



Tıp Fakültesi

T.C. MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TORAKS BT DENSİTOMETRİNİN İNTERSTİSİYEL AKCİĞER
HASTALIKLARINDA DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. YILDIZ ŞENGÜL

RADYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL- 2019



Tıp Fakültesi

T.C.

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TORAKS BT DENSİTOMETRİNİN İNTERSTİSİYEL AKCİĞER
HASTALIKLARINDA DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. YILDIZ ŞENGÜL

**RADYOLOJİ UZMANLIK TEZİ
DANIŞMAN: Prof. Dr. N. ÇAGATAY ÇİMŞİT**

İSTANBUL- 2019

ÖNSÖZ

Eğitim sürem boyunca gerek tıbbi gerekse tıp dışı konularda engin bilgi ve tecrübesinden faydalanma fırsatı bulduğum, değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Feyyaz BALTACIOĞLU'na, Sabrı, nezaketi ve çalışkanlığıyla örnek aldığım, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan, teşvik ve destekleriyle hep yanımda hissettiğim, kıymetli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. N. Çagatay ÇİMŞİT'e

Eğitimime olan katkılarından dolayı ve eğitim sürem boyunca bilgi ve becerilerimin gelişmesinde büyük emekleri olan değerli öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Davut TÜNEY'e, Prof. Dr. Gazanfer EKİNCİ'ye, Doç.Dr.Derya TÜRELİ'ye, Dr. Öğr. Üyesi Rabia ERGELEN'e, Dr. Öğr. Üyesi Onur BUĞDAYCI'ya, Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yol gösterici olan , birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr.Canan ÇİMŞİT'e, Uzm. Dr.Ozan BELLİ'ye ,Uzm.Dr.Özlem DEMİRCİOĞLU 'na

Tez çalışmamın bütün aşamalarında çok değerli katkılarını aldığım hastanemiz Göğüs Hastalıkları A.B.D 'ndan Prof. Dr. S.Emel ERYÜKSEL'e ve Uzm. Dr .Derya KOCAKAYA'ya, İç hastalıkları A.B.D Romatoloji bölümünden Prof.Dr. G. Nevsun İNANÇ 'a

Çalışmaktan gurur duyduğum ve tez çalışmamda yardımını esirgemeyen değerli meslek arkadaşım Dr. Can ILGIN 'a

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan her zaman gurur duyduğum ve büyük keyif aldığım başta Dr.N.Deniz ALBERALAR,Dr.Ali Osman ŞEN,Dr.Tahsin AYBAL olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma

Varlıkları ve iyi niyetleri ile birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum klinik sekreterlerimize, teknisyenlerimize, hemşirelerimize ve personelimize, Birlikte çalıştığım hastanemiz başta iç hastalıkları bölümü olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan, hayatımın her aşamasında desteğini, sevgisini, anlayışını esirgemeyen canım ablam İlknur ŞENGÜL'e ve aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Yıldız ŞENGÜL

Mart 2019,İstanbul

İçindekiler

ÖNSÖZ.....	3
Şekiller Tablosu.....	6
SİMGELER VE KISALTMALAR	7
ÖZET	8
ABSTRACT	10
1.GİRİŞ VE AMAÇ	12
2.GENEL BİLGİLER	14
2.1. Akciğer Dokusu.....	14
2.1.1 Akciğerin anatomisi ve embriyolojisi.....	14
2.1.2 Akciğerin Histolojisi	18
2.1.3 Akciğerin Fizyolojisi	20
2.2. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları.....	22
2.2.1. İnterstisyel akciğer hastalıkları patolojisi	22
2.2.2. İnterstisyel akciğer hastalıkları radyolojisi	25
2.2.3. İnterstisyel akciğer hastalıkları alt tipleri	28
2.3. Bilgisayarlı Tomografi Fiziği.....	35
2.3.1.BT cihazının gelişimi	36
2.3.2.BT numarası (Hounsfield unit).....	38
2.3.3. Görüntü İşleme	39
2.3.4. Görüntü Kalitesi	40
2.4.Toraks BT Dansitometri.....	41
2.5. Solunum Fonksiyon Testi.....	42
3.GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Çalışma Tasarımı.....	46
3.2. Çalışma Protokolü.....	46
3.3.İstatistiksel Analiz.....	50
4. BULGULAR	51
5) TARTIŞMA.....	79
5.1 Limitasyonlar.....	83
6) SONUÇ	84
KAYNAKLAR.....	85

Tablolar Listesi

Tablo 1	2013 ATS ve ERS revizyonuna göre idiyopatik interstisyel pnömoniler	23
Tablo 2.	2018 ATS,ERS,JRS,ALAT klavuzuna göre YÇBT de UIP alt tipleri	31
Tablo 3.	ATS ye göre restriksiyon derecelendirilmesi (%Pred TLC ve %Pred FVC)	45
Tablo 4.	%Pred DLCO ya göre restriksiyon derecelendirilmesi	45
Tablo 5.	Hastalığın tanısı ve cinsiyet oranları	51
Tablo 6.	Solunum fonksiyon testi sonuçları	52
Tablo 7.	Semikantitatif BT sonuçları	52
Tablo 8.	Kantitatif BT dansitometri sonuçları	53
Tablo 9.	İAH olan ve kontrol grubun solunum fonksiyon testi sonuçları	54
Tablo 10.	İAH olan ve kontrol grubun dansitometri parametrelerinin değerleri	55
Tablo 11.	Tanımlara göre SFT değerleri	55
Tablo 12.	Tanımlara göre BT dansitometri değerleri	58
Tablo 13.	Restriksiyon derecelendirilmesi	58
Tablo 14.	%PredTLC ve %PredFVC ye göre restriksiyon derecesi sayısı ve yüzdelik oranları	59
Tablo 15.	Tanımlara göre restriksiyon dereceleri dağılımı(Tablo 13 kullanıldığında)	59
Tablo 16.	%Pred DLCO ya göre restriksiyon derecelenmesi	59
Tablo 17.	%Pred DLCO ya göre restriksiyon derecesi sayısı ve yüzdelik oranları	60
Tablo 18.	Tanımlara göre restriksiyon dereceleri dağılımı (Tablo 16 kullanıldığında)	60
Tablo 19.	Semikantitatif BT özelliklerine göre SFT ilişkisi	61
Tablo 20.	Kantitatif dansitometri BT özelliklerine göre SFT ilişkisi	62
Tablo 21.	Kantitatif dansitometri parametrelerinin BT özellikleriyle karşılaştırılması	64
Tablo 22.	Yüksek attenuasyon yüzdesinde eşik değer değişikliğinin %Pred DLCO ve fibrozis ile karşılaştırılması	65
Tablo 23.	Tanı gruplarında PHT sayı ve oranları ,parantez iç indekiler yüzdelik değerleri	65
Tablo 24.	PHT pozitif ve negatif olanlarda SFT değerlerinin dağılımı	66
Tablo 25.	PHT pozitif ve negatif olanlarda kantitatif BT dansitometri parametreleri dağılımı	66
Tablo 26.	PHT pozitif ve negatif olanlarda semikantitatif BT skorları dağılımı	67
Tablo 27.	MLD için çizilen ROC eğrisi değerleri	68
Tablo 28.	%HAA500 için çizilen ROC eğrisi değerleri	69
Tablo 29.	85th perc için çizilen ROC eğrisi değerleri	70

Şekiller Tablosu

Şekil 1. Akciğer lobları ve bronkopulmoner segmentleri şeması.....	15
Şekil 2. Hava yollarının proksimalden distale doğru dallanması.....	16
Şekil 3. Sekonder pulmoner lobül	16
Şekil 4. Akciğerlerin gelişimi	17
Şekil 5. Hava yolu ve arterlerin gelişimi	18
Şekil 6. Hava yollarının histolojisi	20
Şekil 7. Alveolokapiller gaz değişimi.....	22
Şekil 8. UIP patolojisi	24
Şekil 9. Tipik UIP radyolojisi (periferal bazallerde retiküler patern, balpeteği).....	26
Şekil 10. NSIP radyolojisi (Yamalı buzlu cam dansitesi ve eşlik eden traksiyon bronşektazisi, okla gösterilen subplevral alanlar korunmuştur).	27
Şekil 11. Temel BT prensipleri	36
Şekil 12. BT cihazının gelişimi (Sol üstten sağ alta doğru ilk 4 jenerasyon)	38
Şekil 13. Hounsfield Unit skalası.....	39
Şekil 14. Normal ve restriktif hastalıklarda görülen akım-volüm eğrileri	43
Şekil 15. Akciğer volümleri.....	44
Şekil 16. Tanılara göre semikantitatif fibrozis skorları.....	56
Şekil 17. Tanılara göre kantitatif dansitometri HAA500 değerleri	57
Şekil 18. Tanılara göre kantitatif dansitometri HAA200 değerleri	57
Şekil 19. %Pred DLCO ile MLD korrelasyon eğrisi.....	62
Şekil 20. %Pred DLCO ile %HAA500 korrelasyon eğrisi.....	63
Şekil 21. %Pred DLCO ile 85th perc korrelasyon eğrisi	63
Şekil 22. %Pred DLCO ile FWHM korrelasyon eğrisi.....	64
Şekil 23. MLD için çizilen ROC eğrisi.....	68
Şekil 24. %HAA500 için çizilen ROC eğrisi	69
Şekil 25. 85th perc için çizilen ROC eğrisi	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

BT	:Bilgisayarlı Tomografi
PACS	:Görüntü Arşivleme ve İletişim Sistemi
HU	:Hounsfield Unit
MLD	:Ortalama akciğer dansitesi
%HAA	:Yüksek attenüasyon alan oran yüzdesi
85th perc	:85 . persentildeki HU değeri
FWHM	:Maksimum yarısındaki tam genişlik
SFT	:Solunum fonksiyon testi
FVC	:Zorlu vital kapasite
DLCO	:Karbonmonoksit difüzyonu
TLC	:Total akciğer kapasitesi
%Pred	:Öngörülen yüzdelik oran
İAH	:İnterstisyel akciğer hastalıkları
İPF	:İdiyopatik pulmoner fibrozis
Scl	:Skleroderma
RA	:Romatoid Artrit
ATS	:Amerikan Toraks Derneği
ERS	:Avrupa Solunum Derneği
ÜİP	:Usual (Olağan) interstisyel pnömoni
NSİP	:Nonspesifik interstisyel pnömoni

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda interstisyel akciğer hastalıklarında patern farklılığına bakılmaksızın akciğer parankimdeki dansite değişikliğini toraks BT dansitometri programı ile değerlendirilmesi, solunum fonksiyon testleri ve görsel BT özellikleriyle olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Retrospektif olan çalışmamıza İPF,sistemik skleroz,RA tanıları olan SFT ile toraks BT leri arasında en fazla 1 ay süre bulunan 69 hasta alındı.Bu hastaların SFT de FVC,DLCO,TLC değerleri ve bunların % Pred oranları alındı.Hastalığın şiddetini ve yaygınlığını semikantitatif değerlendirmede buzlu cam dansitesi,fibrozis ve balpeteği özelliklerine göre ayrı ayrı skorlama yapıldı.Kantitatif değerlendirme toraks BT dansitometri programıyla akciğer hacmi,ortalama akciğer dansitesi (MLD),yüksek attenüasyon oranı (%HAA),85.persentildeki HU değeri (85th perc),maksimum yarisındaki tam genişlik (FWHM) değerleri ölçüldü.Herbir vokseldeki attenuue HU değerlerine göre elde edilen histogram eğrisinde basıklık (kurtosis),çarpıklık (skewness) görsel olarak yorumlanması yapıldı.Dansitometri ile elde edilen ölçümlerin SFT ve semikantitatif skorlamayla olan ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 69 hastanın 46 sında interstisyel akciğer hastalığı bulunmaktaydı ve kontrol grubu olan 23 ünde (7 Scl,16 RA) akciğer parankimi normaldi.Çalışmamızda İAH olanlarda tüm dansitometri değerleri kontrol grubuna göre belirgin yüksekti.İAH olanlarda ortalama değerleri MLD :-756, 85th perc :-627 %HAA500:9,97 ve FWHM:200 bulunurken kontrol grubunda ortalama değerleri MLD :-825, 85th perc :-750 %HAA500:4,5 ve FWHM:164 bulunmuştur.

Pulmoner fibrozis şiddetini göstermede %Pred DLCO değeri 70 belirlendiğinde,MLD eşik değeri -760 ile duyarlılık %50,özgüllük %81 ,%HAA500 değeri 7,3 ile duyarlılık %65,özgüllük %81 ,85 th perc değeri -660 ile duyarlılık %62,özgüllük %81 bulunmuştur. Dansitometri parametrelerinin semikantitatif skorlamada en iyi korrelasyonu fibrozisle gösterdiği saptandı ayrıca alt parametrelerden en kuvvetli ilişki %HAA500 ile bulunmuştur. Dansitometri parametrelerinin SFT ile negatif orta

kuvvette ilişki gösterdiği saptanmıştır. Histogram eğrisi görsel olarak değerlendirildiğinde, fibrosizin yaygınlığı ve şiddeti arttıkça kurtosisin ve skewnessin belirgin derecede azaldığı ve skewnessin sağa kaydığı saptanmıştır. Pulmoner arter çapının 29 mm üzerindeki hastalarda fibrozis skorunun ve dansitometri parametrelerinin yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç:Toraks BT dansitometri, interstisyel akciğer hastalığının yaygınlığını ve şiddetini belirlemede kullanılabilir. Dansitometri değerleri ile SFT arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler:İnterstisyel akciğer hastalıkları,toraks BT dansitometri,solunum fonksiyon testi

ABSTRACT

Purpose: In our study, it was aimed to evaluate lung density by thorax CT densitometry program, and to investigate the relationship between changes in density in lung parenchyma, pulmonary function tests and visual CT features regardless of pattern difference in interstitial lung diseases (ILD).

Material and Method: We retrospectively evaluated 69 patients with IPF, systemic sclerosis and RA who have no more than 1 month interval between PFT and thorax CT. FVC, DLCO, TLC values and % Pred rates were obtained in these patients. The severity and extent of ILD were scored separately by semiquantitative evaluation based on the characteristics of ground glass opacity, fibrosis and honeycomb. Lung volume, mean lung density (MLD), high attenuation rate (%HAA), HU value in 85th percentile and full width value in half of maximum (FWHM) were measured by quantitative evaluation of thoracic densitometry program. The histogram curve obtained according to the attenuated HU values at each voxel was evaluated visually by kurtosis and skewness. The relationship between the measurements of the densitometry with PFT and semiquantitative scoring were evaluated.

Results: Of the 69 patients included in our study, 46 had interstitial lung disease and 23 of the control group (7 Scl, 16 RA) had normal lung parenchyma. In our study, all densitometry values in patients with ILD were significantly higher than the control group. The mean values of those with ILD were MLD :-756, 85th perc :-627 %HAA500:9,97 and FWHM:200, while the mean values in the control group were MLD :-825, 85th perc :-750 %HAA500:4,5 and FWHM:164.

%Pred DLCO value of 70 in determining the severity of pulmonary fibrosis, when the MLD threshold values was -760, sensitivity was 50 %, specificity was 81 %, when the %HAA500 threshold was 7,3 sensitivity was 65 %, specificity was 81 %, when the 85th perc threshold was -660 sensitivity was 62 %, specificity was 81 %. It was found that densitometry parameters showed the best correlation with fibrosis in semiquantitative

scoring ,in addition the strongest correlation was found with %HAA500. There was negative moderately strong correlation between densitometry parameters and PFT.

When visually evaluated on histogram curve ,as the extent and severity of fibrosis increased ,kurtosis and skewness decreased and skewness shifted to right. The fibrosis score and densitometry parameters were found to be high in patients with pulmonary arter diameter greater than 29 mm.

Conclusion:Thorax CT densitometry can be used to determine the extent and severity of interstitial lung disease. There was a significant relationship between densitometry and PFT.

Keywords:Interstitial lung diseases,thorax CT densitometry,pulmonary function test

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnterstisyel akciğer hastalıkları parankimi diffuz olarak etkileyen radyolojik,klinik ve fonksiyonel olarak birbirine benzeyen bir hastalık grubudur.Bu hastalıklar alveolar ve çevresindeki interstisyum dokusunu etkileyerek inflamasyona ve ileri dönemde fibroze neden olarak akciğer havalanmasında azalmaya,parankim dansitesinde artmaya ve fonksiyonel olarak restriksiyona sebebiyet vermektedir.Radyolojik olarak UIP ,NSIP gibi çeşitli paternleri olmakla beraber akut dönemde inflamasyonu gösteren buzlu cam dansitesi,kronik dönemde fibrozisi gösteren retiküler patern ,traksiyon bronşektazisi ve bronşiolektazisi ayrıca bazı paternlerde belirgin görülen son dönemde izlenen balpeteği görünümüdür. İnterstisyel akciğer hastalıklarının en sık idiyopatik interstisyel pnömoni nedeni %17-86 oranında İPF [1] olmakla beraber bağ dokusu hastalıklarında ise Sistemik sklerozda İAH prevalansı %45-70 oranında ve RA da prevalansı %1,6-41 oranında görülmektedir [2].Çalışmamızda bu üç hastalık grubunu almamızın nedeni günlük pratiğimizde interstisyel akciğer hastalığının en sık görülen tanılar olmasıdır.

İnterstisyel akciğer hastalıklarının morbidite ve mortalitesinin yüksek olması ayrıca yeni gelişen antifibrotik ilaçların tedavide kullanılması nedeniyle günümüzde bu hastalıkların tanı ve takibi önemli bir konu haline gelmiştir.Akciğer dansitesinde artmaya yada azalmaya neden olan yapısal anormalliklerin tanımlanması ve sınıflandırılması temel olarak, öncelikle aksiyel ve rekonstrikte edilmiş sagittal koronel görüntülerin kalitatif olarak görsel değerlendirilmesiyle olur. Klinik pratikte akciğer dansitesindeki artma yada azalmayla ilişkili diffuz parankimal değişikliklerin yaygınlık ve şiddetini değerlendirmede semikantitatif görsel skorlar kullanılabilir [3].Ancak görsel değerlendirmenin subjektif olması,gözlemciler arası uyumun düşük-orta olması (gözlemciler arası balpeteği uyumunu değerlendirmeye yönelik yapılan bir çalışmada bu uyumun k:0,40-0,58 olduğu saptanmıştır [4],Walsh ve ark yapmış olduğu çalışmada gözlemciler arası uyumda traksiyon bronşektazisinde k:0,69 ve

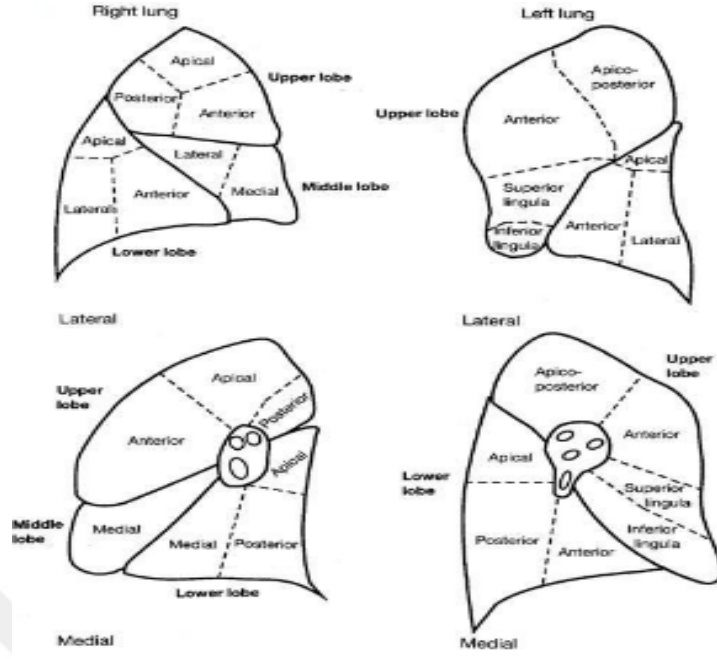
balpeteğinde $k:0,5$ olarak bulunmuştur [5] ve tekrarlanabilirliğin zor olması nedeniyle bu durum, kantitatif değerlendirmeyi sağlayan programların gelişmesini zorunlu kılmaktadır. Camiciottoli ve ark yapmış olduğu çalışmada görsel değerlendirme ile dansitometrik değerlendirmenin tekrarlanabilirliğine bakıldığında, gözlemci (intraobserver) ve gözlemciler arasındaki (interobserver) uyum, görsel değerlendirmeye ($k:0,69-0,71$) göre dansitometrik değerlendirmede ($k:0,88-0,97$) belirgin yüksek saptanmıştır [6]. Ayrıca hastalıkların takibinde diffuz tutulum olması nedeniyle ,tümörler gibi ölçülebilir boyut değişikliğinin olmaması ve genelde takipte patoloji olan parankim bölgesine odaklanması nedeniyle bazen tüm akciğer net değerlendirilememekte ve karşılaştırma yapılmasında zorluklar görülmektedir. Tüm bunlar sebebiyle günümüzde kantitatif olarak tüm akciğer parankimini değerlendirebilen BT dansitometri yazılım programları geliştirilmiştir. Bizde çalışmamızda interstisyel akciğer hastalıklarında patern farklılığına bakılmaksızın parankimdeki dansite değişikliğini, dansitometri programı ile değerlendirerek solunum fonksiyon testi ve görsel BT özellikleriyle olan ilişkisine bakmayı amaçladık.

