



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ GÖĞÜS
HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNDE 01 OCAK 2015 - 01
OCAK 2021 TARİHLERİ ARASINDA 'İDİYOPATİK
İNTERSİTİSYEL PNÖMONİ' TANISI KONULAN
HASTALARDA SAĞ KALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Turbat AMİRASLANOV

Antalya, 2023



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ GÖĞÜS
HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNDE 01 OCAK 2015 - 01
OCAK 2021 TARİHLERİ ARASINDA 'İDİYOPATİK
İNTERSİTİSYEL PNÖMONİ' TANISI KONULAN
HASTALARDA SAĞ KALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Turbat AMİRASLANOV

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hülya DİROL

“Kaynak gösterilecek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışma sürecimde ve eğitime başladığım sürecin tamamında tam desteğini hissettiğim, bu tezi başarı ile tamamlamama vesile olan, değerli rehberliği ve eşsiz önerileriyle bana ışık tutmuş, nazik teşviklerine, bana harcamış olduğu değerli vaktine, emeğine ve sabrına minnettar olduğum tez danışmanı saygıdeğer hocam Doç. Dr. Hülya DİROL'a,

Beni ilerlemeye teşvik eden, uzmanlık eğitimimi tamamlamamda büyük katkısı olan, eğitimim boyunca beni cesaretlendiren, akademik anlamda bana çok şey katan, önemli yaklaşımları, hoşgörüsü ve eğitimi için saygıdeğer hocam Prof. Dr. Tülay ÖZDEMİR'e,

Çok özlediğim, akademik anlamda bana büyük katkıları olmuş olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aliye Candan ÖĞÜŞ'e

Ağabey tavrıyla beni cesaretlendiren ve her anlamda yol gösterici olan, desteğini hep yanımda hissettiğim, bakış açısı ve mesleki donanımıyla bana büyük kazanımlar sağlayan, tecrübesini kendime hep örnek aldığım çok değerli hocam Prof. Dr. Ömer ÖZBUDAK'a,

Eğitimim boyunca bana her konuda arka çıkan, desteğini hep yanımda hissettiğim, gerek insani değerler gerek mesleki değerler anlamında örnek edindiğim, tecrübesi doğrultusunda çok şey öğrendiğim, önemli öğretimleri ve hoşgörüsü için çok değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aykut ÇİLLİ'ye

Emekleri, katkıları ve güler yüzü için, mesleki anlamda getirileri için tanıdığıma sevindiğim, çalışmaktan keyif aldığım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Nurgül BOZKURT'a

Çalışmamın ve eğitimimin her aşamasında değerli katkıları ve desteği için sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Mehmet PARLAK'a,

Birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum ve her zaman destekçilerim olan sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Fatma Deniz, Dr. Şükriye ÖNER, Dr. Gamze ÖZBEY, Dr. Bedia KARAÇADIR, Dr. Hande EKİNCİ ADIGÜZEL, Dr. Melike ERDOĞAN, Dr. İdris DEMİR, Dr. Sena ŞAHİN, Dr. Sema ALTINÖZ, Dr. Ezgi PALA, Dr. Sevcan YİRCİ'ye,

Sonsuz minnettarlığımı ve teşekkürümü sunarım...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER.....	i
SİMGELER ve KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Sınıflandırma.....	3
2.3 İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni Tanı ve Tedavisi.....	6
2.3.1. İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni YRBT Bulguları.....	6
2.3.2. İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni Tanı ve Tedavi Yaklaşımı	7
2.4. Kronik Fibrozan İlişkili İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler	8
2.4.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF).....	8
2.4.2. İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP)	15
2.5. Sigara İlişkili İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler	18
2.5.1. Respiratuar Bronşiolitis İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-İLD).....	18
2.5.2. Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni (DİP).....	21
2.6. Akut veya Subakut İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler.....	24
2.6.1. Kriptojenik Organize Pnömoni (KOP)	24
2.6.2. Akut interstisyel pnömoni (AİP)	27
2.7. Nadir Görülen İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler.....	30
2.7.1. İdiyopatik Lenfoid İnterstisyel Pnömoni (LİP).....	30
2.7.2. İdiyopatik Plöroparankimal Fibroelastozis (PPFE).....	32
2.8. Sınıflandırılmayan İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
3.1. Araştırmanın Tipi	36
3.2. Araştırmanın Zamanı, Örneklemi ve Yeri.....	36
3.3. Araştırmaya Hasta Dahil Etme Kriterleri	36

3.4. Araştırmanın Hasta Dışlama Kriterleri.....	36
3.5. Hasta Verilerinin Toplanması.....	36
3.6. Etik Kurul Onayı.....	37
3.7. İstatistiksel Analizler	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIşMA	68
6. SONUÇLAR.....	82
7. ÖZETLER	85
7.1. Türkçe Özet.....	85
7.2. Abstract.....	88
8. KAYNAKLAR	91

SİMGELER ve KISALTMALAR

6DYT	6 Dakika Yürüme Testi
AEC2	Tip 2 Alveolar Epitel Hücrelerin
AIDS	Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
AİP	Akut İnterstisyel Pnömoni
ALAT	Latin Amerika Toraks Derneği
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunun
ATS	Amerikan Toraks Derneği
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CMV	Sitomegalovirüs
DAD	Diffüz Alveoler Hasar
DİP	Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni
DLCO	Akciğerlerin Karbon Monoksiti Yayma Kapasitesi
DNA	Deoksiribionükleik Asit
DPAH	Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları
DPP9	Dipeptidil Peptidaz 9
DSP	Dezmoplakin
EBV	Epstein-Barr Virüsü
ECM	Hücre Dışı Matris
ECMO	Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu
ER	Endoplazmik Retikulum
ERS	Avrupa Solunum Derneği
FEV1	Ekspiratuar Volüm Birinci Saniye

FİP	Ailesel İnterstisyel Pnömoni
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GA	Güven Aralığı
GAP	Cinsiyet-Yaş-Fizyoloji
GİP	Dev Hücreli İnterstisyel Pnömoni
GWAS	Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HR	Tehlike/Risk Oranı
IBW	İdeal Vücut Ağırlığı
IIP	İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler
İAH	İdiyopatik Akciğer Hatalıkları
İLD	İnterstisyel Akciğer Hastalığı
İPF	İdiyopatik Pulmonar Fibrozis
JRS	Japon Solunum Derneği
KOP	Kriptojenik Organize Pnömoni
KVH	Kollajen Vasküler Hastalık
LİP	Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
miRNA	Mikro Ribonükleik Asit
NSİP	Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
OP	Organize Pnömoni
PARN	Poli(A) – Spesifik Ribonükleaz
PH	Pulmoner Hipertansiyon
PPFE	Plöroparankimal Fibroelastozis
RB-İLD	Respiratuar Bronşiolitle İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı
RNA	Rinonükleik Asid
RTEL	Telomer Uzama Helikaz Regülatörü

SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
SpO₂	Periferik Oksijen Saturasyonu
TERC	Telomeraz RNA Bileşeni
TERT	Telomeraz Ters Transkriptaz
TGF-β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
UIP	Olağan İnterstisyel Pnömoni
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
YRBT	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografisinde



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2. 1. İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler(IIP)	5
Şekil 2. 2. İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin Multidisipliner Sınıflandırılması (2013).....	6
Şekil 2. 3. İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni Tanı ve Tedavi Yaklaşımı	8
Şekil 2. 4. ÜİP Paterni Gösteren Cerrahi Akciğer Biyopsi Görüntüleri	13
Şekil 2. 5. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) BT Görüntüsü	14
Şekil 2. 6. İdiyopatik Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSİP) Histopatolojik Görüntüsü.....	17
Şekil 2. 7. İdeopatik Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSİP) BT Görüntüsü....	17
Şekil 2. 8. Respiratuar Bronşiolitis İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-İLD) Histopatolojik Görüntüsü.....	20
Şekil 2. 9. Respiratuar Bronşiolitis İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-İLD) BT Görüntüsü.....	20
Şekil 2. 10. Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni (DİP)	23
Şekil 2. 11. Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni (DİP) BT Görüntüsü	23
Şekil 2. 12. Kriptojenik Organize Pnömoni Histopatolojik Görünümü	25
Şekil 2. 13. Kriptojenik Organize Pnömoni (KOP) BT Görüntüsü.....	26
Şekil 2. 14. Akut İntersisyel Pnömoni Histopatolojik Görüntüsü.....	29
Şekil 2. 15. Akut İntersisyel Pnömoni BT Görüntüsü	29
Şekil 2. 16. Lenfoid İnterstisyel Pnömoni Akciğer Biyopsisi.....	31
Şekil 2. 17. Lenfoid İnterstisyel Pnömoni BT Görüntüsü.....	32
Şekil 2. 18. İdiyopatik Plöroparankimal Fibroelastozis (PPFE) Akciğer Biyopsi Kesiti.....	34
Şekil 2. 19. İdiyopatik Plöroparankimal Fibroelastozis (PPFE) BT Görüntüsü ...	34
Şekil 4. 1. Hastaların Tanı Tipi.....	40
Şekil 4. 2. Hastaların Sigara İçme Öyküsü	42
Şekil 4. 3. Farmakolojik Tedavi Grupları Dağılımı	45
Şekil 4. 4. Hastaların Mortalite Yüzdeleri	46

Şekil 4. 5. Hastaların 5 Yıllık Sağkalım Analizi	46
Şekil 4. 6. Hastaların Yaşa Göre Sağkalım Analizi	47
Şekil 4. 7. Cinsiyete Göre Sağkalımın Analizi.....	48
Şekil 4. 8. Hastaların Sigara Öyküsüne Göre Sağkalım Analizi	49
Şekil 4. 9. Hastaların Meslek Gruplarına Göre Sağkalım Analizi.....	50
Şekil 4. 10. Çevresel Maruziyet Etkenlerine Göre Sağkalım Analizi	51
Şekil 4. 11. Tanı Paternine Göre Sağkalım Analizi	52
Şekil 4. 12. Tanı Yöntemlerine Göre Sağkalım Analizi.....	53
Şekil 4. 13. Hastalarda Komorbidite Varlığına Göre Sağkalım Analizi	54
Şekil 4. 14. Hipertansiyon Durumuna Göre Sağkalım Analizi	55
Şekil 4. 15. Kardiyovasküler Hastalık Durumuna Ait Sağkalım Analizi.....	56
Şekil 4. 16. KOAH Durumuna Ait Sağkalım Analizi.....	57
Şekil 4. 17. Malignite Durumuna Göre Sağkalım Analizi	58
Şekil 4. 18. Başlıca Farmakolojik Tedavi Gruplarına Göre Sağkalım Analizi	59
Şekil 4. 19. FVC (%) Değerlerine Göre Sağkalım Analizi	60
Şekil 4. 20. DLCO (%) Düzeylerine Göre Sağkalım Analizi	61
Şekil 4. 21. 6DYT Mesafesine Göre Sağkalım Analizi	62
Şekil 4. 22. Eforla Oksijen Desatürasyon Olma Durumuna Göre Sağkalım Analizi	63
Şekil 4. 23. SpO ₂ Değerlerine Göre Sağkalım Analizi	64
Şekil 4. 24: Sağkalım için yapılan çok değişkenli Cox regresyon modeli (HR: hazard rate, %95 GA: %95 güven aralıkları).....	67

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2. 1. İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin Histopatolojik Sınıflandırılması .	4
Tablo 2. 2. İdiyotapik İnterstisyel Pnömonilerin YRBT Bulguları	6
Tablo 2. 3. İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin Klinikopatolojik Özellikleri ve Ayırt Edici Farklılıkları.....	7
Tablo 2. 5. Hastalık Davranışına Göre İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin (IIP) Sınıflanması	35
Tablo 4. 1. Hastaların Cinsiyete Göre Yaş Dağılım Özellikleri	38
Tablo 4. 2. Hastaların Demografik Özellikleri.....	39
Tablo 4. 3. Hastaların Komorbidite Durumları	41
Tablo 4. 4. Hastaların Solunumsal Semptomları.....	42
Tablo 4. 5. Hastaların Fonksiyonel Kapasiteleri	44
Tablo 4. 6. Sağkalım analizi için yapılan Cox regresyon modelindeki (Enter yöntemi) bağımsız değişkenler için risk oranları (HR), %95 güven aralığı değerleri ve p anlamlılık değerleri.....	65

1. GİRİŞ

İdiyopatik interstisyel pnömoniler (IIP'ler), çeşitli derecelerde inflamasyon ve fibrozun varlığı ile karakterize, etiyojisi bilinmeyen bir diffüz parankimal akciğer hastalıkları grubudur (1). Aynı zamanda interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) olarak da bilinirler. Hastalarda tipik olarak nefes darlığı, öksürük, sıklıkla ateş ve yorgunluk gibi yapısal semptomlar görülmektedir (2). IIP'lerin kesin klinik-radyolojik-patolojik tanısına varmak için klinisyenler, radyologlar ve patoloğlar arasında multidisipliner etkin bir çalışma gerektirmektedir.

IIP'ler için çeşitli sınıflandırmalar önerilmiştir. Amerikan Torak Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından IIP sınıflandırması 2002 yılında oluşturulmuş ve en son 2013 güncellemesi gerçekleştirilmiştir. IIP'ler dört ana grupta incelenmektedir, majör IIP'ler, akut veya subakut IIP'ler, nadir IIP'ler ve sınıflandırılmayan IIP'lerdir (3).

IIP'lerin tanısı klinik öykü, görüntüleme ve patolojik özelliklerin korelasyonu ile konulmaktadır (4). Solunum fonksiyon testleri, tanı koymak için önemli bileşenler arasında yer almaktadır. Prognoza rehberlik etmek ve tedavi sonuçlarını takip etmek ve izlemek için gereklidir. Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (High Resolution Computed Tomography) de IIP'lerin tanısı için gereklidir ve ayrıca hastalık aktivitesi ve prognozu hakkında veri sağlayabilir. Klinik görüntülemeye ve hasta öyküsüne bağlı olarak tanı konulamadığı takdirde cerrahi biyopsi gerekebilir.

Çalışmamız, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde 01 Ocak 2015 - 01 Ocak 2021 tarihleri arasında IIP tanısı alan hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), sigara içme özellikleri, mesleki ve çevresel maruziyetleri, komorbiditeleri, tedavi amaçlı kullandığı ilaçları (antifibrotikler, immunsupresif tedaviler vb.), aile hikayeleri, solunumsal semptomları, spirometrik solunum fonksiyon testleri, helyum diffüzyon testleri, 6 dakika yürüme mesafe testleri, kor pulmonale varlığı, radyolojik bulguların geriye dönük olarak incelenmesi ve bunlarla 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık sağ kalım

arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu bağlamda, çalışmamızda retrospektif olarak değerlendirilen hastaların geçmişteki sağkalım ve tedavi planlaması ile yapılacak olan yeni tedavi planlamasının sağkalım süresi üzerine etkisi olacağı düşünülmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

IIP'ler, etiyojisi bilinmeyen, değişen derecelerde inflamasyon ve fibroz ile seyreden bir diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) grubudur. IIP'lerin tanısı klinik, histopatolojik ve radyolojik özellikleri içeren multidisipliner bir yaklaşımdır. Alveoller ve çevresindeki interstisyel dokuyu etkileyerek kuru öksürük, balgam, halsizlik ve nefes darlığı gibi semptomlara neden olmaktadır. Tanı hasta öyküsü, fiziksel muayene, yüksek çözünürlüklü BT görüntüleme, solunum fonksiyon testleri ve akciğer biyopsisine dayanmaktadır. Tedavi hastalığın çeşidine göre değişkenlik göstermekle birlikte genellikle, hastalığın ilerlemesini potansiyel olarak hızlandırmaktan kaçınmak ve solunumla ilgili komorbiditeleri sınırlamak için her zaman sigaranın bırakılması önerilmektedir. Kortikosteroidler tipik olarak kriptojenik organize pnömoni, lenfositik interstisyel pnömoni ve spesifik olmayan interstisyel pnömoni için önerilmektedir, ancak idiyopatik pulmoner fibroz için önerilmemektedir. Seçilmiş olan bazı hastalara ise akciğer nakli önerilmektedir. IIP'ler Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği (ATS/ERS) tarafından 2002 yılında sınıflandırma beyanında bulunmuş olup 2013 yılında revize edilmiştir (5).

2.2. Sınıflandırma

Geçmişten günümüze kadar hastalar üzerindeki bulguların değişiklik göstermesine bağlı olarak sınıflandırmalar güncellenmiştir. 1969'da Liebow ve Carrington, IIP'ler için beş modelden oluşan önemli bir histopatolojik sınıflandırma şeması yayınlamıştır (6). Bunlar, olağan interstisyel pnömoni (UIP), diffüz alveolar hasar, deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) ve dev hücreli interstisyel pnömonidir (GİP) (7). 1998' de Katzenstein ve Myers ise, histopatolojik kriterler ile inflamasyon, fibrozun zamansal heterojenliği, inflamasyonun boyutu, fibroblastik proliferasyonun boyutu, intraalveolar makrofajların birikiminin boyutu ve hiyalin membran yapısı gibi ayırt edici özellikleri vurgulamışlardır (8).

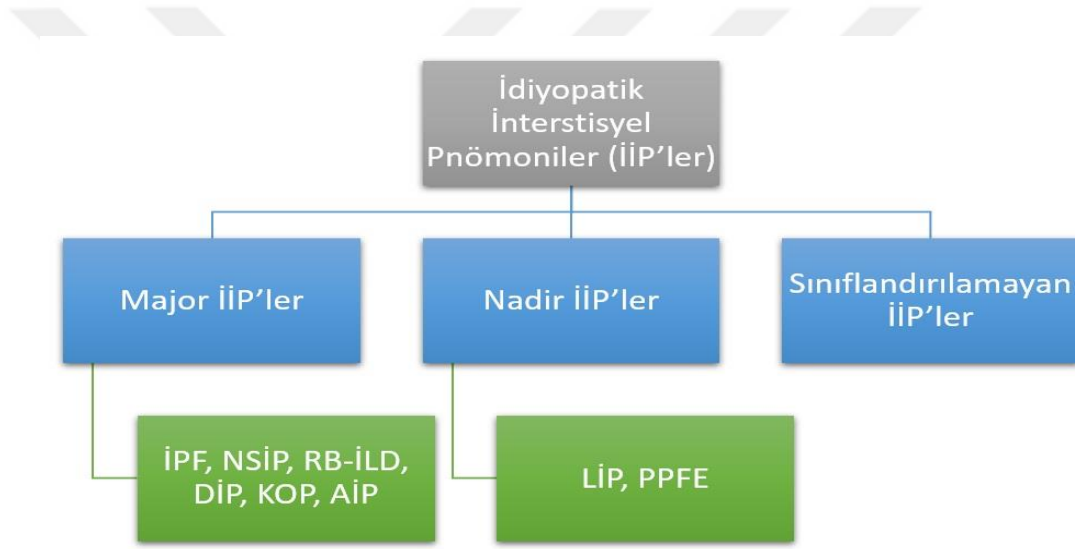
IIP'lerin histopatolojik sınıflandırması zaman içinde gelişmiştir ve en son Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği (ATS/ERS) 2002 yılı sınıflandırma beyanında belirtilmiştir (Tablo 2.1.). Daha sonrasında 2013 yılında güncelleme yapılmıştır. ATS/ERS sınıflandırmasında, klinisyenler, radyologlar ve patoloğlar arasındaki etkileşim ile gözlemsel ve tanısal olarak kombine bir tanımlama olduğu vurgulanmıştır (9).

IIP'ler, majör IIP'ler, nadir IIP'ler ve sınıflandırılmayan IIP'ler olmak üzere gruplandırılmaktadır. Majör IIP'ler, idiyopatik pulmonar fibrozis (İPF), nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP), respiratuar bronşiolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-ILD), deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), kriptojenik organize pnömoni (KOP) ve akut interstisyel pnömonidir (AİP). Nadir IIP'ler, lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) ve plöroparankimal fibroelastozisdir (PPFE) (10). Sınıflandırılmayan IIP'ler ise multidisipliner bakış ile tanı alamayan hastalardır (Şekil 2.1.).

Tablo 2. 1. İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin Histopatolojik Sınıflandırılması

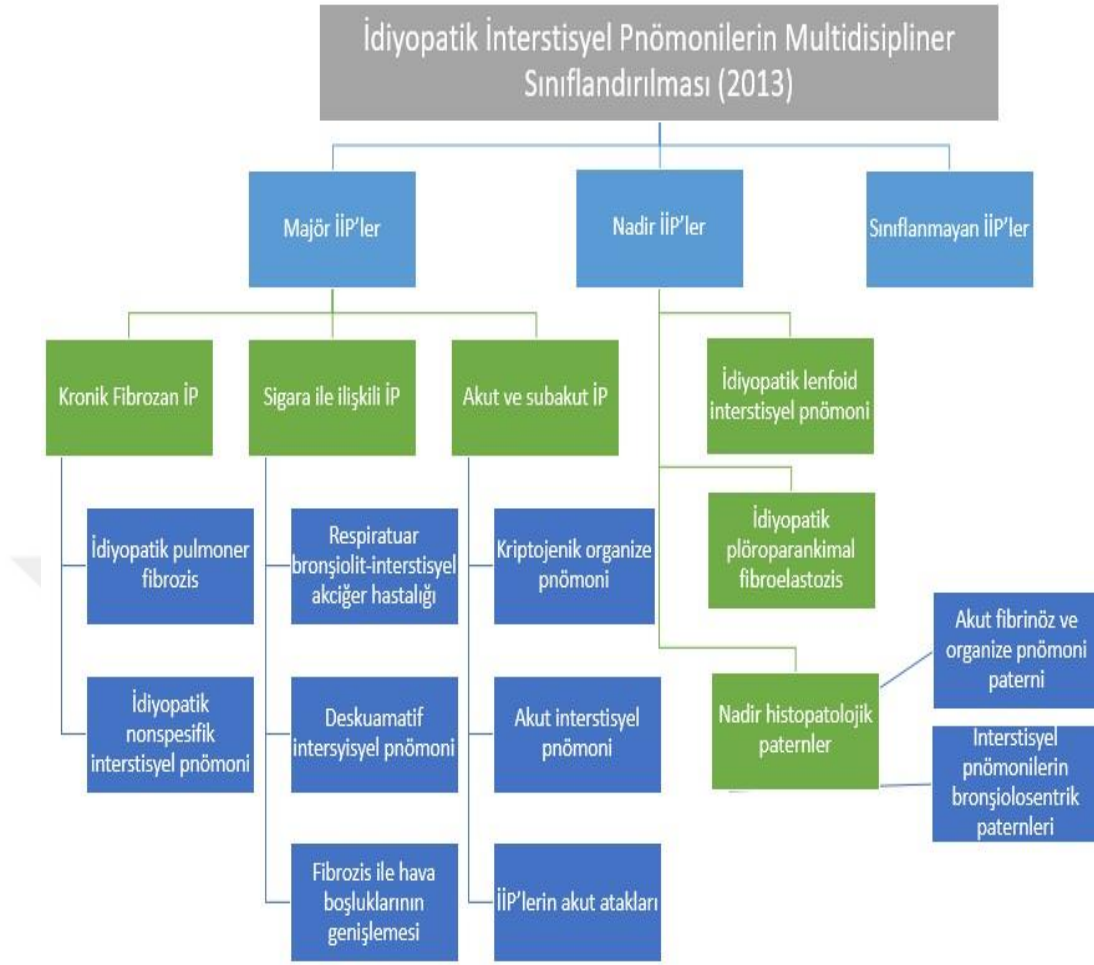
		ATS/ERS (2002)	
Liebow ve Carrington (1969)	Katzenstein ve Myers (1998)	Histolojik Patern	Klinik Radyografik Patolojik Tanı
UİP	UİP	UİP	İdiyopatik pulmoner fibrozis
DİP	DİP	DİP	Deskuamatif interstisyel pnömoni
-	RB-İLD	RB	Respiratuar bronşiolitle ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
LİP	-	LİP	Lenfositik interstisyel pnömoni

GİP	-	-	-
BİP	-	OP	Kriptojenik organize pnömoni
-	AP	DAD	Akut interstisyel pnömoni
-	NSİP	NSİP	Nonspesifik interstisyel pnömoni



Şekil 2. 1. İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler(IIP)

IIP'lerin ATS/ERS tarafından 2013 yılı sınıflandırma revizyonunda, kriptojenik fibrozan alveolit kaldırılarak bu tanı için tek klinik terim olarak idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) kalmaktadır. İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP), "geçici" teriminin çıkarılmasıyla ayrı bir klinik varlık olarak kabul edilmektedir (5, 11). Majör IIP'ler nadir IIP'lerden ve sınıflandırılmayan vakalardan ayırt edilmektedir. Majör IIP'ler kronik fibröz, sigarayla ilişkili ve deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), akut ve subakut interstisyel pnömoni olarak gruplandırılmıştır. Klinik hastalık davranışlarının sınıflandırması önerilerek moleküler ve genetik özellikler gözden geçirilmiştir (5) (Şekil 2.2.).



Şekil 2. 2. İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin Multidisipliner Sınıflandırılması (2013)

2.3 İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni Tanı ve Tedavisi

2.3.1. İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni YRBT Bulguları

Bazı hastaların akciğer grafisi, başka bir radyolojik tetkige ihtiyaç duymadan tanı için yeterli olabilmektedir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT), İİP'lerin farklı tutulum paternlerini tanı koymada çok hassastır. Her bir İİP için tanımlanmış HRCT bulguları mevcuttur (Tablo 2.2.) (12).

Tablo 2. 2. İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin YRBT Bulguları

	YRBT Bulgusu	Dağılım
İPF	Retiküler, bal peteği, buzlu cam az, volüm kaybı	Alt zonlar, periferik
NSİP	Buzlu cam hakimiyeti, retiküler opasite	Alt zonlar, homojen
COP	Yamalı bilateral nonsegmental konsolidasyon	Periferik, yer değiştiren
RBİLD	Bronş duvarı kalınlaşması, sentrilobüler nodül	Üst zonlar, homojen
DİP	Buzlu cam, nodül, bal peteği	Orta-alt zonlar, periferik
AİP	Nonsegmental yamalı konsolidasyon	Diffüz, santral
LİP	Buzlu cam, kistik değişiklikler	Diffüz, tüm zonlar

Tablo 2. 3. İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin Klinikopatolojik Özellikleri ve Ayırt Edici Farklılıkları

	IPF	NSIP	COP	RBILD	DIP	AIP	LIP
Yaş	50-60	40-50	50-60	40-50	40-50	50	50
Cins	E>K	Eşit	Eşit	E>K	E>K	Eşit	K>E
Süre	>6 ay	1-2 yıl	<3 ay	ay	Hafta-ay	<3 hafta	>3yıl
Sigara	+	-	-	+	+	-	-
Öksürük	+	+	+(+balgam)	+	+	+	+
Dispne	++	+	+	+	+	+++	+
Kons smp	-	++	+++	-	-	++	Bazen
SYİ	-	-	++	-	-	++	-
Çomak p.	+++	+	-	-	++	-	Geç +
Lab	RF, ANA	ANA, RF, C3-4	CRP, ESR Lökositoz	Normal	Normal	ARDS	Anemi
SFT/DLCO	R, ↓	HR, ↓	HOR, ↓	HR/O, ↓	HOR, ↓	R, ↓	HR, ↓
BAL	PNL ↑	LNF ↑	Total hücre ↑ CD4/CD8 ↓	Alveoler Mak. pigment	Alveoler Mak. Pigment	PNL ↑ Hemoraji	LNF ↑
Radyoloji	Alt, periferik	Bil alt zonlar	Periferik	Üst zonlar	Orta-alt	Diffüz	Baziler
Radyoloji	İnterstisyel GGO(-)	GGO İnterstisyel az	Nonsegmental konsolidasyon	Nodüler	GGO İnterstisyel	ARDS	GGO
Tedavi Yanıtı	Kötü	iyi	Çok iyi	İyi	İyi	Kötü	İyi

2.3.2. İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni Tanı ve Tedavi Yaklaşımı

IIP tanısı tipik olarak klinik değerlendirme, görüntüleme çalışmaları ve akciğer dokusu örneklerinin patolojik incelemesinin bir kombinasyonunu içermektedir. IIP için tedavi seçenekleri arasında enflamasyonu azaltmak ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için ilaç tedavisi, ek oksijen tedavisi, pulmoner

belirlemeye yardımcı olmak ve tedavi seçimini optimize etmek için doğru tanı önemlidir.

2.4.1.1. Epidemiyoloji

İPF için bildirilen insidans oranları, veri toplama yöntemine ve tanınal vaka tanımına bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. İngiltere merkezli bir birinci basamak veri tabanının yakın tarihli bir analizi, 2000 ile 2012 arasında insidansda %78'lik bir artış ve 100.000'de 38.8 olarak tahmin edilen prevalansın iki katına çıktığını rapor etmişlerdir (16). İPF'nin epidemiyolojik araştırması, İPF'nin küresel insidans ve prevalansının 10.000 kişide 0,09 ve 1,30 aralığında olduğunu ve yıldan yıla arttığını göstermektedir. İncelenen diğer ülkelerle karşılaştırıldığında, Amerika Birleşik Devletleri, Güney Kore ve Kanada en yüksek insidansa sahiptir (17). İPF'de mortalite yüksektir ve geçmiş verilere dayalı olarak tanıdan itibaren medyan sağkalımın 2-3 yıl olduğu bildirilmiştir (5).

İPF, değişken hastalık seyri olan heterojen bir hastalıktır. Demografik ve fizyolojik parametreleri içeren cinsiyet-yaş-fizyoloji (GAP) indeksi gibi bileşik skorlama sistemleri daha iyi prognostik doğruluk sağlayabilir (18, 19). Bildirilen İPF insidansı ve prevalansı, mümkün olan yerlerde çalışma arasındaki farklılıklar için istatistiksel düzeltmeler yapılsa bile, dünya çapında değişiklik göstermektedir. Analimize dahil edilen ülkelere göre, İPF'nin düzeltilmiş insidansı ve prevalansının 10.000 kişi başına sırasıyla 0,09–1,30 ve 0,33–4,51 aralığında olduğu tahmin edilmektedir. Bu yaygınlık tahminlerine göre, İPF nadir bir hastalık olmaya devam etmektedir. İPF'nin gelecekteki epidemiyolojik çalışmaları, İPF hasta popülasyonunu daha iyi karakterize etmek için yaş, cinsiyet, diğer risk faktörleri ve vaka tanımlarının özgüllüğünü dikkate alınmalıdır (17).

2.4.1.2. Patogenez

İdiyopatik pulmoner fibrozisin temel histolojik bulguları, fibroblast proliferasyon bölgeleri (fibroblast odakları) ve normal akciğer dokusu alanlarıyla değişen (heterojenite) yoğun skar dokusu bulunan subplevral fibrozisdir. Dağınık interstisyel inflamasyon, lenfosit, plazma hücresi ve histiyosit infiltrasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Kistik anormallik (bal peteği) tüm hastalarda görülür ve ilerlemiş hastalık ile artar. Benzer bir histolojik patern, etiyolojisi bilinen

interstisyel akciğer hastalıkları vakalarında nadiren ortaya çıkmaktadır. Özellikler arasında heterojen fibroz, fibroblast ve miyofibroblast kümeleri (fibroblastik odaklar) ve bal peteği kist oluşumu olsun veya olmasın normal akciğer yapısının bozulmasıyla sonuçlanan aşırı düzensiz kollajen ve hücre dışı matris (ECM) birikimi yer alır (20). Bu süreçleri başlatan kesin faktörler bilinmemekle birlikte, mevcut paradigmlar, İPF'nin hem konakçı hem de çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlere yanıt olarak anormal bir onarım sürecinin sonucu olduğunu öne sürmektedir (14). Alveolar epitelyumun tekrarlanan mikro yaralanması, birkaç akciğer hücresinin anormal davranışlar geliştirerek fibrotik sürecin gelişmesine ve sürdürülmesine yol açmaktadır. Zamanla tekrarlanan yaralanmalar, tip 2 alveolar epitel hücrelerin (AEC2) apoptozu, proliferasyonu, epitel-mezenkimal cross-talk, fibroblastlar, miyofibroblastlar proliferasyonu ve hücre dışı matrisin birikmesi ile karakterize edilen uyumsuz onarım sürecine neden olmaktadır (21).

2.4.1.3. Risk Faktörleri

İPF'in etiyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen genetik, çevresel riskler, yaş, cinsiyet ve epigenetik değişimler başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır (22).

2.4.1.3.1. Çevresel Riskler

Doz-yanıt ilişkisine dair kanıtlar sınırlı olsa da, bulgular ailesel pulmoner fibrozis formu için bile sigara içimi ve metal tozu maruziyetiyle İPF riskini güçlü bir şekilde ilişkilendirmiştir (23). Hem sporadik hem de ailesel pulmoner fibrozda, akciğer epiteline çevresel maruziyet İPF riskini artırabilir (24).

