



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Bağ Dokusu Hastalığı İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığında Tedavi Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şefika Nurdan FERİZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Veli YAZISIZ

Antalya 2017



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Bağ Dokusu Hastalığı İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığında Tedavi Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şefika Nurdan FERİZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Veli YAZISIZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya 2017

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca tecrübeleri ile yol gösteren, mesleki bakış açımın gelişmesini sağlayan, yetişmemde emeği olan İstanbul Tıp Fakültesi ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesindeki tüm değerli hocalarıma,
Tezimi hazırlama süreci boyunca ilgiyle her türlü desteği ve kolaylığı sağlayan tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Veli Yazısız'a,
Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum üzerimizde çok emeği olan tüm uzman abi ve ablalarıma,
Birbirimizden çok şey öğrendiğimiz, nöbetleri ve tüm zorlukları katlanılabilir hale getiren asistan arkadaşlarıma,
Hayatım boyunca olduğu gibi bu süreçte de desteğini ve sevgisini esirgemeyen anneme, babama,
En büyük desteğim, sabrı ve sevgisiyle bana güç veren, yol arkadaşım sevgili eşim Dr. Ahmet Faruk Feriz'e
Küçük kalbindeki büyük sevgisiyle bana hayatın anlamını gösteren, neşe kaynağım, en büyük servetim, canım oğlum Kerem'e
Çok teşekkür ederim.

Dr. Şefika Nurdan Feriz

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	viii
Şekiller Dizini	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1 Bağ Dokusu Hastalığı İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı	3
2.2 Sistemik Skleroz	23
2.3 Romatoid Artrit	27
2.4 Sjögren Sendromu	34
2.5 Diğer Bağ dokusu hastalıkları	37
2.6 Tedavi	42
3. GEREÇ ve YÖNTEM	
3.1. Hastalar	53
3.2. İstatistiksel Analiz	54
4.BULGULAR	55
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	63
6. ÖZET	67
7. ABSTRACT	68
8. EKLER	69
9. KAYNAKLAR	72

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACA	Antisentromer antikor
ANA	Anti nükleer antikor
Anti-CCP	Anti-siklik sitriline peptid antikor
APA	Antifosfolipid antikor sendromu
ATA	Anti-Topoizomeraz antikor
ATC	Amerikan Toraks Derneği
ARA	AntiRNA polimeraz 3
BAL	Bronkoalveolar lavaj
BDH	Bağ dokusu hastalığı
BDH-İAH	Bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
BT	Bilgisayarlı tomografi
BNP	Beyin natriüretik peptid
BOOP	Bronşiolitis obliterans-organize pnömoni
DAD	Diffüz alveolar hasar
DAH	Diffüz alveolar hemoraji
DLCO	Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
DM	Dermatomyozit
DMARD	Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç
EMG	Elektromiyografi
ERS	Avrupa Solunum Derneği
EUSTAR	Avrupa skleroderma çalışma ve araştırma grubu
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
FAST	Sklerodermada fibrozis alveolit çalışması
FVC	Zorlu vital kapasite
FEV1	Birinci saniyedeki zorlu vital kapasite
IPAF	Otoimmün özellikli interstisyel pnömoni
İAH	İnterstisyel akciğer hastalığı
İİP	İdiyopatik interstisyel pnömoni
İPF	İdiyopatik Pulmoner fibrozis
IVIG	İntravenöz immunglobulin

LİP	Lenfositik interstisyel pnömoni
MALT	Mukoza ilişkili lenfoid doku
MDBH	Mikst bağ dokusu hastalığı
MTX	Metotreksat
MMF	Mikofenolat mofetil
MRSS	Modifiye rodnan deri skoru
NSAID	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
NSİP	Nonspesifik interstisyel pnömoni
OP	Organize pnömoni
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PDGF	Trombosit kökenli büyüme faktörü
PTE	Pulmoner tromboemboli
PM	Polimiyozit
RA	Romatoid Artrit
RA-UIP	Romatoid artit ilişkili yaygın interstisyel pnömöni
SFT	Solunum fonksiyon testi
SjS	Sjögren sendromu
SLE	Sistemik Lupus Eritamatozus
SLS	Skleroderma akciğer çalışması
SSc	Sistemik skleroz
SSc-İAH	Sistemik skleroz ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
TNF	Tümör nekroz faktörü
UIP	Yaygın interstisyel pnömöni
YRBT	Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1.1 Bağ dokusu hastalıklarında akciğer tutulum paternleri	4
2.1.2 İnterstisyel akciğer hastalıklarının klinik sınıflandırılması	6
2.1.3 İdiyopatik interstisyel pnömönide histolojik ve klinik sınıflama	7
2.1.4 Bağ dokusu ilişkili İAH ile İdiyopatik pulmoner fibrozisin karşılaştırması	9
2.1.5 YRBT’de UIP tanı kriterleri	19
2.1.6 Sık görülen BDH- İAH alt tipleri	22
2.2.1 SSC hastalarında nefes darlığının ayırıcı tanısı	24
2.3.1 Romatoid artrit akciğer tutulum paternleri	28
2.5.1 Sistemik lupus eritematozus akciğer tutulumu	39
4.1 Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri	56
4.2 Hastaların daha önce almış oldukları tedaviler	58
4.3 Çalışmaya katılan tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası SFT sonuçları	58
4.4 MMF tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası SFT sonuçları	59
4.5 Rituksimab tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası SFT sonuçları	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1.1 Bağ dokusu hastalarında histolojik paternlerin görölme oranları	20
2.2.1 SSc ilişkili İAH’de derecelendirme sistemi	26
4.1 Hastaların tanılarına göre dağılımı	56
4.2 RA ilişkili İAH tanılı Rituksimab tedavisi almış olan hastanın hastanınUIP paterni ile uyumlu YRBT bulguları	61
4.3 SSc ilişkili İAH tanılı MMF tedavisi almış olan hastanın hastanın NSİP paterni ile uyumlu YRBT bulguları	61
4.4 Hastaların aldıkları tedaviye göre tedavi öncesi ve sonrası beklenen FVC, FEV1 ve DLCO değışiklikleri	62

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bağ dokusu hastalıklarında akciğer tutulumu sıktır ve akciğerin tüm komponentleri (plevra, interstisyum, büyük ve küçük hava yolları, vasküler yapılar) etkilenebilir. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) akciğerleri düffüz olarak etkileyen değışken derecelerde inflamasyon ve fibrozisle karakterizedir. Bağ dokusu hastalıklarında en önemli pulmoner tutulum şekillerinden biri İAH'dır. Bağ dokusu hastalığı ilişkili İnterstisyel Akciğer hastalığı (BDH-İAH) hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde bozmaktadır ve önemli bir mortalite nedenidir (1-5). Hastalığın patogeneziyle ilgili olarak farklı hipotezler öne sürölmüşdür ancak etyolojisi tam olarak bilinmemektedir.

İnterstisyel akciğer hastalığı bağ dokusu hastalıklarında farklı prevelansta görölebilir. En sık Sistemik skleroz (SSc) olmak üzere Sjögren sendromu (SjS), Romatoid artit (RA) ve Polimiyozit/Dermatomiyoit'te (PM/DM) gelişebilir (2, 6). İAH'nın en sık görölen histolojik paternleri nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) ve usual interstisyel pnömönidir (UİP) (3). RA dışındaki tüm BDH'da NSİP paterni daha sık olarak görölmektedir (1, 3, 7-9).

İAH tanısında yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) oldukça hassastır ve YRBT bulguları hastalığın histopatolojik özellikleriyle koreledir (1, 7, 8). Solunum fonksiyon testi (SFT) hastalığın tanısı, takibi ve prognozun belirlenmesinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Takipte karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin (DLCO) düşöklüğü en duyarlı parametredir. Erken dönem ve sınırlı hastalıkta ilk olarak DLCO düşüşü olur. BDH-İAH'da tipik olarak restriktif patern görölür, beklenen zorlu vital kapasite (FVC) ve birinci saniyedeki zorlu vital kapasite (FEV1) azalır. (10-12).

Hastaların hayat kalitesini arttırmak ve ölümlerini azaltmak için BDH-İAH'nın uygun şekilde tedavi edilmesi oldukça önemlidir. Ancak kullanılan tedavi seçeneklerinin etkinliği net olarak bilinmemektedir. Kortikosteroidler, siklofosfamid ve azatioprin en sık tercih edilen ajanlardır. Son yıllarda mikofenolat mofetil (MMF) ve rituksimabın daha etkin olduğına dair gözlemsel

alışmalar sunulmuştur (13-15). Tedaviye rehberlik edebilecek çalışmaların yetersizliği hastalığın yönetimini zorlaştırmaktadır. Tedavi kararının doğruluğu ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilebilmesi için BDH-İAH tedavisine ilişkin daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu alışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bölümü tarafından takip edilen BDH-İAH tanılı hastaların tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi, rituksimab veya MMF kullanılmış olan hastaların verileri analiz edildi. MMF ve rituksimab tedavilerinin etkinliğinin SFT ve YRBT sonuçları ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 BAĞ DOKUSU HASTALIĞI İLİŞKİLİ İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI

Akciğer alveol epiteli ile pulmoner vasküler endotel hücreleri arasında kalan alan '*interstisyel alan*' olarak isimlendirilir. İnterstitiumda fibroblast, makrofaj, immun sistem hücreleri ve interstisyel sıvı bulunur. Bu bölgeyi etkileyen hastalıklar interstisyel akciğer hastalıkları(İAH) olarak isimlendirilir. İAH bağ dokusu hastalıklarının, en önemli pulmoner tutulum şekillerinden biridir. İnterstisyumda farklı düzeylerde inflamasyon ve fibrozisle karakterizedir. Asemptomatik hastalıktan, hızlı ilerleyen solunum yetmezliği ve ölüme kadar geniş bir klinik spektrum görülmektedir (1,2,8,16).

Bağ dokusu hastalıklarında akciğer tutulumu sıktır. BDH'da akciğerlerin interstisyel alanı dahil tüm komponentleri (interstisyum, büyük ve küçük hava yolları, plevra, vasküler yapılar vb.) tutulabilmektedir (1-4). Altta yatan BDH göre tutulum şekli ve sıklığı değişkenlik gösterebilmektedir. Tablo 2.1.1'de BDH ve akciğer tutulum paternleri ile görece görülme sıklıkları özetlenmiştir.

BDH'na eşlik eden İAH'nın kesin etyolojisi bilinmemektedir. Akciğerin başka yerlerde üretilen hastalığa özgü otoantikorların hedefi olduğunu öne süren hipotez sunulmuştur (1). Başka bir hipotez, bazı BDH alt tiplerinin akciğer bazlı bir süreçle başlamasıdır. İkincisinde, lokal inflamasyonu tetikleyen bir akciğer hasarının, otoantijen ekspresyonunu indüklediği ve bunun da akciğerde otoantikor oluşumuna yol açabileceği önerilmektedir. Bu süreç, hastalığa bağlı otoantikorların ve antijenin akciğerde bağlanarak, daha fazla akciğer inflamasyonu ve fibroze yol açmasıyla devam eder (17). Bu hipotez ile uyumlu olarak, RA hastalarında, akciğerde hastalığa özgü antikorların üretildiği gösterilmiştir ve RA ile ilgili antikorların varlığı RA-İAH'da daha şiddetli akciğer hasarı ile ilişkilidir (18).

İAH tüm BDH tiplerinde değişen prevelansta görülebilmektedir. En sık SSc'de daha az olarak RA, PM/DM'de görülürken en az Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)'de görülmektedir (1, 3, 6). BDH ilişkili İAH yaşam kalitesi üzerinde önemli ölçüde olumsuz etkisi olan, önde gelen mortalite sebebidir. Doğru tanı ve hastalığın yönetiminin uygun şekilde yapılabilmesi oldukça önemlidir. Özellikle tedavi seçeneklerinin azlığı ve etkinliği konusundaki çalışmaların yetersizliği hastalığın klinik yönetimini zorlaştırmaktadır.

Tablo 2.1.1: Bağ dokusu hastalıklarında akciğer tutulum paternleri (1)

	Havayolu	Plevra	PAH	Kas	İAH	İAH paterni
SSc	-/+	-/+	+++	-	+++++	NSİP>>>>UİP
RA	++++	+++	-/+	-	++	UİP>NSİP>OP=DAD
PM/DM	-/+	-	-/+	++	++++	NSİP=OP>DAD>UİP
Sjögren	+++++	-/+	+	-/+	+++	NSİP>LİP>OP=UİP=DAD
SLE	-/+	++++	++	+	+	NSİP>DAD=LİP=OP=UİP
SSc: Sistemik skleroz					NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni	
RA: Romatoid artrit					UİP: Usual interstisyel pnömoni	
PM: Polimiyozit					OP: Organize pnömoni	
DM: Dermatomiyozit					DAD: Diffüz alveolar hasar	
SLE: Sistemik lupus eritamatozus					LİP: Lenfositik interstisyel pnömoni	

İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

İnterstisyel Akciğer Hastalıkları akciğeri diffüz olarak etkileyen, akciğer parankiminde değişik derecelerde inflamasyon, fibrozis ve yapısal bozulmaya neden olan, akut ya da kronik seyirli bir grup hastalıktır (3, 19, 20). İAH terimindeki interstisyum ifadesi sadece alveol ve kapiller arasındaki bölgeyi değil, alveol duvarı (epitel hücresi ve kapiller), septa, perivasküler, perilenfatik ve peribronkovasküler konektif dokuyu kapsamaktadır. Aslında bu hastalıklarda interstisyumun yanı sıra alveol boşlukları, küçük hava yolları, damarlar, hatta plevra tutulabilmektedir (7). Bu nedenle ‘diffüz infiltratif akciğer hastalıkları’ ya da ‘diffüz parankimal akciğer hastalıkları’ terimleri bu grup hastalıkları tanımlamak için kullanılmaktadır. İAH’ların en önemli nedenlerden biri BDH iken, çevresel ya da mesleki etkilenmeler, ilaçlar veya radyasyona bağlı süreçler ve infeksiyonlar da nedenleri arasında yer almaktadır. Bazı hastalarda hiçbir neden saptanamamaktadır ve idiyopatik interstitiel hastalıklar (İİP) olarak kabul edilmektedir. İAH, radyolojik, histopatolojik ve spesifik klinik özelliklerine göre sınıflanmaktadır. (Tablo 2.1.2)

İAH etyolojisinin belirlenmesi tedavi kararını ve beklenen tedavi yanıtını değiştireceğinden oldukça önem taşımaktadır. BDH-İAH, İİP’ye göre belirgin olarak daha iyi prognoz göstermektedir. BDH’da akciğer dışı bulguların da saptanması (özellikle İAH ilk bulgu olarak ortaya çıkmışsa) ve hastalığın yönetiminde bu bulguların göz önünde bulundurulması gereklidir. İİP’nin aksine BDH ilişkili İAH hastaları antiinflamatuvar ve immunsupresif tedavi almaktadır bu da sağkalımı etkilemektedir. BDH-İAH hastalarının İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) olarak yanlış tanı alması hastaların tedaviden yoksun kalmasına neden olur.

İİP’nin ilk sınıflaması 1975’te Liebow tarafından yapılmıştır . Bu sınıflama 1998’de Katzenstein ve Myers tarafından güncellenmiştir . Amerikan Toraks Derneği-Avrupa Solunum Derneği (ATS-ERC) tarafından 2002 yılında yayınlanan ortak konsensusta İİP’ler klinik , radyolojik ve histopatolojik bulgular göz önüne alınarak yedi gruba ayrılmıştır. (3) (Tablo 2.1.3)

Tablo 2.1.2: İnterstisyel akciğer hastalıklarının klinik sınıflandırılması (2)

Bilinen nedenler

İlaçlar
Bağ Dokusu Hastalıkları
Çevresel maruziyet
Genetik

İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

İdiyopatik pulmoner fibrozis
Nonspesifik pulmoner fibrozis
Respiratuar bronşiolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
Deskuamatif interstisyel pnömoni
Akut interstisyel pnömoni
Kriptojenik organize pnömoni
Lenfositik interstisyel pnömoni

Granülomatoz Hastalıklar

Sarkoidoz
Fungal enfeksiyonlar
Mikobakteriyel enfeksiyonlar
Çevresel maruziyet ilişkili granülomatöz hastalıklar (örn. Kronik berilyum maruziyeti, hipersensivite pnömonisi)

Diğer formlar

Pulmoner alveolar proteinozis
Langerhans hücreli histiyositoz
Kronik Eozinofilik pnömoni
Lenfanjiyoleiyomiyomatozis
Pulmoner kapillerit

Tablo 2.1.3: İdiyopatik interstisyel pnömönide histolojik ve klinik sınıflama

Histolojik Patern	Klinik, Radyolojik, Patolojik Tanı
Usual interstisyel pnömoni	İdiyopatik Pulmoner fibrozis/Kriptojenik fibröz alveolit
Nonspesifik interstisyel pnömoni	Nonspesifik interstisyel pnömöni
Organize pnömoni	Kriptojenik organize pnömoni
Diffüz alveolar hasar	Akut interstisyel pnömoni
Respiratuar bronşiolit	Respiratuar bronşiolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
Deskuamatif interstisyel pnömoni	Deskuamatif interstisyel pnömoni
Lenfositik interstisyel pnömoni	Lenfositik interstisyel pnömoni

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

İPF, erişkinlerde ileri yaşta görülen kronik interstisyel pnömönilerin spesifik bir formudur. Akciğer ile sınırlıdır ve etyolojisi bilinmemektedir. İnterstisyel pnömöniler arasında en sık görülen formdur. Tipik olarak 6-7. dekatta ve erkeklerde daha sık görülür . Yaşla birlikte insidansı artmaktadır . Median yaşam süresinin 2-3 yıl olduğu bilinmektedir . Hastaların büyük çoğunluğunda sigara içme öyküsü bulunmaktadır . En sık görülen semptomlar , genellikle 6 aydan uzun süren öksürük ve başka bir nedenle açıklanamayan kronik eforla artan nefes darlığıdır (16, 21). SFT’de total akciğer kapasitesi , rezidüel volum ve fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma ile birlikte restriktif tipte kayıp bulunur• DLCO azalır (22). Histolojik ve/veya radyolojik olarak UIP ile uyumlu bulgular tanı kriterlerini oluşturmaktadır (16, 23).

2011 ATS/ERC rehberindeki önerilere göre İPF tanısı için: (16)

- 1) İnterstisyel akciğer hastalığına yol açan diğer etyolojilerin dışlanması (çevresel ve mesleki maruziyetler, kollajen doku hastalıkları, ilaç toksisitesi gibi)
- 2) Cerrahi akciğer biyopsisi yapılmayan hastalarda YRBT’de UIP paterninin görülmesi

3) Cerrahi biyopsi yapılanlarda YRBT ve biyopsi paterninin özel kombinasyonları gerekmektedir.

Altta yatan bir BDH'nın dışlanması, İPF tanısında kritik öneme sahiptir. İPF tanı ve tedavisi ile ilgili yeni kılavuzlar BDH bulgularının ya da semptomlarının yokluğunda bile, İPF'li tüm hastalarda Romatoid faktör(RF), anti-CCP ve antinükleer antikor (ANA) varlığının belirlenmesi için serolojik değerlendirme önermektedir (4). BDH-İAH ile İPF arasında doğru tanı koymada yardımcı olabilecek bazı önemli farklar bulunmaktadır (Tablo 2.1.4) BDH-İAH'lı hastalar, İPF'ye göre daha erken dönemde tanı konan ve genellikle tanı sırasında daha iyi akciğer fonksiyonlarına sahip olan daha yaygın olarak kadın hastalardır. BDH-İAH hastaları YRBT üzerinde daha yaygın olarak bir NSİP paternine sahiptir. BDH-İAH hastaları ayrıca, plevral efüzyonlar ve perikardiyal anormallikler özofageal dilatasyon ve pnömomediastinum gibi BDH düşündüren başka YRBT bulgularına da sahip olabilir. Cerrahi akciğer biyopsisi ile, BDH-İAH'da sıklıkla Organize pnömoni (OP) ile veya OP'siz NSİP özellikleri görülür. BDH-İAH ve biyopside UIP paternine sahip hastalarda bile, İPF'si olanlara kıyasla tipik olarak germinal merkezlerin ve lenfoid folliküllerin daha yüksek prevalansı ve daha az fibroblastik odağı vardır (4, 24, 25).