2.GENELBİLGİLER

2.1. Akciğer Dokusu

2.1.1 Akciğerin anatomisi ve embriyolojisi

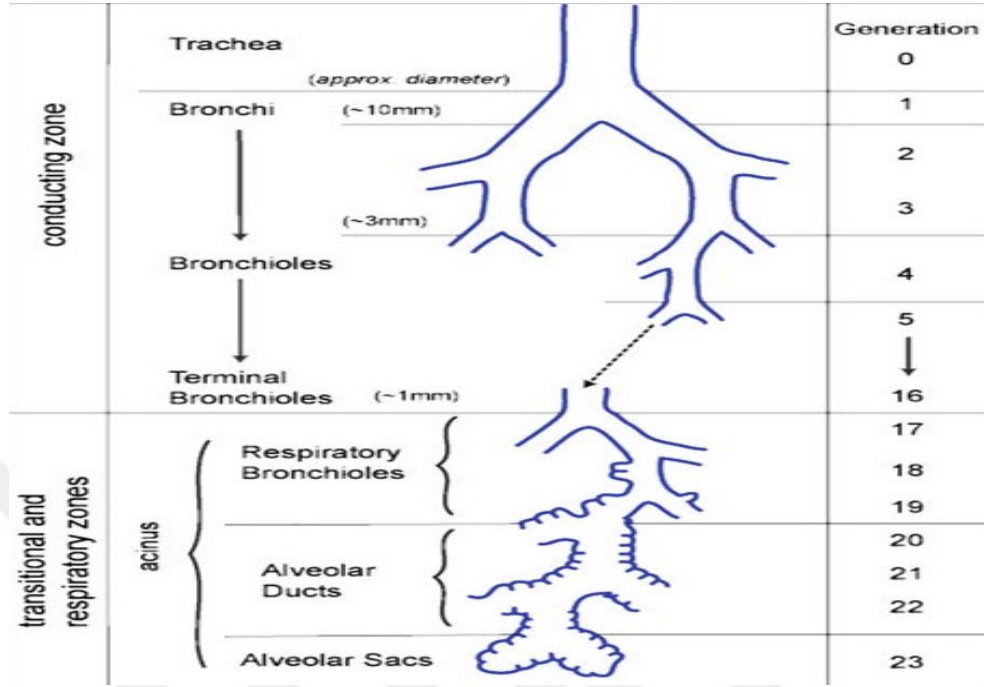
Akciğerler solunum fonksiyonundan sorumlu toraks boşluğunda yer alan organlardır. Akciğerleri saran visseral plevra, fissürleri örtterek sağda üç, solda iki loba ayırır. Sağ akciğerde oblik (major) fissür üst ve orta lobu alt lobtan, horizontal (minör) fissür üst lobu orta lobtan ayırır.Sol akciğerde ise orta lob yerine lingula bulunur ve üst loba aittir. Sol akciğer oblik fissür ile üst ve alt loba ayrılır. Her iki akciğer bronkopulmoner ağaç dallanmasına göre segmentlere ayrılır. Segmentler kendilerine ait bronş,pulmoner arter ve ven içeren ayrı anatomik yapılardır. Bunlar sağ akciğerde üst lobta;apikal,anterior ve posterior,orta lobta; medial ve lateral, alt lobta superior,anterior,medial ve posterior olmak üzere on tanedirler.Sol akciğerde ise üst lobta ;apikoposterior,anterior ,lingulada; superior ve inferior ,alt lobta superior,anterior,lateral ve posterior olmak üzere sekiz tanedirler [7].



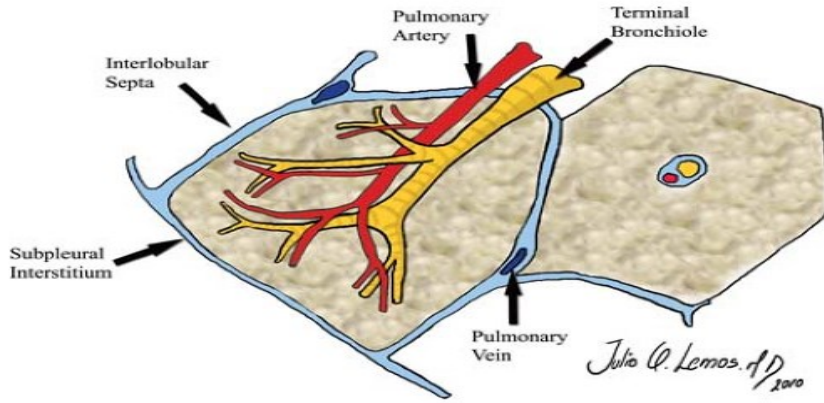
Şekil 1. Akciğer lobları ve bronkopulmoner segmentleri şeması

Trakeabronşial ağacı oluşturan trakea; yaklaşık 12 cm uzunluğunda koronel planda en geniş çapı erkeklerde 25 mm ,kadınlarda 21 mm ölçülen hava iletiminden sorumlu tubüler yapıdır. Trakea C şeklinde hiyalin kıkırdak içerir posterior duvarında ise kıkırdak yerine kas ve bağ dokusundan oluşan membran yapı bulunur.Karina düzeyinde sağ ve sol ana bronşlara ayrılır.Sağ ana bronş daha geniş açıyla ayrılır ve uzunluğu sola oranla kısadır. [8]Trakea sağ ve sol ana bronşlara ayrıldıktan sonra lobar,segmental, intrapulmoner bronşlara ve distalde bronşiolelere ayrılarak alveollara kadar yaklaşık 23 defa dallanma gösterirler.Trakeabronşial ağacın terminal bronşiole kadar olan kesimi iletim zonunu ,respiratuar bronşioleden alveolar kanal,alveolar kese ve alveollere kadar olan kesimi de solunum zonunu oluşturur.Asinusu , terminal bronşiol distalindeki akciğer parankiminde yer alan respiratuar bronşiol ,alveolar kanal,alveolar kese ve alveollerin iki yada beş tanesi oluşturur.Sekonder pulmoner lobül üç yada beş tane asinustan oluşan akciğerin en küçük anatomik yapısıdır.Polihedral şeklinde ,bağ dokusuyla çevrili ve yaklaşık 10 mm ile 25 mm çaplarındadır.Sekonder pulmoner lobüller BT de en iyi apeks ve bazallerdeki

subplevral alanlarda izlenir.Ortasında lobüler bronşiol ve pulmoner arter ,periferal interlobüler septada ise pulmoner ven ve lenfatik damarlar yer almaktadırlar.[9]



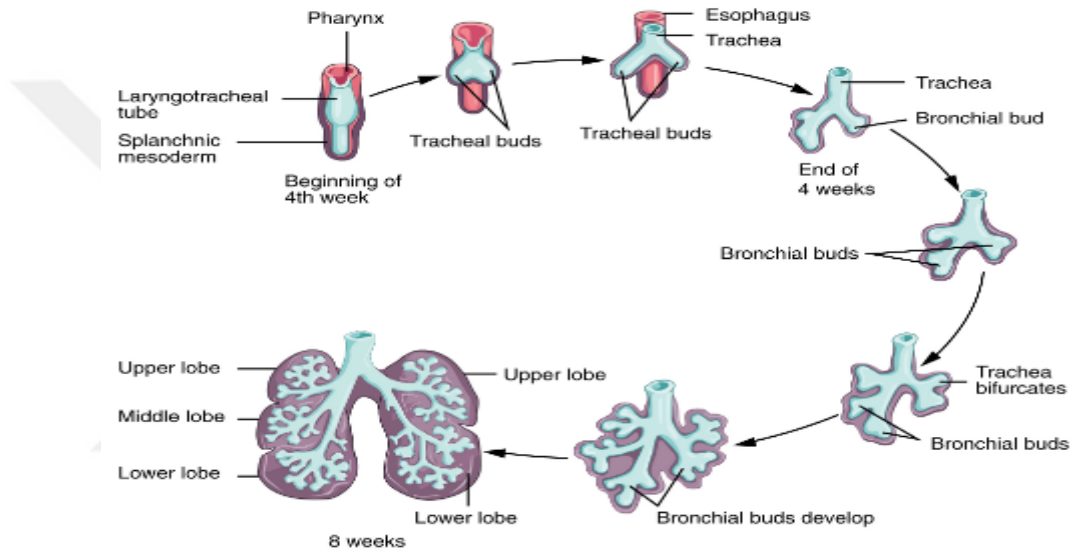
Şekil 2.Hava yollarının proksimalden distale doğru dallanması



Şekil 3.Sekonder pulmoner lobül

Akciğerlerin gelişimi gestasyonel 4. haftadan itibaren başlayarak embriyonik,psüdoglandüler,kanaliküler,sakküler ve alveolar olmak üzere beş evreden oluşur.Embriyonik evre ; 4. gestasyonel haftada ,primitif ön bağırsaktan gelişen laringotrakeal tomurcuğun oluşumuyla başlar.5 ve 7. haftalarda laringotrakeal tomurcuğun kaudal kısmından iki adet akciğer tomurcuğu gelişerek sağ ve sol ana

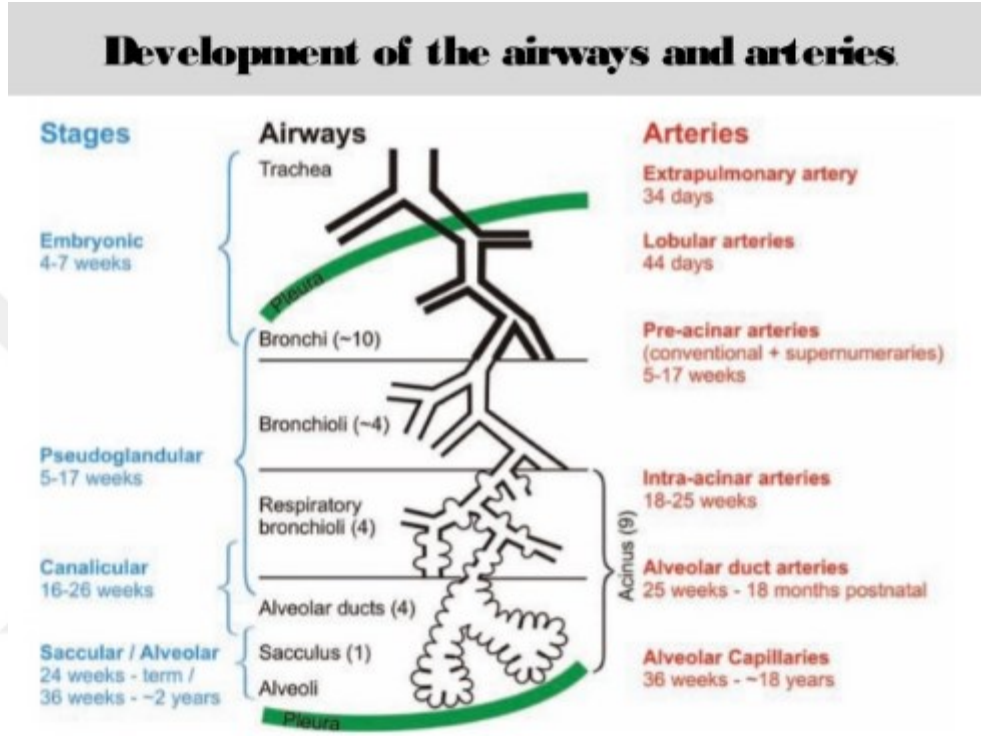
bronşlar ve bu evrenin sonunda lobar bronşlar oluşur.Psödoglandüler evre;gestayone l 7 ve 16.haftalar arasında sürmektedir.Bu dönemde segmentel ,subsegmentel bronşlar,bronşiooller ,terminal bronşiooller ve alveolar kanala kadar primer ileti hava yolları oluşur.Kanaliküler evre; 16ve 24. gestasyone l haftalar arasında sürmektedir.Bu dönemde asinusların distali gelişir.Sakküler evre; 24 ve 36. haftalar arasında sürmektedir.Alveolus ve terminal keseler interstisiyum ile ayrılarak gelişmeye devam ederler.Alveolar evre;doğumdan sonra devam eden matür alveolar yapının geliştiği dönemdir.[10]



Şekil 4.Akciğerlerin gelişimi

Akciğerler primitif ön bağırsaktan geliştiğinden epiteli endoderm kökenlidir.Ekstrasellüler matriks mesenkimal hücrelerden oluşur.Trakeabronşiol ağaç kan damarları ve lenfatiklerin oluşturduğu vasküler dallanmanın taslağını oluşturmaktadır ve bu dokuların yapısı mesodermden gelişmektedir.Psödoglandüler evrede ilk defa proksimal hava yollarında silyalı epitel hücreleri,goblet ve bazal hücreler görülür ve perifere doğru gelişmeye devam eder.Kanaliküler evrede epitelyal farklılaşma ile ileti ve solunum yolları morfolojik olarak ayrılabilir hale gelmektedir ayrıca bu evrede ilk kan-hava bariyeri ve az miktarda surfaktan üretimi olmaktadır.Sakküler evrede terminal asinar hava yolları gelişerek ,çapında ve

boyutlarında artış olur ,bu hava yolları birleşerek büyük hava boşluklarını oluşturur.Alveolar evrede alveolarizasyon ve mikrovasküler yapı gelişerek genç yetişkin (21 yaş) döneme kadar sürer. Sakküler evrede izlenen kalın alveolar septalar bu dönemde incelerek ve mikrovasküler yapı gelişerek kan ile alveolar arasında ki gaz değişimi kolaylaştırılır.[11]



Şekil 5.Hava yolu ve arterlerin gelişimi

2.1.2 Akciğerin Histolojisi

Solunum sisteminin iletili bölümünü oluşturan trakeabronşial ağaç mukoza,submukoza ve adventisiyadan oluşan üç tabaka içerir.

Mukoza; temel solunum epitelini olan yalancı çok katlı silli kolumnar epitel ve bağ dokusu içeren lamina propriadan oluşmaktadır.Solunum epitelini altı çeşit hücre içerir.

Goblet hücreleri solunum epitelinin yaklaşık %30 unu oluşturur ve musin sekresyonunu yapar.Musin , su içeren çevrede etkileşerek mukusa dönüşür.

Silli kolumnar hücre solunum epitelinin yaklaşık %30 unu oluşturur.İçerdiği siller ile mukus ve biriken partikülleri nazofarenkse doğru iletilmesini ve lümen içinin temizlenmesini sağlar.

Bazal hücreler solunum epitelinin yaklaşık %30 unu oluşturur,bazal membranda yer alır ve kök hücre görevi görür.Bu hücreler prolifer olup epitelde zamanla işlevselliğini kaybeden goblet,silli kolumnar,fırça hücrelerin yerine geçerler.

Fırça hücreler solunum epitelinin yaklaşık %3 ünü oluşturur ve uzun mikrovilluslar içerirler.Fonksiyonu net bilinmemekle beraber sinir uçlarıyla bağlantıları olması nedeniyle sensori işlevinde rolü olduğu tahmin ediliyor.

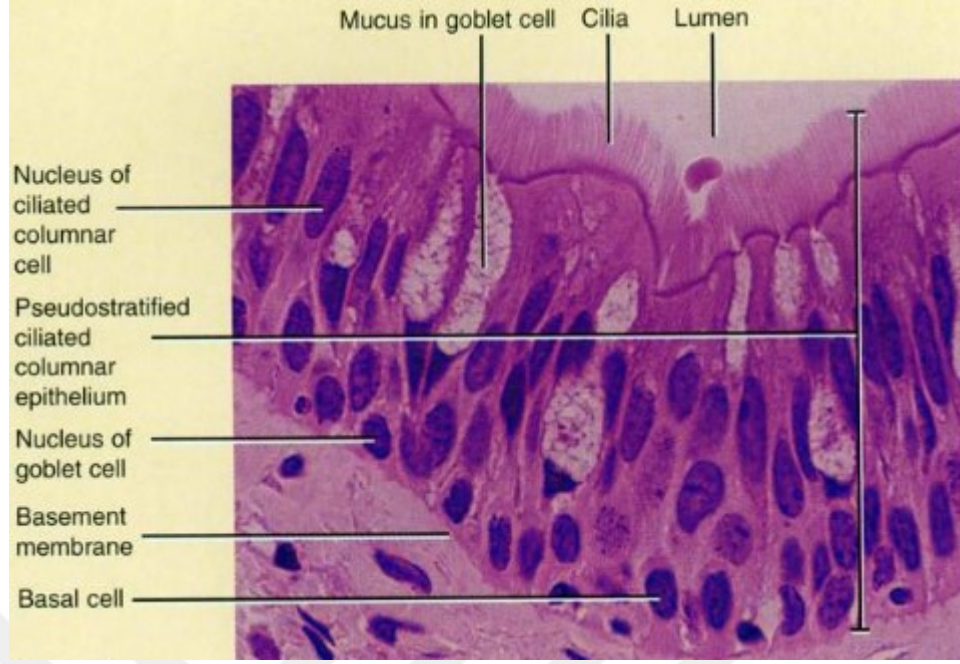
Seroz hücreler solunum epitelinin yaklaşık %3 ünü oluşturur , mikrovillus ve apokrin granülleri içererek seroz sıvı sekresyonu yaparlar.

DNES (diffuz nöroendokrin sistem) hücreleri diğer adıyla Kulchitsky hücreleri solunum epitelinin yaklaşık %3-4 ünü oluşturur, içerisinde aminler,polipeptidler,serotonin,asetilkolin gibi granüller bulunurlar.Bu hücreler lümen içerisinde oksijen ve karbondioksit miktarlarına göre uyarılarak sinir sinaptik boşluğa granüllerini boşaltırlar ve bu sayede efferent sinir yoluyla medulla oblongatada yer alan solunum merkezine hipoksik durum iletilir.Aynı zamanda bu granüller lamina propriyaya da salınarak kana karışır ve ventilasyon perfüzyonu düzenlemede parakrin hormon olarak görev yapmış olurlar.

Submukoza; muköz ve seromuköz bezler, lenfoid yapılar ve zengin lenf ve kan damarları içeren yoğun fibroelastik bağ dokusundan oluşur.

Adventisiya;hiyalin kıkırdak ve fibröz bağ dokudan oluşur.Trakeada C şeklinde hiyalin kıkırdak içerir ve posteriorunda kıkırdak yerine kas dokusu bulunur.

