

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

FİBROTİK İNTERSTİSYEL AKCİĞER
HASTALIKLARI'NDA PROGRESYON GÖRÜLME
SIKLIĞI VE MORTALİTEYE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. NİLÜFER YİĞİT

DANIŞMAN
PROF. DR. GÖKSEL ALTINIŞIK ERGUR

DENİZLİ – 2022

Prof. Dr. Göksele ALTINIŞIK ERGUR danışmanlığında Dr. Nilüfer YİĞİT tarafından yapılan “Fibrotik İnterstisyel Akciğer Hastalıkları’nda Progresyon Görülme Sıklığı Ve Mortaliteye Etkisi” başlıklı tez çalışması 19/04/2022 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Tarih:

Prof. Dr. Z. Melek BOR KÜÇÜKATAY
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimin süresince ve tezimin her aşamasında büyük desteğini gördüğüm bilgi ve deneyimlerini özveriyle benimle paylaşan tez danışmanlığımı yapan sevgili hocam Sn. Prof. Dr. Göksel Altınışık Ergur'a

Asistanlığım süresince bilgi, beceri ve deneyimlerini benimle paylaşan saygıdeğer öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Sibel Pekcan'a, Prof. Dr. Sevin Başer Öncel'e, Prof. Dr. Neşe Dursunoğlu'na, Doç. Dr. Erhan Uğurlu'ya

Tezimin istatistikleri konusunda yardımcı olan saygıdeğer Prof. Dr. Beyza Şahin'e, Dr. Öğr. Üyesi Hande Şenol'a

Tez sınavı jüri üyeliği için bizi kırmayıp davetimizi kabul eden Prof.Dr.Sebahat Genç'e

Asistanlık hayatım boyunca her türlü desteğini benden esirgemeyen, beraber güzel günler geçirdiğimiz, anılar biriktirdiğimiz asistan arkadaşlarıma, Göğüs Hastalıkları servisi ve polikliniğindeki hemşirelere ve yardımcı personellerimize,

Kariyer hayatımda desteğini hiç esirgemeyen ve bütün fedakarlığı yapan canım eşim Mustafa Yiğit'e, her an yanı başımda, her nöbetimde evde anne nöbeti tutan, tüm moral ve motivasyon kaynağım olan canım kızım Eylül Ece Yiğit'e, hayatımın her ânında tüm desteği ile yanımda olan ilk arkadaşım, hayatı beraber yürüdüğüm canım kardeşim Nihal Savurmuş'a, beni büyüten, bana hayatı öğreten, bugünlere gelmemde en büyük payları olan, sevgilerini hiç esirgemeyen canım annem Aysel Savurmuş'a, canım babam Ramazan Savurmuş'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

| | |
|--|------|
| TEŞEKKÜR | III |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | V |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | VII |
| TABLolar DİZİNİ | VIII |
| ÖZET | IX |
| ABSTRACT | XII |
| GİRİŞ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 4 |
| İDYOPATİK PULMONER FİBROZİS (İPF) | 7 |
| HİPERSENSİTİVİTE PNÖMONİSİ (HP) | 10 |
| BAĞ DOKU HASTALIĞI İLİŞKİLİ İAH (BDH-İAH) | 13 |
| <i>Romatoid Artrit İlişkili İAH (RA-İAH)</i> | 14 |
| <i>Sjögren-İAH (SSj-İAH)</i> | 16 |
| <i>Sistemik Lupus Eritamatozus-İAH (SLE-İAH)</i> | 18 |
| <i>Skleroderma-İAH (SSc-İAH)</i> | 19 |
| <i>Miks Bağ Doku Hastalığı-İAH (MBDG-İAH)</i> | 20 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | 22 |
| BULGULAR | 24 |
| TARTIŞMA | 44 |
| SONUÇLAR | 55 |
| KAYNAKLAR | 57 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

- Anti SS-A:** Anti Sjögren Sendromu Antikoru-A
Anti SS-B: Anti Sjögren Sendromu Antikoru-B
Anti-CCP: Anti-Cyclic Citrullinated Peptid
ANA: Anti Nükleer Antikor
ATS: American Thoracic Society
AZA: Azatıyoprin
BAL: Bronkoalveolar Lavaj
BDH: Bağ Doku Hastalığı
BOOP: Bronşiyolitis Obliterans Organize Pnömoni
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CYC: Siklofosamid
DAH: Diffüz Alveoler Hasar
DİP: Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni
DLco: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DM: Dermatomiyozit
DMARD: Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç
ERS: European Respiratory Society
FEV₁: Birinci Saniye Zorlu Eksipiryum Volümü
FGFR: Fibroblasts Growth Factor Receptor
fNSİP: Fibrotik Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
FVC: Zorlu Vital Kapasite
HBYS: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HP: Hipersensitivite Pnömonisi
İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
İPF: İdyopatik Pulmoner Fibrozis
kHP: Kronik Hipersensitivite Pnömonisi
KOP: Kriptojenik Organize Pnömoni
LİP: Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
MBDH: Mikst Bağ Doku Hastalığı
MMF: Mikofenolat Mofetil

MTX: Metotreksat
NSİP: Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
OİP: Olağan İnterstisyel Pnömoni
PAAG: Posterior Anterior Akciğer Grafisi
PAH: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PDGFR: Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PF-İAH: Progresif Fibrozan İnterstisyel Akciğer Hastalığı
PM: Polimiyozit
RA: Romatoid Artrit
RTX: Rituximab
SFT: Solunum Fonksiyon Testi
SLE: Sistemik Lupus Eritamatozus
SSc: Sistemik Skleroz
SSj: Sjögren Sendromu
VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
YÇBT: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Sınıflaması (11, 13) | 5 |
| Şekil 2. Fibrozis oluşturan interstisyel akciğer hastalıklarının patogenezinde ve fibrozisin ilerleyici karakterinde rol oynadığı bilinen mekanizmalar şematize edilmiştir. | 6 |
| Şekil 3. Çalışmamıza dâhil edilen hastaların yaş dağılım grafiği | 24 |
| Şekil 4. Cinsiyete göre sağ kalım eğrisi | 31 |
| Şekil 5. Sigara kullanımına göre sağ kalım eğrisi..... | 32 |
| Şekil 6. Tanı sınıflamasına göre sağ kalım eğrisi..... | 33 |
| Şekil 7. Tanı aşamasındaki FVC değerinin sınıflanmasına göre sağ kalım eğrisi | 35 |
| Şekil 8. FVC değerinde %5'lik düşüş olması durumuna göre sağ kalım eğrisi..... | 36 |
| Şekil 9. FVC değerinde %10'luk düşüş olması durumuna göre sağ kalım eğrisi..... | 37 |
| Şekil 10. Tanı anında difüzyon kapasitesindeki kısıtlılığa göre sağ kalım eğrisi | 38 |
| Şekil 11. DLco değerinde%5'lik düşüş olması durumuna göre sağ kalım eğrisi | 39 |
| Şekil 12. DLco'da %10'luk düşüşe göre sağ kalım eğrisi | 40 |
| Şekil 13. Tanı sırasında çekilmiş toraks BT/YÇBT'nin kantitatif İAH bulgularının yaygınlığı değerlendirmesine göre sağ kalım eğrisi..... | 41 |
| Şekil 14. Semikantitatif değerlendirmede hastaların iki toraks BT/YÇBT'sindeki İAH yaygınlığında progresyon varlığına göre sağ kalım eğrisi | 42 |

TABLULAR DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1. YÇBT’de OİP patern kriterleri (28) | 9 |
| Tablo 2. Tanı sınıflamasına göre cinsiyet dağılımı..... | 25 |
| Tablo 3. Tanı Sınıflamasına göre sigara içme öyküsü..... | 25 |
| Tablo 4. Tanı sınıflamasına göre FVC’de %5-%10’luk düşüş görülen hasta sıklığı | 26 |
| Tablo 5. Tanı sınıflamasına göre FVC’de %5-%10’luk düşüş görülen hastalarda bu düşüşlerin ortaya çıkması için geçen zaman | 27 |
| Tablo 6. Tanı sınıflamasına göre DLco’da %5-%10’luk düşüş görülme sıklığı | 28 |
| Tablo 7. Tanı sınıflamasına göre DLco %5 ve %10’luk düşüş zamanı..... | 28 |
| Tablo 8. İAH yaygınlığındaki progresyonunun tanı sınıflamasına göre dağılımı | 29 |
| Tablo 9. Semikantitatif değerlendirme ile tanı sınıflamasına göre İAH bulgularında progresyon görülme sıklığı | 30 |
| Tablo 10. Cinsiyet, sigara kullanımı, tanı sınıflamasına göre sağ kalım analizleri .. | 34 |
| Tablo 11. FVC değerinde %5-%10, DLco değerinde %5-%10’luk düşüş olması ve toraks BT/YÇBT progresyon saptanması durumuna göre sağ kalım analizleri..... | 43 |

ÖZET

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH), benzer bazı klinik ve patofizyolojik özellikleri paylaşan, fakat aynı zamanda farklı etioloji ve prognoza sahip hastalıklardır. Nadir olmakla birlikte, İAH hastalarının bir kısmında progresif fibrozan bir fenotip gelişebilir. Progresif fibrozis, solunum semptomlarının kötüleşmesi, akciğer fonksiyonlarında düşüş, immünomodülatör tedavilere sınırlı yanıt, yaşam kalitesinde azalma ve potansiyel olarak erken ölüm ile ilişkilidir. İdyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ve diğer bazı İAH'lar (kronik hipersensitivite pnömonisi (kHP), bağ doku hastalığı ile ilişkili İAH (BDH-İAH) ve sınıflandırılmayan hastalık gibi) progresif fibrozan bir fenotip gösterebilmektedir.

Bu çalışmadaki amacımız 01/01/2010 ile 31/12/2019 tarihleri arasındaki göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran İPF, kHP ve Fibrotik Non-Spesifik İnterstisyel Pnömoni (fNSİP) tanıları ile takip edilmekte olan hastaların yaşları, cinsiyetleri, sigara kullanımları, meslekleri, ek romatolojik hastalıkları, sağ kalım süreleri, toraks bilgisayarlı tomografi/ yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (toraks BT/YÇBT) bulguları, solunum fonksiyon testlerinden (SFT) zorlu vital kapasitedeki (FVC) ve karbonmonoksit difüzyon testindeki (DLco) %5'lik ve %10'luk düşüş olup olmadığı; eğer düşüş olmuş ise tanıdan kaç ay sonra bu düşüşün görüldüğü değerlendirilerek hastalık progresyonunun erken tahmini için yol gösterici olabilecek parametreleri saptayabilmektir.

Hastaların verilerine hastanemiz veri sistemi HBYS'den 01/01/2010 ile 31/12/2019 tarihleri arasında J84 tanısı alan hastalardan SFT-DLco, toraks BT/HRCT verileri eksiksiz olan hastaların anamnezleri okunarak fibrozis ile seyreden İAH tanısı alanlar belirlenerek ulaşıldı. Yaş aralığı 34-86 yaş arası olup hastalığa en fazla 7.-8. dekatta rastlandığı görüldü.

Çalışmamıza dahil edilen progresif fibrozis ile seyreden İAH hastaları tanı sınıflarına göre 3 grup altında değerlendirildi. Buna göre çalışmaya dahil edilen 99 hastadan 51 hastanın İPF, 34 hastanın fNSİP, 14 hastanın kHP tanısı aldığı saptandı. fNSİP tanısı alan hastaların ortalama sağ kalım süresi 118,2±15,2; İPF tanılı hastaların ortalama sağ kalım süresi 79,2±10,1; kHSP tanılı hastaların ortalama sağ kalım süresi 45,8±7,2 olarak bulunmuştur. Tanı/sınıflarına göre değerlendirildiğinde fNSIP tanılı hastaların sağ kalım süresi daha uzun olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,046).

Çalışmamızda 34 kadın (%34,3), 65 erkek (%65,7) hasta yer alıyordu. Cinsiyete göre sağ kalım ilişkilerine bakıldığında ortalama sağ kalım süreleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

Sigara kullanımı açısından değerlendirilen hastalardan 56 hastada hayatının herhangi bir anında sigara kullanım öyküsü mevcuttu. 43 hasta hayatı boyunca hiç sigara kullanmamıştı. Sigara kullanımı açısından sağ kalım süresi değerlendirildiğinde sigara kullanan hastaların kullanmayan hastalara oranla sağ kalım sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kısa olduğu görüldü ($p=0,037$).

Solunum fonksiyon testine (SFT) uyum sağlayabilen 94 hastanın 43 ünde tanı anında FVC değeri normal iken 51 hastanın SFT'si tanı anında restriktif olarak saptandı. Hastaların klinik seyri süresince 94 hastadan 40 hastada FVC ölçümlerinde ortalama olarak $19,6\pm 3,7$ ayda %5'lik düşüş görüldü. Hastaların 28'inde ortalama $30,3\pm 5,1$ ayda FVC'de %10'luk düşüş görüldü.

Karbon monoksit difüzyon kapasitesine bakıldığında tanı anında DLco yapabilen 75 hastanın 61'inde (%80) difüzyon kısıtlılığı mevcuttu. Tanı anında DLco değerleri normal (>80), hafif ($60 < \leq 80$), orta ($40 < \leq 60$), ağır (≤ 40) olarak sınıflandırılmış olup ağır difüzyon kısıtlılığı olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $48,4\pm 14,5$ ay olarak bulundu. Tanı aşamasında difüzyon kapasitesindeki düşüklüğün derecesi arttıkça sağ kalımın azaldığı görüldü ($p=0,021$).

DLco uyumlu 66 hastadan 19'unda %5'lik düşüş saptanmaz iken 47 hastada %5'lik düşüş ortalama olarak $25,9\pm 3,8$ ayda görüldü. Hastaların 37'sinde takiplerde %10'luk DLco düşüşü ortalama olarak $21,9\pm 3$ ayda görüldü. DLco %5'lik ve %10'luk düşüş olmayan ve düşüş olan hastalar arasında sağ kalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tanı anında değerlendirilmeye uygun ve hastanemiz PACS sisteminde toraks BT/HRCT'si bulunan toplamda 75 hasta mevcuttu. Bu hastalardan 45 hastada kontrol toraks BT/HRCT bulunmaktaydı. Görüntülemeler kantitatif ve semikantitatif değerlendirildi. Semikantitatif değerlendirme 2 farklı gözlemci tarafından yapıldı. Gözlemciler arası güçlü bir ilişki saptandı (İnterclass correlation 0,882 ve %95 confidence interval 0,682-0,773). Tanı anı toraks BT/YÇBT kantitatif İAH değerlendirmesinde hastalar ≥ 50 ve < 50 İAH bulguları varlığı açısından iki gruba ayrıldı. Tanı anında toraks BT/YÇBT verisi bulunan 78 hastadan 64 hastanın < 50 'lik grupta; 14 hastanın ≥ 50 grupta olduğu görüldü. Hastalardan %50 ve üzerinde İAH bulgusu olanların sağ kalım süresi ortalama olarak $51,3\pm 8,4$; %50'den az İAH bulgusu

olan hastaların sağ kalım süresi ortalama olarak 105,8±11,2 ay olarak bulunmuştur. Toraks BT/YÇBT’de %50 ve üzeri İAH bulgusu olan hastaların daha mortal seyrettiği görüldü (p=0,046).

Progresif fibrozis ile seyreden interstisyel akciğer hastalıklarının yüksek mortalite ve morbidite hızı olması bu hastalık grubunun erken tanısı ve doğru tedavinin erken başlanabilmesi hastalık seyrini değiştirebilmektedir. Takipte kullanılacak parametrelerin belirlenmesi, eşik değerlerin iyi tanımlanması klinik pratikte faydalı olacaktır. Progresif fibrozis ile takip edilen hastalar için kullanılabilir bu parametreler halen çalışma konusu olup bu alanda yapılan çalışmalar sürece katkı sağlayacaktır.

ABSTRACT

Interstitial lung diseases (ILD) are diseases that share some similar clinical and pathophysiological features, but also have different etiology and prognosis. Although rare, a proportion of ILD patients may develop a progressive fibrosing phenotype. Progressive fibrosis is associated with worsening of respiratory symptoms, decline in lung function, limited response to immunomodulatory therapies, reduced quality of life, and potentially premature death. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and some other ILDs (such as hypersensitivity pneumonia (HP), connective tissue disease-associated ILD (CTD-ILD), and unclassifiable disease) may present a progressive fibrosing phenotype.

In our study, patients diagnosed with Ordinary Interstitial Pneumonia, Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia (fHP), Fibrotic Non-specific Interstitial Pneumonia (fNSIP) who applied to the chest diseases outpatient clinic between 01/01/2010-31/12/2019 were evaluated. Our aim in the study was the patients' age, gender, smoking, occupation, additional rheumatological diseases, survival time, thorax computed tomography/high resolution computed tomography (thoracic CT/HRCT) findings, pulmonary function tests (PFT); whether there is a 5% or 10% decrease in forced vital capacity (FVC) and carbon monoxide diffusion test (DLco); If there is a decrease, it is possible to determine the parameters that can guide the early prediction of disease progression by evaluating how many months after the diagnosis this decrease is seen.

Between 01/01/2010 and 31/12/2019, patients diagnosed as J84 in the pulmonology outpatient clinic were scanned. Patients diagnosed with fibrotic ILD whose SFT-DLco, HRCT data were available were included in the study. The age range is between 34-86 years, and the disease was seen in 7-8 Decades at most.

ILD patients with progressive fibrosis included in our study were evaluated in 3 groups according to their diagnosis class. Accordingly, out of 99 patients included in the study, 51 patients were diagnosed with IPF, 34 patients with fNSIP, and 14 patients with fHP. The mean survival time of patients diagnosed with fNSIP was 118.2 ± 15.2 ; The mean survival time of patients with IPF was 79.2 ± 10.1 ; The mean survival time of patients with fHP was found to be 45.8 ± 7.2 . When evaluated according to diagnosis/classes, the survival time of patients with fNSIP was found to be longer. This difference was statistically significant ($p=0.046$).

Our study included 34 female (34.3%) and 65 male (65.7%) patients. When the survival relations by gender were examined, no statistically significant difference was found in terms of average survival times.

Among the patients evaluated in terms of smoking, 56 patients had a history of smoking at any point in their lives. 43 patients had never smoked in their lifetime. When the survival time was evaluated in terms of smoking, it was seen that the survival time of the patients who smoked was statistically significantly shorter than the patients who did not smoke ($p=0.037$).

FVC value was normal in 43 of 94 patients who were able to adapt to pulmonary function test (PFT) at the time of diagnosis, while PFT of 51 patients was found to be restrictive at the time of diagnosis. During the clinical course of the patients, a 5% decrease was observed in FVC measurements in an average of 19.6 ± 3.7 months in 40 patients out of 94. A 10% decrease in FVC was observed in 28 of the patients in a mean of 30.3 ± 5.1 months.

Considering the carbon monoxide diffusion capacity, 61 of 75 patients who were able to perform DLco at the time of diagnosis had diffusion restriction. At the time of diagnosis, DLco values were classified as normal (>80), mild ($60 < \leq 80$), moderate ($40 < \leq 60$), severe (≤ 40). The mean survival time of patients with severe diffusion restriction was found to be 48.4 ± 14.5 months. It was observed that as the degree of decrease in diffusion capacity increased at the diagnosis stage, survival decreased ($p=0.021$).

While a 5% decrease was not detected in 19 of 66 DLco compatible patients, a 5% decrease was observed in an average of 25.9 ± 3.8 months in 47 patients. In 37 of the patients, 10% decrease in DLco was observed in 21.9 ± 3 months, on average. No statistically significant difference was found when the survival analysis was performed between patients who did not have a 5% and 10% decrease in DLco and those who did.

There were 75 patients in total who were eligible for evaluation at the time of diagnosis and had thorax CT/HRCT in our hospital's PACS system. Of these patients, 45 patients had control thorax CT/HRCT. Imagings were evaluated quantitatively and semiquantitatively. Semiquantitative evaluation was done by 2 different observers. A strong inter-observer relationship was found (Interclass correlation 0,882 ve %95 confidence interval 0,682-0,773). In the quantitative ILD evaluation of the thorax CT/HRCT at the time of diagnosis, the patients were divided into two groups in terms of the presence of $\geq 50\%$ and $< 50\%$ ILD findings. Of the 78 patients who had thoracic CT/HRCT data at the time of diagnosis, 64 patients were in the $< 50\%$ group, and 14

patients were in the $\geq 50\%$ group. The average survival time of patients with 50% or more ILD findings was 51.3 ± 8.4 ; The mean survival time of patients with less than 50% signs of ILD was found to be 105.8 ± 11.2 months. It was observed that patients with 50% or more ILD findings on thorax CT/HRCT were more mortal ($p=0.046$).

The high mortality and morbidity rate of interstitial lung diseases with progressive fibrosis, early diagnosis of this disease group and early initiation of the right treatment can change the course of the disease. Determining the parameters to be used in the follow-up and defining the threshold values well will be useful in clinical practice. These parameters, which can be used for patients followed up with progressive fibrosis, are still the subject of study and studies in this area will contribute to the process.

GİRİŞ

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH), benzer bazı klinik ve patofizyolojik özellikleri paylaşan, fakat aynı zamanda farklı etiyoloji ve prognoza sahip hastalıklardır (1). İAH terimi, çoğunluğu nadir olarak sınıflandırılan 200'den fazla diffüz parankimal akciğer hastalığı grubunu kapsar (2,3). Nadir bir durum olmakla birlikte, İAH hastalarının bir kısmında progresif fibrozan bir fenotip gelişebilir (1, 2, 3). Progresif fibrozis, solunum semptomlarının kötüleşmesi, akciğer fonksiyonlarında düşüş, immünomodülatör tedavilere sınırlı yanıt, yaşam kalitesinde azalma ve potansiyel olarak erken ölüm ile ilişkilidir (2). İdyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ve diğer bazı İAH'lar (hipersensitivite pnömonisi (HP), romatoid artrit ile ilişkili İAH (RA-İAH) ve sınıflandırılmayan hastalık gibi) progresif fibrozan bir fenotip gösterebilmektedir.

İPF, en çok çalışılan ve en yaygın İAH olup diğer progresif fibrozan İAH'lar için bir model olarak görülebilir (1, 3). İPF, akciğer skarlaşması ve olağan interstisyel pnömoni (OİP) olarak bilinen radyolojik bir patern ile karakterizedir (4). Özgün bir patofizyolojik temeli olup doğasında fibrozise gidişin olması nedeniyle bu hastalık ile diğer gruplardan ilerleyici fibrozis geliştirme potansiyeli olan hasta grubunun özellikleri halen ortaya konamamıştır. Yine de ilerleyici bir fenotip gösterebilen İPF ve diğer fibrozan İAH'lar arasında bir dizi klinik paralellikler gözlemlenmektedir. Üst üste binen klinik, radyolojik ve patolojik özellikleri göz önüne alındığında, günümüzde mevcut tedaviye rağmen ilerleyici bir fenotip ile seyreden bu fibrozan İAH'larını tanımlamak için son zamanlarda "progresif fibrozan İAH (PF-İAH)" terimi kullanılmaya başlamıştır (3). Progresif fibrotik fenotipin tanımlanması ve bu hastalığa yaklaşımdaki temel belirsizlikleri ele almak için epidemiyolojik çalışmalar, randomize kontrollü araştırmalar, hatta yapay zekâ ile bağlantılı derin öğrenme (deep learning) algoritmaları dâhil bir dizi yaklaşıma ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (5).

Akciğer fibrozisinin bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerindeki yaygınlığı, hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak; ölüm dâhil prognoz ile ilişkili bulunmuştur (6). Spesifik İAH teşhisine bakılmaksızın radyolojik olarak OİP paternine sahip pulmoner fibrozisli hastaların kötü prognoz ve mortaliteye sahip oldukları gösterilmiştir (7,8). Henüz OİP tanısı almayan ancak ilerleyici fibrozis geliştirecek

olan hastaların öngörülmesi geridönüşsüz fibrozisin önlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Bu sayede olası maruziyetlerin engellenmesi, altta yatan hastalığın tedavisi ve antifibrotik tedavilerin varlığı kötü prognozun önüne geçilmesi ve mortalitenin azaltılmasında katkı sağlayacaktır.