Tablo 2.1.4: Bağ dokusu ilişkili İAH ile İdiyopatik Pulmoner Fibrozisin karşılaştırması (4)

	BDH-İAH	İPF
Tanı yaşı	40-50	60-70
Cinsiyet	Çoğunlukla kadın	Çoğunlukla erkek
YRBT paterni	NSİP	UİP
Patolojik bulgu	Homojen inflamasyon alanları, Germinal merkez ve lenfoid agregatlarla UİP	Heterojen fibroblastik odaklarda UIP, plevra tabanlı
Tedavi	İmmüsupresif tedavi Antifibrotik tedavinin rolü belirsiz	Antifibrotik tedavi İmmüsupresif tedavinin rolü belirsiz
Prognoz	İyi (RA- UİP dışında)	Kötü
BDH- İAH: bağ dokusu ilişkili interstisyel akciğer hastalığı İPF: idiyopatik pulmoner fibrozis UİP: usual interstisyel pnömoni RA- UİP: Romatoid artrit ilişkili usual interstisyel pnömoni		

Otoimmün Özellikli İnterstisyel Pnömoni

İAH olan bazı hastalarda otoimmün hastalıklarda görülen semptom ve laborutavar anormallikleri tespit edilmektedir. Herhangi bir BDH tanısı için gerekli kriterleri doldurmayan bu hastalar İAH gelişiminde otoimmüitenin rol oynadığı düşünülmektedir. Acaba, sadece akciğerleri hedef alan bir bağ doku hastalığı olabilir mi? sorusu akla gelmektedir. Bazı otorler bu hastaları tanımlamak için farklı ölçütler ve terimler önermişlerdir. ATS/ERC tarafından bu hasta grubu için Otoimmün özellikli İnterstisyel Pnömoni (IPAF=İnterstisyel pneumonia with autoimmune features) kavramı önerilmiştir (20). Aynı grup tarafından bu hastalıkları tanımlamak için bir klasifikasyon seti yayınlanmıştır. IPAF tanısı için

klirik, serolojik ve morfolojik özelliklerin olduğu 3 grubun en az ikisinde birer kriterin karşılanması gerekmektedir:

A- Klinik  zellikler

- 1.Mekanik el
- 2.Distal dijital ülser
- 3. nflamatuar artrit veya poliartiküler sabah tutukluğu (>60 dakika)
- 4.Palmar telenjektazi
- 5.Raynoud fenomeni
- 6.Açıklanamayan dijital  dem
- 7.Açıklanamayan parmak ekstansör yüzlerinde kızarıklık (Gotttron işareti)

B- Serolojik  zellikler

- 1.ANA pozitifliği (titresi $\geq 1/320$ diffüz, speckled, homojen paternlerde veya herhangi bir titrede n kloelar patern veya sentromerik patern varlığı)
- 2.Romatoid faktör pozitifliği ($\geq$  zt limitin 2 katı)
- 3.Anti-CCP
- 4.Anti-dsDNA
- 5.Anti-Ro
- 6.Anti-La
- 7.Anti-RNP
- 8.Anti-Sm
- 9.Anti- Topoizomeraz (Scl-70)
10. Anti- tRNA sentetaz
11. Anti-PM-SCL
12. Anti-MDA-5

C- Morfolojik  zellikler

- 1.YRBT'de NS P, OP, L P paternleri veya OP ile NS P  zelliklerinin birlikte bulunması
- 2.Histopatolojik olarak NS P, OP, L P paternleri veya OP ile NS P  zelliklerinin birlikte bulunması, germinal merkez

interstisyel lenfoid agregat varlığı, diffüz lenfositoplastik infiltrasyonlar

3. Açıklanamayan çoklu tutulum; plevra, perikard, havayolu ve vasküler tutulum

Bağ Dokusu Hastalığı İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığında Tanı

İAH'da en sık görülen semptom, progressif egzersiz dispnesi ve kuru öksürüktür. Hastalarda çabuk yorulma ve egzersiz kapasitesinin sınırlanmasında görülmektedir. Posteroanterior akciğer grafisinde erken dönemde normal görüntüleme bulguları olabilir (4, 9). Direk grafinin normal olduğu hastaların %40 gibi önemli bir kısmında İAH saptanabilmektedir. Akciğer grafisinin tanıdaki İAH tanısında duyarlılığı %39 olarak bildirilmiştir (9, 20, 36). Diffüz İAH'ın saptanması için YRBT görüntülemenin duyarlılık ve özgüllüğünün geleneksel akciğer grafisinde yüksek olduğu bulunmuştur (19-21).

İAH'nın tanısında, hastalık şiddetinin ve prognozun belirlenmesinde, hastalığın izleminde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde SFT'nin önemli yeri vardır. İAH egzersiz kısıtlamasına neden olacak kadar ilerlediğinde, YRBT'de genellikle patolojik bulgu tespit etmek mümkündür ve solunum yetersizliği genellikle belirgindir. Ancak YRBT'de belirgin patoloji saptanmadan önce SFT ile İAH'dan şüphe edilebilir. Özellikle BDH-İAH'de DLCO düşüklüğü en duyarlı parametredir. DLCO değeri düşmeden volümlerde azalma çok nadir görülür ve duyarlılığı daha düşüktür. İAH'de DLCO değerinde azalma (<%80) olması beklenir (12).

Bu hastalıklarda SFT'de temel olarak saptanan bozukluk restriksiyondur. Restriktif tip ventilasyon bozukluğunun temel özellikleri ise; akciğer kompliyansı, ekspansiyonu ve volümlerinde azalma ile birlikte elastik recoil basıncında artıştır (11).

BDH'da akciğerin farklı komponentleri değişken oranlarda tutulabildiğinden akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın yorumlanması da karmaşıktır. Akciğer fonksiyonunu bozan başlıca 4 ana mekanizma vardır (1).

1-İnterstisyel değişiklik: Akciğerde restriktif paternle sonuçlanır. FVC, FEV1 ve DLCO da düşüş görülür. DLCO, İAH için en özgün markerdir. Erken dönem ve sınırlı hastalıkla ilk düşüş beklenen parametredir.

2- Pulmoner vaskülaritede bozulma: İzole vasküler patolojide (İAH yokluğunda veya sınırlı İAH'de) DLCO düşüşü ve KCO (DLCO/alveolar volüm) düşüşü beklenir. Akciğer hacimleri normal veya normale yakın değerlerdedir.

3- Deri değişiklikleri ve/veya ekstre pulmoner kas tutulumuna bağlı ekstrapulmoner restriksiyon: Akciğer hacimlerinde düşüşe neden olur. Normal ya da normale yakın DLCO ile normal değerlerin üzerinde KCO saptanır. Bu durum Diffüz Kutanöz Skleroderma, DM/PM ve Mikst BDH'da görülebilir.

4- Sigara ilişkili amfizematöz değişiklikler ve hava yolu değişiklikleri, akciğer hacimleri üzerine İnterstisyel değişikliklerin etkisini zayıflatır ancak DLCO ve KCO da İAH'nın tek başına yaptığından daha büyük bir düşüşe neden olur. Bu patern özellikle İPF ve RA ilişkili İAH'da sık görülür.

Tüm bu patolojiler birlikte görülebildiğinden akciğer fonksiyonları üzerine etkilerini yorumlayabilmek zorlaşmaktadır. Akciğer hacimlerine veya YRBT'de hastalığın yaygınlığına göre orantısız olarak düşük DLCO saptanması durumunda öncelikle pulmoner vasküler hastalık ve Pulmoner Hipertansiyon düşünülmelidir.

İnterstisyel akciğer hastalığı tanısında YRBT, direkt grafiye göre oldukça hassas ve güvenilir bir görüntüleme yöntemidir. Romatoid artrit tanılı hastalardan oluşan bir çalışmada göğüs radyografisinde sadece %3 hastada bilateral interstisyel infiltrasyon izlenirken bu oran YRBT ile %19 saptanmıştır (16,19-21) . YRBT'nin akciğer grafisine göre parankimal değişiklikleri çok daha sensitif olarak göstermesi ile hastalarda İAH saptanma oranı artmıştır. BDH hastalarının pulmoner semptomları olmayan bir alt grubunda da farklı nedenlerle (örn. malignite açısından değerlendirme, Pulmoner emboli şüphesi) yapılan akciğer

görüntülemesi insidental olarak tanıya götürmektedir. Ancak İAH tanısı konan pek çok hastada akciğer fonksiyonlarında minimal bozulma ve klinik olarak önemsiz hastalık mevcuttur (19-22). Pek çok asemptomatik BDH'da subklinik İAH, YRBT ile saptanabilmektedir. Hastalığın şiddetinin klinik olarak belirlenmesi, hastalığın yönetimi ve tedavi kararı açısından çok önemlidir. İAH şiddetini belirlemede SFT ve YRBT pratik ve güvenilir tanı testleridir. Yalnızca SSc ilişkili BDH 'da hastalığın derecelendirilmesini sağlayacak algoritma mevcuttur. (Sistemik Skleroz bölümünde anlatılmaktadır) Diğer BDH ilişkili İAH için de benzer algoritmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Genel yaklaşım olarak YRBT'de hastalığın yaygınlığı <%10, DLCO> %65, FVC> %75 ise sınırlı hastalık olarak değerlendirilmektedir (1).

ATS/ERC sınıflamasında NSİP farklı bir antite olarak tanımlandığından beri BDH'da İAH'nin en sık paterni olduğu bilinmektedir. YRBT'de intralobüler ve interlobüler retiküler opasiteler ve yoğun buzlu cam alanları karakterizedir. Ağırlıklı olarak akciğer alt loblarında ve simetrik tutulum görülür. Retikülasyon fibrozisi temsil ederken buzlu cam dansitesinin selülariteyi ve inflamasyonu gösterdiği kabul edilir. NSİP'te bal peteği görünümü beklenmez (3, 27). UIP'nin YRBT bulguları ise, periferik baziller retiküler dansite artışı, bal peteği görünümü traksiyon bronşiektazileri ve buzlu cam alanlarının olmayışı ya da minimal düzeyde olması ile karakterizedir (16).

BDH ilişkili olarak sıklıkla önemsiz derecede İAH görülmesinin yanında, İAH altta yatan BDH'nin ilk veya tek bulgusu olarak da ortaya çıkabilmektedir (19,20). İdiyopatik İAH saptanan bütün hastalar bu durum göz önüne alınarak romatolojik açıdan değerlendirilmelidir. Hastalardan detaylı bir öykü alınarak BDH ilişkili olabilecek semptomlar sorgulanmalı, fizik muayenede artritis, cilt lezyonları gibi bulgular dikkatle değerlendirilmelidir. Sistemik bulgular daha sonra geliştiğinde tanıda güçlük söz konusudur.

Bilinen veya şüpheli bir BDH-İAH'lı varlığında hastalarda cerrahi akciğer biyopsisinin rolü hala belirsizdir. İnvaziv biyopsi ile diğer interstisyel pnömoni ve kanser gibi diğer teşhisleri saptama potansiyeli mevcuttur. Ancak cerrahi biyopsinin direkt komplikasyonlarının (özellikle pnömotoraks) riski, ameliyatın

kardiyopulmoner komplikasyonları (miyokard enfarktüsü veya tromboembolik olaylar) ve cerrahiyle ilişkili İAH alevlenmeleri riski de biyopsiden kaçınılması için önemli sebeplerdir. Akciğer biyopsisi yapılmasına ilişkin karar, işlemin morbiditesini, muhtemel teşhisleri, tedavinin toksisitesini ve hastanın tercihlerini tartışarak, vaka bazında yapılmalıdır (1,8). Tipik olarak atipik veya ilerleyici semptom ve bulgular (ateş, kilo kaybı, hemoptizi, vaskülit bulguları), atipik radyografik özellikler, açıklanamayan ekstrapulmoner bulgular, hızlı klinik bozulma veya radyografik görünüm ani değişikliği olan hastalarda akciğer biyopsisi yapılmaktadır (28).

Cerrahi akciğer biyopsisine bir alternatif olarak, bazı hastalarda enfeksiyon ve hücre sayısını değerlendirmek için bronkoalveolar lavaj (BAL) uygun olabilir. BAL distal hava yolları ve alveollerden bronkoskopi işlemi sırasında alınan, hücresel ve hücresel olmayan elemanlar içeren parankimal hastalıkların tanısına katkı sağlayan önemli bir tanı yöntemidir. Yaygın parankim hastalığı yapan bazı bakteri, virüs ve mantarların izole edilmesinde, neoplastik hücrelerin varlığını göstermekte, alveoler proteinozisin tanısı için bilameller cisimciklerin saptanmasında yararlanan bir yöntemdir (28). Bununla birlikte BAL ile elde edilen hücresel elemanları ve protein içeriğini incelemenin, diğer interstisyel hastalıklarının tanısında çok değerli olmadığı görülmüştür (1).

BDH'da İAH tanısı, akciğer dışı bulguların varlığının semptomları ve tanıda kullanılan testlerin sonucunu da etkilemesi nedeniyle güçleşmektedir. Bu hastalarda nefes darlığı, eklem veya kas hastalıklarına bağlı fonksiyonel sınırlamalar veya sistemik inflamasyondan kaynaklanan genel yorgunluk nedeniyle beklenenden daha az bildirilebilir. Vokal kord zayıflığı olan miyozit hastalarında veya gastrointestinal reflü (SSC'de) veya trakea kuruluğu olan SjS'da öksürük bildirilmeyebilir veya İAH nedeni olarak düşünülmeyebilir (4,19). SSC'de, anlamlı radyografik İAH olan hastaların %62'sinde SFT normal olabilir(29). Göğüs duvarında şiddetli kutanöz fibrozis nedeniyle İAH yokluğunda SFT'de restriktif patern görülmesi yanıltıcı olabilir. RA'da FVC'de azalma geniş bir parankimal tutulum ortaya çıkıncaya kadar belirgin olmayabilir ve RA'da yaygın olarak görülen hava yolu anormallikleri varlığı, İAH varlığının veya

şiddetinin yorumlanmasını etkileyebilir (4). Ayrıca, PM/DM ve SSc hastalarında DLCO'da izole bir azalma, pulmoner hipertansiyonun bir işareti olabilir, çünkü BDH'nın bu alt tiplerinde pulmoner hipertansiyon görülme sıklığı yüksektir.

Bağ Dokusu Hastalığı İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı Ayırıcı Tanısı

BDH-İAH ve diffüz parankim akciğer hastalığı olan hastaların değerlendirilmesinde akciğer hastalığının diğer nedenleri de düşünülmelidir. Bu hastaların çoğu immünosüpresif tedavi almakta olduğundan ve bazıları BDH'na bağlı intrensek bir immün yetmezlik tablosunda olduğundan, tüm hastalarda enfeksiyon mutlaka düşünülmelidir (30). *Pneumocystis carini* gibi kronik ve atipik enfeksiyonlar İAH'na benzer radyografik görünümlere (interstisyel belirginleşme ve buzlu cam değişiklikleri) sahip olabilirler ve enfeksiyon şüphesi etkeni gösterebilmek için bronkoskopi ve bronkoalveolar lavajı gerektirmektedir. Özellikle SSc ve miyozit olan hastalarda kronik aspirasyon da mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir (4, 28).

BDH- İAH bilinen hastalarda ek bir düşünce, BDH'yi tedavi etmek için kullanılan ilaçların rolüdür. BDH ve BDH-İAH tedavisinde yaygın kullanılan ajanlardan Azatiopürin, sülfasalazin, siklofosfamid, leflunomid, metotreksat, nonsteroidal anti-inflamatuarlar (NSAID'ler), Tümör nekroz faktörü-alfa blokörleri ve diğer biyolojik tedaviler (rituksimab, abatacept vb.) İAH ile ilişkilendirilmiştir (31, 32). Kanıta dayalı kılavuzların eksikliğinden dolayı gözlemler ve tavsiyeler klinik deneyime dayanmaktadır. İAH'nın ilaçlara bağlı gelişebileceği hastaları değerlendirirken tedavinin başlama zamanı yardımcı olabilir. Semptomlar yeni bir ilacın başlamasından hemen sonra ortaya çıkması ilaca bağlı İAH'larının önemli özelliklerinden biridir ve ilacın kesilmesi tedavi için yeterli olabilir. Bazı hastalarda İAH semptomları, bir ilacın başlamasından aylar sonra sinsiçe gelişebilir. Bu durum, hem altta yatan BDH'nın kendisinin hem de ilaçlara bağlı İAH olasılıklarını akla getirir ve ayırım güç olabilir (33). Bu nedenle, İAH üzerindeki etkiyi değerlendirmek için ilaçlar sıklıkla bir süre kesilir. Bu süre zarfında steroidler BDH ve İAH'nı tedavi etmek için kullanılabilir (34, 35). İAH

semptom ve bulguları düzeldiğinde, spesifik ilaçlar, hastaya tekrarlayan semptomların ortaya çıkma ihtimali konusunda bilgi verilerek ve semptomlardaki herhangi bir değişikliğin hemen bildirilmesi gerekerek, SFT de dahil olmak üzere akciğer fonksiyonlarının yakın takibi ile tekrar başlanabilir (19).

BDH tanılı hastalarda aynı zamanda sigara içimi ile ilişkili akciğer hastalığı (respiratuar bronşiolit ile ilişkili İAH, deskuamatif interstisyel pnömoni, Pulmoner Langerhans hücre histiyositozu) ve çevresel maruziyete bağlı akciğer hastalığı (aşırı duyarlılık pnömonisi, silikozis, asbest) da görülebilmektedir. Bu da hastaların değerlendirilmesinde kapsamlı bir öykü ihtiyacını vurgulamaktadır (4, 26, 28).

İnterstisyel Akciğer Hastalığı Histopatolojik Bulguları

İnterstisyel akciğer hastalıklarında histolojik yapı ; fibrozis, genç bağ dokusu, lenfosit ve eozinofil gibi inflamatuvar hücreler, granülom, Langerhans hücreleri, matür ve inmatür düzkas hücresi proliferasyonu veya elastik lif depolanması ile bozulabilir (7). Fibrozis; NSİP ve ile UIP'nin her ikisinin de baskın histopatolojik bulgusudur. Küçük büyütmede NSİP'te uniform ve diffüz, UIP'de ise yama tarzında tutulum vardır (3,36). UIP'de fibrozisin dağılımı subplevral ve paraseptal olma eğilimindedir. Yoğun parankimal skar alanlarının daha az etkilenen ya da normal parankim ile yer değiştirmesi temporal heterojeniteyi yani yamalı tutulumu oluşturması önemli bir histopatolojik özelliktir (16, 28, 36). UIP'de dağınık fibroblastik odaklar görülmektedir. Fibroblastik odaklar İAH'da izlenebilen genç bağ dokusu lezyonlarıdır; miksoid stroma içine yerleşmiş fibroblast ve myofibroblastlardan oluşan küçük kubbe şekilli alanlardır. NSİP'de değişik miktarda kronik inflamasyon içeren kollajen depolanması ile alveoler septanın hafif genişlemesi tipiktir. Fibroblastik odak NSİP'te görülmez (1, 7, 36). OP'de tanı histopatolojik olarak alveoler duktuslar ve alveollerde fibroblastlar, kollajen ve fibrinli eksudanın oluşturduğu granülasyon dokusu tomurcuklarının görülmesi ile tanı konmaktadır (Masson cisimcikleri). Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) respiratuar bronşiyoller, alveoler kanallar ve alveoller

içerisinde granülasyon dokusunun oluşturduğu polipoid yapılarla karakterizedir. Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP) ise temel morfolojik özelliği intraalveoler makrofaj depolanması olan İAH'dır. İnterstisyumda lenfosit ve eozinofillerden oluşan inflamasyon ve fibrozis tabloya eşlik eder (7, 26).

Histolojik Patern İle Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi Bulguları Arasında İlişki

YRBT ile İAH'da en sık görülen histolojik paternler olan UİP ve NSİP ayrımı güvenilir olarak yapılabilmekte ve radyolojik olarak saptanan paternin histolojik paternle büyük oranda uyum sağladığı bilinmektedir (1,8, 37).

Flaherty ve ark tarafından yapılan çalışmada YRBT ile kesin ve muhtemel UİP saptanan 27 hastanın tümünde histolojik olarak UİP paterni varken, YRBT'de muhtemel veya kesin NSİP paterni olan hastanın 18'inde histolojik olarak NSİP paterni gösterilmiştir. YRBT'nin NSİP için sınırlı özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (38).

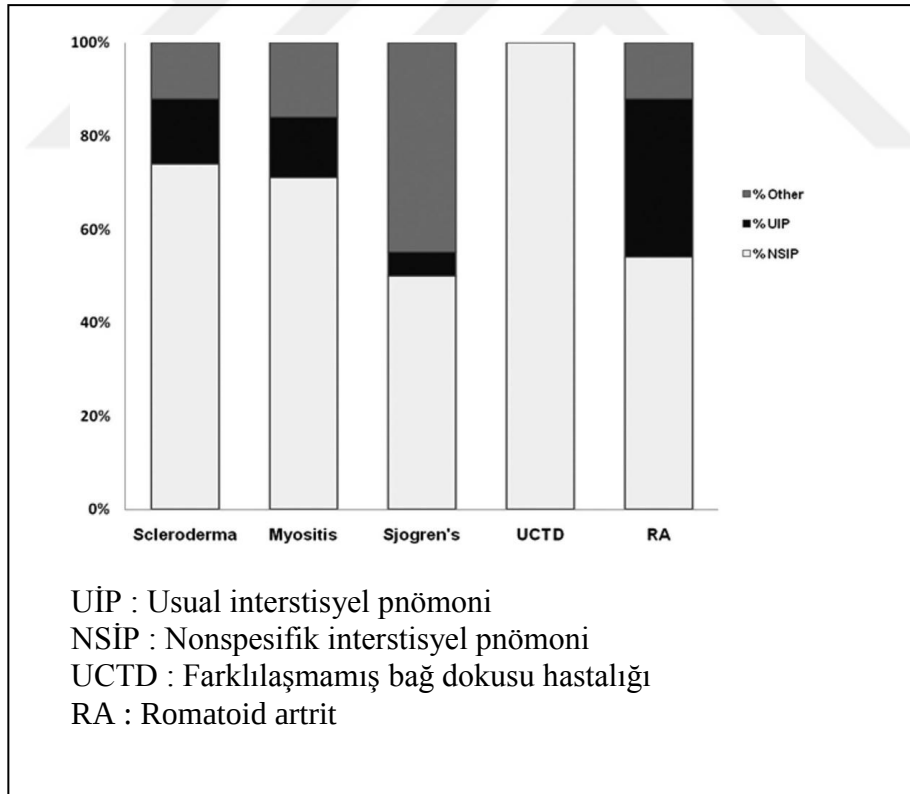
YRBTde görülen özellikler, UİP'nin histolojik tanısına prognostik bilgi ekler. (Tablo 2.1.5) Histolojik UİP paterni olan hastalardan radyolojik olarak kesin ya da muhtemel UİP düşünülenlerin prognozu radyolojik olarak atipik özellikler gösteren hastalara göre daha kötü bulunmuştur (38) .

Önceden BDH- İAH nin (özellikle SS ilişkili İAH) histolojik ve radyolojik olarak İPF den ayırt edilemeyeceği düşünülürken 2002 ERS/ATC sınıflaması sonrası yapılan çalışmalarda UİP nin İPF için karakteristik patern olduğu gösterilmiş (3), aksine BDH ilişkili İAH'nda (RA hariç) en sık görülen patern NSİP olarak gösterilmiştir. Özellikle Skleroderma hastalarında baskın paternin NSİP olduğu açıkça gösterilmiş (19,39,40) ve diğer BDH tipleri olan hastalarda(ör. PM/DM , SjS ve farklılaşmamış BDH) yapılan sınırlı çalışmalarda da cerrahi akciğer biyopsislerinde de en sık NSİP paterni saptanmıştır (41,42). Aksine, mevcut veriler RA-İAH hastaları arasında UİP paterninin daha yüksek bir oranda bulunduğunu göstermektedir. Lee ve ark. RA-İAH hastalarında en sık görülen

histopatolojik patern olarak UİP'yi (% 56) saptamıştır. Bunu NSİP (%33) ve organize pnömoni (%11) izlemektedir (43).