Tüm bu tabakalar trakeobronşial ağaç proksimalden distale ve periferine doğru dallanırken duvar kalınlığında , çapında küçülme olurken kıkırdak, epitel hücrelerin yüksekliği, goblet hücreleri,glandlar azalır ancak düz kas ve elastik doku artar.[12]



Şekil 6.Hava yollarının histolojisi

Bronşiollerde kıkırdak dokusu bulunmaz.Terminal bronşiol distalini pulmoner lobül olarak adlandırılan respiratuar bronşiol,alveolar kanal,alveolar kese ve alveol oluşturur.Pulmoner lobül aynı zamanda solunum sisteminin respiratuar bölümünü oluşturur.Respiratuar bronşiol ve alveolar kanalın proksimal kesiminde düz kas ve elastik doku bulunur.[13] Alveolar kanaldan alveolusa kadar bir yassı epitel türü olan tip 1 pnömosit ve kuboid epitel olan tip 2 pnömosit bulunur.Tip 1 pnömositler ve kapiller endotel hücreler kan-gaz bariyerini oluştururlar.Tip 2 pnömositler kök hücre görevi görerek tip 1 pnömositlerin oluşumundan ayrıca surfaktan üretiminden sorumludurlar. Elastik bağ dokusundan oluşan interalveolar septa,makrofajlar kapiller endotel hücreler ve lenfatik damarlar interstisyumu oluştururlar.[14]

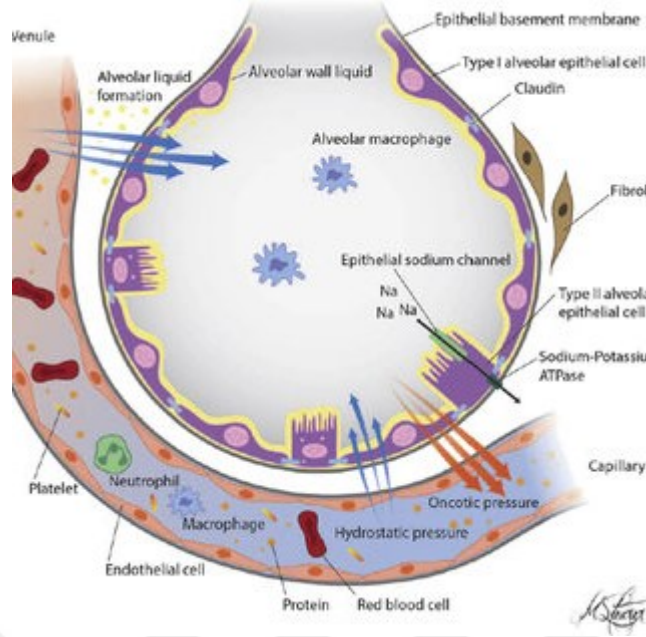
2.1.3 Akciğerin Fiziyojisi

Akciğerlerde gaz değişimi ritmik olarak yapılan inspiyum ve ekspiyum ile sağlanır.Yeterli gaz değişiminin olması için iç yüzey alanının maksimum seviyede alveolar ve kapiller mesafenin en az seviyede olması gerekir.[15]Akciğerler göğüs boşluğu dışında yer aldıklarında havasız ,kollabe olurlar akciğerlerin ekspansiyonunu sağlayan alveolar içerisindeki havanın positif basıncı ile intratorasik alandaki negatif

basınçtır. Solunan havanın bir kısmı iletilen bölüme olan trakeobronşial ağaçta kalarak anatomik ölü boşluğu oluşturur ve yaklaşık 150 ml dir.[16]

Dokulardaki gaz oranını korumak için akciğerlere yeterli miktarda oksijen alınmalı ve kandan yeterli miktarda karbondioksit atılmalıdır.Solunum sıklığı dakikada 12 yada 16 dir ve solunan hava hacmi yani tidal volüm yetişkin bir erkekte 500 ml kadında 400 ml olmak üzere ventilasyon oranı ortalama 6-8 L/dk dir. Pulmoner dolaşım sağ ventrikülden akciğere ve burdan sol kalbe giden kan olduğundan normal kardiyak output kadar olup ortalama 5 L/dk dir.Dolaşım miktarının aynı olmasına rağmen pulmoner arter basıncı 15 mmHg ve aort basıncı 95 mmHg dir , bunun nedeni duvarlarının daha ince olması ve düşük akım direnci oluşturmasıdır.Yerçekiminin etkisiyle akciğer bazallerinin apekse göre kan akımı yani perfüzyonu daha fazladır bu durumun aksine havalanma , ventilasyon miktarı apekslerde bazallere göre fazladır[17].Ventilasyon sırasında bir önemli konu alveolar yüzey gerilimidir.Tip 2 pnömositler tarafından üretilen surfaktan içerdiği fosfolipid ve protein sayesinde yüzey gerilimini azaltarak, alveoların kollabe olmasını engeller. Solunum sisteminin iletilen bölüme den respiratuar bölüme ulaşan gaz ,alveolar kapiller membranda difüzyona uğrar.Solunum membranında gaz difüzyon oranını etkileyen faktörler; solunum membran kalınlığı,membran yüzey alanı,gazların difüzyon katsayısı,membranın iki tarafında izlenen parsiyel gaz basınç farklarıdır.

İnterstitiyel alanda ödem yada fibrozis membran kalınlığında artışa neden olarak gazların difüzyonunda azalma izlenir.Solunum membranı yüzey alanı amfizemde olduğu gibi alveolar duvarda yıkım nedeniyle büyük yeni alveolar boşluklar oluşur ancak bu yeni boşlukların yüzey alanında azalmaya sebep olduğundan gazların difüzyonu azalır.Gazların difüzyon katsayısı gazların ortamdaki çözünürlüğü ve moleküler ağırlığına bağlıdır.Karbondioksit oksijenden yirmi kat hızlı difüzyona uğrar.Membranın iki tarafını oluşturan alveolar ile kapiller kan arasındaki parsiyel gaz basınç farkları arttıkça difüzyon oranlarında artar.Mesela alveollarda parsiyel oksijen basıncı kapiller kandan fazla olduğundan oksijen alveollardan kana doğru olur karbondioksitte ise durum tam tersidir [18].



Şekil 7. Alveolokapiller gaz değişimi

2.2. İnterstiyel Akciğer Hastalıkları

2.2.1. İnterstiyel akciğer hastalıkları patolojisi

İnterstiyel akciğer hastalıkları (İAH), akciğer parankimini diffuz olarak tutan inflamasyon, fibrozis gibi etkilere neden olan hastalık grubudur. Adında belirtildiği gibi çoğunlukla alveoller çevresindeki interstisyum dokusunu etkilemekle beraber alveolün kendisini, hava yollarını, kan damarlarını ve plevrayıda tutabilir. İAH etyolojisine göre ; kollajen vasküler hastalıklar, ilaç (bleomisin) toksitesine bağlı, mesleki maruziyet (asbest, çeşitli ajanlara bağlı hipersensitivite pnömonisi) genetik hastalıklar (Tüberoskleroz) ve idiyopatik olarak ayrılırlar. En sık idiyopatik nedenlidir [19]. Klinik seyirlerine göre akut, subakut ve kronik şekilde sınıflandırılırlar. Mesela akut gelişmişse diffuz alveolar hemoraji, toksin yada ilaçlara bağlı akut hasar ve enfeksiyon gibi durumlar ayırıcı tanıya girer ancak kronik gelişmişse İPF, romatolojik hastalıklar ön planda düşünülür [20]. 2013 yılında yayınlanan Amerikan Toraks Derneği (ATS)-Avrupa Solunum Derneği (ERS) revizyonunda idiyopatik interstiyel pnömoniler (İİP), klinik, radyolojik ve patolojik multidisipliner olarak sınıflandırılma yapılmalıdır. Bu revizyonda İİP'ler kronik

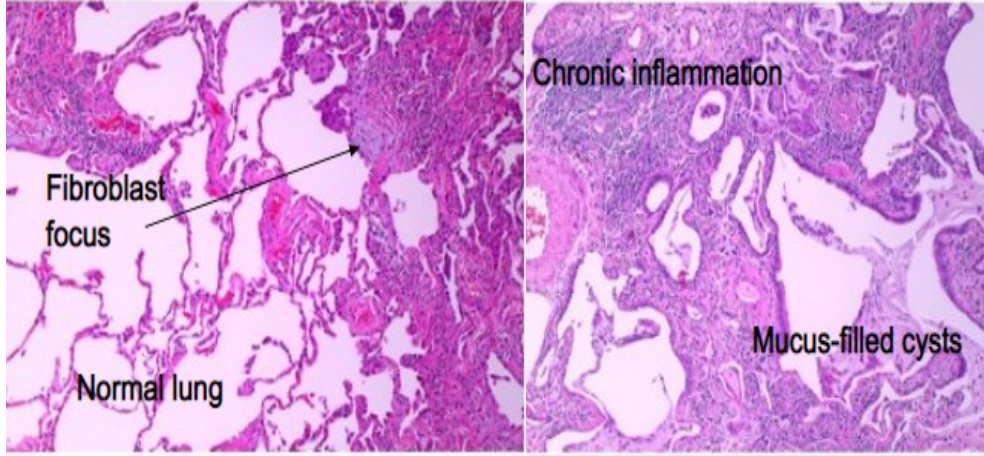
fibrozisle giden idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ve nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP), sigarayla ilişkili respiratuar bronşiolitis- interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH) ve deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP),akut ve subakut olan kriptojenik organize pnömoni (KOP) ve akut interstisyel pnömoni (AİP), nadir görülen lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) ve idiyopatik plöroparankimal fibroelastozis (PPFE) ayrıca yeni güncellemede herhangi bir sınıflandırılmaya dahil edilemeyen durumlarda sınıflandırılmayanlar olarak ayrılmaktadırlar [21].

İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler (İİP)				
Kronik	Sigarayla ilişkili	Akut ve Subakut	Nadir	Sınıflandırılmayan
İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)	Respiratuar bronşiolitis (RB-İAH)	Akut İnterstisyel Pnömoni (AİP)	Lenfositik İnterstisyel Pnömoni (LİP)	
Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSİP)	Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni (DİP)	Kriptojenik Organize Pnömoni (KOP)	İdiyopatik Plöroparankimal Fibroelastozis (PPFE)	

Tablo 1. 2013 ATS ve ERS revizyonuna göre idiyopatik interstisyel pnömoniler

Usual interstisyel pnömoni (UİP) patolojisi gross incelemede akciğer volümünde azalma,visseral plevra ve interlobüler septalarda retraksiyonlar görülür.Yama tarzında yoğun fibrozis ve fibrotik kistler olarak bilinen balpeteği özellikle alt loblarda izlenir,akciğerin santral ve üst lobları göreceli olarak korunur.Mikroskopik incelemede ;alveolar yapıda bozulmaya neden olan subplevral ve paraseptal dağılım gösteren fibrozis izlenir.Normal akciğer parankimi ile oluşan skar dokusu arasında aktif fibrogenesizi devam ettiren miyofibroblast ve gevşek bağ dokusundan oluşan fibroblastik odaklar izlenir.Skar dokusu pulmoner yapıda mikroskopik balpeteği olarak bilinen kistik boşluklar oluşumuna neden olur.Tüm bu bulgularla akciğer de

heterojen görünümüne sebep olur. Ayrıca düz kaslarda metaplazi , damar duvarlarında medial kalınlaşma ve intimal fibrozis olur.



Şekil 8. UİP patolojisi

Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) patolojisi; sellüler ve fibrotik olarak ikiye ayrılırlar. Nadir olan sellüler tipinde alveoler septada uniform, lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu görülür. Fibrotik tipinde ise alveolar septa, peribronşial interstisyum, interlobuler septa ve plevral yüzeylerde diffüz uniform kollajen birikimi olan fibrozis görülür.

Kriptojenik organize pnömoni (COP) patolojisi; gross incelemede akciğere dağılmış sınırları net olmayan konsolidasyon alanları şeklinde görülmektedir. Mikroskopik değerlendirmede distal hava yolları olan bronşioller düzeyinden itibaren lümen içi fibroblastik tıkaçlar izlenir. Bu fibroblastik tıkaçlar içerisinde bazen lenfosit, plazma hücresi, histiyositler bulunabilir. Akciğer yapısı iyi korunmakla beraber organize pnömoni alanlarında hafif interstisyel kronik inflamasyon görülür.

Akut interstisyel pnömoni patolojisi (AİP) ; diffüz alveolar hasarın histolojik özelliklerini gösteren akut hızlı seyirli İİP tipidir. Akut dönemde; hiyalin mebranları, ödem ve hafif interstisyel inflamasyon görülür. Organize dönemde; alveolar septada gevşek organize fibrozis ve hiyalin membran artıkları bulunur.

RB-İAH ve DİP patolojisi; RB-İAH bronşiosentrik alveolar makrofaj birikimiyle karakterizedir.Makrofajların önemli kısmı respiratuar bronşiol ve alveolar kanalda bulunmasına rağmen peribronşial alveollere de yayılabilir.Bu makrofajlar içerisinde Prusya mavisini ile boyanan altın-kahverengi(sigara içici pigmenti) pigmentler içeren ince granüller bulunur.Bronşiol duvarında hafif kronik inflamasyon ve fibrozis görülebilir.DIP de ise belirgin diffüz alveolar makrofaj birikimine eşlik eden hafif interstisyel kronik inflamasyon ve orta düzey fibrozis görülür.

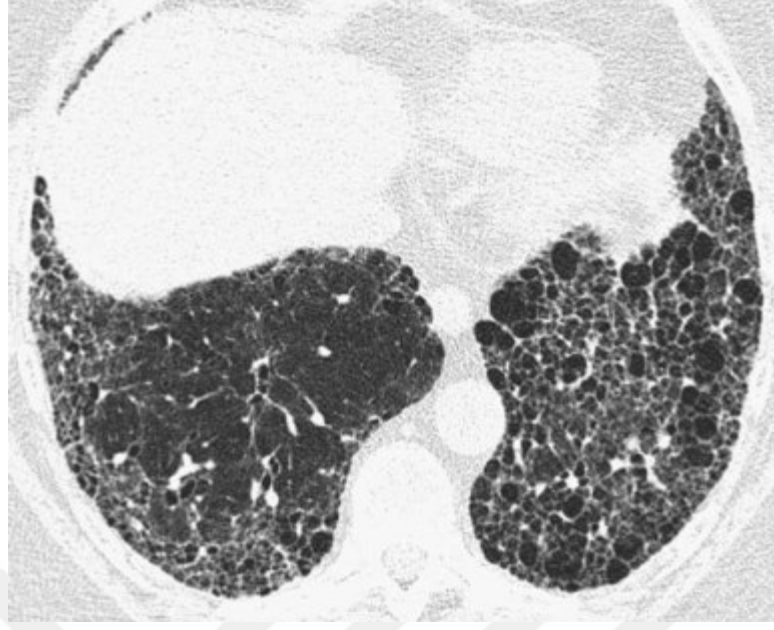
Lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) patolojisi; interstisyumu belirgin olarak infiltre eden lenfosit ve plazma hücreleriyle karakterizedir.Bu hücrelerin infiltrasyonu plevra,interlobüler septa ve peribronkovasküler kılıf etrafında belirgin görülür.Lenfo id foliküller granülom oluşturabilirler ve geç dönemde interstisyumda fibrozis eşlik edebilir.

İdiyopatik plöroparankimal fibroelastozis (PPFE) patolojisi;nadir görülen üst loblarda plevral ve subplevral parankimal fibrozise neden olan bir durumdur.Hastalıklar ile birlikte fibrozis interlobüler septalar boyunca akciğer parankim içine uzanır.Diğer fibrotik hastalıklardan farklı olarak elastik madde birikimi olur.İnflamasyon,fibroblastik odak ve organizasyon görülmez [22].

2.2.2. İnterstisyel akciğer hastalıkları radyolojisi

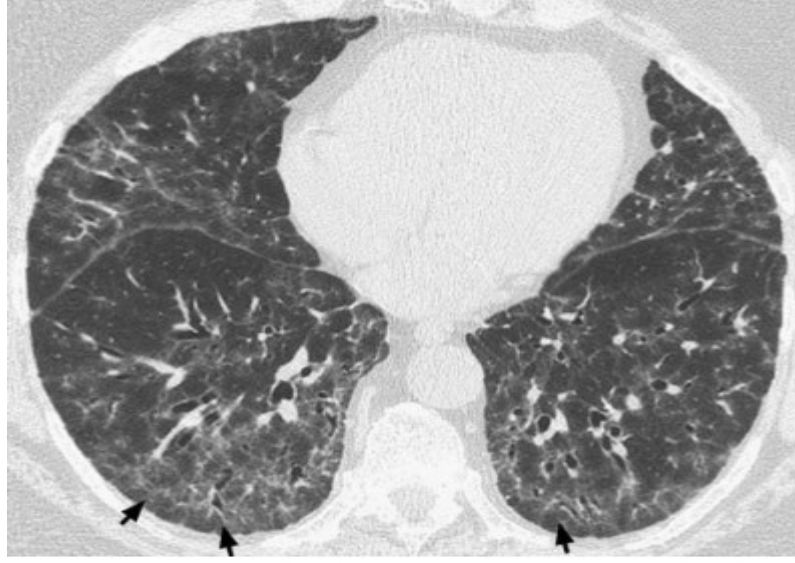
UİP radyolojisi;tipik UİP de balpeteğinin eşlik ettiği retiküler pattern,traksiyon bronşektazisi ve bazen retiküler paternden fazla olmayan buzlu cam dansitesi görülmektedir.Karakteristik olarak akciğer bazallerini ve periferal kısımlarını etkiler.

Sıklıkla yama tarzında dağılım göstersede %25 inde asimetrik dağılım izlenebilir.Tipik UİP paterni denilmesi için mutlaka balpeteği görünümü olmalıdır.Balpeteğinin olmadığı retiküler paternin bazaller ve periferal kesimlerde izlendiği durumlara olası UİP denir [23].



Şekil 9.Tipik UİP radyolojisi (periferal bazallerde retiküler patern, balpeteği)

NSİP radyolojisi; retiküler patern ,traksiyon bronşektazisi akciğer volüm kaybı ile birlikte buzlu cam dansitesi görülür.Mediastinumdaki lenf nodlarında boyut artışı olabilir ancak balpeteği bulunmaz.Simetrik şekilde alt loblarda belirgin olmakla beraber üst lobları da etkileyebilir.Subplevral alanları atlayarak peribronkovasküler dağılım gösterirler [24].



Şekil 10.NSİP radyolojisi (Yamalı buzlu cam dansitesi ve eşlik eden traksiyon bronşektazisi, okla gösterilen subplevral alanlar korunmuştur).

RB-İAH radyolojisi; üst loblarda belirgin olmak üzere sentrilobüler nodüller,yama tarzı buzlu cam dansiteleri,bazı lobüllerde hava tuzaklanmaları,hafif interlobüler septalarda kalınlaşma izlenir.Ayrıca bronşiol duvarda kalınlaşma ,sentrilobüler ve paraseptal amfizem görülür [25].

DİP radyolojisi;majör bulgusu buzlu cam dansitesi olmakla beraber retiküler çizgiler ve küçük kistler de görülebilir.Çoğunlukla alt loblarda periferik kesimleri etkilemesine rağmen dağınık veya diffuz seyredebilir.

COP radyolojisi;yama tarzında tek yada çift taraflı konsolidasyonlar şeklinde görülürler.Konsolidasyonların genelde subplevral ve peribronkovasküler dağılımı olmakla birlikte ,alt ve üst zonlarda eşit oranlarda izlenirler.

AİP radyolojisi; buzlu cam dansitesi,bronşlarda dilatasyon ve parankim yapısında bozulma izlenir.Erken eksudatif dönemde akciğerde bilateral yamalı tarzda buzlu cam dansitesi ve eşlik eden konsolidasyon alanları izlenir.Dağılım genelde bazallerde olmasına rağmen diffuzda izlenebilir.Geç organize dönemde bronkovasküler kılıfta distorsiyon,traksiyon bronşektazisi ve balpeteği görülür.

LİP radyolojisi;buzlu cam dansitesi ,çeşitli boyutlarda nodüller,interlobüler septada kalınlaşma,bronkovasküler kılıfta kalınlaşma,ince duvarlı kistler (1- 30mm).Kistler

genelde birbirlerinden ayrı ve peribronkovasküler alanda çoğunlukla izlenir. Bu bulgular sıklıkla alt lobları etkiler.

İdiyopatik plöroparankimal fibroelastozis (PPFE) radyolojisi; üst zonlarda düzensiz plevral kalınlaşmalar, fibrotik parankimal çekintiler, traksiyon bronşektazisi ve hiler elevasyon ile ilişkili üst loblarda volüm kaybı görülür [26].

2.2.3. İnterstisyel akciğer hastalıkları alt tipleri

2.2.3.1 İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF)

İPF kronik fibrozis ile seyreden, idiyopatik interstisyel pnömonilerin en sık tipidir. Sıklıkla ileri yaşlarda görülür ve sadece akciğer ile sınırlı bir hastalıktır. Nefes darlığı ve akciğer fonksiyonlarında progresif bozulma görülür. Bu hastalarda ortalama yaşam süresi birçok retrospektif çalışmada hastalığın tanı tarihinden itibaren yaklaşık 2 ile 3 yıl kadar olduğu gösterilmiştir. [27]

İPF yapılan çalışmalarda tanımlanan hastalık kriterlerine göre değişmekle birlikte prevalansı yüzbin kişide 14 -42,7 , insidansı yüzbin kişide 6,8-17 oranında ölçülmekle beraber erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir [28]. Yakın zamanda yapılan başka bir çalışma da 65 yaş ve üzeri kişilerde İPF nin yıllık kümülatif prevalansının 2000 yılında yüzbinde 202 kişiden 2011 yılında 495 kişiye arttığı gösterilmiştir [29].

