OİP			KDH-OİP		
	OR	%95 Güven Aralığı	p değeri	OR	%95 Güven Aralığı	p değeri
Cinsiyet (erkek)	3,29	1,28-8,43	<b>0,013</b>	5,25	1,75- 15,71	<b>0,003</b>
Sigara	0,81	0,41-1,61	NS	4,46	1,6-12,37	<b>0,004</b>
Paket yıl	0,90	0,40-2,02	NS	0,71	0,17-2,98	NS
Solunumsal şikayet	1,05	0,25-4,41	NS	1,38	0,39-4,90	NS
Şikayet süresi>12 ay	0,29	0,36-1,35	NS	0,77	0,24-2,41	NS
Yaş>65	0,63	0,31-1,26	NS	0,12	0,03-0,41	<b>0,001</b>
mMRC≥2	0,44	0,23-0,82	<b>0,011</b>	0,47	0,14-1,48	NS
sPAB≥25mmHg	0,66	0,25-1,71	NS	0,20	0,03-1,11	NS

mMRC=Modifiye Medical Research Council, sPAB=Sistolik Pulmoner Arter Basıncı

Fizik muayene bulgularından VKİ'nin 25 ve altında olması, çomak parmak bulunması İPF'li hastalarda sağkalım süresini kısaltan faktörlerdendi. KDH-OİP'li hastalarda ise siyanoz bulunması ve selofan rallerin orta ve veya üst zonda bulunması sağkalım süresi üzerinde olumsuz etki göstermekteydi.

Tablo 25. Fizik muayene bulguları ve sağkalım üzerine etkileri

	İPF-OİP			KDH-OİP		
	OR	%95 Güven Aralığı	p değeri	OR	%95 Güven Aralığı	p değeri
VKİ	2,21	1,09-4,48	<b>0,027</b>	0,27	0,15-3,33	NS
Siyanoz	0,18	0,28-1,27	NS	0,29	0,09-0,93	<b>0,037</b>
Çomak parmak	0,44	0,23-0,83	<b>0,011</b>	0,36	0,18-1,13	NS
Selofan raller	0,69	0,34-1,39	NS	0,29	0,09-0,93	<b>0,038</b>

VKİ=Vücut Kitle İndeksi

Eşlik eden hastalıklar ve sağkalım ilişkisi incelendi. Akciğer kanseri eşlik eden İPF'li hastalarda median sağkalım süresi daha kısaydı (36 aya karşı 6 ay p=0,0001). KDH-OİP grubunda ise KAH ve DM bulunması sağkalım üzerine olumsuz etki göstermekteydi. KAH eşlik eden ve eşlik etmeyen KDH-OİP'li hastalarda median sağkalım süreleri sırasıyla 47 ay ve 65 aydı. DM eşlik eden ve etmeyen KDH-OİP'li hastalarda ise median sağkalım süreleri sırasıyla 43 ay ve 65 aydı.

Tablo 26. Eşlik eden hastalıklar ve sağkalım üzerine etkisi

	İPF-OİP			KDH-OİP		
	OR	%95 GA	p değeri	OR	%95 GA	p değeri
Komorbidite	1,86	0,88-3,92	NS	2,79	0,85-8,50	NS
Kardiyovasküler hast.	1,13	0,60-2,12	NS	0,22	0,07-0,70	<b>0,011</b>
KAH	1,17	0,51-2,66	NS	0,22	0,07-0,67	<b>0,008</b>
HT	1,34	0,68-2,64	NS	0,37	0,13-1,09	NS
DM	0,90	0,45-1,78	NS	0,21	0,06- 0,69	<b>0,01</b>
GÖRH	0,60	0,28-1,28	NS	5,63	0,73-42,96	NS
Akciğer kanseri	0,22	0,08-0,56	<b>0,002</b>	-	-	-

DM=Diyabetes Mellitus, KAH=Koroner Arter Hastalığı, GÖRH=Gastroözefageal reflü

Radyolojik bulgulardan Toraks BT’de bal peteği bulunması İPF grubunda sağkalım süresini kısaltırken, KDH-OİP grubunda sağkalım üzerine etkisizdi. PAAG’de 2 zondan daha fazla alanda retiküler görünüm bulunması her iki grupta da sağkalım süresini kısaltan faktörlendi. Toraks BT’de progresyon görülmesinin sağkalım üzerine etkisi saptanmadı.

Tablo 27. Radyolojik bulgular ve sağkalım üzerine etkileri

	İPF			KDH		
	OR	%95 Güven Aralığı	p değeri	OR	%95 Güven Aralığı	p değeri
Bal peteği	0,23	0,06-0,73	<b>0,013</b>	0,31	0,09-1,11	NS
Traksiyon bronşiektazisi	1,37	0,66-2,84	NS	1,99	0,32-4,46	NS
Amfizem	0,93	0,46-1,87	NS	0,41	0,11-1,51	NS
Buzlu cam	1,13	0,57-2,24	NS	1,14	0,52-3,80	NS
Progresyon	1,30	0,37-4,53	NS	0,60	0,12-3,01	NS
PAAG *	0,38	1,88-0,77	<b>0,008</b>	0,25	0,08-0,77	<b>0,016</b>

\*2 zondan daha fazla alanda retiküler görünüm olması, PAAG=Posterior anterior akciğer grafisi

Her iki grupta da serum albümin, CRP, ESH ve otoimmün antikor pozitifliği ve BAL sonuçları ile sağkalım arasında bir ilişki saptanmadı. AKG analizinin İPF grubunda sağkalım üzerine etkisi saptanmazken, KDH-OİP’li hastalarda SatO<sub>2</sub> sağkalım süresine etki eden tek arteriyel kan gazı parametresiydi ve 88 ve üzerinde olması sağkalım süresini 5,12 kat artırmaktaydı.

Tablo 28. Laboratuvar bulguları ve sağkalım üzerine etkileri

	İPF			KDH		
	OR	%95 Güven Aralığı	p değeri	OR	%95 Güven Aralığı	p değeri
Hipoalbuminemi	1,73	0,72-4,14	NS	2,45	0,79-7,58	NS
CRP>0,5 mg/dL	0,54	0,20-1,48	NS	0,24	0,05-1,08	NS
Sedimentasyon	1,57	0,60-4,09	NS	0,65	0,24-1,79	NS
LDH>250U/L	0,57	0,22-1,50	NS	0,96	0,27-3,41	NS
Otoimmün antikor	1,57	0,64-3,85	NS	0,48	0,06-3,67	NS
Arteriyel kan gazı						
PaO <sub>2</sub> < 60mmHg	0,58	0,26-1,29	NS	0,30	0,05-1,65	NS
SatO <sub>2</sub> % < 88	1,67	0,68-4,06	NS	5,12	1,31-19,98	<b>0,019</b>
BAL						
Nötrofili (≥%3)	0,63	0,07-5,22	NS	11,00	0,97-124,16	NS
Lenfositoz(>%12)	3,04	0,92-10,05	NS	1,04	0,18-5,91	NS
Eozinofili(>%1)	2,40	0,51-11,21	NS	22,92	0-8,54	NS
Miks tip	0,54	0,26-2,79	NS	0,58	0,11-2,96	NS

CRP=C reaktif protein, LDH=Laktat Dehidrogenaz, BAL=Bronkoalveolar lavaj, PaO<sub>2</sub>=Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı, SatO<sub>2</sub>= Oksijen Saturasyonu

Solunum fonksiyon testi değerlendirmesinde İPF’de FVC, DLco, TLC bazal değerleriyle sağkalım süresi arasında ilişki olduğu görüldü. Buna göre sağkalım süresini; FVC beklenen %50 altında olması 3,08 kat, DLco beklenen %45 altında olması 4,97 kat, TLC beklenen %50 altında olması 4,54 kat kısaltıyordu. KDH-OİP’de sağkalım süresi ile bazal SFT ölçümleri arasında ilişki saptanmadı. Altıncı ve 12. ayda yapılan SFT sonuçları dikkat alındığında ise İPF grubunda 12. ay sonunda FVC’de 200ml ve üzerinde düşüş olması, 6. ay sonunda DLco’da %15 ve üzerinde düşüş olması, 12 ay içinde herhangi bir FVC ölçümünde %10’luk düşüş saptanması sağkalım süresini kısaltan faktörler olarak belirlendi. KDH-OİP’li hastaların takip SFT değerlerinde ise 6. ay sonunda FVC’de %10 ve üzeri düşüş olması ve 12 ay içinde herhangi bir DLco ölçümünde %15 ve üzeri düşüş olmasının sağkalım süresini kısalttığı görüldü. İzlemede ölçülen TLC değerleriyle sağkalım süresi arasında ilişki saptanmadı.



Tablo 29. Solunum fonksiyon testinin sağkalım üzerine etkileri

	İPF-OİP			KDH-OİP		
	OR	%95 Güven Aralığı	p değeri	OR	%95 Güven Aralığı	p değeri
<b>FVC</b>						
Başlangıç (<%50)	3,08	1,04-9,14	<b>0,042</b>	1,00	0-151236,13	NS
6.ayda $\geq$ 200ml düşüş	1,78	0,54-5,38	NS	2,54	0,28-23,08	NS
6. ayda $\geq$ % 10 ve düşüş	1,41	0,47-4,21	NS	4,84	1,05-19,05	<b>0,042</b>
12.ayda $\geq$ 200ml düşüş	9,97	1,15-85,89	<b>0,036</b>	3,86	0,62-24,08	NS
12.ayda $\geq$ % 10 düşüş	12,5	0,11-13289	NS	3,56	0,57-22,19	NS
12 ay içinde düşme	8,22	1,80-37,52	<b>0,007</b>	2,56	0,67-9,72	NS
<b>DLco</b>						
Başlangıç (<%45)	4,97	1,91-12,92	<b>0,001</b>	0,63	0,07-5,27	NS
6.ayda $\geq$ % 15 düşüş	7,53	1,18-48,09	<b>0,033</b>	3,41	0,56-20,63	NS
12.ayda $\geq$ % 15 düşüş	1,93	0,27-13,82	NS	6,56	0,56-76,95	NS
12 ay içinde düşüş	2,01	0,63-6,40	NS	7,31	1,29-41,38	<b>0,025</b>
<b>TLC</b>						
Başlangıç(<%50)	4,54	1,58-13,07	<b>0,005</b>	NT	NT	NT
6.ayda $\geq$ 200ml düşüş	2,51	0,66-9,59	NS	1,09	0,11-10,73	NS
6. ayda $\geq$ %10 düşüş	543	0,0-1,15	NS	1,11	0,12-10,03	NS
12.ayda $\geq$ 200ml düşüş	526	0,0-971	NS	3,03	0,26-34,17	NS
12.ayda $\geq$ % 10 düşüş	526	0,0-9,71	NS	6,56	0,56-76,95	NS
<b>RV/TLC</b>	0,43	0,17-1,07	NS	3,47	0,70-17,26	NS
<b>MEF 25-75(&lt;%50)</b>	2,55	0,84-7,68	NS	5,17	0,57-46,92	NS
<b>FEV1 % başlangıç</b>	1,82	0,93-3,56	NS	1,73	0,54-5,74	NS
<b>CPI</b>						
Başlangıç(>40)	0,41	0,18-0,96	<b>0,04</b>	0,52	0,12-2,22	NS
6.ayda >5 puan artış	0,26	0,05-1,34	NS	0,27	0,06-1,25	NS
12.ayda>5 puan artış	0,62	0,08-4,49	NS	0,68	0,09-0,7	NS
<b>RV</b>	1,11	0,36-3,34	NS	1,21	0,20-7,28	NS

NS= istatistiksel olarak anlamlı değil, FEV<sub>1</sub>=Birinci Saniye Zorlu Ekspiryum Volümü, FVC=Zorlu Vital Kapasite, DLco :=Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi, RV=Rezidüel Volüm, TLC=Total Akciğer Kapasitesi, CPI= Komposit Fizyolojik İndeks, MEF<sub>25-75</sub>=Zorlu vital kapasitenin %25 ile 75'si arasındaki ortalama akım

Her iki grupta da USOT kullanımının sağkalım üzerine etkisi saptanmadı ancak ilk 12 ay içinde USOT verilmiş olan İPF'li hastalarda sağkalım süresi 6,1 kat daha kısaydı. İmmünesüpresif tedavinin İPF'li hastalarda sağkalım süresi üzerine etkisi

yoktu, KDH-OİP’li hastalarda ise immünsüpresif tedavi verilmeyenlerde mortalite riski 3,39 kat daha fazlaydı (Tablo 30).

Tablo 30. Tedavi ve sağkalım üzerine etkileri

	İPF			KDH		
	OR	%95 Güven Aralığı	p değeri	OR	%95 Güven Aralığı	p değeri
İmmünsüpresif Tedavi	0,55	0,28-1,08	NS	3,39	1,07- 10,67	<b>0,037</b>
USOT	0,78	0,41-1,74	NS	0,45	0,14-1,41	NS
USOT verilme zamanı*	6,10	1,75-21,29	<b>0,005</b>	0,85	0,08-8,58	NS
NAC	0,78	0,35-1,71	NS	0,97	0,27-3,46	NS
Klinik yanıt**	1,78	0,77-4,08	NS	1,72	0,51-5,77	NS

\*ilk 12 ay içinde USOT verilmiş olması, \*\* 3. aydaki değerlendirmede solunumsal semptomlarda azalma, USOT= Uzun süreli oksijen tedavisi, NAC=N-asetil sistein

Hastane yatışlarının sağkalıma etkisi incelendiğinde İPF’de AA ve hastalık progresyonuna bağlı yatışların KDH-OİP’de ise pnömoni nedeniyle yatışların sağkalım üzerine olumsuz etki gösterdiği saptandı.