Diğer nadir İAH paternleri farklı BDH tiplerinde değişen prevalansta görülebilmektedir. OP en sık PM ve RA'da saptanmaktadır. SjS ve SLE'de de görülebilmektedir, SSc'de oldukça nadir bildirilmiştir. Lenfositik İnterstisyel Pnömoni en sık SjS'da izlenir, RA'da da görülebilmektedir, diğer BDH'da nadirdir. Diffüz Alveolar hasar (DAD) paterni RA, PM/DM, SLE ve farklılaşmamış BDH'da görülebilmektedir, SS'da oldukça nadirdir. DAD paterni fibrotik İAH zemininde gelişebildiği gibi İPF de akut alevlenme şeklinde de görülebilmektedir (44). SS- İAH hariç diğer BDH larında çeşitli histolojik paternlerin birlikte görüldüğü de bilinmektedir.

Şekil 2.1.1: Bağ dokusu hastalarında histolojik paternlerin görülme oranları (6)



Tablo 2.1.5: YRBT'de UİP tanı kriterleri (16)

UİP paterni (4 kriterin hepsi)
Subplevral bazal hakim tutulum
Retiküler opasiteler
Bal peteği $\pm$ traksiyon bronşiektazileri
UİP paterni ile uyumsuz bulguların olmaması
Olası UİP paterni (3 kriterin hepsi)
Subplevral, bazal hakim tutulum
Retiküler opasiteler
UİP paterni ile uyumsuz bulguların olmaması
UİP paterni ile uyumsuz bulgular (yedi özellikten herhangi biri)
UİP paterni ile uyumsuz bulgular (yedi özellikten herhangi biri)
Üst veya orta lob hakim tutulum
Peribronkovasküler tutulum
Yaygın buzlu cam görünümü (buzlu camın retiküler opasitelerden fazla olması)
Yaygın mikronodüller (bilateral, çoğunlukla üst loblarda)
Belirgin kistler (multiple, bilateral bal peteği alanlarından ayrı)
Diffüz mozaik perfüzyon/ hava hapsi (bilateral, en az üç lobda)
Bronkopulmoner segment(ler) /lob(lar)da konsolidasyon

Histolojik Patern ile Sağkalım İlişkisi

Sık görülen histolojik paternlerden UİP'nin NSİP'e göre daha kötü prognozu olduğu bilinmektedir (8,43). İPF nin karakteristik patern UİP iken, BDH da en sık NSİP paterni görülmektedir (RA hariç). İPF'nin prognozunun BDH ilişkili İAH'na göre çok daha kötü olduğu da açıkça bilinmektedir (45). BDH ilişkili

İAH'da İPF'ye göre çok daha iyi sağkalım beklentisinin olmasında BDH ilişkili İAH'da NSİP paterninin ağırlıklı olarak görülmesinin payı olduğu söylenebilir. Bunun yanında, nedeni açıkça bilinmemekle birlikte BDH ilişkili İAH'da görülen UIP paterninin İPF'de görülen UIP ye göre daha iyi sağ kalım beklentisi vardır (4).

Park ve ark. tarafından yapılan çalışmada (45) 362 cerrahi akciğer biyopsisi ile tanı konmuş hasta değerlendirilmiştir. 269 İİP tanılı hasta ile 93 BDH tanılı hastanın sağ kalım süreleri karşılaştırıldığında BDH grubunda (131 ay) İİP grubuna (80.5 ay) sağ kalım anlamlı şekilde uzun saptanmıştır. Her iki grupta NSİP paternine sahip olanlarda prognoz benzer iken; UİP paterninde aynı patolojik modele rağmen BDH grubunun prognozu daha iyidir.

39 BDH ilişkili UİP paterni görülen hasta ile 61 İPF/UIP tanılı hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada (46); BDH- UİP hastalarının akciğer biyopsilerinde daha az fibroblastik odak, daha az balpeteği alanı ve daha fazla germinal merkez ile daha yüksek inflamasyon skoru saptanmıştır.

BDH ilişkili İAH'de İPF'ye göre daha iyi sağkalım beklentisi yalnızca RA'de UİP histolojik paterninin görüldüğü hasta grubunda beklenmemektedir. Bu durumda prognoz idiyopatik formdan daha iyi değildir. RA ilişkili UİP, BDH-İAH arasında en kötü prognoza sahiptir [6, 46], RA-UİP'de 5 yıllık sağkalım oranı %36 iken çok daha nadir görülen RA- NSİP'in beş yıllık sağkalım oranı %94'tür (47).

İPFnin, BDH klinik özelliklerini göstermeyen ancak otoantikor pozitifliği saptanan alt grubunda(IPAF) histolojik özellikler BDH- İAH 'ye benzerdir ancak prognozun otoantikorların negatif olduğu İPF'den farklı değildir (46). Bu veriler küçük hasta grupları ile elde edildiğinden daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SS- İAH (48) ve diğer BDH'da saptanan UİP ve NSİP paternleri arasında sağkalım farkı görülmemektedir (45). Prognoza katkısı olmayacağından histolojik tanı amacıyla biyopsi yapılması BDH- İAH'da önerilmemektedir.

Tablo 2.1.6: Sık görülen BDH- İAH alt tipleri (4)

	SSc	RA	PM/DM
Radyolojik/Patolojik patern	NSİP	UİP	NSİP veya OP
Patolojik bulgular	İnterstisyumda alveolar yapının korunduğu fibrozis	Germinal merkez ve lenfoid agregatlarla UİP	Tipik NSİP paterni
Risk faktörleri	Anti-topoizomeraz Ro-52	Sigara Yüksek titrede CCP	Anti-Jo1, AntiPL12, MDA-5
Prevelans	%90 a varan	%19-58	%75'e varan
Sağkalım	5 yıllık %85	5 yıllık UIPde %36, NSİP'de %94	5 yıllık %60-80
Tamamlanmış prospektif çalışmalar	SLS-1ve SLS-2	Yok	Yok
SSc: Sistemik Skleroz RA : Romatoid Artrit PM/DM : Polimiyozit/ Dermatomyozit SLS: Skleroderma Akciğer Çalışması			

2.2 SİSTEMİK SKLEROZ

Sistemik Skleroz (SSc) çoklu organ tutulumu, endotel disfonksiyonu ve aşırı kollejen birikiminin görüldüğü bir BDH'dır. Deri sertliğinin yaygınlığı, organ tutulumu ve otoantikorların varlığına göre diffüz veya limitli SSc olarak sınıflandır. Diffüz SSc'de el bilekleri ve dizlerin proksimalinde tüm vücudu içine alacak şekilde deri sertliği vardır, limited formda ise sertlik distal bölgeler ile sınırlıdır (19, 49-51).

Akciğer tutulumunun en çok görüldüğü BDH'dır. Literatürde SSc hastalarının %40-80 arasında İAH gelişimi bildirilmiştir. Seçilmemiş SSc hastalarının YRBT ile taranması sonucu %90'a varan oranda İAH saptanmıştır (20). İAH prevalansı; etnik köken, otoantikor varlığı ve cilt tutulumu yaygınlığına göre göre değişir (49). Son 10 yıllık dönemde renal kriz tedavisinde yaşanan olumlu gelişmeler ile akciğer tutulumu SSc'li hastalarda en sık ölüm nedenidir. 1972-2002 yılları arasında SSc hastalarında mortalite nedenlerini ortaya koyan çalışmada renal krize bağlı ölüm oranı 30 yıllık periyotta anlamlı olarak düşmüş, SSc ilişkili ölümlerin %42'sine sebep olmaktayken bu oran %6'ya gerilemiştir. SSc ilişkili ölümlerde İAH payı ise %6'dan %33'e progrese olmuştur. (5)

SSc-İAH biyopsilerinin NSİP paterniyle karakterize olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. En geniş çalışma Bourous ve ark tarafından 80 SSc-İAH hastasıyla yapılmıştır (48). YRBT bulguları; buzlu cam dansitesi, retikülasyon, sınırlı bal peteği görünümü ile karakterizedir, idiyopatik NSİP ile oldukça benzerlik gösterir. Akciğer biyopsisi SSc-İAH için beklenmeyen bulgular olmadıkça önerilmez. NSİP ve UİP dışı paternler SSc'de nadiren görülür. Özellikle akut/subakut prezentasyonla hayatı tehdit edici hastalıkla karakterize DAD paterni çok nadir görülür. Ayrıca, diğer BDH aksine, SSc'de akciğer tutulumu interstisyum ve vasküler tutulumla sınırlı kalır, plevra ve hava yolu tutulumu nadirdir.

Tablo 2.2.1: SSC hastalarında nefes darlığının ayırıcı tanısı (19)

SSc hastalarında nefes darlığının ayırıcı tanısı

1. İnterstisyel akciğer hastalığı
2. Pulmoner vasküler hastalık
 - a. Pulmoner arteriyel hipertansiyon
 - b. Tromboembolik olay
 - c. Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis
 - d. Pulmoner venooklüziv hastalık
3. Plevral efüzyon
4. Spontan pnömotoraks
5. Rekürren aspirasyon
6. Hava yolu hastalığı
 - a. Bronşiolitis obliterans
 - b. Folliküler bronşiolit
 - c. Bronşiektazi
7. İlaç ilişkili pnömoni
8. Akciğer kanseri
9. Enfeksiyon
10. Solunum kaslarında güçsüzlük
11. Deri sertliğine bağlı göğüs duvarı hareketlerinde kısıtlılık
12. Anemi
13. Düşünlük

Diğer BDH’da olduğu gibi SSC’de de akciğer hastalığını saptamakta SFT önemli bir yere sahiptir. Klinik semptomlar ortaya çıkmadan önce SFT değişiklikleri görülebildiğinden her hastaya tanı sırasında SFT yapılması önerilmektedir. SFT, spirometre ve DLCO’yu içermelidir. Tipik olarak restriktif patern görülür, FVC düşüşü ön plandadır. FEV1/FVC tipik olarak normaldir. Parankimde inflamasyon ve fibrozis sonucu, interstisyumda zayıflama ile DLCO düşüşü görülür. SSC-İAH’de FVC ve DLCO düşüşü en sık kullanılan diagnostik belirteçlerdir (19).

Hastaların takibi sırasında FVC'de %10, DLCO'da %15'ten fazla düşüş anlamlı kabul edilir ve tedaviye yönlendirir (10).

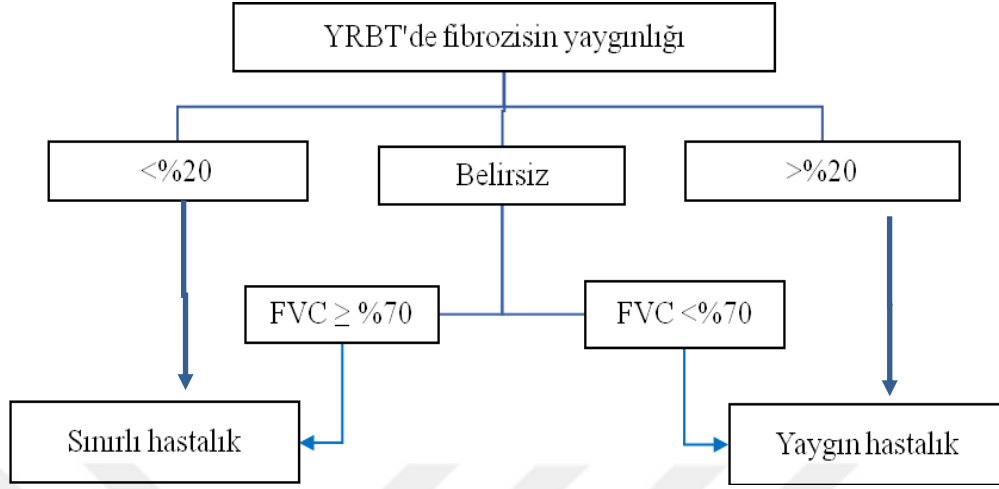
YRBT, akciğer grafisine göre İAH saptamakta oldukça üstündür ve hastalığın yaygınlığı hakkında bilgi verir. SSc-İAH'da en sık saptanan histopatolojik patern olan NSİP, YRBT'de tipik olarak periferik, bilateral, bazal hakim buzlu cam dansitesi ve pulmoner fibrozis ile karakterizedir. Buzlu cam dansitesi aktif enflamasyon veya erken fibrozis alanlarını temsil ettiği düşünülen alanlardır; yerleşmiş pulmoner fibrozis, traksiyon bronşektazisi ile interstisyumun retiküler kalınlaşmasıyla temsil edilir (50). YRBT'de pulmoner fibrozisin derecesi hem FVC hem de DLCO ile negatif olarak korelasyon gösterir. Dolayısıyla, YRBT görüntüleme ve SFT'ler kombinasyon halinde kullanıldığında, SSC-İAH'de hastalık ilerlemesi ve mortaliteyi öngörmek için güçlü bir araçtır.

SSc hastalarının çoğu farklı derecelerde İAH sahiptir. Ancak büyük kısmı limitli hastalıktır, tedavisiz stabil kalmaktadır. BT anormallikleri yaygın olmakla birlikte, SSc'li hastaların sadece %13'ünde şiddetli İAH görülmektedir. (FVC %50 olarak tahmin edilmiştir.) Şiddetli SSc-İAH gelişen hastalar tanıdan sonraki ilk 2 yıl içinde akciğer hastalıklarında ilerleme eğilimi gösterir (51,52).

Önemli derecede İAH olan SSc hastaları ile tedavi edilmezse progrese olma eğilimindedir. Gereksiz ilaç toksisitesinden de kaçınmak için tedavi verilecek hastaların seçimi oldukça önemlidir (4, 40).

Goh ve ark. tarafından daha kötü seyirli SSc-İAH saptayabilmek için hastalık ciddiyetini gösteren bir derecelendirme sistemi geliştirilmiştir (40). Bu şekilde önemli derecede kötü yaşam beklentisi olan hastalar YRBT'de hastalığın yaygınlığı ve solunum fonksiyonları ile semi-kuantitatif hızlı bir değerlendirme ile belirlenebilmektedir. YRBT'de hastalığın yaygınlığının %20'den az veya fazla olmasına göre limitli veya yaygın hastalık olarak ayrılır. YRBT tutulum derecesi kesin değilse FVC'nin %70'in altında veya üstünde olmasına göre limitli veya yaygın hastalık ayrımı yapılmaktadır (Şekil 2.2.1). Bu basit değerlendirme sistemi ile YRBT bulguları veya SFT'nin tek başına değerlendirilmesine göre daha iyi prognostik ayrım yapılabilmektedir.

Şekil 2.2.1: SSc ilişkili İAH'de derecelendirme sistemi (40)



2.3 ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit küçük eklemleri hedef alan, progresif yıkımla karakterize sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle simetrik poliartritle presente olur. Genetik olarak yatkınlığı olan hastalarda çevresel maruziyetle bozulmuş immun yanıt sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Amerika’da nüfusun %1’ini etkilemektedir, yaklaşık 2 milyon yetişkinde RA olduğu tahmin edilmektedir. Kadınlarda erkeklere göre 3 kat sık görülür. Tanı eklemlerde tipik sabah tutukluğu ve ağrı, direkt grafide artrit ve erezyonun objektif bulgularının görülmesi, romatoid faktör ve anti-CCP gibi serolojik testlerin pozitifliği ile konur (53). RA hastalarında sağ kalımın normal popülasyondan daha düşük olduğu bilinmektedir ve mortalitede son 40 yıl içerisinde önemli bir değişiklik olmamıştır (54) .

RA’in eklem dışı tutulumları; subkutanöz nodüller, perikardit, splenomegali, deri ülserleri, aterosklerotik arter hastalığında artış ve değişken plevral ve pulmoner tutulumdur (1, 2, 8). Hastalarda birinci nedeni kardiyak nedenler iken bunu akciğer tutulumu izler. RA ilişkili akciğer tutulumu mortaliteye %10-20 arasında katkı sağlamaktadır (55). Akciğer nedenli mortalitelerin kaynağı fırsatçı akciğer enfeksiyonları ve ilaçla indüklenen akciğer hastalığı olabilir.

RA’da inflamasyon ve fibrozisten akciğerin tüm yapıları değişen oranlarda etkilenebilir. Hava yolu hastalıkları, plevral tutulum, pulmoner nodüller görülebilir. Tüm akciğer tutulumu şekilleri erkeklerde daha sık görülmektedir. ‘Romatoid akciğer hastalığı’ sık kullanılan yanlış bir isimlendirmedir, çok sayıda farklı pulmoner ve plevral patolojiyi karşılamakta yetersizdir. İAH, RA’in en yıkıcı eklem dışı tutulumudur. Diğer BDH’ın aksine RA’de en sık görülen patern UIP’dir. RA ilişkili UIP, İPF ile benzer seyir göstermektedir. Radyografik paternin altta yatan histopatoloji ile iyi bir korelasyonu olduğu için genellikle akciğer biyopsisi gerekli değildir (7, 56).

Tablo 2.3.1: Romatoid artrit akciğer tutulum paternleri (1)

Romatoid artrit akciğer tutulumu
İnterstisyel akciğer hastalığı
Bronşiektazi
Foliküler bronşiolit
Konstruktif bronşiolit
Romatoid nodüller
Plevral hastalık
Vaskülit
Pulmoner arteriyel hipertansiyon

RA- İAH'nın en sık semptomları öksürük ve ilerleyici efor dispnesidir. Semptomlar fibrotik akciğer değişikliklerine bağlı gaz değişiminin bozulması ve hipoksemiye bağlıdır. İleri dönem hastalıkta kaba, velcro raller ve çomak parmak görülebilir (6). BDH içinde Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) SSc ile yakın ilişkilidir ancak RA hastalarında da görülebilir (1, 57). Hastaların çoğunda eklemlerde inflamasyon bulguları İAH'den önce gelişir, fakat %10-20 hastada İAH ilk bulgu olarak da ortaya çıkabilmektedir (43). RA-İAH 'nin en sık 50-60 yaş aralığında görülmektedir. Efor dipnesi, eklem hastalığı yüzünden hareket kısıtlılığı olması nedeniyle maskelenebilmektedir.

RA varlığında solunum sistemine ilişkin semptomu olmayan hastalarda da İAH saptanabilmektedir (21, 22, 58). RA'de İAH prevalansı ve insidansı kullanılan tanı yöntemleri ve seçilen popülasyonu göre değişiklik göstermektedir. Otopsi serilerinde ileri RA hastalarının yaklaşık üçte birinde İAH saptanmıştır. (59). Bongortz ve ark tarafından ortalama 16.4 yıllık izlemle geniş bir kohort çalışması yapılmıştır. İAH prevalansı %4-7.9 arasında değişmektedir ve 10-20-30 yıllık kümülatif insidans ise sırasıyla %3.5, %6.3 ve %7.7 saptanmıştır (60). Olson ve ark. Klinik olarak önemli derecede İAH prevalansını kadınlarda %6.8, erkeklerde

%9.8 olarak bildirmiştir (61). RA hastalarında yaşam boyu İAH gelişme riskinin yaklaşık %10 olduğu düşünülmektedir (60).

RA-İAH önemli miktarda hastada progresiftir ve sonuçta altta yatan histopatoloji ile bağlantılıdır. Yakın zamanda yapılan bir araştırmada, UIP'li hastalarda beş yıllık sağkalım oranları %36,6 ve NSİP'li hastalarda %93.8 bulundu (62). Bongartz ve ark. yaptığı geniş popülasyon tabanlı bir çalışmada RA-İAH'nin ortalama yaşam beklentisi sadece 2,6 yıl olarak saptanmıştır. Bu çalışmada alt tiplere göre mortalite değerlendirilmemiştir (60). Amerika'da yeni bir prospektif kohort çalışması, İAH ile ilişkili daha kötü bir prognozu desteklemektedir. Bu çalışma RA-İAH'de medyan sağkalımın 3 yıl olduğunu bildirmektedir (63) Kim ve ark. 82 RA-İAH tanılı hastayı retrospektif olarak analiz etmiş, UIP hastalarında daha kısa yaşam beklentisi gösterilmiştir. (3.2 yıl, UIP dışı tiplerde 6.6 yıl) İPF kohortunda ortalama yaşam beklentisi de benzer olarak 2.6 yıl bulunmuştur. (64)

UIP ve NSİP, RA hastalarında en sık tanımlanan İİP alt tipleridir (1,7,65). Diğer İİP ilişkili subtipler; OP, Akut İnterstisyel Pnömoni (AIP), DAD ve DİP'tir. Bu paternler önemli ölçüde farklı sağ kalım beklentileri olan İİP alt tipleridir. Biyopsi tanı için altın standart yöntemdir ancak en sık görülen patern olan UIP'nin YRBT bulguları ile histopatolojik özellikleri yüksek oranda birbiriyle tutarlı görüldüğünden çoğu hastada biyopsi gerekli değildir. Klinik pratikte ayırıcı tanıda malignite vb. şüphe olmadıkça önerilmez. Çok sayıda İİP çalışmasında, YRBT'de UIP paterninin kesin olarak histopatolojik UIP'yi öngördüğü gösterilmiştir (38, 66)

Lee ve ark, İAH şüphesiyle cerrahi akciğer biyopsi yapılan 18 hastayla çalışma yapmış, 10 hastada UIP, 6 hastada NSİP, diğer 2 hastada OP saptanmıştır (43). Bu çalışmaya göre NSİP de önemli derecede RA ile ilişkilidir.

Song ve ark. çok sayıda BDH tanılı hasta ile benzer popülasyonda İPF hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışma yapmıştır. %48'ini RA hastalarının oluşturduğu BDH kohortunda daha az fibroblast odağı, daha küçük balpeteği alanları, daha yüksek germinal skor ve inflamasyon skoru görülmüştür (24).

YRBT, RA hastalarında da akciğer tutulumunu değerlendirmekte çok değerli bir tanı aracıdır. En sık görülen UIP paterninin karakteristik özellikleri; buzlu cam opasitesi olmadan retiküler değişiklikler, subplevral bazal hakim balpeteği görünümü ve traksiyon bronşiektazileridir. (7, 16) NSİP paterninde bal peteği görünümünün olmaması ve buzlu cam dansitesi tipiktir. Bazı vakalarda bu özellikler overlap olarak da görülebilir.

Romatoid artrit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı belirteçleri

İAH için erken cinsiyet, sigara maruziyeti, hastalık süresinin uzun olması, Romatoid Faktör (RF) ve anti-siklik sitruline peptid (anti-CCP) yüksekliği risk faktörü olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (67,68).