İPF hastalarında hastalık progresyonu ve mortalitenin belirlenmesinde cinsiyet, yaş gibi faktörlerin yanı sıra takipte zorlu vital kapasite (FVC) ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLco) değerlerindeki değişimin oldukça önemli olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Gimenez ve arkadaşları, fibrotik hipersensitivite pnömonisi tanısı ile takip edilen 112 hastada, tahmin edilen FVC'de %10 daha fazla düşüş yaşanan hastaların medyan sağkalımının, FVC değeri belirgin değişme göstermeyen hastalara oranla anlamlı olarak kısa olduğunu göstermişlerdir (9). Goh ve arkadaşları, 162 Sistemik Skleroz ile ilişkili İAH hastasının yer aldığı bir çalışmada, FVC'de %10'dan fazla düşüşün mortalitenin öngörücüsü olduğunu göstermişlerdir (10). FVC ve DLco düşüşünün gösterilmesinin sadece İPF de değil aynı zamanda diğer fibrotik akciğer hastalıklarında da progresyonun öngörülmesinde yol gösterici olduğu bilinmektedir. Fibroblast aktivasyonu ve fibrotik odakların oluşumu ile başlayan geri dönüşsüz sürece girildikten sonra tedavi ve progresyonu engelleme şansı azalmaktadır. Bu nedenle hastalık progresyonunun geri dönüşsüz sürece girmeden öngörülmesi ve gerekli tedavi ve hastalık yönetiminin sağlanması gerekmektedir. Semptom takibi, SFT-DLco, seri toraks bilgisayarlı tomografisi/yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (toraks BT/YÇBT) incelemeleri üzerinde çalışılmakta olan parametrelerdir. Toraks BT/YÇBT seri ölçümleri ile radyasyon maruziyeti artmakta ve hastalık takibi yaparken olası radyasyona bağlı gelişebilecek patolojilerin önüne geçilememektedir. Bu nedenle toraks BT/YÇBT'nin kullanımı kısıtlı kalmaktadır. Hem non/invaziv bir yöntem olması hem de hastaya hiçbir zararlı maruziyet oluşturmaması ile solunum fonksiyon testleri (SFT) üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Takip süresince SFT ölçümlerinin hangi periyotlarda yapılması, morbidite ve mortalite açısından cut-off değerlerin belirlenebilmesi amacıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

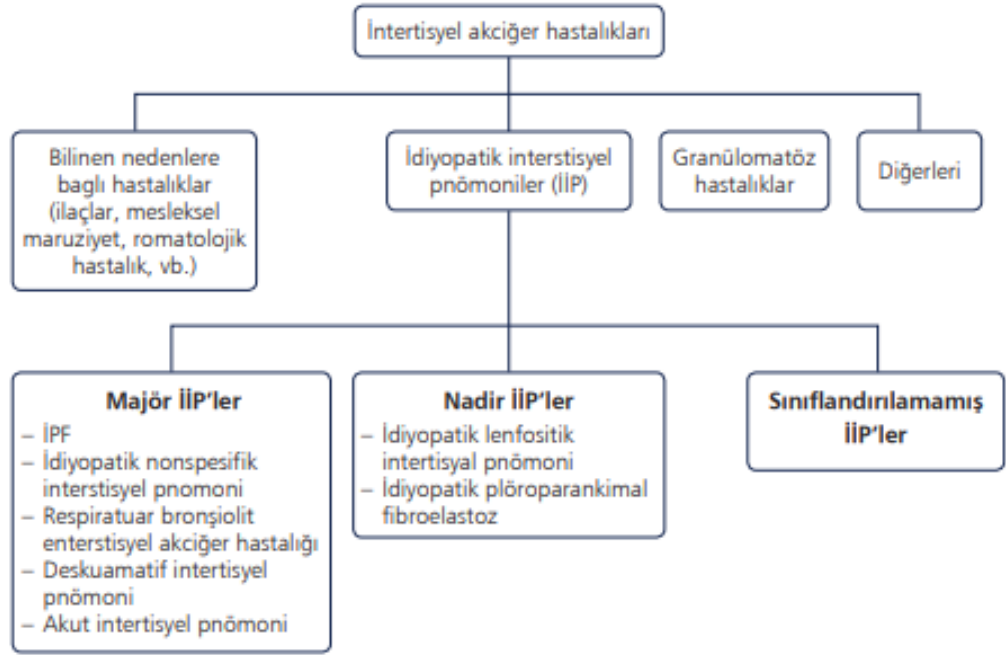
Tezimizde göğüs hastalıkları kliniği bünyesinde son 10 yılda takip edilen İAH grubu içindeki progresif fenotip gösteren İAH hastalarını klinik özellikler, radyolojik görüntüleme bulguları ve solunum fonksiyon testlerinin zaman içindeki değişimi

açısından retrospektif inceleyerek bu hasta grubunun belirleyici yönlerini ortaya koymak amaçlanmaktadır. Prognoz tahmini için, SFT, toraks BT/YÇBT, altta yatan primer hastalık gibi faktörler değerlendirilecektir. Son tahlilde progresif hastalık geliştirdiği bilinen hastaların, o aşamanın başlangıcında ve süreçteki özelliklerini ortaya koyarak, genel anlamda kötü prognoz göstegelerini saptamanın İAH hastaları arasından bu grubun daha erken fark edilmesi, gerekli tedavi değişikliklerinin yapılması ile fibrozisin önlenmesi sayesinde hastalık seyrinin yavaşlatılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

GENEL BİLGİLER

İAH, akciğer parankiminin inflamasyonu ve fibrozu ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. İAH'ları, nedeni bilinmeyen çeşitli hastalıkları ve altta yatan hastalık, ilaç, çevresel maruziyet gibi nedeni bilinen İAH'larını içerir (11). Herbiri farklı tedavi yaklaşımı ve prognoza sahip hastalıklardan oluşan bu hastalıkların kesin tanısının konması bu açıdan önem taşımaktadır. Yüksek mortalite ve morbidite hızı olması nedeniyle fibrozis ile seyreden interstisyel akciğer hastalığı grubunun erken tanısıyla birlikte doğru tedavinin erken başlanabilmesi hastalık seyrini değiştirebilmektedir. Fibrotik İAH olan hastaların önemli bir alt kümesi, ilerleyici semptomlar, tedaviye zayıf yanıt ve düşük yaşam kalitesi ile akciğer fonksiyonunda bir düşüş ile karakterizedir. İPF, idyopatik interstisyel pnömoniler grubunun en sık görülen şiddetli ve progresif alt tipidir (3). İPF'nin yanı sıra fibrozis ile seyreden başka İAH'lar da mevcuttur. Özellikle, bağ dokusu hastalığı ile ilişkili İAH (BDH-İAH), kronik hipersensitivite pnömonisi (kHP), sınıflandırılmayan İAH, idyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) ve nadiren sarkoidoz, organize pnömoni ve mesleki maruziyetlerle ilişkili İAH bu gruba örnek verilebilir (12).

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları için farklı ölçütler esas alınarak değişik sınıflamalar yapılmıştır. Etiyolojik, histopatolojik, radyolojik özelliklere göre yapılmış olan bu sınıflamaların her birinin yetersiz kaldığı noktalar vardır. Yeni etiyolojik nedenlerin belirlenmesi ve hastalıkların patogenezinin aydınlanması ile bu sınıflamalar güncellenmektedir. Belirli bir etyolojinin varlığı (ilaç maruziyeti, mesleki maruziyet, altta yatan romatolojik hastalık...) ya da tedavi modalitesinin benzerliği gibi nedenlerin prognoz tahmin edilmesi, tedavinin şekillendirilmesi gibi birçok hayati sürece yön vermesi nedeniyle farklı sınıflandırmaların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu sınıflamalardan en çok kullanılanı etyolojik neden esas alınarak yapılmış olan Şekil 1'de gösterilmiş olan sınıflamadır.

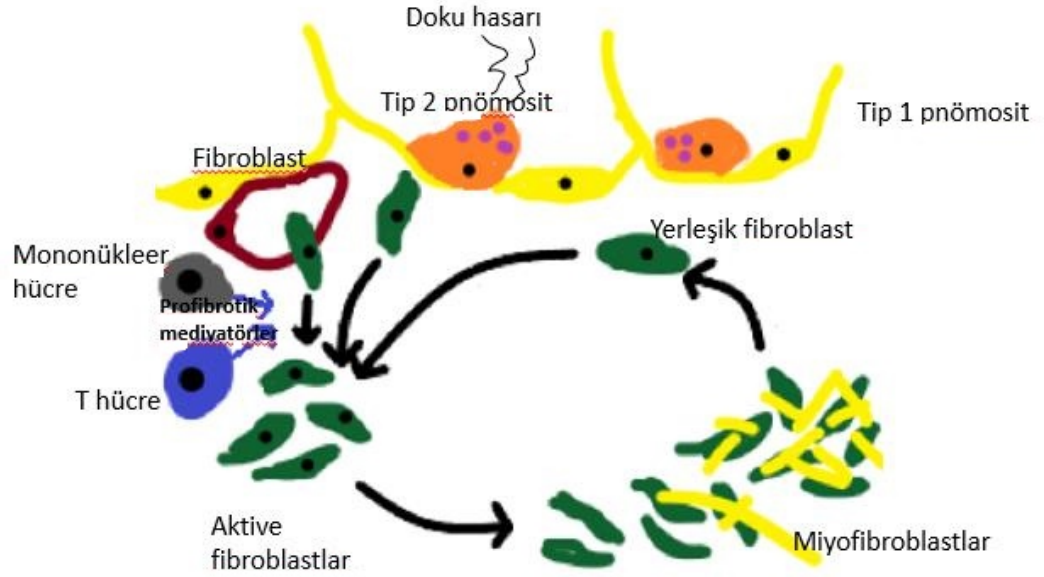


Şekil 1. İnterstitial Akciğer Hastalıkları Sınıflaması (11, 13)

Ancak son yıllarda üst üste binen klinik, radyolojik ve patolojik özellikleri göz önüne alındığında mevcut tedaviye rağmen ilerleyici bir fenotip gösterebilen fibrozis ile seyreden İAH'ları tanımlamak için 'ilerleyici fibrozan İAH' tanımı kullanılmaya başlanmıştır (2, 3). Progresif fibrozan bir fenotip gösterebilen İAH'ların ortak yönleri, ortak bir tedavi yolu olabileceği düşünülmektedir. İPF tedavisinde kullanılmakta olan antifibrotik tedavilerin non-İPF İAH'da ikinci basamak tedavide kullanılabileceğini gösteren birçok çalışma yayınlanmaya başlanmıştır (5, 14, 15, 16). Bu bilgiler ışığında İAH'da fibrotik sürecin tüm basamaklarının ayrıntılı değerlendirilmesinin önemi artmıştır.

Fibrozisle giden İAH'ların patogenezi ve hastalığın ilerleyici karakterinde çeşitli mekanizmalar rol oynamaktadır. Genel olarak İAH'ların tekrarlayan kronik epitelyal veya vasküler yaralanmalarla veya hücre yıkımına ve fibrotik hastalık durumunda düzensiz onarıma yol açan granümatöz inflamasyonla tetiklendiği görüşü mevcuttur. Fibrozis ile seyreden İAH'larda ön planda rol oynayan hücreler olan fibroblastlar, yaralanma bölgesine farklı kaynaklardan çekilir. Yerleşik interstisyel fibroblastlar çoğalır ve göç eder, dolaşımdaki fibrositler istila eder ve epitel hücreleri

ve perisitleri genellikle fibroblastlarla ilişkili özellikler kazanır. Nihayetinde, bu fibroblastlar, aşırı miktarda hücre dışı matriks salgılayan miyofibroblastlar hâline gelmek üzere aktive edilirler, bu da artmış doku sertliği ve alveolar doku fonksiyon kaybına neden olur. Ek olarak, makrofajlar ve lenfositler yaralanma bölgesine alınır ve fibroblast aktivasyonunu daha da artıran pro-fibrotik mediyatörler salgılar. Feedforward (ileri yönde besleyen) bir döngüde, artan akciğer dokusu sertliği, kendi kendini idame ettiren ve progresif akciğer fibrozisini tetiklemek için mekanostimülasyon olarak bilinen bir süreçte fibroblastları daha da aktive eder ve uyarır (Şekil 2) (17).



Şekil 2. Fibrozis oluşturan interstisyel akciğer hastalıklarının patogenezinde ve fibrozisin ilerleyici karakterinde rol oynadığı bilinen mekanizmalar şematize edilmiştir.

Fibrozisi tetikleyen uyarının nedeni henüz net olarak bilinmese de fibrozis gelişimin patofizyolojisi ve büyüme faktörlerinin rolü gün geçtikçe açıklık kazanmaktadır. Diffüz parankimal akciğer hastalıkları üzerindeki çalışmaları arttırmak etyoloji ve patogenezin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

İDYOPATİK PULMONER FİBROZİS (İPF)

İPF sıklıkla yaşlı erişkinlerde ortaya çıkan, nedeni bilinmeyen, akciğer parankiminde fibrotik dokunun anormal birikimi ile karakterize, kronik, ilerleyici ve kötü prognozlu bir hastalıktır. Sağkalım süresi genellikle tanıdan sonra 3-5 yıl civarındadır (18).

İPF'nin nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın gelişiminde rol aldığı düşünülen bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörü içinde genetik mutasyonlar, ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara içilmesi, çevresel veya mesleki maruziyetler, kronik mikroaspirasyon, viral ve bakteriyel infeksiyonlar sayılabilir (19, 20, 21, 22, 23, 24).

Efor dispnesi ve kuru öksürük en belirgin yakınmalardır. Şikâyetler, sinsi seyirli başladığı için tanı alma süresi uzayabilmektedir. Nadiren de olsa ilk başvuru İPF akut alevlenme tablosu ile olabilir (25). İPF akciğere sınırlı bir hastalık olduğu için ateş gibi sistemik semptomlar beklenmez. Sistemik belirtilerin tabloya eşlik etmesi İPF dışı olasılıkları destekler. Anamnezde bağ doku hastalığı, çevresel ve mesleki maruziyetler, ilaç kullanımı gibi olasılıkların ayrıntılı sorgulanması İPF'nin diğer İAH'lerden ayırıcı tanısı için gereklidir.

Fizik muayenede her iki hemitoraksta bazallerde velkro raller duyulur. Velkro rallerin semptomların ortaya çıkmadığı dönemde bile saptanabiliyor olması erken tanı için oldukça önemlidir. Ancak velkro raller İPF'ye özgü olmayıp OİP patern bulunan diğer İAH'larda da duyulabilir. Çomak parmak İPF de sık olarak görülebilen (yaklaşık %30-60) diğer fizik muayene bulgusudur (25).

İPF'ye özgü laboratuvar testi bulunmama ile birlikte; İPF'nin bağ doku hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarından ayırımında hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, antinükleer antikor (ANA) ve anti-cyclic citrullinated peptid antikorları (anti-CCP) rutin olarak bakılmalıdır. Eğer BDH-İAH bulgusu varsa bu tablo genişletilebilir (26).

Erken dönemde solunum fonksiyon testleri normal olabileceği gibi ilerleyen dönemde restriktif solunum yetmezliği bulguları saptanır. Total akciğer kapasitesinde, fonksiyonel rezidüel kapasitede ve rezidüel hacimde azalma saptanır. Zorlu vital kapasitede (FVC) azalma ile birlikte birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar

hacimde (FEV1) belirgin azalma olmaması nedeniyle Tiffenau oranı genellikle normal hatta artmış olarak izlenmektedir. Akım-volüm halkasında ise normalde beklenen halkanın boyut olarak daha küçüktür. Akciğer parankim hastalıklarında genellikle havayolu fonksiyonları korunur. İPF'ye eşlik eden havayolu hastalıklarının olması durumunda hem restriktif hem de obstrüktif tipte solunum yetmezliği ile karşılaşmak mümkündür (27).

Rutin posterior anterior (PA) akciğer grafisinde akciğer hacimlerinde azalma ve alt zonlarda retiküler dansite alanları görülebilmektedir. Ancak İPF kuşkusunu olan her hastada, tanı koyma sürecinin önemli bir bileşeni olan YÇBT çekilmesi gerekmektedir. YÇBT'de OİP patern varlığı tanı için önemlidir. OİP fibrozisinden dolayı traksiyon bronşektazisi, retiküler opasitelerin beraberinde bal peteği görünümüyle karakterize bir radyolojik paterndir. YÇBT'de bal peteği görünümü; alt loblarda baskın, subplevral yerleşimli ve tipik olarak 3-10 mm civarında, ancak bazen 2,5 cm kadar büyük çaplarda kümelenmiş kistik hava boşlukları olmasını tanımlar. Buzlu cam opasiteleri yaygın olarak görülmesi de varlığında içlerinde traksiyon bronşektazisi olması nedeniyle ince fibrozis lehine düşünülürler. Buzlu camın hiç olmaması ya da çok az olması OİP için önemlidir. Mevcut bulgulara eşlik eden plevral anormalliklerin varlığı (örn; plevral plaklar, kalsifikasyonlar, önemli plevral efüzyon) OİP paterni için İPF yerine alternatif bir etiyoloji düşündürür. Mikronodüller, hava hapsi, bal peteği olmayan kistler, yaygın buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon veya peribronkovasküler ağırlıklı dağılım OİP dışında görülen radyolojik bulgular olup yine İPF dışındaki bir tanıya işaret edebilir (4).

| OİP | Olası OİP | OİP için belirsiz | Alternatif tanı |
|--|---|--|---|
| Subplevral/bazal baskın. Dağılım genelde heterojen* Balpeteği; periferik Traksiyon bronşektazisi/ bronşiolektazisi eşlik edebilir/ etmeyebilir | Subplevral/bazal baskın. Dağılım genelde Heterojen Periferik traksiyon bronşektazisi/ bronşiolektazisi ile retiküler patern Az miktarda buzlu cam dansitesi olabilir. | Subplevral/bazal baskın. İnce retikülasyon. Az miktarda buzlu cam dansitesi ya da distorsiyon olabilir (erken UIP patern?). Başka bir özgün tanıya yönlentmeyen BT bulguları ve/veya akciğer fibrozisinin özellikleri («gerçekten belirsiz») | Başka bir özgün tanıya ait: Kistler, Belirgin mozaik görünüm, Buzlu cam baskın, Yaygın mikronodüller, Sentrlobüler nodüller, Nodüller, Konsolidasyon Dağılım özelliği: Peribronkovasküler Perilenfatik Üst ve orta zon Diğer: Plevral plaklar (asbestozis?) Dilate özofagus (KDH?) Distal klavikulada erozyon (RA?) Yaygın LAPler (diğer etiyo?) Plevral efüzyon/kalınlaşma (BDH? İlaç?) |

Tablo 1. YÇBT’de OİP patern kriterleri (28)***YÇBT’de ‘kesin’ OİP varlığı, alta yatan nedenler dışlandıktan sonra klinik olarak İPF tanısı koydurur.

Radyolojik olarak tanı konamayan hastalarda (‘olası’ ya da ‘belirsiz’) OİP daha düşük oranda da olsa histopatolojik olarak OİP paterni saptanabildiğinden erken İPF olgularını saptamak amacıyla histopatolojik inceleme yapılması uygun görülebilir. Bu kararın multidisipliner konseylerde tartışılarak verilmesi önerilmektedir (28). Histopatolojik olarak OİP paterninin heterojen (mekânsal ve zamansal heterojenite) içermesi nedeniyle transbronşial akciğer biyopsileri yeterli olmamaktadır; bu nedenle cerrahi akciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir. Bu biyopsiler genellikle video torakoskopi ile orta lob ve lingula dışındaki biri radyolojik olarak normal görünen bölgeden, diğeri hafif ve orta olasılık görünen bölgeden olmak üzere birden fazla lobdan alınması tanı olasılığını artırmaktadır (29).

Bronkoalveoler Lavaj (BAL), İPF tanısında sınırlı bir role sahiptir. Esas olarak tanısız olmayan bir YÇBT varlığında alternatif tanıların dışlanmasında fayda sağlamaktadır (30). İPF hastalarında BAL’da tipik olarak nötrofil hakimiyeti ve daha az ölçüde (<% 25) eosinofili görülebilmektedir (31).

Son 10 yılda İPF tedavisi için yeni ilaçların güvenliğini ve etkinliğini araştırmak için büyük klinik çalışmalar yapılmıştır. Son yıllardaki en büyük gelişme, akciğer parankimindeki fibrozun ilerlemesini engelleyen antifibrotik ilaçların üretilmesidir. Bu hedefe yönelik iki yeni ilaç, pifrenidon ve nintedanib yeni tedavi olanağı sunmakla birlikte, hastalığı tedavi etmekten çok, fonksiyonel kaybı yavaşlatarak, hastalığın kötüleşmesini yavaşlatmış ve sağkalım süresini kısmen uzatabilmiştir (32).

Nintedanip; Nintedanib bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Antifibrotik etkiyi “Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR)”, “Fibroblasts Growth Factor Receptor (FGFR)” ve “Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR)”ünü inhibe ederek, fibroblast proliferasyonunu ve hücre dışı matriks yapımını önleyerek sağlar. Nintedanib’in ayrıca antineoplastik etkisi de bilinmektedir.

INPULSIS, INPULSIS-ON, SENSCIS ve INBUILD çalışmaları ile nintedanipin İPF hastalarında yaşam kalitesini düzelttiği ve akut alevlenmeleri önlediği gösterilmiştir (14, 33, 34, 35).

Pirfenidon; Pirfenidonun etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İn vitro bir çalışmada TGF- β yolağını inhibe ederek, fibroblastların proliferasyonunu ve miyofibroblastlara diferansiyasyonu engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir. Pirfenidon ile ilgili CAPACITY, ASCEND, RELİEF çalışmaları n olunmaktadır (36, 37, 38). Bu çalışmalarda Pirfenidonun FVC’deki düşüşü yavaşlatıp, egzersiz toleransını artırarak hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı, progresyonsuz sağkalım süresini uzattığı belirtilmektedir.

HİPERSENSİTİVİTE PNÖMONİSİ (HP)

HP, solunan bir antijene karşı duyarlılığın neden olduğu bir İAH’dır. Bildirilen tetikleyici antijenler çok sayıda olmasına rağmen, çoğu organik (kuş ya da çevresel mantar, bakteri gibi mikrobiyal) veya kimyasal ajanlar olarak sınıflandırılır, ancak kapsamlı bir sorgulamadan sonra bile sorumlu etken tanımlanamayabilir (39).

HP patojenitesi, duyarlı bir kişinin provoke edici bir antijen veya kimyasala maruz kalmasının ardından hem immün kompleks aracılı (Tip III) hem de gecikmiş tip (Tip IV) aşırı duyarlılık reaksiyonlarının bir kombinasyonundan kaynaklanır (40).

Akut HP; yoğun bir şekilde maruziyetten sonra meydana gelir. Hastalar genellikle maruziyetten 4 ila 6 saat sonra aniden başlayan yüksek ateş, titreme, kas ağrıları, öksürük ve nefes darlığı yakınmalarıyla acil servise başvururlar ve hastalığın bu formu viral veya bakteriyel enfeksiyonlar ile karıştırılır (41). Bu tablo etkenden uzaklaştıklarında kendiliğinden düzelir, ancak tekrarlayan maruziyetlerde aynı tablo ortaya çıkar.

Subakut HP; devamlı maruziyet ile karşılaşan kişilerde akut formdakine benzer semptomlar daha hafif şekilde ve uzun süreli (haftalar/aylar) görülür. Hastalar

çoğunlukla ateşin eşlik ettiği progresif nefes darlığı ve öksürükten şikâyet ederler. Halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı da bu gruptaki hastalarda görülebilir. Bu tip daha hafif akut atakların görüldüğü form subakut formdur (41).