Tablo 31. Hastane yatışlarının sağkalım üzerine etkisi

Yatış nedenleri	İPF-OİP			KDH-OİP		
	OR	%95 GA	p değeri	OR	%95 GA	p değeri
AA	0,27	0,12-0,62	<b>0,002</b>	0,54	0,06-4,29	NS
Pnömoni	1,51	0,76-3,0	NS	0,20	0,04-0,93	<b>0,041</b>
Dispne *	2,18	1,12-4,24	<b>0,021</b>	0,62	0,17-2,23	NS

AA (akut alevlenme) \*Akut alevlenme kriterlerini karşılamayan ancak hastalık progresyonuna bağlı olarak gerçekleşen yatışlarla birlikte akut alevlenme ve pnömoniyeye bağlı olan yatışların toplamını temsil etmektedir.

## 5.TARTIŞMA

Bu çalışma ile İPF veya KDH-İAH tanısı olup radyolojik olarak OİP paterni özelliği gösteren hastaların genel özellikleri, sağkalım süreleri ve sağkalım süresine etki eden faktörler araştırıldı. KDH-OİP'li hastaların sağkalımları İPF-OİP'li hastalara göre daha iyiydi. Erkek cinsiyete sahip olmak ve ilk 1 yıl içinde solunum fonksiyon testlerinde bozulma mortaliteyi öngörmede en önemli faktörler olarak tanımlandı. Her iki grupta da sağkalıma etki eden ortak faktörler olduğu gibi genel olarak sağkalıma etki eden faktörler gruplar arasında değişiklik göstermekteydi.

Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde İPF'li hasta grubunda erkek cinsiyet oranı, sigara içme oranı ve yaş ortalaması KDH'li hastalara göre daha yüksek saptandı (8,79,80,81). Bu bulgular erkek cinsiyet, ileri yaş ve sigara içmenin İPF gelişimi için birer risk faktörü olduğunu destekler niteliktedir ve bu özelliklere sahip OİP'li hastalarda öncelikle İPF tanısı düşünülmelidir. Aksi durumda kadın, 50 yaş altı hastalarda altta yatan KDH araştırılması önerilir (80).

Pek çok çalışmada yaşın İPF'li hastalarda sağkalım süresi üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (19,82,83). KDH-OİP'li hastalarda ise ileri yaş kısa sağkalımla ilişkili bulunmuştur (81,84,85). Çalışmamızdaki bulgular da literatürle uyumlu olup İPF'li hastalarda yaşın sağkalıma etkisi saptanmazken, KDH-OİP'li hastalarda 65 yaş altındakilerde sağkalımın daha iyi olduğu görüldü.

Çalışmamızda sağkalım üzerine etkisi araştırılan bir diğer faktör de cinsiyetti. Cinsiyetin sağkalım üzerindeki etkisi oldukça tartışmalıdır. Pek çok çalışmaya göre İPF'de cinsiyetin sağkalıma etkisi bulunmamaktadır (8,19,82,79). KDH'ndan ise RA-İAH'da (NSİP,OİP) kadın cinsiyetin iyi prognoz göstergesi olduğu kabul edilmektedir, ancak bu OİP'nin daha çok erkek hastalarda görülmesi ve OİP'nin NSİP'a göre daha kötü prognoza sahip olmasıyla ilişkili olabilir. KDH-OİP'de ise cinsiyetin sağkalım üzerinde etkisi olmadığı yönünde araştırmalar olduğu gibi (8,79), erkek cinsiyetin kötü sağkalımla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (81).

Bu tartışmalı durumu açıklığa kavuşturmak için cinsiyetin prognostik etkisinin spesifik olarak incelendiği çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan birinde İPF'de cinsiyet farklılıklarının sağkalım üzerine etkisi incelenmiştir. Erkeklerin efor sırasında kadınlara göre daha hızlı desatüre olduğu gözlenmiş ve (yaş, sigara içme durumu ve

bazal fizyolojik değerler standartize edildikten sonra) sağkalım sürelerinin kadınlara göre daha kötü olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara göre fizyolojik parametrelerde bozulmanın erkeklerde kadınlara göre daha hızlı olduğu yorumu yapılmıştır (86).

Bir diğer çalışmada ise ratlarda bleomisinle fibrozis oluşturulmuş, dişi farelerde fibrozisin daha ağır seyrettiği, overleri alınan dişi farelerde fibrozisde azalma olduğu ve overleri alınan farelere östrojen replasman tedavisi verildiğinde fibrotik sürecin tekrar hızlandığı gösterilmiştir. Ancak östrojenin fibrotik süreçteki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (87).

Cinsiyetin sağkalım üzerindeki etkisi önceki yıllarda farklı hasta gruplarında da incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda son dönem böbrek yetmezliği ve karaciğer sirozu bulunan hastalarda kadın cinsiyette daha iyi sağkalım bildirilmiş ve her iki hastalıkta da hayvan çalışmalarında östrojenin koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (86).

Çalışmamızda erkek cinsiyete sahip olmak her iki hasta grubunda da sağkalımı kısaltan bir faktör olarak tanımlandı. Sonuç olarak cinsiyetin sağkalım üzerindeki etkisinin aydınlatılması için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır. Cinsiyet farklılıklarının prognoza etkisinin daha iyi anlaşılması fibrozisin patogenezi ile ilgili yeni fikirler sunabilir.

Çalışmamızda sigara içmenin sağkalıma etkisi gruplar arasında farklılık göstermekteydi. İPF grubunda sigara içenlerde ve içmeyenlerde sağkalım açısından fark saptanmazken, KDH-OİP grubunda sigara içmenin mortaliteyi artırdığı görüldü (OR=4,46 p=0,004). Antoniou ve ark. çalışmalarında sağkalımın hiç sigara içmeyen İPF'li hastalarda sigara içme alışkanlığı olanlara göre, halen sigara içenlerde de sigarayı bırakmış olanlara göre daha iyi olduğu bulunmuştur. Halen sigara içenlerin YÇBT ve SFT bulgularının sigarayı bırakmış olanlara göre daha iyi saptanması, sigaranın genellikle hastalığın ileri döneminde bırakılmasına bağlanmıştır (18).

Daha önce yapılan çalışmaların çoğunda ise Antoniou ve ark.'larının çalışmasından farklı olarak sigara içmenin İPF ve KDH-OİP'de mortalite üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (79,88,89). Ancak RA-OİP hastalarda sigaranın olumsuz etkisini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Ascherman ve ark. RA'lı hastalarda sigara içmenin endotel hasarını ve inflamasyonunu artırarak pulmoner fibrozis gelişimine katkıda bulunduğu belirtmişlerdir (90). Kenneth ve ark. ise sigara öyküsü

olan RA-İAH'lı hastalarda daha düşük DLco değerleri ve daha yaygın radyolojik değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir (91).

Sonuç olarak sigara tüm KDH'lı olgularda benzer şekilde inflamasyonu artırarak hastalık progresyonuna ve solunum fonksiyon testlerinde bozulmaya neden olabilmektedir. Bu etkiler sonucunda sağkalım süresinde kısalma beklenen bir bulgudur. Ancak KDH'na bağlı İAH ile ilgili literatürde rastlanan çoğu çalışmanın romatologlar tarafından yapılmış olması ve sigara içme durumunun detaylı sorgulanmamış olma olasılığı nedeni ile sigaranın KDH'na bağlı İAH üzerindeki prognostik değeri tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda sigara, KDH-OİP'de mortalite için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmış olup daha fazla hasta sayısı olan çalışmalara ihtiyaç vardır. O zamana dek KDH hastalarında sigara bırakma önerilerine yer verilmesi uygun olacaktır.

Çevresel faktörler İPF gelişiminde suçlanan etkenlerden biridir (1). Çalışmamızda hastalar meslek öyküleri bakımından sorgulandı ve iki grup arasında toksik inhalasyonla ilişkili meslekler açısından fark saptanmadı.

RA, çalışmamızın KDH-OİP grubu içinde en fazla hasta sayısına sahip tanıydı. Hem en sık görülen KDH olması (48) hem de İAH en sık OİP şeklinde görülmesi (52) nedeni ile bu beklenen bir durumdur. Sistemik skleroz, OİP'nin en sık eşlik ettiği ikinci KDH'ıdır (60) ve bizim çalışmamızda da ikinci sıklıkta saptanmıştır. Primer Sjögren Sendromunda olağan intersitisyel pnömoni nadir görülmesine rağmen (92), çalışmamızda 42 KDH hastasının 9'unu Primer Sjögren Sendromu oluşturmaktaydı.

Nefes darlığı ve öksürük literatürdekine benzer şekilde hastaların en sık başvuru şikayetlerini oluşturmaktaydı. Solunumsal semptom sıklığı İPF'li hastalarda KDH-OİP'lilere göre daha fazla ve şikayet süreleri daha uzundu. Bunun nedeninin KDH-OİP'li hastaların büyük çoğunluğunun ilk başvuru birimi olarak Romatoloji polikliniğini tercih etmiş olması ve hastalardan 7'sine solunumsal açıdan asemptomatik dönemde YÇBT taramasıyla İAH tanısı konması olduğu düşünüldü. Ayrıca İPF'li hastaların çoğunluğunu sıklıkla KOAH veya astım tanısıyla takip edilen ve tedaviye yanıt vermemeleri üzerine hastanemize yönlendirilerek İPF tanısını alan hastalar oluşturmaktaydı.

KDH-OİP ve İPF-OİP hastalarda yapılan önceki çalışmalarda da semptom süresi İPF'li hastalarda daha uzun saptanmıştı. Hem Flaherty ve ark. hem de Park ve ark.

çalışmalarında İPF'li hastalarda KDH-OİP'li hastalara göre daha uzun semptom süresi bildirmişlerdir (79,93).

Çalışmamızda her iki grupta da ne şikayet sıklığı ne de şikayet süresinin uzunluğu ile sağkalım süresi arasında ilişkiye rastlanmadı. Yaşlılarda semptomların algılanmasının azalması, dispnenin yaşlılarda normal olarak değerlendirilmesi ve yaşlılarda aktivitelerin azalması gerçek semptom sıklığı ve süresini yansıtmıyor olabilir. Ayrıca OİP paterninin İAH'ın ileri dönemlerinde ortaya çıktığı düşünülürse (51) hastalar asemptomatik olsa bile aslında hastalığın ilerlemiş olması da sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir.

Çoğunluğunu NSİP olgularının oluşturduğu ve %30'u asemptomatik olan 107 PM/DM-İAH hastasının dahil edildiği bir çalışmada asemptomatik olanlarda prognoz daha iyi olduğu bildirilmiştir (69).

İPF'de semptom süresi prognostik etkisi üzerine yapılan çalışmalarda ulaşılan sonuçlar ise şöyledir. Mapel ve ark. semptom süresi 12 aydan uzun olanlarla semptom süresi 12 aydan kısa olan İPF'li hastaların sağkalım sürelerinin benzer olduğunu bildirmişlerdir (89). CFPE'li hastalarda yapılan bir çalışmada ölen ve yaşayanlarda dispne süreleri arasında fark saptanmamıştır (82). Gay ve ark. İPF'li hastalarda yaptıkları çalışmada tedaviye yanıt verenlerin tedaviye yanıt vermeyenlere göre semptom sürelerinin daha kısa olduğunu bildirmişlerdir (34). Manali ve ark. ise İPF'li hastalarda semptom süresinin sağkalıma etkisi olmadığını ancak yüksek MRC skorunun kötü sağkalımla ilişkili olduğunu göstermişlerdir ( $p=0,007$  OR=2,29 ) (94).

Çalışmamızda dispne şiddetinin değerlendirilmesinde kolay uygulanabilir olması, sağkalım ve prognoz çalışmalarında sık kullanılıyor olması nedeniyle mMRC dispne skoru tercih edildi. Daha önce yapılan çalışmalarda dispne şiddetinin, özellikle İPF'de, sağkalım üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Park ve ark. yüksek dispne skorunun hem KDH-OİP'li hem de İPF'li hastalarda mortaliteyi artırdığını bulmuşlardır (79). Nishiyama ve ark. 93 İPF hastasının dahil edildiği bir çalışmada 6DYT sırasında dispne şiddetini mMRC dispne skoru ile ölçmüşler ve skor yükseldikçe sağkalım süresinde kısalma tespit etmişlerdir (MRC= 0-1,2,3 median sağkalım süreleri sırasıyla 66,7 ay, 30,9 ay, 10,2 ay) (83). Kondoh ve ark. mMRC skoru yükseldikçe akut alevlenme riskinde artış bildirmişlerdir (95). Mura ve ark. ise MRC dispne skoru>3 olanlarda mortalitenin artmış olduğunu göstermişlerdir (96).

Çalışmamızda hastaların ilk başvuru sırasındaki mMRC dispne skorları kaydedildi ve mMRC dispne skoru ortalaması İPF'li hastalarda KDH-OİP'li hastalara göre daha yüksek saptandı ( $p=0,001$ ). mMRC 2 ve üzerinde olan İPF'li hastalarda sağkalım daha kötüydü, KDH-OİP'de mMRC dispne skorunun sağkalıma etkisi yoktu.

Çalışmamızda solunumsal semptom sıklığı ve süresi sağkalıma etkisiz olmasına rağmen yüksek dispne skoru kısa sağkalım ile ilişkili bulundu. Bu veriden yola çıkarak dispnenin olup olmadığı sorgulanırken eforla ilişkisinin de sorgulanması gerektiği ve dispne skorunun hastalığın prognozu hakkında bilgi verebileceği sonucuna ulaşılabilir.