Anti-CCP, RA için yüksek özgüllüğe ve orta derecede duyarlılığa sahip bir markerdir, daha ciddi eklem tutulumu ile ilişkilidir. (1) Anti-CCP'nin RA- İAH gelişme riskini öngörmekteki etkisi hakkında literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Mori ve ark anti-CCP düzeyinin yüksek (>90 IU/ml) olduğu 356 RA hastasında; hava yolu hastalığı ile anti-CCP yüksekliği arasında ilişki saptamıştır (RR:3.84, p:0.005), İAH ile daha zayıf bir ilişki(RR: 2.7, p: 0.003) söz konusudur (69) Başka bir çalışmada anti-CCP antikorları ile İAH arasında direk ilişki bulunmamış, protein sitrulinasyon düzeyi İİP hastalarına benzer olarak bulunmuştur (70). RF düzeyinin yüksek olmasının İAH gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (68). Anti-CCP ve RF pozitifliğinin, İAH ile prezente olan hastalarda RA gelişimini ön görebilmekte yardımcı olabilir.

Sigara maruziyeti RA hastalarında İAH gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. >25 paket/yıl sigara öyküsü olan İAH gelişimi için odds oranı 3.8 olarak bildirilmiştir (71). >25 paket sigara öyküsü olan benzer hasta grubunda RF pozitifliği 3.1 kat daha sık ve radyolojik olarak erozyonların görülmesi de 2.4 kat daha sık bulunmuştur (72). Sigara protein sitrulinasyonunu stimüle edebilir, Ra- İAH hastalarında BAL ve akciğer biyopsisi ile sitruline proteinlerin varlığı gösterilmiştir (70). Sitruline proteinlerin akciğerde immun yanıtın bozulmasına

neden olduğu düşünülmektedir. Sigaranın RA ve İAH ilişkisi anti-CCP gelişimi üzerinden olabilir.

Harlow ve ark. Heat Shock Protein-90'ın sitruline tipinin RA-İAH için potansiyel bir marker olarak göstermiştir (73). Genetik faktörlerin de RA-İAH gelişimindeki rolü yeni çalışmalarla gösterilmektedir. HLA B40 ve B41 genlerinin RA-İAH'de artmış polimorfizmi olduğu gösterilmiştir (74).

Goshoicha ve ark. yaptığı çalışmada 64 hastanın asemptomatik RA hastanının 21'inde YRBT ile İAH saptanmıştır. Bu vakaların %57'sinde İAH'ın ilerleyici olduğu görülmüştür. Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) AB ve BB izoformlarını asemptomatik olup İAH saptanan RA hastalarında, İAH olmayan RA hastalarına göre daha yüksek saptamıştır. BAL'da Interferon gama ve TGF-β2 subklinik İAH hastalarında radyolojik progresyonla ilişkili bulunmuştur (21) .

Romatoid artritte ilaç ilişkili akciğer hastalığı

Eklem hastalığı tedavisinde kullanılan pek çok ilaç akciğer toksisitesine neden olabilmektedir (33, 34, 75-81). Bazı durumlarda klinik ve görüntüleme ile RA ilişkili İAH 'dan ayırımı yapmak mümkün olmayabilir. Solunumsal semptomların ortaya çıkışı ile ilaç başlama zamanının ilişkisi, ilavın kesilmesiyle akciğer hastalığında düzelme muhtemel ipuçlarıdır, ancak ilacın kesilmesini takiben gecikmiş etkiler veya hastalığın progresyonu da görülebilir. İlaç ilişkili akciğer hastalığı ve enfeksiyonların ayırımı da zor olabilmektedir, BAL ve kültür sonuçları yardımcı olabilmektedir.

MTX, RA'de en sık kullanılan hastalığı modifiye edici ajandır. %0.3-11.6 sıklıkla akciğer reaksiyonlarına neden olur (33). Önceden İAH varlığı da risk faktörü olarak tanımlanmıştır (75). Çoğu vakada tedavi başlanmasının ardından 1 yıl içinde MTX'ın akciğer toksisitesi gelişmektedir, ancak MTX dozu, tedavi süresi ile MTX akciğeri gelişimi arasındaki korelasyon tam olarak bilinmemektedir. Sıklıkla birkaç hafta süren öksürük, ateş, nefes darlığı ile subakut klinik prezentasyon görülür. BAL'da lenfositoz, eozinofili, periferik kanda eozinofili ile

birlikte histolojik olarak granülomların varlığı ve radyolojik olarak selüler interstiyel pnömoni görülebilir. İlacın kesilmesi ve kortikosteroid tedavisiyle genellikle iyi yanıt alınır. Akut akciğer hasarı/DAD gibi diğer paternler hayatı tehdit eden, tahrip edici bir tabloya sahiptir, RA ilişkili akciğer hasarından ayırt etmek güçtür. İlaç ilişkili olarak OP ve NSİP de gösterilmiştir (33). Çoğunlukla altta yatan İAH durumunda, yaklaşık %10 hastada progresif fibrozis gelişmesi ve takiben ölüm görülmesine rağmen MTX ilişkili akciğer hasarı genellikle iyi prognozludur.

Leflunomid ile nadiren akciğer toksisitesi görülebilmektedir, tedavinin kesilmesi ve kortikosteroid tedavisi ile hızlı düzelme izlenir (34).

Sülfasalazin, RA ve diğer BDH'da kullanılan bir hastalık modifiye edici ajandır Pulmoner toksisitesi bilinmekteir, öksürük ve/veya ateşle prezente olur. En sık gösterilen patern pulmoner eozinofilidir. OP ve NSİP paternlerinin de görüldüğü bildirilmiştir (76).

Tümör nekroz faktör (TNF) antagonistleri literatürde birçok vakada hızlı ilerleyen akciğer hastalığı ile ilişkili olarak gösterilmiştir. Özellikle yaşlı hastada ve İAH varlığında akciğer toksisitesi daha belirgindir (77). Biyolojik tedavilerin kullanımının artması pulmoner toksisiteyle ilgili endişeleri de beraberinde getirmektedir. Etanercept, adalimumab, infliximab gibi ajanlarla pulmoner fibrozis geliştiğine dair yayınlar vardır (77-79). Ancak bu konudaki veriler tartışmalı ve hasta grupları küçük olduğu için yetersizdir. Perez-Alvarez ve ark. (80) 157 TNF inhibitörü ilişkili İAH saptanan BDH tanılı hastasının değerlendirildiği bir çalışma yapmıştır. Bu hastaların çoğunun 60 yaşın üstünde, RA tanılı ve önceden MTX almış hastalar olduğu görülmüştür. Vakaların büyük bir kısmı TNF inhibitörü tedavisinin kesilmesi ve agresif steroid teavisine rağmen ilerleyici seyir göstermiştir (80). Farklı araştırmalarda TNF inhibitörü tedavisi ile akciğer fonksiyonlarında düzelme ve semptomlarda gerileme olduğu gösterilmiştir. İnflksimabın RA-İAH'yi stabil tuttuğu gösterilmiştir (81).

Yakın zamanda yapılmış geniş bir restrospektif çalışmada anti- TNF ve hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) kohortlarında mortalite analiz

edilmiştir. Anti- TNF kohortunda, RA-İAH'ye bağlı ölümlerin oranı daha yüksek bulunmuştur. Ancak, bu çalışmadaki sonucun, anti-TNF tedavisine daha düşük riskli hastaların seçilmesinden de kaynaklanabileceği düşünülmüştür (82). RA-İAH 'de biyolojik ajanların etkisinin gösterilebilmesi için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. BDH – İAH nin patogenezi hakkındaki bilgiler henüz yetersiz olduğundan, MTX ve diğer DMARD'ların yarattığı muhtemel risk ve pulmoner toksisitenin katkısı aydınlatılmış değildir.

Rituksimab BDH-İAH tedavisinde kullanımı giderek artan tedavi seçeneklerinden biri olmasının yanında RA'ya bağlı hasarında tercih edilebilecek diğer bir biyolojik ajandır. Literatürde farklı nedenlerle Rituksimab kullanımına bağlı İAH oldukça nadir olarak bildirilmiştir, tüm dünyadan malignite tanılı 540000 vakada <0.03 sıklıkta saptanmıştır (83). BDH-İAH tedavisinde Rituksimab kullanımı Bölüm 2.6 da tartışılmaktadır.

2.4 SJÖGREN SENDROMU

SjS ağız ve göz kuruluğu ile karakterize bir ekzokrinopatidir. Başka bir bağ dokusu hastalığı varlığında sekonder SjS, tek başına görüldüğünde primer SjS olarak tanımlanır. Avrupa’da insidansının 100.000 kişide yıl başına 3.9-5.3 olduğu bildirilmiştir (84). Çoğunlukla orta yaş kadınları etkiler, diğer otoimmün hastalıkların (örn. Hashimoto Tiroiditi) birlikte bulunma sıklığı artmıştır.

SjS multifaktöriyel patogenezi olan kompleks bir otoimmün hastalıktır. Çevresel tetikleyici faktörlerin başlangıçtaki glandüler inflamasyona, sitokin sentezindeki bozulmaya, antijen temizlenmesinde başarısızlığa, neoanjiten sunumuna neden olduğu varsayılmaktadır. Bunlar sırasıyla T hücresi aktivasyonuna, B hücresi aktivasyonu ve farklılaşmamasında bozulmaya, migrasyona, sitokin disregülasyonuna ve artmış proinflamatuvar sitokinlerle lokal ve sistemik otoimmüniteye neden olmaktadır. SjS’de tükürük bezinde patolojik olarak karakteristik değişiklikler T ve B lenfositlerden oluşan fokal periduktal mononükleer hücre infiltrasyonu, asiner hücre kaybı ve duktal hücrelerin nispeten korunmasıdır (85).

SjS’de solunum sistemi tutulum insidansı literatürde farklılık göstermektedir. Bu farklılık İAH tanı kriterleri ve kullanılan çalışma metotları üzerinde fikir birliği olmamasından kaynaklanmaktadır. SjS hastalarının yarısında fazlasının respiratuvar semptomları mevcuttur. Ses kısıklığı (larinks kuruluğuna bağlı), kuru öksürük (trakeada kuruluğuna bağlı) ve egzersiz dispnesi sık görülür. Azalmış mukus sekresyonu, solunum yollarındaki lenfositik infiltrasyon, mikrobik klirensin bozulmasına sekonder olarak solunum sistemi enfeksiyonları da sık görülmektedir. Pulmoner tutulum düşünülen hastalarda enfeksiyonlar ve ilaç ilişkili pnömoni her zaman düşünülmeli ve dışlanmalıdır (86-88).

Çalışmalar, akciğer tutulumunun ana risk faktörlerinin erkek cinsiyet, sigara maruziyeti, hastalığın başlangıç yaşının ileri olması ve hastalık süresinin uzun olması olarak göstermektedir (89). Pulmoner tutulum çoğunlukla sistemik

bulgular, hipergammaglobulinemi ve anti-SSA ve anti-SSB antikorlarının varlığı ile ilişkilidir (86). Pulmoner tutulum için risk faktörleri olarak önerilen diğer biyolojik belirteçler, ANA veya RF varlığını içerir (90).

İAH varlığında SFT genel olarak restriktif patern gösterir. Bununla birlikte, YRBT taraması ile ortaya çıkan akciğer tutulumu olan SjS hastalarının genellikle anormal SFT sonuçları vardır. DLCO'nun azalması en sık görülen anormallik gibi gözükmemektedir (86). Genellikle 10 yıldan fazla hastalığı olanlarda akciğer tutulumunun daha sık olduğu bilinmektedir (87). Franquet ve ark tarafından SjS tanılı sigara içmeyen 50 hastanın erken dönemde YRBT ile %34 hastada akciğer tutulumuna dair bulgu saptanmıştır. Bu çalışmada görüntüleme yapıldığında hastaların %74'ünün herhangi bir solunum sistemi ilişkili semptomu da olmadığı vurgulanmaktadır. En sık saptanan YRBT bulguları küçük hava yolu hastalığı ve lineer parankimal opasitelerdir (91).

Primer SjS'da İİP ve pulmoner lenfoproliferatif hastalıkları da içeren çok çeşitli diffüz parankimal akciğer hastalığı gösterilmiştir. İİP'nin bir histolojik paterni olarak NSİP'in tanımlanmasından bu yana yeni çalışmalar yapılmıştır. Literatürdeki 146 histolojik vakaya ilişkin yeni bir derleme %45 NSİP, %16 UIP, %7 OP , % 15 Lenfositik interstisyel pnömoni (LIP) ve % 17 diğer patolojiler bulmuştur (92).

NSİP, primer SjS hastalarında histolojik olarak en sık saptanan bulgudur (92). Hastalarda görülen başlangıç semptomları genellikle nefes darlığı ve öksürüktür. Çoğu vakada SFT'de gaz değişim bozukluğu veya restriktif patern saptanır. NSİP akciğer grafisinde tipik olarak bilateral alt onlarda infiltrasyona neden olmaktadır. YRBT'de buzlu cam dansitesi baskındır, düzensiz ve retiküler lineer opasiteler görülebilir. Akciğer mimarisi sıklıkla korunmaktadır. Anahtar histolojik özellikler İnterstisyel fibrozis alanlarında hafif-orta dereceli kronik interstisyel inflamasyon ve tip 2 pnömosit hiperplazisidir.

UIP Primer SjS'da RA ve SSc hastalarına göre daha az sıklıkta görülür (6, 42, 87).

LİP, pulmoner lenfoproliferatif hastalıklardan SjS ile ilişkili olarak en sık görülen morfolojik antitedir. LİP nadir görülmektedir, BDH içinde en sık SjS ilişkili olarak bildirilmiştir. Klinik bulgular İAH ile benzerdir. Farklı olarak kilo kaybı, ateş ve plerotik göğüs ağrısı da görülebilir. YRBT’de buzlu cam dansitesi ve sentrilobüler nodüller, septal kalınlık artışı, bronkovasküler belirginleşme ve subplevral nodüller görülür. LİP histolojik paterni, alveolar septaya diffüz yayılan belirgin bir İnterstisyel lenfosittik infiltratla karakterizedir. Geç dönemde LİP, interstisyel fibrozis ve bal peteği görünümü oluşturabilir. Pulmoner lenfomaya progrese olabildiği bilinmektedir ancak nadirdir (87).

Foliküler bronşiolit SjS’lu hastalarda akciğeri etkileyen başka bir diffüz lenfoid hiperplazi paternidir. Bronş ağacı boyunca özellikle bölünme noktaları ve respiratuar bronşiol çevresinde küçük lenfoid agregatlardan oluşan bronş bağlantılı lenfoid doku hiperplazisi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Foliküler bronşiolit genellikle lenfosittik bronşit, lenfosittik bronşiolit veya LİP ile birlikte bulunur (87).

Nodüler lenfoid hiperplazi bir veya daha fazla pulmoner nodül veya infiltratta reaktif lenfoid hücrelerin varlığına işaret eder. Asemptomatik hastalarda insidental olarak saptanabilir ya da nefes darlığı veya göğüs ağrısı ile presente olabilir. En sık görülen radyolojik bulgu soliter bir pulmoner nodül veya kitledir. Mediastinal lenfadenopati veya plevral efüzyon varlığında lenfoma düşünülmelidir (85, 87, 93).

Primer SjS hastalarında izole PAH bildirilmiştir (94). PAH, BDH ile ilişkili olduğunda histopatolojisi genellikle idiyopatik PAH’tan farklı değildir. Primer SjS’da PAH’ın patolojik mekanizması belirsizliğini korumaktadır.

2.5 DİĞER BAĞ DOKUSU HASTALIKLARI

Dermatomyozit / Polimiyozit

DM ve PM düz kas ve iç organları (özellikle de akciğeri) hedef alan daha nadir görülen sistemik inflamatuvar hastalıklardır. DM/PM tanı kriterleri; simetrik proksimal kas güçsüzlüğü, serum kas enzimlerinde artış, kas biyopsisinde miyozitin gösterilmesi, karakteristik Elektromiyografi (EMG) değişiklikleri ve DM için tipik cilt bulgularının görülmesidir (95). DM ve PM sıklıkla diğer BDH ile birliktelik de gösterebilir.

Akciğer tutulumu DM ve PM’de majör mortalite nedenidir (96-98). PM/DM ilişkili akciğer tutulumu İAH ve/veya solunum kaslarının güçsüzlüğüne bağlı hipoventilasyon veya daha nadiren aspirasyon pnömonisi olarak görülür.

Fathi ve ark 23 hasta ile yaptıkları çalışmada DM/PM hastalarında İAH prevalansını %78 olarak göstermiştir (99). İAH, hastaların %20’sinde miyozitten önce ortaya çıkmaktadır (100) ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (101). En sık görülen klinik prezentasyon şekli sinsi başlangıçlı dispne ve tomografide NSİP uyumlu görünümüdür. Akciğer biyopsilerinde diğer BDH’a göre daha sık OP saptanmıştır. UİP paterni çok daha nadirdir. Akciğer biyopsisi rutin uygulamada önerilmemektedir (1, 8).

DM ve PM’de solunumsal semptomlar cilt ve kas bulgularından önce, sonra ya da eş zamanlı olabilmektedir. Artrit/ artralji varlığı ve ileri yaş anlamı olarak İAH ile ilişkilidir (101). Aminoasit tRNA sentetaz (anti- sentetaz) antikorları İAH ile güçlü ilişkilidir. Antisentetaz antikor varlığı, PM, artrit ve İAH birlikteliği ‘Antisentetaz Sendromu’ olarak tanımlanan klinik bir tablodur. İAH bu durumda ölümlerin %40’ından sorumludur (102). Reynaud fenomeni, mekanik el bulgusu ve ateş bu sendromun diğer belirtileridir (8, 102). Anti- histidil tRNA sentetaz (anti Jo-1) en sık görülen anti-sentetaz antikordur. Antisentetaz antikorları ve İAH arasındaki ilişki miyozit yokluğunda da geçerlidir (95). Her ne kadar antisentetaz

antikorlarının varlığı İAH'ı öngörse de, en güçlü ilişkisi anti-Jo-1 ve anti-PL-12 ile bildirilmiştir (103).

DM/PM'de İAH izole olarak görülmekteyse akciğer fonksiyonlarında restriktif patern ve DLCO düşüşü ile karakterizedir. Solunum kaslarının tutulumu da söz konusu olduğunda daha kompleks bir patern görülebilir.

DM/PM ilişkili İAH tedavisine rehberlik edebilecek klinik randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. İlk tercih genellikle yüksek doz kortikosteroid tedavisidir. Hızlı ilerleyen hastalıkta IV pulse metilprednizolon (3 gün süreyle 1000 mg) tercih edilmektedir. Ciddi İAH varlığında oral immunsupresifler başlangıçtan itibaren verilebilir, tedavisiz kalan hastalarda progresyon ihtimali yüksektir (1, 8, 101).

Sistemik Lupus Eritamatozus

SLE etyolojisi bilinmeyen, özellikle eklemler, cilt, bubrekler, seröz zarlar ve vasküler yapılar ve santral sinir sistemini etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Çoğunlukla üreme çağındaki kadınlarda görülür. Prevelansı Kafkas ırkında 164/100000 olarak gösterilmiştir (104).

SLE'de solunum sistemi tutulumu yaygındır. Plevra, parankim, solunum kasları ve pulmoner vasküler yapılar etkilenebilir. Akciğer tutulumu tanı kriterleri arasında değildir ancak prognozu kötüleştirmektedir. Klinik öneme sahip İAH hastaların %3-8 arasında değişen oranlarda hataların küçük bir kısmında görülür (105-106). Önemsiz interstisyel tutulum ise hastaların 1/3'e yakın kısmında görülebilmektedir. İAH akut lupus pnömönisi ve DAD sekeli olarak oluşabilmektedir. Diğer BDH gibi en sık görülen İAH paterni NSİP'tir (7,107). Kontrollü klinik çalışmaların da eksikliği ile tedavi diğer BDH ilişkili İAH gibidir.

Tablo 2.5.1: Sistemik lupus eritamatozus akciğer tutulumu

Sistemik lupus eritamatozus akciğer tutulumu	
Parankim	Akut lupus pnömonisi, İnterstisyel akciğer hastalığı
Plevra	Lupus plöriti ± plevral efüzyon
Havayolu	Laringeal tutulum, Bronşiektazi, Küçük hava yolu hastalığı
Vasküler yapılar	Alveolar hemoraji, Pulmoner arteriyel hipertansiyon, Antifosfolipit sendromu
Solunum kasları	Küçülen akciğer sendromu

Akut lupus pnömonisi SLE hastalarının %1-4'ünde görülür, enfeksiyöz kaynaktan çok otoimmuniteden kaynaklandığı düşünülen diffüz ya da fokal pulmoner konsolidasyonlarla karakterizedir. Vakaların çoğunda DAD veya Diffüz alveolar hemoraji(DAH) görülür. Klinik prezentasyonu akut başlangıçlı nefes darlığı, ateş, öksürük ve daha nadiren hemoptizi ile olur (105). Histolojik olarak diffüz alveolar hasar, alveolar ödem, hyalin membranlar ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür (106) YRBT'de bilateral buzlu cam dansitesi ve konsolidasyon mevcuttur. Plevral efüzyon da sıktır (108). Tomografi bulguları spesifik değildir, pulmoner ödem, enfeksiyon ve ilaç reaksiyonları ayırıcı tanıda yer alır. SLE'de enfeksiyonlar da yüksek sıklıkta görüldüğünden, bu tabloda enfeksiyonu kesin olarak dışlayabilmek pek mümkün değildir, bu yüzden tedavide geniş spektrmlu antibiyotikler de önerilir.

DAH nadir saptanan bir hayatı tehdit eden bir tablodur (105,106,109). Yakın bir çalışmada %1.6 sıklıkta saptanmıştır. SLE'nin ilk bulgusu da olabilmektedir (110). Hastaların yarısında hemoptizi görülür, ani hemoglobin düşüşü uyarıcı olmalıdır (105, 110). Arteriyel hipoksemi sıktık ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulabilmektedir. YRBT bulguları Akut lupus pnömönisine benzerdir (105).