Hastalığı başlatan patogenez tam bilinmemekle beraber alveolar epitelyumda kronik ve tekrarlayan mikrohasarların bu duruma neden olabileceği düşünülmektedir. Bu mikrohasarlar sigara içimi, gastroözofageal reflü nedeniyle asidik içeriklerin aspirasyonu yada viral enfeksiyonlar gibi çevresel faktörler nedeniyle olabilir. Epitel hasar ile vasküler endotel hücreler , interstisyel mezenkimal hücreler ve alveolar fibroblastlarda ayrıca makrofajlar ve distal hava yolları epitelinde hücresel aktivasyon olur [30]. Hücresel aktivasyon ile akciğerin mezenkimal hücreleri glikolitik yeniden programlanmayla , fibrogenezin etkili hücresi olan ve anormal sert ekstraselüler matriks üreten miyofibroblastlara farklılaşırlar [31]. Akciğer fibrozisinde normal akciğer kompliyansını sağlayan elastinden zengin ekstraselüler matriks fibriller

kollajenden zengin anormal matriks ile yer değiştirir [32].Tüm bu değişiklikler patolojik ve radyolojik olarak UIP patern olarak karşımıza çıkar.UIP paternde normal akciğer parankimiyle birlikte lezyon gelişiminin olduğu uzaysal (spatial) heterojenite ve normal akciğer parankimine komşu aktif inflamasyonun devam ettiği fibroblastik odaklar ile dens asellüler kollojenden oluşan fibrotik değişikliklerin görüldüğü zamansal (temporal) heterojenite izlenir.Ayrıca UIP de duvarı kalın fibrotik dokudan oluşan ve hava yolu epiteli ile benzer özellikleri taşıyan epitel ile çevrili anormal hava boşlukları olan balpeteği bulunur [33].Vasküler yapılarda pulmoner arter duvarlarında intimal fibrozis ve medial hipertrofi ile kalınlaşma,pulmoner ven ve venüllerde intimal fibrozis ile kalibrasyonunda azalma izlenir.Histolojik olarak korunmuş alanlarda pulmoner venüllerde oklüzyon ile ilişkili olarak alveoler kapillerde arteriyollerde muskularizasyon izlenir [34].Anormal ekstrasellüler matriks gelişimi ve surfaktan lipid profilindeki (fosfatidil gliserolde azalma, fosfatidil inositolde ve sfngomiyelinde artma) değişiklikler nedeniyle akciğer kompliyansı azalarak yüzey aktivasyonunda ciddi bozulmalara neden olur [35].Akciğer kompliyansı solunum fonksiyon testinde elde edilen VC ve TLC ile korrelasyon göstermekte ancak DLCO ile korrelasyon göstermemektedir.Kompliyandaki azalma solunum yükünü arttırarak solunum kaslarının daha çok kullanılmasına neden olur [36].

İPF li hastalarda anatomik (iletici hava yolları) ve fizyolojik (alveolar boşluk) ölü boşluk volümünün artması ve vasküler yapılardaki fibrotik değişiklikler nedeniyle perfüzyonun azalması nedeniyle ventilasyon-perfüzyon oranında artma izlenir.Ayrıca alveolar-kapiller membrandaki fibrotik değişiklikler nedeniyle gaz diffüzyonunda bozulma ve DLCO da azalma görülür [30].

İPF li hastalarda açıklanamayan kronik efor dispnesi,öksürük semptomları bulunmakla beraber fizik muayenede bilateral akciğer bazallerde inspiratuar raller duyulur ve çomak parmak görülür.

İPF tanısı için UIP paterninin gösterilmesi ve diğer interstisyel akciğer hastalıklarını örnek için sistemik kollajen vasküler hastalıklar ,ilaç toksitesi ,mesleki maruziyetler gibi çevresel etmenlerin dışlanması gerekir.Tanı için klinisyen,radyolog ve patoloğun oluşturduğu multidisipliner yaklaşım önerilmektedir.Tanı komponentlerinin en

önemlisi yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografidir (YÇBT).YÇBT de UIP tanı kriterleri tipik,olası ,belirsiz ve UIP ile uyumsuz olmak üzere dört kategoriye ayrılır.

Tipik UIP de;subplevral bazal tutulumun baskın olması,retiküler görünüm,traksiyon bronşektazisi ile birlikte veya olmaksızın mutlaka balpeteği görünümü ayrıca UIP ile uyumsuzluğu gösteren özelliklerden birinin olmaması gerekmektedir.

Olası UIP (probable) de; subplevral bazal tutulumun baskın olması,retiküler görünüm ayrıca UIP ile uyumsuzluğu gösteren özelliklerden birinin olmaması gerekmektedir.

Belirsiz UIP (indeterminate) de;BT özellikleri ve dağılımı tipik ve olası UIP ile uymayan ancak spesifik bir patern içine alınamayan durumlardır.Bu tipteki hastalarda subplevral bölgede minimal buzlu cam dansitesi yada retiküler patern izlenir.(Erken evre UIP bulguları olabilir

UIP ile uyumsuz (alternative) da; üst, orta zon tutulumun baskın olması,peribronkovasküler tutulumun baskın olması ,yaygın buzlu cam alanları,ayrık kistler ,yaygın mozaik havalanma yada hava hapsi,bronkopulmoner segmentlerde konsolidasyon özelliklerinden birini göstermesi yeterlidir.

YÇBT de tipik yada olası UIP saptandığında akciğer biyopsisine gerek kalmadan İPF tanısı konulabilir [27].

Tipik UİP	Olası (Probable) UİP	Belirsiz(İndeterminate) UİP	Alternatif
Subplevral ve bazallerde belirgin Sıklıkla heterojen dağılım	Subplevral ve bazallerde belirgin Sıklıkla heterojen dağılım	Subplevral ve bazallerde belirgin	Diğer tanı BT özellikleri; Kist Mozaikattenüasyon Belirgin Buzlu cam Sentrilobüler nodül Konsolidasyon
Mutlaka balpeteği Periferel traksiyon bronşektazisi yada bronşiolektazisi+,-	Periferel traksiyon bronşektazisi yada bronşiolektazisinin eşlik ettiği retiküler patem	Hafif retikülasyon, Hafif buzlu cam yada distorsiyon eşlik edebilir (Erken UİP)	Belirgin Dağılımı; Peribronkovasküler Perilenfatik Üst ve orta lob
	Hafif buzlu cam dansitesi eşik edebilir	Fibrozis ve BTözellikleri Herhangi bir spesifik patem ile uyumlu değil.	Diğer; Plevral plaklar Özofagus dilatasyonu Mediasten LAPlar

Tablo 2. 2018 ATS,ERS,JRS,ALAT klavuzuna göre YÇBT de UİP alt tipleri

Hastalığın tedavisi 2010 yılında Amerikan Toraks Derneği (ATS)/Avrupa Solunum Derneği(ERS)/Japon Solunum Derneği(JRS)/Latin Amerika Toraks Birliği(ALAT) ortaklaşa oluşturdukları klavuzda hastaların kliniklerine göre kolşisin,azatiyoprin,N-asetilsistein,interferon gama,etanersept,pirfenidon,nintedanip gibi ilaçların kullanılması önerilmektedir.

2.2.3.2 Bağ dokusu hastalıkları

2.2.3.2.1 Sistemik Skleroz

Sistemik skleroz diğer adıyla skleroderma nedeni tam olarak bilinmeyen çoklu organ tutulumu ve heterojen klinik bulguları olan bir bağ dokusu hastalığıdır.Klinik ve patolojik bulgularının nedenleri;1. Doğal ve kazanılmış immun sistemdeki bozukluk nedeniyle otoantikor üretimi ve hücre aracılı otoimmünite 2. Mikrovasküler endotel hücrelerdeki fibroproliferatif etkiden dolayı küçük damarlardaki vaskülopati 3.Fibroblast fonksiyon bozukluğu nedeniyle kollajen ve diğer matriks komponentlerin deri,kan damarları ve iç organlarda birikmesidir[37].

Sistemik skleroz 1969 ile 2006 yılları arasındaki literatür incelemesine göre yapılan bir çalışmada prevalansı 7 /milyon ile 489/milyon oranlarında ve insidansı yılda 0.6/milyon ile 122/ milyon aralığında değişmekle beraber hastalığın Amerika ve Avustralya da Japonya ve Avrupaya göre daha sık görüldüğü bulunmaktadır.[38]

Skleroderma 30-50 yaş arasında ve kadınlarda daha sık görülmektedir.Epidemiyolojik alışmalar, normal popülasyonda hastalığın görölme riski %0,026 iken sklerodermalı hastaların birinci derece akrabalarında görölme riskinin %1,6 düzeyinde belirgin şekilde arttığını göstermektedir [39].

Skleroderma diğer otoimmün hastalıklar gibi human lökosit antijen (HLA) gen bölgesindeki polimorfizm ile ilişkilidir.Hastalığın alt grup belirteçleri olan anti-sentromer antikoru (ACA) ile anti-topoizomeraz 1 antikorusunun (ATA) HLA ile güçlü bağlantısı bulunmaktadır [40].

Vinil klorid ,kristal silika ,organik çözücüler,klorin çözücüler gibi bazı çevresel faktörler [41] ve gemitabin,taksan gibi kemoterapatik ilaçlar [42] ayrıca radyoterapi hastalığı tetiklemektedir.

Sistemik skleroz klinik bulgu ve seyirlerine göre üç alt gruba ayrılır;

1. Sınırlı cilt tutulumlu sistemik skleroz da (limited) boyun,dirsek ve diz distali etkilenmektedir.

2.Yaygın cilt tutulumlu formunda (diffuse) ekstremitelerin yanında gövde ve karında cilt tutulumu vardır.Bu hastalarda erken dönemde iç organ tutulum riski yüksektir

3.Sklerodermasız sistemik sklerozda ise cilt tutulumu yoktur iç organlar etkilenir ve nadir görülen alt tipidir [43].

Hastalık nedeniyle cilt,akciğerler ,GİS (%80), kalp (perikardiyal efüzyon,aritmiler,kapak hastalıkları,hipertrofik kardiyomiyopati) (%15-35) ve böbrekler (%5) etkilenmektedir.Renal krizin tedavi edilmesinden beri günümüzde en önemli mortalite nedeni akciğer komplikasyonlarıdır [44].

Sistemik sklerozda akciğer tutulumu diğer kollajen vasküler hastalığa göre sık görülmele beraber etkilemesine göre şu şekilde ayrılır;

1.Pulmoner parankimal hastalıklar; NSİP,UİP,organize pnömoni,amfizem ve fibrozis birlikteliği,diffüz alveolar hasardır.

2.Vasküler hastalıklar; pulmoner arteriyel hipertansiyon ,pulmoner veno-oklüzif hastalık,pulmoner kapiller hemanjiyomatozis ve diffüz alveolar hemorajidir.

3.Sekonder sebepler; aspirasyona bağlı hava yolu hastalıkları, neoplaziler infeksiyon,diafragmatik zayıflama,ilaç toksitesidir [45].

En sık akciğer bulguları yaklaşık %80 hastada görülen interstisyel fibrozis ve % 50 hastada görülen pulmoner arteriyel hipertansiyondur.İnterstisyel akciğer hastalığının histolojik olarak yaklaşık %80 ni NSİP ve %8 i UIP den oluşmaktadır [46].Sistemik sklerozda interstisyel fibrozisin YÇBT bulguları retiküler patern ve traksiyon bronşektazisinin eşlik ettiği belirgin buzlu cam dansitesidir.Balpeteği görünümü genelde yaygın dağılım göstermemekle beraber buzlu cam dansitesi olan bölgelerde izlenmektedir ve tüm bu bulgular belirgin olarak periferel ,posterobazallerde görülür[47].Diğer BT bulguları ;diffuz plevral kalınlaşma,yaklaşık %40-80 hastada asemptomatik özofagus dilatasyonu ve yaklaşık %60 nda mediastinel lenf nodları boyutlarında artıştır [48].

2.2.3.2.2 Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA) sinoviyumu etkileyerek eklemlerde hasara ve kemikte destrüksiyona neden olan ciddi sakatlık ve mortalite sebebi kronik inflamatuvar bir hastalıktır [49].

Hastalığın görülme sıklığı bölgelere ,etnik yapıya göre değişkenlik göstermekle beraber yapılan çalışmalarda Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika da hastalığın prevalansı %0.5-1 iken yıllık insidansı %0.02-0.05 oranında bulunmaktadır [50].Türkiye de ise RA prevalansı %0.5 in altında olup diğer Akdeniz ülkeleriyle benzer orandadır [51]. Romatoid artrit kadınlarda erkeklere göre 3:1 oranında daha sık görülmekle beraber hastalığın başlangıç yaşı 40-50 dir [52].

Hastalığın gelişiminde temel patogenezin genetik yatkınlığı olan bireylerde çeşitli çevresel faktörlerin sinoviyumu ve eklemlerde destrüksiyona yol açan inflamatuvar kaskat sistemini tetiklemesidir [53] özellikle HLA-DR4 gen aleli bulunanlarda ve TNF ,IL-1,IL-10 ve IL-18 gibi sitokinleri kodlayan gen lokuslarında sorun hastalıkla ilişkili bulunmuştur [54]. Romatoid faktör (RF) Ig G nin Fc kısmındaki antijenik bölgeye karşı gelişen otoantikordur ve romatoid artritli hastaların %70-80 inde pozitifdir. Anti-cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) filamen aktive edici protein üzerindeki sitrulin içeren epitoplara bağlanan bir antikordur ve gelişebilecek eklem hasarını belirleyen en önemli prediktördür [55].

Romatoid artrit de sıklıkla MCP ,PIP ve el bileği gibi küçük eklemler simetrik olarak etkilenir. Ayrıca eklemlerde eroziv artrit bulgularının yanında ekstraartiküler tutulumda olabilmektedir. Bunlardan genel sistem bulguları;ateş,yorgunluk,kilo kaybı, lenf adenopatidir kardiyak bulguları;perikardit,miyokardit,koronar vaskulit oküler;sklerit,episklerit,koroid ve retinal nodüller nörolojik;sinir tuzaklanmaları ve periferik nöropatiler akciğer bulguları;pnörit,nodüller,interstisyel akciğer hastalıkları bronşiyolitisi obliterans ve arterittir [56].

İnterstisyel akciğer hastalığı romatoid artritinin sık görülen ekstraartiküler bir bulgusu olup önemli morbidite ve mortalite sebebidir [57].YÇBT nin kullanılmasıyla birlikte

romatoid artritli hastalarda interstisyel akciğer hastalığının prevalansı %19-44 arasında bulunmaktadır [58].

Romatoid artritli hastalarda YÇBT de en sık UIP patern görülmele beraber NSİP organize pnömoni ,diffuz alveolar hasar ,lenfoid interstisyel pnömoni ,bronşiyolitik obliterans ve folliküler bronşiyolit izlenebilir [59].

Skleroderma,dermatomyozit gibi birçok bağ dokusu hastalığında interstisyel akciğer hastalığının en sık NSİP tipi görülmesine rağmen romatoid artritlilerde en sık UIP alt tipi görülmektedir.RA ilişkili interstisyel akciğer hastalığında ortalama yaşam süresi 5 yıldır ve UIP patern bulunanlarda ortalama yaşam süresi 3.2 yıl olup İPF li hastalarla benzer şekilde azalmıştır [60].

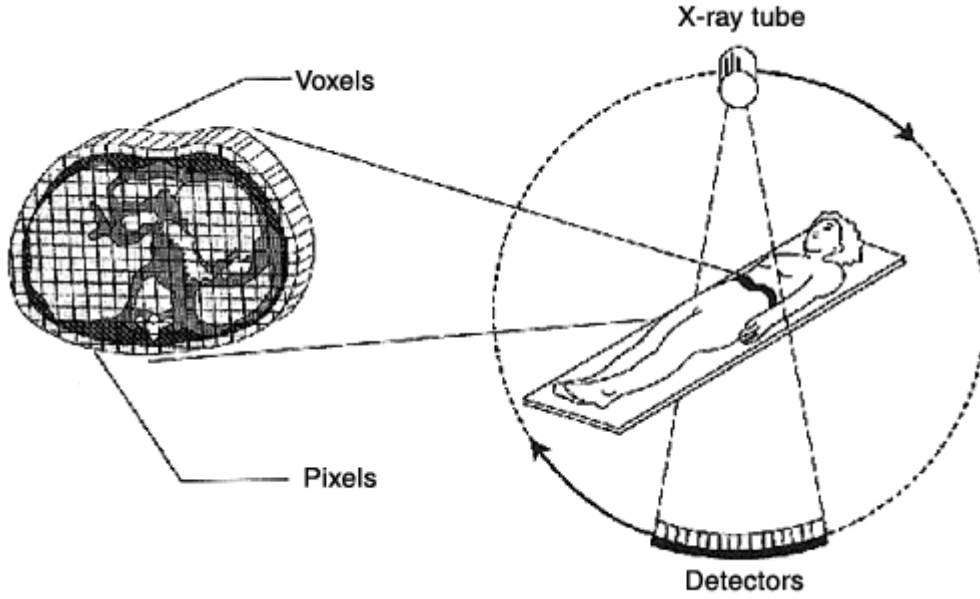
2.3. Bilgisayarlı Tomografi Fiziği

Tomografi kesit halinde görüntü almaya denir.Bilgisayarlı tomografi bir X ışını yöntemi olup vücuda gönderilen X ışınlarıyla elde edilen bilgilerin bilgisayarda işlenerek kesitsel görüntü oluşturmasını sağlar. X ışınları 1895 yılında Wilhelm Conrad Röntgen tarafından bulundu. Röntgen havası alınmış cam bir tüp içinde elektrik akımları ile deneyler yaparken elektronların tüp camına çarptığı zaman flüoresan ışımaya yaptığını gözlemledi. Bu ışınlar madde içinden geçebilmekteydiler ve fotoğraf plağında şekil oluşturabilmekteydi [61].

Röntgen tüpünde katoda uygulanan akım (miliamper mA) ile elektronlar oluşturulur ve verilen gerilim (kilovolt kV) ile elektronlar katottan anota doğru hızlandırılır.Bu elektronların anottaki tungsten gibi yüksek atom numaralı maddeye çarpmasıyla X ışını oluşur.Oluşan fotonların bazıları madde ile etkileşime girmeden transmisyonaya uğrar,bazılarıysa madde ile fiziksel temasa girdiğinde fotoelektrik olaya bağlı absorpsiyona ve Compton olayına bağlı saçılmaya uğrar [62].

BT de röntgendeki gibi bir bölgenin film üzerine gölgesinin düşmesi prensibi değil,işinlanan bölgedeki verilerle kesitsel görüntü oluşturma prensibine dayanır. BT de kesitsel görüntü oluşturabilmek için tüpten oluşan X ışınları kolime edilerek fan şeklinde bir demet haline getirilir.Kolime edilerek hasta vücudundan geçirilen bu ışınlar , vücudun değişik dokularında değişik oranlarda zayıflamaya (attenuasyona)

uğrar.Dedektörlerde algılanan bu zayıflama miktarları bilgisayara aktararak birçok matematiksel karmaşık işlemler sonucu X ışınlarının taradığı alanın herbir noktasının attenüasyon değerleri hesaplanır ve elde edilen sonuçlar tarama alanını temsil edecek sayılardan oluşmuş bir haritaya dönüştürülür.Bu işlemler sürecine rekonstrüksiyon adı verilir.Harita elemanlarının sahip oldukları rakamsal değerlere bakılarak gri skaladan bir renk kodu verilir.Harita elemanlarının tek tek gri tonlarda renklendirilmesinden sonra ,siyahtan beyaza kadar değişen noktacıklar içeren bir resime dönüştürülür.Bu resim elementi (piksel) denilen minik karelerin yan yana dizilimi ile oluşturulur.Görüntüdeki piksel sayısını belirten ,noktacıkların ve çizgilerin birleşiminden oluşan örgüyede matris (256x256-520x520 gibi) adı verilir.Pikselin yüzeyinin kesit kalınlığı ile çarpımıyla ortaya çıkan hacme ,hacim elementi anlamına gelen voksel adı verilir.Pikseller ,voksellerin ortalama X ışını zayıflama değerini temsil eder [61].