Hastaların solunum sistemi muayene bulguları literatürle uyumluydu ve İAH için spesifik fizik muayene bulgusu olan selofan raller İPF'li hastalarda daha sık saptanmasına rağmen iki grup arasında fizik muayene bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Daha önce yapılan bir çalışmada RA-OİP'li hastalarda fizik muayenede bilateral raller bulunmasının hastalık prognozunu olumsuz yönde etkilediği ve raller ile YÇBT'de bal peteği bulgusunun korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (97). Çalışmamızda ise İPF'li hastalarda selofan raller ile sağkalım arasında ilişki saptanmazken, KDH-OİP'li hastalarda üst zonlara uzanan selofan raller bulunmasının sağkalım üzerine olumsuz etki gösterdiği saptandı. Bibaziller raller uzun süre İPF tanı kriterleri arasında minör bulgu olarak yer almıştır (3). Üst zonlara uzanan raller fibrozis yaygınlığını işaret edebilir.

Çomak parmak pek çok kronik akciğer hastalığında ortaya çıkan ve hipoksiye bağlı ortaya çıktığı düşünülen bir bulgudur. Kishaba ve ark. yaş ortalamaları 73 ve %82'si erkek olan amfizemin eşlik ettiği İPF olgularının %45'inde çomak parmak tespit etmişler ve parmak çomaklaşmasının mortalite için güçlü bir prediktör olduğunu saptamışlardır ( $OR=2,26$ ,  $p=0,015$ ) (82).

Çalışmamızda iki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren tek klinik bulgu çomak parmaktı ve daha önce yapılan çalışmalarda (54) olduğu gibi çomak parmak görülme sıklığı İPF grubunda daha fazlaydı. Çalışmamızda İPF'li hastaların %35'inde çomak parmak saptandı ve çomak parmak bulunması İPF grubunda mortalite riskini artıran faktörlerden biri olarak tanımlandı ( $OR=0,44$ ,  $p=0,011$ ). KDH-OİP grubunda ise %14 oranında çomak parmak görülürken sağkalım süresi ile ilişkisi saptanmadı. İPF'de sağkalımı öngörmeye yararlı bir fizik muayene bulgusu olabilir.

Fizik muayene bulgusu olarak kaydedilen bir diğer bulgu olan periferik siyanoza iki hasta grubunda da benzer oranlarda rastlandı. İPF'li hastalarda sağkalım üzerine etkisi saptanmazken, KDH-OİP'li hastalarda sağkalım için kötü prognostik bir belirteçti.

Vücut kitle indeksi (VKİ) pek çok sistemik hastalıkta prognostik belirteç olarak tanımlanan fizik muayene bulgusudur. Artmış sistemik inflamasyonla beraber katabolik süreçte artış, kilo kaybına neden olmakta böylece düşük VKİ'nin yüksek sistemik inflamasyonu ve hastalık aktivitesini gösterdiği düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan İPF sağkalım çalışmalarında da sıkça adı geçmektedir. Kim ve ark. İPF'de sağkalımı etkileyen klinik özellikleri inceleyen çalışmalarında VKİ 18,5 kg/m<sup>2</sup> altında olanlarda mortalitede 12 kat artış olduğunu göstermişlerdir (98).

Çalışmamızda her iki gruptaki VKİ değerleri benzer olup, VKİ 18,5 altında olanlarda mortalite ile bir ilişki saptanmadı. VKİ 18,5 altında olan yalnızca 4 hasta (2 İPF, 2 KDH) bulunması nedeni ile kesin yorum yapmak zordur. VKİ 25 altındakiler ile analiz yapıldığında ise İPF grubunda VKİ<25 olmasının sağkalım süresini 2,21 kat azalttığı, KDH-OİP grubunda ise sağkalım süresi üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür. VKİ ve RA'da mortalite üzerine yapılan bir çalışmada (yaş ve cinsiyet etkisi dışlandıktan sonra) 1 yıllık mortalite oranı VKİ<20 olanlarda %6,8, VKİ 20-25 arasındakilerde %2,1, VKİ 25-30 arasındakilerde %2,1 ve VKİ 30 ve üzerinde olanlarda 1,7 olarak bulunmuş ve düşük VKİ'nin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada VKİ<20 olanlarda daha yüksek ESR değerleri bildirilmesi VKİ'deki düşüşün inflamasyonla ilişkili olduğunu düşündürmektedir (99). Sistemik inflamasyonun daha belirgin olduğu KDH için beklenen bir bulgu olsa da çalışmamızda İPF için de VKİ düşüklüğünün bir risk olabileceğine işaret eden bulgu söz konusudur. İPF grubunda VKİ<25 olanlara hipoalbumineminin eşlik etme oranı VKİ>25 olanlara göre daha yüksekti (p=0,017). KDH-OİP grubunda VKİ ve albümin değerleri arasında ilişki gösterilemedi.

Albumin negatif akut faz reaktanı olarak bilinmektedir. Alhamed ve ark. düşük serum albümin konsantrasyonunu hem KDH-OİP de hem de İPF'de sağkalım süresini azaltan faktörler arasında tanımlamışlardır (OR 2,16; 95% CI 1.6-2.7; p = 0,008) (80). Çalışmamızda serum albümin konsantrasyonunun her iki hasta grubunda da sağkalım süresi üzerine etkisi saptanmadı.



İPF ve KDH'de CRP, sedimentasyon ve LDH'da artış görülebileceği bildirilmiştir (1,2). Çalışmamızda her iki grupta da hastaların çoğunda tanı anında CRP'nin normalin üstünde olduğu görülmüş olup iki grup arasında CRP yüksekliği açısından fark saptanmadı. LDH yüksekliği de her iki gruptaki hastalarda benzer oranda mevcuttu. Ortalama ESH her iki grupta da normal popülasyona göre yüksekti ancak KDH grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (39mm/s'e karşı 45mm/s). Sonuç olarak İPF'de de ESH'de ılımlı bir artış görülebilir, yine de OİP'li hastalarda yüksek ESH değerleri altta yatan olası bir KDH'ını akla getirmelidir.

CRP, ESH, LDH değerlerinin prognostik değeri olabileceği düşünülmektedir. Sistemik sklerozlu hasta grubunda yapılan bir çalışmada yüksek CRP değerleri kısa sağkalım ve İAH'ında progresyon ile ilişkili bulunmuştur (yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, VKİ standardize edildikten sonra) (100). İPF'li hastalarda yapılan çalışmalardan birinde serum LDH seviyelerinin akut alevlenme geçirenlerde stabil olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (101). Bir diğer çalışmada ise LDH yüksekliği olanların solunum fonksiyon testi parametrelerinin daha kötü olduğu saptanmıştır (102). RA-İAH'lı hastalarda yapılan bir çalışmada yüksek sedimentasyon düzeyleri olanlarda mortalite riskinde artış olduğu bildirilmiştir (103). Marie ve ark. çalışmasına göre DM/PM-İAH'lı hastalarda CRP ve ESH'ın hastalık progresyonuna etkisi bulunmamıştır (69). Çalışmamızda ise tanı anında ölçülen CRP, ESR yada LDH değerlerinden hiçbirisinin mortaliteyi öngörmede katkısı olmadığı görüldü.

KDH-İAH'lı hastalarda otoimmün antikor pozitifliğinin prognostik değeri tam olarak aydınlatılmış değildir. Birbirinden farklı sonuçlar elde edilen çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada YÇBT'de bal peteği bulgusu olan RA'lı hastalarda RF pozitifliğinin daha az görüldüğü bulunmuştur (54). Başka bir çalışmada ise RF ve ANA pozitifliğinin RA-İAH'da mortaliteye etkisinin olmadığı gösterilmiştir (103).

Scc-İAH'lı olgulardan oluşan bir çalışmada ise otoimmün antikor pozitifliği yıllık FVC kaybı ile ilişkisiz bulunmuştur (104). DM/PM-İAH'lı hastalarda yapılan bir çalışmada ise progresyon olanlarda otoantikor pozitiflik oranı stabil olanlara göre daha düşük saptanmıştır (69). Çalışmamızda otoimmün antikor pozitifliği beklenildiği gibi KDH-OİP grubunda daha fazlaydı ancak otoimmün antikor pozitifliğinin KDH-OİP'li hastalarda sağkalım üzerine etkisi saptanmadı. Otoantikorları negatif olan yalnızca 5 olgu olması bu bulgu üzerinde etkili olmuş olabilir.

İPF'li hastalarda %30 oranında ANA veya RF pozitifliği görülebildiği bilinmemektedir (54), ancak bunun sağkalım üzerine etkisi inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. Song ve ark. çalışmasında 61 İPF hastasının 19'unda ANA ve 8'inde RF pozitifliği saptanmıştır. Otoimmün antikor pozitif ve otoimmün antikor negatif İPF'li hastaların histopatolojik özelliklerinin KDH-OİP'li hastaların histopatolojik özellikleri ile benzer olmasına rağmen otoimmün antikor pozitifliğinin sağkalım üzerine etkisi bulunmamıştır (8). Çalışmamızda İPF'li hastalarda otoimmün antikor pozitiflik oranı %42,5 olarak bulundu ve sağkalım üzerine etkisinin olmadığı görüldü. Otoimmün özellikli intersitisyel akciğer hastalıklarını ayrı bir grup olarak değerlendirme önerileri eşliğinde bu konu yeni çalışmalarda ele alınmalıdır.

Her iki gruptaki hastalar eşlik eden hastalıkları açısından benzer özellikler göstermekteydi. En sık eşlik eden hastalıklar İPF ve KDH-OİP'de sırasıyla kardiyovasküler hastalıklar (%45,3-%45,2), hipertansiyon (HT) (%32,8-%39,5), Tip 2 diabetes mellitus (%29,7-%16,7), koroner arter hastalığı (KAH) (%20,3-%18,6) ve gastroözefagial reflü (GÖR) hastalığıydı (%18,8-%19). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber Tip 2 diabetes mellitus (DM) ve akciğer kanseri İPF'de KDH-OİP'ye göre daha yüksek oranda saptandı.

Hem İPF'li hastalarda hem de KDH'nda artmış KAH prevalansı bildirilmiştir. KAH, inflamatuvar bir hastalık olması nedeni ile genel olarak kollajen doku hastalıklarında KAH prevalansı yüksektir. Ortalama 15 yıllık izlem sonrasında RA tanılı hastalarda kontrol grubuna göre daha sık KAH, miyokard infarktüsü (MI) ve ani ölüm bildirilmiştir. Bu hasta grubunda özellikle belirgin anjinal semptom olmadan MI ve ani ölüm görülmesi nedeni ile hastaların rutin olarak KAH açısından incelenmesi önerilmektedir (105). Benzer özellikler gösteren İPF ve KOAH'lı hasta gruplarını karşılaştıran bir çalışmada ise KAH prevalansı İPF'de %65,8 saptanırken KOAH'da %46,1 saptanmıştır (p=0,028). Aynı çalışmada KAH eşlik eden İPF'li hastalarda prognozun daha kötü olduğu belirtilmiştir (106).

İPF'de eşlik eden hastalıkların sağkalım üzerine etkisi henüz iyi tanımlanmamıştır ve az sayıda çalışma mevcuttur. Daha önce yapılan çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde en sık eşlik eden hastalıklar, HT, KAH, DM, GÖR, depresyon ve osteoporoz olarak bildirilmiş (107,108). Amerika'da yapılan büyük bir kohort çalışmasında hastaların %25'ine DM, %25'ine KAH eşlik ettiği görülmüştür

(109). Kontrol grubu ile yapılan çalışmalarda DM ve KAH'ın kontrol grubuna göre İPF'de çok daha yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (108,110). Son yıllarda yapılan ve 121 İPF hastasının dahil edildiği bir çalışmada kardivasküler hastalıklar (%27), HT (%18), KAH (%18), PHT (%21), DM (%17), GÖR(%8), depresyon (%21) ve osteoporoz (%18) en sık eşlik eden hastalıklar olarak tanımlanmıştır. Bu hastalıklardan sadece DM'nin sağkalım süresi üzerine olumsuz etkisi bulunmuştur (OR=2,5 %95 GA (1,04-5,9) p=0,041) (107).

Çalışmamızda eşlik eden hastalıkların sağkalım süresi üzerine olan etkisi araştırıldığında ise İPF grubunda akciğer kanserinin (OR=0,26 %95 GA=0,09-0,71 p=0,009), KDH-OİP grubunda ise KAH ve DM'nin sağkalım süresini kısalttığı belirlendi (sırasıyla OR=0,22 %95 GA=0,07-0,7 p=0,011, OR=0,21 %95 GA=0,06-0,69 p=0,01). Akciğer kanseri eşlik eden İPF'li hastalarda median sağkalım süresi daha kısaydı (12 aya karşı 40,89ay, p=0,004).

Çalışmamızda hastalar tanı anında osteoporoz ve depresyon açısından özellikle sorgulanmadığından bu hastalıklara yönelik veriler yer almamıştır. Hem İPF'de hem de KDH-OİP'de kardiyovasküler hastalıklar ve DM literatürlere benzer şekilde en sık eşlik eden hastalıkları oluşturmaktaydı. Ancak beklenilenin aksine İPF'de sağkalım üzerine etkileri saptanmadı. KDH-OİP'de ise hem DM hem de KAH birbirlerinden bağımsız olarak sağkalım süresi üzerine olumsuz etki göstermekteydi. Daha önce yapılan bir çalışmada bleomisinle indüklenen fibrozisli farelerde hipergliseminin fibrozis şiddetini artırdığı gösterilmiştir (111). KDH-OİP'de yüksek doz steroid uygulamasının daha yaygın olması ve bunun sonucunda kontrolsüz diyabet ve hipergliseminin ortaya çıkması DM eşlik eden KDH-OİP'li hastalarda intersitisyel akciğer hastalığının ilerlemesine neden olarak sağkalım süresinin kılmasına katkıda bulunmuş olabilir. Ancak hastaların aldığı antidiyabetik tedaviler ve kan şekeri takiplerine ilişkin ayrıntılı veriler bulunmadığından kan şekeri regülasyonunun sağkalım üzerine etkisine ilişkin sağlıklı yorum yapılamamaktadır. Bu nedenle daha çok hasta sayısının olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

İdyopatik OİP olgularıyla yapılan bir çalışmada bal peteği olanlarda eşlik eden hastalığın sağkalıma etkisi saptanmazken, bal peteği olmayıp izlem sırasında ölenlerde eşlik eden hastalık sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (112).