Sigarayı bıraktıktan sonra bile duman, kendi kendine devam eden bir akciğer hasarına neden olarak bir risk faktörü olmaya devam etmektedir. Ayrıca, sigara içme öyküsü olan İPF hastalarının sağkalımı, sigara içmeyenlere göre daha kötüdür (25). Sigara dumanı, epigenetik mekanizmalar yoluyla çeşitli hücresel değişikliklere neden olabilir. Ayrıca spontan akciğer hasarını ve fibroblasttan miyofibroblastta farklılaşmayı teşvik ederek miRNA (Mikro Ribonükleik Asid) dengesizliğini ve ER (endoplazmik retikulum) stresini indükler (26). İPF ile tarım ve çiftçilik, hayvancılık, odun tozu ve taş, kum ve silis arasında daha başka önemli korelasyonlar kurulmuştur.

Mikrobiyal ajanlar (viral, fungal ve bakteriyel) İPF'nin patogeneğinde potansiyel bir rol oynamaktadır (27, 28). Normal insanlarla karşılaştırıldığında, İPF hastalarının akciğer mikrobiyotasının bileşiminde bir dengesizlik vardır ve bu, tekrarlayan alveolar yaralanma için kalıcı bir uyarıcı görevi görebilir. Çalışmalar, İPF akciğer mikrobiyom kompozisyonunun analizinin hastalık patogenezi için bir açıklama sağlayabileceğini ve prognostik bir biyobelirteç olarak faydalı olabileceğini öne sürmektedir (29).

Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV) ve insan herpes virüsü, İPF'li hastaların alveolar epitel hücrelerinde saptanır, bu da viral enfeksiyon ile artan İPF riski arasında bir bağlantı olduğunu düşündürür. Viral enfeksiyonun İPF ile ilişkili olduğu mekanizmalar belirsizliğini korusa da, çalışmalar bunun epitelyal-mezenkimal geçişin aktivasyonu, dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) ekspresyonunun artması ve epigenetik yeniden programlamanın indüksiyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (15, 30, 31).

2.4.1.3.2. Genetik

İPF'ye duyarlılık, epitel bütünlüğün kaybıyla sonuçlanan gen varyantları ve transkripsiyonel değişikliklerin bir kombinasyonu ile karakterize edilen bazı genetik özellik ile ilişkilidir.

Ailesel interstisyel pnömoni (FİP), aynı biyolojik ailenin iki veya daha fazla üyesi etkilendiğinde tanımlanır (32). FİP, nadir genetik varyantların tanımlandığı değişken penetrasyonlu otozomal dominant bir genetik hastalıktır (33). Bu genetik varyasyonlar, telomer uzunluğunun (telomeraz ters transkriptaz - *TERT*, telomeraz RNA bileşeni - *TERC*, poli(A) - spesifik ribonükleaz - *PARN*, telomer uzama helikaz regülatörü - *RTEL*) ve epitelyal bariyer fonksiyonunun (dezmoplakin - *DSP*, dipeptidil peptidaz 9 - *DPP9*) korunmasını içermektedir (34, 35).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), m5B'nin (*MUC5B*) promotör bölgesindeki bir tek nükleotid polimorfizminin (SNP) İPF riskini büyük ölçüde artırdığını bulmuştur (36, 37). *MUC5B* geni, promotör bölgesindeki yaygın bir fonksiyon arttırıcı varyant olarak hem ailesel hem de

sporadik idiyopatik pulmoner fibrozis gelişimi üzerinde en büyük genetik etkiye sahip risk varyantıdır (her alel için olasılık oranı 4-8) (22).

2.4.1.3.3. Epigenetik Değişimler

Epigenetik, genetik kod değişmeden gen ekspresyon seviyeleri üzerindeki değişimleri içeren modifikasyonlardır. Bu modifikasyonlar, DNA metilasyonunu, histon modifikasyonlarını ve kodlamayan RNA'ların (özellikle mikroRNA) ekspresyonundaki değişiklikleri içermektedir. DNA metilasyonunun ve histon modifikasyonlarının mekanizmaları, özellikle yaşla birlikte gen ekspresyonu ve hastalık özellikleri üzerinde hem genetik hem de çevresel etkiyle ilerlemektedir. Artan kanıtlar, İPF' de epigenetik değişikliklerin merkezi bir rolü olduğunu desteklemektedir (38, 39). İPF'li 94 hasta ve 67 kontrol grubu içeren akciğer dokusunun genom çapında bir DNA metilasyon analizini içeren bir çalışmada, genom çapında farklı olarak metillenmiş 2130 bölge tanıdı ve bunların yaklaşık üçte biri, İPF ile ilişkili ortak genetik varyantlar dahil olmak üzere gen ekspresyonundaki önemli değişikliklerle bağlantılı olduğu belirtildi (21, 40).

2.4.1.3.4. Yaşlanma

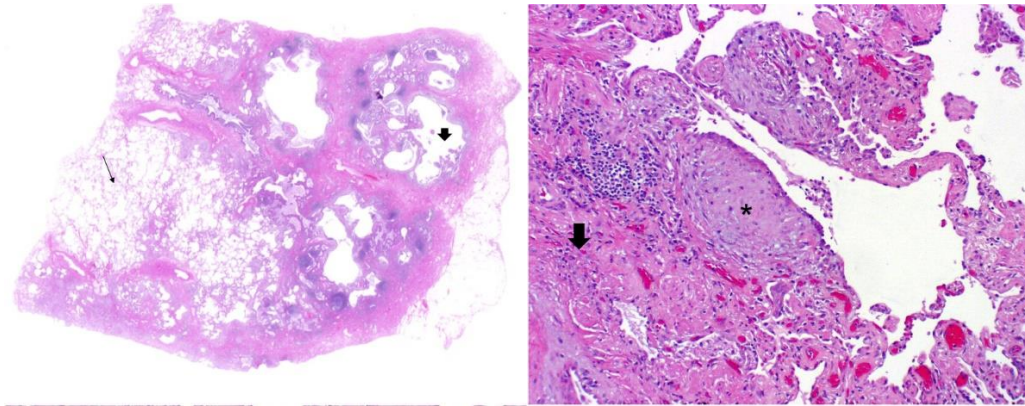
Yaşlanma, İPF'nin akciğer fibrozunun patolojik bir özelliğidir. Yaşlanan akciğerlerin ana özellikleri arasında telomer mutasyonları, epigenetik değişiklikler, protein homeostaz kaybı, mitokondriyal işlev bozukluğu ve hücrel yaşlanma yer alır. Bu durum, işlev kaybı ve artan zayıflık yoluyla ölüme doğru fizyolojik bir ilerlemedir. Hücrel ve klinik yaşa bağlı değişiklikler İPF'de öncü bir rol oynamaktadır. DNA hasarı, telomer kısalması veya hasarı doku onarım fonksiyonunu bozarak p53'ü aktive eder ve mitokondriyal biyosentezi azalır. Yaşla birlikte artan prevalans gösterip hücrel yaşlanma yollarını tetikleyerek fibrozisi tetikler (41–43).

2.4.1.4. Tanı ve Tedavi

Uluslararası konsensüs kılavuzları, İPF tanısının, İLD'nin bilinen nedenlerinin dışında ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisinde (YRBT) veya cerrahi akciğer biyopsisinde UIP paterninin varlığını gerektiren çok disiplinli bir düzeyde yapılmasını önermektedir. Tanı algoritmaları kılavuzlar doğrultusunda

geliştirilmiştir. Amerikan Toraks Derneği (ATS), Avrupa Solunum Derneği (ERS), Latin Amerika Toraks Derneği (ALAT) ve Japon Solunum Derneği'nin (JRS) 2011 ortak bildirisine göre, YRBT veya cerrahi akciğer biyopsisi yapılan hastalarda spesifik radyolojik ve histopatolojik patern kombinasyonları ile İPF tanısını UIP paterni varlığı ile sağlanılabileceğini belirtmişlerdir (44). Subakut dispne, prodüktif olmayan öksürük ve göğüs muayenesinde Velcro ralleri olan hastalarda idiyopatik pulmoner fibroz tanısından şüphelenilir. Bununla birlikte, İPF, bronşit, astım ve kalp yetmezliği gibi diğer daha yaygın hastalıklarla klinik benzerlikler nedeniyle başlangıçta genellikle göz ardı edilir.

Histopatolojik özellikler arasında, temporal ve spatial olarak heterojen fibroz, fibroblast ve miyofibroblast kümeleri ve bal peteği kist oluşumu, akciğer yapısının bozulmasıyla sonuçlanan aşırı düzensiz kollajen ve ECM birikimi içermektedir. Taramalı güç mikroskobu, bal peteği boşlukları, bazı korunmuş akciğer dokusu bölgeleri ve subplevral bölgelerden akciğere uzanan fibrozis ile yamalı bir süreci göstermektedir. Kronik fibrozis bölgelerinin bitişiğinde, yakın zamandaki akciğer hasarını düşündüren, dışbükey şekli ve ödemli fibroblastik doku bileşimi ile tanınan bir fibroblast odağıdır (Şekil 2.4.) (5).

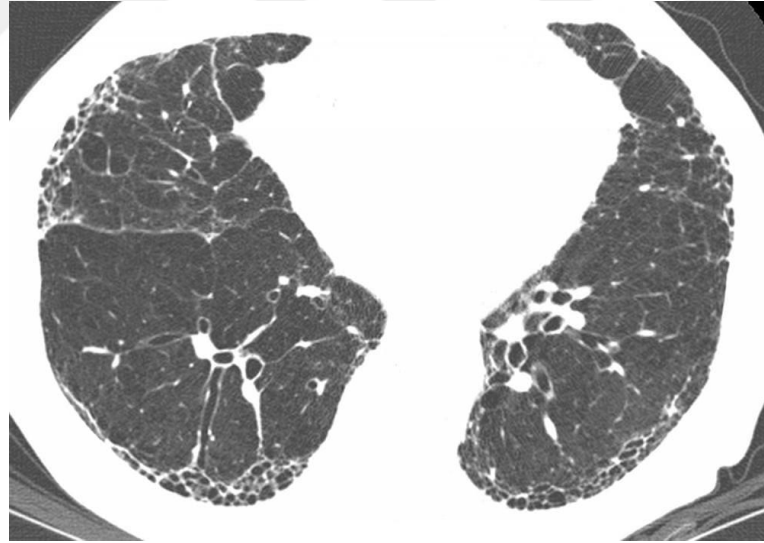


Şekil 2. 4. UIP Paterni Gösteren Cerrahi Akciğer Biyopsi Görüntüleri

Cerrahi biyopsi ihtiyacını ortadan kaldıran, traksiyon bronşektazi olsun ya da olmasın, bal peteği kistleri ve subplevral bazal olarak baskın retikülasyon varlığında tek başına YRBT'ye dayanarak kesin UIP radyolojik tanısı yapılabilir. Yakın zamana kadar, bal peteği kistlerinin belirgin şekilde olmadığı ancak kalan diğer tüm özelliklerin mevcut olduğu YRBT modelini tanımlamak için olası UIP radyolojik

tanısı kullanılmaktadır. Bu durumda kılavuzlar, doğrulamanın cerrahi biyopsi örneklerinin histolojik incelemesi yoluyla aranmasını önermektedir (14). Göğüs röntgeni tipik olarak alt ve periferik akciğer bölgelerinde yaygın retiküler opasiteler gösterir. Küçük kistik lezyonlar ve traksiyon bronşektazisine bağlı genişlemiş hava kanalları ek bulgulardır. Sekonder interstisyel tutulumun olası herhangi bir nedeni, kapsamlı bir tıbbi öykü ve gerektiğinde laboratuvar testleri veya brankoalveolar lavaj (BAL) gibi diğer prosedürler aracılığıyla dikkatlice dışlanıp farklı uzmanlar (seçilmiş vakalarda klinisyenler, radyologlar, patoloğlar ve romatologlar ve göğüs cerrahları dahil) arasında yapılan multidisipliner tartışmanın gözlemciler arası anlaşmayı ve tanı doğruluğunu iyileştirdiği gösterilmiş ve bu nedenle nihai tanı konmadan önce önerilmektedir (44).

İPF'li bir hastada yüksek çözünürlüklü BT'de subplevral bal peteği görünümü ve traksiyon bronşektazisi mevcuttur. Nodüller gibi İPF ile tutarsız bulgular yoktur. Klinik bulgular uyumluysa, bu BT bulguları İPF için neredeyse tanısaldır (Şekil 2.5.).



Şekil 2. 5. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) BT Görüntüsü

Geçmişten günümüze patogenetik mekanizmaların anlaşılmasındaki ilerlemeler, tanı kriterlerinin standardizasyonu ve tasarımındaki gelişmeler ve randomize klinik çalışmalar sayesinde İPF'nin altında yatan nedenleri anlamada önemli derece ilerleme kaydedilmiştir. Pirfenidon ve nintedanib, idiyopatik pulmoner fibrozisin ilerlemesini yavaşlatan antifibrotik ilaçlardır. Destekleyici

önlemler arasında oksijen ve pulmoner rehabilitasyon yer alır. Hastalar, bir destek grubuna katılmanın hastalığın stresini azaltmaya yardımcı olduğunu görebilir. İleri seviye hastalarda akciğer transplantasyonu gerekebilir (45–47).

Hastaların çoğunda tanı anında orta ila ileri düzeyde hastalık vardır ve tedaviye rağmen kötüleşir. Medyan sağkalım tanı anından itibaren yaklaşık 3 yıldır. Çeşitli prognostik modeller önerilmiştir. Daha kötü bir prognoza işaret eden faktörler arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, daha düşük zorlu vital kapasite ve daha düşük karbon monoksit difüzyon kapasitesi vardır. Akut kötüleşmenin nedenleri arasında enfeksiyonlar, pulmoner emboli, pnömotoraks ve kalp yetmezliği yer alır.

2.4.2. İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP)

Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP), idiyopatik veya sekonder bağ dokusu hastalığına, toksinlere veya diğer birçok nedene bağlı bir interstisyel akciğer hastalığıdır. İdiyopatik NSİP nadir görülen bir tanıdır ve bu diğer olası nedenlerin dışlanmasını gerektirmektedir. Diğer İIP alt tiplerinin histopatolojik özelliklerinden yoksun olduğu için nonspesifiktir. Hastalık kadın ağırlıklıdır ve sigara içmeyenlerde görülme sıklığı daha fazladır. Fiziksel muayenede hafif hipoksemi ve inspiratuar raller bulunur. Hastalarda aylarca veya yıllarca sürebilen öksürük ve nefes darlığı vardır. Pulmoner fonksiyon testleri, kısıtlama ve karbon monoksit için düşük bir difüzyon kapasitesi gösterir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi anormallikleri, ağırlıklı olarak alt lob subplevral retiküler değişiklikleri, traksiyon bronşektazisini ve buzlu cam opasitelerini içerir; bal peteği nadiren görülür. Kesin tanı için altta yatan patolojinin değerlendirilmesi gereklidir (2).

2.4.2.1. Epidemiyoloji

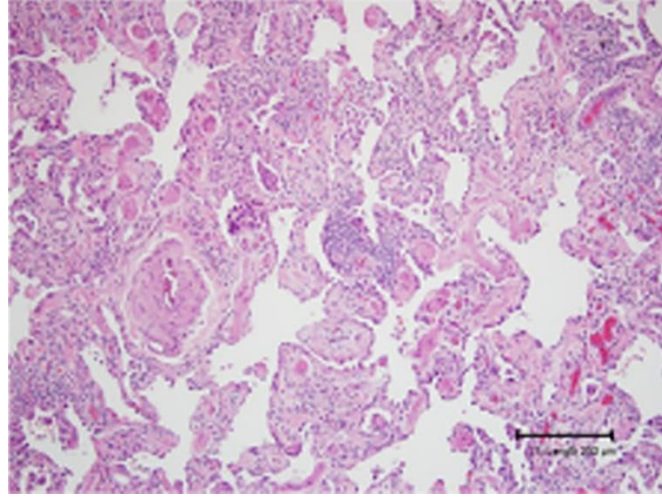
Prevalansı ve insidansı tam olarak bilinmemektedir. İPF ve NSİP kohortlarından retrospektif verilere dayanarak, NSİP için prevalansın 1 ila 9/100 000, İPF için 2 ila 20/100 000 olduğu tahmin edilmiştir (48). Çoğunlukla orta yaşlı kadınlarda görülür; medyan yaş 26 ile 73 arasında geniş bir aralıkla 52 olarak bildirilmiştir. İdiyopatik NSİP'li hastalar için sağkalım, İPF'den çok daha iyidir. İlk araştırmalar, 5 yıllık sağkalımı %82,3 ve 10 yıllık sağkalımı %73,2 olarak göstermektedir (49).

2.4.2.2. Patogenez

İPF ile olan ilişkinin yarattığı karışıklık nedeniyle patogenezinin anlaşılması güçleşmiştir. UİP ve NSİP histoloji paternleri, genetik zemini ve demografik özelliklerinin benzerlik gösterdiği ve UİP'in NSİP'in geç aşamasını temsil edebileceği belirtilmektedir (50). Epitel hasarı, düzensiz onarım, alveolar septa ve bronkoalveolar lavajda lenfosit varlığına bağlı olarak bağışıklık sisteminin tutulumu ve aşırı kollajen birikimine yol açan anormal fibroblast/miyofibroblast fonksiyonunu içermektedir (51).

2.4.2.3. Tanı ve Tedavi

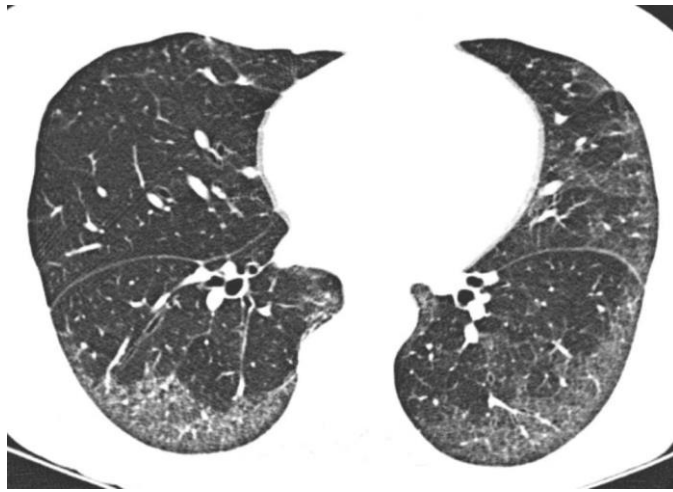
UİP histopatolojisi hem İPF hem de NSİP'de görülebilir. Bu iki durum arasındaki klinik ve histopatolojik örtüşme potansiyeli göz önüne alındığında, ikisini ayırt etmek zordur. Fibrotik NSİP, daha iyi bir prognoza sahip olması ve steroid tedavisine olası yanıtı nedeniyle İPF'den ayırt edilmektedir. Akut veya subakut fazdaki tipik görüntüleme özellikleri, üst akciğer bölgesi tutulumunun baskınlığının yanı sıra santrilobüler nodül bulgularını içerir. Histopatolojide dev hücrelerin bronşiosentrik dağılımı ve zayıf biçimli granülomlar vardır. Kronik hipersensitivite pnömonisi daha fibrotik özelliklere sahip olabilir ve bu nedenle bu hastalık durumunu klinik öykü ve potansiyel ileri değerlendirme ile ayırt etmek için bir girişimde bulunulmalıdır. Hipersensitivite pnömonisi (HP), NSİP'li hastaları değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken başka bir tanıdır ve tipik olarak hasta geçmişi, radyolojik veya histolojik gerekçelerle ayırt edilmektedir (52). Açıklanamayan subakut veya kronik öksürük ve nefes darlığı olan hastalarda nonspesifik interstisyel pnömoni tanısı düşünülmelidir. Tanı YRBT gerektirir ve her zaman cerrahi akciğer biyopsisi ile doğrulama gerektirmektedir. NSİP, olası alternatif bozukluklar, özellikle bağ dokusu bozuklukları, HP ve ilaç toksisitesi için dikkatli klinik inceleme gerektiren bir dışlama tanısıdır. Kore'de tek merkezli bir çalışma, İNSİP'de ATS çalışma grubuna göre daha sık buzlu cam (%94), retiküler bulgular (%95) ve bal peteği (%11) bulmuştur (Şekil 2.6.) (2).



Şekil 2. 6. İdiyopatik Nonspesifik İnterstitiyel Pnömoni (NSİP) Histopatolojik Görüntüsü

Yüksek çözünürlüklü BT ağırlıklı olarak subplevral ve baziler buzlu cam opasitelerini gösterir. Doğrudan plevral yüzeylerin altında akciğerin göreceli olarak korunması, spesifik olmayan interstitiyel pnömonide tipiktir (Şekil 2.7.).

Doğru bir idyopatik NSİP tanısı anlamak için terimlerin açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. NSİP ile tutarlı histolojiye sahip bir cerrahi akciğer biyopsisi, NSİP paterni olarak adlandırılır. Biyopsi ile NSİP paterni HP, UIP ve ayrıca idyopatik veya sekonder NSİP'de görülebilir (2).



Şekil 2. 7. İdeopatik Nonspesifik İnterstitiyel Pnömoni (NSİP) BT Görüntüsü

Orta şiddetli hastalarda tedavi, solunum fonksiyon testlerinde belirgin bozulma ve YRBT göğüs taramasında yaygın değişiklikler ile orta ila şiddetli semptomlara sahiptir. Bu senaryoda, tipik olarak 1 ay boyunca günlük maksimum 60 mg doza kadar 0,5 ila 1 mg/kg ideal vücut ağırlığı (IBW) dozunda sistemik steroid tedavisi (prednizon) ile başlarız, ardından 2 ay daha günde 30 ila 40 mg. Bu tedaviye yanıt veren/stabilize olanlar için, prednizon 6 ila 9 ay içinde kademeli olarak günde 5 ila 10 mg'lık bir doza veya 1 yıl sonra tedavinin potansiyel olarak kesilmesi hedefiyle gün aşırı azaltılmalıdır. Tipik olarak hastalar, azatiyoprin veya mikofenolat gibi ikinci bir immünosupresif ajanı düşünmeden önce tedaviye yanıtı ve toleransı değerlendirmek için 3 ila 6 ay boyunca prednizon ile izlenir. Ancak başlangıç hastalığı daha şiddetli olan hastalarda klinisyenler sistemik steroid tedavisine ikinci bir immünosupresyon ajanı ile birlikte başlayabilir. Steroid tedavisinin olası yan etkilerinin farkında olmak ve steroid tedavisinin risklerini ve faydalarını değerlendirmeye devam etmek önemlidir. Ayrıca, 1 aydan daha uzun süredir günde 20 mg'dan fazla prednizon alan hastalarda veya çoklu immünosupresif ajan kullanan hastalarda Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PJP) profilaksisi düşünülmelidir çünkü bu enfeksiyon akciğer fonksiyonunu önemli ölçüde kötüleştirebilmektedir (53).

Prognoz, en çok cerrahi akciğer biyopsisi sırasında bulunan fibrozisin derecesine bağlı gibi görünmektedir. Primer olarak hücresel hastalığı olan hastalarda, hemen hemen tüm hastalar en az 10 yıl hayatta kalır. Bununla birlikte, artan fibrozis ile sağkalım kötüleşir ve bazı serilerde fibrotik NSİP için medyan sağkalım 3 ila 5 yıldır.

2.5. Sigara İlişkili İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

2.5.1. Respiratuar Bronşiolitis İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-İLD)

RB-İLD, şu anda veya daha önce çok sigara içmiş olanlarda, genellikle üçüncü ve altıncı dekatlar arasında, cinsiyet ayrımı olmaksızın ortaya çıkan, nadir görülen, inflamatuvar bir akciğer hastalığıdır. Sigara içenlerde meydana gelen küçük hava yolu inflamasyonu ve interstisyel akciğer hastalığı sendromudur. Semptomlar efor sırasında öksürük ve nefes darlığını içerir. Tanı için göğüs röntgeni, yüksek

çözünürlüklü BT ve bazen akciğer biyopsisi gerekir. Tedavi sigarayı bırakmaktır (54).

2.5.1.1. Epidemiyoloji

RB-İLD'nin prevalansı ve insidansı bilinmemektedir ve uzun yıllardır değerlendirilmesi zor olmuştur. RB-İLD ile ilgili mevcut epidemiyolojik veriler seyrek ve sonuçta İLD'ler arasında veya daha özel olarak IIP vakaları arasında RB-İLD'nin göreceli sıklığının bir hesaplamasını temsil etmektedir. Daha önceki bazı vaka serisinde, RB-İLD insidansı genellikle DİP ile birlikte belirlenmiştir ve bu iki IIP'nin çalışma örneğinin %10-17'sini oluşturduğu rapor edilmiştir (54, 55).

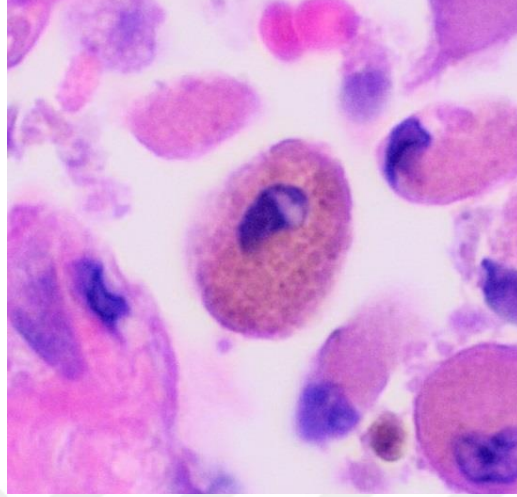
2.5.1.2 Patogenez

RB-İLD'deki fibroz derecesi, respiratuar bronşiolitide (RB) görüldenden daha kapsamlıdır. Bununla birlikte, birçok durumda RB-İLD, RB'den patolojik olarak ayırt edilemez ve bu nedenle tanı, İLD'nin klinik ve radyografik bulgularına bağlıdır (56). RB-İLD, insanlarda solunan sigara dumanına akciğer parankimal yanıtının bir sonucu olarak kabul edilmektedir. Bu durumun temel özelliği, sarı-kahverengi pigmentli makrofajların bronşiosentrik birikimi ve İLD'nin klinik özellikleriyle ilişkili hücresel veya fibrotik inflamasyondur. DİP ile önemli derecede klinik ve histopatolojik örtüşme göstermektedir. Aynı zamanda ortak bir patolojik anomali paterni ile birlikte, RB-İLD ve DİP radyolojik örtüşme göstermektedir (54).

2.5.1.3. Tanı ve Tedavi

İnterstisyel akciğer hastalığı açısından değerlendirilen hastalarda respiratuar bronşiolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı tanısı düşünülür. Tanı testi, görüntüleme testleri ve biyopsiyi içermektedir. Halen sigara içen bir kişide tipik YRBT bulgularına (buzlu cam opasiteleri ve sentrilobüler nodüller) dayanıldığında, özellikle BAL bulguları (sigara içenlerin makrofajlarının varlığı ve lenfositöz yokluğu) da uyumludur. RB-İLD dışında bir İLD varsayımı durumunda, cerrahi biyopsi gerekli olabilir. Cerrahi biyopsi örneklerinin histolojik özellikleri, transbronşiyal biyopsi ve BAL, radyografik bulgular ve solunum fonksiyon testleri RB-İLD tanısında kullanılmaktadır (5, 57). Histopatolojik özellikleri arasında

respiratuar bronşiyollerin lümenlerinde sarı-kahverengi pigmentli makrofajların birikmesi yer almaktadır. Özellikle sigara içerenlerde bu tip makrofaj yapıları oluşmaktadır (Şekil 2.8.).



Şekil 2. 8. Respiratuar Bronşiolitis İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-İLD) Histopatolojik Görüntüsü

Sonuçlar normal olabilir veya rezidüel hacimde izole bir artış gösterebilir, karma bir obstrüktif-restriktif patern, yaygın bir solunum fonksiyon testi bulgusudur. Rutin laboratuvar testleri yardımcı olmaz. Bazen tanı belirsiz kalırsa ve sigarayı bırakma denemesi semptomları azaltmadıysa cerrahi akciğer biyopsisi alınır. RB-İLD tanısında, üst akciğer loblarının YRBT görüntüsünde santrilobüler nodüller (beyaz oklar), yamalı buzlu cam opasiteleri (siyah ok) ve birlikte var olan hafif santrilobüler amfizem görülmektedir (Şekil 2.9.) (54).



Şekil 2. 9. Respiratuar Bronşiolitis İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-İLD) BT Görüntüsü

Respiratuar bronşioliti ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığının tedavisi, sigarayı bırakmak ve pasif sigara dumanına maruz kalmaktan bile kaçınmaktır. Bu durum, hastalığın iyileşmesini önleyebilir veya hastalığın tekrarlamasına neden olabilir. Kortikosteroidlerin etkinliğine dair yalnızca anekdot niteliğinde kanıtlar vardır. Hastalığın doğal klinik seyri bilinmemektedir, ancak sigaranın bırakılması ile prognoz iyidir.

2.5.2. Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni (DİP)

Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), hava boşluklarının mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize kronik akciğer inflamasyonudur. Çok yüksek oranda sigara geçmişi olan veya sigara içenlerde görülür. Yetişkin hastaların büyük çoğunluğu, hastalığı 30'lu veya 40'lı yaşlarında geliştirme eğiliminde olan sigara içen kişilerdir. Hastalık, akciğer parankimini üniform olarak etkileme eğilimindedir. Alveol duvarları dolgun kübik pnömositlerle kaplıdır. Alveoler septumda lenfositler, plazma hücreleri ve nadiren eozinofiller tarafından orta derecede infiltrasyon vardır. Alveoler septal fibroz varsa, hafiftir. Giderek artan dispne ve prodüktif olmayan öksürük ile kendini göstermektedir. Mesleki maruziyet, ilaç reaksiyonları ve otoimmün hastalıkların yanı sıra pasif içicilik hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Tanı, tıbbi öykü, radyoloji, BAL ve patoloji bulgularıyla konulmaktadır (58). Tedavi için sigarayı bırakma, kortikosteroidler ve sitotoksik ilaçlar kullanılmaktadır.

2.5.2.1. Epidemiyoloji

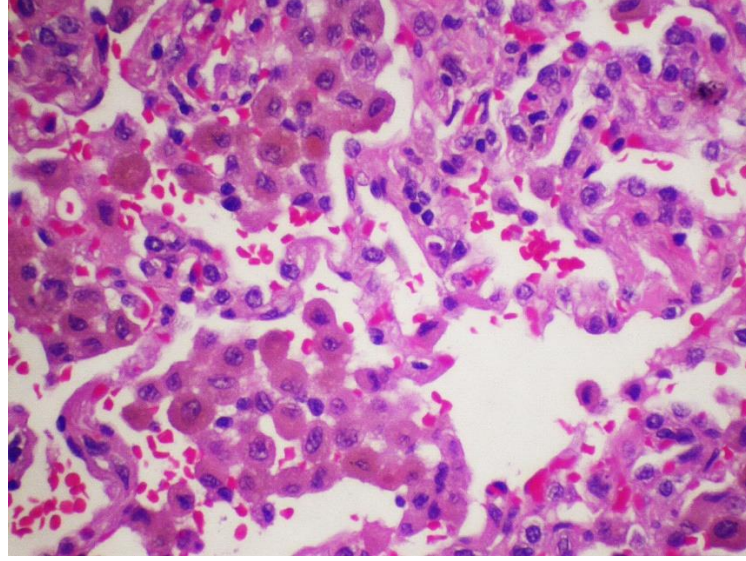
En yaygın başlangıç yaşı 40 ila 60 yaş arasındadır. Erkeklerde kadınlara göre görülme sıklığı 2'ye 1 olarak açıklanmaktadır. Hastalar arasında sigara içme prevalansı %60 ila %87 arasında bildirilmektedir (59). Ağırlıklı olarak %90'a yakın bir ilişki ile sigara içenlerde görülen bir hastalıktır. Genel popülasyonda DİP insidansı iyi belirlenmemiştir, ancak tüm İLD'lerin %3'ünden azını oluşturduğu tahmin edilmektedir. Özet olarak, DİP erkeklerde daha yüksek insidansa sahip ve sigara içimi ile güçlü bir ilişkisi olan nadir bir hastalıktır.

2.5.2.2. Patogenez

DİP'de görülen alveolar boşluklarda yoğun makrofaj birikimi, artan inflamatuvar yanıt ve bozulmuş makrofaj klirensinin bir kombinasyonundan kaynaklanır. Ek olarak, sigara dumanına maruz kalmanın oksidatif strese ve sigara içenler arasında DİP gelişimine katkıda bulunabilecek makrofajların aktivasyonuna yol açtığına dair kanıtlar vardır. Alveolar epitelyum ve interstisyumda ortaya çıkan kalıcı enflamasyon ve hasar, öksürük ve nefes darlığı gibi solunum semptomlarının klinik belirtilerinin yanı sıra intra-alveoler makrofaj birikiminin ve interstisyel enflamasyon ve/veya fibrozun histolojik özelliklerine yol açmaktadır. Devam eden araştırmalara rağmen, DİP'in gelişimi ve ilerlemesinin altında yatan kesin mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır (59).