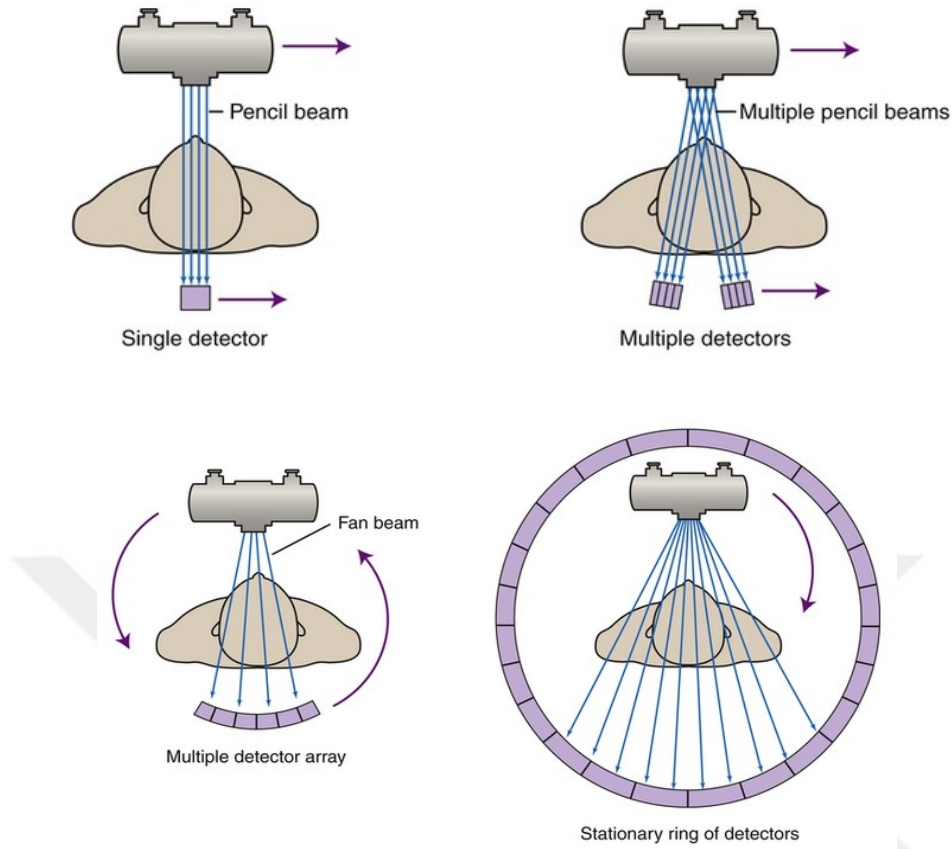


Şekil 11.Temel BT prensipleri

2.3.1.BT cihazının gelişimi

BT, X ışınının bilgisayar teknolojisi ile birleşmesi sonucu 1979 yılında Nobel ödül alan İngiliz mühendis 'Sir' Godfrey Hounsfield tarafından icat edildi ve teknolojik

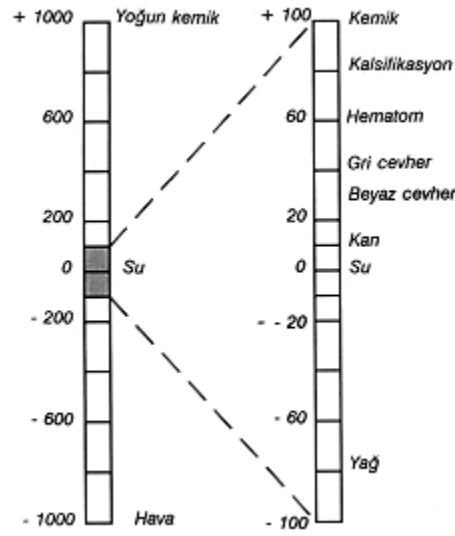
gelişmelere paralel olarak cihazlarda belirgin ilerlemeler kaydedildi. Birinci nesil cihazlarda tek dedektör kullanılmaktaydı ve ışın kalem şeklindeydi. Önce tüp bir miktar döner veri işlenirdi sonra tekrar bir miktar dönerdi ve yine veri işlenirdi. Bu işlem tüp ve dedektör 180 derece dönene kadar tekrarlanıyordu. Bu tek bir 180 derecelik dönüşün tamamlanması yaklaşık 4.5 dakika sürmekteydi. İkinci nesil cihazlarda ışın fan şeklindedir ve dedektör sayısında artış bulunmaktadır. Bu sayede anatominin ayrı detektörlerle izlenerek ayrıntıda belirginleşme ve tarama zamanında hızlanma elde edilmektedir. Üçüncü nesil BT'lerde kolime edilmiş X-ışını demeti fan şeklindedir ve karşısında ışın demetini algılayan çok sayıda dedektör bulunmaktadır. Dördüncü nesil cihazlarda gantriyi 360 derece çevreleyen çok sayıda dedektör kullanılmaktadır. Bu cihazlarda dedektörler sabit hareketsiz olup hasta çevresinde sadece x ışını tüpü döner. Beşinci nesil cihazlarda tüp ve dedektörler tamamen sabit olup hareketi ortadan kaldırılmıştır. Gantri bir x-ışını tüpü haline getirilerek multidedektör BT geliştirilmiştir. BT cihazlarında tarayıcı, bilgisayar ve görüntüleme ünitesi bulunmaktadır. Tarayıcı kısımda X ışını tüpü ve dedektörleri içeren gantri ve hasta masası bulunur [63].



Şekil 12.BT cihazının gelişimi (Sol üstten sağ alta doğru ilk 4 jenerasyon)

2.3.2.BT numarası (Hounsfield unit)

Herbir vokselde hesaplanan X ışını zayıflatma değerleri Hounsfield adı verilen skala sayesinde standardize edilmektedir. Bu skalada X ışını attenuasyon değerleri -1000 ve 1000 arasında olmak üzere 2000 birim içerisinde sınıflandırılmaktadır.Hounsfield skalasında gri tonların dağılımında -1000 siyah olarak , +1000 beyaz olarak temsil edilmektedir. Suyun attenuasyon değeri sıfır ,havanın -1000 ve kemiğin 1000 olarak kabul edilmektedir.Yağ dokusu -60 ile -200 değerleri arasında ve yağ dışındaki yumuşak dokular 30 ile 100 arasındaki değerlere sahiptir [64].



Şekil 13. Hounsfield Unit skalası

2.3.3. Görüntü İşleme

Hastadan elde edilen veriler toplanıp kesit görüntü rekonstrüksiyonu yapıldıktan sonra tanıya yardımcı olan görüntü elde edilmesi için yapılan işlemlerdir. Bu işlemler pencereleme, hacim rekonstrüksiyon ve multiplanar reformasyondur.

Pencereleme (Windowing ve leveling) : Bilgisayar ekranındaki görüntü, renkle kodlanmış bir harita olmasından dolayı haritanın renklendirme kriterleri değiştirilerek görüntü üzerinde değişiklikler yapılabilir. Tipik bir BT görüntüsü 12 bit (4096 gri ton) gri ölçek değerine sahiptir. Tarama sonucunda pikseller aldığı BT numarasının karşılığı 4096 tondan biridir. Hounsfield ölçeği -1000 ile 1000 arasında olup her HU değeri bir gri tona karşılık gelir. İnsan gözü yaklaşık 20 gri ton ayırt edebilir. Sistem X ışını attenuasyon değeri en yüksek piksellere beyaz rengi, azalan değerlere giderek daha koyu gri tonlarda renklendirir ve en düşük değere siyah verir. Gri tonlarla tüm skalayı boyalamak istersek 2000 HU lük spektrumda herbir 100 HU için bir gri ton kullanılır. Bu da 30-100 HU aralığındaki yumuşak dokuların birbirinden ayırt edilmemesine yol açacaktır. Pencerelemenin amacı tüm gri tonları incelenecek alanda kullanmak ve böylece incelenen bölgedeki dokular arasındaki kontrastı artırmaktır.

Pencerenin alt ve üst sınırları arasındaki mesafeye pencere genişliği (w_w),alanın tam ortasındaki değere pencere seviyesi (w_l) adı verilir.Pencere genişliği daraldıkça incelenen kesimin kontrastı artar.Pencere değerleri dışındaki yapılar arasında kontrast kalmaz beyaz ve siyah tonlar içerisinde kaybolurlar.

Değişik düzlemlerde yeniden yapma (Multiplanar reformasyon): İnsan vücudundaki aksiyal düzlemin sağdan sola uzanan aksına x ,önden arkaya **uzanan aksına y** , bu iki aksın yaptığı düzleme **dik uzanan aksına da z adı verilir.** X ve y akslarınca oluşturulan aksiyel kesit voksellerinin $x-z$ akslarınca yeniden reforme edilmesiyle koronal, $y-z$ akslarında reforme edilmesiyle de sagittal kesitler elde edilir.

Hacim rekonstrüksiyon teknikleri: Hacim rekonstrüksiyon teknikleri hacim hesaplama (volüm rendering) ve reprojeksiyon olmak üzere iki çeşittir.Hacim hesaplama tekniğinde önce görüntü segmente edilir ve ilgilenilen objenin HU değerleri belirlenerek varsa 1 yoksa 0 kabul edilir.Böylece sadece ilgilenilen yapının vokselleri kalır ve bu veriler bilgisayar programı ile belirlenen açıdan reforme edilir. Bu teknikte hava yolu, damarlar, göğüs duvarı gibi istenilen bir yapı diğer anatomik yapılardan ayrılabilir ve istenilirse endoluminal görüntü elde edilebilir. Toraks incelemelerinde özellikle sanal bronkoskopide yararlı olabilir.Reprojeksiyon tekniğinde segmentasyon yoktur.Volüm verilerlerinden bakış açısına göre vokseller seçilir ve o yöndeki tüm voksel değerleri toplanır. Maksimum yoğunluk görüntüsü (maximum intensity projection) ve minimum yoğunluk görüntüsü (minimum intensity projection) birbirlerine benzer şekilde oluştururlar. Volümetrik bilgiden en yüksek veya en düşük atenüasyon gösteren vokseller çıkarılır.En önemli klinik uygulaması anjiyografidir .

2.3.4. Görüntü Kalitesi

Radyografi ile karşılaştırıldığında BT nin uzaysal çözünürlüğü düşük ,kontrast çözünürlüğü yüksektir.

Uzaysal çözünürlük; birbirine komşu objeleri ayırabilme yeteneğidir ve voksel boyutunun bir fonksiyonudur.Pikselin boyutunu görüntü alanı (FOV) ve matriks boyutu belirler.Pikselin boyutu görüntü alanının matrikse bölünmesiyle elde edilir.Örneğin FOV u 25 cm ve matriks boyutu 512x512 olan bir kesitte piksel boyutu

0,5 mm dir ayrıca bir çizgi çifti iki pikselden oluştuğundan uzaysal çözünürlüğü 1 çç /mm dir.BT cihazlarında matriks değişmediğinden piksel boyutu ancak FOV küçültülerek yapılır.Vokselin hacmini belirleyen kesit kalınlığı arttıkça uzaysal çözünürlük azalır.Uzaysal çözünürlüğün bir diğer etmeni kenar bulanıklığıdır.Kenar bulanıklığı radyografideki gibi fokal spot boyutu etkiler.Fokal spot boyutu küçüldükçe kenar bulanıklığı azalır ve uzaysal çözünürlük artar.

Kontrast çözünürlüğü;BT de dokular arasındaki HU farklılığıdır.Kontrastı etkileyen temel etmen gürültüdür.Gürültü ,voksele gelen foton sayısı ile ters orantılıdır.Foton sayısı mAs ve voksel hacmi arttırıldığında kontrast çözünürlüğü artar.Voksel hacmini arttıran piksel boyutu (FOV) ve kesit kalınlığı gibi tüm faktörler voksele düşen foton miktarını arttıracığından SNR oranını yükseltir.İncelenen objenin boyutunun artması daha fazla attenuasyona neden olacağından foton sayısında azalmaya bu da kontrast çözünürlüğünde azalmaya sebep olur.Gantrinin dönüş hızının artması ile gelen foton sayısı azalır [65].

2.4.Toraks BT Dansitometri

Akciğer dansitometrisi ;teknoloji ve çeşitli yöntemlerin kullanılmasıyla elde edilen yazılım programlarıyla akciğer parankimindeki X ışını attenuasyon değerlerinden akciğer yoğunluğu hakkında veri oluşturur.Toraks BT dansitometri ile göğüs duvarını oluşturan kostalar,sternum, vertebra ,kaslar ayrıca mediastinal yapılar ve parankime uzanan bronş ve vasküler yapılar tanımlanıp ayıklanırlar geriye sadece akciğer parankimi kalır.Elde edilen akciğer parankiminde, herbir vokselde HU değerleri ölçülerek akciğer dansitesi hakkında bilgi veren histogram analizi oluşturulur.

Dansitometriden elde edilen veriler ;**ortalama akciğer attenuasyonu (MLD)**,girilen eşik değeri altındaki akciğer dansitesini belirten ve daha çok amfizemde kullanılan **rölatif alan (RA)** ,**persentil indeksi (Perc)**; tüm voksellerin dağılımında belirtilen persentil altındaki HU değeridir örneğin akciğerde fibrozis arttığında dansite histogramı daha yüksek HU değerlerine kayar bu da persentil indeksinde artmaya sebep olur.Histogram analizinden elde edilen **çarpıklık (skewness)**;histogramda ortaya çıkan asimetri derecesini belirtir ,**basıklık (kurtosis)** ise eğrinin sivrilik (peak) veya yayvanlık derecesini belirtir.Her iki parametrede akciğer fibrozisinde

azalma görülür. **Yüksek attenüasyon alanı yüzdesi (%HAA)** ise girilen eşik değerden yüksek HU değerlerinin total parankimdeki yüzdeliğini belirtir [66].

Akciğer yapısında meydana gelen yoğunluktaki azalma yada artma gibi değişiklikler pratikte öncelikle görsel olarak verilen puanlarla semi-kantitatif değerlendirilir.

Diffüz akciğer hastalıklarının yaygınlığını ve şiddetini değerlendirmede akciğer dansitometrinin semi-kantitatif değerlendirmeye göre birçok avantajı bulunmaktadır. Bunlar; Birincisi görsel değerlendirme, öznel olup kişilere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Amfizem ,akciğer fibrozisinde balpeteği görünümü, küçük hava yolları hastalığında hava tuzaklanmasının gözlemciler arası uyumun yapılan çalışmalarda hafiften orta dereceye kadar uyumun olduğu görülmektedir .Balpeteği değerlendirilmesinde 43 gözlemci ile yapılan çalışmada Cohen k değerine göre radyologlar arasındaki uyum 0,40 ve toraks radyologları arasındaki uyum ise 0,58 orta derece olarak bulunmuştur [4]. İkincisi dansitometri ile otomatik yada yarı otomatik olarak 1mm lik ince kesitlerle tüm akciğer parankimi değerlendirilir, Görsel değerlendirmede ise zaman alması nedeniyle okuyucular genelde tüm kesitten ziyade on kesitten birini incelemektedirler bu durum özellikle takiplerde tümü değerlendirilmediğinden örnekleme biasına neden olabilir. Üçüncüsü dansitometriyle değerlendirme çok kısa sürmekte , görsel skorlama çok zaman almaktadır.

Dördüncüsü dansitometrik değerlendirme, görsel skorlamaya oranla solunum fonksiyon testleriyle daha çok korrelasyon göstermektedir [67].

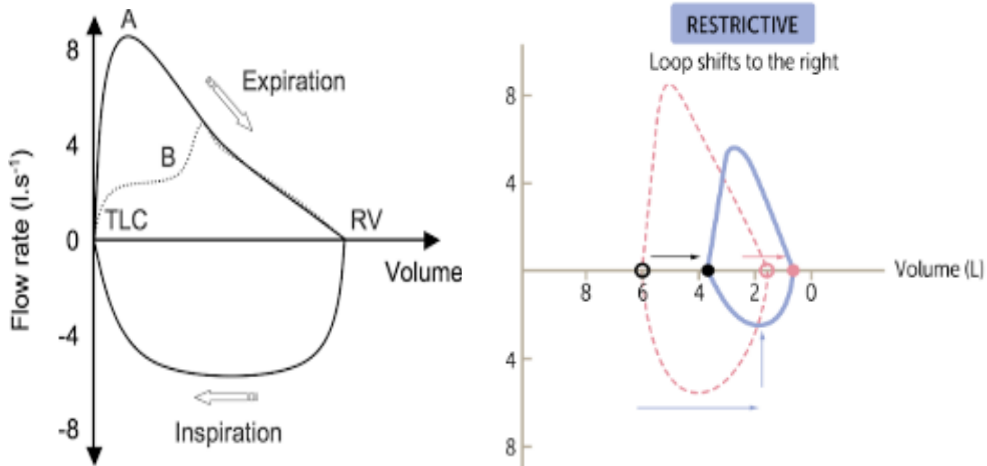
2.5. Solunum Fonksiyon Testi

Solunum fonksiyon testi (SFT), solunum hastalığı şüphesi olan yada daha önce tanı alan hastaların takiplerinde kullanılan akciğer fonksiyonunu hakkında göreceli olarak bilgi veren bir yöntemdir. SFT ile büyük ve küçük hava yolları ,akciğer parankimi pulmoner kapiller yatak hakkında önemli bilgiler elde edilir. Solunum fonksiyonları cinsiyete, yaşa, boy, kilo gibi vücut ölçülerine ve ırklara göre değişiklik göstermektedir

Spirometri ; akciğer fonksiyonunu ve volumünü zamana karşı ölçen en sık kullanılan solunum fonksiyon testidir. Bu test ile derin inspiryum sonrası ,derin ve zorlu ekspiryumun 1.saniyesindeki gaz hacmi (FEV1) ve zorlu ekspiryum ile akciğerlerden

ekshale elde edilebilen gaz hacmi (FVC) ölçülmektedir. Hava yolu obstruksiyonu olan hastalarda, hava yollarında direnç artması nedeniyle ekspiratuar hava akımında zorlanma olur bu nedenle FEV1'deki azalma FVC'ye göre belirginleşerek FEV1/FVC oranı %70'den az olur. İnterstisyel akciğer hastalıkları gibi restriktif durumlarda ise problem hava yollarında değil parankimde olduğundan FEV1/FVC %70'den fazladır.

Akım -volüm eğrisi; derin inspiriyum sonrası yapılan zorlu ekspiriyumdan elde edilen eğridir. Eğrinin x aksında volüm, y aksında akım bulunmaktadır ayrıca eğrinin üst kısmı ekspirasyonu ve alt kısmı inspirasyonu göstermektedir. Eğrinin inspirasyon kısmı simetrik olup ekspirasyon kısmında başlangıçtaki akım hızla pik yapıp daha sonra azalmaktadır. Ekspirasyonun başındaki hava akımını belirleyen asıl etkenler; ekspirasyon kaslarının kasılması, intratorasik hava yollarının çapı ve solunum merkezidir. Ekspirasyon eğrisinin ikinci bölümünü oluşturan ise hava yollarındaki direnç ve akciğer elastik liflerinin geri dönüşüdür. Eğrinin bu kısmı daha çok küçük hava yolları ile ilişkilidir. Obstruktif akciğer hastalığı olanlarda ekspiriyumun inen bacağında konkavlaşma izlenir. Amfizemli hastalarda ise elastik liflerdeki kayıp nedeniyle başlangıçtaki pikten sonra akım hızlarında ani düşme meydana gelir. Restriktif hastalıklarda ise akım volüm eğrisinde iki taraftan basıklık daralma gözlenmektedir.



Şekil 14. Normal ve restriktif hastalıklarda görülen akım-volüm eğrileri

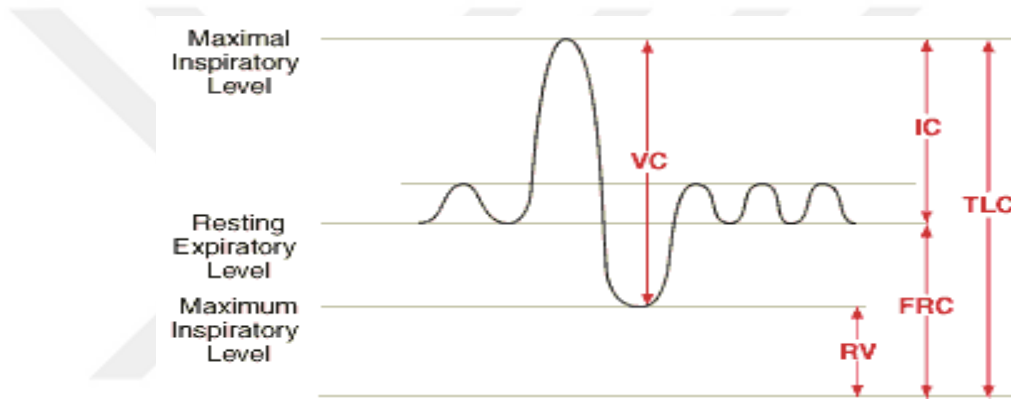
Rezidüel volüm (RV); derin ve zorlu ekspiriyum sonunda akciğerde kalan hava hacmidir ve normal miktarı yaklaşık 500 ml kadardır. Obstruktif akciğer

hastalıklarında akciğerde hava tuzaklanması gibi sebepler nedeniyle rezidüel volüm artar.