Literatürde KDH-OİP’li hastalarda eşlik eden hastalıklar ve sağkalıma etkileri ile ilgili çalışmaya rastlanmadı. Ancak RA’lı hastalarda yapılan bir çalışmada eşlik eden hastalık varlığı artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (85).

Pek çok çalışmaya göre İPF akciğer kanseri gelişimi için bir risk faktörüdür. Erkek cinsiyet, 60 yaş üzerinde olmak ve sigara içmek İPF’de akciğer kanseri gelişimini artıran faktörler olarak tanımlanmıştır. En sık skuamöz hücreli tip akciğer karsinomu görülür (113). Japonya’da yapılan bir çalışmada hastaların %20’sinde akciğer kanseri geliştiği gösterilmiş ve bu riskin özellikle hastalık süresine paralel olarak arttığı bildirilmiştir (114). Akciğer kanseri eşlik etmesinin İPF’de sağkalıma etkisini değerlendiren büyük çalışmalar bulunmamaktadır. Hyldgaard ve ark.’nın yaptığı çalışmada sağkalım üzerine etkisi bulunmamıştır ancak pek çok çalışmada İPF’deki ölüm nedenlerinden biri (%9-17) olarak tanımlanmıştır (107).

Aubry ve ark. İPF, akciğer kanseri ve İPF ile birlikte akciğer kanseri tanımlarını içeren 3 hasta grubu ile çalışmış ve gruplar arasında sağkalım açısından fark olmadığını bildirmişlerdir (115). Çalışmamızda 6 (%9,4) hastada akciğer kanseri eşlik etmekteydi, bu oranın önceki çalışmalara göre daha düşük olması sigara içiciliğinin benzer çalışmalara göre çalışma grubumuzda daha az olması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda akciğer kanseri mortalite nedeni olarak gösterilmemesine rağmen kanser eşlik eden İPF’li hastalarda belirgin olarak sağkalım süresinin daha kısa olduğu saptandı. Sonuç olarak İPF’ye akciğer kanseri sıklıkla eşlik etmektedir. Kötü prognoza sahip olan bir hastalık olarak İPF’ye malignitenin eşlik etmesinin sağkalıma etkisini ortaya koyabilmek için daha fazla vaka içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

GÖR’nün normal popülasyona göre İPF’de daha sık görüldüğü bilinmektedir. Raghu ve ark. İPF’li hastaların %87’sinde semptomatik olmayan artmış mide asiditesini göstermişler ve İPF’nin şiddeti ile reflü şiddeti arasında ilişki saptamamışlar (21). Çalışmamızda İPF’li hastaların %18,8’inde GÖR tanısı vardı ve GÖR sağkalıma etkisizdi. Raghu ve ark.’nın çalışmasına göre daha düşük oranda GÖR saptanmasının nedeni Göğüs Hastalıkları doktorlarınca GÖR semptomlarının rutin olarak sorgulanmamış olma olasılığı ve yalnızca daha önceden GÖR tanısı alan hastaların kaydedilmesiyle ilişkili olabilir. Her iki hasta grubunda da daha önceden GÖR tanısı alan hastaların kaydedilmesi ve bu hastaların başvuru sırasında proton pompa inhibitörü kullanıyor olmaları GÖR’nün sağkalım üzerine olan etkisini maskeleyiş

olabilir. Hyldgaard ve ark.'nın yaptığı çalışmada semptomatik GÖR'ün sağkalıma etkili olmadığı ve tedavi alıp almamanın bu durumu değiştirmedeği bildirilmiştir (107).

Hem İPF'de hem de KDH-OİP'de tipik olarak solunum fonksiyonlarında restriktif tipte bozukluk görülmektedir. Ancak İAH'ını göstermede en duyarlı SFT parametresinin DLco olduğu bilinmektedir (1,2). Bu çalışmadaki hastalarda da en sık restriktif tipte bozukluk saptanmış olup difüzyon kapasitesinde azalma her iki hasta grubunda da en sık görülen solunum fonksiyon bozukluğuydu. Bu bulgular difüzyon kapasitesinin akciğer volümlerinden çok daha önce bozulduğunu düşündürmektedir.

Solunum fonksiyon testlerinin İAH tanısını koymadaki öneminden başka (3) mortaliteyi öngörmeye güçlü bir prediktör olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur (115-121). Total akciğer kapasitesi ve vital kapasitede %10 veya daha fazla artış, DLco'da %15 ve daha fazla artış İPF'de tedaviye iyi yanıt kriterleri içinde yer almaktadır (1).

Song ve ark. bazal SFT değerlerinin KDH-OİP'li hastalarda sağkalım üzerine etkisini saptamazken, İPF-OİP'li hastalarda düşük değerlere sahip olmanın mortaliteyi artırdığını saptamışlardır (8). Erbes ve ark. TLC (%beklenen)  $\geq$  %78 ve FVC (%beklenen)  $\geq$  %83 olan İPF'li hastalarda sağkalımın daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (120).

İdyopatik NSİP ve OİP'li hastalarda sağkalımı değerlendirmek için yapılan bir çalışmada ölümler erken (2 yıl içinde) ve geç (2 yıldan sonra) olmak üzere ikiye ayrılmış ve erken ölenlerle geç ölenlerin bazal SFT değerleri karşılaştırılmıştır. Erken ölen grupta FEV<sub>1</sub> (%beklenen), FVC (%beklenen) ve DLco (% beklenen)'in daha düşük olduğu görülmüştür (p<0,05). Yine aynı çalışmada bazal DLco (% beklenen) değeri 35'den daha düşük olanlarda sağkalım süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır. Altıncı ay SFT değişimlerinin sağkalım üzerine etkisi saptanmazken 12.ay SFT ölçümünde difüzyon kapasitesinde %15'den fazla düşüş olmasının sağkalım süresini kısalttığı saptanmıştır (117).

Flaherty ve ark. idyopatik intersitisyel pnömonili hastalarda FVC (%beklenen) değerinde %10'luk düşmenin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (115). Agusti ve ark. başlangıç SFT bulguları benzer olan 9 İPF ve 11 KDH-OİP tanı hastayı 2 yıl izlemişler ve 2 yıl sonunda İPF'li hastalarda FEV<sub>1</sub> (% beklenen) ve FVC (%beklenen) değerlerinde daha fazla düşme olduğunu kaydetmişlerdir (122). Kondoh

ve ark. İPF'li hastalarda 6.ay FVC'de %10'dan daha fazla düşüş olmasının 3 yıl içinde akut alevlenme gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (OR=2,79 p<0,001).

Zappala ve ark. 6. ay SFT parametrelerinden FVC'deki düşüşlerin mortaliteyi artırdığını göstermişlerdir. Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak FVC'de %5-10'luk düşüşün mortaliteye etkisini incelemiş ve  $\geq$ %10'luk düşüş ile %5-10 arasında düşüş olmasının sağkalım üzerine benzer etki gösterdiğini saptamışlardır (OR=2,80'e karşı OR=2,31) (121).

Dawson ve ark. OİP'li 29 RA hastasını 2 yıl boyunca izlemiş hastalık progresyonunda etkili prognostik faktörleri belirlemeyi amaçlamışlardır. Çalışmalarında bazal SFT değerlerinden yalnızca DLco (%beklenen) kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. DLco (%beklenen) < %54 olan hastalarda daha hızlı progresyon izlenmiştir (97).

Sklerodermalı hastalarda FVC (%beklenen) <%70 olması kötü prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (84). Park ve ark. KDH-OİP ve İPF-OİP'li hastalarda prognozu değerlendirdikleri çalışmada İPF'li hastalarda düşük FVC ve DLco değerlerinin, KDH-OİP'li hastalarda ise düşük FVC değerinin sağkalım süresini kısalttığını saptamışlardır (79).

Çalışmamızda tanı anındaki SFT'de İPF-OİP'li hastalarda DLco (% beklenen), TLC (% beklenen), RV (% beklenen) değerleri KDH-OİP grubuna göre daha düşük bulundu. Bunun nedeni KDH-OİP'li hastalarda İAH tanısının bazı hastalarda KDH hastalığı ile ilgili yapılan takipler sırasında subklinik dönemde konması ve bunun aksine İPF'li hastalarda ise semptomlar belirginleştikten sonra İPF tanısının konması olabilir. Solunum fonksiyon testlerinin sağkalıma etkisini değerlendirmek için cox regresyon analizi yapıldı. Bulgular Song ve ark.'nın çalışmasındakilerle benzerdi. Bazal ölçümlerde İPF'li hastalarda FVC (% beklenen)'nin <50 olması mortaliteyi 3,08 kat, TLC (%beklenen)'nin <50 olması mortaliteyi 4,54 kat, DLco (% beklenen)'nin <45 olması mortaliteyi 4,97 kat artırmaktaydı. KDH-OİP'li hastalarda ise bazal ölçümlerin sağkalım üzerine etkisi saptanmadı. Takipte ölçülen SFT değerlerinden sadece FVC(ml)'de İPF ve KDH-OİP arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup 2.ölçümde FVC değerinde 200ml ve üzeri düşüş olan daha fazla İPF hastası vardı. Yine İPF'li hastalarda 2.ölçümde TLC(ml)'de 200ml ve üzeri düşüş görülme oranı

KDH-OİP’li hastalara göre daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Daha fazla sayıda hasta değerleri ile ölçüm yapılabilseydi İPF’li hastaların takipte SFT değerlerindeki düşme KDH-OİP’li hastalara göre daha belirgin olabilirdi.

Altıncı ve 12. ayda yapılan SFT sonuçlarının sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde de SFT değişikliklerinin özellikle İPF grubunda sağkalım süresini öngörmeye belirleyici olduğu görüldü. İPF grubunda 12. ay sonunda FVC’de 200ml ve üzerinde düşüş olması mortaliteyi 9,97 kat, 6. ay sonunda DLco’da %15 ve üzerinde düşüş olması mortaliteyi 7,53 kat, 12 ay içinde herhangi bir FVC ölçümünde %10’luk düşüş saptanması mortaliteyi 8,22 kat artırmaktaydı. KDH-OİP’li hastaların takip SFT değerlerinde ise 6. ay sonunda FVC’de %10 ve üzeri düşüş olmasının mortaliteyi 4,84 kat ve 12 ay içinde herhangi bir DLco ölçümünde %15 ve üzeri düşüş olmasının mortaliteyi 7,31 kat artırdığı görüldü. İzlemde ölçülen TLC değerleriyle sağkalım süresi arasında ilişki saptanmadı.

Kompozit Fizyolojik İndeks (CPI), FVC, FEV<sub>1</sub> ve DLco’nun birlikte değerlendirildiği bir hesaplamadır. CPI’nın YÇBT’deki hastalık derecesini ve amfizem birlikteliğini gösterdiği ayrıca önemli bir prognostik faktör olduğu düşünülmektedir. Bu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (118). IFIGENIA çalışmasında bazal CPI<50 olanlarda NAC tedavisine yanıtın daha iyi olduğu bildirilmiştir (119). Mura ve ark. tarafından CPI değerinin 41’in üzerinde olması 3 yıllık mortaliteyi öngörmek için en duyarlı ölçümlerden biri olarak gösterilmiştir (96).

Schmidt ve ark. kombine pulmoner fibrozis ve amfizemli hastaların dahil edildiği çalışmada 12. aydaki SFT ölçümünde FVC, DLco ve CPI değişimlerinin sağkalım süresini öngörmeye benzer derecede yardımcı olacağını belirtmişlerdir. Buna göre FVC (% beklenen)’de %10’luk düşüş (OR=2,4), DLco (% beklenen)’de %15’lik düşüş (OR=2,3) ve CPI’da 5 puanlık artış (OR=2,1) sağkalım süresini kısaltmaktadır (p<0,05) (116).

Çalışmamızda İPF’li hastalarda bazal CPI değerleri KDH-OİP’li hastalara göre daha yüksek olup İPF’de CPI>40 olması kötü sağkalım ile ilişkili bulundu. KDH-OİP grubunda ise bazal CPI değeriyle sağkalım arasında ilişki yoktu. Takipte CPI değişimlerinin her iki grupta da sağkalım üzerine etkisi saptanmadı.

Genel olarak FVC, DLco değerleri ile izlemdeki kayıp düzeyi sağkalım öngörüsü için önerilen parametrelerdir.

İPF'li hastaların akciğer grafilerinde daha yaygın retiküler görünüm mevcuttu, BT bulgularından bal peteği, İPF'li hastalarda daha sıkken, buzlu cam ise KDH-OİP'li hastalarda daha sıklı. Bu bulgular tanı anındaki radyolojik tutulumun İPF'li hastalarda daha ağır olduğunu düşündürmekteydi. Bal peteğinin sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde İPF'li hastalarda mortaliteyi artırırken KDH-OİP'li hastalarda mortalite üzerine etkisi saptanmadı.