Kronik HP; devamlı şekilde düşük seviyede maruziyet sonrasında görülür. Bu formda genellikle ev içi maruziyetler (kuş, küf vb.) suçlanmaktadır. Klinik olarak sinsi bir şekilde ilerleyen nefes darlığı, kuru öksürük, halsizlik ve kilo kaybı vardır (41). Akut başlayan hastalık fark edilmediğinde maruziyet kesilmeyip gerektiğinde antiinflamatuvar tedavi verilmediğinde fibrozis gelişmesiyle kronik HP ortaya çıkmaktadır (39).

HP'de akciğer parankimindeki etkilenme olması sonucu solunum fonksiyon testinde genellikle restriktif patern ve azalmış difüzyon kapasitesi görülmektedir. Kronik HP'de hava yollarında da granüloamatöz yangı ile tutulum olduğu durumda obstrüksiyonu da saptanabilir.

HP'li hastaların akciğer radyogramı, tutulumla ilişkili olarak çeşitli bulgular gösterebileceği gibi normal de olabilir. Bu görünümeler hastalığın evresine bağlı olarak değişiklik gösterir. Akut dönemde diffüz silik nodüler dansiteler, buzlu cam dansitesi alanları, lineer radyodansiteler ve ara sıra konsolidasyon görülebilir. Nodüler ve buzlu cam dansitesi görünümü maruziyetin kesilmesi ile geri dönüşlüdür. HP'nin akut dönemi geçtikten sonra akciğer grafisi tamamen normal olabilir (41, 42). Akut, subakut ve kronik HP formlarının YÇBT bulguları kronik sürece göre farklılık göstermekle birlikte özellikle OIP paterni görülebilen kronik HP'nin İPF'den ayırt edilmesi önemlidir. YÇBT'de bal peteğinin üst/orta lobda daha belirgin olması, mozaik perfüzyon alanları ile birlikte hava hapsi alanlarının bulunması ve iyi seçilemeyen sentrilobüler nodüllerin görülmesi kronik hipersensitivite pnömonisi lehine bulgulardır (43). Özellikle hava hapsini değerlendirmenin en doğru yolu, inspiratuvar BT taramalarıyla karşılaştırılmak üzere çekim protokolüne ekspiratuvar BT'yi dâhil etmektir. Mozaik atenüasyon ve hava hapsi alanlarının olması önemli bir bulgu olsa da HP'ye özgü değildir. Mozaik atenüasyon, küçük hava yolu hastalığı durumunda hava hapsine, pulmoner hipertansiyon gibi vasküler hastalıklara ve özellikle pulmoner arteriyel hipertansiyona (PAH) ve pulmoner ödem, enfeksiyon, kanama ve pulmoner fibrozis dâhil parankimal infiltrasyona bağlı olabilir.

ATS kılavuzları, BAL'daki lenfositozu %15'in üzerinde lenfosit oranı olarak tanımlamaktadır. HP hastalarında BAL bulguları, genel hücresellikte bir artış yanında karakteristik bir lenfositoz gösterir (11, 44). Lenfosit sayısındaki artış özellikle CD8 T lenfosit popülasyonunda daha fazla orandadır ve bu CD4/CD8 oranında azalmaya (genellikle <1) yol açar (41). Bunun yanı sıra HP'nin akut alevlenmesinde BAL'da nötrofil sayısı lenfositlere oranla daha fazla olabilir (11, 45).

HP'ye ait klinik ve radyolojik bulguların özgün olmaması ve her zaman sorumlu etkenin hasta sorgulamasında ortaya konamaması nedeniyle bazen ayırıcı tanı için histopatolojik inceleme gerekli olabilir. Açık akciğer biyopsisinin tanıya katkısı önemli oranda olsa da girişimsel işlem komplikasyonlarının azaltmak amacıyla transbronşiyal akciğer biyopsisi ön planda tercih edilmelidir. OİP'nin aksine yaygın radyolojik tutulumu olan hastalarda bu boyuttaki biyopsi örneklerinin HP'yi akla getiren bulguları gösterme olasılığı yüksektir. Akciğer biyopsisi, lenfosit infiltrasyonu, köpüklü makrofajlar, granülomlar, bronşiyolit ve fibroz dâhil olmak üzere ayırt edici, ancak patognomonik olmayan bir dizi anormallik gösterebilir. Fibrotik değişikliklerin baskın olduğu ilerlemiş hastalıkta patoloji özellikleri kronik HP'nin idiyopatik pulmoner fibrozis başta olmak üzere diğer fibrotik akciğer hastalıklarından ayırt edilmesi zor olmaktadır (42).

Tedavinin temeli, HP'ye neden olan etkeni hızla saptamak ve hastanın bu etkenle temasını kesin olarak kesmektir. HP tedavisi için henüz kontrollü çalışmalar yapılmamakla birlikte kortikosteroidlerin özellikle şiddetli semptomları, anormal akciğer fonksiyon testleri veya yoğun radyografik tutulumu olan hastalarda ilk iyileşmeyi hızlandırdığı gösterse de kortikosteroid tedavisi uzun vadeli sonuçlar için herhangi bir fayda göstermemiştir (46, 47). Azatioprin (AZA) ve mikofenolat mofetil (MMF), kortikosteroid kullanılmadığı ya da dozunun düşürülmesi gereken durumlarda tedavide yer alan ajanlar olup ayrıca dirençli vakalarda kullanılmıştır ve solunum fonksiyon testinde düzelme sağladıkları gösterilmiştir (48). Küçük çalışmalarda Rituximab (RTX) ve Leflunomide'in de faydalı olduğu bildirilmiştir (49). Son zamanlarda özellikle progresif fibrozlu kronik HP vakalarında antifibrotik ajanlar önerilmeye başlanmıştır (15, 16, 50).

BAĞ DOKU HASTALIĞI İLİŞKİLİ İAH (BDH-İAH)

Bağ doku hastalıkları, çeşitli organları etkileyebilen, immünolojik aracılı heterojen bir enflamatuvar hastalık grubudur. Bu bozukluklar genellikle akciğerlerde, mediastende ve plevrada torasik görüntülemelerde ortaya çıksa da, pulmoner tutulum sıklığı söz konusu hastalığın hangisi olduğuna göre değişir (51). Bağ doku hastalığı olan hastalarda klinik önemi en büyük iki torasik bulgu, bu hasta grubundaki mortalite ve morbiditenin büyük bir kısmından sorumlu olan İAH ve PAH'dır (52).

Akciğeri en sık tutan BDH'ları romatoid artrit (RA), sistemik skleroz (SSc), sistemik lupus eritematozus (SLE), polimiyozit (PM) ve dermatomiyozit (DM), mik s bağ doku hastalığı (MBDH) ve sjögren sendromu (SSj) dur.

BDH değişik paternde İAH ile birlikte olabilir. Bunlar; OİP, NSİP, kriptojenik organize pnömoni (KOP), diffüz alveoler hasar (DAH) ve lenfositik interstisyel pnömoni (LIP)'dir. BDH'da İAH'ın en sık histopatolojik şekli NSİP olduğu görülmüştür. NSİP, değişik derecede interstisyel inflamasyondan fibroze dek geniş bir yelpazedeki histopatolojik bulguları kapsamaktadır. NSİP, histopatolojik olarak sellüler NSİP (fibrotik komponent olmadan inflamasyonun olduğu) ve fibrotik NSİP (fibrotik bulguların daha belirgin olduğu) olarak iki alt gruba ayrılmaktadır.

Adından da anlaşılacağı gibi, NSİP'deki klinik bulgular genellikle hastalığa özgü değildir. NSİP'li hastaların çoğu 40-50 yaş aralığındadır ve kademeli bir semptom başlangıcı vardır. BDH ilişkisi nedeniyle kadınlarda genel prevalans daha yüksek olmakla birlikte idyopatik NSİP prevalansı cinsiyetler arasında eşittir (53). Artrit, raynaud fenomeni, cilt bulguları (sklerodaktili, cilt kalınlığının artması, dijital ülserler), kas güçsüzlüğü gibi sistemik bulgular, ayırıcı tanıda BDH akla getirmelidir. Tedavi yaklaşımları özgün tanıya göre değişiklik göstereceğinden primer hastalığın tanısını koymak önemlidir. Ayırıcı tanıda ayrıntılı yakınma ve sistem sorgulaması, fizik muayene bulguları ve laboratuvar testleri yol gösterici olmaktadır.

NSİP genellikle alt loblarda ve çoğunlukla bilateral ve simetrik tutulumla karakterizedir. YÇBT'de en sık görülen bulgu, buzlu cam opasiteleri ve hemen daima fNSİP'li hastalarda olan traksiyon bronşektazi veya bronşiolektazidir. Genellikle subplevral korunmuş alanlar da görülebilir (54). Ayrıca intralobüler retiküler opasite, traksiyon bronşektazisi ve bal peteği görünümü bulunabilir (55). Bu bulgular NSİP'de

OİP'den daha az görülmektedir. fNSİP'li hastaların toraks BT'sinde pulmoner fibrozisin diğer bulgularıyla beraber alt lob hacim kaybı da sıklıkla görülmektedir.

Romatoid Artrit İlişkili İAH (RA-İAH)

RA, pulmoner tutulumu içerebilen ekstra-artiküler belirtilerle birlikte sinoviyal eklemlerin şişmesi, hassasiyeti ve yıkımı ile karakterizedir. Toplumdaki sıklığı %0,5-%1 arasındadır. Her yaşta ortaya çıkabilmekte ise de en çok 30-50 yaşları arasında başlamakta ve kadınlarda erkeklere oranla iki-üç kez daha fazla görülmektedir. RA, kadınlarda daha sık görülmesine karşın akciğer tutulumu erkeklerde daha sıktır (56).

RA'da bazen eklem tutulumu olmadan da pulmoner tutulum olabilir. Plörit, plevral efüzyon, romatoid nodül, romatoid pnömokonyoz, interstisyel pulmoner fibrozis, bronşiyolitis obliterans organize pnömoni (BOOP), obliteratif bronşiyolit, foliküler bronşiyolit, bronşektazi, vaskülit ve lenfositik interstisyel pnömoni RA'de görülen başlıca pulmoner tutulumlardır (57).

İnterstisyel tutulumu olanların klinik bulguları idyopatik interstiyel pnömoniye benzer. En sık bulgu dispne ve nonproduktif öksürüktür. Efor dispnesi, eklem yakınmaları nedeniyle ortaya çıkan hareket kısıtlılığı ile maskelenebilir. Daha az sıklıkta da plöritik veya nonplöritik göğüs ağrısı, ateş, hemoptizi olabilir. Çoğu hastada bibaziler velkro raller mevcuttur (58). Pulmoner tutulum mevcut olan yaklaşık %75 hastada çomak parmak görülebilmektedir (59).

Solunum fonksiyon testi RA-İAH'da tanısal olmasa da progresyonun tespit edilmesinde fayda sağlamaktadır. FVC ve özellikle DLco'da düşüş saptanması progresyon ve yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (3, 60).

Akciğer grafisi interstisyel tutulumu saptamakta yetersizdir. YÇBT, RA hastalarında İAH'ı değerlendirmek için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. RA-İAH çeşitli radyografik ve histopatolojik alt tiplere sahiptir. En sık OİP ve NSİP görülmektedir. Daha az oranda DAH, LİP ve DİP görülebilir (61).

OİP'li RA hastalarının, OİP olmayan RA hastalarına kıyasla farklı bir fenotipe, klinik seyir ve prognoza sahip olduğu bilinmektedir. Özellikle, OİP paterni, sigara geçmişi olan, yaşlı, erkek RA hastalarında daha sık olarak görülmektedir (61).

BAL'ın tanıya katkısı yalnızca arada kalınan hastalarda, enfeksiyon, malignite gibi durumları dışlamak için olmaktadır. RA akciğer tutulumunda BAL sıvısı hücre

dağılımı değişik derecelerde nötrofili ve lenfositoz içerebilmektedir. Nötrofilik alveolit varlığı kötü prognoz ve kötü tedavi yanıtının göstergesidir (62).

Akciğer biyopsisi RA-İAH'da patogonomik özellik taşımamakta ve işleme bağlı mortalite ve morbiditenin yüksek olması nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir. Ancak YÇBT'de altta yatan parankimal hastalığın kesin ayrımı yapılamadığı ve agresif immunsuprese tedavi düşünüldüğü durumlarda NSİP/OİP ayrımı açısından yararlı olabilmektedir (62).

RA-İAH tedavisi diğer bağ doku ilişkili İAH'larda da olduğu gibi karmaşık ve zorludur. RA tedavisinde kullanılan hemen hemen tüm ilaçlar İAH'a neden olabilmektedir. Dolayısıyla tedavi, hastalığın ciddiyetine ve hastanın klinik durumuna bağlı olarak planlanmalıdır. Bu noktada hastanın klinik durumu kadar akciğerlerin radyolojik bulguları ve fonksiyonel kapasitesi de önemlidir. İAH bulgularının radyolojik görüntülemesi ile tesadüfen saptanan hastalık semptomlarının olmadığı (örn. Nefes darlığı ve / veya öksürük) bazı durumlar vardır ve bu hastalar fonksiyonel olarak stabil iseler ek tedaviye ihtiyaç duymazlar (63). Takip süresi boyunca, klinik, radyolojik veya SFT bulgularına göre stabil olan hastalarda hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) tedavisine devam edilmesinde sakınca yoktur. Ancak bulgularda progresyon olması halinde RA-İAH tedavisine geçilmesi gerekmektedir. RA-İAH tedavisinde kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen, kortikosteroidler birinci basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Kortikosteroide yanıt alındığında, doz kademeli olarak mümkün olan en düşük doza düşürülür. Bu aşamada bazı hastalar için, ek immünosupresif ajanlar ile kombinasyon gerekebilmektedir. AZA, siklofosamid (CYC) veya MMF bu amaçla kullanılmaktadır (64,65). CYC tedavisi özellikle aktif hızlı progresyon varlığında tercih edilmektedir. CYC tedavisi sonrasında kalıcı tedavi olarak MMF ya da AZA tercih edilmektedir. MMF tedavisinin eklem semptomları üzerinde tedaviye katkısı olmaması nedeniyle kullanımı sınırlı kalmaktadır (65, 66). RA patogenezinde B hücrelerin suçlanması nedeniyle son yıllarda B hücre belirteci CD20'ye karşı bir monoklonal antikor olan RTX'e karşı ilgi artmıştır. Anti TNF tedavisine yanıt vermeyen ya da bu ilaçları kullanamayan hastalarda oldukça sık kullanılmaya başlanmıştır (67). Ancak RTX'in pulmoner toksisitesinin olduğunun vaka raporları ile bildirilmiş olması

nedeniyle RA-İAH hastalarında RTX tedavisine endişe ile yaklaşılmasına neden olmaktadır (66, 68, 69).

RA için birinci basamak DMARD tedavisi olarak önerilmekte olan MTX pulmoner toksisite riski taşımakta olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (70, 71). Bu nedenle MTX planı yapılan hastalara tedaviye başlamadan önce temek SFT parametrelerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. MTX tedavisi başlanmış olan hastaların pulmoner toksisite geliştirmeleri genellikle ilk 6 ay içinde gözlenmektedir. Hastaların ilk 6 ay pulmoner açıdan yakın takip edilmesi gerekmektedir. Nefes darlığı, kuru öksürük gibi semptomların görülmesi durumunda SFT ve YÇBT ile hastaların değerlendirilmesi ve pnömoni saptanması durumunda MTX tedavisi kesilerek kurtarıcı tedaviye (yüksek doz kortikosteroidle folinik asit) geçilmesi önerilmektedir (66).

Sjögren-İAH (SSj-İAH)

Sjögren sendromu (SSj), lakrimal ve tükürük bezlerinin kronik lenfositik infiltrasyonunun neden olduğu, özellikle gözlerde ve ağızda kuruluk (sicca) ile karakterize bir otoimmün hastalıktır. Bu semptomların yanı sıra, diğer tipik özellikler arasında kronik yorgunluk, eklem ağrıları ve sıklıkla beyin sisi (*brain fog*) olarak tanımlanan bilişsel işlev bozukluğu bulunur. Ekstraglandüler belirtiler arasında deri, eklemler, kaslar, kan, böbrekler, periferik sinirler, beyin ve gastrointestinal ve solunum yolları yer alabilir. Tahmini prevalans genel popülasyonun %0,2 ila %1,4'ü arasındadır. Kadınlarda erkeklerden daha sık olarak görülmektedir. Tipik olarak 30-60 yaşlar arasında tanı konmaktadır (72).

Semptomların SSj'ye özgü olmaması nedeniyle tanı koymak zordur. Çoğu romatolojik durumda olduğu gibi tanı için altın standart uzman görüşü olsa da, yol gösterici sınıflandırma ölçütleri mevcuttur. Üç tanı kriterinden ikisinin pozitif olması ile tanıya gidilebilmektedir. Bu ölçütler; lakrimal veya tükürük bezi disfonksiyonunun objektif olarak ölçümü, Anti-SS-A ve Anti-SS-B gibi tanıtla uyumlu otoimmün serolojik test pozitifliği ve uyumlu bulgular içeren minör tükürük bezi biyopsidir (73).

Akciğer tutulumu, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve mortalite üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Akciğer tutulumu riski taşıyan hastaları öngörmede kullanılacak bir parametre henüz bulunamamış olmasına rağmen erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara kullanımı ve hastalık süresinin uzun olmasının (>10 yıl) yüksek akciğer tutulumu riski ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. (73, 74)

SSj-İAH'ın klinik belirtileri, en sık görülen solunum semptomları olan efor dispnesi ve kuru öksürüktür. (75)

Solunum fonksiyon testinde restriktif patern ve DLco'da düşüş dikkat çekmektedir. (75)

Akciğer tutulumunun yaygınlığına göre akciğer grafisinde retiküler dansiteler görülebilmekle birlikte, YÇBT akciğer tutulumunun saptanabilmesi açısından daha duyarlıdır. NSİP, SSj'de görülen en yaygın İAH paterni olarak kabul edilir, bunu BOOP ve OİP izler. LİP, SSj'de en yaygın pulmoner tutulum şekli olmasa da klasik bir ilişkiye sahiptir. Genel olarak ele alındığında, SSj ile ilişkili akciğer tutulumun en yaygın YÇBT bulguları, buzlu cam opasiteleri, retiküler dansiteler, konsolidasyon, bal peteği görünümü, kistler, nodüller ve ayrıca bronşektazidir (76).

BAL sıvısındaki bulgular sıklıkla anormaldir ve vakaların çoğunda, asemptomatik hastalar arasında bile esas olarak T hücreleri ile karakterize bir lenfositozu gösterir (77). Bununla birlikte, BAL sıvısının hücresel bileşenlerinde anormallikler kesin tanı veya tedaviye yanıtı tahmin etmek için yararlı değildir. Sonuç olarak BAL, SSj-İAH'lı hastalarda tanısız amaçla rutin olarak uygulanmaz. Solunum semptomlarının ve radyografik anormalliklerin akut başlangıcı veya kötüleşmesi olan hastalarda BAL, diğer İAH'larda olduğu gibi malignite veya enfeksiyon gibi tanıları dışlamak için yararlıdır (78).

Tedavide kortikosteroid yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer bağ dokusu hastalıklarında olduğu gibi, CYC, MMF veya AZA gibi diğer immünoşüpresif ilaçlar kullanılabilir. Bununla birlikte, randomize kontrollü çalışmaların yokluğundan dolayı, SSj-İAH tedavisi esas olarak ampirik kalmaktadır, çünkü veriler genellikle sadece SSj'li hastaları değil, aynı zamanda diğer KDH'leri de içeren küçük vaka serilerinden elde edilmektedir (76).

Sistemik Lupus Eritamatozus-İAH (SLE-İAH)

SLE, organ hasarına yol açan bir immün kompleks birikimi ile karakterize, sistemik tutulumu neden olabilen kronik bir otoimmün hastalıktır (60). Hastalık tablosu, döküntüler ve artraljiden yaşamı tehdit eden akciğer ve böbrek tutulumuna kadar değişik nitelikte olabilmektedir (79).

Akciğer tutulumu, SLE tanı ölçütlerinde ayrı olarak ele alınmasa da hastalık solunum sisteminin bütün bölümlerinde görülebilmektedir. En yaygın tutulum, aynı zamanda SLE tanı ölçütleri arasında da yer alan, hastaların %60'ında görülebilen plörezi'dir. Diyafragma tutulumuna bağlı 'küçülen akciğer (*shrinking lung*) sendromu', bakteriyel pnömoniyi taklit edebilen 'akut lupus pnömonisi', hemoptizi ile seyreden 'akut pulmoner hemoraji' SLE'de görülebilen diğer pulmoner tutulumlardır (60).

SLE'ye bağlı interstisyel akciğer hastalığı, tez araştırmasına dahil edilme ölçütlerini karşılması nedeniyle daha ayrıntılı ele alınacak olup genel olarak lupuslu hastaların yaklaşık %3-10'unda görülmektedir. Bu hastalarda eforla artan nefes darlığı ve nonproduktif öksürük kliniğinin en önemli parçasıdır (80).

SFT'de restriktif patern ve DLco'da azalma görülebilir (81). Ancak Elalouf ve arkadaşlarının araştırmasında asemptomatik SLE hastalarının yaklaşık %38'inde DLco'da azalma görülmesine karşın 9 yıllık bir takip süresinden sonra bu hastaların hiçbirinde akciğer hastalığı gelişmemiş olması SLE'li hastalıkların akciğer tutulum/progresyon tahmininde solunum fonksiyon testlerinin yararını tartışmalı kılmaktadır (82). Akciğer tutulumunu değerlendirmek için tek başına SFT-DLco takibi bu bağlamda yeterli olmayıp solunumsal yakınması olan hastalarda ileri tetkik (toraks BT/YÇBT) açısından hastanın değerlendirilmesi uygun olacaktır.

YÇBT'de en sık olarak NSIP görülmekle birlikte LIP ve BOOP'da SLE ile ilişkili olarak tanımlanmaktadır. Diğer BDH-İAH'larda ön plana çıkan OİP paterni SLE'de çok nadir görülmektedir (83).

Güncel tedavi genellikle şiddetli vakalarda remisyonu indüklemek için kullanılan yüksek doz kortikosteroidlerin yanı sıra CYC ve RTX gibi ajanların kullanımını içermektedir. MMF ve AZA gibi kortikosteroid yerine geçen ajanlar, daha hafif vakalarda veya hastalığın uzun süreli kontrolünün sürdürülmesinde kullanılabilir (81).

Skleroderma-İAH (SSc-İAH)

Skleroderma, bilinmeyen ve karmaşık patogenezi olan nadir görülen bir bağ dokusu hastalığıdır. Skleroderma iki formda görülür: Lokalize Skleroderma ve Sistemik skleroz (SSc) (84).

SSc mikrovaskülopati, fibroblastik fonksiyon bozuklukları ve immün sistem anormalliklerinin karmaşık bir etkileşimini içeren kronik ve ilerleyici bir otoimmün hastalıktır. Bu hastalarda deforme edici cilt tutulumuna ek olarak, İAH dâhil olmak üzere geniş iç organ hasarı görülebilir (85). SSc-İAH, SSc'de morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir ve hastaların %50'den fazlasında görüldüğü tahmin edilmektedir (86). SSc-İAH'lı hastaların prognozu kötü seyredilmektedir ve hastaların yaklaşık %15'inin hızla progresif İAH yaşayacağı tahmin edilmektedir (87).

Karakteristik pulmoner tutulum, İAH ve/veya PAH olmakla birlikte daha az görülen pulmoner belirtiler arasında plörit, obstrüktif hava yolu hastalığı, aspirasyon pnömonisi, pulmoner kanama ve BOOP sayılabilir (84).

Pulmoner tutulum olan hastaların klinik semptomları arasında nefes darlığı, yorgunluk ve kuru öksürük bulunur. Fizik muayenede oskültasyonda velkro raller tipiktir. Çomak parmak beklenen bir bulgu değildir (85).