Vital kapasite (VC); derin inspiryumdaki volüm ile derin ekspiryumdaki akciğer volüm farkıdır.

Total akciğer kapasitesi (TLC); rezidüel volüm ve vital kapasitenin toplamıdır. Total akciğer kapasitesinde amfizem ,obstruktif nedenlerden dolayı artma, göğüs duvarı anomalileri ,kifoskolyoz gibi restriktif nedenlerden dolayı da azalma izlenir.

Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC); normal bir ekspiryum sonrası akciğerdeki hava hacmidir.



Şekil 15.Akciğer volümleri

Diffüzyon kapasite (DLCO) testinde; karbonmonoksit (CO), alveol gazından eritrosit içine hızlı girmesi ve hemoglobine yüksek afinitesi olması nedeniyle kullanılmaktadır.CO ile hemoglobinin arasındaki yüksek afiniteden dolayı ,plazma parsiyel basıncında herhangi bir değişim olmadan yüksek miktarda CO hemoglobinin ile bağlanır.Buradaki CO diffüzyonunu engelleyen tek etken alveolo-kapiller membrandır.DLCO değerinde hastanın hemoglobinin düzeylerine göre düzeltme yapılır buna düzeltilmiş DLCO (DLCOc) denilmektedir.Akciğer fibrozisi,amfizem ve pulmoner emboli gibi alveolo-kapiller membran yüzey alanında gelişen problem nedeniyle DLCOc değerlerinde azalma görülmektedir [68].

Amerikan Toraks Derneği (ATS) nin belirttiği %Pred TLC ve %Pred FVC değerlerine göre restriksiyonun derecelendirilmesi tablo 3 de belirtilmektedir [69].

Restriksiyon Derecelendirilmesi	%Pred TLC	%Pred FVC
Hafif	<%80	<%80
Orta	<%60	<%60
Şiddetli	<%50	<%50
İleri	<%35	-

Tablo 3. ATS ye göre restriksiyon derecelendirilmesi (%Pred TLC ve %Pred FVC)

Diffüzyon kapasitesinin (DLCO) değerlendirilmesi aşağıdaki tablodaki gibi yapılmaktadır [70].

DLCO \geq %80	Normal
DLCO \geq %60, < %80	Hafif
DLCO \geq %40, < %60	Orta
DLCO < %40	Şiddetli

Tablo 4. %Pred DLCO ya göre restriksiyon derecelendirilmesi

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Retrospektif tipteki çalışmamız Aralık 2018 ile Mart 2019 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı Toraks Radyolojisinde yapılmıştır.Çalışmamız ‘Marmara Üniversitesi Araştırma Etik Kurulu’ tarafından 7.12.2018 tarihinde değerlendirilmiş ve 09.2018.782 protokol numarasıyla onaylanmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- İPF ,Sistemik skleroz ve Romatoid artrit tanılı hastalar
- Solunum fonksiyon testleri olan hastalar
- Toraks BT lerin SFT ile arasında maksimum 1 ay süre bulunanlar
- Kontrastsız 1mm lik ince kesitli Toraks BT si olanlar

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Solunum fonksiyon testi olmayanlar
- Toraks BT lerin SFT ile arasında 1 ay dan fazla süre bulunanlar
- Kontrstlı Toraks BT si olanlar
- Kontrastsız ancak 5 mm lik kesitli Toraks BT si olanlar
- Plevral efüzyon,akciğer malignitesi,pnömotoraks gibi interstisyel patern dışında patolojisi olan hastalar

3.2. Çalışma Protokolü

Hastanemizde Göğüs Hastalıkları bölümünde İPF tanısıyla , Romatoloji bölümünde Sistemik skleroz ve Romatoid artrit tanılarıyla takipli hastaların listesi ilgili bölümlerden temin edildi.Solunum fonksiyon testleri için standart uygulama olan ATS kriterlerine [71] uygun olarak Jaeger marka spirometri cihazıyla solunum fonksiyon testi 3 kez yapıldıktan sonra en iyi test kaydedilmiştir.Akciğer DLCO ölçümü aynı marka cihaz ile her testten önce oda havasına karşı 3 ppm lik basınçta

gazlar kalibre edilmiş olup hasta testten önce herhangi bir egzersiz yapmamışken ve en az 5 dk oturduktan sonra ,burun kapalıyken yapılmıştır,Difuzyonla ilgili parametrelerin hesaplanmasında tek soluk (single breath) yöntemi kullanılmıştır.Hemoglobinle düzeltilmiş testler esas alınmıştır.Hastaların bu protokolda yapılan 2015-2018 yılları arasındaki solunum fonksiyon test sonuçları kaydedildi. Bu tarihler arasında hastanemizde SFT si olan 35 İPF ,80 Sistemik skleroz ve 45 RA olmak üzere toplam 160 hastanın SFT tarihlerine göre aralarında en fazla 1 ay süre olan toraks BT leri seçildi.Bu toraks BT ler içerisinde kontrastlı olanlar ,5 mm kesitli olanlar,plevral efüzyon ,akciğer malignitesi gibi ek patoloji gösterenler çalışmadan çıkarılarak 12 İPF,29 Sistemik skleroz ve 28 RA olmak üzere toplam 69 hasta ayrıca 9 tanesinde takip BT leride eklenerek toplam 78 toraks BT çalışmamızda değerlendirildi.

Çalışmamıza dahil olan tüm hastaların supin pozisyonda derin inspiryum sırasında , kontrastsız olarak ,üretici firma klavuzuna uygun şekilde kalibre edilen aynı BT cihazıyla (Somatom Emotion 16 ,2010 Siemens ,Almanya) çekimleri yapıldı.

Standart protokolümüz; Siemens Somatom Emotion 16 dedektörlü BT cihazı (otomatik kV, otomatik mAs çekim parametreleri; 0,6 sn/rotasyon ve 16x0.6 mm kolimasyon, 1,15 mm/her rotasyon için masa hızı; 1 mm kesit aralığı ve 1 mm rekonstrüksiyon intervali) kullanılarak incelemeler gerçekleştirilmiştir.Aksiyele görüntüler ,akciğer parankiminde pencere genişliği (ww:1200), pencere seviyesi (wl: -600), FOV u 33cm ve matriksi 512x512 , kesit kalınlığı 1 mm ve kesit aralığı 1mm olmak üzere , B60s kernelde orta keskinlikte (medium sharp) alınmıştır.

Belirlenen hastaların toraks BT görüntüleri PACS tan , üç aylık demo şeklinde radyoloji bölümümüze alınan toraks BT dansitometri yazılım programı (Syngo Pulmo3D VB20A,Siemens Healthcare Almanya) bulunan bilgisayara aktarıldı.

Hastalarımızın toraks görüntüleri semikantitatif ve dansitometri yazılım programıyla en az 3 yıl deneyimi olan aynı radyoloji araştırma görevlisi tarafından ,hastaların SFT si bilinmeyerek kör şekilde değerlendirildi.

Semikantitatif skorlama 3 patolojik durum ;buzlu cam dansitesi,fibrozis (retiküler patern,bronşektazi ve bronşiolektazi) ve balpeteği görünümü olmak üzere ayrı ayrı

anatomik lokalizasyona göre apeksten aortik arka kadar olan kesim zon 1,aortik arkta inferior pulmoner venlere kadar zon 2,inferior pulmoner venlerden diafragma kadar zon 3 olarak vede hastalığın yayılım yüzdelik derecesine göre yoksa 0, %1-25 ise 1,%26-50 ise 2,%51-75 ise 3 %75 den fazlaysa 4 puan şeklinde yapıldı [72].Herbir patolojik durum için üç ayrı zondan elde edilen puanlar toplanarak üçe bölündü ve ortalama puan elde edildi.Örneğin fibrozis için zon 1 den 0,zon 2 den 1 ve zon 3 den 2 alan bir hastada sonuca fibrozis toplam puanı 1 olarak verildi.

Syngo CT Pulmo 3D (VB 20A) dansitometri programının gönderilen görüntüleri işleyebilmesi için gerekenler;20 den fazla kesit olması,kesit kalınlığının 1 mm olması,kontrast maddenin kullanılmaması , en geniş FOV da olması,matriksin 512x512 olması,kesit aralığının 3 ten fazla olmaması ,rekonstrikte görüntülerin olmaması ,sadece aksiyel görüntülerin olmasıdır.

PACS tan toraks BT dansitometri yazılım programına gönderilen görüntüler dört ayrı segmentasyon seçeneğinden (loblar,üç eşit parça,sağ ve sol akciğer,iç -dış) sağ ve sol akciğer olarak ayrılması seçildi.Program tarafından otomatik olarak akciğerler sağ ve sola ayrıldı, akciğer parankim konturları çizildi ,trakea,ana bronşlar ve ana pulmoner damarlar ayrıştırıldı.Uyumsuz olan yerler kontrol edilerek manuel olarak tekrar düzeltildi.Değerlendirme kısmında -900 ve -500 eşik değerleri girilerek MLD,SD %HAA, FWHM içeren tablo elde edildi.Kümülatif voksel eğrisi,histogram analizi persentil tablosu (85th perc) ve eğrisi elde edildi.85th perc HU değerinin seçilmesinin nedeni; sistemik skleroz ile yapılan bir çalışmada %Pred DLCO ve %Pred FVC ile en iyi korrelasyonu ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan 85. Persantildeki HU değeri olduğundan bizde çalışmamızda bunu değerlendirmek istedik [73].Bazı çalışmalarda yüksek atenüasyon alanı için -200 eşik değer belirtildiğinden [74] aynı işlemler -900 ve -200 eşik değerleri girilerek tekrar edildi ve %HAA200 elde edilerek bu sayade eşik değer değiştirilmesinin değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı farkı olup olmadığına bakılması amaçlandı.

Semikantitatif BT skorları ve kantitatif BT dansitometri parametreleri aşağıda belirtilen şekilde değerlendirildi.

Birinci değerlendirme;

Solunum fonksiyon testi sonuçları,semikantitatif BT özellikleri ve skorları ayrıca kantitatif BT dansitometri parametrelerinin hepsinin ayrı ayrı ortalaması,standart sapması,ortancası,değer aralıklarına bakıldı.

İkinci değerlendirme;

İAH olan ve olmayan kontrol grubunun SFT sonuçları,semikantitatif BT skorları ve kantitatif BT dansitometri parametreleri değerleri bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olunmasına bakıldı.

Hasta tanı (İPF,Sistemik skleroz ,RA) grupları ile SFT sonuçları,semikantitatif BT skorları ve kantitatif BT dansitometri parametrelerinin aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olunmamasına bakıldı.

Üçüncü değerlendirme;

SFT de ATS tarafından belirlenen %Pred FVC ve %Pred TLC nin birlikte değerlendirildiği ayrıca %Pred DLCO göre restriksiyon derecelendirilmesinin sayı ve oranlarına bakıldı ayrıca tanı grupları arasında fark olup olmadığı değerlendirildi.

Dördüncü değerlendirme;

Semikantitatif BT skorlamada bakılan özellikler ile kantitatif BT dansitometri parametrelerinin SFT deki %Pred FVC,%Pred DLCO ve %Pred TLC ile korrelasyon oranlarına ve aralarında istatistiksel olarak ilişki olup olmadığına bakıldı.

Beşinci değerlendirme;

Akciğer parankiminin yüksek attünasyon yüzdeliğini saptamada belirlenen eşik değerin -500 ve -200 seçilmesi ve ortaya çıkan oranların %Pred DLCO ve fibrozis skoruna göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmamasına bakıldı.

Altıncı değerlendirme;

Pulmoner arter çapı 29 mm den geniş olanlar pulmoner hipertansiyon açısından anlamlı kabul edildi.PHT olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı.İki grup tanılarına,semikantitatif skorlar ve kantitatif dansitometri parametrelerine göre

değerlendirildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmamasına bakıldı.

3.3.İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde Stata 15.1 programı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri, normal quantile plot ve Kolmogrov-Smirnov testi ile incelendi.Tanımlayıcı analizlerde ortalama,standart sapma ,ortanca minimum maksimum değerler ve çeyrekler arası dağılım aralığı kullanıldı.Normal dağılım göstermeyen değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin farklılığını değerlendirmede ki kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin birbiri ile analizinde Spearman Korelasyon testi kullanıldı. Çok değişkenli analizde ordinal ve multinominal logistik regresyon testi kullanıldı.P değerinin 0,05 in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi. Kruskal Wallis testinde p değerine Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Sensitivite, spesifite ve AUC (area under curve) değerli non parametrik ROC analizi ile gerçekleştirildi

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 69 hastanın 20'si erkek (%28,99) ,49 'u kadın (%71,01) olmak üzere 12'si İPF (%17,39), 29'u Sistemik skleroz (%42,03), 28' i RA (%40,58) tanılarını almıştır .

Tanımlar	n	%
İPF	12	17,39
Sistemik Skleroz	29	42,03
RA	28	40,58
Cinsiyet		
Kadın	49	71,01
Erkek	20	28,99
Total	69	100

Veriler n ve % olarak verilmiştir.Kısaltmalar;İPF:İdiyopatik pulmoner fibrozis,RA :Romatoid artrit
n:hasta sayısını ,% yüzdeler oranı

Tablo 5.Hastalığın tanısı ve cinsiyet oranları

Hastaların yaş ortalaması 57,69 (SD 12,05) ve yaş aralığı 33 ile 84 arasındadır.

Solunum fonksiyon testlerinden FVC ortalaması 2,69L ve minimum -maksimum değerleri (1,27-5,36),%Pred FVC 94,15 (42-177) ,DLCO ortalaması 5,49ml/dk/mmHg (1,52-10,53), % Pred DLCO ortalaması 70,91 (18-160) ,TLC ortalaması 4,33L (2,06-7,89),%Pred TLC ortalaması 86,34 (41-165) dir.

Solunum Fonksiyon Testleri	Ortalama (Standart sapma)	Ortanca (Çeyrekler açıklığı)
FVC-L	2,69(0,84)	2,56 (0,99)
%Pred FVC	94,15 (26,3)	92 (31)
DLCO-ml/min/mmHg	5,49 (1,97)	5,39 (2,42)
%Pred DLCO	70,91 (24,1)	73 (31)
TLC-L	4,33 (1,25)	4,06 (1,62)
%Pred TLC	86,34 (24,4)	87 (29)

Tablo 6. Solunum fonksiyon testi sonuçları

Semikantitatif BT skorları buzlu cam dansitesi ortalaması 0,12 minumum -maksimum değerleri (0-1,3),fibrozis ortalaması 0,63 (0-2,6),balpeteği ortalaması 0,18 (0-2) dir.

Semikantitatif BT skorlaması	Ortalama (Standart sapma)	Ortanca (Çeyrekler açıklığı)
Buzlu cam dansitesi	0,12 (0,27)	0 (0)
Fibrozis	0,63(0,75)	0,3 (1,3)
Balpeteği	0,18 (0,41)	0 (0)

Tablo 7.Semikantitatif BT sonuçları

Kantitatif BT dansitometri sonuçları ; akciğer volümü ortalaması 3876 minumum -maksimum değerleri (1493-6941),MLD ortalaması -779 (-876 ile -573),%HAA500 ortalaması 8,15 (3-31,4),%HAA200 ortalaması 2,84 (1,3-8,1),85th perc -668 (-818 ile -342),FWHM ortalaması 188 (113-490) dir.

Kantitatif BT dansitometrik ölçümler	Ortalama (Standart sapma)	Ortanca (Çeyrekler açıklığı)
Akciğer Volümü	3876 (1174)	3767 (1504)
MLD	-779 (70)	-787 (81)
%HAA (500)	8,15 (5,9)	6,1 (5,4)
%HAA (200)	2,84 (1,46)	2,5 (1,3)
85th perc	-668(113)	-681 (137)
FWHM	188 (65)	172 (59)
Kısaltmalar;Ortalama akciğer dansitesi (MLD),-500 eşik değerdeki yüksek attenüasyon alan yüzdesi(%HAA (500),),-200 eşik değerdeki yüksek attenüasyon alan yüzdesi(%HAA (200)),85.persentildeki HU değeri (85th perc),maksimum yarı tam genişlik (FWHM).		

Tablo 8.Kantitatif BT dansitometri sonuçları

Kontrol grubu olarak alınan tamamen normal akciğer parankimine sahip (semikantitatif skorları total sıfır) olan 23 hastanın (7 si Scl ,16 sı RA) ve interstisyel akciğer hastalığı olan 46 hastanın SFT sonuçları tablo 9 da belirtilmiştir.Kontrol grubundakilerin minumum ve maksimum SFT sonuçları ; %Pred FVC (42-177), %Pred DLCO (43-160),%Pred TLC (62-165) olup İAH pozitif olanlardaki minumum va maksimum SFT sonuçları şu şekildedir; %Pred FVC (43-144), %Pred DLCO (18-104),%Pred TLC (41-121).İAH olanlar ile kontrol grubunun SFT leri karşılaştırıldığında tüm değerler İAH olanlarda daha düşük olup ve tüm değerlerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (hepsi için $p<0,05$).

Solunum Fonksiyon Testleri	İAH (+)		Kontrol İAH(-)	
	Ortalama (Standart sapma)	Ortanca (Çeyrekler açıklığı)	Ortalama (Standart sapma)	Ortanca (Çeyrekler açıklığı)
FVC-L	2,52 (0,76)	2,45 (1,16)	3,01 (0,91)	2,9 (1,2)
%Pred FVC	88 (21,7)	87,5 (29)	106 (30)	99 (35)
DLCO-ml/min/mmHg	4,81(1,64)	4,67 (1,96)	6,8 (1,92)	6,45 (2,93)
%Pred DLCO	62,5 (20)	60 (32)	87 (23)	82 (28)
TLC-L	4 (1,11)	4 (1,71)	4,9 (1,29)	5,03 (1,63)
%Pred TLC	78,2 (19)	77,5 (33)	102 (26)	98 (28)

Tablo 9. İAH olan ve kontrol grubun solunum fonksiyon testi sonuçları

Kontrol grubu ile İAH olanların dansitometri parametreleri tablo 10 da belirtilmektedir. Kontrol grubundakilerin minumum ve maksimum dansitometri parametreleri; akciğer hacmi (2829-5929),MLD (-876 ile-739),%HAA500 (3-7,8),%HAA200 (1,4-2,7),85th perc (-818 ile -629), FWHM (113-318) olup İAH pozitif olanlardaki minumum va maksimum dansitometri parametreleri şu şekildedir akciğer hacmi (1493-6941),MLD -862 ile-573),%HAA500 (3,1-31,4),%HAA200 (1,3-8,1),85th perc (-809 ile -342), FWHM (118-490). İAH olanlar ile kontrol grubunun dansitometreleri karşılaştırıldığında tüm değerler (akciğer volümü hariç) İAH olanlarda daha yüksek olup ve tüm değerlerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (hepsi için $p<0,01$).Akciğer hacminin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.($p:0,07$).Ayrıca iki grup arasında semikantitatif skorlamada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (hepsi için $p<0,05$).