İPF'li hastalarda YÇBT bulgularının prognoza etkisini inceleyen pek çok çalışmada retiküler dansiteler ve bal peteği yaygınlığı fibrozis skoru oluşturularak hesaplanmış ve yüksek fibrozis skorlarının mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (88, 123). Ando ve ark.'nın yaptığı çalışmada 5 yıllık sağkalımın YÇBT'de bal peteği olanlarda bal peği olmayanlara göre daha kısa olduğu bildirilmiştir (%50,8 vs %76,3,  $p<0.01$ ) (112). Kim ve ark. BT'de 36 aydan daha kısa süre içinde progresyon olmasının mortalitede artış ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (OR=13,564) (98).

Sigara içmemiş İPF'li hastalarda YÇBT bulguları ve SFT parametreleri arasındaki korelasyonun araştırıldığı çalışmada, YÇBT değerleri ile en anlamlı ilişki FEF<sub>25-75</sub>/FVC arasında bulunmuş ve ikisi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (124). Bu bulgu radyolojik bulguları yaygın olan hastalarda restriksiyonun daha ön planda bozulduğunu göstermektedir.

Dawson ve ark. RA-OİP'li hastalarda YÇBT'de yaygın tutulum olanlarda prognozun daha kötü olduğunu belirtmişlerdir (97).

Khanna ve ark. İAH gelişen sklerodermalı hastaların dahil edildiği çalışmada YÇBT'de fibrozis bulunanlarda 12 ay sonunda FVC'de daha fazla düşme saptamışlardır, bu düşüş ile hastalık süresi arasında bir ilişki saptanmamıştır (104).

Mapel ve ark. İPF'li hastaların akciğer grafilerindeki anormalliklerin yoğunluğuna göre radyolojik bir sınıflama yapmışlardır. Buna göre 1/2'den daha az tutulum olması 'hafif', 1/2-2/3 arası tutulum olması 'orta', 2/3'ten daha fazla tutulum olması 'ağır' olarak tanımlanmıştır ve ağır radyolojik bulguların sağkalım süresini kısalttığı bildirilmiştir (OR=3,1  $p=0,001$ ) (89). Çalışmamızda BT'de böyle bir fibrozis skorlaması yapılmadı ancak hastaların akciğer grafileri 6 zona ayrılacak şekilde değerlendirildi ve 2 zondan daha fazla alanda retiküler dansite artışı izlenmesi her iki grupta da mortaliteyi artırıcı faktör olarak saptandı. Akciğer grafisi erken hastalığı göstermede duyarlı olmasa da fibrozisin yaygınlığı hakkında bilgi verebilir.



Son yıllarda yapılan çalışmalarda YÇBT’de bazallerde bilateral fibrotik değişiklikler ve apekslerde amfizemin eşlik ettiği ‘kombine pulmoner fibrozis ve amfizem (CFPE)’ olarak adlandırılan yeni bir İPF alt tipi tanımlanmıştır. Mejia ve ark’nın yaptığı çalışmada İPF’li hastaların %28’ine (110 hastanın 31’i) amfizemin eşlik ettiği görülmüş ve bu grupta amfizem eşlik etmeyenlere göre erkek cinsiyet ve sigara içme oranının daha yüksek, sağkalım süresinin ise daha kısa olduğu ve sPAB değerlerinin ortalamasının daha yüksek olduğu saptanmıştır (33). Çalışmamızda Mejia ve ark’nın çalışmasına benzer şekilde İPF’de amfizem prevalansı %25 olarak bulundu ve amfizemin sigara içme ve erkek cinsiyet ile ilişkili olduğu görüldü. Ancak amfizemin sPAB ve sağkalım üzerine etkisi saptanmadı.

CFPE’nin KDH ilişkili İAH sonucunda da ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. CFPE- KDH tanılı 34 hastanın dahil edildiği çalışmada amfizem eşlik eden olgularda CFPE-İPF’li hastalara benzer şekilde erkek cinsiyet ve sigara içme oranı CFPE gelişimi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. CFPE’nin özellikle RA ve SSc ilişkili İAH’da geliştiği ve yüksek sPAB, düşük DLco ilişkili olduğu gösterilmiştir (125). Çalışmamızda KDH-OİP’li hastalardan yalnızca 6’sında (%14) YÇBT’de amfizem saptanmıştı, bu oran İPF’ye göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Amfizem eşlik eden hastalarda amfizem olmayanlara göre erkek cinsiyet, sigara içme oranı ve yaş ortalamaları yüksekti. Ancak sayı az olması nedeni ile istatistiksel analiz yapılamadı.

Hem KDH-OİP’li hem de İPF-OİP’li hastaların takibinde rutin olarak BT çekimi önerilmemektedir (31). Çalışmamızda izlem sırasında ikinci kez Toraks BT veya YÇBT çekilen hastaların hiçbirinde lezyonlarda regresyon izlenmedi. Bu sonucun BT’nin rutin izlemde kullanılmaması, daha çok klinik kötüleşme olduğunda çekilmesiyle ilişkili olabileceği düşünüldü. İkinci BT bulguları stabil olanlarla, progrese olanlar arasında sağkalım açısından fark bulunmamış olmasıyla BT’nin takipte rutin olarak kullanılmasının klinik açıdan yarar sağlamadığı için kullanılmaması gerektiği görüşü bir kez daha pekiştirilmiş oldu.

Daha önce yapılan çalışmalarda İPF’li hastalarda 6. ayda BT bulgularından buzlu cam alanları ve retiküler anormalliklerin bal peteğine ilerlediği bildirilmişti (41,42). Çalışmamızda da benzer şekilde tanı anında bal peteği olmayan 4 İPF’li ve 7 KDH-OİP’li hastada izlem sırasında çekilen BT’de bal peteği geliştiği görüldü. Sonuç

olarak pek çok çalışmada bal peteği, özellikle İPF-OİP’li hastalarda sağkalım süresini kısaltan bir faktör olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle İPF’li hastaların bal peteği gelişmeden önceki olası OİP döneminde tanınması mortaliteyi azaltabilir.

OİP olgularında akut alevlenme (AA) görülebilmektedir ve mortalitesi yüksek bir durumdur (44,45). Kondoh ve ark. İPF’li hastalarda akut alevlenme gelişiminin hastalık süresi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Akut alevlenme riski 1, 2 ve 3 yıl için sırasıyla %8, %12 ve %23 olarak bulunmuştur (95).

Son yıllarda KDH-OİP’li hastalarda da akut alevlenmenin sık görüldüğü ve mortalitenin İPF’dekine benzer şekilde yüksek olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (126). Akut alevlenme özellikle RA’lı hasta grubunda ve ileri yaşta daha fazla görülmektedir (127). Hozumi ve ark. ortalama 8,5 yıllık izlemde 14 RA-OİP’li hastasının 6’sında AA geliştiğini, AA’ye bağlı mortalitenin %64 olduğunu bildirmişlerdir (56).

Çalışmamızda İPF’li hastalarda KDH-OİP’li hastalara göre daha sık olarak AA saptandı. İzlem boyunca 17 İPF hastası ve 1 KDH-OİP hastasında AA gelişti ( $p=0,0001$ ). Literatürde AA mortalitesi %69-96 arasında bildirilmiştir (44). Çalışmamızda İPF’de AA’ye bağlı mortalite %56 olarak hesaplandı. İPF’de ölüm nedenlerinden %23’ünü oluşturmaktaydı ancak ölüm nedeni olarak AA’yi yalnızca hastanemizde ölen hastalarda bildiğimiz ve bir başka merkezde ölen hastaların ölüm nedenleri ‘solunum yetmezliği’ olarak kaydedildiği için bu oran gerçek AA sıklığını yansıtmıyor olabilir.

Çalışmamızda hem akut alevlenme, hem pnömoni hem de dispneye bağlı hastane yatışlarının tamamı İPF-OİP grubunda daha fazlaydı. Akut alevlenme ve hastalık progresyonuna bağlı dispne nedeni ile hastanede yatmış olmak İPF-OİP’li hastalarda mortalite riskini artırırken, KDH-OİP’de sağkalım üzerine etkisi yoktu. Pnömoniye bağlı yatışların ise KDH-OİP grubunda mortaliteyi artırdığı görüldü.

KDH-OİP ve İPF-OİP’de sağkalım ve prognozu karşılaştıran diğer çalışmalara (8,79) benzer şekilde, ortalama izlem süreleri beklenildiği gibi KDH-OİP grubunda daha fazlaydı.

Literatürle uyumlu olarak KDH-OİP’li hastaların çoğuna OİP tanısı KDH tanısıyla eş zamanlı veya KDH-OİP tanısı KDH tanısından sonra konan KDH’li hastalar OİP tanısı konduğunda ortalama 6,8 yıldır KDH tanısıyla takiplidiler. Kim

ve ark.'nın çalışmasında YÇBT'de OİP paterni izlenen RA'lı hastaların ortalama hastalık süresi 7 yıl, NSİP paterni izlenenleri ise ortalama hastalık süresi 2 yıl olarak saptanmıştır. Bu bulgu, NSİP'in erken İAH bulgusu olduğunu OİP'nin ise ilerlemiş İAH bulgusu olduğunu düşündürmektedir (53).

KDH-OİP tanılı hastaların %74'ü (42 hastanın 31'i) ilk olarak Romatoloji polikliniğine başvurmuşlar ve daha sonra Göğüs hastalıkları polikliniğine yönlendirilmişlerdi. Bu nedenle KDH-İAH'lı hastaların önemli bir kısmında tanı koymada primer rol Romatoloji hekimlerine düşebilmektedir.

Park ve ark., İPF, KDH-OİP ve KDH-NSİP'li hastalarda gerçekleştirdikleri çalışmada, grupların genel özelliklerini ve sağkalıma etki eden faktörlerin saptanmasını amaçlamışlardır. OİP'li hastalar kendi arasında değerlendirildiğinde İPF tanısına sahip olmak, mortalite riskini artıran en önemli faktör olarak tanımlanmıştır (OR=3,1 p= 0,002). Yine aynı çalışmada KDH'li hastalarda histolojik alt tipin mortalite ile ilişkisiz olduğu belirtilmiştir (79).

Navatram ve ark. 2209 İPF ve 324 KDH-OİP'li hastayı içeren çalışmalarında KDH tanısının yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak sağkalımı artırdığını saptamışlardır. KDH tanısına sahip olan hastaların RA, Skleroderma ve diğerleri olmak üzere 3 gruba ayrılarak yapılan Kaplan-Meier sağkalım analizinde median sağkalım süreleri sırasıyla 6,6 yıl, 8,8 yıl ve 5,6 yıl olarak hesaplanmıştır. En düşük median sağkalım süresinin ise 3,1 yıl ile İPF'li hastalara ait olduğu görülmüştür (p=0,02) (128).

Song ve ark. bazal FVC, DLco ve TLC değerleri benzer KDH-OİP ve İPF-OİP'li hastalarda KDH tanısına sahip olmanın sağkalımı artırdığını saptamışlardır (OR=0,193 p=0,001) (8).

Hubbard ve ark. 107 KDH-OİP ve 872 İPF hastasını 5958 kontrolle eşleştirerek sağkalıma etki eden faktörleri karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada 2,1 yıllık izlem süresinde mortalite oranları İPF'li hastalarda %44, KDH-OİP'li hastalarda %50 ve kontrol grubunda %10 olarak bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, sigara içme alışkanlığı ve oral kortikosteroid kullanımı açısından standardizasyon yapıldığında KDH-OİP'li hastaların İPF'li hastalara göre daha kötü sağkalıma sahip olduğu (OR=1,2), kontrol grubunun ise prognozunun iki gruba göre daha iyi olduğu görülmüştür (OR=5,56). Hubbard ve ark.'nın çalışması, KDH-OİP'li grupta İPF'ye göre sağkalımın daha kötü olduğunu gösteren literatürde rastladığımız tek çalışma olup bu sonuç, KDH-OİP hasta

popülasyonunun %80'inin RA'lı hastalardan oluşması ve RA-OİP'li hastaların diğer KDH olgularına göre prognozunun daha kötü olması ile açıklanabilir (81).

Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde İPF'de median sağkalım süresi daha kısaydı ve 1 yıllık ve 3 yıllık sağkalım oranları daha düşüktü (8). Cox regresyon analizi yapıldığında da İPF tanısına sahip olmanın mortaliteyi artırdığı görüldü (OR=2,39). KDH alt grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde Skleroderma tanısına sahip olanların diğerlerine göre daha uzun yaşadıkları, RA tanısına sahip olanların ise daha kısa yaşadıkları görüldü. KDH-OİP'li hastalarda KDH'nın süresinin de sağkalım üzerinde etkili olduğu görüldü; 5 yıldan daha uzun süredir KDH tanısına sahip olmak mortalite için güçlü bir prediktör olarak tanımlandı. Ancak ne solunumsal açıdan semptomatik olmanın, ne solunumsal semptom süresinin ne de dispne şiddetinin KDH-OİP'li hastalarda mortalite üzerine etkisinin bulunmaması, altta yatan KDH'nın İAH tanısından bağımsız olarak mortaliteye katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

Alhamed ve ark'nın çalışmasında dinlenme halindeki düşük oksijen saturasyonu hem KDH-OİP'li hastalarda hem de İPF'li hastalarda mortalite için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (80). Park ve ark.'nın çalışmasında ise PO<sub>2</sub> üzerinden inceleme yapılmış ve parsiyel oksijen basıncı düşük olan OİP'li hastalarda (hem İPF, hem KDH) sağkalımın daha kötü olduğu gösterilmiştir (79).

Çalışmamızda tanı anındaki ortalama SatO<sub>2</sub> İPF'li hastalarda %92,5±3,87 ve KDH-OİP'li hastalarda %93,1±3,79 olarak hesaplandı. Oksijen saturasyonun sağkalıma etkisi incelendiğinde İPF'li hastalarda sağkalıma etkisi saptanmazken KDH-OİP'li hastalarda SatO<sub>2</sub> %88 ve altında olmasının mortalite için bir risk faktörü olduğu görüldü (OR=5,12).