SFT'de FVC ve DLco'da düşüş görülebilmektedir. Çalışmalarda DLco'nun FVC'den daha duyarlı olabileceğini gösterilse de PAH varlığı ile karıştırılabileceği düşünüldüğünde, FVC'nin DLco'ya oranla daha özgün olduğu belirtilmektedir (88). İzole DLco düşüklüğü, SSc'de İAH olmaksızın pulmoner arter tutulumunu araştırmak için yönlendirici bir bulgudur.

YÇBT'de SSc seyrinde NSİP ve OİP olmak üzere iki ana İAH paterni sık görülmektedir (89). En sık görüleni NSİP'tir (90). NSİP'te baskın değişiklikler bazal buzlu cam opasitelerini iken, OİP'de en sık retiküler değişiklikler ve esas olarak periferik ve baziler dağılımla bal peteği görünümü gözlenir (91). Dahası, YÇBT'de OİP'nin ortaya çıkması daha kötü prognozla ilişkilidir (89).

Cerrahi akciğer biyopsisinde görülen en yaygın histopatolojik patern NSİP'dir. Ancak YÇBT paterni atipik olmadıkça SSc hastalarında cerrahi akciğer biyopsisi nadiren yapılır. Farklı bir tanı şüphesi veya kanser gibi bir komplikasyon olduğunda kullanılmaktadır (92).

SSc-İAH için onaylanmış ilaç bulunmamakla birlikte, mevcut tedaviye ek yaklaşımlar arasında tek başına rutin takip veya progresif İAH olan hastalarda aktif immünoşüpresyon tedavi yer almaktadır (92). Günlük oral veya aylık puls siklofosfamid veya günlük oral mikofenolat mofetil kullanılabilir. Orta ve progresif interstisyel akciğer hastalığı için hemopoietik kök hücre transplantasyonu önerilmektedir (93). Ancak hemopoietik kök hücre transplantasyonunun ölüm dahil olumsuz sonuçları olması nedeniyle hasta bazlı kar zarar oranı gözetilerek tedavide kullanılması gerekmektedir. İleri dönem pulmoner tutulumda akciğer nakli düşünülebilir (92).

Miks Bağ Doku Hastalığı-İAH (MBDG-İAH)

Miks bağ dokusu hastalığı; esas olarak SLE, SSc, RA ve polimiyozit/dermatomyozit hastalıklarının bazı işaret ve bulgularının bir arada seyretmesi ile karakterize iltihaplı romatizmal hastalıklardan biridir (94). Nadir görülür (1,9/100.000), kadınlardaki görülme sıklığı erkeklerden daha fazladır. Tanı yaşı 30-50 arasında değişkenlik göstermektedir. Genel olarak, pozitif anti-U1 ribonükleoprotein antikoru olan bir otoimmün hastalığı ifade eder. MBDH'da pulmoner infiltrasyon oldukça yaygındır ve hastaların %47-78'inde bulunur (95). MBDH'daki İAH genellikle SSc'dekine benzer, ancak hastaların çoğunda ilerleme yavaştır. Bununla birlikte, diğer BDH'larda olduğu gibi, PAH ve İAH artmış mortalite riski ile ilişkilidir (82, 94).

SFT'lerin rolüne ilişkin kanıtlar sınırlıdır. Dourado ve arkadaşlarının yapmış olduğu MBDH tanısı olan hastaların 10 yıllık izlemlerini içeren çalışmasında, FVC ve TLC'nin MBDH'da bu süre boyunca stabil olduğu, DLco da ise düşüş olduğu gösterilmiştir (94). Benzer şekilde Bodolay ve arkadaşlarının çalışmasında da DLco'daki düşüşün aktif İAH ile korelasyon gösterdiği vurgulanmıştır (96).

MBDH' da akciğer tutulumu oldukça fazla (yaklaşık %85) görülmektedir (97). YÇBT'de en sık NSİP paterni görülürken ve bunu OİP paterni izler (98).

MBDH-İAH tedavisi ile ilgili kontrollü çalışmalara dayanan veri yoktur, ancak diğer KDH'lerde olduğu gibi tedavide immünoşüpresif rejimlerin kullanılması gereklidir. MBDH-İAH için geleneksel tedaviler, sıklıkla etkili olduğu gösterine

kortikosteroidlerin ve CYC ve AZA gibi kortikosteroid kesme/dozunu dűűrme amacıyla verilen ajanların bir kombinasyonunu içerir (82).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 01/01/2010 ile 31/12/2019 yılları arasında kapsamaktadır. Etik kurul onayı 27/10/2020 tarihinde alınmıştır.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na 1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran "Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS)" veri tabanında J-84 ICD tanı koduna sahip ve sistemde solunum fonksiyon testi (SFT) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi(DLco) ölçümü ile yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT)/toraks bilgisayarlı tomografi (toraks BT) verilerine eksiksiz ulaşılabilen 99 hasta çalışmaya dâhil edildi. Takiplerinde YÇBT/toraks BT ya da akciğer biyopsisi ile kesin İnterstisyel Akciğer Hastalığı tanısı alan hastaların solunumsal yakınmalar ile Göğüs Hastalıkları polikliniğine ilk başvuru zamanları tanı zamanı olarak kabul edildi. Verilerine ulaşılan hastaların poliklinik anamnez notları değerlendirildi.

Hastaların dosyalarından yaşları, cinsiyetleri, sigara kullanımları, meslekleri, romatolojik hastalık varlığı, sağ kalım süreleri ile ilgili bilgiler kaydedildi. Hastaların SFT-DLco verileri, YÇBT bulguları kaydedildi. Sigara öyküsü paket.yıl olarak (içtiği yıl x günde içtiği paket sayısı) hesaplandı. Meslek, akciğer hastalıkları açısından bilinen risk durumlarına göre risk var ve risk yok olarak gruplandırıldı.

Romatolojik hastalıkları hastaların HSYS sisteminde bulunan romatoloji poliklinik notları ayrıntılı değerlendirilerek 'Romatoid Artrit, Sjögren, Sistemik Lupus Eritamatozus, Skleroderma, Mikst Bağ doku Hastalığı' olarak gruplandırıldı.

Solunum fonksiyon testlerinden zorlu vital kapasitesinde (FVC) ve karbonmonoksit difüzyon testinden DLco'daki %5'lik ve %10'luk düşüş olup olmadığı; eğer düşüş olmuş ise tanıdan kaç ay sonra bu düşüşün görüldüğü kaydedildi.

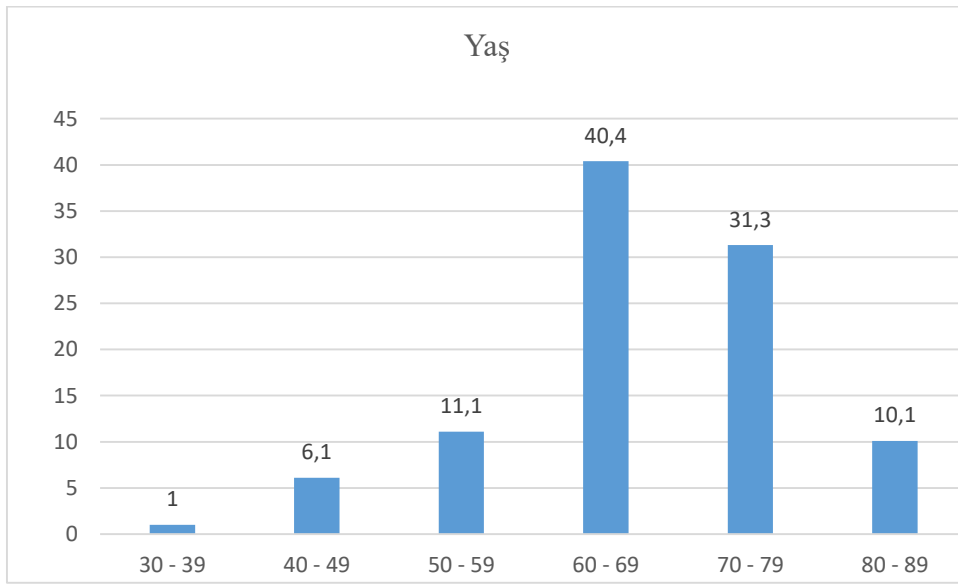
Hastaların toraks BT ve YÇBT'leri hastanemizde kullanılan görüntüleme programı olan "PACS" sisteminden incelenerek iki farklı gözlemci (radyolog) tarafından kantitatif ve semikantitatif olarak değerlendirildi.

Sağ kalım bilgilerine hastaların hastane kayıtları ve İl Sağlık Müdürlüğü ölüm kayıtlarından ulaşıldı.

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Student t testi) ; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle, uygun regresyon modelleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare testi ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık p değerinin 0,05'den büyük olması olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza İAH tanısı olan ve fibrotik patern gösteren 99 hasta dâhil edildi. Yaşları 34 ile 86 arasında değişen hastaların yaş ortalaması $66,97 \pm 9,84$ yıl (yaş aralığı 34-86 yaş; medyan 67) olarak bulundu. Yaş gruplarına göre değerlendirme yapıldığında, hastaların çoğunluğu 60-79 yaş aralığında olmakla birlikte en fazla hasta 60-69 arası yaş grubunda bulunuyordu. Yaşlara göre dağılım grafiği Şekil 3'de verilmiştir. Çalışmamızda 34 kadın (%34,3), 65 erkek (%65,7) hasta yer alıyordu.



Şekil 3. Çalışmamıza dâhil edilen hastaların yaş dağılım grafiği

Solunumsal yakınmalar ile polikliniğimize başvuran 99 hastadan 51 hastanın İPF, 34 hastanın fNSİP, 14 hastanın kHP tanısı aldığı saptandı. fNSİP tanısı ile takip edilen 34 hastanın takip süreçlerinde tekrarlayan romatoloji poliklinik kontrollerinde semptom sorgulaması ve romatolojik belirteç değerlendirilmesinin yapılması sonucunda 13 hastada romatolojik hastalık saptanmadığı, 7 hastada RA, 8 hastada SSj, 3 hastada Ssc, 2 hastada MBDH saptandığı görüldü.

Hastalıkların cinsiyet dağılımlarına bakılacak olursa fNSİP tanılı 34 hastanın 17'sinin erkek 17'sinin kadın olduğu; 51 İPF'li hastanın 37'sinin erkek, 14'ünün kadın olduğu, 14 kHP hastasının 11'inin erkek, 3'ünün kadın olduğu görüldü (Tablo 2).

| | | Cinsiyet | | |
|------------|--------|----------|-------|--------|
| | | Erkek | Kadın | Toplam |
| Tanı/Sınıf | fNSİP | 17 | 17 | 34 |
| | İPF | 37 | 14 | 51 |
| | kHP | 11 | 3 | 14 |
| | Toplam | 65 | 34 | 99 |

Tablo 2. Tanı sınıflamasına göre cinsiyet dağılımı

Yaş ortalamaları, İPF tanılı hastalarda 67,35 yıl, fNSİP tanılı hastalarda 65,97 yıl ve kHP tanılı hastalarda 67,23 idi.

Sigara içme öykülerinde; 43 hastanın (%43,43) daha önce hiç sigara içmediği öğrenildi. Sigarayı bırakan 56 hasta (%56,56) olduğu saptandı. Sigara içenlerde sigara içme miktarı ortalaması 33,64 paket.yıl idi (aralık 1-80 paket.yıl). İPF tanılı hastalarda sigara kullanımının oransal olarak diğer tanı sınıflarına göre daha fazla olduğu görüldü, ancak fark istatistiksel anlamlı değildi. Tanıya göre sigara içme durumu Tablo 3’de özetlenmiştir.

| | | Sigara kullanımı | | Toplam |
|--------|-------|------------------|----------|--------|
| | | Yok | Bırakmış | |
| Tanı | fNSİP | 20 | 14 | 34 |
| | İPF | 18 | 33 | 51 |
| | kHP | 5 | 9 | 14 |
| Toplam | | 43 | 56 | 99 |

Tablo 3. Tanı Sınıflamasına göre sigara içme öyküsü

Heterojen bir meslek grubuna sahip hastaların 53’ünde (%53,53) mesleki maruziyet mevcuttu. Mesleki maruziyetler arasında 34 hastada organik toz, 19 hastada inorganik toz maruziyeti mevcuttu. Organik toz maruziyeti tekstil fabrikalarında çalışan işçiler, tarım ve hayvancılıkla uğraşan meslek gruplarında söz konusuydu. İnorganik toz maruziyeti demir-döküm işi, kaynakçılık, temizlik işçisi gibi meslek gruplarında çalışan hastalarda bulunmaktaydı.

Çalışmaya dâhil edilen 99 hastadan 2 hastanın SFT verilerine ulaşılamadı, 3 hastanın ise takiplerinde karşılaştırmaya imkân sağlayacak iki farklı, teste hastanın uyumun iyi olduğu SFT verisi bulunmamaktaydı. Bu nedenle toplam 94 hastanın FVC değerleri incelendi. Takipleri süresince 55 hastanın FVC değerlerinde %5'lik düşüş saptanmazken 40 hastada FVC değerlerinde %5'lik düşüş görüldü. FVC'deki %5'lik düşüş ortalama olarak 19,6±3,7 ayda görüldü. Hastaların 66'sinin FVC ölçümlerinde %10'luk düşüş saptanmaz iken 28 hastada ortalama 30,3±5,1 ayda FVC'de %10'luk düşüş görüldü.

Hastalık alt tiplerine göre FVC kayıpları ayrıntılı değerlendirildiğinde 34 fNSİP tanılı hastanın 13'ünde %5'lik FVC düşüşü, 12'sinde %10'luk FVC düşüşü; 51 İPF tanılı hastanın 21'inde %5'lik FVC düşüşü, 11'ünde %10'luk FVC düşüşü; 14 kHP tanılı hastanın 6'sında %5'lik FVC düşüşü, 5'inde %10'luk FVC düşüşü görüldü (Tablo 4).

| | Tanı/Sınıf | Var | | Yok | | Toplam |
|-------------------|------------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|
| | | Hasta sayısı | Yüzde | Hasta sayısı | Yüzde | Hasta sayısı |
| FVC %5'lik düşüş | fNSİP | 13 | 40,6 | 19 | 59,3 | 32 |
| | İPF | 21 | 42,8 | 28 | 57,1 | 49 |
| | kHP | 6 | 46,1 | 7 | 53,8 | 13 |
| FVC %10'luk düşüş | fNSİP | 12 | 35,2 | 20 | 58,8 | 34 |
| | İPF | 11 | 21,5 | 38 | 74,5 | 51 |
| | kHP | 5 | 35,7 | 9 | 64,2 | 14 |

Tablo 4. Tanı sınıflamasına göre FVC'de %5-%10'luk düşüş görülen hasta sıklığı

FVC kayıpları %5'lik ve %10'luk düşüş olarak değerlendirilirken bu kayıpların kaç ayda gerçekleşmiş olduğu da incelendi. Tanı sınıflamasına göre bakıldığında fNSİP tanılı hastalarda %5'lik düşüş ortalama olarak 23,38±19,42 ayda görülürken %10'luk düşüş ortalama olarak 33,16±23,93 ayda görüldü. İPF tanılı hastalarda %5'lik düşüş ortalama olarak 17,19±23,27 ayda görülürken %10'luk düşüş ortalama olarak 25,72±26,85 ayda görüldü. Aynı şekilde kHP tanılı hastalara bakıldığında %5'lik düşüş ortalama olarak 20,33±33,9 ayda görülürken %10'luk düşüş ortalama olarak 33,80±38,33 ayda görüldü. İPF tanılı hastalardaki FVC kaybının fNSİP ve fHP tanılı

hastalardakine göre daha kısa sürede gerçekleştiği görülse de aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

| | Tanı | Ortalama | SD* |
|-------------------------------|-------|----------|-------|
| FVC %5'lik düşüş zamanı (ay) | fNSİP | 23,38 | 19,42 |
| | İPF | 17,19 | 23,27 |
| | kHP | 20,33 | 33,91 |
| FVC %10'luk düşüş zamanı (ay) | fNSİP | 33,16 | 23,93 |
| | İPF | 25,72 | 26,85 |
| | kHP | 33,80 | 38,33 |

Tablo 5. Tanı sınıflamasına göre FVC'de %5-%10'luk düşüş görülen hastalarda bu düşüşlerin ortaya çıkması için geçen zaman

*Standart deviasyon

DLco ölçümüne 99 hastanın 24'ü uyum sağlayamamıştı, 10'u ise tanı aşamasında yapılmış olan DLco testine uyum sağlamışken bu hastaların takiplerde teste uyum gösteremedikleri tespit edildi. Hastalardan 65'inde DLco testine uyumu vardı ve verilerine eksiksiz ulaşıldı. Bu 65 hastadan 12'sinde başlangıç DLco değeri normal, 21'inde hafif derecede düşük, 25'inde orta derecede düşük, 7'sinde ise ağır derecede düşük olarak bulundu. DLco testine uyumlu 65 hastadan 18'unda %5'lik düşüş saptanmaz iken 47 hastada %5'lik düşüş ortalama olarak $25,9 \pm 3,8$ ayda görüldü. Hastaların 37'sinde takiplerde %10'luk DLco düşüşü ortalama olarak $21,9 \pm 3$ ayda görüldü.

Hastalık alt tiplerine göre DLco düşüşleri ayrıntılı değerlendirildiğinde 34 fNSİP tanılı hastanın 15'ünde %5'lik DLco düşüşü, 12'sinde %10'luk DLco düşüşü; 51 İPF tanılı hastanın 28'inde %5'lik DLco düşüşü, 22'sinde %10'luk DLco düşüşü; 14 kHP tanılı hastanın 4'ünde %5'lik DLco düşüşü, 3'ünde %10'luk DLco düşüşü görüldü (Tablo 6).

| | Tanı-sınıf | Var | | Yok | | Topla m |
|--------------------|------------|-----------------|-------|-----------------|-------|-----------------|
| | | Hasta sayısı | Yüzde | Hasta sayısı | Yüzde | Hasta sayısı |
| DLco %5'lik düşüş | fNSİ | | | | | |
| | P | 15 | 75 | 5 | 25 | 20 |
| | İPF | 28 | 75,67 | 9 | 24,32 | 37 |
| | kHP | 4 | 50 | 4 | 50 | 8 |
| DLco %10'luk düşüş | fNSİ | | | | | |
| | P | 12 | 60 | 8 | 40 | 20 |
| | İPF | 22 | 68,75 | 15 | 31,25 | 37 |
| | kHP | 3 | 37,5 | 5 | 62,5 | 8 |

Tablo 6. Tanı sınıflamasına göre DLco'da %5-%10'luk düşüş görülme sıklığı

DLco'da %5'lik ve %10'luk düşüşler değerlendirilirken bu düşüşlerin kaç ayda gerçekleştiği de incelendi. Tanı sınıflamasına göre bakıldığında fNSİP tanılı hastalarda %5'lik DLco düşüş ortalama olarak 28,53±21,92 ayda görülürken %10'luk düşüş ortalama olarak 32,33±22,90 ayda görüldü. İPF tanılı hastalarda %5'lik düşüş ortalama olarak 16,21±15,42 ayda görülürken %10'luk düşüş ortalama olarak 24,18±25,95 ayda görüldü. Aynı şekilde kHP tanılı hastalara bakıldığında %5'lik düşüş ortalama olarak 37,75±35,58 ayda görülürken %10'luk düşüş ortalama olarak 20,66±11,93 ayda görüldü (Tablo 7). İPF tanılı hastalarda %5'lik DLco düşüşünün fNSİP ve kHP hastalarına göre daha kısa sürede gerçekleştiği görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,03). DLco'daki %10'luk düşüş tanı sınıflarına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,246).

| | Tanı | Ortalama | SD* |
|--------------------------------|-------|----------|-------|
| DLco %5'lik düşüş zamanı (ay) | fNSİP | 28,53 | 21,92 |
| | İPF | 16,21 | 15,42 |
| | kHP | 37,75 | 35,58 |
| DLco %10'luk düşüş zamanı (ay) | fNSİP | 32,33 | 22,90 |
| | İPF | 24,18 | 25,95 |
| | kHP | 20,66 | 11,93 |

Tablo 7. Tanı sınıflamasına göre DLco %5 ve %10'luk düşüş zamanı

*Standart Deviasyon

Çalışma hastalarının hastanemiz PACS sistemindeki toraks BT/YÇBT'leri kantitatif ve semikantitatif olarak değerlendirildi. Semikantitatif olarak yapılan değerlendirmede iki farklı deneyimli radyolog tarafından İAH bulgularının yaygınlığı skorlandı. Hastaların tanı aşamasındaki toraks BT/YÇBT'leri İAH yaygınlığı ve takiplerinde İAH yaygınlığındaki progresyon açısından karşılaştırıldı. İAH yaygınlığında artış bulunan hastalar progrese olarak kabul edildi. Çalışmaya dâhil edilen 99 hastadan 45 hastanın tanı ve takip toraks BT/YÇBT'si bulunmaktaydı. Bu hastaların görüntülemeleri kantitatif ölçüm ile değerlendirildiğinde 38 hastada progresyon olduğu görüldü. Bu hastaların tanıya göre dağılımları Tablo 8'de verilmektedir.

| | | İAH yaygınlığında progresyon varlığı | | Toplam |
|--------|-------|--------------------------------------|-----|--------|
| | | Yok | Var | |
| Tanı | fNSİP | 1 | 16 | 17 |
| | İPF | 5 | 16 | 21 |
| | kHP | 1 | 6 | 7 |
| Toplam | | 7 | 38 | 45 |

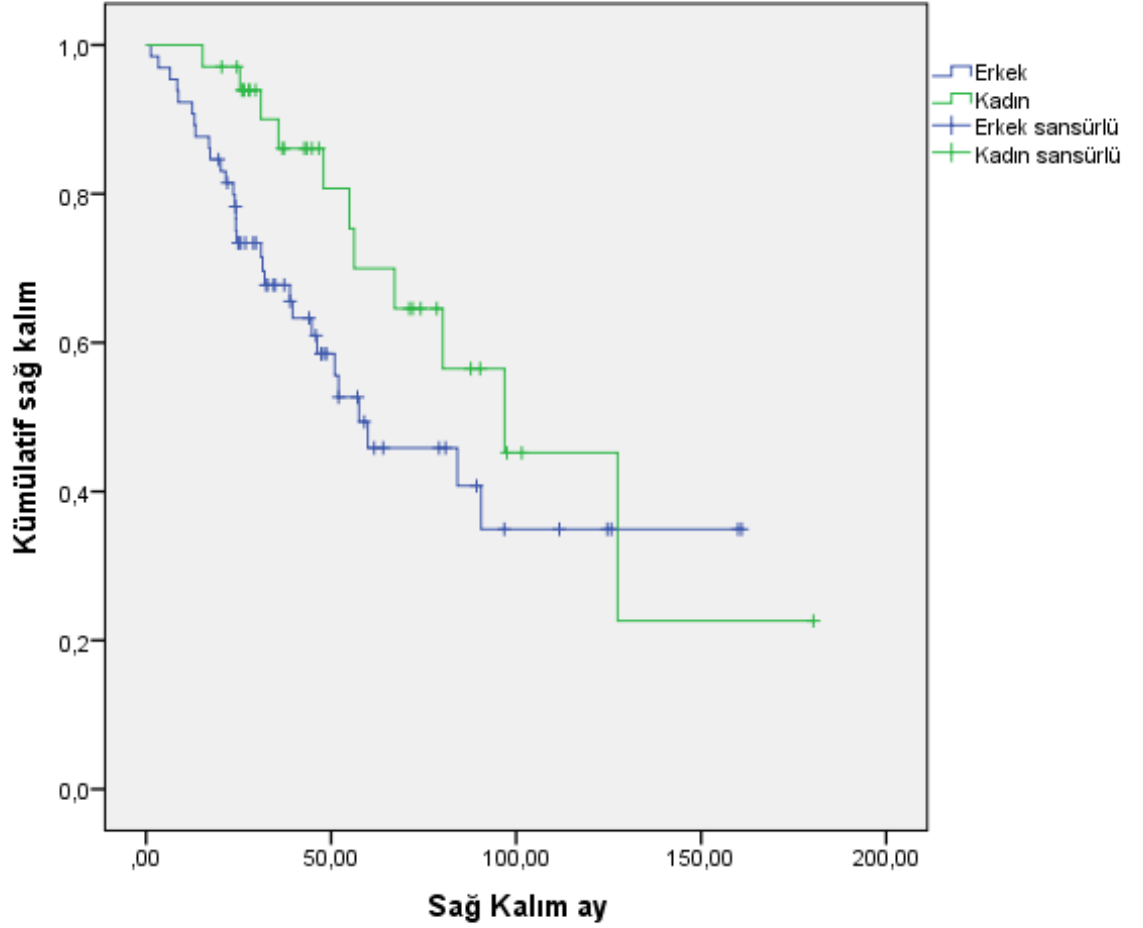
Tablo 8. İAH yaygınlığındaki progresyonunun tanı sınıflamasına göre dağılımı