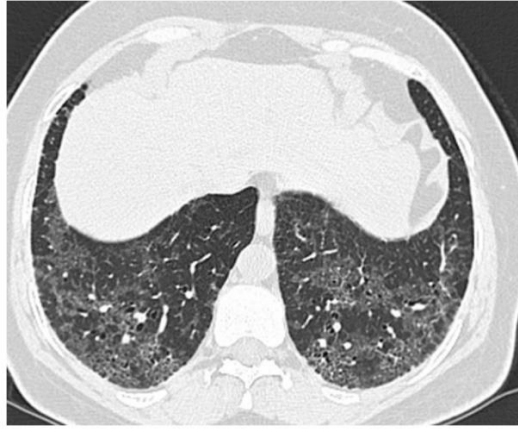
2.5.2.3. Tanı ve Tedavi

DİP tanısı tek başına klinik ve radyolojik özelliklere dayalı olarak güvenilir bir şekilde konulamaz ve ideal olarak bir (cerrahi) akciğer biyopsisi gerektirir. Histomorfoloji, akciğerin distal hava sahasının çoğunda çok sayıda pigmentli makrofajın diffüz birikimi ve bazen eozinofiller ve/veya dev hücrelerin bir karışımı ile karakterize edilir. Histolojide dahi DİP'i, RB-İLD gibi pigmentli makrofajları içeren aynı spektrumdaki bozukluklardan ayırt etmek zordur (58). En çarpıcı özellik, hastalık ilk tanımlandığında, distal hava boşluklarında çok sayıda pigmentli makrofajların varlığı olmasıdır. Alveoller, çoğu altın kahverengi tütün pigmenti içeren makrofajlarla doludur (Şekil 2.10.). Bal peteği nadirdir. RB-İLD'de benzer ancak çok daha az kapsamlı bulgular ortaya çıkmaktadır. Bu durum, DİP ve RB-İLD'nin sigara kullanımının neden olduğu aynı hastalığın farklı belirtileri olduğu fikrini ortaya çıkarmaktadır.



Şekil 2. 10. Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni (DİP)

Tanısal radyolojik bulgular, YRBT’de oldukça belirgindir. Değişmeyen bir YRBT bulgusu, genellikle simetrik ve sıklıkla orta ve alt bölgeleri tutan diffüz buzlu cam görünümünün varlığıdır (Şekil 2.11.) (60).



Şekil 2. 11. Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni (DİP) BT Görüntüsü

Sigarayı bırakmak hastaların yaklaşık %75'inde klinik iyileşme sağlamaktadır. Sistemik kortikosteroid tedavisinin en etkili farmakolojik müdahale olduğu bildirilmiştir. Kortikosteroidler ve immünosüpresif tedavi (en sık kullanılan ajan azatiyoprindir) ile çoğu hasta stabil kalır veya hastalığın kürü sağlanılabilmektedir. Steroidlere dirençli hastalarda klaritromisin başarılı kullanıldığına dair raporlar bulunmaktadır. Genel 10 yıl sağkalım %70 ila %88'dir. (61).

2.6. Akut veya Subakut İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

2.6.1. Kriptojenik Organize Pnömoni (KOP)

Kriptojenik organize pnömoni (KOP), granülasyon dokusunun komşu alveollerde meydana gelen kronik inflamasyon ile alveoler kanalları ve alveoler boşlukları tıkadığı idiyopatik bir durumdur. Genellikle 40'lı veya 50'li yaşlardaki erkekleri ve kadınları eşit derecede etkilemektedir. Sigara kullanımı bir risk faktörü olarak görülmemektedir. Progresif öksürük, efor dispnesi, ateş, kırgınlık, yorgunluk ve kilo kaybı ile karakterize düzelmeyen grip benzeri bir hastalık belirtiler arasında yer almaktadır. Göğüs muayenesinde kuru, Velcro rali görülmektedir. Üç ana görüntüleme modeli tanımlanmıştır. Bunlar, çok sayıda yamalı alveoler opasiteler, soliter fokal nodül veya kitle ve yaygın infiltratif opasitelerdir. Histopatolojik doğrulama ile kortikosteroid tedavisi ile hızlı tedavi sağlanılabilir (62).

2.6.1.1. Epidemiyoloji

KOP'nin epidemiyolojisi çok az bilinmesine rağmen, İzlanda popülasyonunda yıllık organize pnömoni (OP) insidansının 1.97/100.000, KOP ve sekonder OP için sırasıyla 1.10/100.000 ve 0.87/100.000 olduğu tahmin edilmiştir. KOP, kesin prevalans verilerinden yoksundur. İnsidansın 100.000 hastaneye yatışta 1 ila 3 civarında olduğu düşünülmektedir. Her iki cinsiyet de eşit derecede etkilenmektedir. KOP tipik olarak yaşamın beşinci veya altıncı dekadında gelişmektedir (63).

2.6.1.2. Patogenez

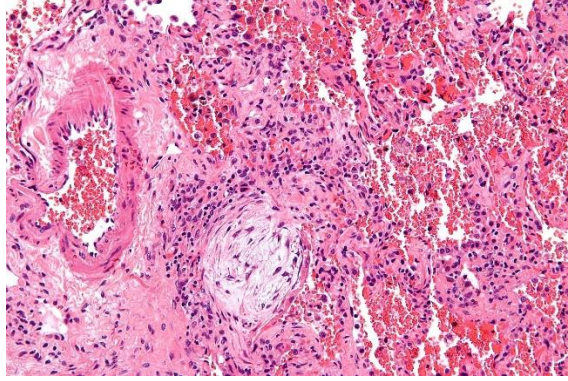
Patojenik mekanizmalar net bir şekilde tanımlanmamıştır, ancak bilinmeyen bir provokatif hasara bağlı olarak alveolar epitel hasarının, plazma proteinlerinin alveoler boşluğa sızmasına neden olarak enflamatuar hücrelerin toplanmasına neden olduğu düşünülmektedir. Sonraki organizasyon süreci 3 aşamada gerçekleşir. İntra-alveoler aşama, mononükleer enflamatuar hücrelerin infiltrasyonu ile birlikte fibrin bantlarının oluşumundan oluşur. İkinci aşama, bir retikülin çerçevesi oluşturan fibroblastların çoğalması ile karakterize edilir. Üçüncü aşama ise fibroblastların ve bağ doku matrisinin organizasyonudur. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve temel fibroblast büyüme faktörü,

pnömoninin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. Matris metalloproteinazlar da yukarı regüle edilir. Deneysel modellerde, glukokortikoidlerin granülasyon dokusu tıkaçlarının oluşumunu engellediği gösterilmiştir (63).

2.6.1.3. Tanı ve Tedavi

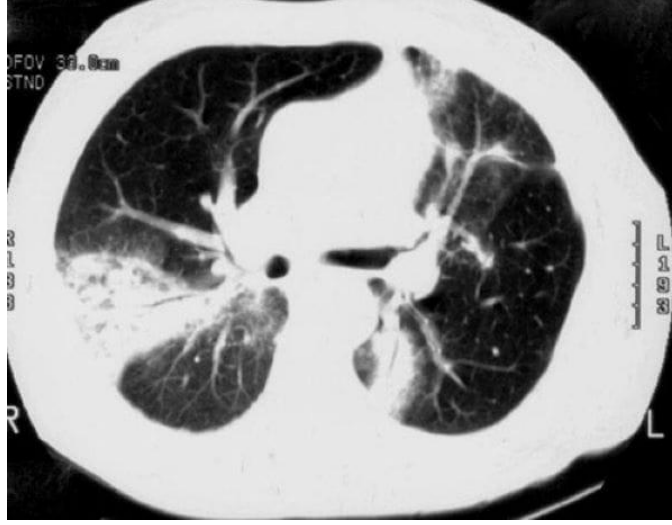
KOP tanısı, OP'yi düşündüren klinik radyolojik tabloya, akciğer histopatolojisinde OP'nin patolojik bir paterninin gösterilmesine ve olası OP nedenlerinin dışlanmasına dayanmaktadır (62). Görüntüleme testleri net değilse, cerrahi akciğer biyopsisi gerektirmektedir. Röntgen, YRBT, solunum fonksiyon testleri ve gerekli durumda akciğer biyopsisi ile tanı gerçekleştirilmektedir.

Histopatolojik özellik, alveolar keseler ve alveolar kanallar içinde bronşiyollere doğru uzanan fibröz dokunun aşırı çoğalmasdır. İntralüminal granülasyon dokusunun organize tıkaçları Masson cisimleri olarak bilinmektedir. Granülasyon dokusu tomurcukları bronşiyole doğru uzanır ve lümeni tıkayabilir, bu nedenle önceki terim bronşiyolit obliteranstır. Granülasyon dokusu, akciğer parankimal mimarisi korunarak alveoler boşluklar içinde üniform bir görünüme sahiptir. Lezyonu hemen çevreleyen akciğerde hafif mononükleer hücre interstisyel enflamasyonu ve köpüksü makrofajlar görülebilmektedir (Şekil 2.12.) (63).



Şekil 2. 12. Kriptojenik Organize Pnömoni Histopatolojik Görünümü

YBÇT'de düzensiz hava sahası konsolidasyonu, buzlu cam opasiteleri, küçük nodüler opasiteler ve bronşiyal duvar kalınlaşması ve genişlemesi (hava bronkogramları) göstermektedir (Şekil 2.13.).



Şekil 2. 13. Kriptojenik Organize Pnömoni (KOP) BT Görüntüsü

KOP'ta ilaçları veya tedavi süresini karşılaştıran kontrollü çalışma yoktur. Tedavi rejimleri konsensüs kılavuzlarına dayanmaktadır. Uygun bir rejime ve tedavi süresine karar verilirken ilk klinik sunum, hastalığın şiddeti ve yanıt verme derecesi dikkate alınmalıdır. İlerleyici semptomları ve yaygın radyografik tutulumu olan hastaların büyük çoğunluğu oral glukokortikoidlerle tedavi edilerek semptomlarda belirgin iyileşme sağlanmaktadır. Sistemik steroidler, pnömoniyi organize etmek için birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Hasta steroid başlanmasından sonraki 72 saat içinde klinik iyileşme gösterir ve çoğu hasta iyileşmeyi başarmaktadır (63, 64).

KOP, hastaların %50'ye varan bir bölümünde tekrarlamaktadır. Nüksler tedavi süresine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır, bu nedenle tedavi genellikle 6 ila 12 ay arasında verilmektedir. Tekrarlayan hastalık genellikle ek kortikosteroid kürlerine yanıt verir. Tedaviden sonra iyileşme, kriptojenik organize pnömoni YRBT'de parankimal konsolidasyon, buzlu cam opaklığı veya nodüller olarak görüldüğünde yaygındır. Aksine, kriptojenik organize pnömoni YRBT'de lineer ve retiküler opasiteler olarak görüldüğünde iyileşme daha az görülmektedir. Hafif vakaların yaklaşık %50'sinde spontan remisyonlar görülür. Hastalar tedaviye hızlı bir semptomatik yanıt verir ve %80'e varan oranda tam iyileşme sağlamaktadır (63).

2.6.2. Akut interstisyel pnömoni (AİP)

Hamman-Rich sendromu olarak da bilinen akut interstisyel pnömoni (AİP), esas olarak sağlıklı bireyleri etkileyen, idiyopatik interstisyel akciğer hastalığının nadir ve ciddi bir şeklidir. Hastalık, hızla ilerleyen dispne, tipik olarak günler ile haftalar içinde gelişen solunum yetmezliğine ve yüksek ölüm oranına yol açan yaygın bilateral infiltratlar ile karakterizedir. AİP'in kesin nedeni bilinmemektedir, ancak genetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (5). Sağlıklı erkek ve kadınları, genellikle 40 yaşın üzerindeki eşi derecede etkilemektedir. Diffüz alveoler hasarı organize ederek tanımlanmaktadır. Diffüz alveoler hasarı organize etmenin ayırt edici özelliği, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibroblast proliferasyonu, ara sıra hiyalin membranlar ve alveolar duvarların kalınlaşması ile yaygın, belirgin alveolar septal ödemdir. Septalar atipik, hiperplastik tip II pnömositlerle kaplıdır ve hava boşlukları çökmüştür. Trombüs küçük arterlerde gelişmiştir ancak spesifik değildir. Semptomlar, çoğu hastada 7 ila 14 gün içinde şiddeti artan ve solunum yetmezliğine ilerleyen ani ateş, öksürük ve nefes darlığından oluşmaktadır. Yüksek çözünürlük görüntüleme ve biyopsi ile tanı gerçekleştirilir. Destekleyici tedavi ve kortikosteroidler ile tedavi sağlanmaktadır.

2.6.2.1. Epidemiyoloji

AİP'li hastaların sigara kullanımı ilişkisi yoktur. Çoğu hasta 40 yaşın üzerindedir ve ortalama yaş 50 - 55'tir. Akciğer hastalığı öyküsü olmayan sağlıklı bireyleri etkilemektedir. Cinsiyet ayrımı yoktur. Hastalık sağlıklı bireylerde ortaya çıkma eğilimindedir ve akut bir başlangıcı vardır. Hızla ilerleyen bir seyri bulunmaktadır. Sıklıkla solunum yetmezliğine ve yüksek bir ölüm oranına yol açmaktadır. Prevalansı, idiyopatik pulmoner fibroz gibi diğer interstisyel akciğer hastalığı formlarından daha düşüktür. (65, 66).

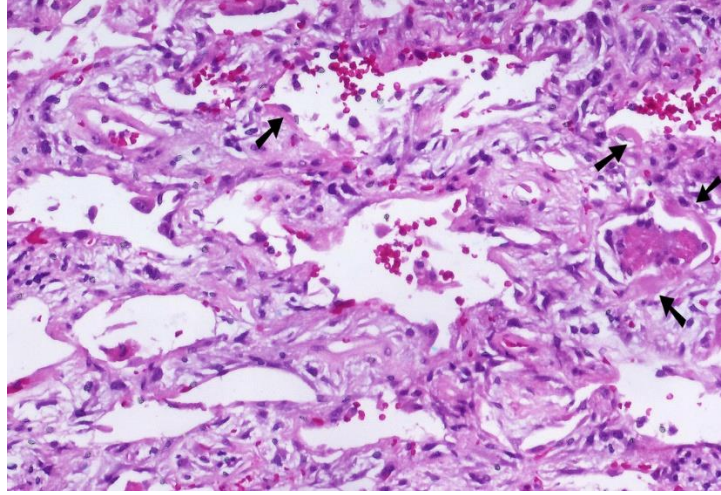
2.6.2.2. Patogenez

AİP patogenezini tam olarak anlayamamıştır. AİP'in patogenezini açıklamak için iki farklı hipotez öne sürülmüştür. İlki, AİP'in inflamatuvar yanıtı başlatan akciğerde yaygın bir hasara yanıt olarak ortaya çıkan bir akut akciğer hasarı şekli olduğunu düşündürür. İkincisi, AİP'in, yaygın alveoler hasara ve

fibroza yol açan anormal immün aktivasyonu içeren ayrı bir durum olduğudur (67). Aveoler epitelde bilinmeyen bir hasarla tetiklendiği ve enflamatuvar kaskadın aktivasyonuna yol açtığı ve bunu geç aşamada fibroblastik aktivitenin izlediği düşünülmektedir (66). AİP'in birincil hastalık sürecinin bir ivmesi mi yoksa gizli ve tanınmayan bir tetikleyiciyi mi (örn. viral enfeksiyon ve aspirasyon) temsil ettiği açık değildir. Birkaç çalışma, AİP'in artan tip II alveolar epitel hücre hasarı ve/veya proliferasyonu ve pıhtılaşma anormallikleri ile karakterize olduğunu göstermiştir. AİP, etiyojisi bilinmeyen olarak tanımlansa da bazı çalışmalarda viral enfeksiyon, aspirasyon, ilaçlar ve torasik cerrahi işlemler gibi faktörlerin etkili olabileceği belirtilmiştir (68).

2.6.2.3. Tanı ve Tedavi

Akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS - örn. diffüz bilateral hava sahası opasifikasyonu) semptomları ve röntgen bulguları olan hastalarda AİP tanısından şüphelenilir. Altta yatan akciğer hastalığının akut alevlenmesi (özellikle idiyopatik pulmoner fibrozisin akut alevlenmesi) dikkate alınmalıdır ve daha önce AİP olarak karakterize edilen bazı vakaları açıklayabilir. ARDS'nin diğer nedenleri dışladıktan sonra, tanıyı koymak için İdiyopatik diffüz alveolar hasarın (DAD) patolojik olarak doğrulanması gerekmektedir. YRBT, ağırlıklı olarak subplevral dağılımda, bilateral yamalı simetrik buzlu cam zayıflama alanları ve bazen iki taraflı hava sahası konsolidasyonu alanları göstermektedir. Genellikle akciğerin <math><10\%</math>unu etkileyen hafif bal peteği oluşumu mevcut olabilir. Rutin laboratuvar testleri spesifik değildir ve genellikle yardımcı olmamaktadır. ARDS'nin bilinen nedenlerinin ve yaygın alveolar hasarın (örn. sepsis, ilaçlar, toksinler, radyasyon, viral enfeksiyon) yokluğunda yaygın alveolar hasarı gösteren cerrahi akciğer biyopsisi, AİP tanısını doğrulamaktadır. Miksoid hücre dışı matriksli interstisyel fibroblastik proliferasyon, AİP'de karakteristik akciğer lezyonudur (Şekil 2.14, Şekil 2.15.) (66–68).



Şekil 2. 14. Akut İntersiyel Pnömoni Histopatolojik Görüntüsü



Şekil 2. 15. Akut İntersiyel Pnömoni BT Görüntüsü

AİP'de kanıtlanmış bir tedavi bulunmamaktadır. Enfeksiyöz etioloji dışlanmasına bağlı olarak başlangıçta geniş spektrumlu antibiyotikler önerilmektedir. Steroid tedavisi genellikle ampirik olarak başlansa da AİP'de net bir faydası bulunmamaktadır. Konvansiyonel tedavi başarısız olduktan sonra uygun adaylar için ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ve akciğer transplantasyonu gerekmektedir (66). Mekanik ventilasyona rağmen, genellikle ~3 ayda >%70 mortalite ile ciddi bir prognoz taşımaktadır. çoğu hasta başvurudan sonraki 6 ay içinde ölür ve ölüm genellikle solunum yetmezliğinden

kaynaklanmaktadır. İlk akut ataktan sağ kurtulan hastalar, hastalık tekrarlayabilmesine rağmen, akciğer fonksiyonlarını tamamen geri kazanabilir.

2.7. Nadir Görülen İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

2.7.1. İdiyopatik Lenfoid İnterstisyel Pnömoni (LİP)

Lenfositik interstisyel pnömoni (LİP), alveoler interstisyum ve hava boşluklarının lenfositik infiltrasyonudur (69). Nedeni bilinmemektedir. Semptom ve bulgular öksürük, progresif dispne ve rallerdir. Tanı öykü, fizik muayene, görüntüleme testleri ve akciğer biyopsisine dayanmaktadır. Tedavi, etkinliği bilinmemekle birlikte kortikosteroidler, sitotoksik ilaçlar veya her ikisi ile yapılmaktadır. Beş yıllık sağkalım %50-66'dır.

2.7.1.1. Epidemiyoloji

LİP insidansı ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Kadınları erkeklerden daha sık etkilemektedir (erkek kadın oranı 1:2.75) (69). Her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte, hastaların çoğu, ortalama yaşları 52-56 olan yetişkinlerdir. Bir çocukta lenfoid interstisyel pnömoni görülürse, bu AIDS'in göstergesi olabilmektedir. Erkeklerin idiyopatik LİP geliştirme olasılığı daha yüksek olurken, kadınlarda Sjögren sendromu olarak adlandırılan bir otoimmün bozukluğu ilişkili LİP'ye sahip olma olasılığı daha yüksektir. Çocuklarda ırksal üstünlük yoktur; LİP'li HIV pozitif yetişkinlerin çoğu siyahken, LİP'li HIV negatif yetişkinlerin çoğu beyazdır (69, 70).

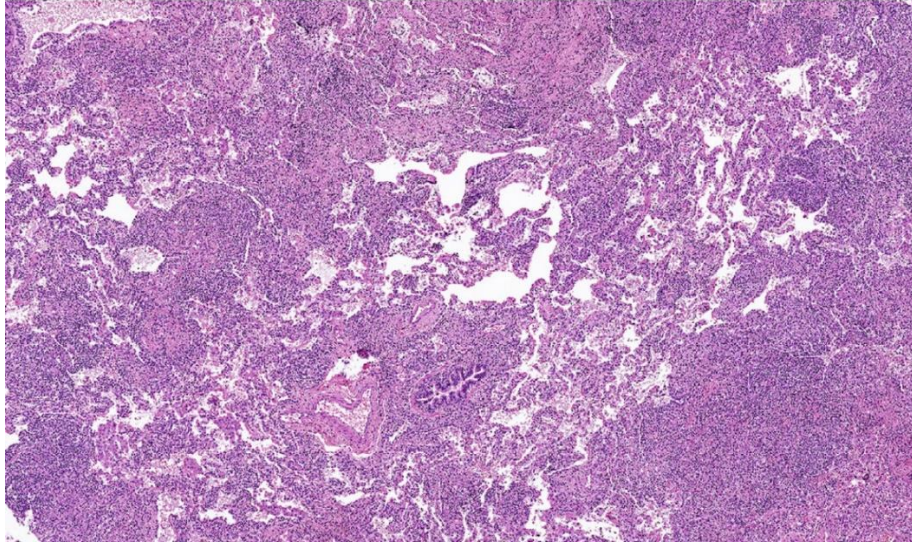
2.7.1.2. Patogenez

LİP'in kesin patogenezini bilinmemektedir; iyi huylu pulmoner lenfoproliferatif hastalıklar spektrumunda olduğu düşünülmektedir. Çoklu uyaranlara spesifik olmayan bir yanıtı temsil etmektedir. Disgammaglobulinemi ve lenfositik infiltrasyon ile ilişkili farklı sistemik ve enfeksiyöz bozuklukla ilişkilendirilmiştir. En yaygın olarak Sjögren sendromu ile ilişkilidir, bunu enfeksiyöz nedenler (HIV, EBV) takip etmektedir. Monoklonal proliferasyonları olan hastaların düşük dereceli non-Hodgkin lenfomalara sahip olma olasılığı daha yüksektir. Disgammaglobulineminin LİP'nin nedenini başlatan olay olup olmadığı veya diğer hızlandırıcı faktörlerin (örn. viral) immünolojik anormalliklere neden

olup olmadığı ve bunun da hasara nasıl etki ettiği bilinmemektedir. Çok sayıda otoimmün hastalıklarla olan ilişkiler, LİP'nin kendisinin bir otoimmün hastalık olduğunu ve LİP'nin otoimmün özellikli interstisyel akciğer hastalığı için geçici kriterlere dahil edildiğini düşündürmektedir. LİP vakalarının yaklaşık %25'i Sjogren sendromu ile ilişkilidir ve Sjogren sendromlu hastaların %1'inin hastalık seyri sırasında LİP geliştirdiği tahmin edilmektedir (69, 70).

2.7.1.3. Tanı ve Tedavi

Yetişkinlerde, lenfositik interstisyel pnömoni, ilerleyici nefes darlığı ve öksürük semptomlarına neden olur. Bu belirtiler aylar veya bazı durumlarda yıllar içinde ilerler ve ortalama 54 yaşında ortaya çıkar. Kilo kaybı, ateş, artraljiler ve gece terlemeleri görülür ancak daha az yaygındır. Lenfositik interstisyel pnömoni tanısından genellikle uyumlu semptomları olan risk altındaki hastalarda şüphelenilmektedir. Röntgen, YRBT, BAL, rutin laboratuvar testleri ve serum protein elektroforezi ve bazen akciğer biyopsisi yapılmaktadır. Akciğer biyopsisinde lenfositik infiltrasyon ve germinal merkez oluşumu dahil olmak üzere karakteristik histopatolojik bulguların varlığı LİP'nin kesin tanısı için gerekmektedir (Şekil 2.16.) (69, 71).



Şekil 2. 16. Lenfoid İnterstisyel Pnömoni Akciğer Biyopsisi

Sjogren sendromuna sekonder lenfositik interstisyel pnömoni, BT kesitinde iki taraflı alt loblarda iyi sınırlı kistler görülebilmektedir (Şekil 2.17.).



Şekil 2. 17. Lenfoid İnterstitial Pnömoni BT Görüntüsü

Tedavi, kortikosteroidler, sitotoksik ilaçlar veya her ikisidir, ancak diğer birçok interstisyel akciğer hastalığı nedeninde olduğu gibi bu yaklaşımın etkinliği bilinmemektedir. Yetişkinlerde LİP'nin doğal seyri ve prognozu tam olarak anlaşılammıştır. Spontan düzelme, kortikosteroidler veya diğer immünosüpresif ilaçlarla tedaviden sonra düzelme, lenfomaya ilerleme veya solunum yetmezliği ile birlikte pulmoner fibroz gelişimi meydana gelebilir. Beş yıllık sağkalım %50-66'dır. Yaygın ölüm nedenleri enfeksiyon, malign lenfoma gelişimi (%5) ve progresif fibrozistir.

2.7.2. İdiyopatik Plöroparenkimal Fibroelastozis (PPFE)

İdiyopatik plöroparenkimal fibroelastoz (PPFE), ağırlıklı olarak akciğerlerin üst loblarını tutan ve yavaş ilerleyen, nadir görülen bir idiyopatik interstisyel pnömonidir. Plevranın üst lob fibrozisini ve subplevral akciğer parankimini içermektedir (5). Hastalarda sıklıkla tekrarlayan enfeksiyonlar, nefes darlığı ve kuru öksürük görülmektedir. Tanı yüksek çözünürlüklü BT ile konmaktadır, ancak bazen akciğer biyopsisi gereken durumlar olmaktadır. Kortikosteroidler ile tedavi sağlanılmaktadır.

2.7.2.1. Epidemiyoloji

PPFE, nadir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bildirilen vakalarda ortalama başvuru yaşı 5. dekat civarındadır. Cinsiyet şekli bildirilmemiştir ve

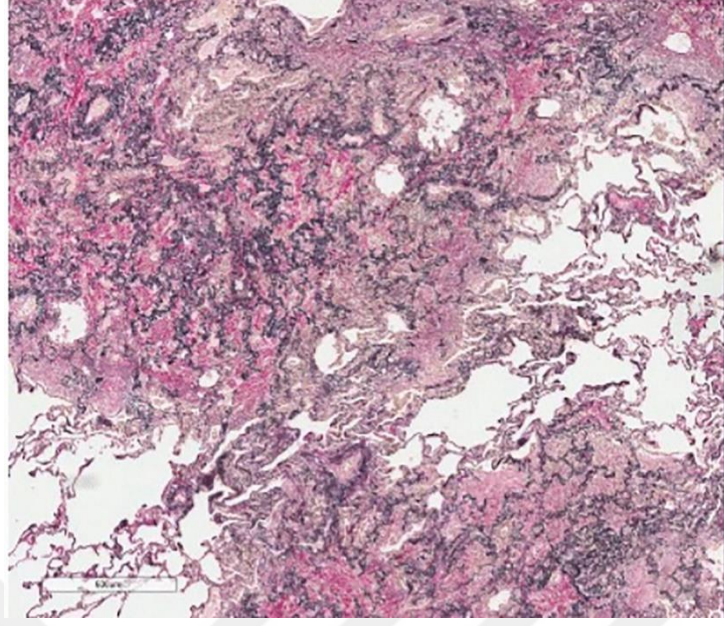
hastalar çoğunlukla sigara içmeyenlerdir. Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber klinik veriler tekrarlayan pulmoner enfeksiyonla bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Genetik ve otoimmün mekanizmaların da bu hastalıkta rol oynadığı düşünülmektedir (72).

2.7.2.2. Patogenez

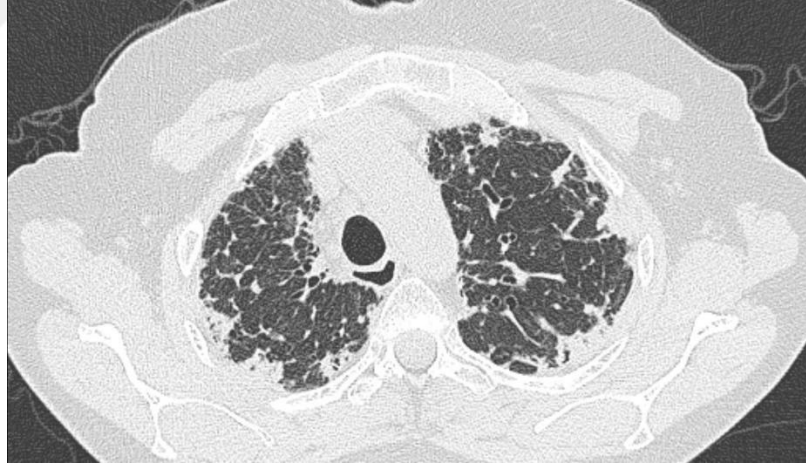
Patogenez büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır. Klinik tanım ve davranışın heterojen spektrumu, bunun çevresel maruziyet, immün düzensizlik ve genetik yatkınlık arasındaki değişken bir etkileşimin nihai ifadesini temsil edebilmektedir. Hastalığın farklı feno/endotiplerini daha iyi karakterize etmek gerekmektedir (73).

2.7.2.3. Tanı ve Tedavi

PPFE, solunum fonksiyon testleri, BT ve cerrahi akciğer biyopsisi ile tanı gerçekleştirilmektedir. Görüntüleme bulguları, plevra ve subplevral bölgelerin üst lob kalınlaşmasını içermektedir. Hastalar, normal interstisyel pnömoni ve nonspesifik interstisyel pnömoni paterni dahil olmak üzere diğer interstisyel pnömonilerin eşlik eden bulgularına sahip olabilmektedir. Hastalarda konsolidasyon alanları ve bronşektazi de olabilmektedir. Belirgin bilateral apikal plevral kalınlaşma, apikal kapaklar, pnömotoraks, traksiyon bronşektazi, üst akciğer hacim kaybı, çevresel konsolidasyon, retiküler anormallikler, interlobüler septa kalınlaşması, bal peteği ve lenfadenopati (mediastinal ve/veya aksiller) bulgular arasında yer almaktadır. Kesin PPFE için histolojik kriterler, alveolar septal elastozun eşlik ettiği altta yatan intra-alveolar fibroz ile birlikte üst bölge plevral fibroz; intra-alveolar fibroz mevcut olduğunda ancak plevral fibroz ile ilişkili olmadığında, ağırlıklı olarak plevranın altında olmadığında veya bir üst lob biyopsisinde olmadığında tutarlı bir model atanmıştır (Şekil 2.18.). Plevral ve subplevral kalınlaşma görülmektedir (Şekil 2.19.). Açıklanan gerekli özellikler olmadığında ise tutarsızdır (73).



Şekil 2. 18. İdiyopatik Plöroparankimal Fibroelastosis (PPFE) Akciğer Biyopsi Kesiti



Şekil 2. 19. İdiyopatik Plöroparankimal Fibroelastosis (PPFE) BT Görüntüsü

PPFE için uygun tedavi bilinmemektedir. Literatürün çoğunluğu kortikosteroid kullanımını bildirmektedir. PPFE hastalardaki klinik seyir, hastaların çoğunda ilerleyici olma eğilimindedir. Hastaların %60'ında hastalık progresyonu görülmektedir.

2.8. Sınıflandırılmayan İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

Multidisipliner yaklaşım gösterilerek mevcut kılavuzlara göre sınıflandırılmayan interstisyel akciğer hastalığı vakalarını tanımlamak için oluşturulan sınıflandırmadır (5). Sınıflandırılmayan IIP, BT veya patoloji çalışmalarında tutarsız bulgularla birlikte, İPF, fibrozan NSİP ve kronik HP gibi idiyopatik ve idiyopatik olmayan durumların heterojen bir durumdur. Bal peteği görünümü, yüksek HRCT fibroz skoru, SLB'de olası UİP paterni veya klinik olarak ilerlemiş hastalık ve eşlik eden pulmoner hipertansiyon (PH) veya amfizem varlığı, genellikle İPF'ye benzer yüksek ilerleyici seyir riskiyle birlikte kötü bir prognoza işaret etmektedir. Bu gibi durumlarda, klinik karar verme için potansiyel çıkarımlar arasında, akciğer transplantasyonunun erken zamanlaması ve anti-fibrotik veya anti-inflamatuvar ilaçlar arasında, tercihen kontrollü deneyler ortamında ikili ayırım yer almaktadır (74). Histolojik paternlerin örtüşmesi açısından sınıflandırılmayan vakaların, multidisipliner yaklaşımda idiyopatik olmaktan ziyade sıklıkla kollajen vasküler hastalık (örneğin, romatoid artritli bir hastada interstisyel pnömoni ve foliküler bronşiolit) veya ilaca bağlı olduğu kanıtlanmıştır. Multidisipliner yaklaşım ile hastalık davranışına göre sınıflandırma önerilmiştir (Tablo 2.5.) (5, 75).