Bağ dokusu hastalıklarında %5-60 oranında Pulmoner Hipertansiyon (PHT) görülebilir. En sık PHT saptanan KDH sklerodermadır. İPF olgularında PHT prevalansı %32 ile %85 olarak bildirilmektedir. Bu olgularda PHT, ölçümünün yapıldığı döneme göre değişkenlik göstermektedir. Erken evrede yapılan çalışmalarda PHT prevalansı daha düşük çıkmaktadır. İAH'da PH meydana gelmesi birbirinden farklı mekanizmaları içermektedir ve tümüyle anlaşılabilmiş değildir. İleri evre İAH'da kronik hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon ve vasküler remodelling PHT gelişimine neden olan başlıca etkenlerdir. Ancak İAH'da PHT, hipoksemi olmadan ve hastalığın ciddiyetinden bağımsız olarak da görülebilir (129). Birçok çalışmada

İAH'da PHT gelişmesi ile solunum fonksiyon testleri arasında zayıf bir korelasyon olduğu gösterilmektedir. Lettieri ve ark. çalışmasında DLco <%40 ve oksijen tedavisi ihtiyacının PHT saptamada spesifik olduğunu ancak duyarlı olmadığını göstermişlerdir. Her iki kritere de sahip olan olguların %87'sinde sağ kalp kateterizasyonu ile PHT tespit edilmiştir. Ancak her iki kriteri de karşılamayan olgularda da %20 oranında PHT mevcut olma riski vardır (27).

İPF'de PHT ve sağkalım ilişkisini inceleyen çalışmaların çoğunda sPAB değeri kullanılmış olup sınır değer 25mmHg olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda da oPAB yerine sPAB değerleri ile analiz yapıldı. İPF'li hastaların %57,1'inde, KDH-OİP'li hastaların ise %50'sinde sPAB>25mmHg saptandı. sPAB>25mmHg ve üzerinde olmasının iki grupta da sağkalım üzerine etkili olmadığı görüldü. sPAB>50mmHg üzerinde olan 3 KDH-OİP'li hastada ise ortalama sağkalım süresini daha kısaydı. Çalışmamızda EKO yapılma oranı düşük olduğu için hasta sayısının az olması nedeniyle sPAB'ın sağkalıma etkisi saptanmamış olabilir.

Hamada ve ark. İPF'de sPAB>25mmHg olmasının artmış mortalite ile ilişkili olduğunu ve pulmoner hipertansiyonu olanlarda PaO<sub>2</sub> ve düşük DLco değerlerinin PH olmayanlara göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (26).

Daha önceki çalışmalarda PHT özellikle İPF'li hastalarda kötü bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (109). Kishaba ve ark.'nın CFPE'li hastalar üzerinde yaptığı çalışmada 5 yıllık izlem sonrasında ölenlerde sağkalanlara göre daha yüksek sPAB değerleri gösterilmiştir (75mmHg'ye karşı 45mmHg) (82). Hyldgaard ve ark. PHT eşlik eden İPF'li hastalarda eşlik etmeyenlere göre mortalitenin daha yüksek olduğunu ancak yaş, cinsiyet ve FVC değeri dışlandıktan sonra bu etkinin devam etmediği gösterilmişlerdir (107). Nadrous ve ark. İPF'li hastalarda sPAB>50mmHg olanlarda sağkalımın daha kötü olduğunu bildirilmiştir (130). İspanya'da sklerodermalı hastalarda yapılan bir çalışmada PHT olanlarda daha yüksek mortalite bildirilmiştir (84). Cottin ve ark. amfizem eşlik eden fibrozisli KDH olgularında yüksek pulmoner arter basıncına sahip olmanın sağkalım üzerine etkisi olmadığını saptamışlardır (125).

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da bronkoskopi yapılma oranı İPF grubunda daha yüksekti. İPF tanısında bronkoskopinin diğer hastalıkları dışlamak dışında yeri olmadığından bu beklenen bir bulgu değildi, ancak OİP tanısı KDH-OİP'li hastaların

çoğuna KDH tanısından sonra konduğu için KDH'nin seyrinde ortaya çıkan bir intersitisyel akciğer hastalığını KDH'na bağlamak daha kolay olmuş olabilir.

Transbronşial biyopsi hiçbir hastada tanısal değildi. Saptanan patolojik bulgular fibroblastik odak, kronik inflamasyon, mononükleer inflamasyon, nonspesifik intersitisyel fibrozisti.

BAL bulguları iki hasta grubunda da benzerdi, en sık miks tipte alveolit bulguları izlendi. Daha önce yapılan çalışmalarda nötrofili (36,72) ve eozinofilinin (37) kısa sağkalım ile lenfositozun (38) ile uzun sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmişti ancak çalışmamızda BAL'ın sağkalım üzerine etkisi gösterilemedi.

Beklenildiği gibi immünsüpresif tedavi verilme oranı KDH-OİP'de daha yüksekti. KDH-OİP'li hastalardan yalnızca 6'sı immünsüpresif tedavi almamıştı ve hastalar kendi istekleri ile takipten çıkan ve tedaviyi reddeden hastalardı.

Daha önceden de belirtildiği gibi İPF 2011 uzlaşısı raporunda, İPF tedavisinde kullanılan immünsüpresif ajanların sağkalımı uzatma etkisi olmadığı, aksine yan etkileri nedeni ile morbiditede artışa neden oldukları bildirilmişti (39). Bu raporla birlikte İPF'de immünsüpresif ajanların verilmesi giderek azalmaktadır. Çalışmamızda da 2011 İPF uzlaşısı raporunun etkileri görülmektedir. Çalışmamızda immünsüpresif tedavi verilen 36 İPF'li hastanın 28'ine 2011 yılından önce tanı konmuştu. 2011 yılından önce tanı alanlarda immünsüpresif tedavi verilme oranı %66,7 iken, 2011 yılından sonra bu oranın %36,4'e gerilediği görüldü.

İPF'de en sık tercih edilen immünsüpresif ajanlar prednizolon ve azatiopridi. KDH-OİP'de ise en sık tercih edilen immünsüpresif ajan prednizolondur. Hidroksiklorokin, azatiopirin, siklofosfomid ve metotreksat diğer sık tercih edilen ajanlardı.

Tedavi başlanan İPF'li hastalardan %38,9'u KDH-OİP'li hastalardan ise %51,4'ü 3.ay sonundaki değerlendirmede şikayetlerde azalma bildirdiler. Ancak 3.ay sonunda alınan bu yanıtın sağkalıma etki etmediği görüldü.

Çalışma bitiminde sağkalan olguların semptomları incelendiğinde de İPF'li hastalarda immünsüpresif tedavinin semptomatik olarak da yarar sağlamadığı görüldü. İmmünsüpresif tedavi alan 9 İPF hastasından yalnızca 4'ü semptomatik olarak tedaviden fayda görmüştü ve şikayetleri artan 2 hastanın 2'si de tedavi alan gruptaydı.

İPF’de immünsüpresif tedavi alıyor olmanın sağkalıma etkisi yoktu. KDH’de ise immünsüpresif tedavi almayanlarda ise hastalığın daha mortal seyrettiği görüldü.

Sonuç olarak immünsüpresif tedavinin İPF’de ne semptomatik düzelmeye ne de sağkalıma katkısı bulunmadığından İPF tedavisinde önerilmemektedir, ancak KDH-OİP’li hastalarda tedavi verilmemesinin mortaliteyi artırdığı saptandığından YÇBT’de OİP paterni izlenen her hastada KDH tanısı dışlandıktan sonra İPF tanısı konmalıdır.

Hyldgaard ve ark. 2003-2009 yılları arasında takip edilen İPF’li hastalarda yüksek immünsüpresif tedavi verilme oranı (%75 prednisolon, %62 AZA) bildirmişler ve tedavi verilen ve verilmeyen grupta sağkalım açısından fark olmadığını göstermişlerdir (107). RA-İAH’lı hastalarda metotreksat tedavisi alanlarda daha sık akut alevlenme görüldüğü bildirilmiştir (56).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda NAC tedavisinin İPF’de yarar sağlayabileceği bildirilmiştir. 2011 İPF uzlaşısı raporunda da zayıf öneriler arasındadır (39). Çalışmamızda NAC tedavisinin İPF’de sağkalıma etki etmediği görüldü. Bununla birlikte NAC tedavisi alan 47 hastanın yalnızca 13’ü tek başına NAC tedavisi almış olduğundan yorum yapmak yanlış olabilir.

Çalışmamızda USOT verilme oranı İPF’li grupta daha yüksekti, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. KDH-OİP’li hastalarda tanıdan sonra USOT verilme süresi daha kısaydı. Her iki grupta da USOT kullanımının sağkalım üzerine etkisi saptanmadı, ancak İPF’li hastalara ilk 12 ay içinde USOT verilmesi kötü sağkalımla ilişkili bulundu. İlk 12 ay içinde oksijen tedavisi ihtiyacı olması İPF’li hastalarda kısa sağkalımı öngörebilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda İPF’de en sık ölüm nedeni hastalık progresyonuna bağlı solunum yetmezliği olarak bildirilmişti (%30-63). Pnömoni, akut alevlenme, akciğer kanseri, kardivasküler ve serebrovasküler hastalıklar diğer ölüm nedenlerini oluşturmaktaydı (26,79). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak her iki hasta grubunda da en sık ölüm nedenini solunum yetmezliği oluşturmaktayken, akut alevlenme ve pnömoni diğer sık nedenler arasındaydı. Ancak bazı hastaların ölüm nedenleri için hasta yakınlarına ulaşılarak bilgi alındığı için akut alevlenme ve pnömoniye bağlı gerçekleşen ölümlerin bir kısmı solunum yetmezliği grubuna dahil edilmiş olabilir. Sonuç olarak çalışmamızda ölümlerin büyük bir kısmının hastalık progresyonuna bağlı olarak gerçekleştiği tespit edilmiştir.

Park ve ark.'nın çalışmasında İPF-OİP'de en sık ölüm nedenleri hastalık progresyonu (%30), AA (%18), pnömoni (%10), akciğer kanseri (%5) olarak bildirilmiştir. KDH-OİP'de ise AA (%37), hastalık progresyonu (%25), pnömoni (%12) en sık ölüm nedenlerini oluşturmaktadır (79).

Koduri ve ark. RA'da İAH gelişimi ve mortaliteye etkisini incelemişler, RA-İAH tanılı 39 hastadan 28'nin intersitisyel akciğer hastalığı progresyonuna bağlı öldüğünü bildirmişlerdir. Aynı çalışmada bronkopnömoni, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, pulmoner emboli, serebrovasküler hastalıklar bildirilen diğer ölüm nedenleridir (103).

Solunum yetmezliği PM/DM-İAH'lı hastalarda en sık ölüm nedeni olarak bildirilmiştir (69). Sjögren-İAH'da yapılan çalışmalarda solunum sistemi infeksiyonu (64) ve akut alevlenme (67) ek sık ölüm nedeni olarak bildirilmiştir.

Tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildiği için yaş ve cinsiyet özellikleri bakımından gruplar arasında benzerlik sağlanamamıştır. Veri uygun olmadığı için yaş, cinsiyet ve sigara içimi gibi sağkalım üzerine etkili olabilecek faktörler standardize edilmeden analizler yapılmıştır.



## 6.SONUÇLAR

Olağan intersitisyel pnömoni, İPF'nin tipik radyoloji bulgusu olmasına rağmen KDH'nda da sıkça karşımıza çıkmaktadır, ancak kesin OİP'nin temel özelliği olan bal peteği KDH-OİP'de daha az görülmektedir. Ayrıca İPF-OİP'deki kötü sağkalımın aksine KDH-OİP'li hastalarda sağkalım daha iyidir.

İPF-OİP genellikle 65 yaş üstü, sigara içen, erkek hastalarda görüldüğünden, YÇBT'sinde OİP paterni izlenen sigara içmeyen, genç kadın hastalarda KDH araştırılmalıdır.

Çomak parmak OİP'li hastalarda hem İPF hem de mortalite için predispozan bir faktördür.

İlk 12 aylık izlemde FVC (% beklenen) ve DLco (% beklenen) değerlerindeki değişimler hem KDH-OİP'de hem de İPF-OİP'de mortaliteyi öngörmeye en önemli solunum fonksiyon testi parametreleridir. Tanı anında düşük SFT değerlerine sahip olmak İPF-OİP'li hastalarda mortalite riskini artırmaktadır.

Radyolojik progresyonun hem KDH-OİP'de hem de İPF-OİP'de sağkalıma etkisi bulunmadığından hastaların izleminde BT takibi önerilmemektedir.

İPF-OİP'li hastalarda immünsüpresif tedavinin sağkalıma etkisi bulunmadığından, tedavi önerilmemektedir. İmmünsüpresif tedavi almayan KDH-OİP'li hastalarda tedavi alanlara göre sağkalımın kötü olması, KDH-OİP'li hastaların tedaviye yanıt verdiğini göstermektedir. Bu nedenle uygun hastada doğru tedavi seçilebilmesi için KDH-OİP'li hastalara tanı konması önemlidir.

Sistemik inflamasyonla ilişkili olarak hem KDH-OİP'de hem de İPF-OİP'de serum CRP, LDH ve ESH değerlerinde artış görülmektedir ancak ESH yükselişi KDH-OİP'de daha belirgin olduğundan yüksek ESH değerleri olduğunda KDH tanısı akla gelmelidir. İPF-OİP'de otoimmün antikor pozitifliği beklenmeyen bir bulgu değildir. Hem KDH-OİP'de hem de İPF-OİP'de tanı anında ölçülen LDH, ESH, CRP, ANA ve RF'nin sağkalıma etkisi bulunmamaktadır.