Hastaların toraks BT/YÇBT'leri iki farklı deneyimli radyolog tarafından semikantitatif olarak değerlendirildi. Bu değerlendirmede İAH bulgularının yaygınlığı skorlandı. İki radyolog arasında yüksek düzeyde uyum görüldü ($\kappa = 0,91$). Çalışmaya dâhil edilen 99 hastadan 45 hastanın tanı ve takip toraks BT/YÇBT görüntüleri sistemde bulunmaktaydı. Bir hastanın toraks BT'sinde solunum artefaktının yüksek olması nedeniyle değerlendirmeye uygun görülmedi. Toplamda 44 hastanın verileri değerlendirilmeye uygun olup hastalardan 34'ünde progresyon görüldü. Bu hastaların tanı sınıflamasına göre dağılımları Tablo 9' de verilmektedir.

| | | Semikantitatif değerlendirme ile İAH bulgularında progresyon varlığı | | Toplam |
|--------|-------|--|-----|--------|
| | | Yok | Var | |
| Tanı | fNSİP | 4 | 13 | 17 |
| | İPF | 3 | 17 | 20 |
| | kHP | 3 | 4 | 7 |
| Toplam | | 10 | 34 | 44 |

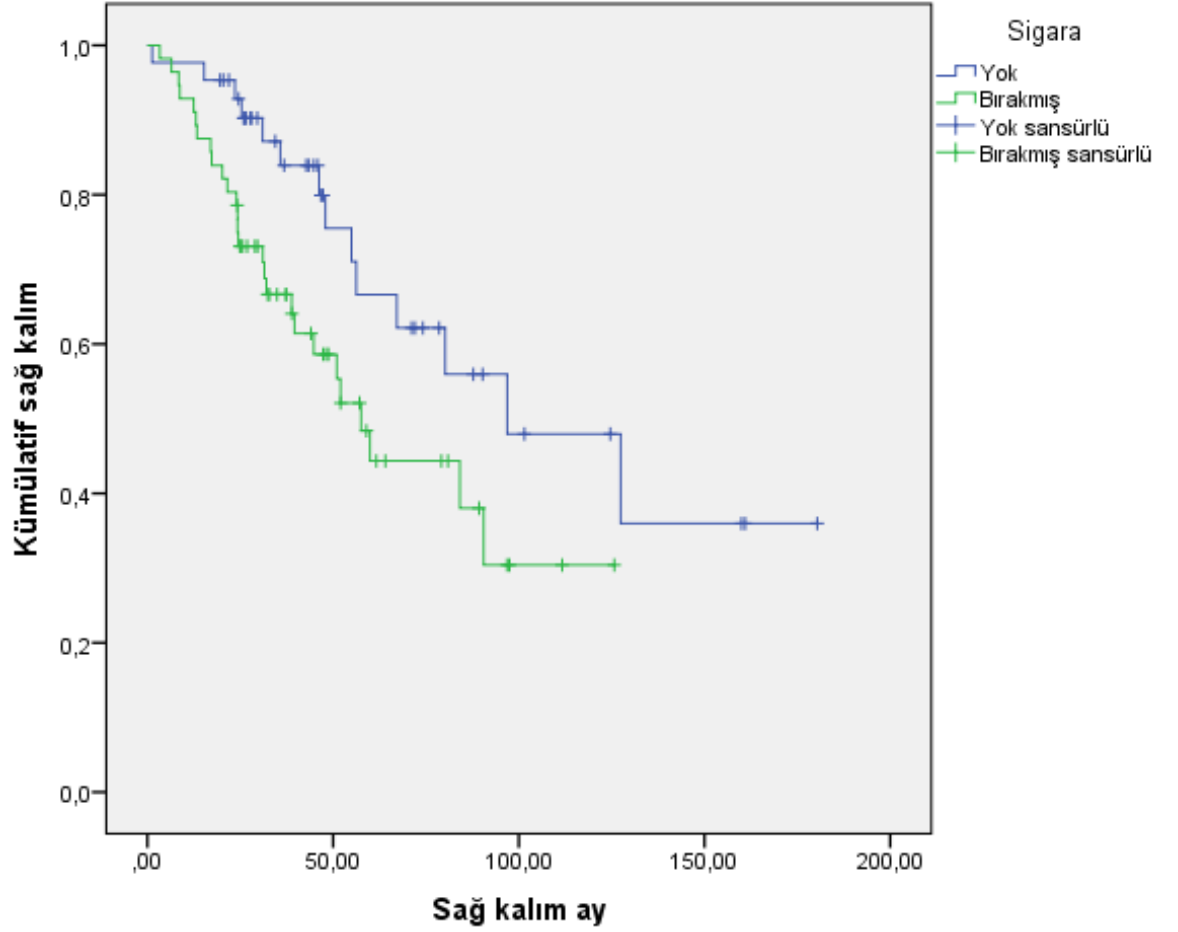
Tablo 9. Semikantitatif değerlendirme ile tanı sınıflamasına göre İAH bulgularında progresyon görölme sıklığı

Cinsiyete göre sağ kalım ilişkilerine bakıldığında; progresif fibrozis ile seyreden İAH hastalarında kadın ve erkek cinsiyet arasında ortalama sağ kalım süreleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 4).



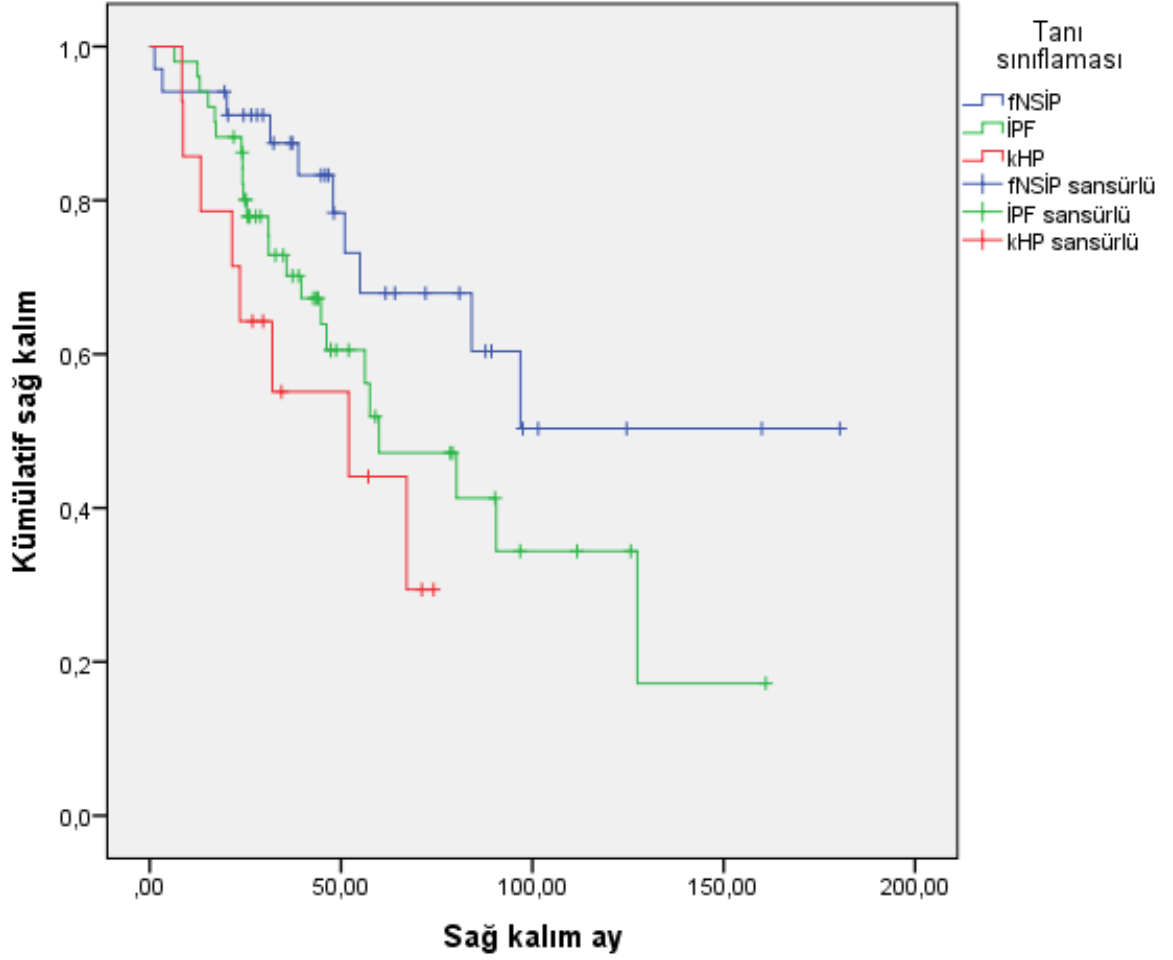
Şekil 4. Cinsiyete göre sağ kalım eğrisi

Progresif İAH ile takip edilen hastalardan hiç sigara içmeyen 43 hastaların ortalama sağ kalım $108,52 \pm 13,39$ ay iken hayatının herhangi bir döneminde sigara içmiş olan 56 hastanın ortalama sağ kalım değeri $67,99 \pm 7,23$ aydı. Sigara içmeyen ve sigara içen hastalar arasında ortalama sağ kalım süresi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,037$) (Şekil 5).



Şekil 5. Sigara kullanımına göre sağ kalım eğrisi

Progresif fibrozis ile seyreden İAH hastaları tanı sınıflarına göre ortalama sağ kalım süreleri, fNSİP tanısı alan hastalarda $118,2 \pm 15,2$; İPF tanılı hastalarda $79,2 \pm 10,1$; kHP tanılı hastalarda $45,8 \pm 7,2$ olarak bulundu. Tanı sınıfları arasında karşılaştırma yapıldığında fNSİP tanılı hastaların daha uzun sağ kalıma sahip olduğu saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,046$) (Şekil 6).



Şekil 6. Tanı sınıflamasına göre sağ kalım eğrisi

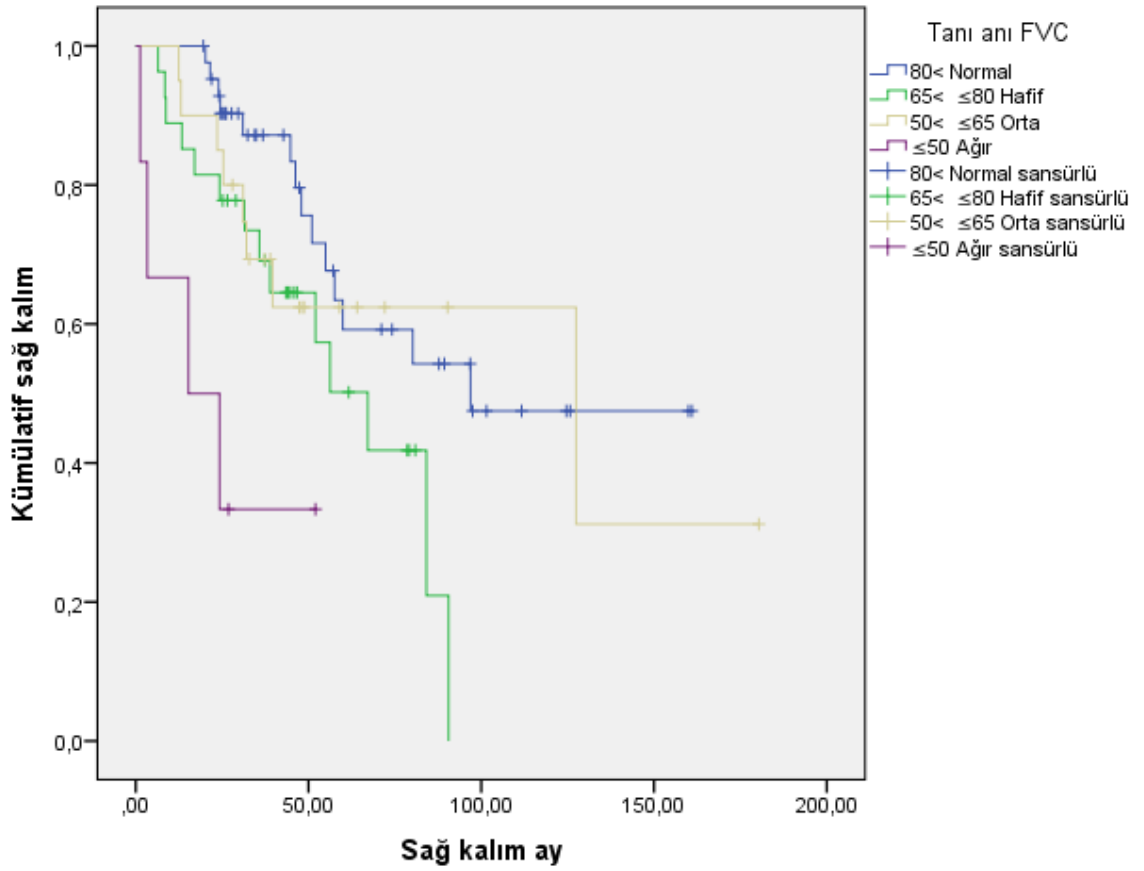
| | | Hasta sayısı | Ortalama sağ kalım \pm SD* | %95 GA** (Alt-Üst) | P değeri |
|----------|-------|--------------|------------------------------|--------------------|--------------|
| Cinsiyet | Kadın | 34 | 103,02 \pm 14,58 | 74,4–131,6 | 0,072 |
| | Erkek | 65 | 82,69 \pm 9,70 | 63,6–101,7 | |
| Sigara | Yok | 43 | 108,52 \pm 13,39 | 82,3–134,8 | 0,037 |
| | Var | 56 | 67,99 \pm 7,23 | 53,8–82,1 | |
| Tanı | fNSIP | 34 | 118,24 \pm 15,16 | 88,5–147,9 | 0,046 |
| | IPF | 51 | 79,18 \pm 10,15 | 59,3–99,1 | |
| | kHP | 14 | 45,75 \pm 7,21 | 59,9-52 | |

Tablo 10. Cinsiyet, sigara kullanımı, tanı sınıflamasına göre sağ kalım analizleri

*Standart deviasyon

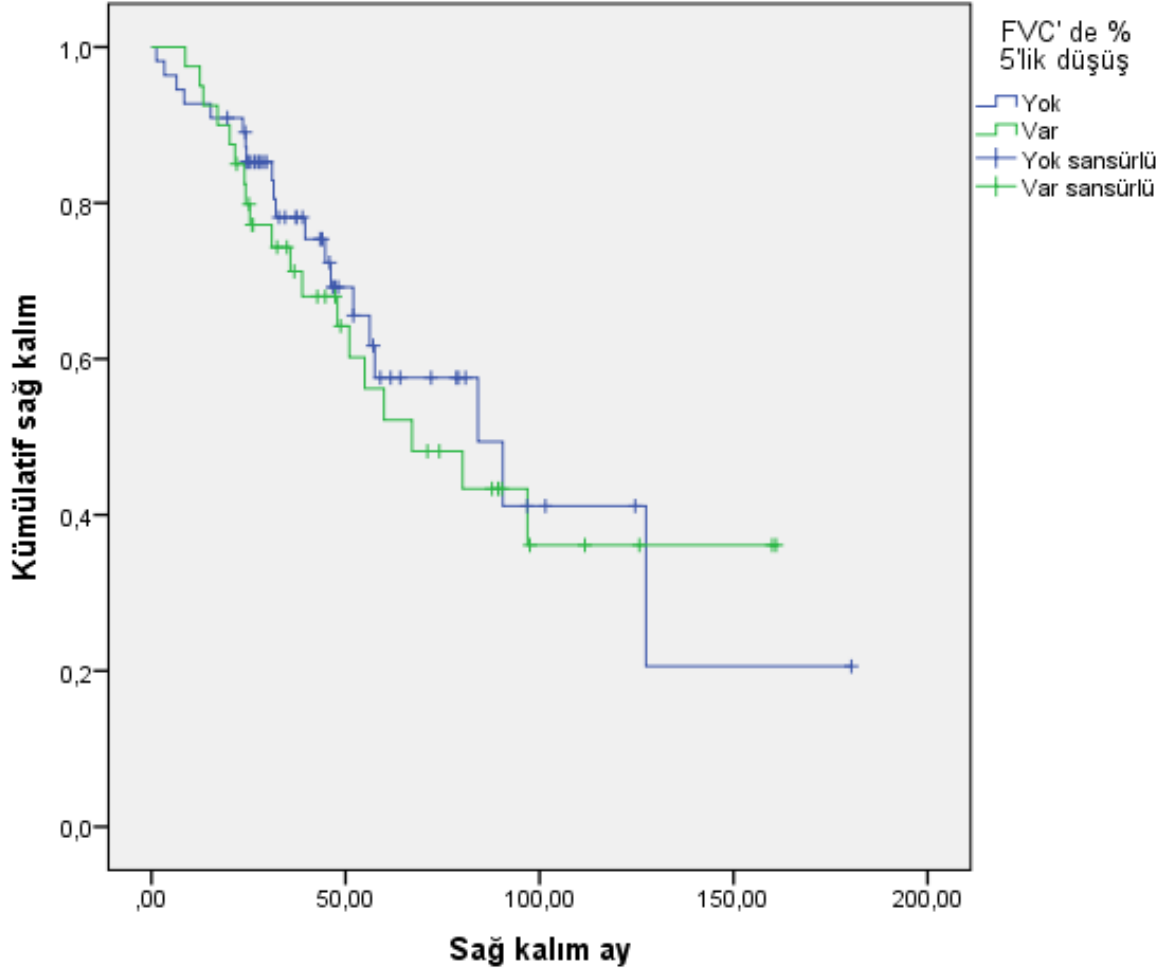
**Güven Aralığı

Çalışmadaki 99 hastadan 96'sının tanı aşamasında SFT'si mevcuttu. Hastaların FVC değerlerine göre sınıflandırılmasında, tanı aşamasında FVC değeri normal olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $102,6 \pm 11,3$ ay, hafif restriksiyonu olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $62,9 \pm 8,8$ ay, orta restriksiyonu olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $105,9 \pm 18,7$ ay, ağır restriksiyonu olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $46,4 \pm 13,4$ ay olarak bulundu. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,196$) (Şekil 7).



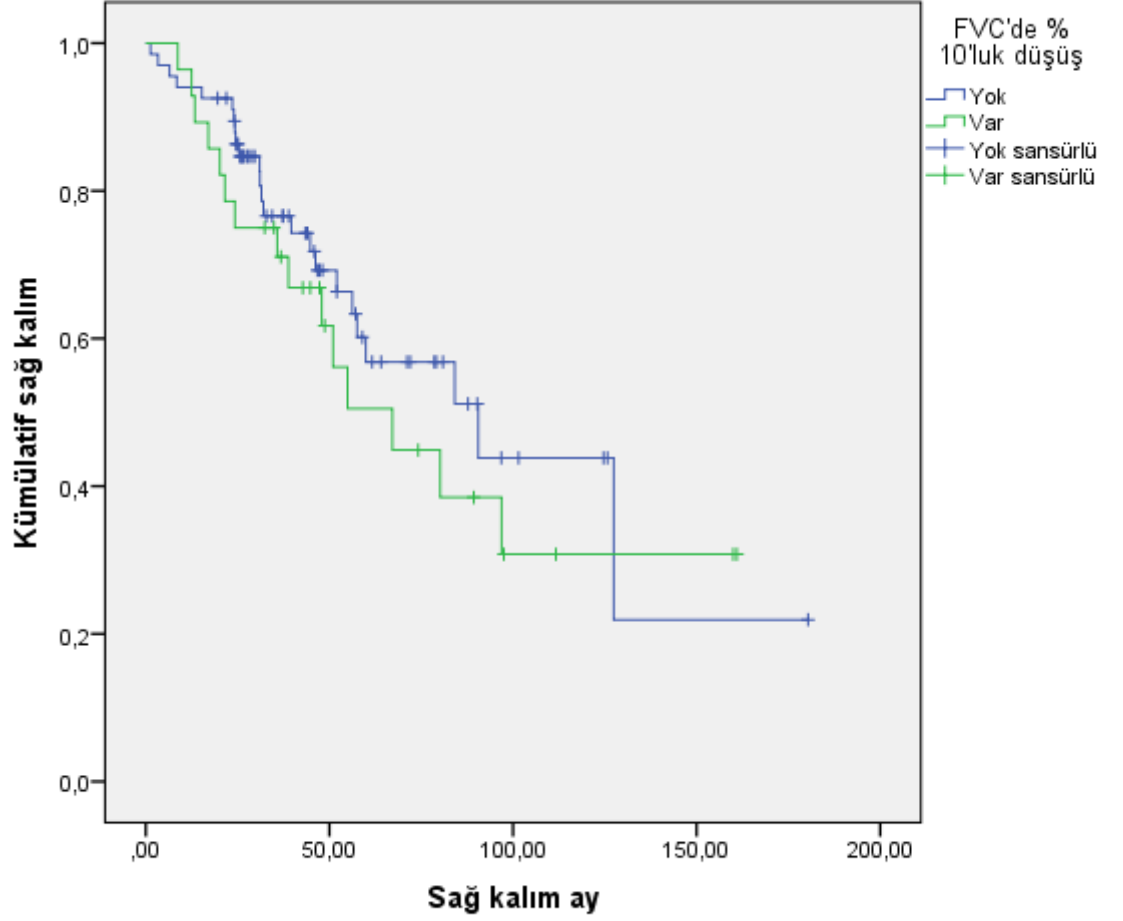
Şekil 7. Tanı aşamasındaki FVC değerinin sınıflanmasına göre sağ kalım eğrisi

Çalışmadaki 99 hastadan 95'inde SFT uyumu vardı. FVC'de %5'lik düşüş saptanan 40 hastanın ortalama sağ kalım süresi $87,7 \pm 11,1$ ay olarak; düşüş saptanmayan 55 hastanın ortalama sağ kalım süresi $92,7 \pm 13$ ay olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,64$) (Şekil 8).