Kantitatif BT dansitometrik ölçümler	İAH (+)		Kontrol İAH(-)	
	Ortalama (Standart sapma)	Ortanca (Çeyrekler açıklığı)	Ortalama (Standart sapma)	Ortanca (Çeyrekler açıklığı)
Akciğer Volümü	3699 (1256)	3740 (1748)	4229 (914)	4237 (1654)
MLD	-756 (71)	-762 (80)	-825 (38)	-827 (72)
%HAA (500)	9,97 (6,54)	7,75 (7,5)	4,5 (1,33)	4,3 (2)
%HAA (200)	3,31 (1,58)	2,85 (2,3)	1,9 (0,38)	1,9 (0,6)
85th perc	-627 (113)	-649 (159)	-750 (58,6)	-762 (103)
FWHM	200 (69)	181 (72)	164 (51)	152 (45)

Tablo 10. İAH olan ve kontrol grubun dansitometri parametrelerinin değerleri

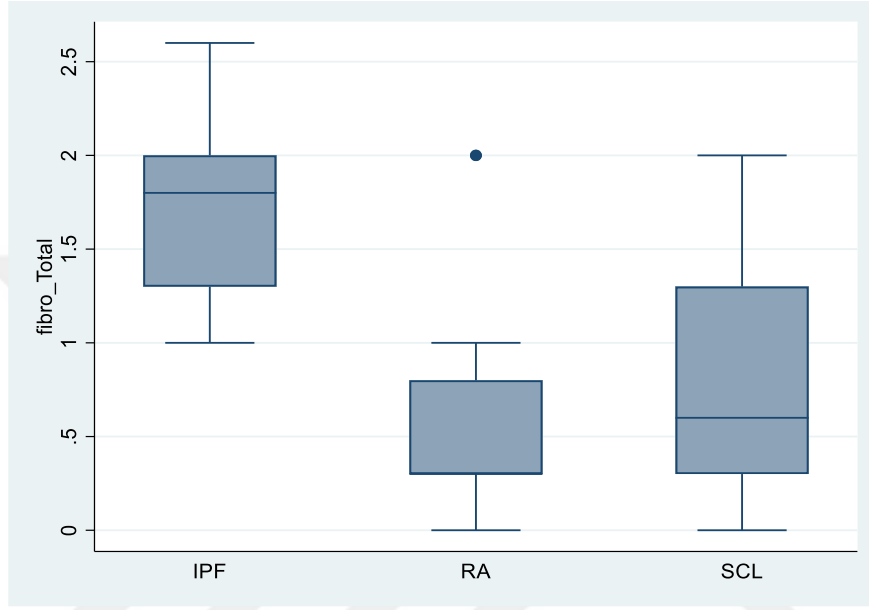
İAH si olanlarda tanıları ile SFT değerleri arasındaki farklılıklar değerlendirildiğinde tüm değerlerin tanılarına göre istatistiksel olarak anlamlı farkı yoktu .Bunlar FVC (χ^2 [df, 2] = 0,26; p : 0,87),%Pred FVC (χ^2 [df, 2] = 2,43; p 0,29) ,DLCO (χ^2 [df, 2] = 1,03; p :0,59),%Pred DLCO (χ^2 [df, 2] = 4,27 p:0,11),TLC (χ^2 [df, 2] = 0,078; p : 0,96),%Pred TLC (χ^2 [df, 2] = 0,43; p : 0,8)dir.

SFT	İPF Ortanca(min-mak)	Sistemik Skleroz Ortanca(min-mak)	RA Ortanca(min-mak)
FVC	2,44 (1,43-3,99)	2,49 (1,32-4,55)	2,44 (1,51-3,37)
%Pred FVC	77 (43-134)	93 (44-120)	92 (66-144)
DLCO	4,12 (2,51-8,94)	4,85 (1,52-8,15)	5,22 (2,71-7,32)
%Pred DLCO	57,5 (37-88)	55 (18-98)	76 (27-104)
TLC	4,21 (2,28-6,15)	3,99(2,06-5,87)	3,73 (2,45-6,03)
%Pred TLC	74 (41-102)	79 (44-107)	74 ,5(51-121)

Kısaltmalar:SFT:solunum fonksiyon testi,min:minimum değer,mak:maksimum değeri
İPF:İdiyopatik pulmoner fibrozis,RA :Romatoid artrit

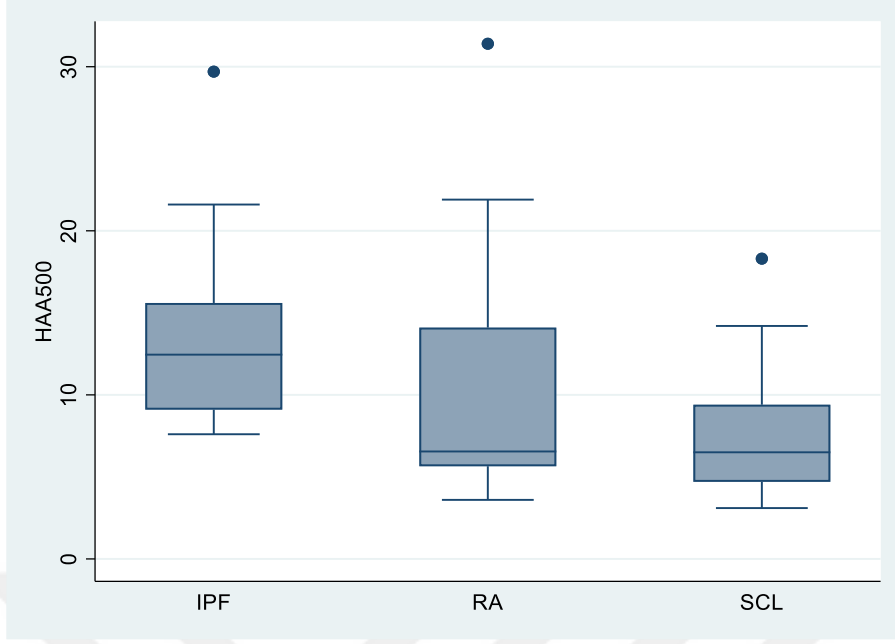
Tablo 11.Tanılarına göre SFT değerleri

Hasta tanıları ile semikantitatif skorlar arasındaki farklılıklar değerlendirildiğinde fibrozisin İPF de daha yüksek skorları olduğu ayrıca tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Buzlu cam dansitesi (χ^2 [df, 2] = 2,34; p :0,30), fibrozis (χ^2 [df, 2] = 16,92; p :<0,001), balpeteği (χ^2 [df, 2] = 5,41; p :0,06) dir.

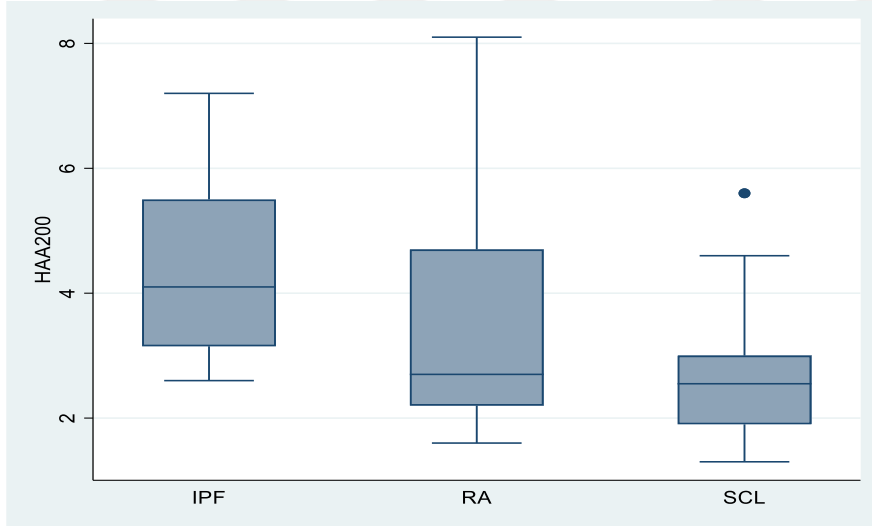


Şekil 16.Tanımlara göre semikantitatif fibrozis skorları

Hasta tanıları ile kantitatif toraks BT dansitometri parametreleri arasındaki farklılıklar değerlendirildiğinde sadece HAA500 ve HAA200 parametrelerinin İPF ve Skleroderma tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p:0,01). Bu değerler sklerodermadan İPF ye doğru artış göstermektedir. Bunlar akciğer volümü (χ^2 [df, 2] = 0,12; p : 0,93),MLD (χ^2 [df, 2] = 3,05; p : 0,21), HAA500 (χ^2 [df, 2] = 9,75; p :0,007), HAA200 (χ^2 [df, 2] = 11,28; p :0,003), 85th perc (χ^2 [df, 2] = 7,21; p :0,02),FWHM (χ^2 [df, 2] = 5,66; p :0,05) dir.



Şekil 17.Tanılara göre kantitatif dansitometri HAA500 değerleri



Şekil 18.Tanılara göre kantitatif dansitometri HAA200 değerleri

Dansitometri Değerleri	İPF Ortanca(min-mak)	Sistemik Skleroz Ortanca(min- mak)	RA Ortanca(min- mak)
Akciğer volümü	3740 (1570-5503)	3772 (1679-6941)	3477 (1493-5496)
MLD	-747 (-803 ile-573)	-773(-862 ile -611)	-772 (-856 ile -585)
HAA500	12,4 (7,6-29,7)	6,5 (3,1-18,3)	6,55 (3,6-31,4)
HAA200	4,1 (2,6-7,2)	2,55 (1,3-5,6)	2,7 (1,6-8,1)
85th perc	-573 (-681 ile -378)	-669(-809 ile -477)	-673 (-786 ile -342)
FWHM	204 (171-349)	171 (118-262)	178 (136-490)

Kısaltmalar;Ortalama akciğer dansitesi (MLD),-500 eşik değerdeki yüksek attenüasyon alan yüzdesi(%HAA (500),),-200 eşik değerdeki yüksek attenüasyon alan yüzdesi(%HAA (200),85.persentildeki HU değeri (85th perc),maksimum yarısı tam genişlik (FWHM). min:mini mu m değer,mak:maksimum değeri

Tablo 12.Tanlara göre dansitometri değerleri

Tanlara göre semikantitatif skorlar (fibrozis) ve dansitometrik parametrelerin(HAA) farklı çıkmasının nedeni İPFde fibrozisin yaygınlığının ve şiddetinin fazla olması olarak değerlendirildi.

Restriksiyon Derecelendirilmesi	%Pred TLC	%Pred FVC
Hafif	<%80	<%80
Orta	<%60	<%60
Şiddetli	<%50	<%50
İleri	<%35	-

Tablo 13.Restriksiyon derecelendirilmesi

Restriksiyon derecelendirilmesi tablo 11 ye göre yapıldığında restriksiyon saptanmayan %36,96 hafif restriksiyon %39,13 orta restriksiyon %17,39 ve şiddetli %6,52 oranında saptandı.

Restriksiyon derecesi	Sayı	Oran
Normal	17	36,96
Hafif	18	39,13
Orta	8	17,39
Şiddetli	3	6,52
Toplam	46	100

Tablo 14.%PredTLC ve %PredFVC ye göre restriksiyon derecesi sayısı ve yüzdelik oranları

Tanılara göre restriksiyon derecelerine (Tablo 13 kullanıldığında) bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0,08).

Tanımlar	Normal	Hafif	Orta	Şiddetli	Total
İPF	2	8	0	2	12
	16,67	66,67	0	16,67	100
Scl	10	6	5	1	22
	45,45	27,27	22,73	4,55	100
RA	5	4	3	0	12
	41,67	33,33	25	0	100
Total	17	18	8	3	46
	36,96	39,13	17,39	6,52	100

Verilerin üst sıradakileri sayı,alt sıradakileri yüzdelik oranları

Tablo 15.Tanılara göre restriksiyon dereceleri dağılımı(Tablo 13 kullanıldığında)

D LCO \geq %80	Normal
D LCO \geq %60, < %80	Hafif
D LCO \geq %40, < %60	Orta
D LCO < %40	Şiddetli

Tablo 16.%Pred DLCO ya göre restriksiyon derecelenmesi

Restriksiyon derecesi	Sayı	Oran
Normal	12	26,09
Hafif	13	28,26
Orta	16	34,78
Şiddetli	5	10,87
Toplam	46	100

Tablo 17.%Pred DLCO ya göre restriksiyon derecesi sayısı ve yüzdeler oranları

Tanılara göre restriksiyon derecelerine (Tablo 16 kullanıldığında) bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0,44).

Tanımlar	Normal	Hafif	Orta	Şiddetli	Total
İPF	3 25	3 25	5 41,67	1 8,33	12 100
Scl	3 13,64	7 31,82	9 40,91	3 13,64	22 100
RA	6 50	3 25	2 16,67	1 8,33	12 100
Total	12 26,09	13 28,26	16 34,78	5 10,87	46 100
Verilerin üst sıradakileri sayı,alt sıradakileri yüzdeler oranları					

Tablo 18.Tanılara göre restriksiyon dereceleri dağılımı (Tablo 16 kullanıldığında)

Semikantitatif BT bulguları SFT değerleri karşılaştırıldığında fibrozis ve balpeteğinin tüm SFT parametreleriyle (%Pred FVC, %Pred DLCO,%Pred TLC) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (hepsi için p<0,001) (Tablo 19).

Buzlu cam dansitesi ise tüm SFT parametreleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır.(hepsi için $p>0,05$) (Tablo 19).

Fibrozis ve balpeteğinin en yüksek ilişkisi %Pred DLCO ile olduğu görüldü (Sırasıyla r oranları -0,54 ve -0,41) (Tablo 19).

BT Ölçümleri	%Pred FVC		%Pred DLCO		%Pred TLC	
	r	p	r	p	r	p
Buzlucam dansitesi	0,03	0,73	-0,26	0,02	-0,18	0,12
Fibrozis	-0,43	<0,01	-0,54	<0,01	-0,52	<0,01
Balpeteği	-0,35	<0,01	-0,41	<0,01	-0,33	<0,01

Tablo 19.Semikantitatif BT özelliklerine göre SFT ilişkisi

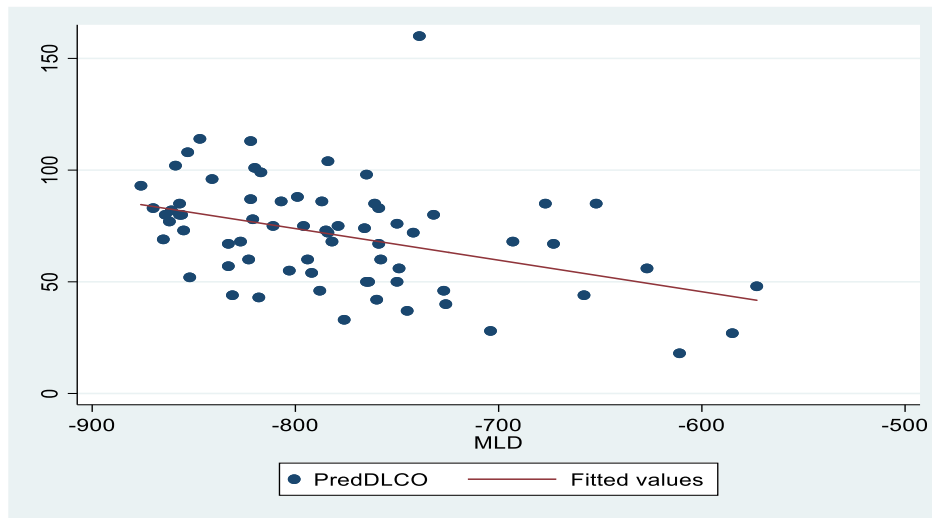
Kantitatif BT dansitometri parametreleri SFT değerleri ile karşılaştırıldığında akciğer volümü dışında tüm dansimetrik parametrelerinin (MLD,HAA500,HAA200,85th perc,FWHM) tüm SFT değerleriyle (%Pred FVC %Pred DLCO,%Pred TLC) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (hepsi için $p<0,001$) (Tablo 18).Akciğer hacminin ise %Pred DLCO ve %Pred TLC değerleriyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Kantitatif dansitometri parametrelerinin SFT ile en iyi korrelasyon gösterdiği değerler şu şekildedir; MLD ,HAA500,HAA200,85th perc parametreleri %Pred DLCO ve %Pred TLC ile en iyi korrelasyon göstermektedir.(r oranları -0,40 ile -0,50 arasında değişmektedir.)

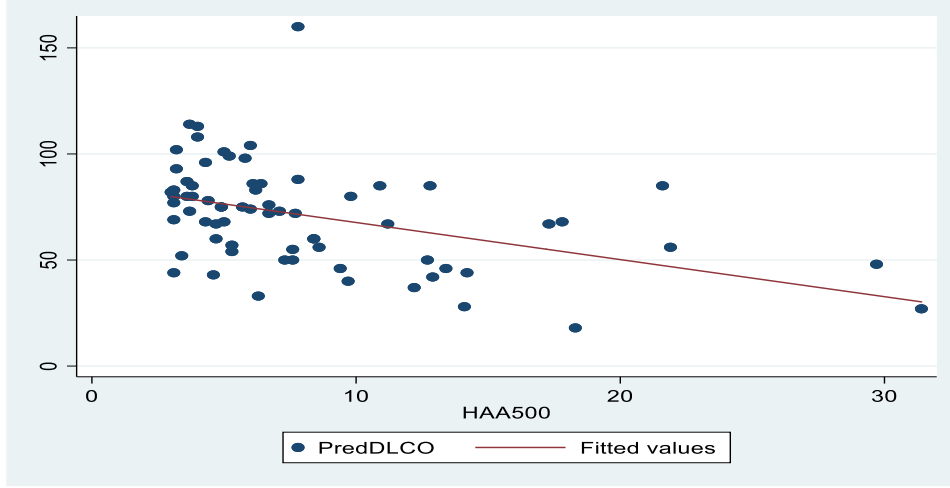
HAA500,85th perc ve fibrozis skorunun % Pred DLCO ile korrelasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığına bakılmak istendi ancak örnek sayısının ve dağılımının lineer regresyon modeli için uygun olmadığından değerlendirilemedi.

BT Ölçümleri	% Pred FVC		%Pred DLCO		% Pred TLC	
	r	p	r	p	r	p
Kantitatif Dansitometri						
Akciğer hacmi	0,11	0,33	0,29	0,01	0,30	0,01
MLD	-0,26	0,03	-0,42	<0,001	-0,40	<0,001
% HAA500	-0,35	<0,001	-0,46	<0,001	-0,50	<0,001
% HAA200	-0,36	<0,001	-0,40	<0,001	-0,48	<0,001
85th perc	-0,33	<0,001	-0,50	<0,001	-0,46	<0,001
FWHM	-0,35	<0,001	-0,35	<0,001	-0,40	<0,001

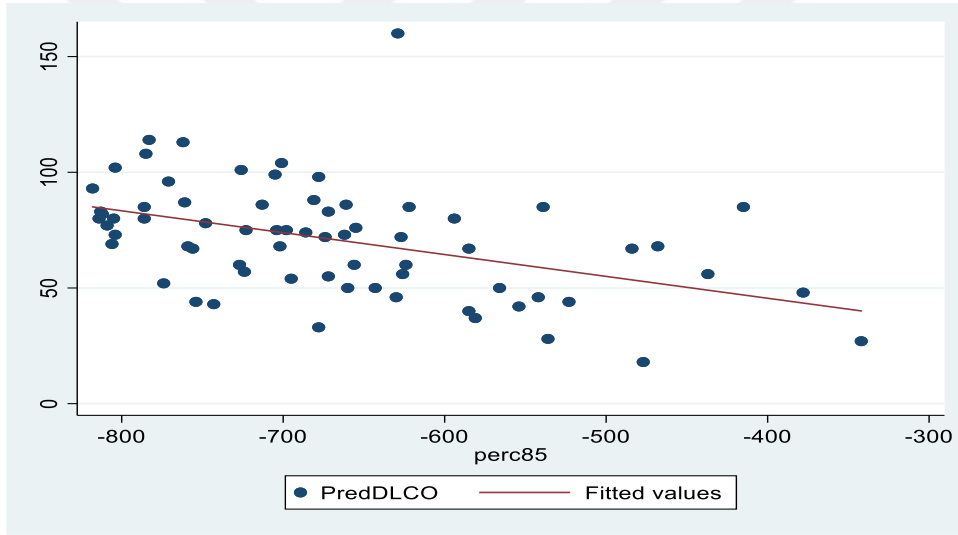
Tablo 20.Kantitatif dansitometri BT özelliklerine göre SFT ilişkisi



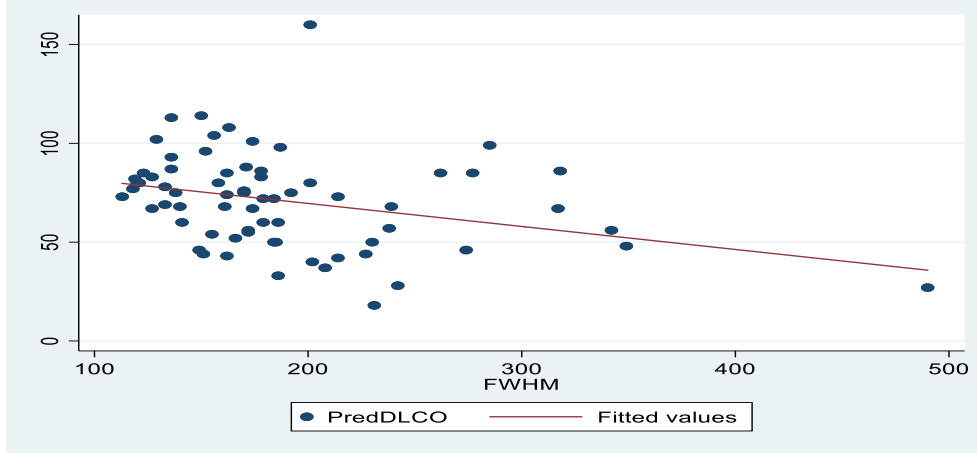
Şekil 19.%Pred DLCO ile MLD korrelasyon eğrisi



Şekil 20. %Pred DLCO ile %HAA500 korrelasyon eğrisi



Şekil 21. %Pred DLCO ile 85th perc korrelasyon eğrisi



Şekil 22. %Pred DLCO ile FWHM korrelasyon eğrisi

Kantitatif dansitometri parametrelerinin, BT özellikleriyle ilişkisine bakıldığında akciğer hacmi dışında tüm parametrelerin BT özellikleri olan buzlu cam dansitesi, fibrozis ve balpeteği ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (hepsi için $p < 0.05$) (Tablo 21).