Tablo 2. 4. Hastalık Davranışına Göre İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin (IIP) Sınıflanması

Klinik davranış	Tedavi hedefi	Takip stratejisi
Reversible ve ılımlı (örn. RB-İLD)	Muhtemel etkeni kaldırmak	Hastalığın gerilediğini doğrulamak için kısa dönem (3-6 ay) takip
Progresyon riski olan reversibl hastalık (örn. sellüler NSİP, bazı fibrotik NSİP, DİP, KOP)	Başlangıçta iyi cevap, sonra uzun dönem tedavi planı	Tedavi cevabını doğrulamak için kısa dönem takip. Tedavi sonrası durumu korumak için uzun dönem takip
Residüel, stabil hastalık (örn. fibrotik NSİP)	Mevcut durumu korumak	Hastalık gidişini değerlendirmek için uzun dönem takip
Stabil olma potansiyeli olan irreversible, progressif hastalık (örn. fibrotik NSİP)	Stabilize etmek	Hastalık gidişini değerlendirmek için uzun dönem takip
Tedaviye rağmen irreversible, progressif hastalık (örn. İPF, fibrotik NSİP)	Progresyonu yavaşlatmak	Hastalık gidişini değerlendirmek için uzun dönem takip, transplant veya efektif palyasyon ihtiyacı vardır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırmamız, olayların niteliğini ve dağılımını belirlemek için kesitsel şekilde tasarlanmış tanımlayıcı bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Zamanı, Örnekleme ve Yeri

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'nde 01 Ocak 2015 - 01 Ocak 2021 tarihleri arasında İdiyopatik İntersitisyel Pnömoni (IIP) tanısı konulan hastalar, hastane arşiv kayıt sisteminden taranarak retrospektif kohort çalışması yapıldı.

3.3. Araştırmaya Hasta Dahil Etme Kriterleri

Bilinen IIP tanısı olmayan, asemptomatik veya diğer solunumsal semptomlar ile Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvurmuş 18 ve yaş üzeri hastaların, 2013 ATS/ERS tanı kılavuzlarında yer alan kriterlere göre histopatolojik, radyolojik veya klinik olarak IIP tanısı almış hastalar araştırmaya dahil edilmiştir (5).

3.4. Araştırmanın Hasta Dışlama Kriterleri

Histopatolojik örnekleme önerilmesine rağmen örnekleme kabul etmeyen veya IIP tanısı konulduktan sonra uzun süreli takibi olmayan hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir.

3.5. Hasta Verilerinin Toplanması

Çalışmamızda, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'nde 01 Ocak 2015 - 01 Ocak 2021 tarihleri arasında IIP tanısı konulan 550 hastadan mevcut dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan 342 hasta retrospektif olarak tarandı. Hastaların, demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), sigara içme özellikleri, mesleki ve çevresel maruziyetleri, komorbiditeleri, aile hikayeleri, solunumsal semptomları, spirometrik solunum fonksiyon testleri, karbonmonoksit diffüzyon testleri, 6 dakika yürüme mesafe testleri, IIP tedavisinde kullandığı ilaçları ve bunlarla 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık sağ kalım arasındaki

ilişkiler değerlendirilmiştir. Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS) üzerinden hastaların ölüm bilgilerine ulaşılmıştır.

3.6. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından 30.05.2022 tarih ve 70904504/321 sayılı kararı ile bilimsel etik doğrultusunda uygun bulunmuştur.

3.7. İstatistiksel Analizler

Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum – maksimum) değerler şeklinde belirtildi. Normal dağılımın olup olmaması Kolmogorov-Smirnov testi ve histogramlar ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma uymayan veriler Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare analizi kullanıldı. Sağkalım analizleri için Kaplan Meier yöntemi ile sağkalım eğrileri çizildi ve gruplar arasında sağkalım sürelerinin karşılaştırılmasında log rank testi uygulandı. Sağkalımı etkileyen faktörler için tek değişkenli Cox regresyon analizi uygulandı ve gruplar arasındaki tehlike/risk oranları (hazard ratio-HR) belirlendi. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan ve sağkalım üzerinde klinik olarak anlamlı etkisi olabileceği düşünülen değişkenler (yaş, sigara öyküsü, tanı yöntemi, komorbidite varlığı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, KOAH, malignite, % DLCO düzeyleri, % FVC düzeyleri, 6DYT mesafesi, %SpO2 düzeyleri, eforla desatürasyon durumu) ile Çok Değişkenli Cox Regresyon Modeli oluşturuldu. Model seçimi için tüm değişkenlerin etkisini birlikte değerlendirmek amacıyla Enter metodu kullanıldı. Son modeldeki değişkenler tehlike/risk oranları (HR) ve %95 güven aralıkları (%95 GA) ile ifade edildi. Analizler için IBM SPSS versiyon 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde 1 Ocak 2015 - 1 Ocak 2021 tarihleri arasında 'idiyopatik intersitisyel pnömoni' tanısı konulan 550 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmada 2013 ATS/ERS tanı kılavuzlarında yer alan kriterlere göre histopatolojik, radyolojik veya klinik olarak IIP tanısı almış olan hastalardan dahil edilme kriterlerini karşılayan ve takip bilgileri olan 342 hastanın verileri analiz edilmiştir.

Çalışmada toplam 342 IIP hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastalarının yaş ortalaması $65,4 \pm 11,3$, ortancası 66 (min=26 – max=92) olarak belirlendi. 156 (%45,6) hasta 65 yaşın altında (<65 yaş) ve 186 (%54,4) hasta 65 yaş ve üzerinde idi. Hastaların 232'si erkek (% 67,8), 110'u (% 32,2) kadındı. Erkek hastaların yaş ortalaması $65,1 \pm 11$, ortancası 66 (min=26 – max=86) iken kadın hastaların yaş ortalaması $65,8 \pm 11,9$, ortancası 67 (min=35 – max=92) idi. Erkek ve kadın hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$) Yaşın cinsiyet açısından incelendiği veriler. Tablo 4.1.'de gösterilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Hastaların Cinsiyete Göre Yaş Dağılım Özellikleri

		Yaş				
		N	%	Ortalama \pm ss	Ortanca (min-max)	P
Cinsiyet	Kadın	110	32,2	$65,8 \pm 11,9$	67 (35 – 92)	0,712
	Erkek	232	67,8	$65,1 \pm 11$	66 (26 – 86)	
	Toplam	342	100	$65,4 \pm 11,3$	66 (26 – 92)	

Hastaların 82'si (%23,9) çiftçi, 48'i (%14) memur, 18'si (%5,2) marangoz, 13'ü (%3,8) tekstil çalışanı, 11'i (%3,2) boyacı, 4'ü (%1,2) kuaför, 3'ü (%0,9) madenci idi.

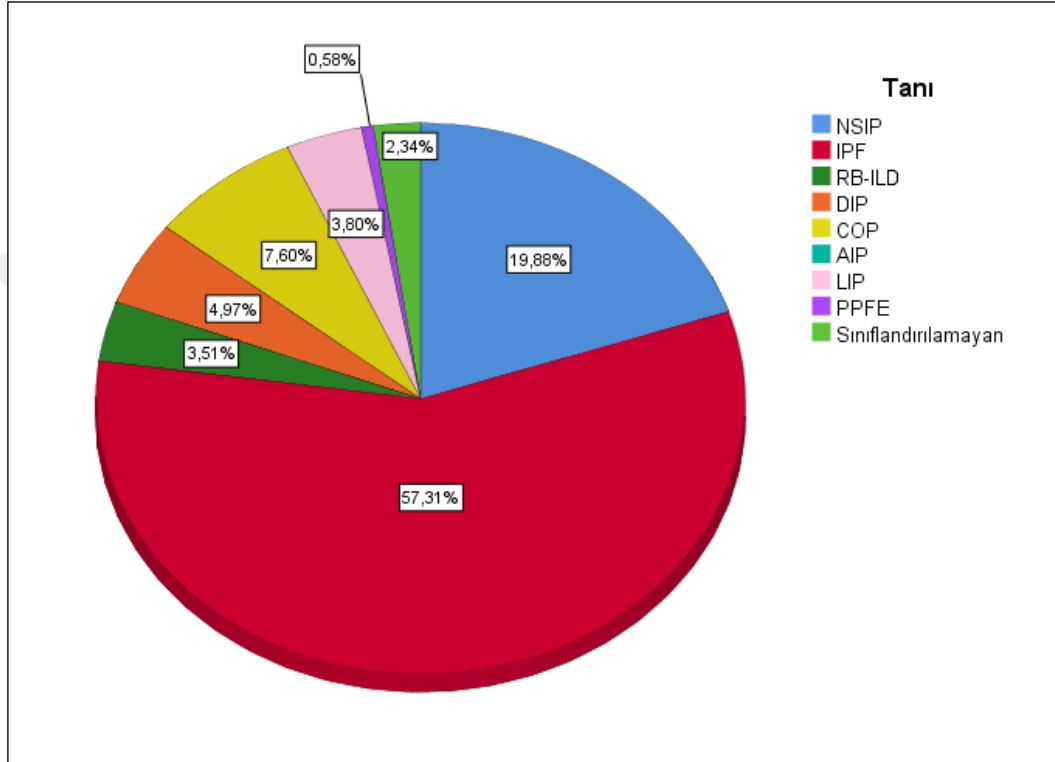
Hastaların 83'ü (%24,2)inorganik tozlar, 29'u (%8,5) organik tozlar, kuş besleme etkenleri ve 51'i (%14,9) diğer çevresel faktörlere maruz kalırken; 159'unun (%46,4) herhangi bir çevresel etkene maruziyetinin olmadığı görüldü. Hastaların 9'unda (%2,6) ailede interstisyel akciğer hastalıkları öyküsü bulunuyordu.

Hastaların 248'i (%72,3) IIP tedavisi için en az bir ilaç kullandığı görüldü. Herhangi bir ilaç kullanmayanların oranı ise %27,4 olarak saptanmıştır. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.2.'de gösterilmiştir (Tablo 4.2.)

Tablo 4. 2. Hastaların Demografik Özellikleri

	N (%)		N (%)
Cinsiyet		İlaç Kullanımı	
Kadın	110 (%32,2)	Var	248 (%72,3)
Erkek	232 (%67,8)	Yok	94 (%27,4)
Toplam	342 (%100)	Toplam	342 (%100)
Yaş		Meslek	
65 yaş altı	156 (%45,6)	Çiftçi	82 (%23,9)
65 yaş ve üzeri	186 (%54,4)	Boyacı	11 (%3,2)
Toplam	342 (%100)	Madenci	3 (%0,9)
Aile Öyküsü		Kuaför	4 (%1,2)
Var	9 (%2,6)	Tekstil	13 (%3,8)
Yok	333 (%97,4)	Marangoz	18 (%5,2)
Toplam	342 (%100)	Memur	48 (%14)
		Diğer	164 (%47,8)
		Toplam	342 (%100)
Çevresel maruziyet	N (%)	Var	N (%)
		İnorganik tozlar	83 (%24,2)
Var	183 (%53,6)	Organik tozlar	29 (%8,5)
		Kuş besleme	19 (%5,5)
		Diğer	51 (%14,9)
Yok	159 (%46,4)		

Hastaların 197'si (%57,4) IPF, 68 (%19,8) NSIP, 26'sı (%7,6) COP, 17'si (%5) DIP, 13'ü (%3,8) LIP, 12'si (%3,5) RB-ILD, 2'si (%0,6) PPFE ve %2,3'ü (n=8) sınıflandırılmayan gruba aitti. (Şekil 4.1). Bu hastaların 212'si (%61,8) klinik-radyolojik tanı ile 128'i (%37,3) ise histolojik tanı yöntemi ile tanı almıştır.



Şekil 4. 1. Hastaların Tanı Tipi

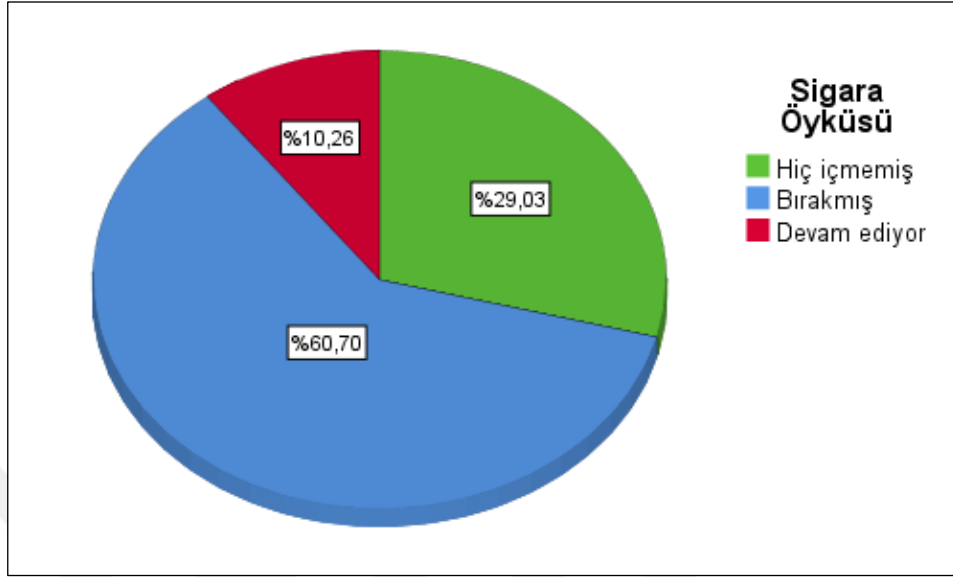
Tüm hastaların 275'inde (%80,4) en az bir komorbidite olduğu görüldü. Hastaların 180'inde (%52,6) hipertansiyon (HT), 131'inde (%38,3) kalp hastalığı, 120'sinde (%35,1) diabetes mellitus (DM), 77'sinde (%22,5) KOAH, 47'sinde (%13,7) nörolojik bir hastalık ve 35'inde (%10,2) malignite tanısı olduğu belirlendi. (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3. Hastaların Komorbidite Durumları

Komorbidite	N (%)	Hipertansiyon	N (%)
Var	275 (%80,4)	Var	180 (%52,6)
Yok	67 (%19,6)	Yok	162 (%47,4)
Diabetes Mellitus		Kalp Hastalığı	
Var	120 (%35,1)	Var	132 (%38,3)
Yok	220 (%64,3)	Yok	208 (%60,8)
KOAH		Nörolojik hastalık	
Var	77 (%22,5)	Var	47 (%13,7)
Yok	262 (%76,6)	Yok	294 (%86)
Malignite			
Var	35 (%10,2)		
Yok	307 (%89,8)		

Hastaların 99'u (%29,03) hiç sigara içmeyen, 208'i (%60,7) sigara kullanımını bırakan, 35'i (%10,26) halen sigara içmeye devam eden bireylerden oluşmaktaydı (Şekil 4.2). Ortanca sigara içme miktarı 20 paket/yıl (min= 0 – max= 110) olarak belirlendi. 20 paket/yıl ve üzerinde sigara içenlerin oranının %53,8 (n=184) olduğu görüldü. Kadın hastaların 54'ünün (%49,5) sigara öyküsünün bulunduğu, 47'sinin (%43,1) sigarayı bırakmış, 7'sinin (%6,4) aktif içici olduğu tespit edildi. 55 hastada (%50,5) sigara öyküsü bulunmamaktaydı. Erkek hastaların 188'inin (%81) sigara öyküsü mevcuttu ve bu hastaların 160'ı (%69) sigarayı bırakmış, 28'i (%12) aktif içici idi. Erkek hastaların 44'ünün (%19) hiç sigara

kullanmamış olduğu belirlendi. Sigara içme oranlarının erkek hastalarda (%81) kadın hastalara (%49,5) göre daha yüksek olduğu tespit edildi.(p0,05)



Şekil 4. 2. Hastaların Sigara İçme Öyküsü

Hastaların başvuru sırasındaki solunumsal semptomlarına bakıldığında, 266'sında (%77,8) dispne, 262'sinde (%76,6) öksürük, 62'sinde (%18,1) balgam, 30'unda (%8,8) göğüs ağrısı, 3'ünde (%0,9) hemoptizi şikâyetlerinin olduğu görüldü (Tablo 4.4).

Tablo 4. 4. Hastaların Solunumsal Semptomları

Dispne	N (%)	Öksürük	N (%)
Var	266 (%77,8)	Var	262 (%76,6)
Yok	76 (%22,2)	Yok	80 (%23,4)
Göğüs ağrısı		Balgam	
Var	30 (%8,8)	Var	62 (%18,1)
Yok	312 (%91,2)	Yok	280 (%81,9)

Hemoptizi

Var	3 (%0,9)
Yok	339 (%99,1)

Hastaların fonksiyonel kapasitelerinin değerlendirildiği test bulguları incelendiğinde FVC, FEV1, DLCO düzeyleri, 6 DYT mesafeleri, istirahat SpO₂ ve 6 DYT sonundaki SpO₂ ölçüm değerleri için ortalama \pm standart sapma, minimum ve maksimum değerleri Tablo 4.5’de gösterildi (Tablo 4.5.).

Hastaların solunum fonksiyon testlerine bakıldığında, FVC (LT) değeri 2,42 \pm 0,82, (min 0,42 - maks 5,30), % FVC oranı ortalaması %71,2 \pm 17,7, (min %24 - maks %116) olarak bulundu. FEV1 (LT) ortalama değeri 2,19 \pm 0,73, (min 0,60 - maks 4,76), ortalama % FEV1 değeri %80,9 \pm 19,7, (min %25 ve maks) %142,8 olarak belirlendi.

Karbonmonoksit difüzyon testi bulgularına bakıldığında, % DLCO ortalaması %59,98 \pm 19,1, (min %18, maks %162), DLCO/VA ortalaması 89,81 \pm 21,85, (min 34 ve maks 159) olduğu bulundu.

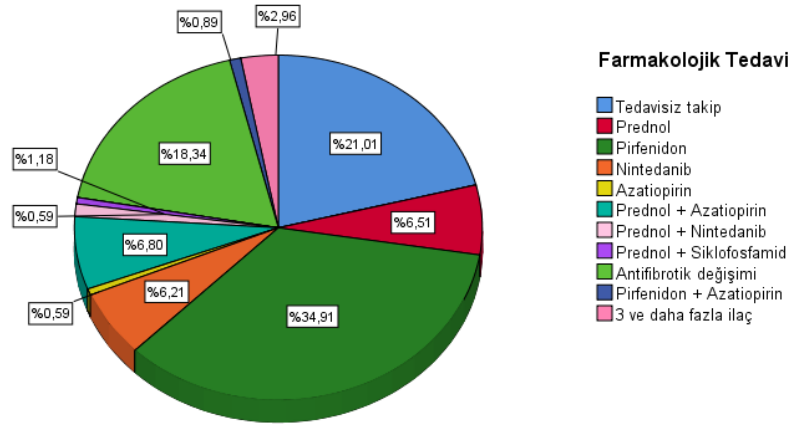
Altı dakika yürüme testinde yürüme mesafesi ortalaması 323,59 \pm 117 metre, (min 60 ve maks 540) metre idi. Hastaların istirahat SpO₂ değerleri ortalaması % 94,89 \pm 3,63, (min 72, maks 99) olarak bulunurken; 6DYT sonundaki SpO₂ değerleri ortalaması % 91,39 \pm 5,18, (min 73 ve maks 99) olarak bulundu. Eforla desatürasyon görülen hasta sayısı 197 (%57,4), desatürasyon görülmeyen hasta sayısı 119 (%34,7) idi.

Tablo 4. 5. Hastaların Fonksiyonel Kapasiteleri

	Ortalama ± standart sapma	Minimum ve maksimum
FVC (lt)	2,42 ± 0,82	0,42 - 5,30
FVC (%)	71,2 ± 17,7	24 – 116
FEV1(lt)	2,19 ± 0,73	0,60 – 4,76
FEV1(%)	80,9 ± 19,7	25 – 142,8
FEV1/FVC	90,1 ± 7,19	54,05 – 100
DLCO (%)	59,98 ± 19,1	18 – 162
DLCO/VA	89,81 ± 21,85	34 – 159
6 DYT(m)	323,59 ± 117	60 – 540
SpO₂ (İstirahat)	94,89 ± 3,63	72 – 99
6 DYT sonundaki SpO₂	91,39 ± 5,18	73 – 99
	Var	Yok
Eforla Desaturasyon N(%)	197 (%57,4)	119 (%34,7)

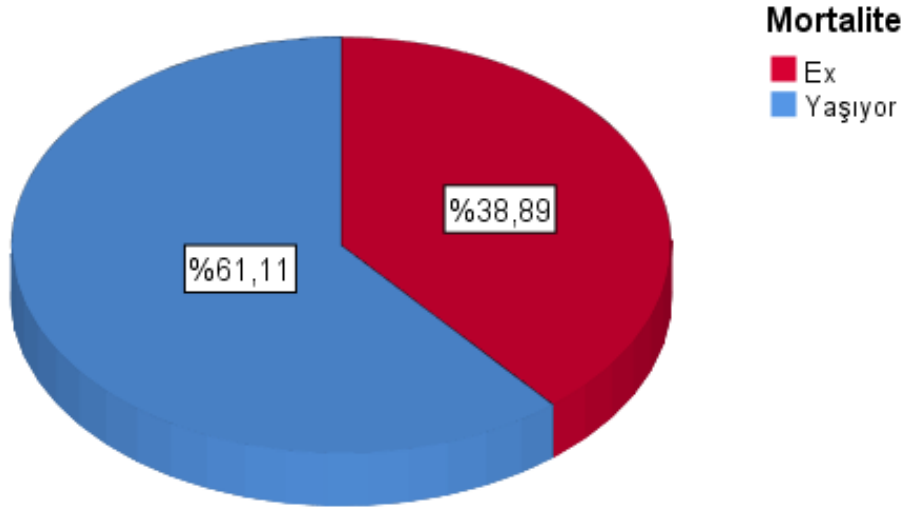
Hastaların tedavi özellikleri incelendiğinde, 118'ine (%34,9) yalnızca pirfenidon, 21'inde (%6,2) yalnızca nintedanib verildiği 62'sinde (%18,3) ise antifibrotikler arasında değişim yapıldığı görüldü. 23'üne (%6,8) metilprednisolon + azatiopirin, 22'sine (%6,5) yalnızca metilprednisolon, 4'üne (%1,2) metilprednisolon + nintedanib, 3'üne (%0,9) pirfenidon + azatiopirin, 2'sine (%0,6) yalnızca azatiopirin tedavisi uygulanırken, 2'sine (%0,6) metilprednisolon + siklofosfamid ve tedavisi uygulanmıştı. Hastaların 10'unun (%3) üç veya daha

fazla ilaç tedavisi kullandığı, 71'inin (%21) IIP için hiç ilaç tedavisi kullanmadığı tespit edildi (Şekil 4.3.).



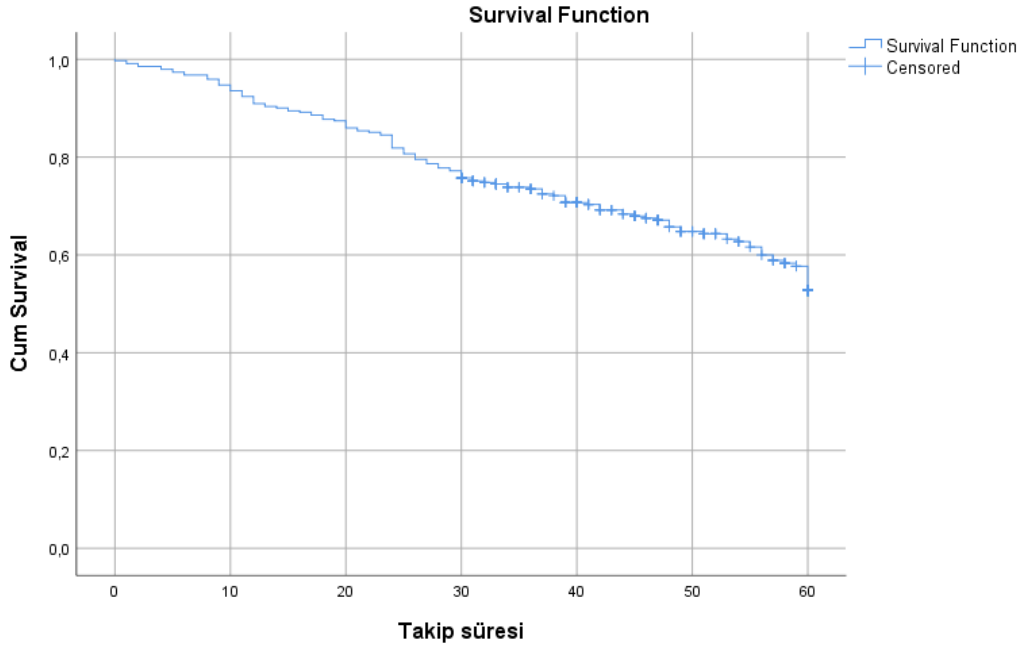
Şekil 4. 3. Farmakolojik Tedavi Grupları Dağılımı

Hastaların mortalite durumuna bakıldığında 209'unun (%61,1) hayatta olduğu, 133'ünün (%38,9) eksitus olduğu görüldü (Şekil 4.4).



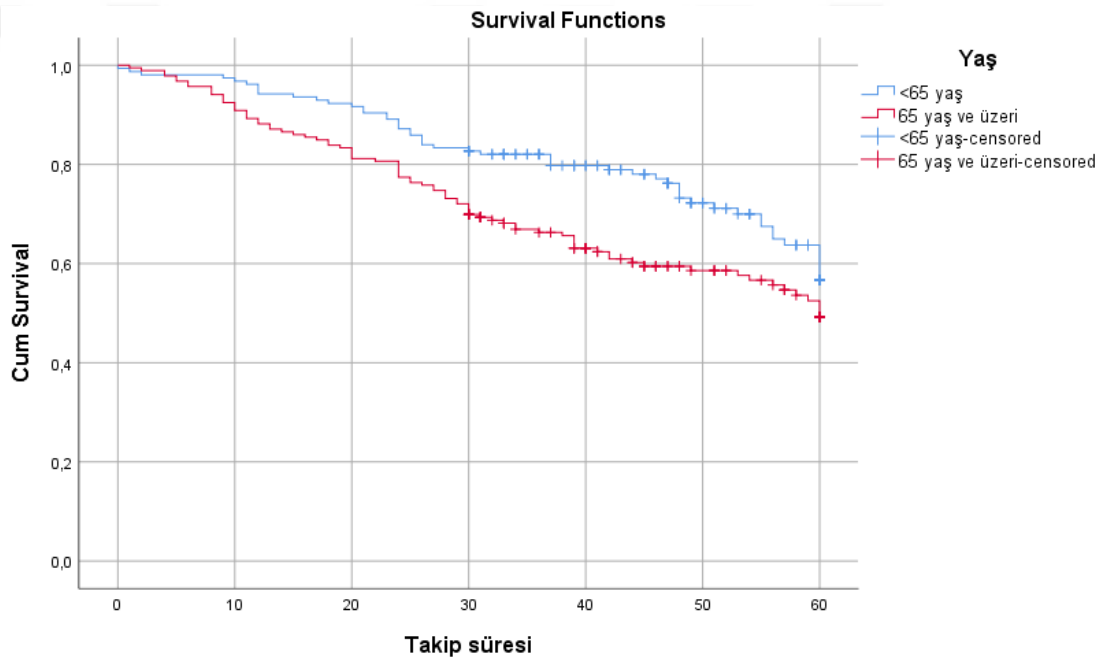
Şekil 4. 4. Hastaların Mortalite Yüzdeleri

Hastaların genel sağkalım analizlerine bakıldığında; 1 yıllık sağkalımın %90,9, 3 yıllık sağkalımın %73,5, 5 yıllık sağkalımın %52,7 ve ortalama sağkalımın $47,2 \pm 1,017$ ay (min:45,26 – max:49,25) olduğu görüldü ve Şekil 4.5’de sağkalım eğrisi gösterildi (Şekil 4.5).



Şekil 4. 5. Hastaların 5 Yıllık Sağkalım Analizi

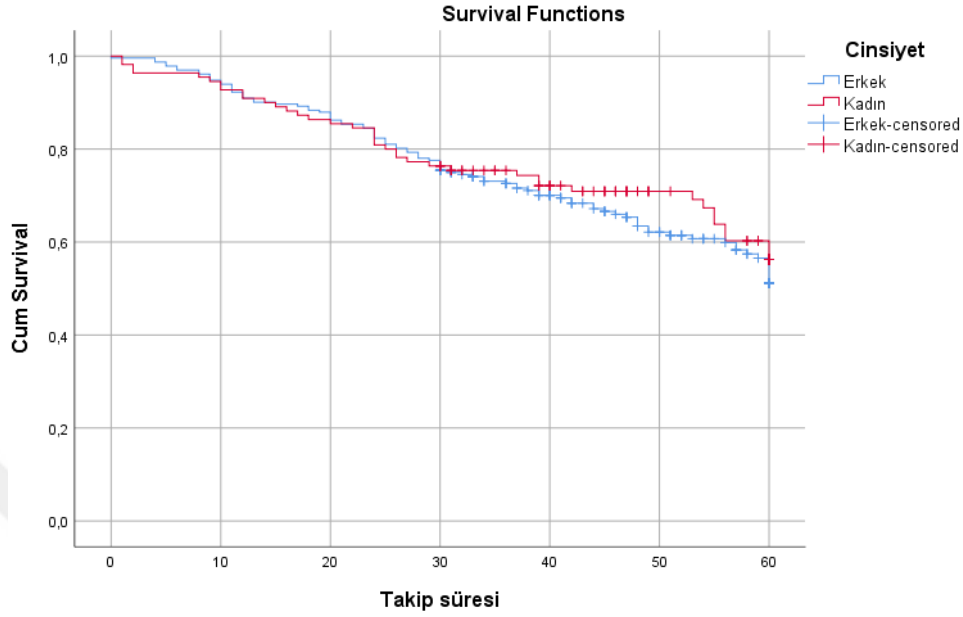
Hastaların yaşa göre sağkalım analizleri incelendiğinde 65 yaş altı hastaların (n=156) 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım hızlarının sırasıyla %94,2, %82, %56,6, ortalama sağkalım sürelerinin $50,55 \pm 1,33$ (47,93 – 53,17) ay olduğu, 65 yaş ve üzeri hastaların (n=186) 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım hızlarının sırasıyla %88,2, %66,3, %49,2 ve ortalama sağkalım sürelerinin $44,47 \pm 1,48$ (41,57 – 47,36) ay olduğu görüldü. Hastaların yaşa göre sağkalım analizi Şekil 4.6’da gösterildi (Şekil 4.6). 65 yaş altı hastaların ve 65 yaş üstü hastaların sağkalım hızları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olduğu görüldü (log rank: 5,706, $p<0,017$). 65 yaş altı hastalarda sağkalım oranının 65 yaş ve üzerindeki hastalara göre 1,5 kat [HR: 1,52 %95 güven aralığı (1,073-2,160) $p=0,018$] daha yüksek olduğu tespit edildi.



Şekil 4. 6. Hastaların Yaşa Göre Sağkalım Analizi

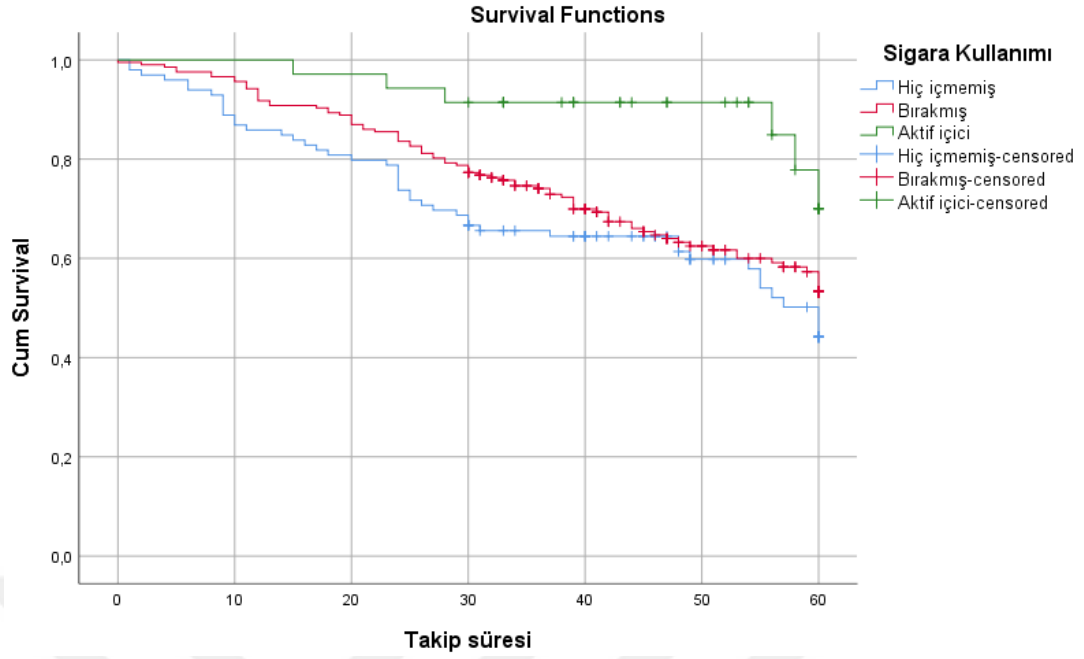
IIP hastalarının cinsiyete göre sağkalım analizlerine bakıldığında, 1 yıllık sağkalımın erkeklerde ve kadınlarda aynı oranda %90,9, 3 yıllık sağkalımın erkeklerde %72,6, kadınlarda %75,4 ve 5 yıllık sağkalımın erkeklerde %51,2, kadınlarda %56,3 olduğu tespit edilmiştir. Ortalama sağkalım süreleri erkeklerde $46,99 \pm 1,22$ (44,59 – 49,39) ay olurken kadınlarda $47,86 \pm 1,84$ (44,25 – 51,47) idi. Genel sağkalımın cinsiyete göre değerlendirilmesinde kadın ve erkek bireylerde

sağkalım süreleri bakımından anlamlı bir farkın olmadığı görüldü (Log rank: 0,457, p=0,499). Cinsiyete göre sağkalım grafiği Şekil 4.7’de gösterildi (Şekil 4.7.).