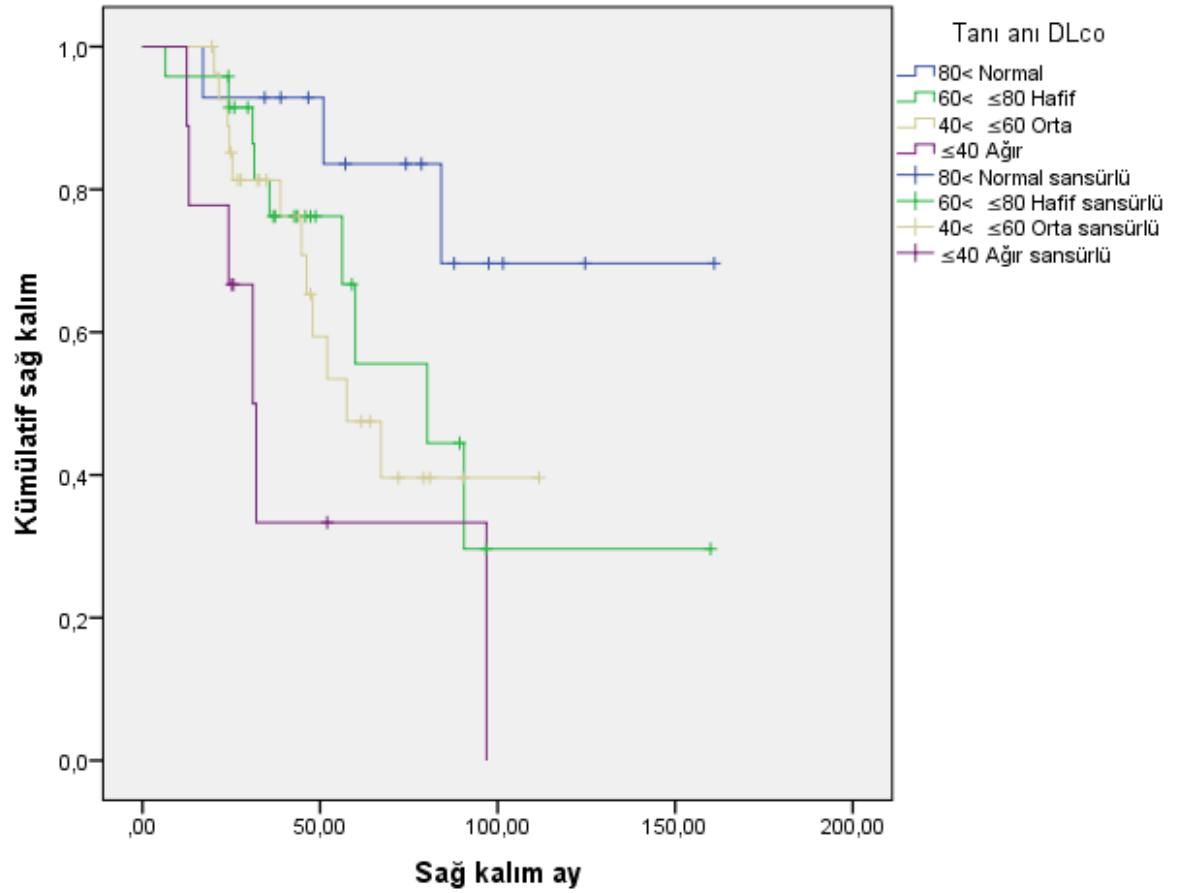
Şekil 8. FVC değerinde %5'lik düşüş olması durumuna göre sağ kalım eğrisi

FVC'de %10'lik düşüş saptanan 28 hastanın ortalama sağ kalım süresi $81,6 \pm 12,6$ ay olarak; düşüş saptanmayan 67 hastanın ortalama sağ kalım süresi $94,1 \pm 12,5$ ay olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,42$) (Şekil 9).



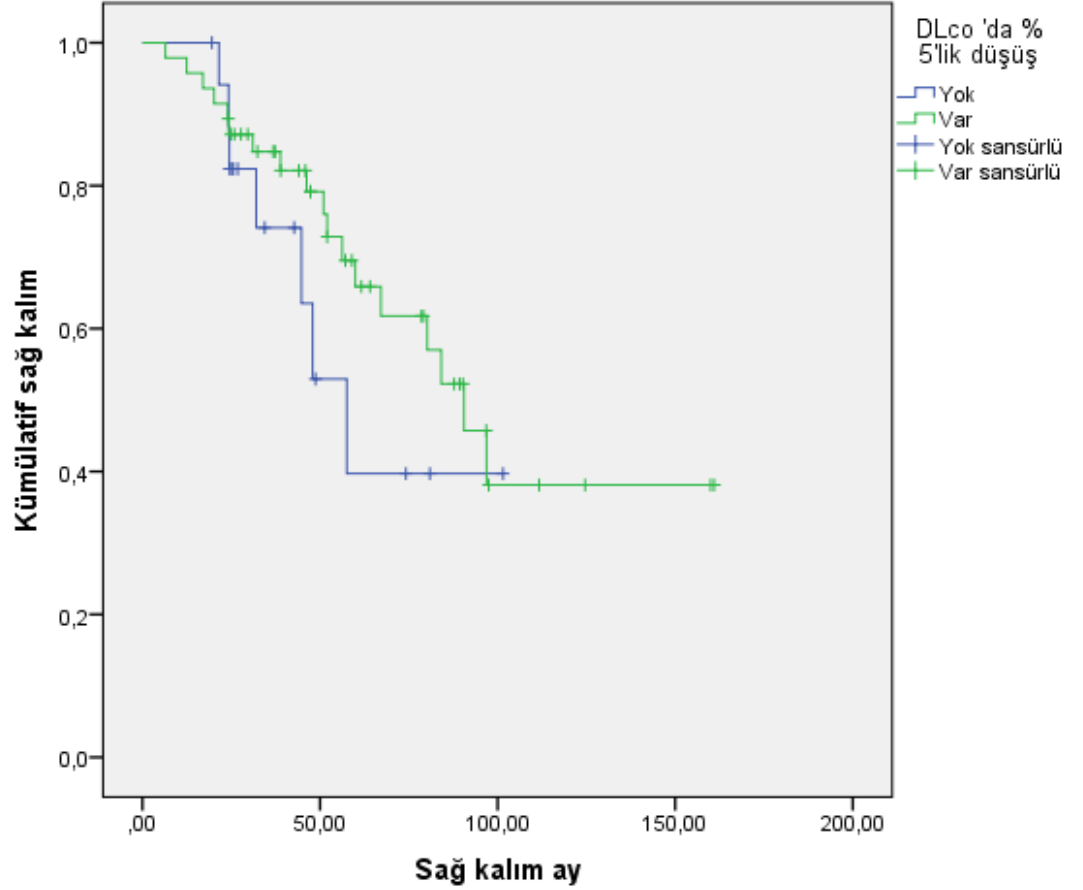
Şekil 9. FVC değerinde %10'luk düşüş olması durumuna göre sağ kalım eğrisi

Çalışmadaki 99 hastadan 75'inin tanı sırasında DLco testine uyumu mevcuttu. Tanı aşamasında DLco değeri normal olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $129,8 \pm 15,4$ ay, hafif difüzyon kısıtlılığı olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $88,1 \pm 15,2$ ay, orta difüzyon kısıtlılığı olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $70,1 \pm 8,1$ ay, ağır difüzyon kısıtlılığı olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $48,4 \pm 14,5$ ay olarak bulundu. Tanı aşamasında difüzyon kapasitesindeki düşüklüğün derecesi arttıkça sağ kalımın azaldığı görüldü ($p=0,021$) (Şekil 10).



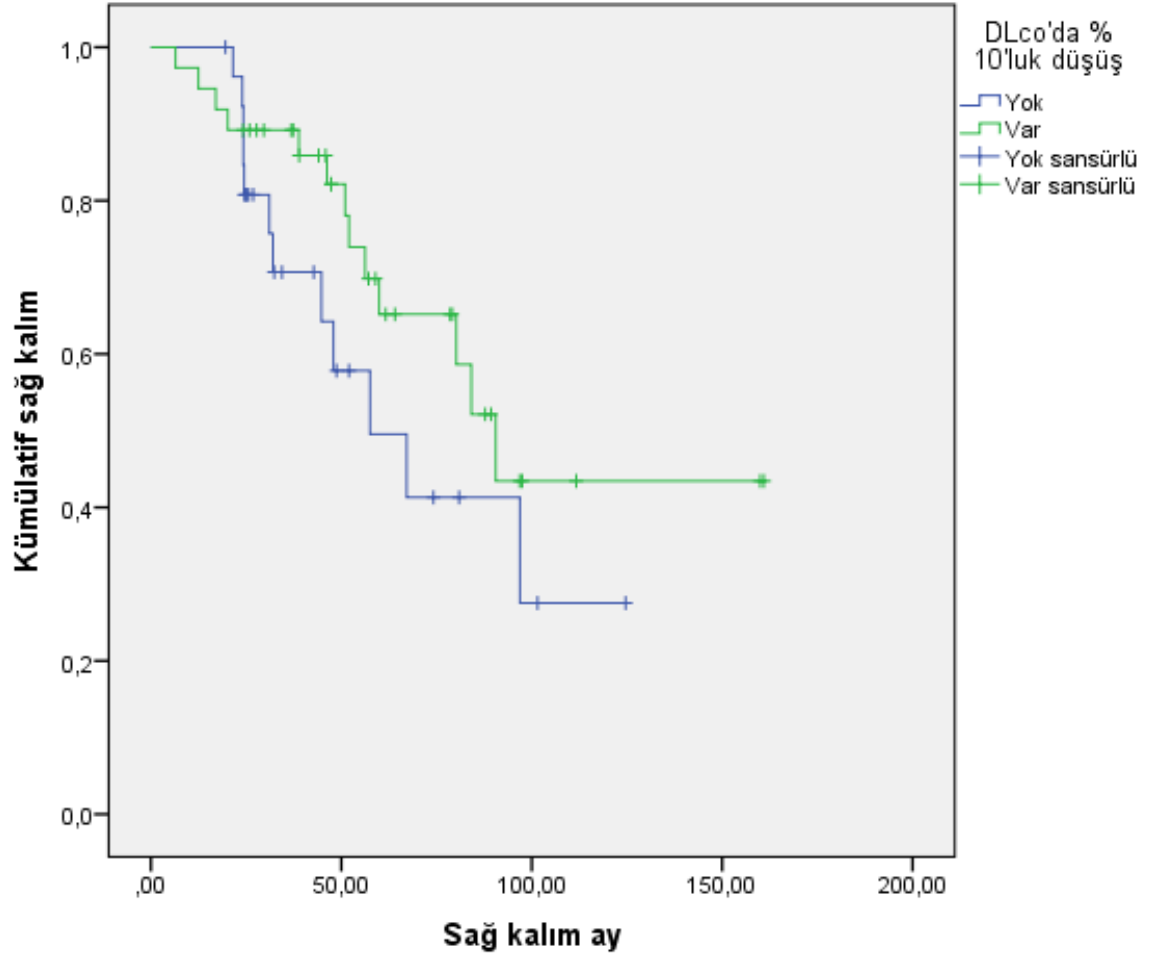
Şekil 10. Tanı anında difüzyon kapasitesindeki kısıtlılığa göre sağ kalım eğrisi

Progresif İAH ile takip edilen 99 hastadan 65'inde DLco uyumu vardı. DLco uyumu olan hastalardan 47 hastanın takip sürecinde DLco değerlerinde %5'lik düşüş görüldü. Düşüş görülen bu hastaların ortalama sağ kalım süresi $97,9 \pm 10,3$ ay olarak bulundu. Düşüş olmayan 18 hastanın ortalama sağ kalım süresi $64,5 \pm 9,5$ ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,329$) (Şekil 11).



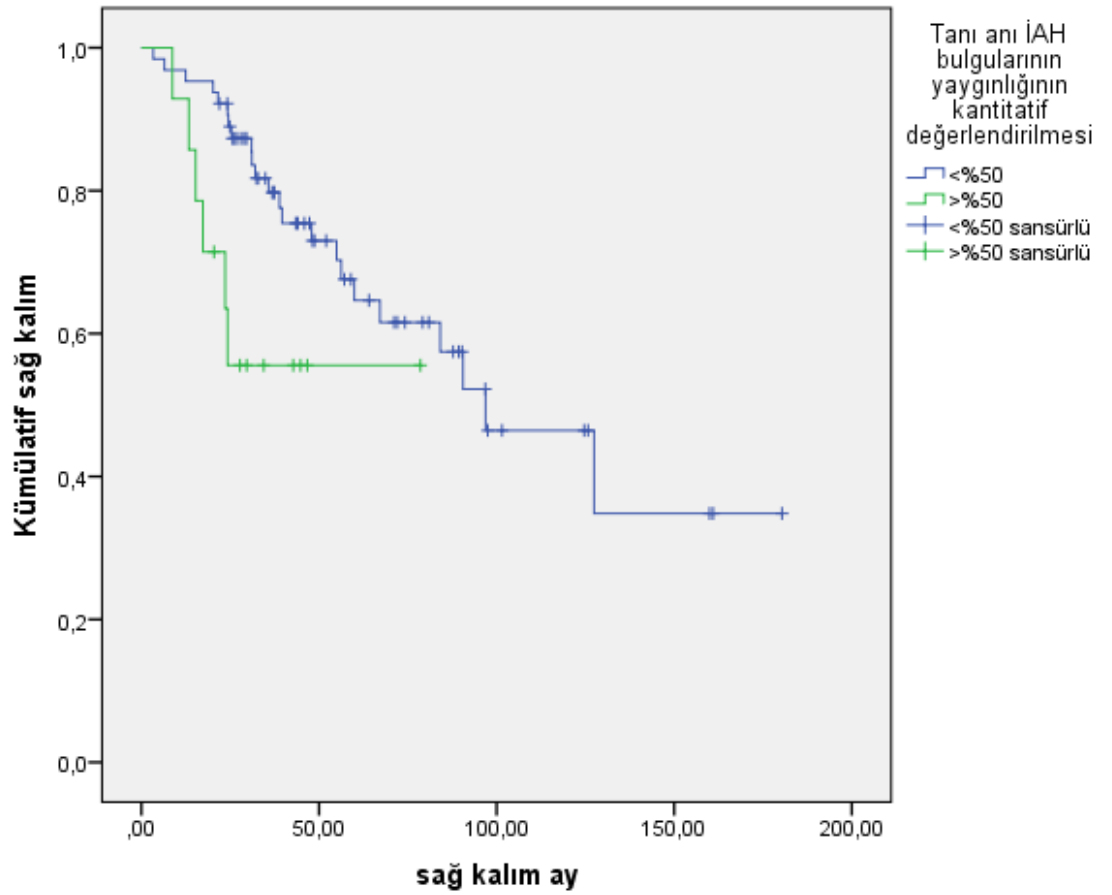
Şekil 11. DLco değerinde %5'lik düşüş olması durumuna göre sağ kalım eğrisi

DLco testine uyumu olan 65 hastadan 37 hastada DLco'da %10'luk düşüş görüldü. Bu hastaların ortalama sağ kalım süresi $102,4 \pm 11,8$ ay iken DLco değerinde düşüş olmayan 27 hastanın ortalama sağ kalım süresi $71,7 \pm 9,7$ ay olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,18$) (Şekil 12).



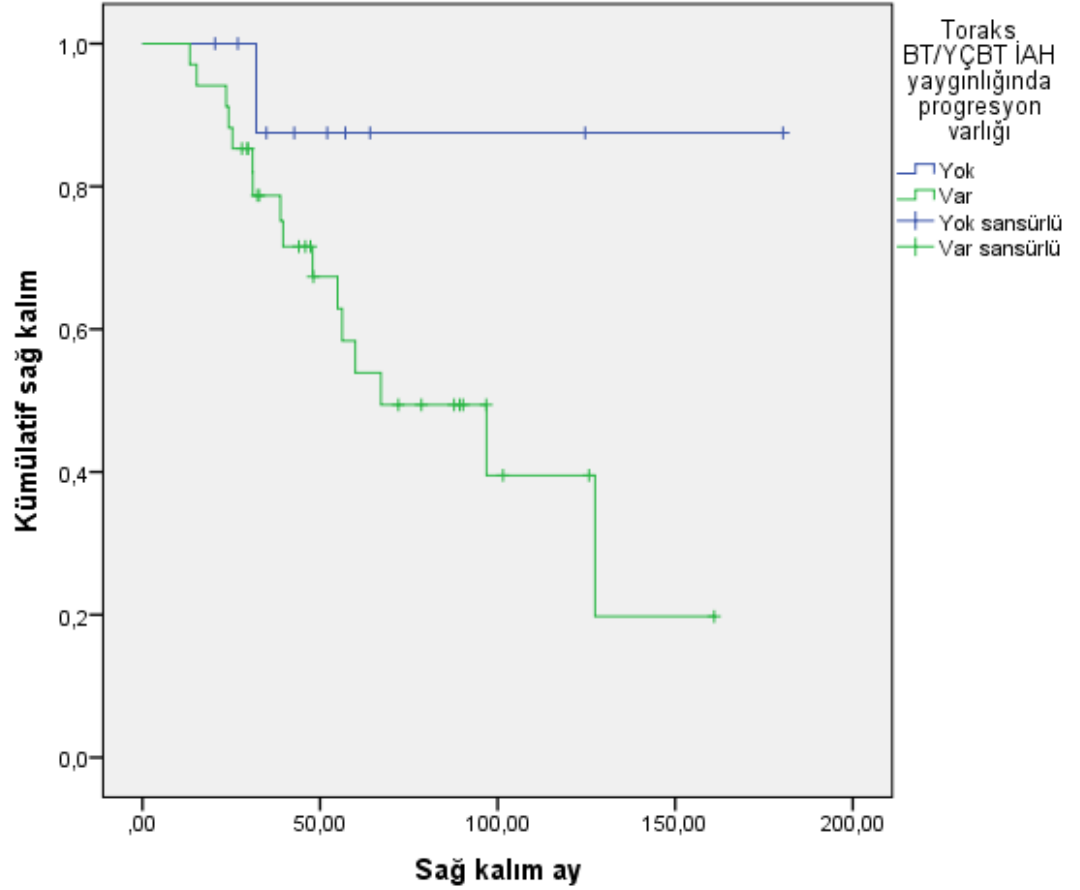
Şekil 12. DLco'da %10'luk düşüşe göre sağ kalım eğrisi

Tanı sırasında çekilmiş toraks BT/YÇBT bulunan 78 hastanın bu görüntüleri İAH bulgularının yaygınlığı açısından kantitatif değerlendirildiğinde, 64 hastanın <%50'lik grupta, 14 hastanın \geq %50 grupta olduğu görüldü. Hastalardan %50 ve üzerinde İAH bulgusu olanların sağ kalım süresi ortalama olarak $51,3 \pm 8,4$ ay; %50'den az İAH bulgusu olan hastaların ortalama olarak $105,8 \pm 11,2$ ay olarak bulundu. Gruplar sağ kalım açısından karşılaştırıldığında, Toraks BT/YÇBT'de %50 ve üzeri İAH bulgusu olan hastalarda ölüm oranının daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,046$) (Şekil 13).



Şekil 13. Tanı sırasında çekilmiş toraks BT/YÇBT'nin kantitatif İAH bulgularının yaygınlığı değerlendirmesine göre sağ kalım eğrisi

Çalışmadaki 99 hastadan 45'inin tanı aşamasında ve takip sürecinde çekilen kontrol toraks BT/YÇBT'leri arasından bir hastanın toraks BT'si yoğun artefakt bulunması nedeniyle hesaplama dışında bırakıldı. Geri kalan 44 hastadan 34'ünün semikantitatif değerlendirmesinde iki toraks BT/YÇBT'nin İAH yaygınlığında artış bulunması üzerine progresyon olarak kabul edildi. Radyolojik olarak progresyonu olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $87,1 \pm 11,2$ ay; progresyonu olmayan 10 hastanın ortalama sağ kalım süresi $161,8 \pm 17,3$ ay olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,092$) (Şekil 14).



Şekil 14. Semikantitatif değerlendirmede hastaların iki toraks BT/YÇBT'sindeki İAH yaygınlığında progresyon varlığına göre sağ kalım eğrisi

| | | Hasta sayısı | Ortalama sağ kalım \pm SD* | %95 GA** (Alt-Üst) | P değeri |
|---------------------------|-----|--------------|------------------------------|--------------------|----------|
| FVC %5'lik düşüş | Yok | 55 | 92,7 \pm 13 | 66,7- 117,9 | 0,64 |
| | Var | 40 | 87,7 \pm 11,1 | 65,9 - 109,5 | |
| FVC %10'luk düşüş | Yok | 67 | 94,1 \pm 12,5 | 69,6 - 118,6 | 0,42 |
| | Var | 28 | 81,6 \pm 12,6 | 58,9-106,3 | |
| DLco %5'lik düşüş | Yok | 18 | 65,5 \pm 9,5 | 45,8 - 83,2 | 0,32 |
| | Var | 47 | 97,9 \pm 10,3 | 77,6 - 118,2 | |
| DLco %10'luk düşüş | Yok | 27 | 71,7 \pm 9,7 | 56,7 - 90,6 | 0,18 |
| | Var | 37 | 102,4 \pm 11,8 | 79,3 - 125,5 | |
| Toraks BT/YÇBT progresyon | Yok | 10 | 161,8 \pm 17,3 | 127,8 - 195,8 | 0,092 |
| | Var | 34 | 87,1 \pm 11,2 | 65,1 - 109,1 | |

Tablo 11. FVC değerinde %5-%10, DLco değerinde %5-%10'luk düşüş olması ve toraks BT/YÇBT progresyon saptanması durumuna göre sağ kalım analizleri

TARTIŞMA

İdyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ve diğer bazı İAH'lar [hipersensitivite pnömonisi (HP), bağ doku hastalığı ile ilişkili İAH (BDH-İAH) ve sınıflandırılmayan hastalık vb.] progresif fibrozan bir fenotip gösterebilmektedir. Progresif fibrozis, solunum semptomlarının kötüleşmesi, akciğer fonksiyonlarında düşüş, immünomodülatör tedavilere sınırlı yanıt, yaşam kalitesinde azalma ve potansiyel olarak erken ölüm ile ilişkilidir (2). Araştırmamız, 10 yıllık dönemde takibimizde olan İAH tanılı ve fibrotik patern gösteren 99 hastanın yaşları, cinsiyetleri, sigara kullanımları, meslekleri, ek romatolojik hastalıkları, sağ kalım süreleri, toraks bilgisayarlı tomografi/yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (toraks BT/YÇBT) bulguları açısından değerlendirilmesi; ayrıca solunum fonksiyon testi (SFT) parametrelerinden zorlu vital kapasitede (FVC) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde (DLco) %5'lik ve %10'luk düşüş olup olmadığının ortaya konması; eğer düşüş olmuş ise tanıdan kaç ay sonra bu düşüşün görüldüğü değerlendirilerek hastalık progresyonunun erken tahmini için yol gösterici olabilecek parametreleri saptanabilmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu doğrultuda temel bulgularımız, sigara içen hastalarda sağ kalım süresi daha kısa olarak bulundu. İPF hastalarında kHP ve fNSİP hastalarına göre %5'lik ve %10'luk FVC kayıplarının daha kısa sürede gerçekleştiği görüldü. fNSİP tanılı hastaların İPF ve kHP ile takip edilen hastalara göre daha uzun sağ kalıma sahip olduğu saptandı. Tanı aşamasında difüzyon kapasitesindeki düşüklüğün derecesi arttıkça sağ kalımın azaldığı görüldü. Toraks BT/YÇBT'de İAH bulgularının yaygınlığı açısından kantitatif değerlendirme yapıldığında; %50 ve üzeri İAH bulgusu olan hastalarda ölüm oranının daha yüksek olduğu saptandı.

Çalışmamıza 2010-2019 yılları arasında İAH tanısı almış ve progresif seyir gösteren 99 hasta dâhil edilmiş olup bu hastanın yaşları 34 ile 86 arasında değişmekteydi. Yaşları 34 ile 86 arasında geniş bir yaş dağılımı gösteren hasta grubunun yaş ortalaması 67 olarak bulunmuştur. Tanılarına göre İPF, kHP ve fNSİP olmak üzere 3 farklı sınıfta değerlendirilen hastaların ortalama yaşları kendi içerisinde değerlendirildiğinde sırasıyla 68; 67,4; 65,9 olarak bulunmuştur. İPF'nin ileri yaş hastalığı olduğu bilinmektedir. İPF'de ortalama tanı yaşı 66 olup yaşla beraber prevalansının arttığı görülmektedir (26, 99). Çalışmamızda da literatürle uyumlu

olarak İPF ortalama tanı yaşı 6. dekat olarak görülmüştür. Kronik HP'de ise ortalama tanı yaşı 50-60 olarak bilinmekle birlikte bu hastalık çocuklar dâhil her yaştan insanda gelişebilmektedir (100). Çalışmamızda yer alan kHP'li olguların yaş ortalamasının literatürde bilinen yaş ortalamasına göre yüksek olduğu görülmüştür. Bu durumun çalışmamızda çocuk hastaların yer almaması ve özellikle çalışmamızın konusu olan progresif fibrotik paternin görülebileceği HP hasta grubunun ileri yaş hastalardan oluşmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Fibrotik NSİP'li hastaların çoğu 40-50 yaş aralığındadır (53). Çalışmamızda ise fNSİP yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Genel olarak çalışma hastalarının yaş dağılımının önceki çalışmalardan farklı olarak daha ileri yaşta olduğu görülmektedir. kHP'de olduğu gibi fNSİP hastalarının da fibrotik patern gösteren olgular olması ortalama yaşın yüksek çıkmasının nedeni olabilir.