Akut lupus pnömönisi ve DAH'ın prognozu kötüdür, yaklaşık %50 oranında mortalite bildirilmiştir (109-110). Sağ kalımda son yıllarda mekanik ventilasyon desteği yüksek doz kortikosteroidlerin ve diğer immunsupresiflerin kullanımı ile

artış görülmektedir. Randomize kontrollü çalışmaların yokluğunda genellikle önerilen tedavi yüksek doz iv. Metilprednizolon tedavisi (3 gün boyunca 1000 mg) takiben oral kortikosteroidler ve bazı vakalarda iv. Siklofosfamiddir. DAH'de plazmaferez, immunsupresif tedavinin başarısız olduğu vakalarda denenmektedir (105, 109).

Antifosfolipid antikor sendromu (APA), tekrarlayan arteriyel ve/veya venöz trombozlar, başka nedenlerle açıklanamayan fetal kayıplar (tekrarlayan abortus ve/veya ölü doğum), trombositopeni, livedo retikularis, kardiyak, nörolojik semptomlar ve serumda antifosfolipid antikor varlığı ile karakterize bir sendromdur. APA, Antofisfolipid antikorların (lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikorları, anti beta-2 glikoprotein antikorları) varlığı ile karakterizedir (111). APA hastalığının %1'inden daha azında hayatı tehdit edici organ hasarının görüldüğü 'Katastrofik APA' görülür. Katastrofik APA, klasik APA'dan farklı olarak küçük damarlarda multipl ve eş zamanlı trombotik olayla ve/veya orta büyüklükteki arterlerde tek trombozla seyreden yıkıcı bir tablodur. Vakaların 2/3'ünde akciğer etkilenir, DAD, Pulmoner tromboemboli (PTE), DAH, pulmoner ödem ve pulmoner arter trombozu görülebilir. Antikoagülanlar, yüksek doz kortikosteroid tedavisi, siklofosfamid, IVIG ve plazmafereze rağmen mortalite %50'ye yakındır (111, 112).

Mikst Bağ Dokusu Hastalığı

Mikst bağ dokusu hastalığı (MDBH), SLE, SSc, Polimiyozit ve RA'de görülen klinik özelliklerin kombinasyonu ve yüksek titrede U1- ribonükleoprotein antikorları (U1-RNP) antikorlarının varlığı ile karakterize bir sistemik bağ dokusu hastalığıdır. Sharp ve arkadaşları tarafından 1972'de tanımlanmıştır (113,114). Hastalarda U1-RNP antikorları ile en sık birliktelik gösteren klinik özellikler ellerde ödem, artrit, artralji, Raynaud fenomeni, inflamatuvar kas hastalığı, özefagus dismotilitesi ve sklerodaktilidir. Etkilenenlerin %90'ı kadındır (kadın-erkek oranı yaklaşık 10:1) ve en yüksek insidans yaşamın 2. ve 3. dekatlarında görülür (115).

MDBH'da akciğer tutulumu %20-85 arasında değişen sıklıkta görülür. En önemli tutulum şekilleri pulmoner arteriyel hipertansiyon ve interstisyel akciğer hastalığıdır. İAH %21-66 arasında değişen bir sıklıkta bildirilmiştir (116). En sık görülen patern NSİP'tir, bunu UIP ve LİP izler (3,8). PAH, MDBH olan hastaların%10-45'inde görülür (117) ve kötü prognozun habercisidir. MDBH'da mortalitenin en önemli nedenidir (115). MDBH'da görülebilen diğer akciğer bulguları; plevral kalınlaşma, plevral efüzyon, pulmoner vaskülit, tromboembolizm, özofagus disfonksiyonuna bağlı aspirasyona sekonder pnömoni, alveolar hemoraji ve solunum kaslarının disfonksiyonudur (117,118).



2.6 BAĞ DOKUSU HASTALIĞI İLİŞKİLİ İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞINDA TEDAVİ

BDH-İAH tedavisinin yönetilmesine rehberlik edebilecek yeterli çalışma bulunmamaktadır ve hangi hastaya tedavi verileceği konusunda da bir görüş birliği yoktur. Genel yaklaşımda İPF hastalarında olduğu gibi istirahat hipoksemisi olan hastalara ek oksijen desteği verilmesi, pulmoner rehabilitasyon, periyodik aşıların yapılması, gastroözefageal reflü ve uyku bozukluklarının tedavi edilmesi ve komorbid hastalıkların tedavi edilmesi önerilir (19). Palyatif bakım programlarına katılan akciğer kanseri gibi terminal hastalıkları olan hastalarda yaşam kalitesinde düzelme ve sağ kalımda iyileşmenin gösterildiği son çalışmalar, İAH'da da bu gibi müdahalelerin yararlılığının araştırılmasına yol açmıştır (119). Kronik solunum sıkıntısı olan ve çeşitli akciğer hastalıkları bulunan 105 hastadan oluşan bir randomize kontrollü çalışmada 19 hastadan oluşan bir İAH alt grubu da bulunmaktadır. Destek eğitimi ve palyatif bakım alan hasta grubu ile normal tedavi alan grup randomize edilmiştir. Palyatif bakımın genel popülasyonda ve İAH alt grubunda sağ kalımı önemli ölçüde geliştirdiği gözlemlenmiştir (120). Palyatif bakım önerileri ATS/ERC tarafından da desteklenmektedir (16).

İAH tanılı sigara maruziyeti olan tüm hastalarda semptomlarda azalma ve sağ kalımda iyileşme sağlayabilmek için sigaranın bırakılması önemli adımlardan biridir. Sigara maruziyeti RA-İAH için potansiyel bağımsız bir risk faktörüdür ve eklem tutulumunu da kötüleştirdiği bilinmektedir (71, 121). Sigaranın protein sitrulinasyonuna neden olduğu gösterilmiştir ve akciğerde immun yanıtı bozan mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir (68, 70, 71).

İPF hastaları ve immunsupresif tedavi alan BDH tanılı hastalar için yıllık influenza aşısı ve periyodik pnömokok aşısı önerilmektedir. İstirahat hipoksisi durumunda oksijen desteği gerebilmektedir ve İPF'de hastanın semptomlarını azalttığı bilinmektedir (4, 19). Bu öneriler benzer olarak BDH-İAH hastaları için de geçerlidir, sağlanan fayda net olarak bilinmemektedir.

Hastalarda nefes darlığı ve öksürük gibi semptomlar İAH yanında plevral efüzyonlar, pulmoner hipertansiyon veya soolunum kasları tutulumundan da kaynaklanabilir, bunlara yönelik tedavi ile nefes darlığında azalma izlenebilir. Pulmoner rehabilitasyon, nefes darlığında, anksiyetede ve yaşam kalitesinde düzelme sağlayabileceği için düşünülmesi gereken önemli yardımcı bir terapidir (122). İPF hastalarında kısa dönemde faydaları bilinmektedir (123), BDH-İAH'de etkinliğini ortaya koyan yeterli veri yoktur. BDH-İAH'da nefes darlığına yönelik medikal tedavi seçenekleri iyi tanımlanmamıştır, ancak düşük doz opioidler ve anksiyolitikler genel olarak fibrotik akciğer hastalıklarında semptomları hafifletebilir ve düşünülmelidir (124).

Öksürüğü İAH'da etkili bir şekilde tedavi etmek karmaşık ve güçtür. Gastroözofageal reflünün muhtemel katkısı ve BDH tanılı hastalarda yüksek prevelansı bilindiğinden (özellikle SSc hastalarında) diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaçlarla agresif tedavi uygulanmalıdır. SSc ve MBDH'lı hastalarda gastroözofageal reflü ve İAH şiddeti arasında gözlemlenen ilişki de reflü tedavisinin önemini vurgulamaktadır (125). SjS'lu hastalarda boğaz kuruluğu öksürükle ilişkili olabilir. Nebülize salin uygulaması semptomları iyileştirebilmektedir Öksürüğe neden olabilecek postnazal akıntı ve ilaçlar (özellikle anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri) de sorgulanmalıdır.

Gastroözefageal reflü hastalığı ile İAH arasındaki ilişki SSc'li hastalarda reflü semptomlarının agresif tedavisini gerektirir. Bunun için, proton pompa inhibitörleri ve H2-blokerler gibi farmakolojik ajanların kullanımının yanı sıra yatmadan önce yemek yenmesinin önlenmesi, yatağın başının yükseltilmesi gibi öneriler de uygulanmalıdır (2,8,19).

Pulmoner rehabilitasyonun İPF'de kısa vadede nefes darlığında düzelme, SFT'de iyileşme ve yaşam kalitesinde düzelme sağlayabilmektedir (123). Ancak BDH-İAH'da rolü net olarak bilinmemektedir. Eklem tutulumu nedeniyle hareket kısıtlılığı olan hastalarda pulmoner rehabilitasyondan yararlanma ve fonksiyonel düzelmedeki beklenti daha azdır. BDH-İAH olaklı pulmoner rehabilitasyon protokollerinin geliştirilmesi önerilmektedir.

BDH-İAH farmakolojik tedavisinde kortikosteroidler, siklofosfamid, azatioprin, MMF ve rituksimab tercih edilen ilaçlardır. Asemptomatik hastaların yönetimi belirsizliğini korurken, BDH-İAH progresif seyir gösterdiğinde tedaviye rehberlik edebilecek klinik çalışmaların bulunmaması ve bu konuda bir görüş birliği olmamasına rağmen agresif olarak tedavi edilmektedir. Bazı yayınlarda pulse intravenöz siklofosfamid ve kortikosteroid içeren bir rejimi önerilmektedir. Tedavinin devamında genellikle oral azatioprin ve kortikosteroidler tercih edilmektedir (126, 127).

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, BDH-İAH'nın tedavisinin ana dayanağı olmaya devam etmektedir, ancak kullanımlarını yönlendiren veriler mevcut değildir. Genellikle tedavide ilk tercihtir ve kortikosteroidlerden fayda sağlanamaması ya da yan etkileri nedeniyle diğer tedavi seçeneklerine geçilmektedir. SSc-İAH 'tanılı 71 hastayı retrospektif olarak inceleyen bir çalışmada, bir yıl boyunca sürekli kortikosteroid alan hastalarda FVC'de düzelme (ortalama 158 mL) görülürken, kortikosteroid almayan grupta FVC düşüşü (61 ml) izlenmiştir (128). Bununla birlikte, bu hastalardaki kullanımlarını destekleyen veriler yeterli değildir. Ayrıca, SSc renal krizinin ortaya çıkma riski ile ilgili endişeler göz önüne alındığında, prednizon dozu 20 mg/gün'ü aşmamalıdır (129). Diğer BDH-İAH formları için, kortikosteroidlerin dozu, verilme süresi ve maksimum dozu hekimin yaklaşımı ve hastanın kliniğine göre bireysel olarak belirlenmektedir.

Siklofosfamid

Siklofosfamid T hücrelerinde bozulmuş immünolojik belleğe neden olan çok sayıda etkiye sahip bir alkilleyici ajandır. Çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların şiddetli bulgularını tedavi etmek için yaygın şekilde kullanılır. Karaciğerde aktif hale dönüştürülen bir ön ilaçtır. Oral veya intravenöz olarak uygulanabilir. Aralıklı intravenöz tedavi genellikle dört haftada bir tekrarlanır,

günlük oral siklofosfamid kullanımına alternatiftir. Aralıklı siklofosfamid kullanmanın başlıca nedenlerinden biri, günlük oral tedavinin uzun vadeli komplikasyonlarıyla ilgili endişelerdir. İntravenöz siklofosfamid kullanımının oral kullanıma göre avantajı kümülatif dozun daha düşük olmasına bağlı olarak; kemik iliği toksisitesi, enfeksiyon ve gonadal yetmezliğin daha az görülmesidir. Ayrıca, aralıklı siklofosfamid tedavisinde mesane, her gün değil, her döngünün sadece bir veya iki günü boyunca akroleine maruz kalır. Akrolein siklofosfamidin mesaneye toksik metabolitidir, siklofosfamid uygulamasından 24 saat sonra idrarda bulunabilir. Normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda, pulse siklofosfamidin önerilen başlangıç dozu tipik olarak 500-750 mg/m² aralığındadır. Oral siklofosfamid için ise tercih edilen başlangıç dozu genellikle 2 mg/kg'dır (130).

White ve ark. (131) tarafından retrospektif olarak oral siklofosfamidin, akciğer fonksiyonunu ve yaşam beklentisini SSc-İAH hastalarında etkilediği gösterilmiştir. Tanısı BAL veya akciğer biyopsisi ile gösterilmiş olan 39 hasta Siklofosfamid alırken (35 hasta oral, 4 hasta IV tedavi), kontrol grubunda 30 hasta siklofosfamid almamıştır. 13-16 aylık izlemde siklofosfamid alan hastalarda, kontrol grubuna göre FVC stabil kalma ve düzelme eğiliminde saptanmıştır. Siklofosfamid alanlarda FVC'de %4.3 lük artış görülürken, almayanlarda FVC %7.1 gerilemiştir. Yaşam beklentisi de siklofosfamid alanlarda %89 iken almayanlarda %71'dir.

Bugüne kadar BDH –İAH hakkında en kapsamlı ve güvenilir çalışmalar SSc hastaları ile yapılmıştır (13-15, 132). Randomize kontrollü çalışmanın yapıldığı tek hastalık grubu SSc-İAH'dır. SSc-İAH tedavisi hakkında yapılan mevcut klinik çalışmalarda Siklofosfamid en azından tedavinin ilk fazında kullanılmıştır.

SSc-İAH hastalarında literatürde 2 prospektif placebo kontrollü çalışma mevcuttur. (13-15, 132) 'Skleroderma Akciğer Çalışması (SLS-I) (13) çok merkezli, randomize, çift kör, placebo kontrollü bir çalışmadır. Amerikada'ki 13 merkezden 158 hasta dahil edilmiştir. Tashkin ve ark tarafından yapılan bu çalışmada YRBT veya BAL ile SSc-İAH tanısı konan semptomatik hastalara 1 yıl süreyle oral siklofosfamid tedavisi verilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım

noktası olan FVC de ılımlı bir artışın (%2.53, $p<0.03$) yanı sıra ikincil sonlanım noktalarında da (total akciğer kapasitesi, modifiye Rodnan deri skoru, değişken dispne indeksi) placeboya grubuna göre düzelme görülmüştür. Özellikle YRBT’de ciddi düzeyde akciğer fibrozisi olan hastalarda tedavinin daha etkin olduğu görülmüştür. Genel olarak, ciddi yan etkiler açısından placeboya göre önemli bir farklılık yokken siklofosfamid kolundaki hastalar daha fazla lökopeni ve hematüri atağı geçirmiştir. Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı siklofosfamid grubunda 79 hastadan 54’ünün, placebo grubunda ise 72 hastadan 55’inin çalışmayı tamamlamış olmasıdır.

Uzun dönem immunsupresyon ihtiyacını göstermek için SLS hastaları tedavinin kesilmesinin ardından 1 yıl daha izlenmiştir (14). Siklofosfamid tedavisinin 12 aya tamamlanmasının ardından tedaviyle sağlanmış olan FVC artışının 18. aya kadar devam ettiği ancak 24. ayda tamamen kaybolduğu gözlenmiştir. Hastalığı stabil tutabilmek için uzun süreli immunsupresyonun devamının gerektiğini göstermektedir. Uzun dönemde kümülatif etki ile siklofosfamid kullanımının mesane kanseri ve hematolojik malignite riski yüksektir. Toksisitesi daha az olan ilaçların kullanılması gerekmektedir.

‘Sklerodermada Fibrozan Alveolit Çalışması’(FAST), bir diğer randomize placebo kontrollü, çok merkezli çalışmadır (132). İngiltere’de 5 merkezde yürütülmüş olan çalışmaya 45 hasta dahil edilmiştir. 6 ay süre ile ayda bir IV siklofosfamid veya placebo verilmiş ardından da oral azatioprin (2.5 mg/kg/gün) veya placebo ile devam edilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar tedavinin 12. ayı sonunda siklofosfamid grubunda placeboya göre FVC’de daha belirgin bir düzelme olduğunu belirtmektedir ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. ($P=0.08$). Tedavinin yan etkileri sık değildir, sadece 2 hastada tedavinin yan etkiler nedeniyle kesilmesi gerekmiştir.

Mikofenolat Mofetil

MMF, pürin sentezinde önemli bir faktör olan inozin monofosfat dehidrogenaz'ın inhibisyonu ile T hücre ve B hücre çoğalmasını azaltır. 1990'lı yılların başlarından beri akut allograft reddi önlemede kullanılmaktadır. BDH-İAH tedavisinde siklofosfamid karşı daha güvenli, daha az toksik bir alternatif olarak kabul edilmektedir. Hedeflenen MMF dozu genellikle bölünmüş dozlarda günlük 1.5 ila 3 gr arasındadır. Günde iki doza bölündüğünde çoğu hasta ilacı iyi tolere etmektedir. Böbrek yetmezliğinde renal doz ayarlaması gerekmektedir (133).

Literatürde çok sayıda retrospektif ve prospektif çalışma MMF'nin BDH-İAH tanımlı hastalarda hastalığı stabilize etme veya bazı durumlarda akciğer fonksiyonunu iyileştirmede etkili olabileceğini düşündürmektedir. RA-İAH hastalarında MMF ile fayda sağlanabildiği gösterilmiştir (134, 135).

2013'de, SSc (n = 44), PM/DM (n = 32) ve RA (n = 19) dahil olmak üzere BDH-İAH'li 125 hastadan oluşan bir vaka serisinde MMF ile FVC'de sürekli iyileşme bildirilmiş ve steroid gereksinimini azaltmıştır (136). Bununla birlikte, SSc-İAH olan ve siklofosfamid veya MMF alan 20 hastalık vaka kontrol çalışmasında, iki yıllık takip sonrasında MMF grubunda SFT parametrelerinde fark olmadığı, radyografik bulguları ise kötüleştirdiği gösterilmiştir (137).

Kısa süre önce tamamlanmış olan Skleroderma Akciğer Çalışması-II (15), MMF'in etkinliğini ve güvenilirliğini gösterebilmek için tasarlanmıştır. Bu çalışmada MMF grubunda 2 yıl boyunca günde 2 kez 1.5 mg'a kadar MMF tedavisi verilirken, kontrol grubunda 1 yıl boyunca 2 mg/kg/gün'e kadar oral siklofosfamid ve sonrasında 1 yıl boyunca placebo verilmiştir. 24 ay sonra yapılan değerlendirmede iki grup arasında birincil sonlanım noktası olan FVC değişikliğinde anlamlı fark görülmemiştir. Siklofosfamid grubunda 11 ölüm, MMF grubunda 5 ölüm görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları MMF tedavisinin en az siklofosfamid kadar iyi olduğu ve siklofosfamiden daha az yan etkileri nedeniyle tercih edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

MMF'in genel olarak iyi tolere edildiği bilinmesine rağmen, böbrek nakilli hastaların vaka serilerinde hipogamaglobülinemiye yol açabileceği ve hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlara yatkınlık yaratabileceğini görülmüştür (138). Bununla birlikte bu etki MMF'e özgü olmayabilir. MMF veya siklofosfamid ile tedavi edilen İAH olmayan SLE hastalarıyla yapılan bir kohort çalışmasında her iki tedavide de benzer oranlarda hipogamaglobulinemi mevcutken, MMF ile tedavi edilen hastalarda IgA düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktür. (139) Sonrasında İAH'ın gelişimiyle ilgili herhangi bir veri sunulmamıştır.

Azatioprin

Azatioprin, T hücre ve B hücre proliferasyonunu inhibe eden pürin analogudur. Çeşitli BDH-İAH tiplerinin yönetimi için yaygın olarak kortikosteroidler ile birlikte kullanılır. Yan etkileri açısından siklofosfamide göre daha güvenilirdir. Bununla birlikte, özellikle BDH-İAH'da monoterapi olarak kullanımını destekleyecek çok az veri bulunmaktadır. FAST çalışmasında aylık IV siklofosfamid sonrasında idame tedavisi olarak azatioprin verilmiştir, azatioprinin tek başına etkisini ortaya koyabilmek bu çalışma ile mümkün değildir (132).

Diffüz kutanöz SSc'li hastalarda azatioprin ile siklofosfamid'i karşılaştıran kör olmayan bir araştırmada, azatioprin, akciğer fonksiyonundaki bozulmayı durdurmadığı gözlenmiştir (140). Araştırmanın ilk 6 ayında, hastalara ayrıca günde 15 mg dozda başlanan ve azaltılarak 6. ayın sonunda kesilen prednizolon verilmiştir. Tedavi sonrasında; modifiye Rodnan deri skorunda (MRSS) ve Raynaud fenomeni görülme sıklığında azatioprin grubunda anlamlı düzelme görülmüştür. Siklofosfamid grubunda FVC ve DLCO tedavi sonrasında değişmezken azatioprin grubunda istatistiksel olarak önemli derecede kötüleşmiştir.

Biyolojik ajanlar

Bir kimerik immünoglobulin G1 monoklonal antikor olan rituksimab, CD20-pozitif B hücrelerini ortadan kaldırır, kompleman aracılı sitotoksiteyi indükler ve apoptozu uyarır ancak otoantikor titreleri üzerine az ve/veya nonspesifik etkileri vardır. Başlangıçta belirli lösemiler ve lenfomalar için bir tedavi olarak geliştirilen immün hastalık patogeneğinde etki mekanizması ve potansiyel etkisi, BDH-İAH gibi endikasyonlarda kullanımını yaygınlaştırmıştır (83, 141). Periferik dolaşımdan altı ila dokuz ay boyunca B hücrelerinin hızla ve sürekli tükenmesine yol açar. Genellikle her altı ayda bir 1. ve 15. Günlerde 1000 mg dozunda intravenöz olarak uygulanır.