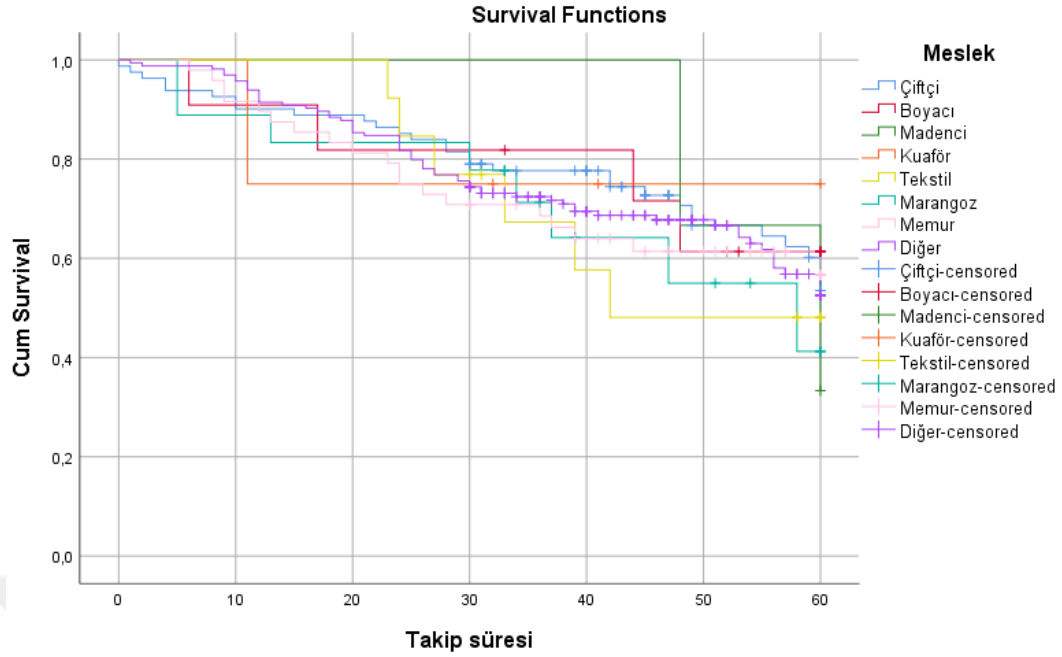
Şekil 4. 7. Cinsiyete Göre Sağkalımın Analizi

Hastaların sigara öykülerine göre sağkalım hızları karşılaştırıldığında 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranlarının hiç sigara kullanmamış hastalarda sırasıyla %85,9, %65,6 ve %44,1 iken, sigara kullanımını bırakmış olan hastalarda sırasıyla %91,8, %74,1 ve %53,3, aktif içici olan hastalarda ise sırasıyla %97,1, %91,4 ve %70 olduğu görüldü (Şekil 4.8.). Ortalama sağkalım süresi hiç sigara kullanmamış hastalarda $43,8 \pm 2,12$ (39,63 – 47,96) ay, sigara kullanımını bırakmış olan hastalarda $47,28 \pm 1,27$ (44,79 – 49,78) ay ve aktif içici olan hastalarda $56,34 \pm 1,99$ (52,44 – 60,24) ay olarak bulundu. Hastaların sigara öykülerine göre sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü (log rank:8,77, p=0,012). Sigara içmeyi bırakmış hastalar ile hiç içmemiş olan hastaların sağkalım oranları arasındaki fark anlamlı bulunmazken (p=0,172); hiç sigara içmemiş olan hastaların aktif içici olan hastalara göre sağkalım oranınının 0,30 kat olduğu görüldü [HR: 0,302, %95 güven aralığı (0,13 – 0,71) p=0,006].



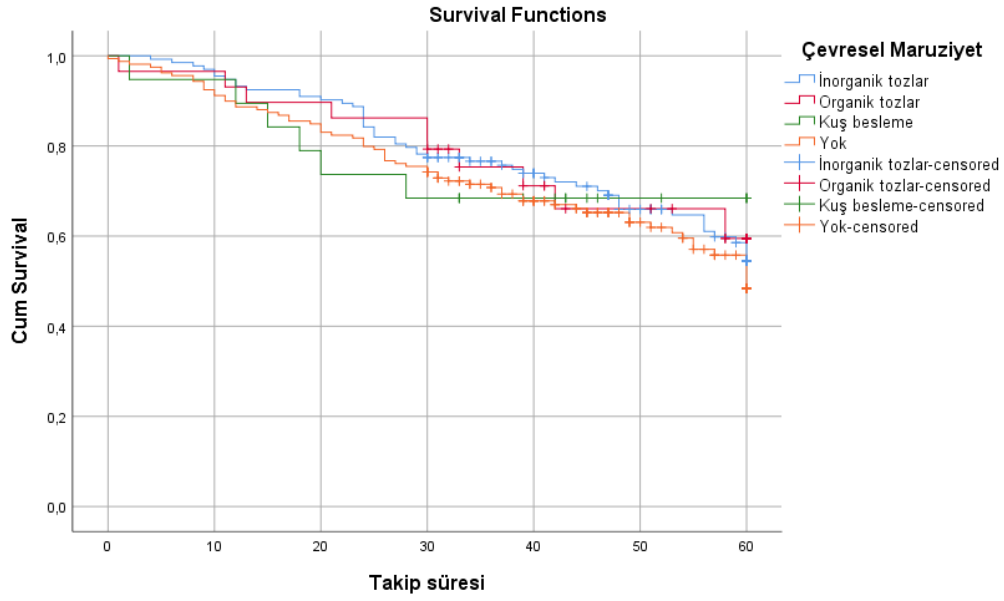
Şekil 4. 8. Hastaların Sigara Öyküsüne Göre Sağkalım Analizi

Hastaların meslek gruplarına göre sağkalım analizleri incelendiğinde 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları çiftçilerde sırasıyla %90,1, %77,7 ve %53,5; boyacılar da sırasıyla %90,9, %81,8 ve %61,4; tekstil çalışanlarında %92,3, %67,3 ve %48,1; marangozlarda %88,9, %71,3 ve %41,3; memurlarda %89,6, %68,5 ve %56,7; diğer meslek gruplarında olan hastalarda %91,5, %72,4 ve %52,6 olduğu görüldü. Ortalama sağkalım süreleri çiftçilerin $48,55 \pm 2,13$ (44,38 – 52,71) ay, boyacıların $48,32 \pm 5,57$ (37,4 – 59,24) ay, madencilerin $56 \pm 4,62$ (46,95 – 65,1) ay, kuaförlerin $47,75 \pm 10,61$ (26,96 – 68,54) ay, tekstilcilerin $45,5 \pm 4,34$ (36,99 – 54,01) ay, marangozların $44,82 \pm 4,7$ (35,62 – 54,02) ay, memurların $45,43 \pm 2,94$ (39,67 – 51,2) ay ve diğer meslek gruplarına mensup hastaların ise $47,32 \pm 1,45$ (44,47 – 50,16) ay olduğu saptandı. Hastaların meslek gruplarına göre sağkalım düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (log rank:1,113, p=0,993). Meslek gruplarına göre sağkalım analizi grafiği Şekil 4.9’da gösterildi (Şekil 4.9.).



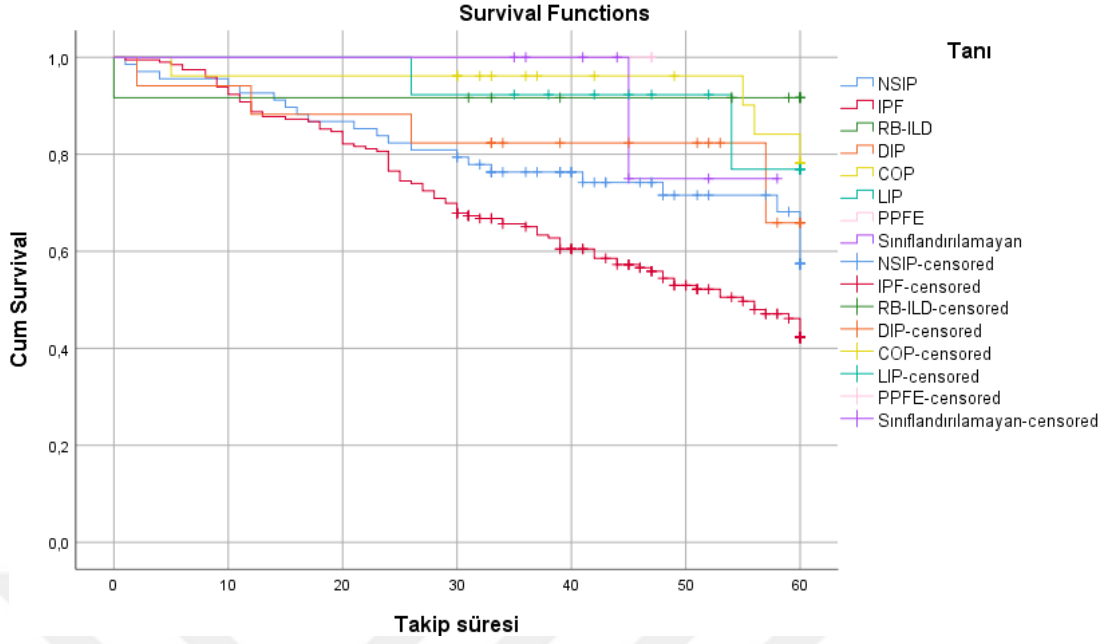
Şekil 4. 9. Hastaların Meslek Gruplarına Göre Sağkalım Analizi

Hastaların çevresel maruziyetlerine göre sağkalım analizleri yapıldığında 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım hızları; inorganik tozlara maruziyeti olanlarda sırasıyla %93,2, %76,6 ve %54,6; organik tozlara maruziyeti olanlarda sırasıyla %93,1, %75,3 ve %59,5; kuş besleyenlerde sırasıyla %89,5, %68,4 ve %68,4 ve herhangi bir çevresel maruziyeti olmayanlarda sırasıyla %88,7, %70,8 ve %48,4 olarak bulundu. Ortalama sağkalım süreleri inorganik tozlara maruz kalanlarda $48,62 \pm 1,51$ (45,66 – 51,59) ay, organik tozlara maruz kalanlarda $48,25 \pm 3,4$ (41,6 – 54,89) ay, kuş besleyenlerde $46,05 \pm 4,82$ (36,61 – 55,5) ay ve herhangi bir çevresel erkene maruziyeti olmayanlarda $45,95 \pm 1,57$ (42,88 – 49,03) ay olduğu görüldü. Hastaların maruz kaldıkları çevresel etkenlere göre sağkalım oranları arasında anlamlı bir farkın olmadığı görüldü (log rank: 1,269, p=0,736). Çevresel maruziyet etkenlerine göre sağkalım analizi grafiği Şekil 4.10’da gösterildi (Şekil 4.10.).



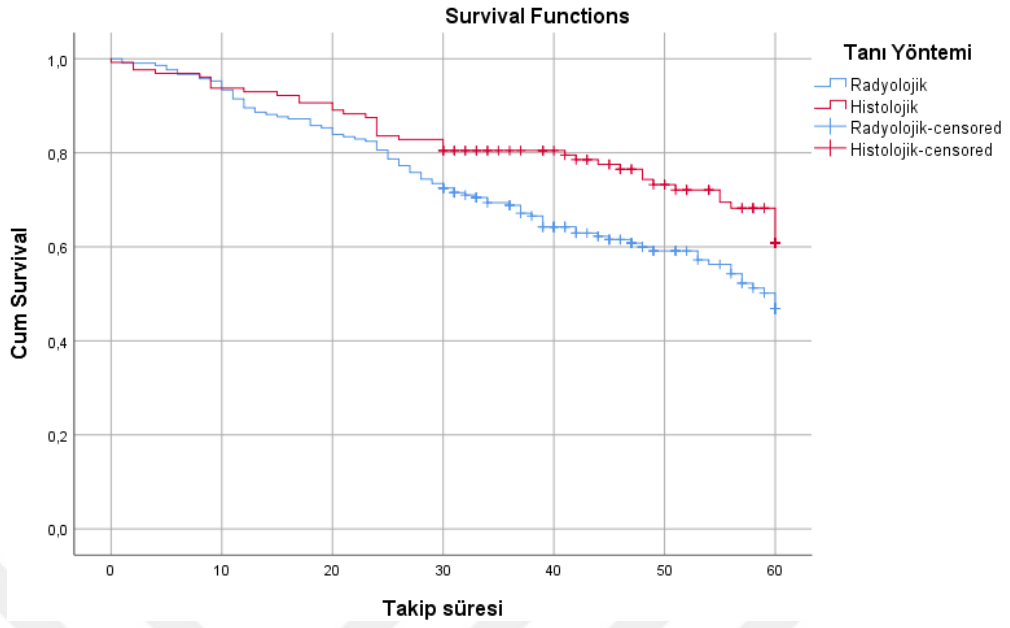
Şekil 4. 10. Çevresel Maruziyet Etkenlerine Göre Sağkalım Analizi

Tanı paternine göre sağkalım analizlerine bakıldığında 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları NSIP grubunda sırasıyla %92,6, %76,3 ve %57,4; IPF grubunda sırasıyla %88,8, %65,1 ve %42,2; DIP grubunda sırasıyla %88,2, %82,4 ve %65,9, COP grubunda sırasıyla %96,2, %96,2 ve %78,1, LIP grubunda %92,3, %92,3 ve %76,9, RB-ILD grubunda ve sınıflandırılmayan grupta sırasıyla 5 yıllık sağkalım oranları %91,7 ve %75 olarak bulundu. Tanı paternine göre sağkalım oranları arasında anlamlı bir farkın olduğu görüldü (log rank:27,015, $p < 0,001$). NSIP hastalarında sağkalım hızlarının IPF hastalarına göre 1,66 kat daha yüksek olduğu tespit edildi [HR: 1,655, %95 güven aralığı (1,043 – 2,627) $p = 0,033$]. Tanı paternine göre sağkalım grafiği Şekil 4.11’de gösterildi (Şekil 4.11.).



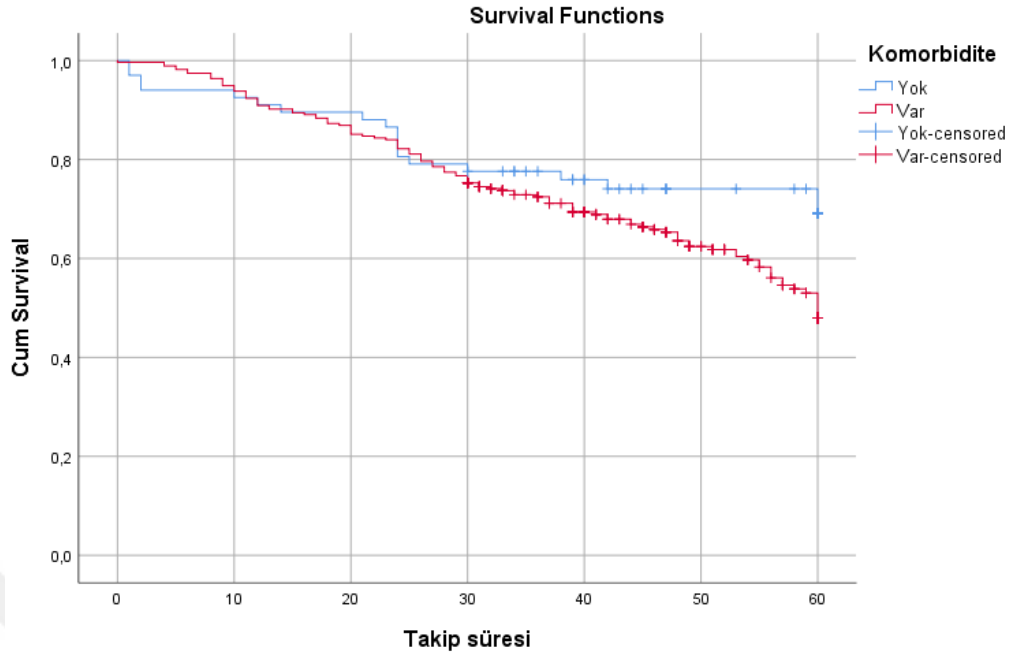
Şekil 4. 11. Tanı Paternine Göre Sağkalım Analizi

Hastaların tanı yöntemine göre sağkalım hızlarına bakıldığında 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları radyolojik yöntemle tanı alanlarda sırasıyla %89,6, %68,8 ve %46,9 iken, histolojik yöntemle tanı alan hastalarda sırasıyla %93, %80,5 ve %60,8 olarak bulundu. Ortalama sağkalım süreleri incelendiğinde radyolojik yöntemle tanı alan hastalarda $45,10 \pm 1,34$ (42,59 – 47,82) ay iken, histolojik yöntemle tanı alan hastalarda $50,27 \pm 1,57$ (47,2 – 53,33) ay olduğu görüldü. Radyolojik ve histolojik yöntemle tanı alan hastaların sağkalım hızları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olduğu bulundu (log rank:6,621, $p=0,010$). Radyolojik yöntemle tanı alan hastaların sağkalım oranlarının histolojik yöntemle tanı alan hastalara göre karşılaştırıldığında 0,62 kat olduğu tespit edildi [HR: 0,621, %95 güven aralığı (0,43 – 0,90) $p=0,011$]. Tanı yöntemine göre sağkalım analizi grafiği Şekil 4.12’de gösterildi (Şekil 4.12.).



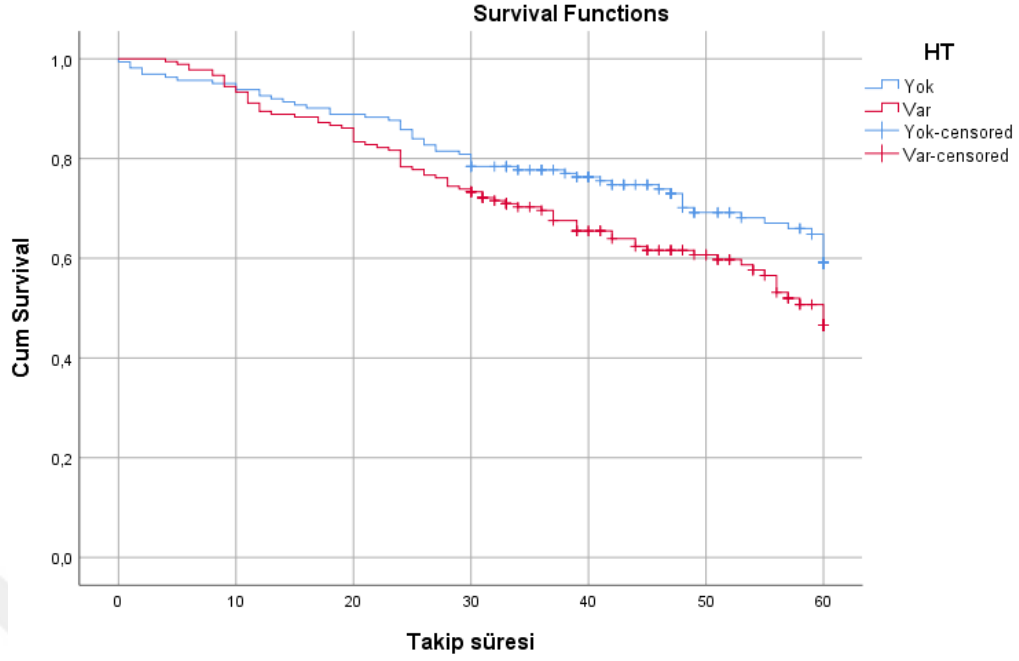
Şekil 4. 12. Tanı Yöntemlerine Göre Sağkalım Analizi

Hastaların komorbidite durumlarına göre sağkalım hızları incelendiğinde 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları komorbidite olmayan hastalarda sırasıyla %91, %77,6 ve %69 iken, komorbiditesi olan hastalarda sırasıyla %90,9, %72,5 ve %48 olduğu belirlendi (Şekil 4.13.). En az bir komorbiditesi olan hastaların ortalama sağkalım süreleri $46,68 \pm 1,13$ (44,47 – 48,89) ay iken, komorbiditesi olmayan hastaların ortalama sağkalım süreleri $49,4 \pm 2,39$ (44,7 – 54,09) ay olduğu görüldü. Hastaların komorbidite durumlarına göre sağkalım hızları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olduğu görüldü (log rank: 4,475, $p=0,034$). Komorbiditesi olmayan hastaların sağkalım hızlarının komorbiditesi olan hastalara göre 1,68 kat [HR: 1,676, %95 güven aralığı (1,030-2,728) $p=0,038$] daha yüksek olduğu belirlendi.



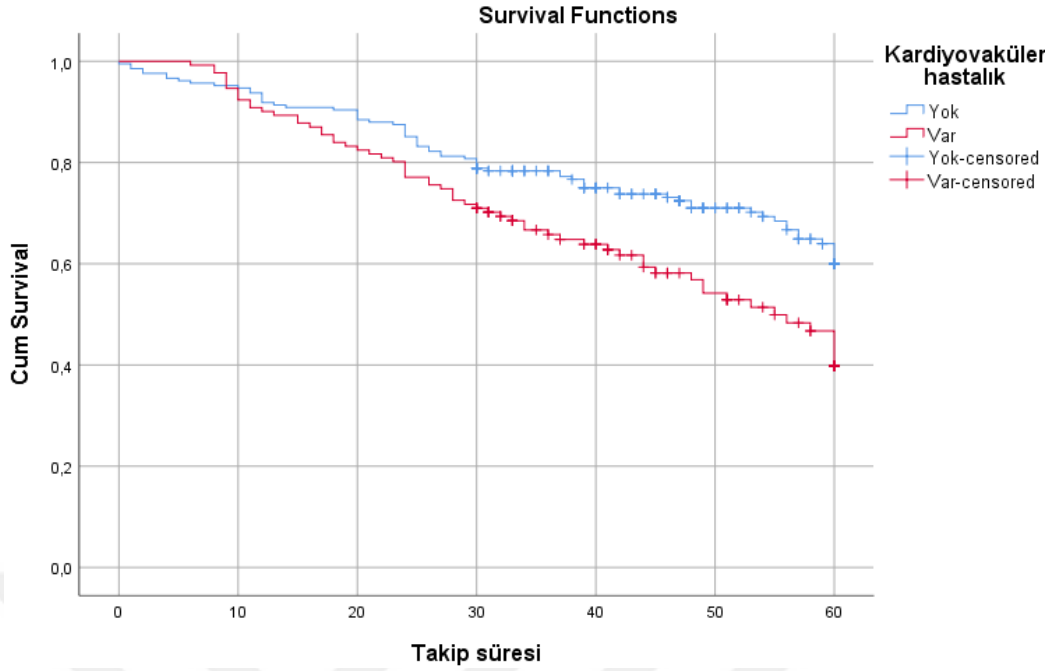
Şekil 4. 13. Hastalarda Komorbidite Varlığına Göre Sağkalım Analizi

Komorbidite varlığına bakıldığında 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları; hipertansiyonu olmayan hastalarda sırasıyla %92,6, %77,7 ve %59 iken, hipertansiyonu olan hastalarda sırasıyla %89,4, %69,6 ve %46,6 idi. Ortalama sağkalım süreleri HT olmayan hastalarda $49,16 \pm 1,44$ (46,34 – 51,98) ay iken, HT olan hastalarda $45,47 \pm 1,43$ (42,66 – 48,28) ay olarak bulundu. HT olan ve olmayan hastaların sağkalım hızları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farkın olduğu (log rank:4,6, $p=0,032$) ve HT olmayan hastaların sağkalım oranının HT olan hastalara göre 1,45 kat daha yüksek olduğu görüldü [HR: 1,454, %95 güven aralığı (1,028 – 2,055) $p=0,034$]. HT durumuna göre sağkalım analizi grafiği Şekil 4.14’de gösterildi (Şekil 4.14.).



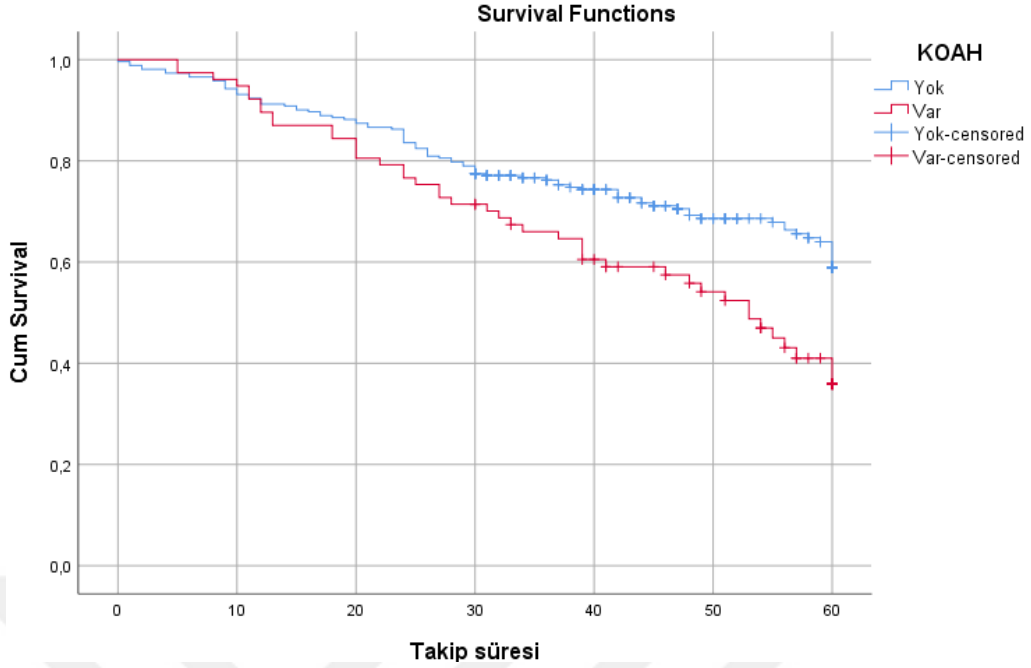
Şekil 4. 14. Hipertansiyon Durumuna Göre Sağkalım Analizi

Kardiyovasküler hastalıkların varlığına göre 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları incelendiğinde kalp hastalığı olmayan hastalarda sırasıyla %91,8, %78,3 ve %60 olarak bulunurken, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda sırasıyla %90,1, %65,7 ve %39,8 olduğu görüldü. Ortalama sağkalım süreleri kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalarda $49,21 \pm 1,26$ (46,74 – 51,69) ay iken, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda $44,14 \pm 1,69$ (40,82 – 47,45) ay olarak belirlendi. Kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan hastaların sağkalım hızları karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olduğu görüldü (log rank:9,37, $p=0,002$) ve kardiyovasküler hastalığı olmayan hastaların sağkalım hızlarının kardiyovasküler hastalığı olan hastalara göre 1,69 kat daha yüksek olduğu tespit edildi [HR: 1,692, %95 güven aralığı (1,20 – 2,38) $p=0,003$]. Kardiyovasküler hastalık durumuna ait sağkalım eğrileri Şekil 4.15’de gösterildi (Şekil 4.15.).



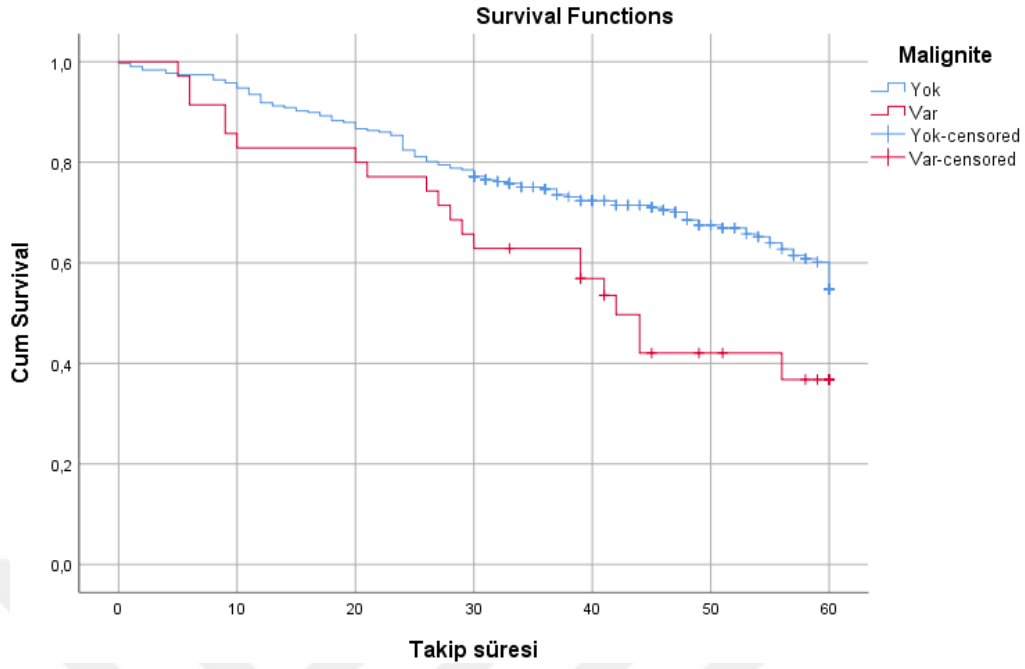
Şekil 4. 15. Kardiyovasküler Hastalık Durumuna Ait Sağkalım Analizi

Hastaların KOAH bulunma durumuna göre 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında KOAH olmayan hastalarda sırasıyla %91,2, %76,2 ve %59 iken, KOAH olan hastalarda sırasıyla %89,6, %66 ve %35,9 olduğu görüldü. Ortalama sağkalım süreleri KOAH olmayan hastalarda $48,6 \pm 1,15$ (46,35 – 50,86) ay iken, KOAH olan hastalarda $43,39 \pm 2,18$ (39,12 – 47,67) ay olarak belirlendi. KOAH olan ve olmayan hastaların sağkalım oranları karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olduğu görüldü (log rank:9,641, $p=0,002$) ve KOAH olmayan hastaların sağkalım hızlarının KOAH olan hastalara göre 1,76 kat daha yüksek olduğu tespit edildi [HR: 1,763, %95 güven aralığı (1,224 – 2,540) $p=0,002$]. KOAH durumuna ait sağkalım eğrileri Şekil 4.16'da gösterildi (Şekil 4.16.).



Şekil 4. 16. KOAH Durumuna Ait Sağkalım Analizi

Hastaların malignite bulunma durumuna göre 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları incelendiğinde malignitesi olmayan hastalarda sırasıyla %91,9, %74,7 ve %54,7 iken, malignitesi olan hastalarda sırasıyla %82,9, %62,9 ve %36,8 olduğu görüldü. Ortalama sağkalım süreleri malignitesi olmayan hastalarda $48,1 \pm 1,06$ (46 – 50,15) ay iken, malignitesi olan hastalarda $40,16 \pm 3,37$ (33,56 – 46,76) ay olarak belirlendi. Malignitesi olan ve olmayan hastaların sağkalım hızları karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olduğu görüldü (log rank:6,616, $p=0,010$) ve malignitesi olmayan hastaların sağkalım oranlarının malignitesi olan hastalara göre 1,84 kat daha yüksek olduğu tespit edildi [HR: 1,844 , %95 güven aralığı (1,15 – 2,97) $p=0,012$]. Malignite durumuna göre sağkalım eğrileri Şekil 4.17’de gösterildi (Şekil 4.17.).