Türk Toraks Derneği'nin Usual İnterstitiyel Pnömoni (UIP) Kayıt Çalışmasında değerlendirilen 129 İPF tanılı hastanın %84'ü'si erkek olup, erkek/kadın oranı 5.14 bulunmuştur (26). İlgili makalelerde İPF hastalarında erkek hastaların kadınlara oranla belirgin şekilde yüksek olduğu görülmektedir (101, 102). Çalışmamızda da 51 İPF hastasının 37'sinin erkek olması bu bulgularla uyumludur. Bağ doku hastalığı ilişkili fNSİP tanılı hastalarda kadın ve erkek hastaların sayısının birbirine yakın olduğu görüldü. Bu durum literatür verilerinden farklılık göstermekte olup makalelerde RA, SSc, SSj, SLE, MBDH tanılı hastalar arasında kadın hakimiyetinin olduğu bilinmektedir (103, 104, 105). Her ne kadar bağ doku hastalığı bulunan bireylerde kadın cinsiyet hâkimiyeti olsa da akciğer tutulumunun erkek cinsiyette öne geçebilmektedir (56). Çalışmamızda yer alan fNSİP tanılı hastalardaki kadın ve erkek hastaların oranlarının eşitliğinin akciğer tutulumunun cinsiyete göre farklılığına bağlı olabileceği düşünülmekle birlikte hasta sayısının azlığı nedeniyle bu durumun daha çok çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir. Cinsiyetin sağ kalım üzerindeki etkisi incelemek üzere çalışmamızda yer alan fNSİP, kHP ve tanı sınıflamasına göre fark etmeksizin tüm hastalar ele alındığında erkek cinsiyet sağ kalımı kısalttığı görülmektedir. Öte yandan İPF tanılı hastalar için, diğer tanılardan farklı olarak kadın cinsiyette sağ kalım daha kısadır. Ortalama sağ kalım süreleri üzerinden yapılan değerlendirmede bu çıkarımlar söz konusu olsa da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmamaktadır. Bu nedenle cinsiyetin sağ kalım

üzerindeki etkisinin aydınlatılması için daha geniş kapsamlı ve farklı tanı gruplarını da içeren araştırmalara ihtiyaç vardır. Cinsiyet farklılıklarının prognoza etkisine odaklanmış araştırmalar fibrozisin patogenezinine yönelik yeni fikirler doğmasına olanak sunabilir.

İAH olan herhangi bir hastada BDH'nın klinik ve biyolojik özelliklerini araştırmak için sistematik bir yaklaşım önerilir. İAH'a tanısız yaklaşımda, özellikle kadınlarda ve 50 yaşından küçük olgularda, görüntüleme ve/veya patolojik paternli nonspesifik interstisyel pnömoni olanlarda BDH tanısı düşünölmelidir (53). Kinder ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada NSİP'li hastaların %71'inde sınıflandırılmamış BDH tanısı konmuştur (106). ATS/ERS 2015 yılı ortak rehberinde, otoimmün özelliklere sahip interstisyel pnömoni araştırılması beyanında da özellikle idiyopatik interstisyel pnömoni tanısı için çevresel maruziyetler, ilaç toksisitesi veya BDH gibi bilinen interstisyel pnömoni nedenlerinin dışlanması gerektiği belirtilerek bu durumun özellikle tedavi ve prognozu etkilediğinden bahsedilmektedir (107). Çalışmamızda yer alan fNSİP tanılı hastaların %60,6'sında altta yatan bir romatolojik hastalık tanısının olduğu görölmektedir. fNSİP tanılı 34 hastanın takip süreçlerinde romatoloji poliklinik kontrolleri, semptom sorgulaması ve romatolojik belirteçler ile değerlendirilmesi sonucunda 13 hastada romatolojik hastalık saptanmamasına karşın 7 hastada RA, 8 hastada SSj, 3 hastada Ssc, 2 hastada MBDH saptanmıştır. Çok az nesnel kanıt, İPF şüphesi olan hastalarda rutin serolojik taramanın rolünü desteklemektedir, ancak çoğu uzman bu hastaları gizli bağ dokusu hastalığı için test etmenin yararlı olduğuna inanmaktadır (99). Bazı durumlarda altta yatan otoimmün bir patoloji olsa dahi ilk bulgu akciğer tutulumu olabileceği (108, 109) için NSİP tanısı konulan olguların takipleri süresince romatolojik açıdan sistem sorgulamalarının tekrar tekrar yapılması, gereken durumlarda serolojik testlerin yapılması altta yatan hastalığın teşhisi açısından önem arz etmektedir.

Sigara içme alışkanlığı, İPF hastalarının %60-75'inde mevcuttur (20). Sigara içme düzeyinin ağırlığı ile İPF gelişim riski artmaktadır, İPF tanısı alan hastaların çoğunda 20 paket.yıl üzerinde sigara içme öyküsü bulunmaktadır (4). Çalışmamızda yer alan 51 İPF hastasının 33'ünde sigara öyküsü bulunmakta iken bu hastaların hepsinin tanı ânında sigarayı bırakmış oldukları göröldü. İPF'e benzer şekilde sigara iciliği RA-İAH için de iyi bilinen bir risk faktörüdür. Sigara içme, RA-İAH gelişiminde doz

ilişkili olup en yüksek insidans ≥ 25 paket.yıl öyküsü olanlardadır (61). Çalışmamızda yer alan 7 RA tanılı hastanın sadece birinde sigara içme öyküsü mevcuttu. Bu hastanın sigara içme miktarı 25 paket.yıl idi. Bu durumun oransal olarak farklılık göstermesine karşın çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamadı. Bu nedenle, daha fazla hasta sayısını içeren çalışmalara gereksinim vardır. Çalışmalar, Sjs'de akciğer tutulumu görülmesinin ana risk faktörleri olarak erkek cinsiyet, sigara içmek, hastalığın geç başlaması ve hastalığın uzun süreli olmasını ortaya koymaktadır. (73, 74) Sjs tanılı hasta sayımız 8 olup bu hastalardan 5'i hayatı boyunca hiç sigara içmemiş, 3'ü ise hayatının herhangi bir döneminde sigara içmişti. Sjs tanılı hastalarımızda da oransal olarak sigara içmeyen hastalar fazlaydı. Ancak yine hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamadı. Çalışmamızda yer alan toplam 56 hastanın sigara öyküsü var iken 43 hastanın hiç sigara içmediği görüldü. Sayıca sigara içen hastalar çoğunlukta olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların sigara öyküleri olsa da tanı konmasından önce sigarayı bırakmaları, giderek artan nefes darlığı ve efor kapasitesindeki azalmaya bağlı olabilir.

Çalışmamız, sigara içmenin sağ kalıma etkisi gruplar arasında farklılık göstermesine karşın tanı sınıflaması fark etmeksizin tüm hastalar açısından hayatının herhangi bir döneminde sigara içmiş olmanın sağ kalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığını ortaya koymaktadır. Sigaranın inflamasyonu artırarak solunum fonksiyon testlerinde bozulmaya yol açtığı ve hastalık progresyonuna neden olduğu bilinmektedir (110). Bu nedenle sigaranın özellikle akciğer hastalıklarında tanıdan bağımsız olarak mortalite için risk faktörü olabileceği öngörülebilir.

Taskar ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yayınlanan bir meta analizde sigara içme, mesleki anlamda tarım/çiftçilik yapma ve çiftlik hayvanları yetiştirme, odun tozu, metal tozu ve taş/kum maruziyeti İPF ile ilişkili bulunmuştur (111). Richeldi ve arkadaşlarının daha yakın tarihli bir araştırmasında, partikül solunanın İPF'nin patogeneğinde ve progresyonunda rol oynadığına ve sigara içme dışında, metal ve ahşap tozları maruziyeti, tarım ve çiftçilikle uğraşma, virüsler, taş ve silika dâhil olmak üzere birçok başka çevresel maruziyet ile İPF gelişme arasındaki ilişkiye değinilmektedir (25). Özellikle bu maruziyetlerin oksidatif strese neden olarak pulmoner fibrozisin gelişimine neden olduğu vurgulanmaktadır. HP'de de çoğu zaman

organik toz maruziyeti olmakla birlikte hastalık bazen kimyasal madde inhalasyonuna bağılı gelişebildiğinden mesleksi maruziyetler oldukça önem arz etmektedir (39). Çalışmamızda da hastalarımızın mesleksi ve çevresel maruziyetleri sorgulanarak üç ana başlık altında (inorganik maruziyet, organik maruziyet ve akciğer açısından bilinen risk oluşturmayan) gruplandırıldı. Heterojen bir meslek grubuna sahip hastaların 53'ünde (%53,53) mesleki maruziyet bulunmaktaydı. Mesleki maruziyetler arasında 34 hastada organik toz 19 hastada inorganik toz maruziyeti mevcut olup oransal olarak organik toz maruziyeti daha yüksek bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Mesleksi maruziyete göre sağ kalım analizi açısından maruziyet olan hastaların ortalama sağ kalım süresi maruziyet olmayan hastaların ortalama sağ kalım süresine göre daha kısa olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Maruziyeti olan hasta sayısı ile maruziyeti olmayan hasta sayısının birbirine yakınlığı çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle anamnezlerden edinilen bilgilerin kısıtlı olabileceğini düşündürmektedir. Kısıtlı mesleki maruziyet bilgisine edinilmiş de olsa maruziyeti olan hastaların maruziyeti olmayan hastalara göre sağ kalımının daha kısa olması maruziyetlerin fibrozis patogeneğinde yer aldığı gibi fibrozisin progresyonunda da etkili olabileceğini düşündürmektedir. Başta pnömokonyozlarda olmakla birlikte birçok fibrotik seyir gösteren İAH'larda inorganik/organik toz maruziyeti bilinmektedir (112). Bu nedenle hastaların meslek anamnezlerinin ayrıntılı alınması, meslek dışı yaşam koşulları ve hobilerinin değerlendirilmesi, temas edilmesi hâlinde risk oluşturabilecek maddelerin tek tek vurgulanması yararlı olacaktır.

SFT, İAH tanısında, hastalık ağırlığı ve prognozun belirlenmesinde, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ve hastaların takibinde kullanılmaktadır. Karakteristik olarak İAH'da görülen restriktif paternle ilişkili FVC, tidal volüm (TV), TLC azalmasının yanı sıra gaz değişiminin bozulması sonucunda DLco'da azalma görülmektedir. İAH'da tanı ânında kaydedilen SFT değerlerinin ya da hastalık süreci içerisinde sağlıklı akciğer dokusunun fibrozise dönüşerek kaybına bağılı SFT parametrelerindeki düşüş hızının hastalık progresyonu ve mortalitede öngörücü olabileceği birçok çalışmanın konusu olmuştur. Son yıllarda özellikle progresif fibrozis akciğer hastalıklarında fibrozisin erken tahmin edilebilmesi için hangi parametrenin/parametrelerin öne çıkacağı araştırılmaktadır.

FVC'nin, mortaliteyi güçlü bir şekilde tahmin ettiği ve İPF'deki birçok klinik çalışmanın birincil sonlanım noktası olarak kullanıldığını vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır. FVC, klinik durumun ve gelecekteki İPF progresyonunun güvenilir, tekrarlanabilir ve önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Özellikle 6 ay boyunca FVC'de düşüş olması, 1 yıllık mortaliteyi etkili bir şekilde tahmin eder. FVC'deki mutlak değişikliğin kullanılması önerilmekle birlikte %10'dan fazla bir düşüşün tespit edilmesi ile nispi değişikliğin karşılaştırılabilir nitelikte olduğu belirtilmektedir (113). TOMORROW, INPULSIS, CAPACITY ve ASCEND çalışmalarının plasebo gruplarından elde edilen verilerin bir havuzlanmış analizinde, FVC düşüşü beklenenin \geq %10 ila $<$ %15 arasında olan hastalarda, FVC düşüşü beklenenin $<$ %5'i olan hastalara göre iki kattan daha fazla mortalite riski olduğu gösterilmiştir (114). Reichmann ve arkadaşlarının 2015 yılındaki çalışmasında da FVC'deki \geq %10'luk azalma ile ilişkili mortalite risklerinin daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (115). Bir çalışmada, beklenen FVC $<$ %61,8 veya herhangi bir zamanda FVC'de %10'luk bir düşüşün görülmesinin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (116). Çalışmamızda hastalarımızın tanı ânında ve poliklinik kontrollerine geldiklerinde yapılan kontrol SFT'leri incelenmiş ve FVC'deki değişimler %5'lik ve %10'luk düşüşler olarak gruplandırılmıştır. Ayrıca düşüş saptanan hastalarda bu düşüşlerin kaç ayda gerçekleştiği not edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen 99 hastamızdan ikisinin SFT verilerine ulaşamadığı ve iki hastanın da takip solunum testi manevrasına uyum sağlayamadığı için toplam dört hastanın SFT değerleri analize dâhil edilmeyerek 95 hasta verisi üzerinden analiz yapılmıştır. Hastaların poliklinik başvurularındaki FVC'si 42 hastada normal; 27 hastada hafif restriktif; 20 hastada orta restriktif; 6 hastada ağır restriktif saptandı. Sağ kalım açısından tanı ânındaki FVC değerlerine göre istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Ağır restriktif olan hastaların ortalama sağ kalımı diğer hastalara göre belirgin kısa olarak izlendi. Gruplar arasında istatistiksel fark olmasa da tanı ânında ileri hastalığa sahip olmanın yüksek mortalite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ağır restriksiyon varlığında hem tanının geç konulabilmiş olması hem de tedavinin hastalığın ağır dönemindeki kısıtlı yararının neden olabileceği düşünülebilir. İPF grubunda kHP ve fNSİP'e göre daha kısa sürede FVC düşüşü görülmesine karşın yine gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Spesifik İAH teşhisine bakılmaksızın, OİP modelinde

pulmoner fibrozisli hastalar arasında kötü prognoz ve yüksek mortalite riski taşıdığı bilinmektedir (117). OİP modeli gösteren RA-İAH, kHP tanılı hastalarda İPF hastaları ile yakın sağ kalıma sahip olduklarını gösterilmiştir (117,118,119). Özellikle progrese fibrotik süreç izlenen hastalardan oluşan çalışma hastalarımızda hastalık grupları arasında FVC düşüşlerinde farklılık görülmemesi bu hastalık gruplarının benzer klinik sergileyebileceğini düşündürmektedir. İAH'lar progrese hastalık ve progrese olmayan hastalık olarak değerlendirildiğinde hastalık seyirlerinin ve mortalite hızlarının tanı gruplarına göre farklılık göstermeyeceği; progrese seyreden İAH'ların kendi içinde, progrese olmayan İAH'ların kendi içinde benzer klinik seyir gösterebileceği öngörülebilir.

Hastalık tanı ânındaki DLco verileri normal, hafif, orta, ağır olarak gruplandırıldı. Ağır DLco düşüklüğü olan hastaların sağ kalımı $48,4 \pm 14,5$ ay olup diğer hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha kısaydı. Legof ve arkadaşlarının 2014 yılında RA-İAH olan bireyler üzerindeki araştırmasında tanı ânında beklenen DLco değerinin düşüklüğü yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki doğrusal olmayıp özellikle $DLco < \%40$ olan hastalarda mortalite riskinin çok daha yüksek olduğu vurgulanmıştır. İAH'larda gaz değişiminin gerçekleştiği alveolokapiller membran yüzey alanında azalma nedeniyle DLco'da düşme görülür. Ağır DLco düşüklüğü ile ileri hastalıktan bahsetmek mümkündür. Mevcut hastalığın kötü prognozlu olup antifibrotik tedaviler ile hastalığın tedavisinden çok progresyonunun engellenmesi sağlanabilmektedir. Bu bağlamda ağır difüzyon kısıtlılığı olan ileri İAH varlığında sağ kalımın kısa olması beklenen bir bulgudur.

DLco'daki azalma İAH olgularında henüz solunum fonksiyonlarında değişikliklerin ortaya çıkmadığı erken dönemde fizyolojik değişikliklerin saptanmasında en hassas yöntem olarak değerlendirilmektedir. Çalışmalarda DLco düşüşünün İAH'da mortalitenin erken öngörücüsü olduğu konusunda fikir birliği bulunmaktadır. Özellikle DLco'nun %15'ten fazla azalması İPF'de mortaliteyi tahmin etmek için faydalı bir eşiktir (113, 120). Bazı çalışmalarda FVC düşüşünü ele alırken birçok çalışmada hem FVC hem de DLco düşüşü üzerinden değerlendirmeler yapılmıştır. Zamora-Legoff ve arkadaşlarının 2017 yılında 167 RA-İAH hastaları üzerinde gerçekleştirdikleri retrospektif bir çalışmada tanı ânında FVC ($< \%50$) ve DLco ($< \%40$) olmasının, bu değerlerin 6 aydaki düşüşünün, hastalığın ağırlığıyla

ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (121). Dawson ve arkadaşları tarafından 2002 yılında RA hastalarında fibrozan alveolit progresyonunu öngören klinik parametreleri belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, beklenen DLco<54 olmasının hastalık progresyonunun oldukça spesifik bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir (122). DLco'da azalma asemptomatik SLE hastalarının yaklaşık %38 olarak bildirilmiştir. Ancak 9 yıllık bir takip süresinden sonra bu hastaların hiçbirinde bir akciğer hastalığı gelişmediği görülmüştür. Bu nedenle DLco düşüşünün SLE'de akciğer tutulumunu tahmin etmede yararlı olmadığı ileri sürülmektedir (60). Volkman ve arkadaşları tarafından 2019 yılında Skleroderma Akciğer Çalışmaları (SLS) I ve II'ye katılan SSc-İAH olan hastalarda sağ kalımı değerlendirmek ve sağ kalımı öngören faktörleri belirlemek amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada SSc-İAH olanlarda düşük başlangıç FVC'si artmış mortalite riski ile ilişkili olarak bulunmuş ve 2 yıl boyunca FVC ve DLco'daki düşüş, bağımsız olarak SLS I'de artan mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (123). Çalışmamıza dâhil edilen 99 hastadan 24'ünün karbonmonoksit difüzyon testine uyum sağlayamadığı 10 hastanın ise tanı ânındaki karbonmonoksit difüzyon testine uyum sağlayabilmelerine karşın takiplerde teste uyumlarının olmadığı saptandı. Toplamda 65 hastanın DLco verilerine eksiksiz ulaşıldı. Bu 65 hastadan 12'sinde başlangıç DLco değeri normal, 21'inde hafif derecede düşük, 25'inde orta derecede düşük, 7'sinde ise ağır derecede düşük olarak bulundu. DLco için teste uyumlu 65 hastadan 18'inde %5'lik düşüş saptanmaz iken 47 hastada %5'lik düşüş, 37'sinde takiplerde %10'luk DLco düşüş saptandı. Tanı sınıflarına göre ayrıntılı incelendiğinde İPF tanılı hastalarda %5'lik DLco düşüşünün fNSİP ve kHP hastalarına göre daha kısa sürede gerçekleştiği görüldü. Hızlı progresyon varlığı ve ortalama sağ kalımın 3-5 yıl olduğu bilinen İPF'de DLco'daki düşüşün diğer gruplara göre erken görülmesi DLco'nun progresyonun ön görücüsü olabileceğine olan inancı arttırmaktadır. Progresif fibrozis ile seyreden İAH'larda benzer klinik süreç görülebileceği fikri son zamanlarda hâkimiyet kazansa da %5'lik DLco düşüşündeki bu fark halen tanı grubunun önemli olduğunu göstermektedir.

DLco'daki %10'luk düşüşe bakıldığında kHP hastalarında daha kısa sürede olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı değildi. DLco'da %10'luk düşüş görülen hasta sayısının az olması kesin yorum yapmayı zorlaştırmaktadır. Strant ve arkadaşlarının 2014 yılında idiyopatik ve sekonder UİP patern bulunan hastaları

karşılaştırdıkları bir çalışmada gruplar arasında yıllık FVC kaybı ve DLco kaybında anlamlı farklılık görmediklerini belirtmişlerdir (124). Çalışmamızı destekler nitelikte gruplar arasında FVC ve DLco düşüşünde farklılık olmadığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte; hasta popülasyonun artırılması, hasta gruplarının daha net belirlenmesi ve takip sürelerinin uzatılması gibi daha geniş kapsamlı yapılacak çalışmalarda sonuçların değişebileceği düşünülmektedir.

YÇBT özellikle İPF tanısının konulmasında ve prognoz tahmininde standart tetkik hâline gelmiştir (125). İPF'li hastalarda bal peteği oluşumu ve retikülasyonun boyutu mortalitenin bir göstergesi olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (126, 127). Bunun yanı sıra hem kronik HP'de hem de BDH-İAH'da traksiyon bronşektazisinin şiddeti ve bal peteği görünümünün mortalitenin öngörücüleri olduğu belirtilmektedir(127, 128, 129). İAH progresyonunu seri görüntüleme yoluyla değerlendirmenin de mümkün olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Seri toraks BT veya YÇBT daha kötü sağ kalım ile korele olan progresif fibrozis ile seyreden bir hastalığın tanımlanmasına izin vererek, bal peteği ve retikülasyonun boyutundaki değişiklikleri ortaya çıkarabilir (127,129). Ancak Yamauchi ve arkadaşları tarafından 43 İPF tanılı hastanın incelendiği bir çalışmada bal peteği olan veya olmayan hastalar arasında sağ kalım açısından anlamlı bir fark olmamasından hareketle bal peteğinin prognostik değer taşımadığının bulunması, fikir birliği eksikliğini gidermeye ve hastalığın izlenmesinde seri BT görüntülemenin etkisini ele almaya yönelik ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır (130).

Çalışmamıza dâhil edilen 99 hastadan 45 hastanın tanı ânı ve takip toraks BT/YÇBT'si bulunmaktaydı. Bir hastanın toraks BT'si solunum artefaktının yüksek oranda olması nedeniyle değerlendirmeye uygun görülmedi. Geri kalan hastaların görüntülemeleri kantitatif ve semikantitatif olarak değerlendirildi. Tanı ânında kantitatif değerlendirmede İAH yaygınlığına göre iki gruba ayrıldı (<%50 ve ≥%50 olarak). Tanı ânında toraks BT/YÇBT'si bulunan 76 hastadan 64 hasta <%50; 14 hasta ≥%50 grupta yer alıyordu. Sağ kalım analizine göre değerlendirildiğinde İAH yaygınlığı ≥%50 olan hastaların daha kısa sağ kalım ile ilişkili olduğu görüldü. Kantitatif değerlendirme ile İAH bulgularının yaygınlığı yüzdelik olarak saptanabildiği için farklı cut off değerlerin incelenmesi uygun olabilecektir. Hem

progresyon varlığını saptamak hem de sağ kalım analizi yapmak açısından daha sağlam verilere ulaşabilmek adına hasta popülasyonunu arttırmak yerinde olacaktır.

Tanı ânında ve takip süresinde karşılaştırmaya imkân sağlayacak toraks BT/YÇBT'si bulunan 44 hastadan 34'ünün semikantitatif değerlendirmesinde iki toraks BT/YÇBT'nin İAH yaygınlığında artış bulunması üzerine progresyon olarak kabul edildi. Progresyonun sağ kalım süresini kısalttığı görüldü ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmalarda semikantitatif değerlendirme için farklı derecelendirmeler önerilmektedir (131). Çalışmamızda Goh ve arkadaşlarının (132) akciğer tutulumu olan sistemik sklerozlu hastalarla yapmış olduğu çalışma sonucunda önermiş oldukları evreleme sistemini referans alındı. Semikantitatif değerlendirme alanında deneyimli radyologlar tarafından yapılıyor olsa da evrensel bir dile sahip olmak önemlidir. Bu nedenle evreleme modellerinin öne sürülmesi ve çalışmaların artırılması ile literatürün desteklenmesi gerekmektedir.