24 BDH-İAH hastasının Rituksimabla tedavi edildiği bir çalışmanın sonunda FVC de %3.3, DLCO da %4.3 artış izlenmiştir. 11 hastada radyolojik bulgulara iyileşme veya stabil kalma görülürken, 9 hastanın radyolojik bulgularının kötüleştiği izlenmiştir. Bu çalışmada en iyi yanıt Antisentetaz sendrom tanılı hastalarda izlenmiş olup >%10 FVC artışı görülmüştür (142)

Öncesinde farklı tedaviler almış hastalarla yapılan bir çalışmada rituksimab alan hasta grubunda (n = 8), kontrol grubuna (n = 6) kıyasla FVC ve DLCO'da anlamlı artış ile ve YRBT bulgularında stabilizasyon saptanmıştır (143). Yakın geçmişte EUSTAR grubu Rituksimab tedavisini SSC-İAH hastalarında eşleştirilmiş vaka kontrollü bir çalışmada değerlendirmiştir (144). 9'unda SSC- İAH tanısı olan toplam 63 hastaya Rituksimab tedavisi verilmiştir. Bu 9 hastada ortalama 6 aylık takipte FVC stabil kalmış ve DLCO artmıştır. Buna karşılık eşleştirilmiş kontrol SSC-İAH hastalarında FVC'de düşüş görülmüş, rituksimab ile tedavi edilenler ve eşleştirilmiş kontroller arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. DLCO'da rituksimab ile tedavi edilen ve eşleştirilmiş kontrol hastaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada aynı zamanda rituksimab ile tedavi edilen hastalar için cilt kalınlığında (MRSS) istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğunu gözlemlemiştir Yan etkinin profili kabul edilebilir görülmüş ve herhangi bir ciddi advers olay bildirilmemiştir.

Rituksimab Primer SjS için de umut vadeden bir tedavi olarak görülmektedir. Secor ve ark.(145) 2 hastada refrakter pulmoner hastalığın olduğu, sistemik bulguları olan, çoğu daha önce immunsupresif tedavi almış hasta ile Rituximab tedavisinin sonuçlarını göstermiştir. 1 hastada var olan plevral efüzyon ve pulmoner infiltrasyon Rituximaba tam yanıt vermiş, diğer hastada LİP nedeniyle olan dispne ve öksürük şikayetleri kaybolmuştur. İlk hasta 17 aylık , ikinci hasta 12 aylık takipte yanıtını korumuştur Cesaret verici yanıtlar refrakter polisinovit, periferik nöropati ve renal tutulum tedavisinde de görülmüştür. Hastaların çoğu ciddi yan etkiler olmadan ilacı iyi tolere etmiştir (145).

Bununla birlikte BDH'da biyolojik tedavilerin incelendiği bir meta-analizde 7 hastada rituksimabla ilişkili olarak non-enfeksiyöz parankimal akciğer hastalığı saptanmıştır (146). Birincil sonuç olarak FVC'de değişikliğe neden olan progresif BDH-İAH (SSc-İAH, MDBH-İAH dahil) rituksimab ile siklofosfamidin randomize klinik bir çalışması sürmekte ve 2017'de tamamlanması beklenmektedir (147) (RECITAL çalışması, NCT01862926)

İmatinib, bcr- abl spesifik tirozin kinaz inhibitörü kematerapötik ajan olarak geliştirmiş ancak özellikle SSc-İAH olmak üzere BDH-İAH tedavisinde de kullanılmıştır. Bununla birlikte, rituksimab'ın aksine, sonuçlar karışıktır ve tolere edilebilirlikle ilgili sorunlar BDH-İAH'deki kullanımını sınırlandırabilir. Bir çalışmada SSc-İAH olan 24 hastada imatinibin bir yıl kullanılmasının ortalama FVC'de % 6'nın üzerinde iyileşme sağladığı bildirilmiştir (148) Bununla birlikte, SSc-İAH olan 20 hastada yapılmış bir başka çalışmada imatinibin daha az tolere edildiği ve hastaların yalnızca % 60'ının çalışmayı tamamladığı bulundu (149). BDH-İAH tedavisinde imatinibin rolü belirsizdir ve daha fazla çalışma gerektirir. Tocilizumab, eculizumab ve alemtuzumab gibi diğer biyolojik ajanlarla ilgili deneyim şu anda sınırlıdır.

Tümör nekroz faktörü'nü hedef alan infliksimab ve etanercept özellikle romatoid artritli hastalarda İAH gelişme riski ile ilişkili olabilir (150, 151). Bu ajanlarla ilgili veriler de yetersizdir, dikkati kullanılmalıdır.

Klinik pratikte kullanılmakta olan bu ilaçlara ek olarak; Tocilizumab (IL-6 reseptör blokeri), Abatecept (T hücresi ko-situmilatör blokeri), Belimumab (B hücresi aktive edici faktöre karşı monoklonal antikor) ve immünosüpresif özellikli diğer birçok ilaç BDH-İAH tedavisi için halen araştırılmaktadır.

Antifibrotik tedavi

Pirfenidon ve nintedanib 2014'te İPF'de kullanılmak üzere FDA'in onayladığı 2 yeni antifibrotik ilaçtır. Bu ilaçların SSc-İAH hastalarında ön güvenlik ve etkinlik çalışmaları sürdürülmektedir. LOTUSS çalışmasında (152), 63 SSc hastasında pirfenidon tedavisinin etkinliği ve yan etkileri incelenmiştir. 2 haftalık ve 4 haftalık titrasyon gruplarında hastalara verilen hedef pirfenidone dozu 2403 mg/gündür. Toplam 16 hafta tedavi verilmiş, tedavi sırasında MMF ve siklofosfamid kullanımına da devam edilmiştir. Yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma oranı %9.5 olarak görülmüştür ve beklenmeyen yan etki görülmemiştir. En sık görülen yan etkiler İPF'deki kullanımında da görüldüğü gibi baş ağrısı, bulantı ve yorgunluktur. Hastaların %63.5'u MMF'de kullanılmaktadır, pirfenidonun tolere edilmesini etkilemediği görülmüştür. 16 haftanın sonunda FVC'de ortalama %-0.6 değişim görülmüştür

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, 'Ototolog Kök Hücre Transplantasyonu Uluslararası Skleroderma Araştırması' kapsamında SSc'li hastalarda incelenmiştir (153). Diffüz SSc'li 156 hastada otolog kök hücre transplantasyonu ile 12 ay boyunca intravenöz pulse steroid tedavisinin güvenilirliği ve etkinliği araştırılmıştır. Bu hastaların çoğunda İAH (> %85) bulunmaktadır. Transplantasyon grubunda, uzun süreli sağkalım, modifiye Rodnan cilt skoru ve FVC'de düzelme görülmesine rağmen, ilk yılda 8 hastada ölüm görülmesi dikkat çekmiştir. Bu gruptaki hastaların %22'sinde 12-24 ayda hastalığın nüksetmesi görülmekte ve bu da immünosüpresif tedaviyi gerektirmektedir. Bu

transplantasyonun hastaların büyük bir kısmı için iyileştirici olmadığı ve uzun süreli sağkalımı iyileştirmesine rağmen kısa süreli sağkalımı olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Akciğer transplantasyonu

Akciğer nakli ilerlemiş İPF’de tercih edilen tedavi seçeneğidir. BDH- İAH için veriler yetersiz olmakla birlikte hastalığın ilerlemiş olduğu hastalarda başka bir etkin tedavi seçeneği de yoktur. Transplant sonrası sonuçları üzerine mevcut koşulların etkisiyle ilgili endişeler nedeniyle, BDH-İAH birçok merkezde akciğer transplantasyonuna nispeten kontrendike olarak görülmektedir (19). 1995 ve 2010 yılları arasında dünya çapında tüm akciğer nakillerinin% 2'sinden azı BDH-İAH hastalarında gerçekleştirilmiştir (154). Ancak, son yıllardaki araştırmalar, BDH-İAH’lı hastalardaki nakil sonrasındaki sonuçların BDH-İAH’sız hastalardan anlamlı olarak farklı olmadığını düşündürmektedir(155,156). Bu nedenle, BDH-İAH’lı hastalar, akciğer transplantasyonunun değerlendirilmesinde ve yönetiminde tecrübeli merkezlere yönlendirilmelidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır. Hastaların dosyalarının incelenebilmesi için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği'nden ayrıca izin alınmıştır.

3.1 Hastalar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı tarafından takip edilmekte olan çeşitli bağ dokusu hastalıklarına bağlı İAH tansı bilinen hastalar çalışmaya alındı. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği'nden alınan izinle hastaların Mia-Med sisteminde bulunan verileri ve Romatoloji polikliniğine ait hasta kayıt dosyalarına ulaşıldı. Rituksimab tedavisini alan hastaların saptanması için 01 Ocak- 31 Aralık 2016 tarihleri arasında Romatoloji servisinde yatarak tedavi almış olan hastalar tarandı. 69 hastanın bu tarihler arasında Rituksimab tedavisi almak üzere Romatoloji servisine en az bir kez yatışının yapıldığı tespit edildi. Bu hastaların tanıları ve ilaç raporları kontrol edilerek 14 hastanın BDH-İAH nedeniyle Rituximab tedavisi almış olduğu görüldü. Rituksimab tedavisi alan hastalar romatoloji servisinde yatırılarak 1. ve 15. günlerde 1x 1000 mg IV olacak şekilde 6 ayda bir tedavi almıştır. MMF ve diğer tedavileri alan hastaların saptanması için Romatoloji polikliniğe ait SjS, RA, SSc ve Mikst Bağ dokusu hastalığı tanıları hastaların dosyalar tarandı. MMF'in hastalara oral yolda 1-3 gr/gün dozunda tedavi verildiği görüldü. Hastaların daha önce yapılmış olan YRBT'de İAH bulgularının varlığı ve SFT sonuçlarına göre İAH tanısı olanlar not edildi. Veriler Mia-Med sistemi üzerinden de kontrol edilerek kaydedildi. 17 hastanın BDH-İAH tanısıyla MMF tedavisi almış olduğu görüldü. MMF alan hasta grubundan 2 hasta, Rituksimab alan hasta grubundan 3 hasta verilerinin yetersiz olması nedeniyle çalışma dışı

bırakıldı. MMF tedavisi alan 15 hasta ve Rituksimab tedavisi alan 11 hasta ile çalışma yürütüldü.

BDH-İAH tanısı olan MMF ve Rituksimab tedavisi alan tüm hastaların yaş, cinsiyet, BDH tanısının süresi, (İAH tanısı BDH tanısının ardından konulduysa) İAH tanısına kadar geçen süre, önceki tedavileri, Rituksimab veya MMF tedavisinin verildiği süre, sigara maruziyeti, otoankikör testlerinin sonuçları ve Bazal Dispne İndeksi sonuçları kaydedildi. Hastaların Mia-Med sisteminde kayıtlı, almış olduğu tedavinin öncesi ve en az 3 aylık tedavi sonrasındaki SFT sonuçlarından beklenen FVC, FEV1 ve DLCO sonuçları kaydedildi. Hastaların tedavi öncesindeki ve en az 3 aylık tedavi sonrasındaki karşılaştırmalı YRBT sonuçları da görüntülemeye progresyon, regresyon ve anlamlı fark olmaması şeklinde gruplandırılarak kaydedildi.

3.2 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler Windows SPSS 18 paket programı ile yapıldı. Hastaların genel özelliklerini belirlemek için tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması Ki-Kare testi ile yapıldı. Normal dağılışa uyan parametrelerinin ortalamaları arasındaki fark Student-T testi ile değerlendirip sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Normal dağılışa uymayan parametrelerin karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile yapıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

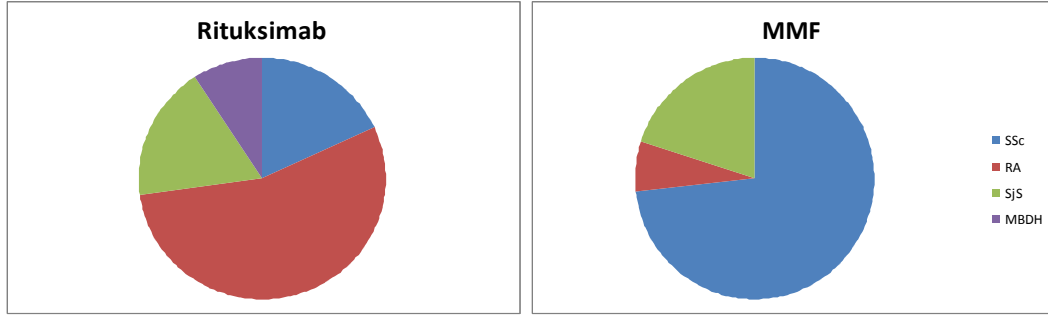
Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bölümü tarafından takip edilen BDH-İAH tanılı 01 Ocak 2016 – 31 Aralık 2016 tarihleri arasında Rituksimab veya MMF tedavisi almış olan hastalar dahil edilmiştir. Rituksimab tedavisi alan 14 hastadan 3'ü , MMF tedavisi alan 17 hastadan 2'si verilerinin yetersiz olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak BDH-İAH tanısı ve yeterli verisi bulunan 26 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelendi ve analizler yapıldı.

BDH-İAH tanılı hastaların genel özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir. İncelemenin yapıldığı dönemde ortalama yaş ($\pm$ SD) MMF alan hastalarda 52.2 ± 10.8 , Rituksimab alan hastalarda 58.6 ± 8.18 olarak saptandı. MMF tedavisi alan 15 hastanın 12'nin, Rituksimab tedavisi alan 11 hastadan 7 sinin kadın olduğu görülmüştür. MMF ve Rituksimab grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu.

MMF tedavisi alan hastaların BDH tanısı aldıktan sonra geçen süre ortalama ($\pm$ SD) 117.6 ± 83.0 ay, Rituksimab tedavisi alan hastaların BDH tanısı aldıktan sonra geçen süre ise ortalama (ay $\pm$ SD) 104.2 ± 87.0 aydır. BDH tanısının sonrasında İAH tanısına kadar geçen süre MMF grubunda 39.6 ± 58.0 ay, Rituksimab grubunda 47.6 ± 77.8 aydır. MMF grubunda 6 hastada, Rituksimab grubunda ise 4 hastada İAH tanısı BDH tanısının konulmasıyla eş zamanlıdır.

Çalışmaya dahil edilen bağ dokusu hastalıkları SSc, RA, SjS ve MDBH'dır. 13 hasta SSc, 7 hasta RA, 5 hasta SjS ve 1 hasta MDBH tanılıdır. MMF ve Rituksimab grupları arasında altta yatan BDH tanısı açısından anlamlı fark bulunmazken Rituksimab grubunda RA (6 hasta), MMF grubunda SSc (11 hasta) tanıları daha siktir.

Şekil 4.1 : Hastaların tanılarına göre dağılımı



MMF grubundaki hastalara MMF tedavisinin verildiği ortalama süre (ay $\pm$ SD) 28.5 $\pm$ 31.7 ay, Rituksimab grubundaki hastalara Rituksimab tedavisinin verildiği ortalama süre (ay $\pm$ SD) 17.9 $\pm$ 11.2 aydır. Çalışmaya en az 3 ay süre MMF veya Rituksimab tedavisi almış hastalar dahil edilirken MMF grubunda en uzun tedavi süresi 108 ay , Rituksimab grubunda en uzun tedavi süresi 36 aydır.

Tablo 4.1: Çalışmaya Alınan Hastaların Genel Özellikleri

	MMF	Rituksimab
Yaş (ortalama $\pm$ SD) (yıl)	52.2 $\pm$ 10.8	58.6 $\pm$ 8.18
Cinsiyet (K/E) (%)	12/3	7/4
Hastalık süresi (ortalama $\pm$ SD) (ay)	117.6 $\pm$ 83.0	104.2 $\pm$ 87.0
İAH tanısı öncesi süre (ortalama $\pm$ SD) (ay)	39.6 $\pm$ 58.0	47.6 $\pm$ 77.8
Tedavi süresi (ortalama $\pm$ SD) (ay)	28.5 $\pm$ 31.7	17.9 $\pm$ 11.2
Sigara maruziyeti (n) (%)	4 (%27)	4 (%37)
Semptom yaşı (ortalama $\pm$ SD) (yıl)	47.3 $\pm$ 11.1	50.7 $\pm$ 12.1
Dispne skoru (BDI)	5.7	7.7

MMF grubunda 15 hastadan 4'ünün sigara maruziyeti varken, Rituksimab grubunda 10 hastadan 4 ünün sigara maruziyeti vardır. MMF grubunda sigara öyküsü olan 4 hastanın 3'ünün Rituksimab grubunda 4 hastanın tamamının erkek olduğu görülmüştür. Sigara maruziyeti açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktur.

Hastaların İAH'na ilişkin semptomları incelendiğinde MMF grubundaki 11 hastanın ilk semptom nefes darlığı, 4 hastanın öksürüktür. Rituksimab grubunda ilk semptom 6 hastada nefes darlığı, 5 hastada öksürüktür. Semptomların ortaya çıkma yaşı ($\pm$ SD) MMF grubunda 47.3 ± 11.1 , Rituksimab grubunda ($\pm$ SD) 50.7 ± 12.1 dir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tüm hastalara poliklinik kontrollerinde 1984'te Mahler tarafından geliştirilmiş olan Bazal dispne indeksi uygulanmış ve BDI skoru hesaplanmıştır. MMF alan hasta grubunda ortalama skor 5.7 , rituksimab alanlarda 7.7 dir. (BDI) Buna göre MMF alan hasta grubunda dispnenin hastaların günlük aktiviteler, iş, efor kapasitesi açısından daha fazla etkilediği söylenebilir. BDI skorunda iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar sonuçlarından otoantikörlerinden RF ve ANA sonuçları da kaydedilmiştir. Toplam 26 hastanın 11'inde RF sonucu görülmüş olup, 1'i MMF grubundan, 2 si de Rituksimab grubundan 3 hastada pozitif saptanmıştır. 13 hastada ANA istenmiş, 3 hasta Rituksimab grubunda, 9 hasta MMF grubunda ANA – pozitif olarak sonucu görülmüştür. ANA-pozitif hastaların Çoğunluğunu SSc hastaları oluşturmaktadır. ANA ve RF sonuçları tüm hastalarda görülmediğinden analiz edebilmek için sonuçlar yetersizdir.

Çalışmada hastaların daha önce almış oldukları ilaç tedavileri de incelenmiştir. MMF tedavisi alan hasta grubunda MMF öncesinde 3 hasta Metotreksat (MTX), 8 hasta Siklofosfamid, 11 hasta Azatioprin ve 1 hasta TNF- antagonisti tedavileri almıştır. Rituksimab tedavisi alan hasta grubunda Rituksimab öncesinde 1 hasta MMF, 8 hasta MTX , 2 hasta Siklofosfamid, 5 hasta TNF- antagonisti, 2 hasta Leflunomid, 6 hasta Salazoprin tedavisi almıştır.

Tablo 4.2 : Hastaların daha önce almış oldukları tedaviler

Daha önce alınan tedavi	MMF grubu (n)	Rituksimab grubu (n)
MMF	-	1
Metotreksat	3	8
Siklofosfamid	8	2
Azatioprin	11	-
Salazoprin	-	6
Leflunomid	-	2
TNF-antagonisti	1	5

Çalışmamızda Rituksimab ve MMF tedavilerini alan hastalarda tedavi ile Solunum fonksiyon testlerinde beklenen FVC , FEV1, DLCO değişimi ve YRBT görüntülerindeki değişiklikleri göstermek hedef olarak belirlendi. Çalışmaya dahil olan 26 hastanın tedavi öncesi ortalama beklenen FVC (% $\pm$ SD) 62.1 $\pm$ 19.4 beklenen FEV1(% $\pm$ SD) 66.3 $\pm$ 17.5 , DLCO (% $\pm$ SD) 49.6 $\pm$ 21.8 olarak hesaplanmıştır. Hastaların kontrol SFT sonuçlarına göre tedavi sonrası ortalama FVC (% $\pm$ SD) 65.6 $\pm$ 17.5 beklenen FEV1(% $\pm$ SD) 69.2 $\pm$ 20.0 , DLCO (% $\pm$ SD) 52.1 $\pm$ 20.4 tür. Her 3 parametrede de tedavisi sonrası artış olması rağmen farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (FVC (p=0.118), FEV1 (p=0.229) ve DLCO (p=0.217)) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Çalışmaya katılan tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası SFT sonuçları

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Beklenen FVC (% $\pm$ SD)	62.1 $\pm$ 19.4	65.6 $\pm$ 17.5	0.118
Beklenen FEV1 (% $\pm$ SD)	66.3 $\pm$ 17.5	69.2 $\pm$ 20.0	0.229
DLCO (% $\pm$ SD)	49.6 $\pm$ 21.8	52.1 $\pm$ 20.4	0.217

MMF grubundaki hastalarda ortalama beklenen FVC (% $\pm$ SD) 57.8 $\pm$ 19.6 beklenen FEV1(% $\pm$ SD) 60.5 $\pm$ 25 , DLCO (% $\pm$ SD) 41.4 $\pm$ 17.1 olarak hesaplanmıştır. Hastaların en az 3 aylık MMF tedavisi sonrası kontrol SFT sonuçlarına göre; tedavi sonrası ortalama beklenen FVC (% $\pm$ SD) 63.1 $\pm$ 18.1 beklenen FEV1(% $\pm$ SD) 67.7 $\pm$ 23.2 , DLCO (% $\pm$ SD) 45.8 $\pm$ 15.6 dır. Tedavi öncesi ve sonrasındaki beklenen FVC değişimi (p=0.029), FEV1 değişimi (p=0.019) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. MMF tedavisi ile DLCO’da artış izlenmektedir ancak tedavi öncesi-sonrası fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. (p=0.076)

Tablo 4.4: MMF tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası SFT sonuçları

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Beklenen FVC (% $\pm$ SD)	57.8 $\pm$ 19.6	63.1 $\pm$ 18.1	0.029
Beklenen FEV1 (% $\pm$ SD)	60.5 $\pm$ 25	67.7 $\pm$ 23.2	0.019
DLCO (% $\pm$ SD)	41.4 $\pm$ 17.1	45.8 $\pm$ 15.6	0.076

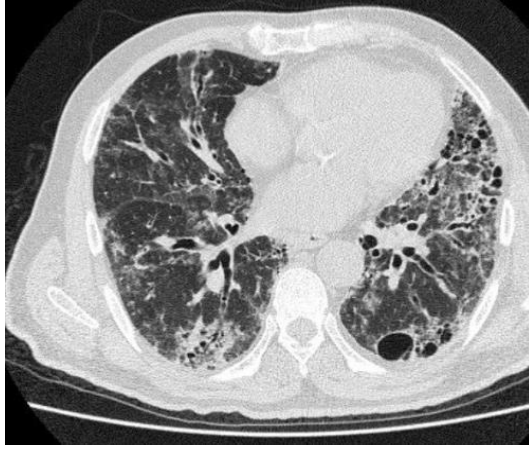
Rituksimab grubundaki hastalarda ortalama beklenen FVC (% $\pm$ SD) 69.3 $\pm$ 17.8 beklenen FEV1(% $\pm$ SD) 75.2 $\pm$ 19, DLCO (% $\pm$ SD) 62.3 $\pm$ 23.1 olarak hesaplanmıştır. Hastaların Rituksimab tedavisi sonrası ortalama beklenen FVC (% $\pm$ SD) 69.7 $\pm$ 16.6 beklenen FEV1(% $\pm$ SD) 71.7 $\pm$ 14.7 , DLCO (% $\pm$ SD) 62.1 $\pm$ 23.1 dır. Tedavi öncesi ve sonrasındaki beklenen FVC (p=0.923) ve ile DLCO’da (p=0.954) artış izlenmiştir, değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildir. Beklenen FEV1’de ise düşüş (p=0.407) görülmüştür.