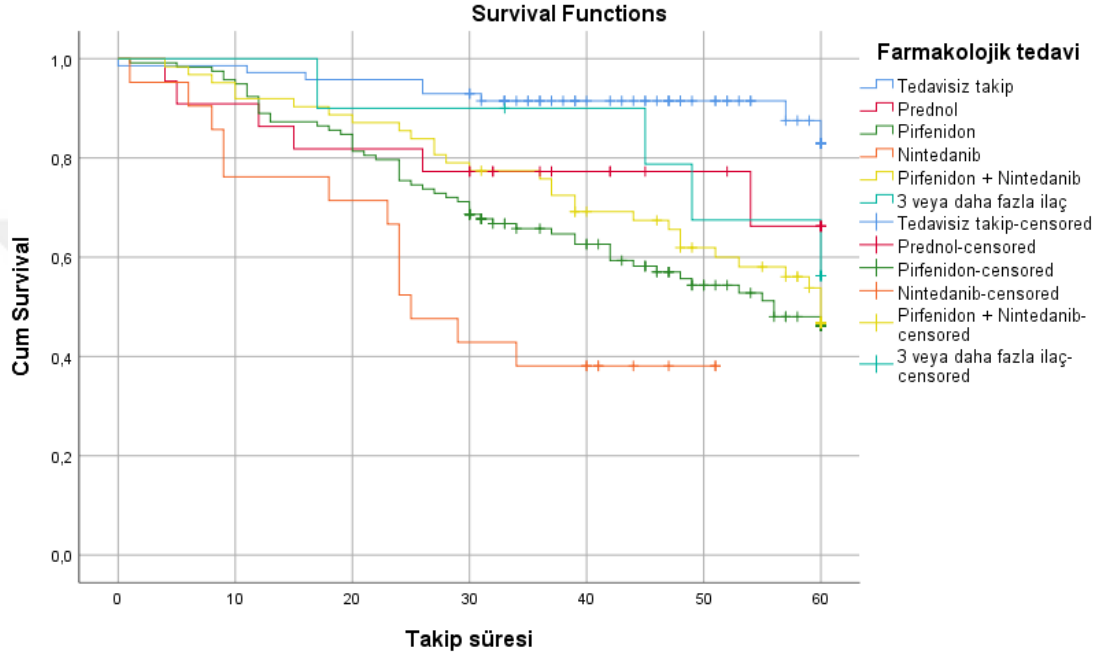


Şekil 4. 17. Malignite Durumuna Göre Sağkalım Analizi

Hastaların DM ve nörolojik hastalık olması durumlarına göre 1, 3, 5 yıllık sağkalım analizleri yapıldığında, DM olan ve olmayan hastaların arasında anlamlı bir fark görülmedi (log rank:2,86, p=0,091). Nörolojik hastalığı olan ve olmayan hastaların sağkalım oranları arasında da anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi (log rank: 0,345 p=0,557).

Farmakolojik tedavi gruplarına göre sağkalım analizleri incelendiğinde 5 yıllık sağkalım hızları tedavisiz takip grubunda %82,9, Metilprednisolon grubunda %66,2, pirfenidon grubunda %46,2, nintedanib grubunda %38,1, antifibrotik tedavi değişim grubunda %46,8, üç veya daha fazla ilaç kullanılan grupta %56,3 olarak bulundu ve bu veriler Şekil 4.18'de gösterildi (Şekil 4.18.). Ortalama sağkalım süreleri incelendiğinde tedavisiz takip grubunda $56,35 \pm 1,53$ (53,36 – 59,34) ay, Metilprednisolon kullananlarda $48,52 \pm 4,3$ (40,1 – 56,94) ay, pirfenidon kullananlarda $43,84 \pm 1,8$ (40,3 – 47,37) ay, nintedanib kullananlarda $30,57 \pm 3,88$ (22,96 – 38,18) ay, antifibrotik tedavi değişimi olanlarda $47,32 \pm 2,3$ (42,83 – 51,81) ay, üç veya daha fazla ilaç kullananlarda ise $52,78 \pm 4,8$ (43,3 – 62,25) ay olarak tespit edildi. Tedavi grupları bakımından sağkalım oranları arasında anlamlı bir

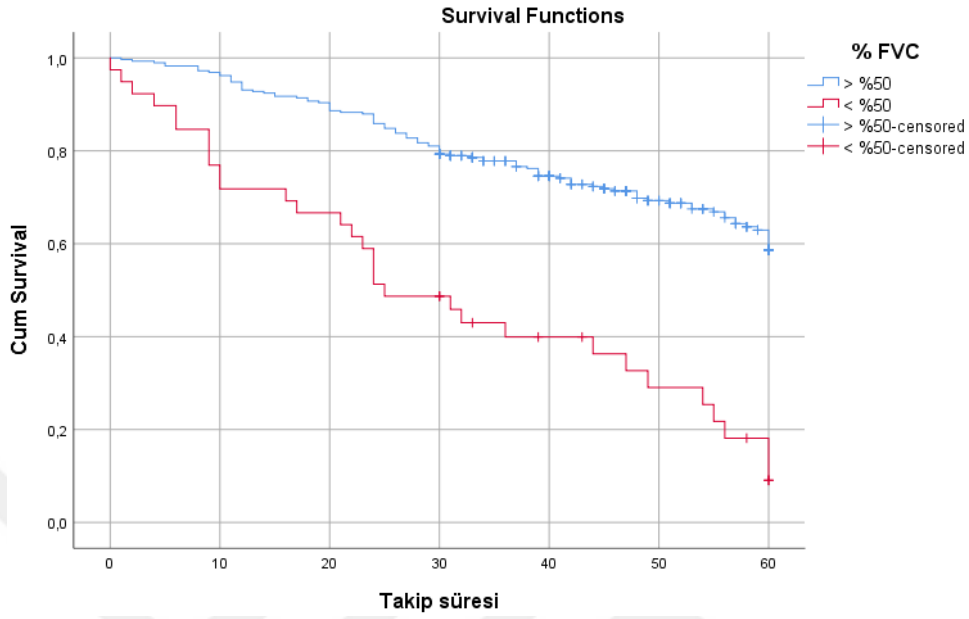
farkın olduğu görüldü (log rank:34,923, p<0,001). Tedavisiz takip edilen hastalarda sağkalım oranlarının Pirfenidon kullanan hastalara göre 4,88 kat [HR: 4,881, %95 güven aralığı (2,324 – 10,249) p<0,001], Nintedanib kullanan hastalara göre 10 kat [HR: 10,038, %95 güven aralığı (4,139 – 24,346) p<0,001], antifibrotik değişimi olan hastalara göre 4,17 kat [HR: 4,173, %95 güven aralığı (1,912 – 9,109) p<0,001] daha yüksek olduğu tespit edildi.



Şekil 4. 18. Başlıca Farmakolojik Tedavi Gruplarına Göre Sağkalım Analizi

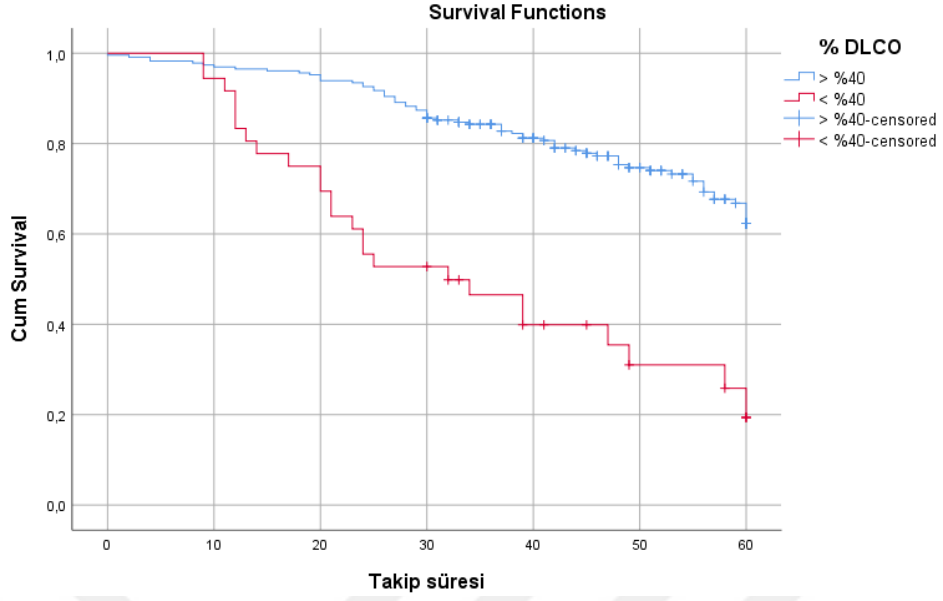
Hastaların solunum fonksiyon test sonuçlarına göre sağkalım analizi yapıldığında 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları %FVC değerleri %50'nin üzerinde olanlarda sırasıyla %93,1, %77,8 ve %58,7 iken, %FVC değerleri %50 ve altında olanlarda sırasıyla %71,8, %39,9 ve %9,1 idi. Ortalama sağkalım süreleri FVC değeri %50'nin üzerinde olanlarda $49,26 \pm 1,03$ (47,26 – 51,27) ay iken, %50 ve altında olan hastalarda $31,58 \pm 3,47$ (24,78 – 38,39) ay olarak bulundu. FVC değerleri %50'nin üstünde olan ve %50 ve altında olan hastaların sağkalım hızları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farkın olduğu (log rank:46,98, p<0,001) ve FVC değerleri %50'nin üzerinde olan hastalarda FVC değerleri %50 ve altında olan hastalara göre sağkalım oranınının 3,7 kat daha yüksek olduğu görüldü [HR:

3,728, %95 güven aralığı (2,48 – 5,60) $p<0,001$]. %FVC bulgularına göre sağkalım analizi grafiği Şekil 4.19'da gösterildi (Şekil 4.19.).



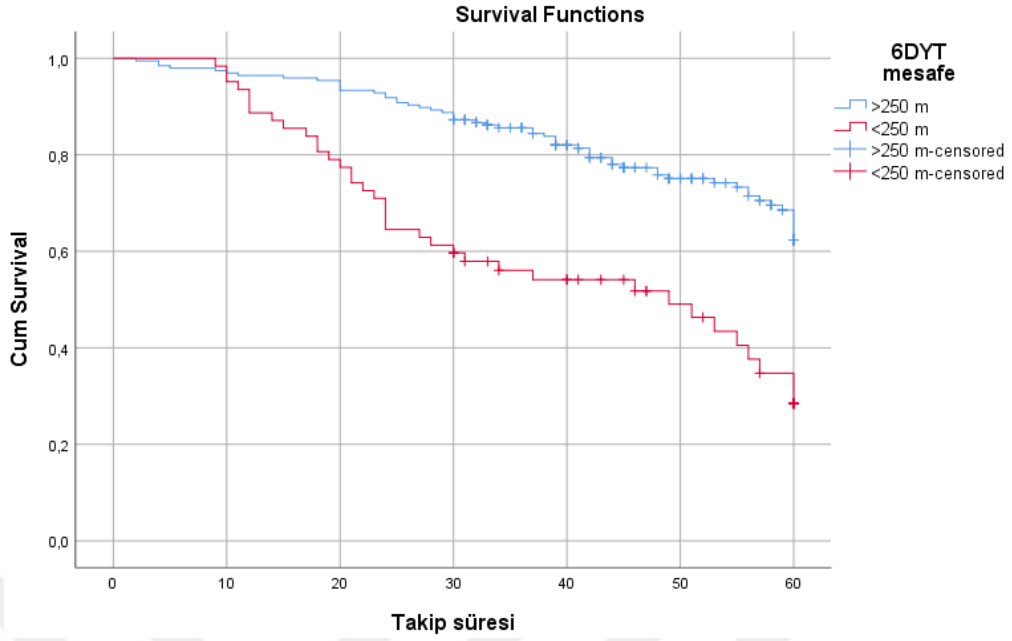
Şekil 4. 19. FVC (%) Değerlerine Göre Sağkalım Analizi

Karbonmonoksit difüzyon testi bulgularına göre hastaların 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım hızları incelendiğinde % DLCO düzeyleri %40'ın üzerinde olanlarda sırasıyla %96,5, %84,3 ve %62,4 iken, DLCO düzeyleri %40 ve altında olan hastalarda sırasıyla %83,3, %46,5 ve %19,4 olarak belirlendi. Ortalama sağkalım süreleri DLCO değeri %40'nin üzerinde olanlarda $51,96 \pm 0,99$ (50,02 – 53,90) ay iken, %40 ve altında olan hastalarda $35,39 \pm 3,35$ (28,83 – 41,95) ay olduğu görüldü. DLCO düzeyleri %40'nin üstünde olan hastalar ile %40 ve altında olan hastaların sağkalım hızları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farkın olduğu (log rank:38,681, $p<0,001$) ve DLCO değerleri %40'nin üzerinde olan hastalarda DLCO değerleri %40 ve altında olan hastalara göre sağkalım oranının 3,9 kat daha yüksek olduğu görüldü [HR: 3,888, %95 güven aralığı (2,45 – 6,18) $p<0,001$]. %DLCO düzeylerine göre sağkalım analizi grafiği Şekil 4.20'de gösterildi (Şekil 4.20.).



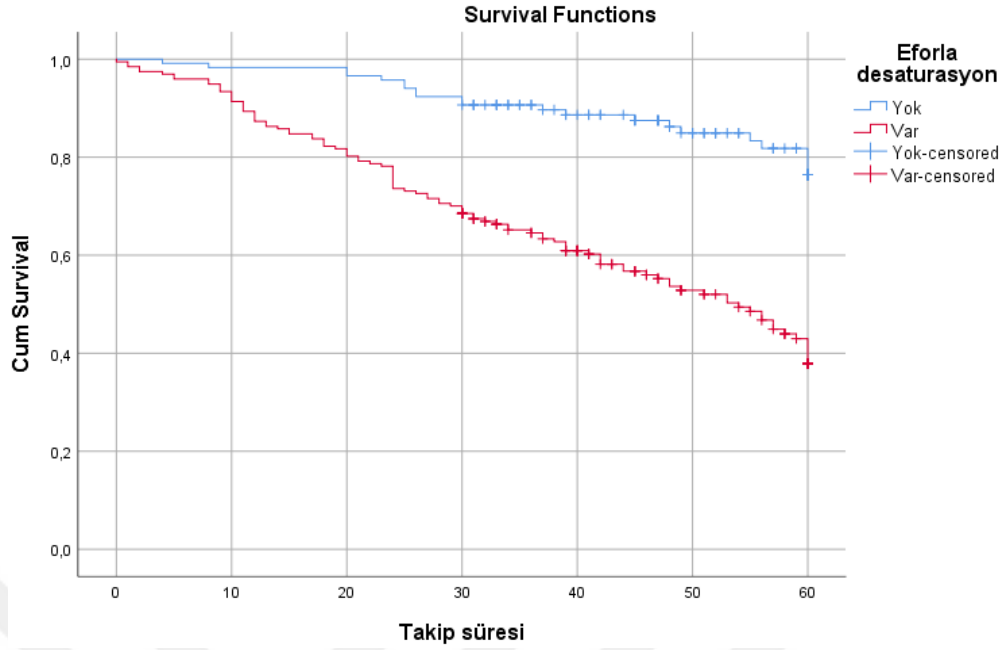
Şekil 4. 20. DLCO (%) Düzeylerine Göre Sağkalım Analizi

Altı Dakika Yürüme Testi (6DYT) mesafe bulgularına göre hastaların 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım durumları incelendiğinde 6DYT mesafesi 250 metreden uzun olan hastalarda sağkalım oranlarının sırasıyla %96,5, %85,6 ve 62,3 olduğu görülürken, 6DYT mesafesi 250 metre ve daha kısa hastalarda ise sağ kalım oranları sırasıyla %88,7, %56,1 ve %28,4 olarak bulundu. Ortalama sağkalım süreleri 6DYT mesafesi 250 m'nin üzerinde olan hastalarda $52,26 \pm 1,07$ (50,17 – 54,35) ay iken, 250 m ve daha kısa olan hastalarda $40,44 \pm 2,52$ (35,5 – 45,39) ay olduğu görüldü. 6DYT mesafesi 250 metreden uzun olan hastalar ile 250 m ve altında olan hastaların sağkalım hızları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farkın olduğu (log rank:27,50, $p<0,001$) ve 6DYT mesafesi 250 metreden uzun olan hastalarda sağkalım oranlarının 6DYT mesafesi 250 m ve daha kısa olan hastalara göre 2,88 kat daha yüksek olduğu görüldü [HR: 2,876, %95 güven aralığı (1,90 – 4,36) $p<0,001$]. 6DYT mesafesine göre sağkalım analizi grafiği Şekil 4.21'de gösterildi (Şekil 4.21.).



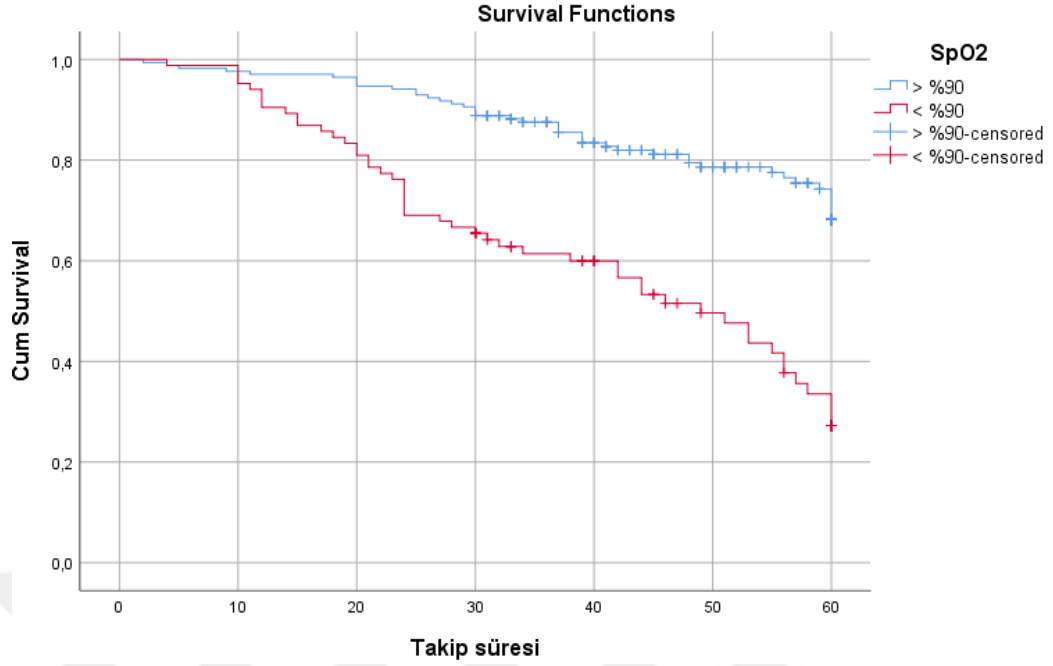
Şekil 4. 21. 6DYT Mesafesine Göre Sağkalım Analizi

Hastaların eforla oksijen desatürasyonu olma durumlarına göre sağkalım analizleri incelendiğinde 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranlarının oksijen desatürasyonu olmayan hastalarda sırasıyla %98,3, %90,7 ve %76,4 olduğu görülürken, oksijen desatürasyonu olan hastalarda sırasıyla %87,3, %64,6 ve %37,9 olduğu görüldü. Ortalama sağkalım süreleri oksijen desatürasyonu olmayan hastalarda $55,36 \pm 1,13$ (53,14 – 57,56) ay iken, oksijen desatürasyonu olan hastalarda $42,75 \pm 1,44$ (39,93 – 45,57) ay olduğu görüldü. Oksijen desatürasyonu olan ve olmayan hastaların sağkalım hızları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farkın olduğu (log rank:37,384, $p<0,001$) ve oksijen desatürasyonu olmayan hastaların oksijen desatürasyonu olan hastalara göre sağkalım hızınının 3,87 kat daha yüksek olduğu görüldü [HR: 3,874, %95 güven aralığı (2,42 – 6,2) $p<0,001$]. Eforla oksijen desatürasyon olma durumuna göre sağkalım analizi grafiği Şekil 4.22’de gösterildi (Şekil 4.22.).



Şekil 4. 22. Eforla Oksijen Desatürasyon Olma Durumuna Göre Sağkalım Analizi

Hastaların 6DYT sonu ölçülen SpO₂ düzeylerine göre sağkalım hızlarına bakıldığında 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları SpO₂ değerleri %90'nın üzerinde olan hastalarda sırasıyla %97,1, %87,6 ve %68,2 iken, SpO₂ değerleri %90 ve altında olan hastalarda sırasıyla %90,5, 61,4 ve 27,2 idi. Ortalama sağkalım süreleri SpO₂ değerleri %90'nın üzerinde olan hastalarda $53,47 \pm 1,07$ (51,37 – 55,58) ay iken, SpO₂ değerleri %90 ve altında olan hastalarda $41,8 \pm 2,09$ (37,70 – 45,90) ay olduğu görüldü. SpO₂ değerleri %90'nın üzerinde olan hastalar ile %90 ve altında olan hastaların sağkalım hızları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farkın olduğu (log rank:37,279, p<0,001) ve SpO₂ değerleri %90'nın üzerinde olan hastaların sağkalım hızlarının SpO₂ değerleri %90 ve altında olan hastalara göre 3,33 kat daha yüksek olduğu görüldü [HR: 3,332, %95 güven aralığı (2,21 – 5,03) p<0,001]. SpO₂ değerlerine göre sağkalım analizi grafiği Şekil 4.23'de gösterildi (Şekil 4.23.).



Şekil 4. 23. SpO₂ Değerlerine Göre Sağkalım Analizi

İncelenen tüm değişkenler açısından anlamlı fark görülen ve klinik olarak anlamlı olabileceği düşünülen tüm değişkenlerin birlikte etkisini değerlendirmek amacıyla çok değişkenli Cox regresyon modeli (enter metodu ile) oluşturuldu. Oluşturulan model için ki-kare değeri 66,248 ve p değeri 0,001'den küçük olarak bulundu ve model uyumunun anlamlı olduğu görüldü (Cox regresyon modeli için ki-kare: 66,248, $p < 0,001$). Çok değişkenli Cox regresyon modeli için sağkalım ile ilişkili olabilecek değişkenler tablo 4.6'da ve modele ait grafik şekil 4.25'te gösterildi (Tablo 4.6. ve Şekil 4.24.).

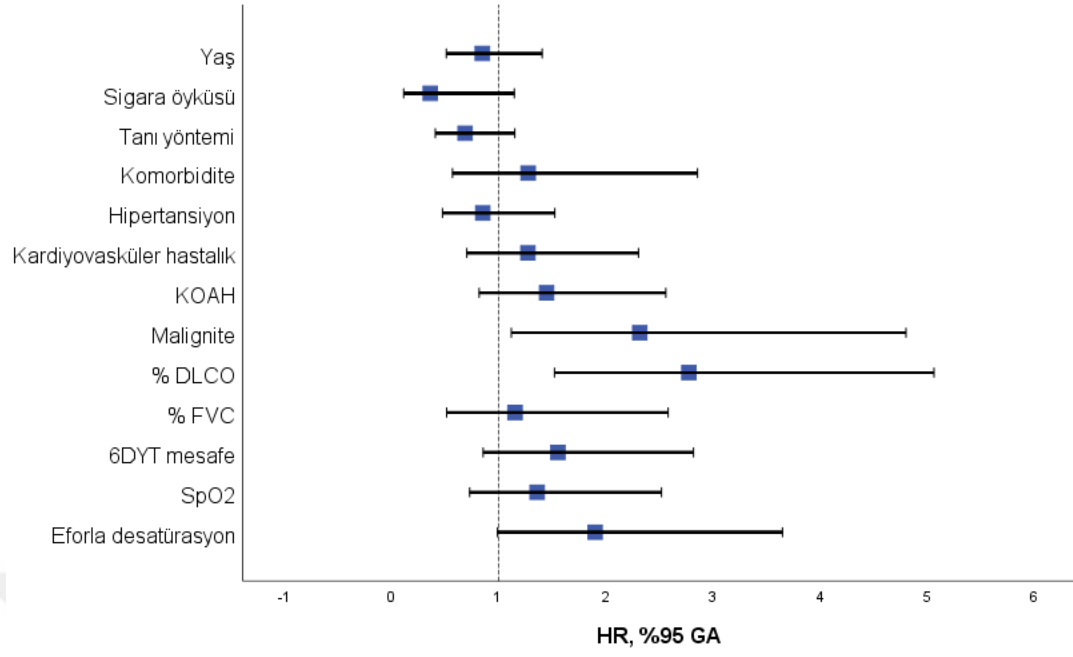
Tablo 4. 6. Sağkalım analizi için yapılan Cox regresyon modelindeki (Enter yöntemi) bağımsız değişkenler için risk oranları (HR), %95 güven aralığı değerleri ve p anlamlılık değerleri

Değişkenler		HR	(%95 GA, p)
Yaş	< 65	0,848	(0,512 – 1,407, p=0,524)
Sigara öyküsü	Aktif içici	0,362	(0,114 – 1,147, p=0,84)
Tanı yöntemi	Histolojik	0,687	(0,409 – 1,152, p=0,155)
Komorbidite	Var	1,276	(0,570 – 2,856, p=0,553)
Hipertansiyon	Yok	0,852	(0,476 – 1,524, p=0,590)
Kardiyovasküler hastalık	Var	1,273	(0,703 – 2,305, p=0,426)
KOAH	Var	1,448	(0,819 – 2,560, p=0,203)
Malignite	Var	2,317	(1,118 – 4,802, p=0,024)
% DLCO	< %40	2,776	(1,522 – 5,064, p=0,001)
% FVC	< %50	1,153	(0,515 – 2,582, p=0,729)
6DYT mesafe	< 250 m	1,554	(0,856 – 2,819, p=0,147)
SpO ₂	< %90	1,356	(0,730 – 2,521, p=0,335)
Eforla oksijen desatürasyonu	Var	1,899	(0,988 – 3,648, p=0,054)

Oluşturulan Cox regresyon modeline göre; bağımsız değişkenlerin sağkalım üzerindeki etkilerine bakıldığında mortalite görülme riskinin 65 yaş altı olan hastalarda 65 yaş ve üzerinde olan hastalara göre 0,85 kat daha yüksek olduğu bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,524$). Aktif sigara kullanan hastalarda hiç kullanmamış hastalara göre mortalite görülme riski 0,36 kat olarak bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0,084$). Histolojik yöntemle tanı alan hastalarda radyolojik yöntemle tanı alan hastalara göre mortalite görülme riskinin 0,69 kat olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,155$).

Mortalite görülme riski; komorbiditesi olan hastalarda olmayanlara göre 1,28 kat, kardiyovasküler hastalığı olanlarda olmayanlara göre 1,27 kat, KOAH'ı olan hastalarda olmayanlara göre 1,45 kat daha yüksek olduğu görüldü ancak bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,553$, $p=0,426$ ve $p=0,203$). Hipertansiyonu olmayan hastalarda olan hastalara göre mortalite görülme riskinin 0,85 kat yüksek olduğu bulundu ve koruyucu etkisinin olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,590$). Malignitesi olan hastalarda mortalite görülme riskinin malignitesi olmayan hastalara göre 2,32 kat daha yüksek olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,024$).

Solunumsal testler bakımından incelendiğinde ise mortalite görülme riskinin % DLCO oranları ≤ 40 ve altında olanlarda >40 üzerinde olanlara göre 2,78 kat daha yüksek olduğu görüldü ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,001$). Mortalite görülme riski % FVC oranları %50 ve altında olanlarda, %50 üzerinde olanlara göre 1,15 kat, 6DYT mesafesi 250 m ve altında olanlarda 250 m üzerinde olanlara göre 1,55 kat ve SpO2 oranları %90 ve altında olanlarda %90 üzerinde olanlara göre 1,36 kat daha yüksek olduğu görüldü ancak bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,729$, $p=0,147$ ve $p=0,335$). Eforla oksijen desatürasyonu olan hastalarda ise mortalite görülme riskinin oksijen desatürasyonu olmayan hastalara göre 1,9 kat daha yüksek olduğu belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,05$).



Şekil 4. 24: Sağkalım için yapılan çok değişkenli Cox regresyon modeli (HR: hazard rate, %95 GA: %95 güven aralıkları)

5. TARTIŞMA

İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni (İİP), interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) olarak da bilinen bir grup yaygın parankimal akciğer hastalığıdır (DPLD). İİP'ler, altta yatan herhangi bir nedenin tanımlanamadığı bir interstisyel pnömoni türü olarak bilinmektedir (76).

Cinsiyet, yaş ve idiyopatik interstisyel pnömoni (İİP) oluşumu arasındaki potansiyel ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur (77). Ev dezenfektanlarına maruz kalma ile farklı interstisyel akciğer hastalığı türleri arasındaki bağlantıyı araştıran bir çalışmada iki cinsiyet arasında İİP oluşumunda önemli bir farklılık saptanmamıştır (78). İİP'nin bir alt tipi olan idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) hastası bireylerde akciğer kanserinin incelendiği başka bir çalışmada yaşa göre ayarlanmış standart akciğer kanseri insidans oranının İPF hastalarında daha yüksek olduğu bulunurken cinsiyete dayalı ayrımlardan açıkça bahsedilmemiştir (79). Öte yandan, 1995-2005 yılları arasında Danimarka'da gerçekleştirilen interstisyel akciğer hastalıklarının insidans oranlarının incelendiği başka bir çalışmada İİP insidansının erkekler arasında kadınlardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (80). Bu çalışmada ayrıca, her iki cinsiyet için de ilerleyen yaşla birlikte İİP insidans oranlarında artan bir eğilim saptanmıştır.

İPF, genellikle 50 yaşın üzerindeki bireyleri etkileyen bir yaşlanma hastalığı olarak da belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada 1064 İPF vakasında tanı anındaki ortalama yaş 71,5 olarak saptanmış olup, bu hastaların çoğunun (%62,4'ü) erkek olduğu bildirilmiştir (81). Literatürde İPF'nin, erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek bir insidans ile belirgin bir erkek baskınlığı olduğunu ve yaşa bağlı olarak yaş arttıkça hastalığa yakalanma riskinin de arttığı gösterilmiştir (81).

İİP nin bir alt türü olan NSİP için de hem cinsiyet hem de yaşın incelendiği bir çalışmada NSİP'in güçlü bir cinsiyet tercihi göstermediği, hem erkekler hem de kadınlar duyarlı olduğunu ve cinsiyete bağlı önemli bir farklılık olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada NSİP'in geniş bir yaş aralığında ortaya çıkabildiği ve hem genç hem de ileri yaşlardaki bireyleri etkileyebildiği izlenmiştir (82).

COP ile ilgili bir çalışmada ise COP'un ortaya çıkışının cinsiyetten önemli ölçüde etkilenmediği, hem erkekleri hem de kadınları benzer sıklıkta görüldüğü izlenmiştir. COP'un, genç yetişkinler de dahil olmak üzere her yaşta ortaya çıkabildiği ve yaşla ilgili belirgin bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (83).

Çalışmamızda toplam 342 İİP hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. Erkek ve kadın hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). Bununla birlikte İİP alt tiplerinin arasında yaş ve cinsiyet bakımından genetik, çevresel ve maruziyetlerin altta yatan diğer mekanizmaların heterojenliği nedeni ile yaş ve cinsiyet ile ilişkili sonuçlarda değişkenlik gösterebilir. Farklı metodolojilerin, örneklem büyüklüklerinin ve veri toplama dönemlerinin çalışmalar arasında farklı sonuçlara yol açabilmesi söz konusudur. Bu nedenle, çok sayıda araştırmanın kolektif bulgularından kapsamlı bilgiler ortaya çıkmaktadır.

İİP ve sigara içme özellikleri daha önce pek çok çalışmada incelenmiştir. Sigara içmenin, cinsiyetin ve mesleksi maruziyetin ciddi akciğer fibrozisinin (PF) gelişme riski üzerindeki etkilerini tahmin etmek, doz tepki ilişkisini ve etkilerini değerlendirmeyi amaçlayan çalışmada sigara içmenin olumsuz etkisi, PF için OR 4.6 (95% CI 2.1 ila 10.3) ve İİP için OR 3.0 (1.3 ila 6.5), maruziyeti olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerde cinsiyet ve mesleksi maruziyetle birleşerek arttığı belirlenmiştir. PF riskinin yüksek sigara içme maruziyeti ile lineer olarak arttığı saptanmıştır. 20 paket yılını aşan sigara içme ile 10 paket yılını aşmayan sigara içme karşılaştırıldığında, 20 paket yılını aşan sigara içme PF ve İİP riskini artırdığını ortaya koymuşlardır; sırasıyla OR 2.6 (1.4 ila 4.9) ve OR 2.5 (1.3 ila 5.0). Bu sonuçlara göre sigara içme, ciddi PF riskini doza bağımlı olarak arttırdığı, sigara içmiş ve mesleksi maruziyet geçmişi olan erkeklerin, ciddi PF geliştirme konusunda özellikle yüksek risk grubunu oluşturduğu ileri sürülmüştür.

Nonspesifik interstisyel pnömoni hastalarıyla yapılan bir çalışmada, NSİP hastalarının sigara içen alt grubu ($n=15$), sigara içmeyen alt gruba ($n=16$) göre prognoz açısından fark gözlenmese de, akciğer hastalığının kötüleştiği NSİP vakalarının 6'sından 5'i, 40 veya daha fazla paket-yıl sigara içenlerin akciğer hastalığının daha kötüleştiği bildirilmiştir (84).