Amfizem hem KDH-OİP'de hem de İPF-OİP'de sigara içen, ileri yaşta erkek hastalarda daha sık görülmektedir ve sağkalıma etkisi yoktur.

KDH-OİP'li hastalarda sigara içiyor olmak, erkek cinsiyet, ileri yaş, DM ve/veya KAH eşlik etmesi, düşük SatO<sub>2</sub>, siyanoz bulunması, üst ve orta zona uzanan

selofan rallerin olması, akciğer grafisinde yaygın retiküler görünüm olması, tedaviye uyumsuz olmak, pnömoni nedeni ile hastane yatışı, RA tanısı ve uzun hastalık süresi kötü sağkalımla ilişkilidir.

İPF-OİP'li hastalarda ise erkek cinsiyet, yüksek MRC dispne skoru, akciğer kanseri eşlik etmesi, düşük vücut kitle indeksi, çomak parmak bulunması, YÇBT'de bal peteği bulunması, akciğer grafisinde yaygın retiküler görünüm olması, tanı anındaki düşük SFT değerleri (%FVC beklenen, % DLco beklenen,% TLC beklenen), izlemde SFT parametrelerinde düşüklük (%FVC beklenen, %DLco beklenen),akut alevlenme veya dispne nedeni ile hastane yatışı bulunması kötü sağkalımla ilişkilidir.

## KAYNAKLAR

- 1-Özlu T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı, Bölüm V ve XVII Copyright 2011 İstanbul Medical Yayıncılık
- 2-Fishman Ap, Elias Ja, Fishman Ja. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 4th Edition, (Chapter 66-68), Copyright 2008 By The Mcgraw-Hill Companies
- 3- Flaherty Kr, Thwaite A, Kazerooni E.A et al, Radiological Versus Histological Diagnosis in UIP and NSIP: Survival İmplications, Thorax 2003;58:143–148
- 4- Antoniou K. M, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas N. M, Pivotal Clinical Dilemmas in Collagen Vascular Diseases Associated With Interstitial Lung Involvement, Eur Respir J 2009;33: 882-896
- 5 - Tiitto L, Bloigu R, Heiskanen U, Kinnula V L, Kaarteenaho-Wiik R, Relationship Between Histopathological Features and The Course of Idiopathic Pulmonary Fibrosis/Usual Interstitial Pneumonia, Thorax 2006;61:1091–1095.
- 6- Smith M, Dalurzo M, Panse P, Parish J, Leslie K, Usual Interstitial Pneumonia-Pattern Fibrosis İn Surgical Lung Biopsies. Clinical, Radiological and Histopathological Clues to Aetiology, J Clin Pathol 2013;66:896–903
- 7- American Thoracic Society, European Respiratory Society: American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of The Idiopathic Interstitial Pneumonias. This Joint Statement of The American Thoracic Society (ATS), and The European Respiratory Society (ERS) Was Adopted By The ATS Board of Directors, June 2001 and By The ERS Executive Committee, June 2001. Am J Respir Crit Care Med 2002, 165(2):277-304.
- 8- Song JW, Kim M, Jang SJ, Colby T, Kim DS, Pathologic and Radiologic Differences Between Idiopathic and Collagen Vascular Disease-Related Usual Interstitial Pneumonia (Chest 2009; 136:23–30)
- 9- An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of The International Multidisciplinary Classification of The Idiopathic Interstitial Pneumonias, This Official Statement of The American Thoracic Society (ATS) and The European Respiratory Society (ERS) Was Approved By The ATS Board of Directors, June 2013, and By The ERS Steering Committee, March 2013, Am J Respir Crit Care Med Vol 188, Iss. 6, Pp 733–748, Sep 15, 2013

- 10- Wells U, The Revised ATS/ERS/JRS/ALAT Diagnostic Criteria For Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) – Practical Implications *Respiratory Research* 2013,14-S2
- 11- Kaunisto J, Salomaa E, Hodgson U, Kaarteenaho R, Myllärniemi M, Idiopathic Pulmonary Fibrosis – A Systematic Review on Methodology for The Collection of Epidemiological Data, *Bmc Pulmonary Medicine* 2013, 13:53
- 12- Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Epidemiology and Distribution of Interstitial Lung Diseases In Turkey, *Clin Respir J.* 2014 Jan; 8(1):55-62.
- 13- Hubbard R, Venn C, Smith M et al. Exposure to Commonly Prescribed Drugs and The Etiology Of Cryptogenic Fibrosing Alveolitis; A Case-Control Study. *Am J Respir Crit Med* 1998; 157: 743-7
- 14- Coultas D, Zumwalt R, Black W, Sobonyo R. The Epidemiology of Interstitial Lung Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967-72
- 15- Ryu J.H, Colby T.V, Hartman T.E and Vassallo R, “Smoking-Related Interstitial Lung Diseases: A Concise Review,” *European Respiratory Journal*, Vol. 17, No. 1, Pp. 122–132, 2001.
- 16- Baumgartner K.B, Samet J.M, Stidley C.A, Colby T.V and Waldron J.A, “Cigarette Smoking: A Risk Factor For Idiopathic Pulmonary Fibrosis,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 155, No. 1, Pp. 242–248, 1997.
- 17- King T.E, Schwarz M, Brown K, Tooze J.A, Colby T.V, Waldron J.A, Idiopathic Pulmonary Fibrosis Relationship Between Histopathologic Features and Mortality, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 164. Pp 1025–1032, 2001
- 18- Antoniou K.M, Hansell D.M, Rubens M.B et al, “Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Outcome in Relation to Smoking Status,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 177, No. 2, Pp. 190–194, 2008.
- 19- King. T.E, Tooze J.A, Schwarz M, Brown K and Cherniack R.M, Predicting Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Scoring System and Survival Model, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 164, No. 7, Pp. 1171–1181, 2001.
- 20- Talbert J.L, Schwartz D.A, Pulmonary Fibrosis Familial, 2010 *GeneReviews*

- 21- Raghu G, Freudenberger T. D, Yang S. et al. "High Prevalence of Abnormal Acid Gastro-Oesophageal Reflux In Idiopathic Pulmonary Fibrosis," *European Respiratory Journal*, Vol. 27, No. 1, Pp. 136–142, 2006.
- 22- Fahim A., Hart S. P., Dettmar P. and Morice A. H., "Gastroesophageal Reflux Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF )," *European Respiratory Society*, A3628, 2010.
- 23- Naik P. And Moore B, Viral İnfection and Aging as Cofactors For The Development of Pulmonary Fibrosis, *Expert Rev Respir Med*. 2010 December; 4(6): 759–771
- 24-Fraser Rs, Colman N, Müller N, Pare Pd. *Synopsis Of Diseases Of The Chest*, 3. Baskı Bölüm 9, Copyright 2006 Güneş Kitabevi Ltd. Şti.
- 25- Baughman R P, Shipley R T, Loudon R G and Lower E E, Crackles in Interstitial Lung Disease. Comparison of Sarcoidosis and Fibrosing Alveolitis. *Chest* 1991;100;96-101
- 26-Hamada K, Nagai S, Tanaka S, Handa T, Shigematsu M, Nagao T, et al. Significance of Pulmonary Arterial Pressure and Diffusion Capacity of The Lung as Prognosticator in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2007;131(3):650-656.
- 27 Lettieri Cj, Nathan Sd, Barnett Sd, Ahmad S, Shorr Af. Prevalence and Outcomes of Pulmonary Arterial Hypertension in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2006;129(3):746-752.
- 28- Lisa H. Lancaster, Obstructive Sleep Apnea is Common in Idiopathic Pulmonary Fibrosis, *Chest* 2009; 136:772–778
- 29- Shepherd Kl, Holloway Rh, Hillman Dr, et al. The Impact of Continuous Positive Airway Pressure on The Lower Esophageal sphincter. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292:G1200–G1205
- 30- Lama V.N. , Flaherty K.R, Toews G.B. ,Colby T.V, Travis W.D, Murray S, Kazerooni E. A et al, Prognostic Value of Desaturation During A 6-Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 168. Pp 1084–1090, 2003

- 31- N Sverzellati, Highlights of HRCT Imaging in IPF Respiratory Research 2013, 14(Suppl 1):S3
- 32-Flaherty Kr, Toews Gb, Travis Wd, Colby Tv, Kazerooni Ea, Gross Bh, Jain A, Strawderman R, Paine R, Flint A, Et Al. Clinical Significance of Histological Classification of Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Eur Respir J* 2002;19:275–283
- 33- Mejía M, Carrillo G, Estrada A, Suárez T, Alonso D, Barrientos E, Gaxiola et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Emphysema: Decreased Survival Associated With Severe Pulmonary Arterial Hypertension, *Chest* 2009;136:10-15
- 34-Gay S.E, Kazerooni E.A, Toews G.B et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Predicting Response To Therapy and Survival, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 157. Pp 1063–1072, 1998
- 35- Rudd Rm, Haslan Pl, Criptogenic Fibrosing Alveolitis Relationships of Pulmonary Physiology and Bronchoalveolar Lavage To Treatment and Prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 1-8.
- 36- Kinder Bw, Brown Kk, Schwarz M, Joachim H, Kervitsky A and King TE, Baseline BAL Neutrophilia Predicts Early Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis, (*Chest* 2008; 133:226–232)
- 37- Boomars Ak, Wagenaar Ss, Mulder Pgh et al, Relationship Between Cells Obtained By Bronchoalveolar Lavage and Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis, *Thorax* 1995;50:1087-1092
- 38- Ryu Yj, Chung Mp, Han J, et al. Bronchoalveolar Lavage in Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Respiratory Medicine* 2007; 101; 655-60
- 39- Raghu G, Collard Hr, Egan Jj, et al: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-Based Guidelines For Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183(6):788-824.
- 40- Macdonald Sl, Rubens Mb, Hansell Dm, et al. Nonspecific Interstitial Pneumonia and Usual Interstitial Pneumonia: Comparative Appearances At and Diagnostic Accuracy of Thin-Section Ct. *Radiology* 2001;221:600–5.
- 41- Flaherty Kr, Travis Wd, Colby Tv, Toews G, Kazerooni Ea, Gross Bh, Jain A, Strawderman Rl, Flint A, Lynch Jp et al. Histopathologic Variability in Usual and Nonspecific Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1722–1727

- 42-Terriff B, Kwan S, Chan-Yeung M, Muller N. Fibrosing Alveolitis: Chestradiography and Ct As Predictors of Clinical and Functional Impairmentat Followup In 26 Patients. Radiology 1992;184:445–449.
- 43- Fell Cd, Martinez Fj, Liu Lx et al: Clinical Predictors of A Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2010, 181:832-837.
- 44- Bhatti H, Girdhar A, Usman F, Cury J, Bajwa A. Approach To Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Ann Thorac Med 2013;8:71-7
- 45- Olson A.L, Swigris J. J, Raghu G, and Brown K. K, Seasonal Variation Mortality From Pulmonary Fibrosis Is Greatest in The Winter, (Chest 2009; 136:16–22)
- 46- 15.05.2012 Tarihli Sağlık Bakanlığından Ek Onaya Gerek OlmayanYurtdışı İlaç Listesi, www.teb.org.tr
- 47- Dempsey Oj, Kerr Km, Gomersall L, Remmen H and Currie Gp. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update. Ojm 2006; 99: 643-54
- 48-Akkoç N, Türkiye’de Romatizmal Hastalıkların Epidemiyolojisi ve Diğer Ülkelerle Karşılaştırılması, Raed Dergisi (2010/2; 1-8)
- 49- Kim E.J, Collard H.R and King T.E, “Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: The Relevance of Histopathologic and Radiographic Pattern,” Chest, Vol. 136, No.5, Pp. 1397–1405, 2009
- 50- T. Bongartz, C. Nannini, Y. F. Medina-Velasquez et al.“Incidence and Mortality of Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis—A Population-Based Study,” Arthritis and Rheumatism, Vol. 62, No. 6, Pp. 1583–1591, 2010
- 51- Chen J, Shi Y, Wang X, Huang H and Ascherman D. Asymptomatic Preclinical Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease, Clinical and Developmental Immunology Volume 2013, Article Id 406927
- 52- Lee Hk, Kim Ds, Yoo B, et al. Histopathologic Pattern and Clinical Features of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. Chest 2005; 127: 2019-2027.
- 53-Kim E.J, Elicker B.M, Maldonado F., Webb W.R, Ryu J.H, Van Uden J.H, Lee J.S et al. Usual Interstitial Pneumonia in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease, Eur Respir J 2010; 35: 1322–1328

- 54- Rajasekaran Ba, Shovlin D, Lord P, Kelly Ca. Interstitial Lung Disease in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Comparison With Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1022-1025
- 55- Gilligan Dm, O'connor Cm, Ward K, Moloney D, Bresnihan B, Fitzgerald Mx, Bronchoalveolar Lavage in Patients With Mild and Severe Rheumatoid Lung Disease, *Thorax* 1990;45:591-596
- 56- Hozumi H, Nakamura Y, Johkoh T et al. Acute Exacerbation in Rheumatoid Arthritis-associated Interstitial Lung Disease: A Retrospective Case Control Study. *Bmj Open* 2013;3:E003132.
- 57- Antoniou Km, Mamoulaki M, Malagari K et al. Infliximab Therapy in Pulmonary Fibrosis Associated With Collagen Vascular Disease. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 23–28
- 58- Hassoun P. M. Lung Involvement in Systemic Sclerosis, *Presse Med.* 2011 January ; 40(1 Pt 2): E3–E17
- 59- Steen Vd, Conte C, Owens Gr, Medsger Ta Jr. Severe Restrictive Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(9):1283–9
- 60- Bouros D, Wells Au, Nicholson Ag, Colby Tv, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic Subsets of Fibrosing Alveolitis in Patients With Systemic Sclerosis and Their Relationship to Outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:1581–6.
- 61- Silver R.M, Wells A.U, Histopathology and Bronchoalveolar Lavage, *Rheumatology* 2008;47:V62–V64
- 62- Theodore A, Tseng C, Li N, Elashoff R, and Tashkin D, Correlation of Cough With Disease Activity and Treatment With Cyclophosphamide in Scleroderma Interstitial Lung Disease, *Chest* 2012; 142(3):614–621
- 63- Assassi S, Sharif R, Lasky R, McNearney T, Draeger H, Nair D et al. Predictors of Interstitial Lung Disease in Early Systemic Sclerosis: A Prospective Longitudinal Study of The GENISOS Cohort, *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:R166
- 64- Lin Df, Yan Sm, Zhao Y, Zhang W, Li Mt, Zeng Xf et al. Clinical and Prognostic Characteristics of 573 Cases of Primary Sjögren's Syndrome. *Chin Med J.* 2010;123(22):3252-3257.