Tablo 4.5: Rituksimab tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası SFT sonuçları

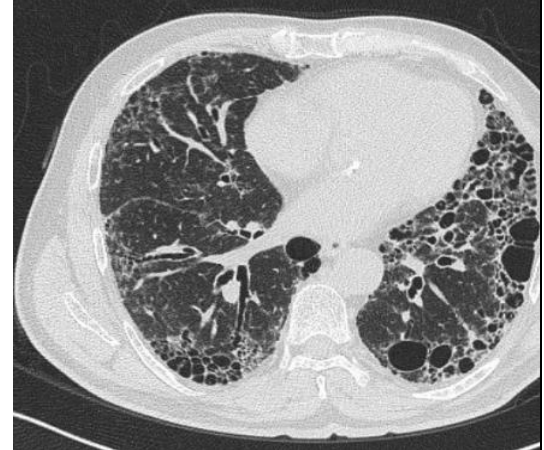
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Beklenen FVC (% $\pm$ SD)	69.3 $\pm$ 17.8	69.7 $\pm$ 16.6	0.923
Beklenen FEV1 (% $\pm$ SD)	75.2 $\pm$ 19	71.7 $\pm$ 14.7	0.407
DLCO (% $\pm$ SD)	62.3 $\pm$ 23.1	52.1 $\pm$ 20.4	0.954

Çalışmada hastaların verilen tedavi öncesi ve en az 3 aylık tedavi sonrasındaki YRBT görüntülerinin karşılaştırmalı sonuçları da incelenmiştir. MMF tedavisi alan 1 hastanın YRBT bulgularında düzelme , 1 hastanın YRBT bulgularında kötüleşme görülürken 13 hastanın tedavi öncesi ve sonrası görüntülemeleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (Stabil hastalık). Rituksimab tedavisi alan hastalar arasında 1 hastanın YRBT bulgularında düzelme, 2 hastada progresyon izlenmiş ve 7 hastanın tedavi öncesi sonrası görüntülemelerinde anlamlı fark görülmemiştir. Rituksimab tedavisi alan 1 hastanın tedavi sonrası YRBT görüntülemesi yapılmamıştır.

A-

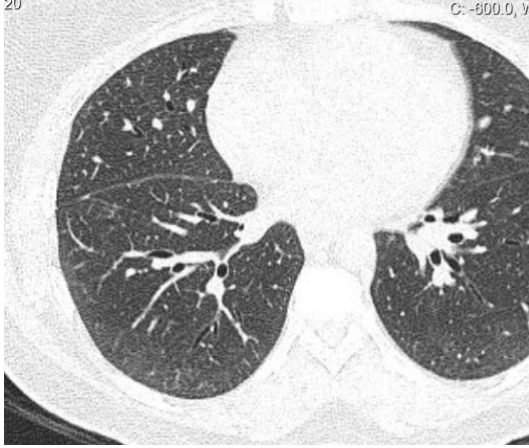


B-



Şekil 4.2: RA ilişkili İAH tanılı Rituksimab tedavisi almış olan hastanın UIP paterni ile uyumlu YRBT bulguları A- Tedavi öncesi YRBT’de izlenen interlobuler septa kalınlaşmaları- bazı alanlarda buzlu cam görünümü ve bal peteği görünüm B- Tedavi sonrası görüntülemelerde buzlu cam görünümünün azalma balpeteği görünümü ve kistik komponentlerde artış dikkati çekmektedir.

A-

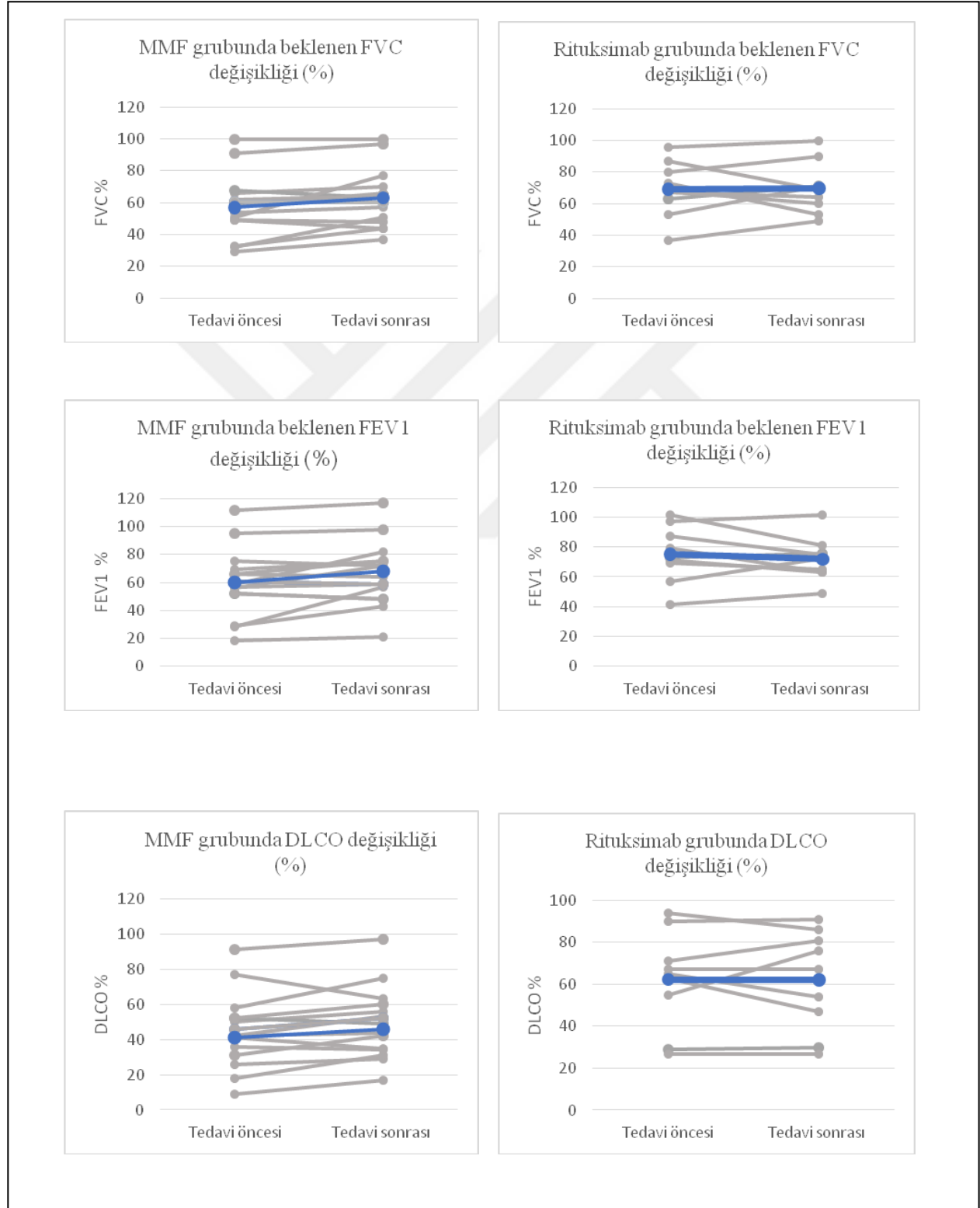


B-



Şekil 4.3: SSc ilişkili İAH tanılı MMF tedavisi almış olan hastanın NSİP paterni ile uyumlu YRBT bulguları A- Tedavi öncesi YRBT’de subpleural yerleşimli interlobüler septa kalınlaşmaları, retiküler görünüm B- Tedavi sonrası retiküler görünümde azalma ve minimal septa kalınlaşmaları

Şekil 4.4: Hastaların aldıkları tedaviye göre tedavi öncesi ve sonrası beklenen FVC, FEV1 ve DLCO değişiklikleri



5.TARTIŞMA ve SONUÇ

BDH- İAH tedavisinde seçeneklerin azlığı ve etkinliği konusundaki çalışmaların yetersizliği hastalığın klinik yönetimini zorlaştırmaktadır. Özellikle fibrotik evredeki hastaların tedavisi için anti-fibrotik ajanların yetersizliği tedavi başarısını azaltmaktadır. Fibrosiz gelişimine inflamasyonun zemin hazırladığı düşüncesi ile anti-inflamatuvar ajanlar kullanılmaktadır. Steroidler, siklofosfamid, azatioprin, MMF ve rituksimab en sık tercih edilen tedavi seçenekleridir. Bu tedaviler arasından yalnızca siklofosfamidin etkinliğini göstermeye yönelik randomize kontrollü çalışmalar literatürde bulunmaktadır (13-15, 132). Son yıllarda MMF'in etkinliği konusunda çok sayıda gözlemsel veri (134-135) ile bir tane randomize kontrolü çalışma (15) yayınlamıştır. Rituksimab ise beklentilerin yüksek olduğu bir ajandır ancak verilerin hemen tamamı SSc-İAH hastalarına aittir. Bu çalışmada MMF ve rituksimab ile tedavi sonuçlarının ortaya konması ve karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Genel özellikleri açısından anlamlı fark bulunmayan iki tedavi kolundaki hastaların tümünün ortalamasına bakıldığında tedavi sonrası SFT parametrelerinde iyileşme izlenirken, MMF tedavisi ile FVC ($p= 0.029$) ve FEV1'de ($p= 0.019$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış görülmüştür. MMF ile DLCO'da da artış izlenmekteyken, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır ($p= 0.076$). BDH -İAH takibinde DLCO en duyarlı parametredir, başlangıç FVC ve DLCO düşüklüğü ve takipte düşüş görülmesinin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (48). Bu çalışmanın sonuçları MMF tedavisi ile elde edilen iyileşmenin umut verici olduğunu göstermektedir.

Hastaların MMF tedavisi aldığı süre ortalama 28,5 aydır. Literatürde MMF veya diğer tedavi seçenekleri hakkında tedavinin ne kadar sürdürülmesi gerektiği hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. SSc hastalarında siklofosfamid tedavisinin etkinliğini göstermeye yönelik planlanan SLS-I çalışmasında, uzun dönem tedavi ihtiyacını değerlendirmek için hastalar tedavinin bitmesinin ardından 1 yıl daha izlenmiştir (14). Tedaviyle sağlanmış olan FVC artışının 18.

aya kadar devam ettiği ancak 24. ayda tamamen kaybolduğu gözlenmiştir. Hastalığı stabil tutabilmek için uzun süreli immunsupresyonun devamının gerektiğini göstermektedir. Uzun süreli tedavi ihtiyacı özellikle siklofosfamid için yan etkilerin görölme sıklığında artış riskini de beraberinde getirdiğinden kaygı vericidir. MMF yan etki profili açısından daha güvenilir bir seçenek olduğuundan uzun süre kullanımının da daha güven verici olacağı düşünölebilir.

Literatürde çok sayıda çalışma MMF'nin BDH-İAH'da hastalığı stabilize etme ve SFT bulgularını iyileştirmekte etkisi olabileceğini göstermektedir. SSc tedavisinde MMF'in etkinliği ve güvenirliliğini değerlendirmek üzere 21 çalışma derlenmiş ve toplam 617 hasta dahil edilmiştir (56). SSc'nin tüm bulgularının değerlendirildiği bu derlemede pulmoner fonksiyonlara ilişkini veriler bulunan 13 çalışmanın 7'sinde FVC 'de iyileştiği veya stabil kaldığı görölmüştür. Fischer ve ark. (136) tarafından 125 BDH- İAH tanılı hastada MMF tedavisinde akciğer fonksiyonlarındaki etkileri retrospektif incelendiğinde FVC, DLCO'da anlamlı artış görölmekteyken, UIP paterninin bulunduğu hastalarda ise MMF'in FVC ve DLCO'yu stabilize ettiği gösterilmiştir. SLS -II çalışmasında oral siklofosfamid ve MMF tedavileri alan hasta grupları arasında sonrasında 1 yıl boyunca placebo verilmiştir. 24 ay sonra yapılan değerlendirmede FVC değişikliğinde anlamlı fark görölmemiştir (15). Bu çalışmaların orta bulgusu, MMF'in yan etki profilinin siklofosfamide göre daha iyi oluşu ve hastaların tolere edebilme oranının yüksekliğidir.

Bu çalışmaya dahil edilen ve MMF veya rituksimab tedavisi alan hasta gruplarında BDH tiplerinin dağılımı eşit değildir. MMF tedavisi alan 15 hastadan 11'i SSc tanılı, rituksimab tedavisi alan 11 hastadan 6'sı RA tanılıdır. MMF tedavisi alan hasta grubunda SSc tanısının ağırlıklı olması, bu hastalarda görölen İAH alt tipinin de NSİP olduğunu göstermektedir (3, 17, 38, 47). Rituksimab tedavisi alan hasta grubunda ise RA tanısının ön planda olması histopatolojide de UIP paterninin daha sık olduğunu düşöndürmektedir (3, 4, 41). Farklı BDH'larında İAH'nın klinik seyri ve SFT değerlerine etkisi farklı olabilir. Örneğin, Sjs hastalardaki LIP paterninin SFT üzerinde belirgin bir etkisi olmayabilir fakat zaten solunum kapasitesi azalmış UIP paterni olan RA

hastasındaki fibrosizdeki minimal bir artış SFT değerlerinde belirgin bir düşmeye neden olabilir.

UİP'nin NSİP'e göre daha kötü prognozu olduğu bilinmektedir (8, 38). RA ilişkili UIP, BDH-İAH arasında en kötü prognozuna sahiptir (6, 47). Bu çalışmada Rituksimab tedavisi alan hastaların SFT parametlerinden FVC ($p=0.923$) ve DLCO'da ($p=0.954$) artış, FEV1'de ise düşüş ($p=0.407$) görülmüştür, ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. Rituksimab kolunda SFT de anlamlı düzelme elde edilememesinin en önemli nedeninin çoğunlukla RA tanılı ve UIP paternli hastaların bulunduğu bir grupta Rituximabın kullanılmış olması olabilir. UIP fibrotik hastalık dönemidir, rituksimab antifibrotik değil B hücre inhibisyonu yaparak etki eden bir ajandır. Fibrotik hastalarda hastalığın gidişatını değiştirmekte etkin olmadığı görülmektedir. Ancak, NSİP paterni olan ve inflamasyonun daha belirgin olduğu hastalarda etkin olabilir. BDH-İAH tedavisinde rituksimabın umut vadeci olduğunu gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır (142-144). Bu çalışmalara dayanarak BDH-İAH hastalarında Rituksimab tedavisinin kullanımı, kliniğimizde de benzer şekilde, giderek artmaktadır.

MMF grubundaki hastaların 8'i siklofosfamid, 11'i azatioprin tedavilerini, MMF öncesinde almıştır. Rituksimab grubunda ise daha önce 8 hastanın MTX tedavisi aldığı görülmektedir. MMF grubunda siklofosfamid ve azatioprinin çok tercih edilmiş olması bu ajanların SSc tedavisinde sıklıkla kullanılmasına bağlıdır. RA hastalarının daha çoğunlukta olduğu rituksimab grubunda 5 hastanın da anti- TNF tedavi aldığı bilinmektedir. Mevcut verilerle anti-TNF tedavilerin rolü ve etkinliği BDH- İAH'da net değildir (150-151). Bu incelemede hastaların MMF ve Rituximab tedavisi öncesi ve sonrası SFT parametrelerine bakıldığı için öncesinde kullanılan immunosupresif ilaçların sonuçları etkilemediğini düşünüyoruz. Ancak, MTX gibi etkisi tedavi kesildikten sonra haftalarca devam edebilen ajanların etkisini test etmek mümkün değildir.

Çalışmamızın başlıca kısıtlı yanları retrospektif olarak tasarlanmış olması ve hasta sayısının azlığıdır. BDH-İAH tedavisi hakkında daha önce de yapılmış olan çalışmalarda geniş hasta gruplarına ulaşmanın güç olduğu görülmektedir ancak bu

durum verilerin güvenilirliğini azaltmaktadır. Rituksimab ile MMF tedavi kolundaki hastaların genel özelliklerinde anlamlı fark bulunmamaktadır. Ancak bu gruplarda BDH tiplerinin farklı dağılım göstermesinin çalışmanın sonuçlarını etkilediğini düşünmekteyiz. Sonraki çalışmalarda özellikle SSc, RA gibi BDH gruplarının ayrılarak daha homojen hastaların alındığı çalışma planları ile tedaviyi yönlendiriciliği açısından daha güvenilir olacağı düşünülmektedir. Hastaların daha önce almış oldukları tedavilerin de bulgularımız üzerindeki etkilerini oraya koyabilmek mümkün değildir.

Çalışmamızın ve daha önceki çalışmaların sonuçlarına dayanarak özellikle MMF tedavisinin BDH-İAH prognozunda olumlu etkiler sağlayabileceği öngörülmektedir. Ancak BDH- İAH'da daha büyük hasta gruplarında, randomize kontrollü, tedaviye rehberlik edebilecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Bağ dokusu hastalıklarında İAH önemli bir mortalite ve morbidite kaynağıdır. İAH paternlerinden UIP'de beş yıllık sağkalım oranı %36.6 iken ve NSİP'li hastalarda %93.8 olarak gösterilmiştir. BDH-İAH'ta tedavinin yönetilmesine rehberlik edebilecek yeterli çalışma bulunmamaktadır. Randomize kontrollü çalışmanın yapıldığı tek hastalık grubu SSc ilişkili İAH'dır. En çok tercih edilen tedavi seçenekleri kortikosteroidler, immun supresif ajanlardan siklofosfamid, azatioprin ve MMF'tir. CD20 monoklonal antikoru rituksimabın da BDH-İAH da kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır.

Bu çalışmada BDH tanılı hastalara İAH tedavisi için verilmiş olan ilaçlar retrospektif olarak incelendi ve rituksimab (n=11) ile MMF (n=15) tedavisi almış hastaların verileri analiz edildi. Ortalama tedavi süreleri 28.5 ay ve 19.7 aydır. MMF tedavisi almış olan hastalarda ortalama FVC ve FEV1 de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış görülmüştür (p=0.029 ve p=0.019) DLCO'da artış izlenmiş, ancak anlamlı düzeyde bulunmamıştır. Rituksimab tedavisi ile FVC ve FEV1 de anlamlı düzeyde olmayan artışla birlikte FEV1'de düşüş görülmüştür. MMF tedavisi alan hastaların 13'ünde tedavi öncesi ve sonrası YRBT bulgularında anlamlı fark izlenmemiştir, 1 hastada progresyon, 1 hastada regresyon tespit edilmiştir. Rituksimab alan 7 hastanın YRBT bulgularında anlamlı fark yokken, 2 hastada progresyon, 1 hastada regresyon görülmüştür.

Rituksimab tedavisi ile anlamlı düzeyde iyileşme görülmemesinde, rituksimab alan hastaların çoğunun RA- UIP tanılı hastaların oluşmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Özellikle MMF tedavisi ile BDH- İAH prognozunda olumlu etki sağlanabileceği görülmüştür. MMF'in BDH-İAH tedavisindeki etkinliğinin, daha büyük hasta gruplarında prospektif randomize kontrollü çalışmalarla incelenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Bağ dokusu hastalığı, İnterstisyel akciğer hastalığı, mikofenolat mofetil, rituksimab

7. ABSTRACT

CTD associated ILD is a common complication, resulting in significant mortality and morbidity. The five-year survival rate of ILD patterns is 36.6% in UIP and 93.8% in NSIP. There are not sufficient studies to guide the management of BDH-ILD treatment. The only disease group in which randomized controlled study is performed is SSC-related ILD. The most preferred treatments are corticosteroids, immunosuppressive agents such as cyclophosphamide, azathioprine, and MMF. The use of the CD20 monoclonal antibody rituximab in BDH-ILD is becoming increasingly widespread.

In this study, the results of treatment of patients with CTD-ILD were evaluated retrospectively, outcomes of patients treated with MMF and rituximab were analyzed. The mean duration of treatment was 28.5 months and 19.7 months. There was a statistically significant improvement in mean FVC and FEV1 in patients who received MMF therapy ($p = 0.029$ and $p = 0.019$), although an increase was also observed in DLCO but not statistically significant. With rituximab treatment, there was a decrease in FEV1 with no significant increase in FVC and FEV1. In 13 of the MMF-treated patients, there was no significant difference in HRCT findings before and after treatment, 1 patient showed progression and 1 patient had regression. There was no significant difference in HRCT findings of 7 patients receiving rituximab, 2 patients showed progression and 1 patient had regression.

Majority of patients in the rituximab arm were diagnosed with RA-UIP and there is no significant improvement in this group. We emphasize that MMF therapy may have a positive impact on CTD-ILD prognosis. There is a need to examine the efficacy of MMF with more prospective randomised controlled trials in larger patient groups.

Key Words: Connective tissue disease, Interstitial lung disease, Mycophenolate mofetil, Rituximab

8. EKLER

Ek 1- BAZAL DURUM DİSPNE İNDEKSİ

Fonksiyonel bozukluk

____4. Derece	Bozukluk yok	Günlük aktiviteler ve iş sırasında nefes darlığı yok
____3. Derece	Hafif bozukluk	En azından bir aktivitede belirgin bozukluk var ancak aktiviteyi tamamen engellemiyor. İş veya günlük aktivitelerinde azalma açıkça nefes darlığına bağlanamıyor.
____2. Derece	Orta dereceli bozukluk	Nefes darlığı nedeniyle işini değiştirmiş ve/veya en az bir günlük aktiviteden vazgeçmiş.
____1. Derece	Ciddi bozukluk	Nefes darlığı nedeniyle çalışamaz durumda veya günlük aktivitelerin çoğu veya tümünden vazgeçmiş.
____0. Derece	Çok ciddi bozukluk	Çalışmıyor, günlük aktivitelerin çoğunu veya tümünü bırakmış.
____W	Miktarı belirsiz	Hasta nefes darlığından etkileniyor ama miktarı belirlenemiyor.
____X	Bilinmiyor	Etkilenme ile ilgili bilgi yetersiz
____Y	Etkilenme nefes darlığından farklı sebeplere bağlı	Örneğin , iskelet kas sistemine ait sorun veya göğüs ağrısına bağlı .