IIP bir alt türü olan Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni (DİP) gelişimine katkıda bulunan en belirgin ve yaygın olarak kabul edilen faktör, sigara dumanına aktif veya pasif maruziyettir (85). Bu maruziyet, sigara içen bireylerin %58 ile %91 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (86). Hatta Vassollo, sigarayı DIP etiyojisinde en etkili unsur olarak tanımlamıştır (87). Craig ve arkadaşları histopatolojik olarak doğrulanmış 20 DIP vakasının 12'sinde sigara içme öyküsü olduğunu bildirmiştir. Ryu ve arkadaşları, yoğun sigara içme öyküsü olanlarda hastalığın ilerleyici ve ölümcül olduğunu ileri sürmüştür (88).

Bizim çalışmamızda hastaların 99'u (%29,03) hiç sigara içmeyen, 208'i (%60,7) sigara kullanımını bırakan, 35'i (%10,26) hala sigara içmeye devam eden bireylerden oluşmaktaydı. Hastalardan 20 paket/yıl ve üzerinde sigara içenlerin oranının 184 (%53,8) olduğu görüldü. Sigara içme oranlarının erkek hastalarda (%81) kadın hastalara (%49,5) göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak IIP hastaların çoğunda sigara maruziyeti mevcuttu ve hastalarımızın yarısından fazlasında sigara kullanım miktarı 20 paket/yıl idi. Öte yandan çalışmamızda hiç sigara kullanmamış hastalarda sağ kalım süresi $43,8 \pm 2,12$ (39,63 – 47,96) ay, sigara kullanımını bırakmış olan hastalarda $47,28 \pm 1,27$ (44,79 – 49,78) ay ve aktif içici olan hastalarda $56,34 \pm 1,99$ (52,44 – 60,24) ay olarak bulundu. Hastaların sigara öykülerine göre sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü (log rank:8,77, p=0,012). Sigara içmeyi bırakmış hastalar ile hiç içmemiş olan hastaların sağkalım oranları arasındaki fark anlamlı bulunmazken (p=0,172); hiç sigara içmemiş olan hastaların aktif içici olan hastalara göre sağkalım oranının 0,30 kat olduğu görüldü [HR: 0,302, %95 güven aralığı (0,13 – 0,71) p=0,006].

IPF gelişiminde çeşitli mesleki maruziyetlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Mesleki maruziyetlerin incelendiği bir çalışmada IPF ile metal tozları (%8; %95 CI %4-13), ahşap tozları (%4; %95 CI %2-6) ve silika (%3; %95 CI %2-5) maruziyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler gözlemlenmiştir (89). Daha önce İPF'nin, kadınlara göre erkeklerde daha yaygın olarak görüldüğünü (oranı 1.6) ortaya koymuşlardır. Ayrıca sanayileşmiş bölgelerde artan bir insidansa sahip olduğu belirtilmektedir (90). Bu gözlemler doğrultusunda, İPF'nin asbest ve diğer mesleki maruziyetlere bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (91). Yakın

zamanda yapılmış bir çalışmada mesleksi asbest maruziyeti ile İPF arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak, subgrup analizlerinde, sigara içimi ve maruziyet arasında küçük allel MUC5B rs35705950 taşıyıcıları arasında anlamlı bir etkileşim tespit edilmiştir, bu da çift maruziyet ve genetik arasındaki muhtemel karmaşık ilişkiler olabileceğini düşündürmüştür (92). İPF'nin patogenezi katkıda bulunabilecek mesleksi ve çevresel maruziyet örnekleri, organik tozlar (hayvancılık/tarım/çiftçilik), metal ve mineral tozlar, ahşap tozları, asbest ve çevresel partikül madde içermektedir (93). İPF'nin patogenezi mesleksi ve çevresel maruziyetlerin rolünü gösteren kanıtlar, son yıllarda yapılan vaka-kontrol çalışmalarından büyük ölçüde elde edilmiştir. Güney İtalya'da gerçekleştirilen son bir vaka-kontrol çalışması, iki grup mesleğin UIP gelişimi için özellikle yüksek risk taşıdığını ve bu riskin mesleksi maruziyet süresi arttıkça arttığını bulmuştur: çiftçiler, veterinerler ve bahçıvanlar (düzeltilmiş odds oranı 2,73; %95 güven aralığı 1,47-5,10) ve metalurji ve çelik endüstrisi çalışanları (düzeltilmiş odds oranı 4,80; %95 güven aralığı 1,50-15,33) (94). Ayrıca, metal tozu ve dumanı ile organik toza maruziyet öyküsü olduğunu beyan eden kişilerin UIP geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada yüksek riskli bir işte daha uzun süre çalışmanın İPF riskini artırdığı bir doz-tepki ilişkisi bulgusu, mesleksi maruziyetlerin İPF patogenezi rol oynadığı hipotezini güçlendirmektedir. Bu çalışmanın metodolojik bir gücü, mesleksi maruziyet öyküsünün sadece hastalar tarafından bildirilmemiş olmasıdır. Yazarlar aynı zamanda iş maruziyet matrisi (JEM) kullanarak maruziyet öyküsünü belirlemişlerdir, bu da hatırlama yanlılığına daha az yatkın bir yöntemdir. ABD'de çok merkezli bir vaka-kontrol çalışmasından elde edilen veriler, çiftçilik, hayvancılık, kuaförlük, kuş yetiştiriciliği, taş kesme/cilalama ve metal tozu ile sebze tozu/hayvan tozu maruziyetini içeren bazı mesleklerin İPF ile ilişkili olduğunu belirlemiştir (95). Yaş ve sigara içme öyküsüne göre düzeltilmiş çok değişkenli lojistik regresyon modelinde, İPF ile en güçlü ilişkiyi gösteren meslekler, kuş yetiştiriciliği (odds oranı 4,7; %95 güven aralığı 1,6-14,1) ve sebze tozu/hayvan tozu maruziyeti (odds oranı 4,7; %95 güven aralığı 2,1-10,4) olmuştur. Daha yeni bir ABD ölüm verileri analizinde, 84.010 İPF ölümü tespit eden Pinheiro ve ark., potansiyel olarak ahşap ve metal tozlarına maruziyeti

olan ahşap binalar ve mobil evler, metal madencilik ve yapısal metal ürünleri imalatı üç meslek grubunun İPF ölüm riskini artırdığını belirlemiştir (96).

Mesleksenel toz maruziyetinin, İPF hastalarının prognozunu etkilediği de gösterilmiştir. Kore'de 1311 İPF tanısı almış hastanın ulusal bir anketinde, Lee ve ark. [Association Between Occupational] toz maruziyeti olan işçilerin, toz maruziyeti olmayan işçilere göre daha erken başlayan İPF, tanı anındaki semptom süresinin daha uzun ve daha yüksek mortalite gösterdiğini bulmuşlardır. Bu sadece mesleksenel toz maruziyeti ile İPF arasında olası bir patobiyolojik bağlantıyı değil, aynı zamanda İPF hastalarında klinik sonucun daha kötü bir ilişkisi olabileceğini de vurgulamaktadır.

Asbestoz radyolojik olarak sıklıkla İPF'yi taklit etmektedir, genellikle yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide en sık UIP deseniyle kendini gösterir, ancak diğer İİH paternleri de görülebilmektedir. Asbest ile ilişkili hastalığın tanı alması için, mesleksenel ve maruziyet geçmişinin var olmasıdır. Asbest maruziyeti riski artmış meslek grupları olan ticari ve konut binalarının yenilenmesini gerçekleştiren inşaat işçileri gibi bazı bireyler, işlerinde bilmeden asbest maruziyeti ile karşılaşmış olabilmektedirler. Asbest maruziyeti ile asbestoz geliştirme riski arasında doz-yanıt ilişkisi bulunur ve gecikme süresi yaklaşık 20-30 yıldır (97). Kore'de yapılan bir çalışmada yaş, sigara içme ve klinik risk faktörleri ayarlaması yapılarak kronik fibrozan İİP ile ilişkileri analiz etmek için koşullu lojistik regresyon modelleri kullanılmış ve taş, kum veya silikata maruziyet, kronik fibrozan İİP riskini önemli ölçüde artırdığını ortaya koymuşlardır (olasılık oranı = 5.01; %95 güven aralığı, 1.07–24.21). Bu sonuçlara dayanarak taş, kum ve silikata maruziyetin Kore popülasyonunda kronik fibrozan İİP gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini düşünmektedirler(98).

Bizim çalışmamızda hem çevresel hem de mesleksenel maruziyetlerin sağkalım üzerine etkisi değerlendirildi. Hastaların meslek gruplarına ve maruz kaldıkları çevresel etkenlere göre sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Daha önce yapılmış olan IIP alt tiplerinin incelendiği çalışmalarda en yaygın IIP alt tipleri IPF ve NSIP olarak bildirilmiştir. IPF, İİP'nin en ciddi ve kötü

prognoza sahip alt tipi olarak değerlendirilmektedir. IPF hastalarının sağ kalım süresi genellikle tedavi edilmediğinde kısıtlı olarak değerlendirilmiştir. NSIP, daha iyi bir prognoza sahip olabilecek bir İİP alt tipi olarak belirlenmiştir. NSIP hastalarında akciğerlerdeki inflamasyon ve skarlaşma daha homojen bir dağılıma sahip olabilmektedir. Bu nedenle NSIP hastalarının tedaviye ve sağ kalıma daha olumlu yanıt verme olasılığı yüksek olması beklenmektedir. Diğer alt tipler, örneğin kriptojenik organizan pnömoni (COP) veya deskuamatif interstisyel pnömoni (DIP), farklı klinik seyirler ve prognozlara sahip olabilmektedirler. İİP'nin farklı alt tipleri farklı sağ kalım oranlarına sahip olabilmektedir. Yaptığımız çalışmada aynı zamanda tanı paternine göre sağkalım oranları arasında anlamlı bir farkın olduğu görüldü (log rank:27,015, $p<0,001$). NSIP hastalarında sağkalım hızlarının IPF hastalarına göre 1,66 kat daha yüksek olduğu tespit edildi [HR: 1,655, %95 güven aralığı (1,043 – 2,627) $p=0,033$]. Sonuçlarımıza bakıldığında da IPF gibi bazı alt tipler daha kötü bir prognoza sahipken, NSIP gibi diğer alt tipler daha olumlu bir seyir gösterebilmektedir.

Daha önce de belirtildiği gibi NSIP, kronik interstisyel pnömoni ile karakterize bir idiyopatik interstisyel pnömoni (IIP) türüdür. NSIP tanısı koymak için hem histolojik hem de radyolojik tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Histolojide NSIP, değişen oranlarda interstisyel inflamasyon ve fibrozis ile zamansal olarak homojen bir interstisyel süreç göstermektedir (99). NSIP'nin kesin tanısını koymak için genellikle cerrahi bir akciğer biyopsisi gerekir. Bununla birlikte, NSIP tanısı için klinik, radyografik ve histopatolojik bulguların birlikte değerlendirilmesini içeren kombine bir klinik-radyografik-histopatolojik tanı yaklaşımı da kullanılmaktadır (100). NSIP tanısı koymak için hem histolojik hem de radyolojik tanı yöntemleri kullanılmaktadır

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), akciğerlerde ilerleyici skar dokusu oluşumu ile karakterize bir idiyopatik interstisyel pnömoni (İİP) türüdür (8). İPF tanısı koymak için IPF'de uygun klinik özellikleri taşıyan hastada (50 yaşından büyük, sigara kullanımı) olası UIP ya da UIP paterni ile uyumlu radyolojik bulguların olması ve buna neden olabilecek ilaç, bağ doku hastalığı gibi nedenlerin dışlanması halinde biyopsiye ihtiyaç duyulmadan tanı konulabilmektedir. Klinik bulguların uyumsuz olması veya radyolojik olarak belirsiz UIP paterni olması

halinde akciğer biyopsisi önerilmektedir. RB-ILD tipik olarak sigara ile ilişkili bir interstisyel akciğer hastalığı (ILD) türüdür ve klinik, radyolojik ve histolojik bulguların bir kombinasyonu ile tanı konulmaktadır (101). RB-ILD'nin Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografisinde (HRCT) görülen karakteristik bulguları küçük sentrilobüler nodüller, buzlu cam opasiteleri ve hava hapsi yer almaktadır. Sigara içen bir kişide bu bulguların varlığı RB-ILD'yi kuvvetle düşündürürken bu bulgular RB-ILD'ye özgü değildir ve İAH'nin diğer formlarında da görülebilmektedir. RB-ILD'nin histolojik tanısı için akciğer biyopsisi gerekmektedir. DIP tanısı da RB-ILD'ye benzer şekilde klinik, radyolojik ve histolojik bulguların bir kombinasyonu ile tanı konulmaktadır. Kriptojenik organize pnömoni (KOP), spesifik olmayan klinik tablolar ve radyografik görünümle karakterizedir (102). KOP tanısı genellikle klinik, radyolojik ve histolojik yaklaşımların bir karışımını gerektirmektedir (103). Benzer şekilde diğer IIP alt tiplerinde de radyolojik görünümle hastalığa özgü olmadığından kesin tanı için histopatolojik değerlendirme önerilmektedir. Bizim çalışmamızda Hastaların tanı yöntemine göre sağkalım hızlarına bakıldığında ortalama sağkalım süreleri incelendiğinde radyolojik yöntemle tanı alan hastalarda $45,10 \pm 1,34$ (42,59 – 47,82) ay iken, histolojik yöntemle tanı alan hastalarda $50,27 \pm 1,57$ (47,2 – 53,33) ay olduğu görüldü. Radyolojik ve histolojik yöntemle tanı alan hastaların sağkalım hızları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olduğu bulundu (log rank:6,621, $p=0,010$). Radyolojik yöntemle tanı alan hastaların sağkalım oranlarının histolojik yöntemle tanı alan hastalara göre karşılaştırıldığında 0,62 kat olduğu tespit edildi [HR: 0,621, %95 güven aralığı (0,43 – 0,90) $p=0,011$]. Bu araştırmalara dayanarak IIP ve yedi alt türü içinde histolojik ve radyolojik tanı yöntemlerinin birlikte kullanılmasının önem bir kez daha görülmüştür.

Komorbidite, IPF hastalarında sık görülmektedir. Daha önce 121 hastanın dahil edildiği bir çalışmada en sık gözlenen eşlik eden hastalıklar, kardiyovasküler hastalık (%20), arteriyel hipertansiyon (%15) ve diyabet mellitus (%11) olarak bildirilmiştir. İzlem sırasında tanı konulan kardiyovasküler hastalığın mortaliteyi önemli ölçüde artırdığı ortaya konmuştur (HR 4.7, %95 CI 2.0–11.1). IPF tanısı konulduğu zamanda zaten mevcut olan kardiyovasküler hastalığa dayalı fark bulunmamıştır. IPF'li hastalarda eşlik eden hastalıkların ve risk faktörlerinin

dikkatli tanı ve tedavisinin gerekliliğini vurgulamıştır. (104). Bir diğer çalışmada, 272 hastanın %12'sinde hiçbir, %58'inde 1-3 ve %30'unda 4-7 eşlik eden hastalık bulunduğu belirtilmiştir. Eşlik eden hastalıkların sıklığına göre ortanca sağkalım, eşlik eden hastalığı olmayan hastalarda 66 ay, 1-3 eşlik eden hastalığın bulunduğu hastalarda 48 ay ve 4-7 eşlik eden hastalığın yaygın olduğu hastalarda 35 ay olarak belirlenmiştir (p = 0.004). Çoklu değişkenli Cox oransal tehlike analizleri, diğer kardiyak hastalıkların ve akciğer kanserinin ölümün önemli öngörücüleri olarak belirlendiğini, gastro özofagal reflü hastalığının (GERD) ve diyastolik disfonksiyonun ise sağkalım üzerinde olumlu bir etkisinin olduğu bildirilmiştir. (105). Bizim çalışmamızda kardiyovasküler hastalığı varlığına göre ortalama sağkalım süreleri kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalarda $49,21 \pm 1,26$ (46,74 – 51,69) ay iken, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda $44,14 \pm 1,69$ (40,82 – 47,45) ay olarak belirlendi. Kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan hastaların sağkalım hızları karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olduğu görüldü (log rank:9,37, p=0,002) ve kardiyovasküler hastalığı olmayan hastaların sağkalım hızlarının kardiyovasküler hastalığı olan hastalara göre 1,69 kat daha yüksek olduğu tespit edildi [HR: 1,692, %95 güven aralığı (1,20 – 2,38) p=0,003]. Ortalama sağkalım süreleri HT olmayan hastalarda $49,16 \pm 1,44$ (46,34 – 51,98) ay iken, HT olan hastalarda $45,47 \pm 1,43$ (42,66 – 48,28) olarak bulundu. HT olan ve olmayan hastaların sağkalım hızları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farkın olduğu (log rank:4,6, p=0,032) ve HT olmayan hastaların sağkalım oranının HT olan hastalara göre 1,45 kat daha yüksek olduğu görüldü [HR: 1,454, %95 güven aralığı (1,028 – 2,055) p=0,034]. Sonuç olarak biz de çalışmamız verilerine dayanarak İİP hastalarında kardiyovasküler hastalıkların sık olduğunu ve kötü prognozla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz

İİP'de solunum fonksiyon testleri genellikle restriktif paternde bulgular beklenmektedir. Buna göre FVC ve TLC'de azalma görülmektedir. Restriktif akciğer hastalıklarında gaz alışverişi de azalma görülür ve difüzyon kapasitesinde azalma, hipoksi, arteioloalveolar oksijen gradientinde artma ve efor sırasında oksijen saturasyonunda düşme gibi bulgular izlenmektedir Bu parametrelerle ile mortalite arasındaki ilişki pek çok çalışmada analiz edilmiştir. Bu çalışmaların birinde egzersiz sırasında oksijen saturasyonu %88'in altına düşen hastalarda ve

kısa süreli takipte FVC'de %10'dan büyük bir azalma görülen hastaların mortalite riski daha yüksek bulunmuştur. Spirometri ve DLCO gibi fizyolojik testlerin tedaviye yanıtı izlemekte ve hastalık ilerlemesini belirlemede değerli olduğu düşünülmektedir (106).

Bizim çalışmamızda hastaların eforla desatüre olma durumlarına göre sağkalım analizleri incelendiğinde ortalama sağkalım süreleri desatüre olmayan hastalarda $55,36 \pm 1,13$ (53,14 – 57,56) ay iken, desatüre olan hastalarda $42,75 \pm 1,44$ (39,93 – 45,57) ay olduğu görüldü. Desatüre olan ve olmayan hastaların sağkalım hızları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farkın olduğu (log rank:37,384, $p<0,001$) ve desatüre olmayan hastaların desatüre olan hastalara göre sağkalım hızının 3,87 kat daha yüksek olduğu görüldü [HR: 3,874, %95 güven aralığı (2,42 – 6,2) $p<0,001$]. Bu sonuçlar göstermektedir ki desatüre olan hastalarda hastalık daha çok ilerleyebilir ve prognoz daha kötü olabilir. Özellikle desatürasyonun değerlendirilmesi cerrahi müdahaleler sırasında oksijen miktarı için gereken en önemli bulgular arasında yer almaktadır. Yapılan çalışmalar ayrıca bazı fonksiyon değerlendirme testlerinin yaşam kalitesi ile de ilişkili olduğunu göstermektedir. Bir retrospektif çalışmada, 6MWD sırasındaki en düşük saturasyon, genel sağlık, sosyal işlev ve zihinsel sağlık alanlarıyla pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. (107). Bizim çalışmamızda hastaların 6DYT sonu ölçülen SpO2 düzeylerine göre sağkalım hızlarına bakıldığında ortalama sağkalım süreleri SpO2 düzeyleri %90'nın üzerinde olan hastalarda $53,47 \pm 1,07$ (51,37 – 55,58) ay iken, SpO2 düzeyleri %90 ve altında olan hastalarda $41,8 \pm 2,09$ (37,70 – 45,90) ay olduğu görüldü. SpO2 düzeyleri %90'nın üzerinde olan hastalar ile %90 ve altında olan hastaların sağkalım hızları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farkın olduğu (log rank:37,279, $p<0,001$) ve SpO2 düzeyleri %90'nın üzerinde olan hastaların sağkalım hızlarının SpO2 düzeyleri %90 ve altında olan hastalara göre 3,33 kat daha yüksek olduğu görüldü [HR: 3,332, %95 güven aralığı (2,21 – 5,03) $p<0,001$]. Ayrıca hastaların solunum fonksiyon test sonuçlarına göre sağkalım analizi yapıldığında ortalama sağkalım süreleri FVC değeri %50'nin üzerinde olanlarda $49,26 \pm 1,03$ (47,26 – 51,27) ay iken, %50 ve altında olan hastalarda $31,58 \pm 3,47$ (24,78 – 38,39) ay olarak bulundu. FVC değerleri %50'nin üstünde olan ve %50 ve altında olan hastaların sağkalım hızları karşılaştırıldığında aralarında

anlamli bir farkin olduğu (log rank:46,98, $p<0,001$) ve FVC değerleri %50'nin üzerinde olan hastalarda FVC değerleri %50 ve altında olan hastalara göre sağkalım oranının 3,7 kat daha yüksek olduğu görüldü [HR: 3,728, %95 güven aralığı (2,48 – 5,60) $p<0,001$]. Yine bu testlerle paralel olarak değerlendirilen karbonmonoksit difüzyon testi bulgularına göre hastaların ortalama sağkalım süreleri DLCO değerleri %40'nin üzerinde olanlarda $51,96 \pm 0,99$ (50,02 – 53,90) ay iken, %40 ve altında olan hastalarda $35,39 \pm 3,35$ (28,83 – 41,95) ay olduğu görüldü. DLCO düzeyleri %40'nin üstünde olan hastalar ile %40 ve altında olan hastaların sağkalım hızları karşılaştırıldığında aralarında anlamli bir farkın olduğu (log rank:38,681, $p<0,001$) ve DLCO değerleri %40'nin üzerinde olan hastalarda DLCO değerleri %40 ve altında olan hastalara göre sağkalım oranının 3,9 kat daha yüksek olduğu görüldü [HR: 3,888, %95 güven aralığı (2,45 – 6,18) $p<0,001$]. Bu sonuçlara göre akciğer fonksiyon testlerinde bazı eşik değerlerin altında olmak ile üstünde olmak arasında sağkalım açısından anlamli farklılıklar olduğu izlenmekte, bu bakımdan IIP'de hastaların akciğerlerinde ciddi kayılar yaşanmadan tanısının konulup tedavisinin başlanması gerektiğini düşünmekteyiz. Diğer taraftan istirahat oksijenleri normal olsa bile efor sırasında oksijen desaturasyonu görülen hastaların sağkalımlarının daha kötü olduğu görülmektedir. Kronik solunum yetmezliği gözlenen hastalarda uzun süreli oksijen tedavisinin başlanması hastaların semptom ve yaşam kalitesinin üzerine olumlu etkileri görülmekle birlikte, sağkalım üzerine etkileri tartışmalıdır. İstirahat halinde solunum yetmezliği yok iken efor sırasında oksijen ihtiyacı gelişen hastaların portabl oksijen desteği almalarının sağkalıma etkileri araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Altı dakika yürüme testi (6DYT), kardiyovasküler yetmezlik, pulmoner hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve fibrotik IIP hastalarının egzersiz kapasitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmada, DLPA parametreleri, fibrotik IIP hastalarında kontrol grubundaki bireylerle karşılaştırıldığında anlamli bir şekilde azalmıştır (tümü $p <0,001$). Günde ortalama adım sayısı, karbon monoksit için akciğer difüzyon kapasitesi (DLCO), FVC, 6DYT mesafesi ve nabız oksimetrisi ile ölçülen 6DYT en düşük oksijen saturasyonu (Spo2) ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu belirtilmiştir. DLCO, 6DYT mesafesi, 6DYT en düşük Spo2 ve DLPA, mortalitenin

önemli öngörücüleri olmuştur, ancak sadece DLCO ve 6DYT mesafesi bağımsız öngörücüler olarak değerlendirilmiştir (108). Bizim çalışmamızda Altı Dakika Yürüme Testi (6DYT) mesafe bulgularına göre hastaların ortalama sağkalım süreleri 6DYT mesafesi 250 m'nin üzerinde olan hastalarda $52,26 \pm 1,07$ (50,17 – 54,35) ay iken, 250 m ve daha kısa olan hastalarda $40,44 \pm 2,52$ (35,5 – 45,39) ay olduğu görüldü. 6DYT mesafesi 250 metreden uzun olan hastalar ile 250 m ve altında olan hastaların sağkalım hızları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farkın olduğu (log rank:27,50, $p<0,001$) ve 6DYT mesafesi 250 metreden uzun olan hastalarda sağkalım oranlarının 6DYT mesafesi 250 m ve daha kısa olan hastalara göre 2,88 kat daha yüksek olduğu görüldü [HR: 2,876, %95 güven aralığı (1,90 – 4,36) $p<0,001$]. Bu test, hastaların günlük yaşam aktiviteleri için ne kadar fiziksel kapasiteye sahip olduğunu değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. İİP hastaları genellikle solunum semptomları ve nefes darlığı gibi problemler yaşamaktadırlar. Bu nedenle 6DYT, hastaların fiziksel dayanıklılığını ve egzersiz toleransını değerlendirmek için önemli bir araç olarak değerlendirilir. Düşük yürüme mesafesi, hastanın günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlamalar yaşayabileceğini gösterebilmektedir. Tedavi etkinliği ve hastanın fiziksel kapasitesindeki değişiklikler gözlemlenebilmektedir. 6DYT sonuçları, hastanın İİP'nin ne kadar ilerlediğini ve fiziksel durumunun ne kadar etkilendiğini değerlendirmede yardımcı olabilmektedir. Düşük 6DYT skorları, hastanın yaşam kalitesinin ve prognozunun daha kötü olabileceğini gösterebilmektedir.

Yapılan bir çalışmada İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İİP) ve non-spesifik interstisyel pnömoni (NSIP) hastalıklarında cinsiyet ve sigara içme öyküsü hariç, tüm temel hasta özellikleri ile anlamlı olarak ilişki bulunmuştur. Tüm çalışma grubu için median sağkalım 52,7 ay olarak belirtilmektedir. Univariante analiz, İİP grubunun NSIP grubuna göre daha kötü sağkalım göstermiştir ve yaşlı hastalar için sağkalım önemli ölçüde daha düşük olarak belirlenmiştir ($p<0,001$). Çoklu değişkenli analiz, yaşın ($p<0,001$) sağkalım üzerindeki olumsuz prognostik etkisini onaylamıştır ve yaşlı hastaların (≥ 66 yaş) ölüm riskinin genç hastalara (< 58 yaş) göre 4 kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. (109). Bizim çalışmamızda hastaların mortalite durumuna bakıldığında 209'unun (%61,1) hayatta olduğu, 133'ünün (%38,9) eksitus olduğu görüldü. Hastaların genel sağkalım analizlerine

bakıldığında; 1 yıllık sağkalımın %90,9, 3 yıllık sağkalımın %73,5 ve 5 yıllık sağkalımın %52,7 olduğu görüldü. İİP hastalarının cinsiyete göre sağkalım analizlerine bakıldığında; 1 yıllık sağkalımın erkeklerde ve kadınlarda aynı oranda %90,9, 3 yıllık sağkalımın erkeklerde %72,6, kadınlarda %75,4 ve 5 yıllık sağkalımın erkeklerde %51,2, kadınlarda %56,3 olduğu tespit edilmiştir. Genel sağkalımın cinsiyete göre değerlendirilmesinde kadın ve erkek bireylerde sağkalım süreleri bakımından anlamlı bir farkın olmadığı görüldü (Log rank: 0,457, p=0,499). Oluşturulan Cox regresyon modeline göre sağkalım hızlarının 65 yaş ve üzerinde olanlarda 65 yaşın altında olanlara göre 0,85 kat, aktif sigara içenlerde hiç sigara kullanmayanlara göre 0,36 kat, radyolojik yöntem ile tanı alanlarda histolojik yöntemle tanı alanlara göre 0,69 kat olduğu bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p=0,524, p=0,084, p=0,155). Sağkalım oranları komorbiditesi olmayanlarda olanlara göre 1,28 kat, hipertansiyonu olanlarda olmayanlara göre 0,85 kat, kardiyovasküler hastalığı olmayanlarda olanlara göre 1,28 kat, KOAH'ı olmayanlarda olanlara göre 1,45 kat daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p=0,553, p=0,59, p=0,43, p=0,203). Malignitesi olmayanlarda sağkalım hızı malignitesi olanlara göre 2,32 kat daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,024). Sağkalım oranları % FVC değerleri %50'nin üzerinde olanlarda %50 ve altında olanlara göre 1,15 kat, 6DYT mesafesi 250 m üzerinde olanlarda 250 m ve altında olanlara göre 1,55 kat, SpO2 düzeyleri %90'nın üstünde olanlarda %90 ve altında olanlara göre 1,36 kat daha yüksek olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (sırasıyla p=0,729, p=0,147, p=0,335). % DLCO düzeyleri %40'ın üzerinde olan hastalarda %40 ve altında olanlara göre sağkalım hızları 2,78 kat daha yüksek, eforla desatüre olmayanlarda olanlara göre sağkalım oranı 1,9 kat daha yüksek olduğu bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla p=0,001 ve p=0,05). İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni (İİP), ciddi ve prognozu değişken bir akciğer hastalığı olarak bilinmektedir. Mortalite, İİP hastalarında önemli bir endişe kaynağıdır. İİP'nin prognozu genellikle hastalığın alt tipine, hastanın genel sağlık durumuna, hastalığın tanısı konduğu evreye, tedaviye yanıtına ve diğer komorbiditelerin varlığına bağlı olarak değişir. İİP'nin farklı alt tipleri farklı prognoza sahip olabileceği çalışmamızda değerlendirilmiştir. Bizim de

belirlediğimiz gibi İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) alt tipi genellikle daha kötü bir prognoza sahipken, Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSİP) alt tipinde prognoz daha iyi seyretmektedir. İİP hastalarının yaşları, prognoz üzerinde etkili olabilir. Çalışmamızdaki sonuçlara göre genellikle daha yaşlı hastaların prognozu daha kötü olarak belirlenmiştir. Solunum fonksiyon testleri, hastaların akciğer kapasitesini değerlendirmeye yardımcı olur. Sonuçlarımız değerlendirildiğinde solunum fonksiyonlarının daha düşük olması, prognozun daha kötü olabileceğine işaret edebileceğinin göstergesidir. İİP hastalarının çoğunda başka sağlık sorunları da bulunur. Sonuçlarımıza göre komorbiditeler, hastalığın seyrini ve prognozunu etkileyebileceği söz konusudur. İİP hastalarında sıkça görülen komorbiditeler sağkalımı etkileyebilir. Komorbiditelerin yönetimi, hastaların sağkalımını olumlu etkileyebilir. Genel olarak, İİP'nin prognozu hastadan hastaya büyük farklılıklar gösterebilir.

Sonuç olarak, İİP'de yaş, cinsiyet, sigara içme özelliği, tanının histopatolojik olarak konulması, eşlik eden hastalıklar, tanı anındaki fizyolojik değerlendirmeler İİP hastalarının sağkalımla ilişkili olabilecek faktörler olabilir. Bağımsız değişkenler için yapılan cox regresyon analizinde tüm bu parametrelerin mortalite riskini arttırdığı ancak sadece malignitenin eşlik etmesi ve eforla desaturasyonun olması, mortalite üzerine bağımsız birer risk faktörü olduğunu göstermiştir. İİP hastalarının sağkalımlarının artırılması ve bunun için yapılacak gerekli müdahalelerin planlanabilmesi için sağkalımı etkileyen faktörlerin değerlendirildiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

- Çalışmaya toplam 342 IIP hastası dahil edildi.
- Hastalarının yaş ortalaması $65,4 \pm 11,3$ ve 232 'i (% 67,8) erkek, 110'u (% 32,2) kadındı.
- Erkek ve kadın hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).
- Hastaların 99'u (%29,8) hiç sigara içmemiş, 208'i (%60,6) sigarayı bırakmış, 35'i (%10,2) ise sigara içmeye devam ediyordu.
- Sigara içme oranının erkeklerde (%81) kadınlara göre (%49,5) daha yüksek oranda olduğu saptandı.
- Hastaların başvuru sırasındaki solunumsal semptomlarına bakıldığında en yüksek oranda dispne (%77,8), en düşük oranda ise hemoptizi (%0,9) semptomunun olduğu izlendi.
- Hastaların solunum fonksiyon testlerine bakıldığında, FVC (LT) düzeylerinin ortalaması $2,42 \pm 0,82$, FVC (%), $71,2 \pm 17,7$, FEV1 (LT) düzeylerinin ortalaması $2,19 \pm 0,73$, FEV1 (%) değerlerinin ortalaması $80,9 \pm 19,7$ bulundu.
- Hastaların DLCO (%) ortalaması $59,98 \pm 19,1$ idi.
- Hastaların 212'si (%61,8) radyolojik olarak, 128'i (37,3) histolojik yöntem ile tanı almıştı.
- Hastaların 267'sinin (%79) IIP için en az bir ilaç tedavisi aldığı, 71 (%21) hastanın ise tedavisiz takip edildiği belirlendi.
- Hastaların 209'u (%61,1) hayatta iken, 133'ü (%38,9) eksitus olmuştu.
- Hastaların 1, 3 ve 5 yıllık sağkalımlarına bakıldığında sağkalım oranları sırasıyla (%90,9), (%73,5), (%52,7) olarak saptandı.
- Altmış beş yaş altı ($n=156$) hastanın 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla (%94,2), (%82), (%56,6) olarak bulundu.
- Hastaların 65 yaş ve üstü (186) olanlarda 1 (%88,2), 3 (%66,3) ve 5 (%49,2) yıllık sağ kalım oranları arasında 1 yıllık sağkalım oranının en fazla 5 yıllık sağkalım oranının en olduğu belirlendi.