Progresif fibrozis ile seyreden hastalıklarda solunum semptomlarının kötüleşmesi (nefes darlığında artış, öksürükte artış vb.) progresyon açısından oldukça uyarıcı rol alır. Progresyonun öngörülmesi açısından, çalışmamızdaki hastaların tanı ânı ve kontrol başvurularında semptom sorgulamalarının değerlendirilmesi amaçlanmış olsa da hastaların retrospektif olarak hastaların poliklinik dosyalarında anamnez verileri bir standarda uygun şekilde elde edilememiştir. Bu da araştırmamızda progresyon tahmini için SFT ile DLco ve toraks BT/YÇBT verilerinin sağ kalım üzerine etkilerinin değerlendirmeye alınmasına yol açmıştır Öte yandan sözü geçen verilerin objektif niteliği, ayrıca özellikle solunum fonksiyonunu yansıtan parametrelerle korelasyonunun olması (133) nedeniyle anamnez verilerinin eksikliğini telafi ettiğini düşünebiliriz.

Çalışmamızın konusu olan İAH genel olarak nadir görülen bir hastalık olması yanında bu hastalıklar içinde de özellikle progresif fibrotik sürece sahip olanların çalışmaya dâhil edilmesine bağlı olarak, hasta sayımızın az olması ve çalışmamızda yer alan hastaların tanı sınıflarının heterojen olması çalışmamızın ana kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Hasta sayımızın kısıtlı olması, farklı tanı sınıflarına ait hasta gruplarının incelenmesi ve çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle düzenli takip SFT'lerin olmaması veri kaybına neden olmuştur. Ayrıca retrospektif tarama yapılırken

hastaların poliklinik başvuruları standart kontrol başvurularını içerse de akut alevlenme, pnömoni vb. gibi araya giren klinik bozulmaların olması, o dönemde SFT-DLco tetkiklerinin yapılamamasına neden olduğu görülmüştür. Muhtemelen hastalığın doğal seyri ile hastaların kliniğindeki bozulmalar ve solunum fonksiyonlarının kötüleşmesi SFT ve özellikle DLco uyumlarını bozmuştur. Toplama baktığımızda nadir görülen hastalık üzerinde yapılan çalışmalarda hasta sayısının kısıtlı olabileceği öngörülmekle birlikte veri kayıpları ve sağlıklı verilere ulaşamamış olması bazı parametreleri değerlendirirken yorum yapılabilmesini zorlaştırmıştır.

SONUÇLAR

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH) hastalarının bir kısmında progresif fibrozan bir fenotip gelişebilmekte olup, solunum semptomlarda hızla kötüleşme, akciğer fonksiyonlarında düşüş, tedavilere sınırlı yanıt, yaşam kalitesinde azalma ve potansiyel olarak erken ölüm ile ilişkilendirilmektedir. Progresif fibrozis riski taşıyan bireylerin belirlenmesi bu noktada önemlidir. Yaklaşımlar tanı ve takip sürecinde seri toraks BT/YÇBT takipleri, FVC ve DLco'da düşüş hızları ve cut of değerlerine odaklanmış durumdadır.

Spesifik İAH teşhisine bakılmaksızın OIP pulmoner fibrozis paterni olan hastaların klinik olarak hızla kötüleştiği ve kötü sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir. Tanı aşamasında pulmoner fibrozis paterninin belirlenmiş olması klinik takipte yarar sağlayacaktır.

Altta yatan bağ doku hastalığı varlığı akciğer tutulum paternini etkilemekte ve progresyon ve sağkalım ile ilişkili olabilmektedir. Bu nedenle özellikle NSİP olgularının takipleri süresince romatolojik açıdan sistem sorgulamalarının tekrar tekrar yapılması, gereken durumlarda serolojik testlerin yapılması altta yatan hastalığın belirlenmesi açısından gereklidir. Çalışmamızda fNSİP tanılı hastaların kHP ve İPF tanılı hastalara göre uzun sağ kalıma sahip oldukları görüldü.

Sigaranın inflamasyonu artırarak solunum fonksiyon testlerinde bozulmaya yol açtığı ve hastalık progresyonuna neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle sigaranın özellikle akciğer hastalıklarında tanıdan bağımsız olarak mortalite için risk faktörü olabileceği unutulmamalıdır. Hastalarımızda da tanı sınıflaması fark etmeksizin hayatının herhangi bir döneminde sigara içmiş olmanın sağ kalımı azalttığını görülmüştür.

Solunum fonksiyon testleri pulmoner fibrozis ile seyreden hastaların takibinde kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir ve non invaziv bir yöntemdir. FVC (%beklenen) ve DLco (%beklenen) değerlerindeki değişimler progresif pulmoner fibroziste mortaliteyi ön görmede kullanılmaktadır. Çalışmamızda hastalarda FVC ve DLco'da %5'lik ve %10'luk düşüş görülmesi durumları değerlendirildi. Hem FVC'de hem de DLco'da %5'lik düşüş ve %10'luk düşüş olan ve olmayan hastalar kendi içinde sağ kalım açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tanı anında düşük FVC ve DLco değerine sahip olmanın hastalığın progresif seyirli olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda da tanı anında ağır difüzyon kısıtlılığı yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

İAH progresyonunu seri görüntüleme yoluyla değerlendirme de mümkün olabilmektedir. Seri toraks BT veya YÇBT daha kötü sağ kalım ile korele olan progresif fibrozis ile seyreden bir hastalığın tanımlanmasına izin vererek, bal peteği ve retikülasyonun boyutundaki değişiklikleri ortaya çıkarabilir. Hastalarımızın toraks BT/YÇBT'lerindeki İAH bulgularının yaygınlığı $<50\%$ ve $\geq 50\%$ olarak gruplandırıldığında; İAH yaygınlığı $\geq 50\%$ olan hastaların daha kısa sağ kalım ile ilişkili olduğu görüldü.

Sonuç olarak, İPF, fNSİP, kHP gibi fibrotik seyir gösterebilen diffüz parankimal akciğer hastalıklarında özellikle progresif bir seyrin görülebileceği unutulmamalıdır. Altta yatan tanıya yönelik geleneksel tedavilere rağmen progresyon devam edebilmektedir. Hasta semptomlarında artma, kötüleşen akciğer fonksiyonu, toraks BT/YÇBT görüntüleri takipte önemli olmaktadır. Solunumsal semptomlarının karşılaştırmaya imkân sağlayabilecek tetkikler ile nesnellik kazandırılması solunum fonksiyon testleri ile sağlanabilmektedir. Bu bağlamda SFT'deki hangi parametrenin takipte yararlı olacağı önemlidir. İAH'ların restriksiyon ile seyretmesi nedeniyle FVC'deki, alveolo kapiller mebranda fibrozis nedeniyle de difüzyon kapasitesindeki değişikliklerin yol gösterici olabileceği konusunda fikir birliği bulunmaktadır. Aynı şekilde fibrozisin radyolojik olarak gösterilmesi ve seri toraks BT görüntüleri ile hastalık seyri değerlendirilebilir. Bu parametrelerin hangisinin daha duyarlı olduğu oldukça önemlidir. Progresif fibrozis gelişmeden önce erken teşhis hastaların uygun tedavi almalarında yardımcı olacaktır. Progresif fibrozisin varlığının tanımlanabilmesi için İAH ile takip edilen hastaların hangi parametreler ile takip edilmesi gerektiği halen çalışma konusu olup bu alanda yapılan çalışmalar sürece katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Amy L Olson , Alex H Gifford, Naohiko Inase ,The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype, *Eur Respir Rev* 2018 Dec 21;27(150).
2. Flaherty KR, Brown KK, Wells AU, et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir Res* 2017; 4: e000212.
3. Cottin V , Hirani N A , Hotchkin D L , Nambiar A N , Ogura T , Otaola M , et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018 Dec 21;27(150)
4. 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: 788–824.
5. George PM , Spagnolo P, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med* 2020 Sep;8(9):925-934.
6. Humphries SM, Yagihashi K, Huckleberry J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: data-driven textural analysis of extent of fibrosis at baseline and 15-month follow-up. *Radiology* 2017; 285: 270–278.
7. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et. al.: Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010; 35: pp. 1322-1328.
8. Balbir-Gurman A, Guralnik L, Yigla M, Braun-Moscovici Y, Hardak E: Imaging aspects of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: literature review. *Autoimmun Rev* 2018; 17: pp. 87-93
9. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CAC: Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* 2018; 73: pp. 391-392.

10. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: pp. 1670-1678.
11. Travis W D, Costabel U, Hansell D M, King T E , Lynch D A, Nicholson A G, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188 (6): 733–48.
12. Maher TM, Wuyts W. Management of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Adv Ther* 2019 Jul;36(7):1518-1531.
13. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
14. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019 Jun 27;380(26):2518-2528.
15. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *The New England journal of medicine*. 2019;381(18):1718-27.
16. Guenther A, Prasse A, Neuser P, et al. Late breaking abstract - exploring efficacy and safety of oral pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF). *Eur Respir J* 2019; 54 (suppl 63): RCT1879 (abstr).
17. Wollin L, Distler J H W, Redente E F, Riches D W H, Stowasser S , Schlenker-Herceg R, et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2019 Sep 19;54(3):1900161.
18. Sgalla G, Lovene B, Calvello M , Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res*. 2018 Feb 22;19(1):32
19. Nalysnyk L, Cid-Rufaza J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012;21:355-61.

20. Ohno S, Nakaya T, Bando M, Sugiyama Y. Idiopathic pulmonary fibrosis results from Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records. *Respirology* 2008;13:926-8.
21. Savarino E, Carbone R, Marabotto E, et al: Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2013;42:1322-31.
22. Noth I, Zhang Y, Ma S F, et al: Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2013;1:309-17.
23. Peljto A L, Zhang Y, Fingerlin T E et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA* 2013;309:2232-39.
24. Molyneaux P L, Maher T M. The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013;22:376-81.
25. Richeldi L, Collard H R, Jones M G. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2017 May 13;389(10082):1941-1952.
26. Türk Toraks Derneği 2018 İPF Klavuzu. www.toraks.org.tr. 03/05/2021 tarihinde ulaşılmıştır.
27. Coşkun F. İdiyopatik Pulmoner Fibroziste Solunum Fonksiyon Testleri. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2017;5(2):17-20.
28. Castillo D, Walsh S, Hansell D M, Vasakova M, Cottin V, Altinisik G, et al. Validation of multidisciplinary diagnosis in IPF. *Lancet Respir Med* 2018 Feb;6(2):88-89.
29. Funke-Chambour M, Albera C, Bendstrup E, Costabel U, Grutters J C, Harari S. Suggestions for improving clinical utility of future guidelines for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: results of a Delphi survey. *Eur Respir J* 2021 Apr 29;57(4):2004219
30. Kebbe J, Abdo T. Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy. *J Thorac Dis* 2017;9 (Suppl 10):996-1010.
31. Brix N, Rasmussen F, Poletti V, Bendstrup E. Eosinophil alveolitis in two patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med Case Rep* 2016;19:61-4.

32. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, et al: A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-92
33. Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR, Kolb M, Inoue Y, Raghu G, et al. Design of the INPULSIS™ trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2014 Jul;108(7):1023-30.
34. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole J, Ogura T, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med*. 2019 Jan;7(1):60-68.
35. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):453-460.
36. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011 May 21;377(9779):1760-9.
37. King Jr TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole J, Glassberg MK, et al. ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2083-92.
38. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. RELIEF investigators. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Me*. 2021 May;9(5):476-486.
39. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Sep 15;196(6):690-699

40. Miller R, Allen TJ, Barrios RJ, Beasley MB, Burke L, Cagle PT, et al. Hypersensitivity Pneumonitis A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Jan;142(1):120-126.
41. Hipersensitivite Pnömonisi. Türk Göğüs Hastalıkları Yeterlilik Kurulu “Up To Date” Kitabı. Editörler. Feyza Erkan. TTD Başkanı, Mecit Süerdem: TUSAD Başkanı.
42. Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, McSharry C, Baldwin C I, Calvert JE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J Suppl*. 2001 Sep;32:81s-92s.
43. Magee AL, Montner SM, Husain A, Adegunsoye A, Vij R, Chung JH. Imaging of Hypersensitivity Pneumonitis. *Radiol Clin North Am*. 2016 Nov; 54(6): 1033–1046.
44. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, Bois RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. 185(9): p. 1004–14.
45. Takemura T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y, et al. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*, 2008. 14(5): p. 440–54.
46. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, Bonifazi M, Paladini I, Bonella F, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25(4):237-50
47. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer’s lung. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:3-5.
48. Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, et al. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 2017 Mar;151(3):619-625.
49. Chandra D, Sujith V. Cherian. Hypersensitivity Pneumonitis. July 15, 2020. PMID: 29763093
50. Sarkar P, Avram C, Chaudhuri N. The extended utility of antifibrotic therapy in progressive fibrosing interstitial lung disease. *Expert Rev Respir Med* 2020 Oct;14(10):1001-1008.

51. Capobianco J, Grimberg A, Thompson BM, et al. Thoracic Manifestations of Collagen Vascular Diseases. *RadioGraphics* 2012; 32: 33-50.
52. Woodhead F, Wells AU, Desai SR. Pulmonary complications of connective tissue diseases. **Clin Chest Med** 2008;29(1):149–164
53. Kligerman SJ, Groshong S, Brown KK, Lynch DA. Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical, and pathologic considerations. *Radiographics*. Jan-Feb 2009;29(1):73-87.
54. Silva CI, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology* 2008; 246: 288– 97.
55. Kono M, Nakamura Y, Yoshimura K, Enomoto Y, Oyama Y, Hozumi H, et al. Nonspecific interstitial pneumonia preceding diagnosis of collagen vascular disease. *Respir Med* 2016 Aug;117:40-7.
56. Wu EK, Ambrosini RD, Kottmann RM, Ritchlin CT, Schwarz EM, Rahimi H. Reinterpreting Evidence of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease to Understand Etiology. *Curr Rheumatol Rev* 2019;15(4):277-289.
57. İnanç N. The lung in rheumatoid arthritis. *RAED j* 2013;5(1):13-19
58. 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 Sep;40(9):1022-5.
59. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The Lung in Rheumatoid Arthritis: Focus on Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol* 2018 Oct;70(10):1544-1554.
60. Ciancio N, Pavone M, Torrisi SE, Vancheri A, Sambataro D, Palmucci S, et al. Contribution of pulmonary function tests (PFTs) to the diagnosis and follow up of connective tissue diseases. *Multidiscip Respir Med* 2019 May 15;14:17
61. Esposito AJ , Chu SG , Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med*. 2019 Sep; 40(3): 545–560.
62. Farquhar H, Vassallo R, Edwards AL, Matteson EL. Pulmonary Complications of Rheumatoid Arthritis. *Semin Respir Crit Care Med* 2019 Apr;40(2):194-207.

63. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ*. 2016;352:h6819.
64. O'Dwyer DN, Armstrong ME, Cooke G, Dodd JD, Veale DJ, Donnelly SC. Rheumatoid Arthritis (RA) associated Interstitial Lung Disease (ILD) *Eur J Intern Med*. 2013;24:597–603.
65. Bes C. Comprehensive review of current diagnostic and treatment approaches to interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol*. 2019 Jul; 6(3): 146–149.
66. Iqbal, Kelly C. Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015 Dec; 7(6): 247–267.
67. Yusof MYM, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford)* 2017 Aug 1;56(8):1348-1357.
68. Liote H, Liote F, Seroussi B, Mayaud C, Cadranel J. Rituximab-induced lung disease: a systematic literature review. *Eur Resp J*. 2010;35:681–7.
69. Panopoulos S, Sfikakis P. Biological treatments and connective tissue disease associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulmon Med*. 2011;17:362–7.
70. Chikura B, Sathi N, Lane S, Dawson JK. Variation of immunological response in methotrexate-induced pneumonitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008 Nov;47(11):1647-50.
71. Sathi N, Chikura B, Kaushik VV, Wiswell R, Dawson JK. How common is methotrexate pneumonitis? A large prospective study investigates. *Clin Rheumatol* 2012 Jan;31(1):79-83.
72. Natalini JG, Johr C, Kreider M. Pulmonary Involvement in Sjögren Syndrome. *Clinics in Chest Medicine*. September 2019; 531-544
73. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev*. 2016 Jun;25(140):110-23

74. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Pino-Montes JD, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008 Jul;87(4):210-219.
75. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, et al. Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. *Chest* 2006; 130: 1489–1495
76. Luppi F, Sebastiani M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, Manfredi A. Lung complications of Sjogren syndrome. *Eur Respir Rev* 2020 Aug 18;29(157):200021
77. Dalavanga YA, Voulgari PV, Georgiadis AN, Leontaridi C, Katsenos S, Vassiliou M, et al. Lymphocytic alveolitis: a surprising index of poor prognosis in patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 2006; 26: 799–804
78. Spagnolo P, Cordier JF, Cottin V. Connective tissue diseases, multimorbidity and the ageing lung. *Eur Respir J* 2016; 47: 1535–1558.
79. Medlin JL, Hansen KE, McCoy SS, Bartels CM. Pulmonary manifestations in late versus early systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2018 Oct;48(2):198-204.
80. Hoca NT, Yurdakul AS. Kollajen doku hastalıklarında akciğer tutulumu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2004; 52(2): 189-198
81. Elalouf O, Fireman E, Levartovsky D, Kaufman I, Rogovski O, Elkayam O, Caspi D, Paran D. Decreased diffusion capacity on lung function testing in asymptomatic patients with systemic lupus erythematosus does not predict future lung disease. *Lupus* 2015 Aug;24(9):973-9.
82. Vacchi C, Sebastiani M, Cassone G, Cerri S, Casa GD, Salvarani C, Manfredi A. Therapeutic Options for the Treatment of Interstitial Lung Disease Related to Connective Tissue Diseases. A Narrative Review. *J Clin Med* 2020 Feb 3;9(2):407
83. Amarnani R, Yeoh SA, Denny EK, Wincup C. Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jan 18;7:610257.
84. Adigun R, Goyal A, Bansal P, Hariz A. Systemic Sclerosis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. 2020 Aug 10.

85. Caron M, Hoa S, Hudson M, Schwartzman H, Steele R. Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2018 May 15;27(148):170102.
86. Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M, Canadian Scleroderma Research Group. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 519–524
87. Schoenfeld SR, Castellino FV. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41: 237–248
88. Theodore AC, Tseng CH, Li N, RM Elashoff, Tashkin DP. Correlation of cough with disease activity and treatment with cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease: findings from the Scleroderma Lung Study. *Chest* 2012 Sep;142(3):614-621.
89. Chowaniec M, Skoczyńska M, Sokolik R, Wiland P. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: challenges in early diagnosis and management. *Reumatologia* 2018;56(4):249-254.
90. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NS, Nicholson AG, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology*. 2004;232:560–567
91. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, et al. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev*. 2013;22:6–19.
92. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res* 2019 Jan 18;20(1):13
93. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet* 2017 Oct 7;390(10103):1685-1699.
94. Dourado LK, Baldi BG, Kay FU, Dias OM, Gripp TEH, Gomes PS, et al. Pulmonary involvement in long-term mixed connective tissue disease: functional trends and image findings after 10 years. *Clin Exp Rheumatol* Mar-Apr 2015;33(2):234-40.

95. Koo SM, Kim SY, Choi SM, Lee HK, Korean Interstitial Lung Diseases Study Group. Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 5. Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2019 Oct;82(4):285-297.
96. Bodolay E, Szekanecz Z, Dévényi K., Galuska L., Csípő I., Vègh J., Garai I., Szegedi G. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatology (Oxford)* 2005 May;44(5):656-61.
97. Schulte JJ, Husain AN. Connective Tissue Disease Related Interstitial Lung Disease. *Surg Pathol Clin* 2020 Mar;13(1):165-188.
98. Yoo H, Hino T, Han J, Franks TJ, Im Y, Hatabu H, et al. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management. *Eur J Radiol Open* 2020 Dec 16;8:100311
99. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers* 2017 Oct 20;3:17074
100. Costabel U, Miyazaki Y, Pardo A, Koschel D, Bonella F, Spagnolo P. Hypersensitivity pneumonitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020 Aug 6;6(1):65.
101. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:967-72.
102. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010;137:129-37.
103. Coral-Alvarado P, Pardo AL, Casta-o-Rodriguez N, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Systemic sclerosis: a World wide global analysis. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 757-65.
104. Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12:346-53.
105. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* 2020 Jun 2;172(11)

106. Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, Jones KD, King TE Jr. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 691– 697.
107. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, Bois RM et al. “ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD”. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015 Oct;46(4):976-87.
108. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990; 176: 755-9.
109. Sarı RA. Interstitial Lung Diseases In Collagen Vascular Diseases. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2 (3): 358-373
110. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2021. Available from: <http://goldcopd.org>.
111. Taşkar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease?. *Proc Am Thorac Soc* 2006 Jun;3(4):293-8
112. Ortega PR, Molina MM. Interstitial Lung Diseases in Developing Countries. *Ann Glob Health.* 2019 Jan 22;85(1):4.
113. Kishaba T. Evaluation and management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir Investig* 2019 Jul;57(4):300-311.
114. Paterniti MO, Bi Y, Rekić D, Wang Y, Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Acute Exacerbation and Decline in Forced Vital Capacity Are Associated with Increased Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 Sep;14(9):1395-1402.
115. Reichmann WM, Yu YF, Macaulay D, Wu EQ, Nathan SD. Change in forced vital capacity and associated subsequent outcomes in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2015 Dec 29;15:167.

116. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Evans FPR, Fischer A, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*. 2015;47(2):588–59.
117. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M, Martinez FJ, et al. Erice ILD working group. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020 Sep;8(9):925-934.
118. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010; 35: 1322–28.
119. Wang P, Jones KD, Urisman A, et al. Pathologic findings and prognosis in a large prospective cohort of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2017; 152: 502–09. 41 Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, Wells AU, H
120. Bodlet A, Maury G, Jamart J, Dahlqvist C. Influence of radiological emphysema on lung function test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2013 Nov;107(11):1781-8.
121. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Mateson EL. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Arthr Rheumatol*. 2017;69(3):542–9.
122. Dawson J, Fewins H, Desmond J, Lynch M, Graham D. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun; 61(6): 517–521.
123. Volkmann ER, Tashkin DP, Sim M, Li N, Goldmuntz E, Keyes-Elstein L, Pinckney A, et al. SLS I and SLS II study groups. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan;78(1):122-130.
124. Strand MJ, Sprunger D, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, Frankel SK, Huie TJ, et al. Pulmonary function and survival in idiopathic vs secondary usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2014 Sep;146(3):775-785.

125. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68.
126. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 488–493
127. Walsh SLF, Devaraj A, Engelmayer JI, Kishi K, Silva R, Patel N, et al. Role of imaging in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018 Dec 21;27(150):180073.
128. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, et al. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax* 2014; 69: 216–222.
129. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur Radiol* 2012; 22: 1672–1679.
130. Yamauchi H, Bando M, Baba T, et al. Clinical course and changes in high-resolution computed tomography findings in patients with idiopathic pulmonary fibrosis without honeycombing. *PLoS One* 2016; 11: e0166168
131. Forestier A, Gouellec NL, Béhal H, Kramer G, Perez T, Sobanski V, et al. Evolution of high-resolution CT-scan in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Description and prognosis factors. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Dec;50(6):1406-1413.
132. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1248-1254. doi:10.1164/rccm.200706-877OC
133. Dempsey TM, Scanlon PD. Pulmonary Function Tests for the Generalist: A Brief Review. *Mayo Clin Proc*. 2018 Jun;93(6):763-771.