Yapılan işin şiddeti

____4. Derece	Olağandışı	Düz zeminde çok ağır yük taşımak, daha hafif yükleri yokuş yukarı taşımak veya koşmak gibi olağan dışı aktivitelerle nefes darlığı var. Olağan işlerde nefes darlığı yok.
____3. Derece	Büyük	Dik bir yokuşu çıkmak , 3 kattan fazla merdiven çıkmak veya orta ağırlıkta bir yükü düz zeminde taşımak gibi aktivitelerde nefes darlığı var.
____2. Derece	Orta	Hafif yokuş çıkmak , 3 kattan daha az merdiven çıkmak veya düz zeminde hafif bir yük taşımak gibi ortalama işlerle nefes darlığı var.
____1. Derece	Hafif	Düz zeminde yürümek , yıkanmak veya ayakta durmak gibi hafif işlerle nefes darlığı var.
____0. Derece	İş yok	İstirahatte , otururken ve yatarken nefes darlığı var.
____W	Miktarı belirsiz	Hastanın iş yapma gücü nefes darlığı yüzünden bozulmuş ama miktarı belirlenemiyor.
____X	Bilinmiyor	İşin büyüklüğü ile ilgili bilgi yetersiz
____Y	Etkilenme nefes darlığından farklı sebeplere bağlı	Örneğin , iskelet kas sistemine ait sorun veya göğüs ağrısına bağlı .

Eforun büyüklüğü

____4. Derece	Olağandışı	Hayal edilebilen en büyük eforla nefes darlığı var.
____3. Derece	Büyük	Submaksimal ama büyük oranda nefes darlığı var. Olağandışı efor gerektirmeyen ara vermeden yapılabilir.
____2. Derece	Orta	Orta dereceli eforla nefes darlığı var. İşler ara sıra durarak yapılır ve tamamlanması normal bir kişiden daha fazla zaman alır.
____1. Derece	Hafif	Küçük eforla nefes darlığı var. İşler hafif eforla yapılır veya daha zor işler sık aralıklarla yapılır ve tamamlanmaları normal bir kişiye oranla %50-100 daha uzun zaman gerektirir.
____0. Derece	Efor harcanmıyor	İstirahatte , otururken ve yatarken nefes darlığı var.
____W	Miktarı belirsiz	Hastanın egzersiz kapasitesi nefes darlığı nedeniyle azalmış ama miktarı belirlenemiyor.
____X	Bilinmiyor	E forun kısıtlanması ile ilgili bilgiler yetersiz
____Y	Etkilenme nefes darlığından farklı sebeplere bağlı	Örneğin , iskelet kas sistemine ait sorun veya göğüs ağrısına bağlı .

Hastanın Adı Soyadı :

Dosya no :

Tarih :

BDI toplam skoru :

9. KAYNAKLAR

1. Lauretis A, Veeraraghavan S, Renzoni E. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: How does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chronic Respiratory Disease* 2011; 8(1): 53–82.
2. Fischer A, Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders *Lancet* 2012; 380: 689–98.
3. American Thoracic Society/European Respiratory and Society. International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
4. Demoruelle MK, Mittoo S, Solomon JJ. Connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2016; 30: 39-52.
5. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940–944.
6. Kim E, Collard HR, King TE. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease The Relevance of Histopathologic and Radiographic Pattern. *Chest* 2009; 136(5): 1397-1405
7. Tansey D, Wells AU ,Colby TV,Ip S, Nikolakoupolou A, Bois RM, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004; 44: 585–596.
8. Gutsche M , Rosen GD, Swigris JJ. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease: A review. *Curr Respir Care Rep.*; 1: 224–232
9. Bradley B, Branley HM, Eggan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63: 1–58.
10. Behr J, Furst DE. Pulmonary function tests. *Rheumatology* 2008; 47: 65–67
11. Aaron SD, Dales RE, Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? *Chest* 1999;115(3): 869-873
12. Kırkıl G. İnterstisyel Akciğer Hastalığında Solunum Fonksiyon Testlerinin Tanı ve Hastalık Monitörizasyonundaki Yeri Nedir? *Güncel Göğ üs Hastalıkları Serisi* 2014; 2(3): 313-319.
13. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-2666.
14. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth M, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-Year Treatment with Cyclophosphamide on Outcomes at 2 Years in Scleroderma Lung

Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1026–1034.

15. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Furst DH, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016; 4(9): 708–719.

16. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brwn KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(6): 788–824.

17. Ytterberg AJ, Joshua V, Reynisdottir G, Tarasova NK, Rutishauser D, Ossipova E, et al. Shared immunological targets in the lungs and joints of patients with rheumatoid arthritis: identification and validation. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(9): 1772-1777.

18. Willis VC, Demoruelle MK, Derber LA, Charlier-Logan CJ, Parish M, Pedraza IF, et al. Sputum autoantibodies in patients with established rheumatoid arthritis and subjects at risk of future clinically apparent disease. *Arthritis Rheum* 2013; 65(10): 2545-2554.

19. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ* 2016; 352: 6819

20. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranet J, Codre TJ, du Bois RM, et al. An Official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015; 46(4): 976-987.

21. Kekejian A, Gershwinb ME, Chang C. Diagnosis and classification of idiopathic pulmonary fibrosis. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13: 508-512

22. Duyar SŞ, Erdogan Y. İdiyopatik interstisyel pnömonilerin yeni sınıflaması ve klinik özellikleri. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014; 2(3): 333-350

23. Wells AU. Managing diagnostic procedures in idiopathic pulmonary fibrosis *Eur Respir Rev* 2013; 22: 158–162

24. Song JW, Do KH, Kim MY, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest* 2009; 136: 23–30.

25. Mona T, Martinez AZ, Baqir M, Vasallo R, Limper AH, Jay HR. Predictors of diagnosis and survival in idiopathic pulmonary fibrosis and connective tissue disease-related usual interstitial pneumonia . *Respiratory Research* 2014;15 : 154.

26. Kim EA, Lee KS, Fokhoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OF, et al. Interstitial Lung Diseases Associated with Collagen Vascular Diseases. Radiologic and Histopathologic Findings *RadioGraphics* 2002; 22: 151-165.

27. Capobianco J, Grimmer A, Thompson BM. Thoracic Manifestations of Collagen Vascular Diseases *RadioGraphics* 2012; 32: 33-50.

28. Fulton B, Markham A. Mycophenolate mofetil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. *Drugs*. 1996; 51(2): 278-298.

29. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Maurer B, Jordan S, Speich R, et al. Brief report: pulmonary function tests: high rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(12): 3256-3261.

30. Mori S, Sugimoto M. Pneumocystis jirovecii infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Oxford* 2012;51(12): 2120-2130.
31. Silva CI, Muller NL. Drug-induced lung diseases: most common reaction patterns and corresponding high-resolution CT manifestations. *Semin Ultrasound CT MR* 2006; 27(2): 111-116 .
32. Behr W, Haeckel T, Markl B. Drug Induced Interstitial Lung Disease. *The Open Respiratory Medicine Journal* 2012; 6: 63-74.
33. Barrera P, Laan RF, van Riel PL, Dekhuijzen PN, Boerbooms AM, van de Putte LB. Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 434-439.
34. Carloni A, Piciocchi S, Giannakakis K, Nori G, Zobel BB, Poletti V. Diffuse alveolar hemorrhage after leflunomide therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Thorac Imaging* 2008; 23: 57-59.
35. Prasad R, Gupta P, Singh A, Goel N. Drug induced pulmonary parenchymal disease . *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2014; 8(6): 232-237.
36. Cool CD, Groshong SD, Ral PR, Henson PM, Stewart JS, Brown KK. Fibroblast Foci Are Not Discrete Sites of Lung Injury or Repair The Fibroblast Reticulum *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 654–658.
37. Wells AU. Histopathologic Diagnosis in Diffuse Lung Disease An Ailing Gold Standard *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004;170: 828-829.
38. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003; 58: 143-148.
39. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Pantelidis P, Vassilakis DA, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(12): 1581-1586.
40. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis A Simple Staging System *Am J Respir Crit Care Med* Vol 2008;177: 1248–1254.
41. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(7):1182-1185.
42. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome. *Chest* 2006; 130: 1489-1495.
43. Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho GY, Colby TV, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 2019–2027.
44. Parambil JG, Myers JL, Ryu JH. Diffuse alveolar damage: uncommon manifestation of pulmonary involvement in patients with connective tissue diseases. *Chest* 2006; 130: 553-558.
45. Park JH, Kim DS, Park I, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes.

Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 705-711.

46. Song JW, Do K, Kim M, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest* 2009; 136: 23-30.
47. Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, Miyahara Y, Tokunaga D, Kawabata Y et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J*. 2011; 37(6): 1411-1417.
48. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1581-1586.
49. Steen VD. Clinical manifestations of systemic sclerosis. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17: 48-54.
50. Hant FN, Herpel LB, Silver RM. Pulmonary Manifestations of Scleroderma and Mixed Connective Tissue Disease. *Clin Chest Med*. 2010; 31(3): 433-449.
51. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger Jr TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37(9):1283e9.
52. Steen VD, Medsger TA. Severe Organ Involvement in Systemic Sclerosis With Diffuse Scleroderma *Arthritis Rheum* 2000; 43(11); 2437-2444.
53. Brown KK. Rheumatoid lung disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 443-448.
54. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in Rheumatoid Arthritis A Population-Based Analysis of Trends Over 40 Years. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 4: 54-58.
55. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 722-732.
56. Assayag D, Elicker BM, Urbania TH, Colby TV, Kang BH, Ryu JH, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: radiologic identification of usual interstitial pneumonia pattern. *Radiology* 2014; 270(2): 583-588.
57. Shahane A. Pulmonary hypertension in rheumatic diseases: epidemiology and pathogenesis. *Rheumatol Int* 2013; 33(7) :1655-1667.
58. Chen J, Shi Y, Wang X, Huang H, Ascherman D. Asymptomatic Preclinical Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Clinical and Developmental Immunology* 2013; 2013: 406927
59. Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, Mita S, Matsuoka Y, Irimajiri S, et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 33-36.
60. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1583-1591.
61. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 372-378.

62. Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, Miyahara Y, Tokunaga D, Kawabata Y, et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to oewutcome. *Eur Respir J* 2011; 37(6): 1411-1147.
63. Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:1483–1489.
64. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010; 35: 1322–1328.
65. Dwyer D, Armstrong M, Cooke G, Dodd JD, Veale DJ, Seames J, et al. Rheumatoid Arthritis associated interstitial lung disease *European Journal of Internal Medicine* 2013; 24: 597–603.
66. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King Jr TE, Lynch J, Hegele R, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 193–196.
67. Solomon JJ, Brown KK. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Open Access Rheumatol Res Rev* 2012; 4: 21-31.
68. Turesson C, Jacobsson LT, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Ronnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 59–64.
69. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med* 2012; 106: 1591–1599.
70. Bongartz T, Cantaert T, Atkins SR, Harle P, Myers JL, Turesson C, et al. Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:70–75.
71. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid Arthritis Lung Disease Determinants of Radiographic and Physiologic Abnormalities *Arthritis & Rheumatism* 1996; 39: 1711-1719.
72. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW, and Schwartz DA. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 463-469.
73. Harlow L, Rosas IO, Gochuico BR, Mikuls TR, Dellaripa PF, Oddis CV, et al. Identification of citrullinated heat shock protein 90 isoforms as novel autoantigens in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 869–879.
74. Charles PJ, Sweatman MC, Markwick JR, Maini RN. HLA-B40: a marker for susceptibility to lung disease in rheumatoid arthritis. *Dis Markers* 1991; 9: 97–101.
75. Golden MR, Katz RS, Balk RA, Golden HE. The relationship of preexisting lung disease to the development of methotrexate pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1043-1047.
76. Parry SD, Barbatzas C, Peel ET, Barton JR. Sulphasalazine and lung toxicity *Eur Respir J* 2002; 19: 756-764.
77. Hagiwara K, Sato T, Takagi-Kobayashi S, Hasegawa S, Shigihara N, Akiyama O. Acute exacerbation of preexisting interstitial lung disease after administration of etanercept for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 1151-1154.

78. Ostor AJ, Crisp AJ, Somerville MF, Scott DG. Fatal exacerbation of rheumatoid arthritis associated fibrosing alveolitis in patients given infliximab. *BMJ* 2004; 329: 1266.
79. Schoe A, van der Laan-Baalbergen NE, Huizinga TW, Breedveld FC, van Laar JM. Pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 157–159.
80. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 256–264.
81. Antoniou KM, Mamoulaki M, Malagari K, Kritikos HD, Bouros D, Siafakas NM, et al. Infliximab therapy in pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disease. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25:23–28.
82. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Consortium BCC, Symmons DP, et al. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1086–1091.
83. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 456–473.
84. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1983–1989.
85. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, Priori R, Bartoloni Boci E, Carubbi F, et al. Biomarkers of lymphoma in Sjögren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: results of a multicenter study. *J Autoimmun* 2014; 51: 75–80.
86. Kelly C, Gardiner P, Pal B, Griffiths I. Lung function in primary Sjögren's syndrome: a cross sectional and longitudinal study. *Thorax* 1991; 46: 180–183.
87. Sarkar PK, Patel N, Furie R, Talwar A. Pulmonary Manifestations of Primary Sjögren's Syndrom. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2009 ;51:93-101.
88. Freeman SR, Sheehan PZ, Thorpe MA, Rutka JA. Ear, nose, and throat manifestations of Sjogren's syndrome: retrospective review of a multidisciplinary clinic. *J Otolaryngol* 2005; 34: 20-24.
89. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del-Pino montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 210–219.
90. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallares L, Callo-Allen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 270–280.
91. Franquet T, Gimenez A, Monill JM, Diaz C, Geli C. Primary Sjogren's syndrome and associated lung disease: CT findings in 50 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:655-658.
92. Manuel RC, Pilar BZ, Raphaela S, Hendrika B, Simon BJ, Thomas D, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology* 2015; 54: 2230–2238.

93. Masaki Y, Sugai S. Lymphoproliferative disorder in Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2004; 3: 175-182.
94. Bertoni M, Niccoli L, Porciello G, Storri L, Nannini C, Manes A, et al. Pulmonary hypertension in primary Sjogren's syndrome: a report of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2005;24: 431-434.
95. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971-982.
96. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy* 2005; 60: 715-734.
97. Chen I, Jan WuY, Lin C, Fan K, Luo S, Ho H, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 639-646.
98. Marie I, Hatron PY, Hachulla E, Wallaert B, Michon-Pasturel U, and Devulder B. Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. *J Rheumatol* 1998; 25: 1336-1343.
99. Fathi M, Vikgren J, Boijesen M, Tylen U, Jorfeldt L, Tornling G, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: longitudinal evaluation by pulmonary function and radiology. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 677-685.
100. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum* 2011; 63(11): 3439-3447.
101. Chen IJ, Jan Wu YJ, Lin CW, Fan KW, Luo SF, Ho HH, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2009; 28(6):639-646.
102. Imbert- Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Cherin P. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 161-168.
103. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundber IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(3): 297-301.
104. Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, Clarke AE, Ward MM. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2092-2094.
105. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 469-480.
106. Todd DJ, Costenbader KH. Dyspnea in a young woman with active systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18: 777-784.
107. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, et al. A multicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. I. Disease manifestations and analyses of clinical subsets. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 468-477.
108. Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach E. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 301-307.
109. Zamora MR, Warner ML, Tudor R, and Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome.

Medicine (Baltimore) 1997; 76: 192-202.

110. Andrade C, Mendonca T, Farinha F, Correia J, Marinho A, Almeida I, et al. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a cohort review. *Lupus* 2016; 25: 75–80.
111. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2006; 4: 295–306.
112. Vora S, Asherson R, Doruk E. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intensive Care Med*. 2006; 21: 144-159.
113. Sentürk T. Miks Konnektif Doku Hastalığı ve Overlap Sendromlar Romatoloji 2014; 2; 238-246
114. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52(2) :148–159.
115. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* 1999; 42(5): 899–909.
116. Bodolay E, Szekanecz Z, Dévényi K, Galuska L, Csipo I, Vegh J, et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(5): 656–661.
117. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy* 2005; 60(6): 715–734.
118. Fagundes MN, Caleiro MT, Navarro-Rodriguez T, Baldi BG, Kavakama J, Salge JM, et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. *Respir Med* 2009; 103(6): 854–860.
119. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson V, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733-742.
120. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, Gao W, Gysels M, Dzingina M, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 979-987.
121. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW, Schwartz DA. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 463-469.
122. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-jenkins V, Mullins J, Sheils K et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 362-368.
123. Naji NA, Connor MC, Donnelly SC, McDonnell TJ. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in restrictive lung disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2006; 26: 237–243.
124. Bajwah S, Ross JR, Peacock JL, Higginson IJ, Wells AU, Patel AS, et al. Interventions to improve symptoms and quality of life of patients with fibrotic interstitial lung disease: asystematic review of the literature. *Thorax* 2013; 68: 867-879.

125. Hershcovici T, Jha LK, Johnson T, Gerson L, Stave C, Malo J, et al. Systematic review: the relationship between interstitial lung diseases and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1295-305.
126. Schnabel A, Reuter M, Gross WL. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1215–1220.
127. Kelly C, Saravanan V. Treatment strategies for a rheumatoid arthritis patient with interstitial lung disease. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 3221-3230.
128. Ando K, Motojima S, Doi T, Nagaoka T, Kaneko N, Aoshima M, et al. Effect of glucocorticoid monotherapy on pulmonary function and survival in Japanese patients with scleroderma related interstitial lung disease. *Respir Invest* 2013; 51: 69-75.
129. Kowal-Bielecke O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniata I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) *Ann Rheum Dis* 2009;68:620–628.
130. McCune WC, Clowse M. General principles of the use of cyclophosphamide in rheumatic diseases. www.uptodate.com/contents/general-principles-of-the-use-of-cyclophosphamide-in-rheumatic-diseases Last update: Jun 22, 2016
131. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 947-954.
132. Hoyles R, Ellis R, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Corticosteroids and Intravenous Cyclophosphamide Followed by Oral Azathioprine for the Treatment of Pulmonary Fibrosis in Scleroderma Arthritis & Rheumatism Vol. 2006; 12: 3962-3970.
133. Seo P, Furst D, Curtis MR. Mycophenolate mofetil: Pharmacology and adverse effects when used in the treatment of rheumatic diseases. www.uptodate.com/contents/mycophenolate-mofetil-pharmacology-and-adverse-effects-when-used-in-the-treatment-of-rheumatic-diseases. Last update : Nov 18, 2016.
134. Liossis SNC, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology* 2006; 45: 1005-1008.
135. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, Lynch DA, Cosgrove GP, Frankel SK, et al. Mycophenolate Mofetil Is Safe, Well Tolerated, and Preserves Lung Function in Patients With Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease. *Chest* 2016 ;130: 30-36.
136. Fischer A, Brown KK, Bois R, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate Mofetil Improves Lung Function in Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease *J Rheumatol*. 2013; 40(5): 640–646.
137. Panopoulos ST, Bournia VK, Trakada G, Giavri I, Kostopoulos C, Sfikakis PP. Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study. *Lung* 2013;191: 483-489.
138. Boddana P, Webb LH, Unsworth J, Brealey M, Bingham C, Herper SJ. Hypogammaglobulinemia and bronchiectasis in mycophenolate mofetil-treated renal transplant recipients: an emerging clinical phenomenon? *Clin Transplant* 2011; 25: 417-419.

139. Tzouvelekis A, Galanopoulos N, Bouros E, Koilos G, Zacharis G, Ntoliou P, et al. Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis associated interstitial lung disease: a meta-analysis. *Pulm Med* 2012; 2012:143637.
140. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2006; 25: 205–212.
141. Leandro MJ, Maini RN, Chir MB et al. Rituximab and other B cell targeted therapies for rheumatoid arthritis. www.uptodate.com/contents/rituximab-and-other-b-cell-targeted-therapies-for-rheumatoid-arthritis. Last update: Nov 28, 2016.
142. Sharp C, McCabe M, Doods N, Edey A, Mayers L, Adamali H, et al. Rituximab in autoimmune connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Rheumatology* 2016; 55: 1318-1324.
143. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 271–280.
144. Jordan S, Distler JHW, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 :1188–1194.
145. Seror R, Sordet C, Guilevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complication of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 351-357.
146. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H, Chilvers ER, Ostor AJ. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 653-662.
147. Maher MT, Rituximab Versus Cyclophosphamide in Connective Tissue Disease-ILD (RECITAL). [Clinicaltrials.gov/ NCT01862926](http://Clinicaltrials.gov/NCT01862926)
148. Spiera RF, Gordon JK, Mersten JN, Magro CM, Mehta M, Wildman HF, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1-year, phase IIa, single-arm, open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1003-1009.
149. Khanna D, Sagggar R, Mayes MD, Abtin F, Clements PJ, Maranian P, et al. A one-year, phase I/IIa, openlabel pilot trial of imatinib mesylate in the treatment of systemic sclerosis-associated active interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3540-3546
150. Horai Y, Miyamura T, Shimada K, Takahama S, Minami R, Yamamoto M, et al. Eterncept for the treatment of patients with rheumatoid arthritis and concurrent interstitial lung disease. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37: 117-121.
151. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 256-264.
152. Khanna D, Albera C, Fischer A, Khalidi N, Raghu G, Chung L, et al. An Open-label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma-associated Interstitial Lung Disease: the LOTUSS Trial. *The Journal of Rheumatology* 2016; 43(9): 1672- 1679.

153. Van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 2490-2498.
154. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report—2012. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 1073-1086.
155. Schachna L, Medsger TA Jr, Dauber JH, Wigley FM, Braunstein NA, White B, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3954-3961.
156. Bernstein EJ, Peterson ER, Sell JL, D'Ovidio F, Arcasoy SM, Bathon JM, et al. Survival of adults with systemic sclerosis following lung transplantation: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1314-1322.