- 65 yaş altı hastaların ve 65 yaş üstü hastaların sağkalım hızları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olduğu görüldü (log rank: 5,706, $p<0,017$).
- Genel sağkalım cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadın ve erkek bireyler arasında sağkalım süreleri arasında anlamlı bir farkın olmadığı saptandı (Log rank: 0,457, $p=0,499$).
- Hastalar sigara öykülerine göre değerlendirildiğinde sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (log rank:8,77, $p=0,012$). Fakat hiç sigara içmemiş olan hastaların aktif içici olan hastalara göre sağkalım oranının 0,30 kat olduğu belirlendi [HR: 0,302, %95 güven aralığı (0,13 – 0,71) $p=0,006$].
- Kardiyovasküler hastalığı olmayan hastaların karviyovasküler hastalığı olan hastalara göre sağkalım hızları 1,69 kat daha yüksekti. Sağkalım hızları karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olduğu görüldü (log rank:9,37, $p=0,002$).
- Hastaların solunum fonksiyon test sonuçlarına göre sağkalım analizlerine bakıldığında FVC değerleri %50'nin üzerinde olan hastalarda FVC değerleri %50 ve altında olan hastalara göre sağkalım oranının 3,7 kat daha yüksek olduğu görüldü [HR: 3,728, %95 güven aralığı (2,48 – 5,60) $p<0,001$].
- Hastaların DLCO (%) düzeylerine göre sağkalım analizine bakıldığında DLCO değerleri %40'nin üzerinde olan hastalarda DLCO değerleri %40 ve altında olan hastalara göre sağkalım oranının 3,9 kat daha yüksek olduğu belirlendi [HR: 3,888, %95 güven aralığı (2,45 – 6,18) $p<0,001$].
- Hastaların 6DYT mesafesine göre sağkalım analizi 6DYT mesafesi 250 metreden uzun olan hastalarda sağkalım oranlarının 6DYT mesafesi 250 m ve daha kısa olan hastalara göre 2,88 kat daha yüksek olduğu görüldü [HR: 2,876, %95 güven aralığı (1,90 – 4,36) $p<0,001$].
- Hastaların eforla desatürasyon olma durumuna göre sağkalım analizlerine bakıldığında desatüre olmayan hastaların desatüre olan

hastalara göre sağkalım hızının 3,87 kat daha yüksek olduğu görüldü [HR: 3,874, %95 güven aralığı (2,42 – 6,2) p<0,001].

- İstirahatte SpO₂ düzeyleri %90'ın üzerinde olan hastaların sağkalım hızlarının SpO₂ düzeyleri %90 ve altında olan hastalara göre 3,33 kat daha yüksek olduğu görüldü [HR: 3,332, %95 güven aralığı (2,21 – 5,03) p<0,001].
- Hastaların tanı yöntemlerine göre sağkalım analizleri incelendiğinde radyolojik yöntemle tanı alan hastaların sağkalım oranlarının histolojik yöntemle tanı alan hastalara göre karşılaştırıldığında 0,62 kat olduğu analiz edildi [HR: 0,621, %95 güven aralığı (0,43 – 0,90) p=0,011].

7. ÖZETLER

7.1. Türkçe Özet

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde 01 Ocak 2015 - 01 Ocak 2021 Tarihleri Arasında ‘İdiyopatik İntersitisyel Pnömoni’ Tanısı Konulan Hastalarda Sağ Kalımı Etkileyen Faktörlerin Retrospektif Değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmamızda, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde 01 Ocak 2015 - 01 Ocak 2021 tarihleri arasında IIP tanısı alan hastaların, demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), sigara içme özellikleri, mesleksi ve çevresel maruziyetleri, komorbiditeleri, solunumsal semptomları, spirometrik solunum fonksiyon testleri, karbonmonoksit diffüzyon testleri, 6 dakika yürüme mesafe testleri, IIP tedavisinde kullandığı ilaçları ve bunlarla 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık sağ kalım arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği’nde 01 Ocak 2015 - 01 Ocak 2021 tarihleri arasında 18 yaş üzeri IIP tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Histopatolojik örnekleme önerilmesine rağmen örnekleme kabul etmeyen veya IIP tanısı konulduktan sonra uzun süreli takibi olmayan hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir.

Bulgular: Çalışmamıza IIP tanısı alan toplam 342 hasta dahil edildi. Hastalarının yaş ortalaması $65,4 \pm 11,3$, ortancası 66 (min=26 – max=92) olarak saptandı. 156 (%45,6) hasta 65 yaşın altında (<65 yaş) ve 186 (%54,4) hasta 65 yaş ve üzerinde olduğu analiz edildi. Erkek ve kadın hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). Hastaların 68’i (%19,8) NSIP, 197’si (%57,4) IPF, 12’si (%3,5) RB-ILD, 17’si (%5) DIP, 26’si (%7,6) COP, 13’ü (%3,8) LIP, 2’si (%0,6) PPF ve 8’i (%2,3) sınıflandırılmayan gruba ait olduğu saptandı. Hastaların 99’u (%28,9) hayatında hiç sigara içmeyen, 208’i (%60,6) sigara kullanımını bırakan, 35’i (%10,2) halen sigara içmeye devam eden bireyler olarak bulundu. Hastaların başvuru sırasındaki solunumsal semptomlarına bakıldığında; 266’sında (%77,8) dispne, 262’sinde (%76,6) öksürük, 30’unda (%8,8) göğüs

ağrısı, 62'sinde (%18,1) balgam, 3'ünde (%0,9) hemoptizi şikayetlerinin olduğu belirlendi. Solunum fonksiyon testlerinde FVC (LT) düzeyi $2,42 \pm 0,82$, % FVC oranı ortalaması $\%71,2 \pm 17,7$, FEV1 (LT) düzeylerinin ortalaması $2,19 \pm 0,73$, FEV1/FVC oranı için ortalama $90,1 \pm 7,19$, % DLCO ortalaması $\%59,98 \pm 19,1$, DLCO/VA değerleri için ortalama $89,81 \pm 21,85$, Altı Dakika Yürüme Testi (6DYT) mesafe bulguları ortalama $323,59 \pm 117$, İstirahat değerleri ortalaması $94,89 \pm 3,63$, 6DYT sonrası SpO₂ değerleri ortalaması $91,39 \pm 5,18$ olarak saptandı. Eforla desatürasyon görülen hasta sayısı 197 (%57,4), desatürasyon görülmeyen hasta sayısı 119 (%34,7) olarak belirlendi. Hastaların mortalite oranlarında 209'unun (%61,1) hayatta olduğu, 133'ünün (%38,9) eksitus olduğu görüldü. Hastaların genel sağkalım analizlerine bakıldığında; 1 yıllık sağkalımın %90,9, 3 yıllık sağkalımın %73,5, 5 yıllık sağkalımın %52,7 olduğu belirlendi. 65 yaş altı hastaların ortalama sağkalım sürelerinin $50,55 \pm 1,33$ ay olduğu, 65 yaş ve üzeri hastaların ortalama sağkalım sürelerinin $44,47 \pm 1,48$ ay olduğu saptandı. Hastaların sigara öykülerine göre sağkalım hızları karşılaştırıldığında 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranlarının hiç sigara kullanmamış hastalarda sırasıyla %85,9, %65,6 ve %44,1 iken, sigara kullanımını bırakmış olan hastalarda sırasıyla %91,8, %74,1 ve %53,3, aktif içici olan hastalarda ise sırasıyla %97,1, %91,4 ve %70 olduğu görüldü. Hastaların tanı yöntemine göre sağkalım hızlarına bakıldığında 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları radyolojik yöntemle tanı alanlarda sırasıyla %89,6, %68,8 ve %46,9 iken, histolojik yöntemle tanı alan hastalarda sırasıyla %93, %80,5 ve %60,8 olarak belirlendi. Ortalama sağkalım süreleri FVC (%) değeri %50'nin üzerinde olanlarda $49,26 \pm 1,03$ (47,26 – 51,27) ay iken, %50 ve altında olan hastalarda $31,58 \pm 3,47$ (24,78 – 38,39) ay olarak saptandı. DLCO değeri %40'nin üzerinde olanlarda $51,96 \pm 0,99$ (50,02 – 53,90) ay iken, %40 ve altında olan hastalarda $35,39 \pm 3,35$ (28,83 – 41,95) ay olduğu belirlendi. 6DYT mesafesi 250 m'nin üzerinde olan hastalarda $52,26 \pm 1,07$ (50,17 – 54,35) ay iken, 250 m ve daha kısa olan hastalarda $40,44 \pm 2,52$ (35,5 – 45,39) ay olduğu bulundu. Ortalama sağkalım süreleri desatüre olmayan hastalarda $55,36 \pm 1,13$ (53,14 – 57,56) ay iken, desatüre olan hastalarda $42,75 \pm 1,44$ (39,93 – 45,57) ay olarak saptandı. Ortalama sağkalım süreleri SpO₂ düzeyleri %90'nın üzerinde olan hastalarda $53,47 \pm 1,07$

(51,37 – 55,58) ay iken, SpO₂ düzeyleri %90 ve altında olan hastalarda $41,8 \pm 2,09$ (37,70 – 45,90) ay olduğu belirlendi.

Sonuç: İdiyopatik interstisyel pnömonilerde mortalite yüksektir. Çalışmamızda, hastaların >65 yaş olması, patolojik örnekleme olmadan sadece radyolojik olarak tanı konulması, eşlik eden hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, KOAH ve malignitenin olmasının, DLCO değerinin \leq %40, FVC değerinin < beklenenin %50, 6 DYT 'inde yürüme mesafesinin < 250 metre olması ile istirahat SpO₂ değerinin < %90 olması ve eforla oksijen saturasyonunda düşüklük olmasının sağ kalım riskini arttırdığı saptandı. Ancak bunlardan sadece malignite varlığı, DLCO' nun \leq %40 olması ve eforla oksijen desaturasyonunda düşüklük saptanmasının anlamlı olduğu gösterildi.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler, Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları

7.2. Abstract

Retrospective Evaluation of the Factors Affecting Survival in Patients Diagnosed as 'Idiopathic Interstitial Pneumonia' between January 01, 2015 and January 01, 2021, in the Chest Diseases Outpatient Clinic of Akdeniz University Hospital

Objective: The aim of our study is investigate the demographic characteristics (age, gender), smoking characteristics, occupational and environmental exposures, comorbidities, respiratory symptoms, spirometric pulmonary function tests, carbon monoxide diffusion tests, 6-minute walk distance tests, medications used in the treatment of IIP and the relationships between 1, 3, and 5 year survival in patients diagnosed with IIP in the Chest Diseases Outpatient Clinic of Akdeniz University Hospital between January 01, 2015 and January 01, 2021.

Materials and Methods: Patients were included in the study over the age of 18 who were diagnosed with IIP between 01 January 2015 and 01 January 2021 in Akdeniz University Hospital Chest Diseases Outpatient Clinic. Patients under the age of 18 and diagnosed with lung cancer were not included in the study. Although histopathological sampling was recommended, patients who did not accept sampling or did not have long-term follow-up after the diagnosis of IIP were not included in the study.

Results: A total of 342 patients diagnosed with IIP were included in our study. The mean age of the patients was 65.4 ± 11.3 , and the median was 66 (min=26 – max=92). 156 (45.6%) patients were below 65 years of age (<65 years) and 186 (54.4%) patients were 65 years or older. There was no significant difference between the mean age of male and female patients ($p>0.05$). 19.8% (n=68) of patients were NSIP, 57.4% (n=197) IPF, 3.5% (n=12) RB-ILD, 5% (n=17) DIP, 7.6% (n=26) COP, 3.8% (n=13) LIP, 0.6% (n=2) PPFE, and 2.3% (n)=8) belonged to the unclassified group. It was found that 28.9% (n=99) of the patients were non-smokers, 60.6% (n=208) quit smoking and 10.2% (n=35) were still smoking individuals. Considering the respiratory symptoms of the patients at the time of admission; 77.8% (n=266) had dyspnea, 76.6% (n=262) cough, 8.8% (n=30) chest

pain, 18.1% (n=62) sputum and 0.9% (n=3) had hemoptysis complaints. In pulmonary function tests, FVC (LT) level was 2.42 ± 0.82 , mean % FVC ratio was $71.2\% \pm 17.7\%$, mean FEV1 (LT) level was 2.19 ± 0.73 , mean FEV1/FVC ratio was 90.1 ± 7.19 , % DLCO mean $59.98 \pm 19.1\%$, DLCO/VA mean 89.81 ± 21.85 , Six Minute Walk Test (6DYT) distance findings mean 323.59 ± 117 , Rest mean values were 94.89 ± 3.63 , mean SpO2 values after 6DYT were 91.39 ± 5.18 . The number of patients with exertional desaturation was 197 (57.4%), and the number of patients without desaturation was 119 (34.7%). Mortality rates of the patients were found to be 61.1% (n=209) alive and 38.9% (n=133) deceased. Considering the general survival analysis of the patients; It was determined that 1-year survival was 90.9%, 3-year survival was 73.5%, and 5-year survival was 52.7%. It was determined that the mean survival time of patients under 65 years of age was 50.55 ± 1.33 months, and the mean survival time of patients aged 65 and over was 44.47 ± 1.48 months. When the survival rates of the patients were compared according to their smoking history, 1, 3, and 5-year survival rates were observed while 85.9%, 65.6%, and 44.1%, respectively, in patients who had never smoked, 91.8%, 74.1% and 53.3% in patients who had quit smoking, and 97% in patients who were active smokers. ,1, 91.4%, and 70%. Considering the survival rates of the patients according to the diagnosis method, 1, 3, and 5-year survival rates were determined while 89.6%, 68.8%, and 46.9% in those diagnosed by radiological method, 93%, 80.5%, and 60.8% in patients diagnosed by histological method, respectively. While the mean survival time was 49.26 ± 1.03 (47.26 – 51.27) months in patients with FVC (%) value above 50%, it was 31.58 ± 3.47 (24.78) months in patients with 50% or less – 38.39) months. It was determined 51.96 ± 0.99 (50.02 – 53.90) months in patients with a DLCO value above 40%, and 35.39 ± 3.35 (28.83 – 41.95) months in patients with a DLCO value of 40% or less. While it was 52.26 ± 1.07 (50.17 – 54.35) months in patients with a 6MWT distance greater than 250 m, it was 40.44 ± 2.52 (35.5 – 45.39) months in patients with a distance of 250 m or less.) was found to be the month. Mean survival times were 55.36 ± 1.13 (53.14 – 57.56) months in non-desaturated patients and 42.75 ± 1.44 (39.93 – 45.57) months in desaturated patients. Mean survival times were 53.47 ± 1.07 (51.37 – 55.58) months

in patients with SpO₂ levels above 90%, 41.8 ± 2.09 (37.70 – 55.58) months in patients with SpO₂ levels above 90% 45.90) months.

Conclusion: IIP is a disease with high mortality, which significantly affects lung functions. Early diagnosis and treatment may lead to factors such as reduced progression, increased treatment response, reduced complications, and prolongation of life expectancy. It is thought that the results to be obtained from more comprehensive studies and new treatment plans will have an impact on survival.

Keywords: Idiopathic Interstitial Pneumonias, Diffuse Parenchymal Lung Diseases



8. KAYNAKLAR

1. Velasco-Álvarez D, Alonso IJ, Bobillo JR, Oriol AJ. Idiopathic interstitial pneumonias. *Med.* 2022;13(64):3769–3780.
2. Belloli EA, Beckford R, Hadley R, Flaherty KR. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia. *Respirology* 2016;21(2):259–268.
3. Oliveira D, de Arimatéia Araújo Filho J, Fernando Lins Paiva A, Seigo Ikari E, Caruso Chate R, Higa Nomura C. Idiopathic interstitial pneumonias: review of the latest American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Radiol. Bras.* 2018;51(5):321–327.
4. Lynch DA, Travis WD, Müller NL, Galvin JR, Hansell DM, Grenier PA, vd. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology* 2005;236(1):10–21.
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, vd. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;188(6):733–748.
6. Dong SK, Collard HR, King TE. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006;3(4):285–292.
7. Sugiyama Y. Interstitial pneumonias. *Japanese J. Chest Dis.* 2014;73(8):897–904.
8. Katzenstein A a, Myers JL. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Relevance of Pathologic Classification Clinical Features of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;157:1301–1315.
9. Flaherty KR, King TE, Raghu G, Lynch JP, Colby T V., Travis WD, vd. Idiopathic interstitial pneumonia: What is the effect of a multidisciplinary

- approach to diagnosis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004;170(8):904–910.
10. DEMIRAĞ F. Recent developments in interstitial lung diseases. *J. Curr. Pathol.* 2019;3(3):117.
 11. Travis WD, Hunninghake G, King TE, Lynch DA, Colby T V., Galvin JR, vd. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Report of an American Thoracic Society Project. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;177(12):1338–1347.
 12. Tabak L. İDYOPATİK İNTERSTİSYEL PNÖMONİLER. *Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi.*
 13. Luppi F, Kalluri M, Faverio P, Kreuter M, Ferrara G. Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management. *Respir. Res.* 2021;22(1):1–16.
 14. Barratt SL, Creamer A, Hayton C, Chaudhuri N. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): An overview. *J. Clin. Med.* 2018;7(8):1–21.
 15. Mei Q, Liu Z, Zuo H, Yang Z, Qu J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update on Pathogenesis. *Front. Pharmacol.* 2022;12(January):1–14.
 16. Strongman H, Kausar I, Maher TM. Incidence, Prevalence, and Survival of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. *Adv. Ther.* 2018;35(5):724–736.
 17. Maher TM, Bendstrup E, Dron L, Langley J, Smith G, Khalid JM, vd. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2021;22(1):1–10.
 18. King TE, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: Scoring system and survival model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164(7):1171–1181.
 19. Fibrosis P, Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, vd. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic. *Ann Intern. Med.* 2012;156:684–691.

20. Rabeyrin M, Thivolet F, Ferretti GR, Chalabreysse L, Jankowski A, Cottin V, vd. Usual interstitial pneumonia end-stage features from explants with radiologic and pathological correlations. *Ann. Diagn. Pathol.* 2015;19(4):269–276.
21. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Pathogenesis and management. *Respir. Res.* 2018;19(1):1–18.
22. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2017;389(10082):1941–1952.
23. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006;3(4):293–298.
24. Pardo A, Selman M. The interplay of the genetic architecture, aging, and environmental factors in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2021;64(2):163–172.
25. Spira A, Beane J, Shah V, Liu G, Schembri F, Yang X, vd. Effects of cigarette smoke on the human airway epithelial cell transcriptome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004;101(27):10143–10148.
26. Song M, Peng H, Guo W, Luo M, Duan W, Chen P, vd. Cigarette Smoke Extract Promotes Human Lung Myofibroblast Differentiation by the Induction of Endoplasmic Reticulum Stress. *Respiration* 2019;98(4):347–356.
27. Chioma OS, Drake WP. Role of microbial agents in pulmonary fibrosis. *Yale J. Biol. Med.* 2017;90(2):219–227.
28. Lipinski JH, Moore BB, O’Dwyer DN. The evolving role of the lung microbiome in pulmonary fibrosis. *Am. J. Physiol. - Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020;319(4):L675–L682.
29. Han MLK, Zhou Y, Murray S, Tayob N, Noth I, Lama VN, vd. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: An analysis of the COMET study. *Lancet Respir. Med.* 2014;2(7):548–556.

30. Li L, Ma BBY, Chan ATC, Chan FKL, Murray P, Tao Q. Epstein-barr virus-induced epigenetic pathogenesis of viral-associated lymphoepithelioma-like carcinomas and natural killer/T-Cell Lymphomas. *Pathogens* 2018;7(3):1–11.
31. Sides MD, Klingsberg RC, Shan B, Gordon KA, Nguyen HT, Lin Z, vd. The Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 and transforming growth factor- β 1 synergistically induce epithelial-mesenchymal transition in lung epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011;44(6):852–862.
32. Schwartz DA. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is a Complex Genetic Disorder. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2016;127:34–45.
33. Lorenzo-Salazar JM, Ma SF, Jou J, Hou PC, Guillen-Guio B, Allen RJ, vd. Novel idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility variants revealed by deep sequencing. *ERJ Open Res.* 2019;5(2). doi:10.1183/23120541.00071-2019.
34. Allen RJ, Porte J, Braybrooke R, Flores C, Fingerlin TE, Oldham JM, vd. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir. Med.* 2017;5(11):869–880.
35. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, Chin KM, Torres F, Rosenblatt RL, vd. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;178(7):729–737.
36. Moore C, Blumhagen RZ, Yang I V., Walts A, Powers J, Walker T, vd. Resequencing study confirms that host defense and cell senescence gene variants contribute to the risk of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019;200(2):199–208.
37. Imre Noth, Zhang Y, Garcia JGN at. al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lanset Respir Med.* 2013;13(1(4)):309–317.
38. Chen Z, Li S, Subramaniam S, Shyy JYJ, Chien S. Epigenetic Regulation: A New Frontier for Biomedical Engineers. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*

- 2017;19:195–219.
39. Dakhllallah D, Batte K, Wang Y, Cantemir-Stone CZ, Yan P, Nuovo G, vd. Epigenetic regulation of mir-17~92 contributes to the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;187(4):397–405.
 40. Yang I V., Pedersen BS, Rabinovich E, Hennessy CE, Davidson EJ, Murphy E, vd. Relationship of DNA methylation and gene expression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014;190(11):1263–1272.
 41. Piñeiro-Hermida S, Autilio C, Martínez P, Bosch F, Pérez-Gil J, Blasco MA. Telomerase treatment prevents lung profibrotic pathologies associated with physiological aging. *J. Cell Biol.* 2020;219(10):1–21.
 42. Barros A, Oldham J, Noth I. Genetics of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Med. Sci.* 2019;357(5):379–383.
 43. Fell CD, Martinez FJ, Liu LX, Murray S, Han MLK, Kazerooni EA, vd. Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;181(8):832–837.
 44. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, vd. 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.
 45. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, vd. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(22):2083–2092.
 46. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, vd. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;192(2):e3–e19.
 47. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, vd. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N. Engl.*

- J. Med.* 2014;370(22):2071–2082.
48. Flaherty KR, Martinez FJ. Nonspecific interstitial pneumonia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2006;27(6):652–658.
 49. Tomassetti S, Ryu JH, Piciucchi S, Chilosi M, Poletti V. Nonspecific Interstitial Pneumonia: What Is the Optimal Approach to Management? *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2016;37(3):378–394.
 50. Du Bois R, King TE. Challenges in pulmonary fibrosis 5: The NSIP/UIP debate. *Thorax* 2007;62(11):1008–1012.
 51. Richeldi L, Varone F, Bergna M, de Andrade J, Falk J, Hallowell R, vd. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: A review of the current evidence. *Eur. Respir. Rev.* 2018;27(150). doi:10.1183/16000617.0074-2018.
 52. Churg A, Sin DD, Everett D, Brown K, Cool C. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009;33(12):1765–1770.
 53. Greenberger PA. Hypersensitivity pneumonitis: A fibrosing alveolitis produced by inhalation of diverse antigens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;143(4):1295–1301.
 54. Sieminska A, Kuziemski K. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease. 2014:1–7.
 55. Nicholson AG, Colby T V., Dubois RM, Hansell DM, Wells AU. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;162(6):2213–2217.
 56. Dawod YT, Cook NE, Graham WB, Madhani-Lovely F, Thao C. Smoking-associated interstitial lung disease: update and review. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020;14(8):825–834.
 57. Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, Cool CD, Curran-Everett D, Cherniack

- RM, vd. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease: Long-term outcome. *Chest* 2007;131(3):664–671.
58. Hellemons ME, Moor CC, Thüsen J von der, Rossius M, Odink A, Thorgersen LH, vd. Desquamative interstitial pneumonia: A systematic review of its features and outcomes. *Eur. Respir. Rev.* 2020;29(156):1–12.
 59. Tazelaar HD, Wright JL, Churg A. Desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology* 2011;58(4):509–516.
 60. Diken O, Şengül A, Coşkun Beyan A, Ayten O, Mutlu L, Okutan O. Desquamative interstitial pneumonia: Risk factors, laboratory and bronchoalveolar lavage findings, radiological and histopathological examination, clinical features, treatment and prognosis (Review). *Exp. Ther. Med.* 2018:587–595.
 61. Chakraborty RK, Basit H SS. Desquamative interstitial pneumonia. *StatPearls [Internet]* 2023;24(5):317–329.
 62. Cottin VJ-FC. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;25(4 SPEC.ISS.):33(05): 462-475.
 63. Chandra D, Maini R HD. Cryptogenic Organizing Pneumonia. İçinde: *StatPearls [Internet].*; 2022:1–5.
 64. Oikonomou A, Hansell DM. Organizing pneumonia: The many morphological faces. *Eur. Radiol.* 2002;12(6):1486–1496.
 65. Vourlekis JS. Acute interstitial pneumonia. *Clin. Chest Med.* 2004;25(4 SPEC.ISS.):739–747.
 66. Huda. AMN. Acute Interstitial Pneumonia Pathophysiology Treatment / Management. *StatPearls [Internet]* 2023:1–5.
 67. Haydock LAJ, Fenton RK, Sergejewich L, Squires EJ, Caswell JL. Acute interstitial pneumonia and the biology of 3-methylindole in feedlot cattle. *Anim. Heal. Res. Rev.* 2022;23(1):72–81.
 68. Taniguchi H, Kondoh Y. Acute and subacute idiopathic interstitial

- pneumonias. *Respirology* 2016;21(5):810–820.
69. Panchabhai TS, Farver C, Highland KB. Lymphocytic Interstitial Pneumonia. *Clin. Chest Med.* 2016;37(3):463–474.
 70. Cha SI, Fessler MB, Cool CD, Schwarz MI, Brown KK. Lymphoid interstitial pneumonia: Clinical features, associations and prognosis. *Eur. Respir. J.* 2006;28(2):364–369.
 71. Wu W, Zhou J, Di LG, Chen H. From lymphocytic interstitial pneumonia to MALT lymphoma of lung: A case report with a 5-year diagnostic dilemma. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8(8):9698–9702.
 72. Von Der Thüsen JH. Pleuroparenchymal Fibroelastosis: Its Pathological Characteristics. *Curr. Respir. Med. Rev.* 2013;9:238–247.
 73. Bonifazi M, Montero MA, Renzoni EA. Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis. *Curr. Pulmonol. Reports* 2017;6(1):9–15.
 74. Neurohr C, Behr J. Changes in the current classification of IIP: A critical review. *Respirology* 2015;20(5):699–704.
 75. Derya Gümürdülü. İDİYOPATİK İNTERSTİSYEL PNÖMONİLER. *Toraks Cerrahisi Bülteni* 2017; 10 40-44 2017:40–44.
 76. International S, Consensus M. American Thoracic Society American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. 2002;165:277–304.
 77. Lamichhane DK, Leem JH, Lee SM, Yang HJ, Kim J, Lee JH, vd. Family-based case-control study of exposure to household humidifier disinfectants and risk of idiopathic interstitial pneumonia. *PLoS One* 2019;14(9):1–15.
 78. Lee JH, Kim YH, Kwon JH. Fatal misuse of humidifier disinfectants in Korea: Importance of screening risk assessment and implications for management of chemicals in consumer products. *Environ. Sci. Technol.* 2012;46(5):2498–2500.

79. Hong SB, Kim HJ, Huh JW, Do KH, Jang SJ, Song JS, vd. A cluster of lung injury associated with home humidifier use: Clinical, radiological and pathological description of a new syndrome. *Thorax* 2014;69(8):694–702.
80. Le Jeune I, Gribbin J, West J, Smith C, Cullinan P, Hubbard R. The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Respir. Med.* 2007;101(12):2534–2540.
81. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(4):431–440.
82. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: Perspectives in diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017;196(6):680–689.
83. Cordier JF. Organising pneumonia. *Thorax* 2000;55(4):318–328.
84. Sawata T, Bando M, Nakayama M, Mato N, Yamasawa H, Sugiyama Y. Influence of smoking in interstitial pneumonia presenting with a non-specific interstitial pneumonia pattern. *Intern. Med.* 2016;55(20):2939–2944.
85. Ischander M, Fan LL, Farahmand V, Langston C, Yazdani S. Desquamative interstitial pneumonia in a child related to cigarette smoke. *Pediatr. Pulmonol.* 2014;49(3):56–58.
86. Ryu JH, Colby T V., Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: A concise review. *Eur. Respir. J.* 2001;17(1):122–132.
87. R. V. Diffuse lung diseases in cigarette smokers. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2012;33(5):533–542.
88. Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, Douglas WW, Vassallo R, Decker PA. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005;127(1):178–184.
89. Blanc PD, Redlich CA, Annesi-Maesano I, Balmes JR, Cummings KJ, Fishwick D, vd. The occupational burden of nonmalignant respiratory

- diseases an official American thoracic society and european respiratory society statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019;199(11):1312–1334.
90. Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smith CJP, Jenkins RG, Fogarty A, vd. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax* 2011;66(6):462–467.
 91. Barber CM, Wiggans RE, Young C, Fishwick D. UK asbestos imports and mortality due to idiopathic pulmonary fibrosis. *Occup. Med. (Chic. Ill).* 2016;66(2):106–111.
 92. Reynolds CJ, Sisodia R, Barber C, Moffatt M, Minelli C, De Matteis S, vd. What role for asbestos in idiopathic pulmonary fibrosis? Findings from the IPF job exposures case-control study. *Occup. Environ. Med.* 2023;80(2):97–103.
 93. Barber CM, Fishwick D. Importance of past occupational exposures in the rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax* 2012;67(3):264.
 94. Paolucci G, Folletti I, Torén K, Ekström M, Dell’Omo M, Muzi G, vd. Occupational risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Southern Europe: A case-control study. *BMC Pulm. Med.* 2018;18(1):2–7.
 95. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, Stidley CA, Hunt WC, Colby T V., vd. Occupational and Environmental Risk Factors for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Multicenter Case-Control Study. *Am. J. Epidemiol.* 2000;152.
 96. Pinheiro GA, Antao VC, Wood JM, Wassell JT. Occupational risks for idiopathic pulmonary fibrosis mortality in the United States. *Int. J. Occup. Environ. Health* 2008;14(2):117–123.
 97. Attribution CC, License I, Issn P, Issn E. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. 2020;23(4):64–70.
 98. Kim, S. Y., Kang, D. M., Lee, H. K., Kim KH. Occupational and environmental risk factors for chronic fibrosing idiopathic interstitial

- pneumonia in South Korea. *J. Occup. Environ. Med.* 2017;59(11), e221–e226.
99. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, vd. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018;198(5):e44–e68.
 100. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby T V., vd. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: Survival implications. *Thorax* 2003;58(2):143–148.
 101. Medenica M, Medenica M. Desquamative interstitial pneumonia with clinical, radiological and histologic correlation. *Radiol. Case Reports* 2019;14(4):505–509.
 102. Baha A, Yıldırım F, Köktürk N, Galata Z, Akyürek N, Demirci NY, vd. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: Clinical presentation, radiological and laboratory findings, treatment, and prognosis in 56 cases. *Turkish Thorac. J.* 2018;19(4):201–208.
 103. Niksarlioğlu EY, Özkan GZ, Bakan ND, Yurt S, Kiliç L, Çamsarı G. Cryptogenic organizing pneumonia: Clinical and radiological features, treatment outcomes of 17 patients, and review of the literature. *Turkish J. Med. Sci.* 2016;46(6):1712–1718.
 104. Hyldgaard C, Hilberg O, Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir. Med.* 2014;108(4):647–653.
 105. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Bruhwyler J, Oltmanns U, Muley T, vd. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2016;11(3):1–18.
 106. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006;3(4):315–321.
 107. Manali ED, Lyberopoulos P, Triantafyllidou C, Kolilekas LF, Sotiropoulou

- C, Milic-Emili J, vd. MRC chronic Dyspnea Scale: Relationships with cardiopulmonary exercise testing and 6-minute walk test in idiopathic pulmonary fibrosis patients: A prospective study. *BMC Pulm. Med.* 2010;10. doi:10.1186/1471-2466-10-32.
108. Wallaert B, Monge E, Le Rouzic O, Wémeau-Stervinou L, Salleron J, Grosbois JM. Physical activity in daily life of patients with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Chest* 2013;144(5):1652–1658.
109. Carbone R, Bottino G, Paredi P, Shah P, Meyer KC. Predictors of survival in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010;14(8):695–704.