- 65- Davidson B, Kelly C, Griffiths I, Ten Year Follow Up of Pulmonary Function in Patients With Primary Sjögren's Syndrome *Ann Rheum Dis* 2000;59: 709–712
- 66- Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E, Iwasawa T, Fukuda Y et al. (2013) Prognostic Factors in Interstitial Lung Disease Associated With Primary Sjögren's Syndrome: A Retrospective Analysis Of 33 Pathologically–Proven Cases. *Plos One* 8(9): E73774. September 2013
- 67- Joseph G, Parambil, Jeffrey L. Myers, Rebecca M. Lindell, Eric L. Matteson and Jay H. Ryu Interstitial Lung Disease in Primary Sjögren Syndrome, *Chest* 2006;130;1489-1495
- 68- Hatron PY, Wallaert B, Gosset D, Tonnel AB, Gosselin B, Voisin C, Devulder B. Subclinical Lung Inflammation in Primary Sjögren's Syndrome. Relationship Between Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis Findings and Characteristics of The Disease, *Clinique Médicale A, Hôpital Claude Huriez, Lille, France.*
- 69- Marie I, Hatron P.Y, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard J.F. Short-Term and Long-Term Outcomes Of Interstitial Lung Disease in Polymyositis and Dermatomyositis, *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 63, No. 11, November 2011, Pp 3439–3447
- 70- Marie I, Josse S, Hatron PY, Dominique S, Hachulla E, Janvresse A, Cherin P, et al. Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome, *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 May;65(5):800-8.
- 71- Fathi, Dastmalchi, Rasmussen, et al, Interstitial Lung Disease, A Common Manifestation Of Newly Diagnosed Polymyositis and Dermatomyositis *Ann Rheum Dis* 2004;63:297–301
- 72- Marie I et al, Interstitial Lung Disease in Polymyositis and Dermatomyositis, *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* Vol. 47, No. 6, December 15, 2002, Pp 614–622
- 73- Morganroth et al. Mycophenolate Mofetil For Interstitial Lung Disease in Dermatomyositis, *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 October ; 62(10): 1496–1501.
- 74- Bankier AA, Kiener HP, Wiesmayr MN, Fleischmann D, Kontrus M, Herold CJ, Graninger W, Hübsch P. Discrete Lung Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: CT Assessment. *Radiology*. 1995 Sep;196(3):835-40.

- 75-Habib H.M. et al. Pulmonary Involvement in Early Systemic Lupus Erythematosus, *The Egyptian Rheumatologist* (2013) 35, 225–23
- 76- Esmailbeigi F, Juvet S, Hwang D, Mittoo S. Desquamative Interstitial Pneumonitis and Systemic Lupus Erythematosus. *Can Respir J* 2012;19(1):50-52.
- 77- Groen H. et al. Bronchoalveolar Lavage Cell Analysis and Lung Function Impairment in Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE), *Clin Exp Immunol* 1993; 94:127-133
- 78- Reynolds JA, Toescu V, Yee CS, Prabu A, Situnayake D, Gordon C, Effects Of Rituximab On Resistant SLE Disease Including Lung Involvement. *Lupus*. 2009 Jan;18(1):67-73.
- 79- Park J. H, Kim D. S, Park I et al.: Prognosis of Fibrotic Interstitial Pneumonia, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 175. pp 705–711, 2007
- 80-Alhamad EH, Al-Kassimi FA, Alboukai AA et al. Comparison of three groups of patients with usual interstitial pneumonia *Respir Med*. 2012 Nov;106(11):1575-85
- 81-Hubbard R and Venn A, The impact of coexisting connective tissue disease on survival in patients with fibrosing alveolitis, *Rheumatology* 2002;41:676-679
- 82-Kishaba T, Shimaoka Y, Fukuyama H, Yoshida K, Tanaka M, Yamashiro S, Tamaki H, A cohort study of mortality predictors and characteristics of patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema, *BMJ Open* 2012;2:e000988.
- 83- Nishiyama O., Taniguchi H., Kondoh Y., Kimura T., Kato K., Kataoka K., Ogawa T et al. A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis, *Eur Respir J* 2010; 36: 1067–1072
- 84- Simeo'n C.P, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M, Lima J, Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis, *Rheumatology* 2003;42:71–75
- 85- Navarro-Cano G, Rinco'n I, Pogolian S, Rolda'n J. F and Escalante A, Association of Mortality With Disease Severity in Rheumatoid Arthritis, Independent of Comorbidity, *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 48, No. 9, September 2003, pp 2425–2433
- 86- Han M.K, Murray S, Fell C.D, Flaherty K.R, Toews G.B, Myers J, Colby T.V et al, Sex differences in physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis, *Eur Respir J* 2008; 31: 1183–1188

- 87- Gharaee-Kermani M, Hatano K, Nozaki Y and Phan SH, Gender-Based Differences in Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis, *American Journal of Pathology*, Vol. 166, No. 6, June 2005
- 88-Li ZH, Peng SC, Kang J et al A retrospective cohort study of prognostic factors for death in patients with idiopathic pulmonary fibrosis *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2010 Dec;33(12):887-91.
- 89- Mapel D W, Hunt W C , Utton R, Baumgartner K B, Samet J M, Coultas D B, Idiopathic pulmonary fibrosis: survival in population based and hospital based cohorts, *Thorax* 1998;53:469–476
- 90- Ascherman DP . Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* . 2010 ; 12 ( 5 ): 363 – 369
- 91- Saag K.G, Kolluri S, Koehnke R.K, Georgou T.A, Rachow J.W, Hunninghake G. W and Schwartz DA, Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis & Rheumatism*, 1996, 39: 1711–1719.
- 92- Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS, et al. Primary Sjögren’s syndrome 1976–2005 and associated interstitial lung disease: a population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open* 2013
- 93- Flaherty KR, Colby TV, Travis WD, Toews GB, Mumford J, Murray S, Thannickal VJ, Kazerooni EA, Gross BH, Lynch JP et al. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1410–1415.
- 94- Manali E D, Stathopoulos G T, Kollintza A, Kalomenidis I, Emili J M, Sotiropoulou C, Daniil Z et al, The Medical Research Council chronic dyspnea score predicts the survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis *Respiratory Medicine* (2008) 102, 586–592
- 95- Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2010 Jul;27(2):103-10.
- 96-Mura M, Porretta MA, Bargagli E et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J*. 2012 Jan 12

- 97- Dawson, Fewins, Desmond, et al, Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 2002;61:517–5
- 98-Kim JH, Lee JH, Ryu YJ, Chang JH. Clinical predictors of survival in idiopathic pulmonary fibrosis *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2012 Sep;73(3):162-8
- 99- Escalante A, Haas R W, Rincón I, Paradoxical Effect of Body Mass Index on Survival in Rheumatoid Arthritis, *Arch Intern Med*. 2005;165:1624-1629
- 100- Liu X, Mayes MD, Pedroza C, Draeger HT, Gonzalez EB, Harper BE, Reveille JD et al. Does C-reactive protein predict the long-term progression of interstitial lung disease and survival in patients with early systemic sclerosis?, *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1375-80
- 101- Kakugawa T, Yokota S, Ishimatsu Y, Hayashi T, Nakashima S, Hara S, Sakamoto N et al. Serum heat shock protein 47 levels are elevated in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis, *Cell Stress and Chaperones* (2013) 18:581–590
- 102-Matusiewicz SP, Williamson IJ, Sime PJ, Brown PH, Wenham PR, Crompton GK, Greening AP, Plasma lactate dehydrogenase: a marker of disease activity in cryptogenic fibrosing alveolitis and extrinsic allergic alveolitis?, *Eur Respir J*. 1993 Oct;6(9):1282-6.
- 103- Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, Dixey J et al, Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort, *Rheumatology* 2010;49:1483–1489
- 104- Khanna et al, Clinical Course of Lung Physiology in Patients with Scleroderma and Interstitial Lung Disease: Analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group *Arthritis Rheum*. 2011 October ; 63(10): 3078–3085.
- 105- Maradit-Kremers H, Crowson C, Nicola P, Ballman K, Roger V, Jacobsen S and Gabriel S, Increased Unrecognized Coronary Heart Disease and Sudden Deaths in Rheumatoid Arthritis, *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 52, No. 2, February 2005, pp 402–411
- 106- Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, Shlobin OA, Ahmad S, Kiernan J, et al. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2010;104: 1035e41

- 107- Hyldgaard C, Hilberg O, Bendstrup E, How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis?, *Respiratory Medicine* (2014) 108, 647e653
- 108- Enomoto T, Usuki J, Azuma A, Nakagawa T, Kudoh S, Diabetes Mellitus May Increase Risk for Idiopathic Pulmonary Fibrosis, *CHEST* 2003; 123:2007–2011
- 109- Ley B, Collard R, King T E, Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 183. pp 431–440, 2011
- 110- Ponnuswamy A., Manikandan R., Sabetpour A., Keeping I.M., Finnerty J.P., Association between ischaemic heart disease and interstitial lung disease: A case control study, *Respiratory Medicine* 2009, 103, 503e507
- 111- Enomoto T, Usuki J, Azuma A, et al. The influence of hyperglycemia to the severity of bleomycin induced lung fibrosis in mice [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A828
- 112- Ando K, Ohkuni Y, Makino H et al Relationship between the prognosis of interstitial pneumonia and its comorbidities *Nihon Kogyoku Gakkai Zasshi*. 2011 Nov;49(11):800-9.
- 113-. Park J, Kim D.S, Shim T.S, Lim C.M, Koh Y, Lee S.D, Kim W.S et al Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, *Eur Respir J* 2001; 17: 1216–1219
- 114- Ozawa Y, Suda T, Naito T, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology* 2009;14:723e8.
- 115- Flaherty KR, Mumfort JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV. et.al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168:543-548
- 116- Schmidt S.L, Nambiar A.M, Tayob N, Sundaram B, Han M.K, Gross B.H, Kazerooni E.A, Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema, *Eur Respir J* 2011; 38: 176–183
- 117-. Latsi P, Bois R, Nicholson A, Colby T, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, Veeraraghavan S et al, Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonia, The Prognostic Value of Longitudinal Functional Trends, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 168. pp 531–537, 2003

- 118- Wells A, Desai S, Rubens M, Goh N, Cramer D, Nicholson A, Colby T et al, Idiopathic Pulmonary Fibrosis A Composite Physiologic Index Derived from Disease Extent Observed by Computed Tomography, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 167. pp 962–969, 2003
- 119- Behr J et al, Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis - extended analyses of the IFIGENIA trial, *Respiratory Research* 2009, 10:101
- 120- Erbes R, Schaberg T, Loddenkemper R, Lung Function Tests in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis\* Are They Helpful for Predicting Outcome? MD, FCCP, *Chest* 1997;111;51-57
- 121- Zappala C.J., Latsi P.I., Nicholson A.G., Colby T.V., Cramer D., Renzoni E.A. Hansell D.M. et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis, *Eur Respir J* 2010; 35: 830–835
- 122- Agusti C, Xaubet A, Roca J, Agusti A, Rodriguez-Roisin R, Interstitial pulmonary fibrosis with and without associated collagen vascular disease: results of a two year follow up *Thorax* 1992;47: 1035-1040
- 123- Lynch D.A, Godwin J D, Safrin S, Starko K, Hormel P, Brown K, Raghu G, et al. High-Resolution Computed Tomography in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Diagnosis and Prognosis, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 172. pp 488–493, 2005
- 124- Lopes AJ, Capone D, Mogami R, Cunha DL, Melo PL, Jansen JM, Correlation of tomographic findings with pulmonary function parameters in nonsmoking patients with idiopathic pulmonary fibrosis, *J Bras Pneumol.* 2007;33(6):671-678
- 125- Cottin V, Nunes H, Mouthon L, Gamondes D, Lazor R, Hachulla E, Revel D, Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema Syndrome in Connective Tissue Disease, *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 63, No. 1, January 2011, pp 295–304
- 126- Tachikawa R, Tomii K, Ueda H et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia: collagen vascular diseases-related versus idiopathic. *Respiration.* 2012; 83(1):20-7
- 127- Suda T, Kaida Y, Nakamura Y et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med.* 2009 Jun;103(6):846-53
- 128- Navaratnam V, Ali N, Smith CJ, McKeever T, Fogarty A, Hubbard RB. Does The Presence Of Connective Tissue Disease Modify Survival In Patients With Pulmonary Fibrosis? *Respir Med.* 2011 Sep 15.

129-Cömert S, Çağlayan B, Akciğer hastalığı veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon ve tedavisi, Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Özel Sayı 2; 47-55

130- Nadrous H, Pellikka P, Krowka M, Swanson K, Chaowalit N, Decker P and Ryu J, Pulmonary Hypertension in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis, CHEST 2005; 128:2393–2399