Kantitatif BT parametrelerinden akciğer hacmi dışındaki hepsinin en iyi korrelasyon gösterdiği BT özelliği fibrozis olup korrelasyon oranları MLD ($r:0,52$), HAA500 ($r:0,66$) HAA200 ($r:0,65$), 85th perc ($r:0,62$), FWHM ($r:0,40$) dir.(Tablo 21).

Kantitatif Dansitometri	Buzlu Cam Dansitesi		Fibrozis		Balpeteği	
	r	p	r	p	r	p
Akciğer Hacmi	-0,36	0,2	-0,16	0,18	-0,08	0,47
MLD	0,49	<0,001	0,52	<0,001	0,32	<0,001
HAA500	0,42	<0,001	0,66	<0,001	0,40	<0,001
HAA200	0,37	<0,001	0,65	<0,001	0,41	<0,001
85th perc	0,46	0,002	0,62	<0,001	0,42	<0,001
FWHM	0,36	0,002	0,40	<0,001	0,25	0,04

Tablo 21. Kantitatif dansitometri parametrelerinin BT özellikleriyle karşılaştırılması

HAA500 ve HAA200 karşılaştırıldığında hangisinin %Pred DLCO ve fibrozis ile daha güçlü korrelasyon gösterdiğine bakıldığında ikisinde %Pred DLCO ve fibrozis ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu görülmekle beraber minimal farkla HAA500 HAA200 e göre daha iyi korrelasyon göstermektedir (Tablo 22).

HAA eşik değerler	%Pred DLCO		Fibrozis	
	r	p	r	p
%HAA500	-0,46	<0,001	0,66	<0,001
%HAA200	-0,40	<0,001	0,64	<0,001

Tablo 22.Yüksek attenüasyon yüzdesinde eşik değer değişikliğinin %Pred DLCO ve fibrozis ile karşılaştırılması

Pulmoner arter çapının 29 mm den geniş olması pulmoner hipertansiyon (PHT) açısından anlamlı kabul edildi.Hasta tanılarına göre PHT sayı ve oranları değerlendirilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tanımlar	PHT pozitifler	PHT negatifler	Total
İPF	5 (41,67)	7 (58,33)	12 (100)
Sistemik skleroz	6 (27,27)	16 (72,73)	22(100)
RA	3 (25)	9 (75)	12 (100)
Toplam	14 (30,43)	32 (69,57)	46 (100)

Tablo 23.Tanı gruplarında PHT sayı ve oranları ,parantez içindekiler yüzdeler değerleri

PHT pozitif ve negatif grupların SFT değerleri karşılaştırıldığında FVC ve %Pred TLC dışındaki hepsinin ,PHT pozitif olanlarda değerlerinde azalma olup istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 24).

SFT	PHT pozitif Ortanca(min-mak)	PHT negatif Ortanca(min-mak)	p değerleri
FVC	2,13 (1,32-3,99)	2,56 (1,43-4,55)	0,09
%Pred FVC	75 (44-103)	94 (43-144)	0,01
DLCO	3,25 (1,52-8,94)	5,1 (2,51-8,15)	0,01
%Pred DLCO	49 (18-88)	69 (37-104)	0,01
TLC	3,53 (2,06-6,15)	4,03 (2,28-6,03)	0,48
% Pred TLC	72 (44-102)	79,5 (41-121)	0,15

Tablo 24.PHT pozitif ve negatif olanlarda SFT değerlerinin dağılımı

PHT pozitif ve negatif grupların kantitatif BT dansitometri parametreleri karşılaştırıldığında PHT pozitif olanlarda parankim attenüasyonunda yani MLD,85th perc HU değerlerinde ve %HAA500 ve %HAA200 oranlarında artış olduğu görüldü. Ayrıca iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 25).

Kantitatif Dansitometri	PHT pozitif Ortanca(min-mak)	PHT negatif Ortanca(min-mak)	p değerleri
Akciğer hacmi	2978 (1493-6941)	3772 (1777-6934)	0,18
MLD	-698(-799,-573)	-784 (-862,-677)	<0,001
%HAA500	15,75 (6,3-31,4)	6,5 (3,1-13,4)	<0,001
%HAA200	4,65 (2,5-8,1)	2,6(1,3-5)	<0,001
85th perc	-503 (-681,-342)	-673 (-809,-539)	<0,001
FWHM	235 (171-490)	172 (118-274)	<0,001

Tablo 25.PHT pozitif ve negatif olanlarda kantitatif BT dansitometri parametreleri dağılımı

PHT pozitif ve negatif grupların semikantitatif skorları karşılaştırıldığında PHT pozitif olanlarda fibrozis skorları daha yüksek olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 26)

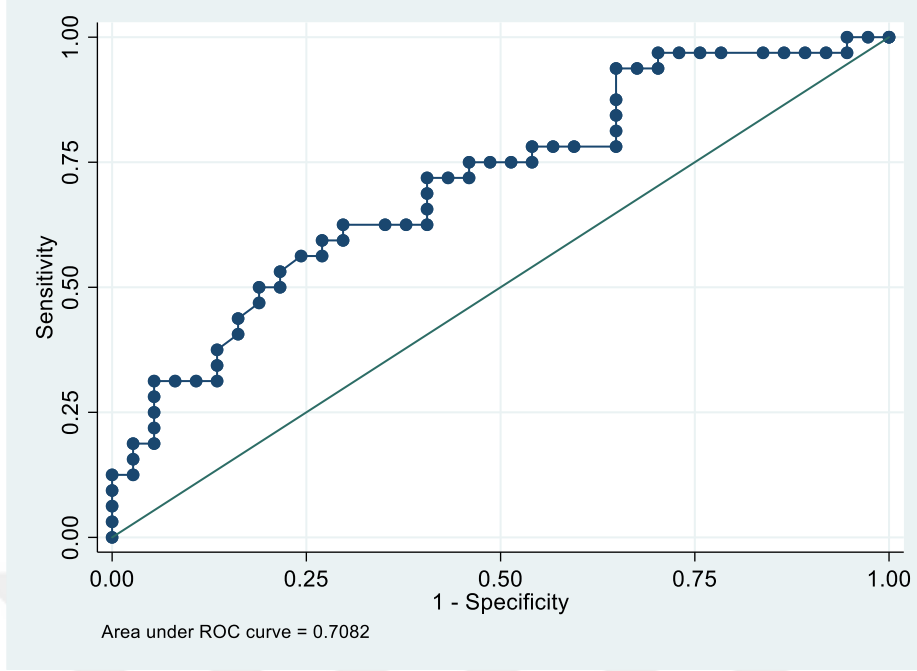
Semikantitatif BT skorları	PHT pozitif Ortanca(min-mak)	PHT negatif Ortanca(min-mak)	p değerleri
Buzlu cam dansitesi	0,15 (0-1,3)	0 (0-0,6)	0,09
Fibrozis	1,45 (0,3-2,6)	0,6 (0-2,3)	0,003
Balpeteği	0 (0-1,6)	0 (0-2)	0,88

Tablo 26.PHT pozitif ve negatif olanlarda semikantitatif BT skorları dağılımı

Takip BT si olan 9 hastanın %Pred DLCO daki değişikliğe göre semikantitatif skorlamanın ve dansitometrik parametrelerin hangisinin daha iyi olduğuna bakılmak istenildi ancak lojistik regresyon analizine göre örneklem sayımız yetersiz olduğundan dolayı yapılamadı.

Tüm dansitometri parametrelerini bir grup ,semikantitatif BT skorlarını ayrı bir grup yapıldığında iki grubun %Pred DLCO ile hangisinin daha güçlü korrelasyon gösterdiğine ve bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına bakılmak istenildi ancak grupların normal dağılım göstermemesi nedeniyle değerlendirilemedi.

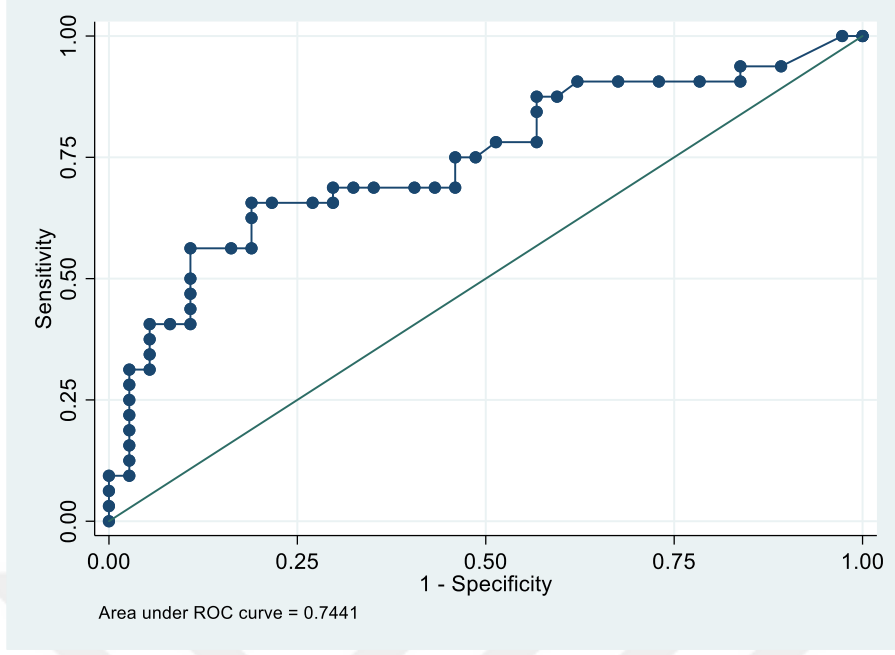
Literatürde birçok yazar tarafından %Pred DLCO su 70 altındaki değerlerin pulmoner fibrozisin şiddetini göstermede prediktif önem gösterdiği belirtildiğinden [75] bizde %Pred DLCO eşik değeri 70 olarak kantitatif BT dansitometri parametrelerinden MLD %HAA500 ve 85th perc in duyarlılık ve özgüllük oranlarına göre belli bir eşik değer elde etmek istedik .Bu değerler içerisinde duyarlılık ve özgüllüğün birbirine yakın en yüksek oranlardaki değeri alındı ve buna göre MLD -760 (duyarlılık %50 , özgüllük %81) , %HAA500 ün değeri 7,3 (duyarlılık %65 , özgüllük %81) ve 85th perc değeri -660 (duyarlılık %62 , özgüllük %81) olarak belirlendi.



Şekil 23.MLD için çizilen ROC eğrisi

Alan	Std.Hata	%95 Güven Aralığı	
		Alt sınır	Üst sınır
0,708	0,062	0,585	0,831

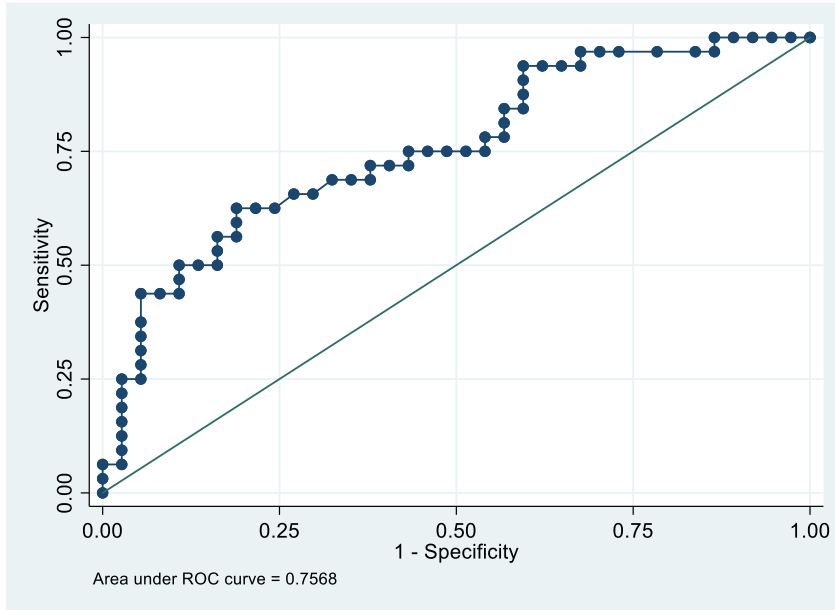
Tablo 27.MLD için çizilen ROC eğrisi değerleri



Şekil 24.%HAA500 için çizilen ROC eğrisi

Alan	Std.Hata	%95 Güven Aralığı	
		Alt sınır	Üst sınır
0,744	0,061	0,623	0,864

Tablo 28.%HAA500 için çizilen ROC eğrisi değerleri



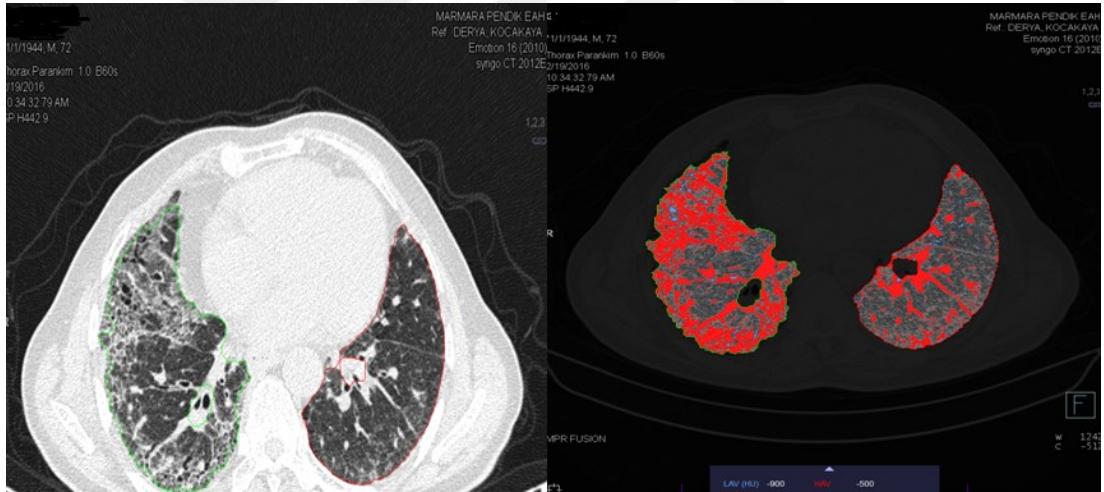
Şekil 25.85th perc için çizilen ROC eğrisi

Alan	Std.Hata	%95 Güven Aralığı	
		Alt sınır	Üst sınır
0,756	0,058	0,642	0,871

Tablo 29.85th perc için çizilen ROC eğrisi değerleri

Olgu örnekleri:

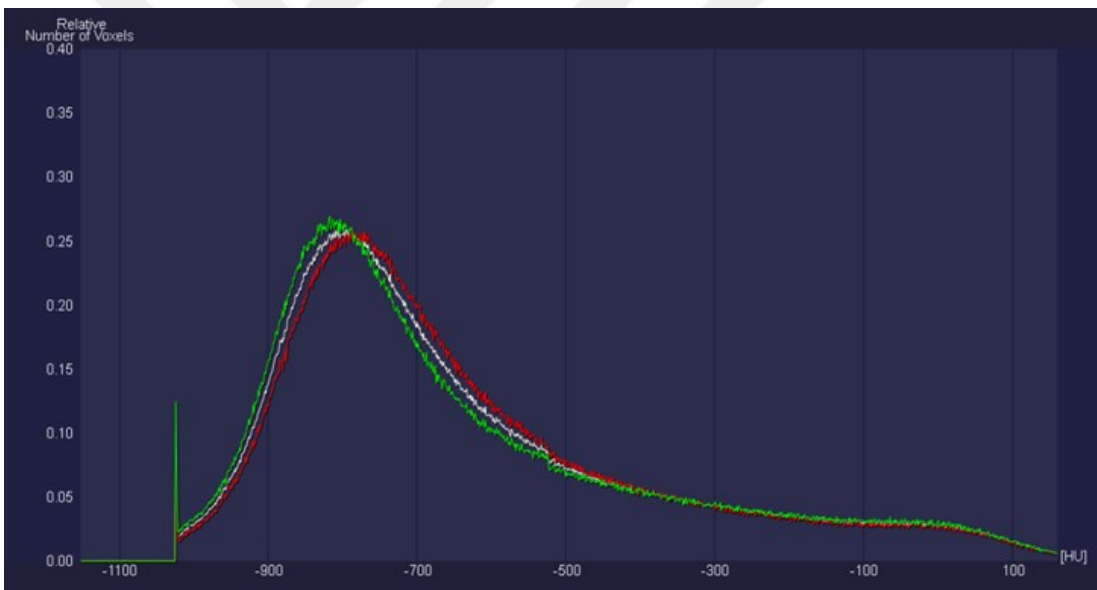
Olgu 1 :İPF tanısıyla takip edilen 72 yaşında erkek hastanın solunum fonksiyon testleri %Pred FVC :71,%Pre DLCO:53 ,%Pred TLC :74 dir. Semikantitatif skorları buzlu cam dansitesi :0,fibrozis 2,3 ve balpeteği 1,6 ve pulmoner arter çapı:28mm dir.Kantitatif BT parametreleri akciğer hacmi:3048,MLD:-632,%HAA500:24,3 ve %HAA200:9,3 ve 85th perc:-363,FWHM:274dir.

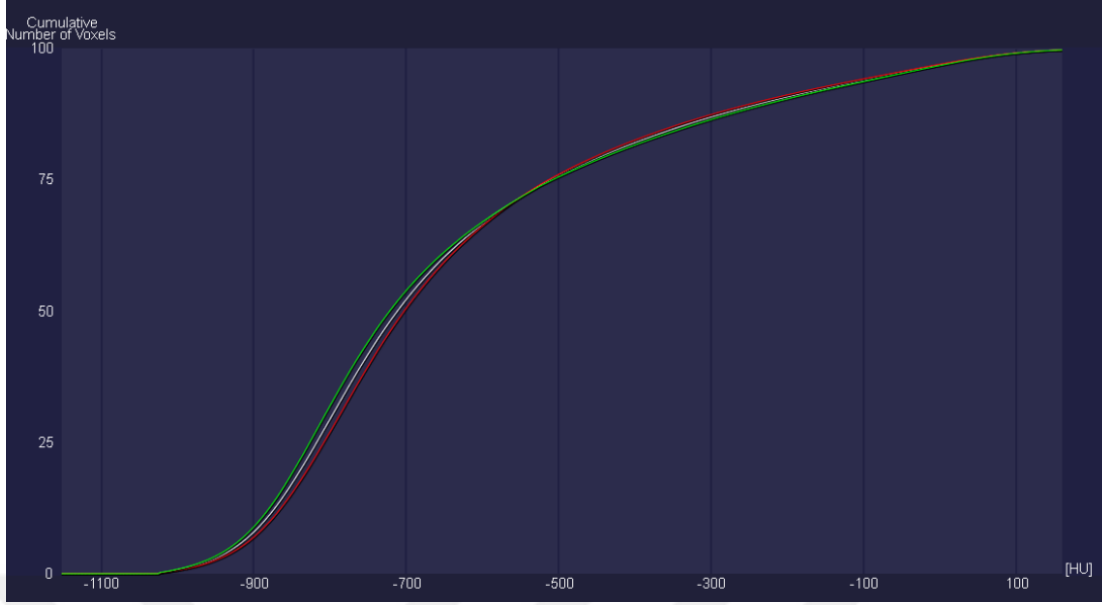


Evaluation Index LAV -900 HU, HAV -500 HU

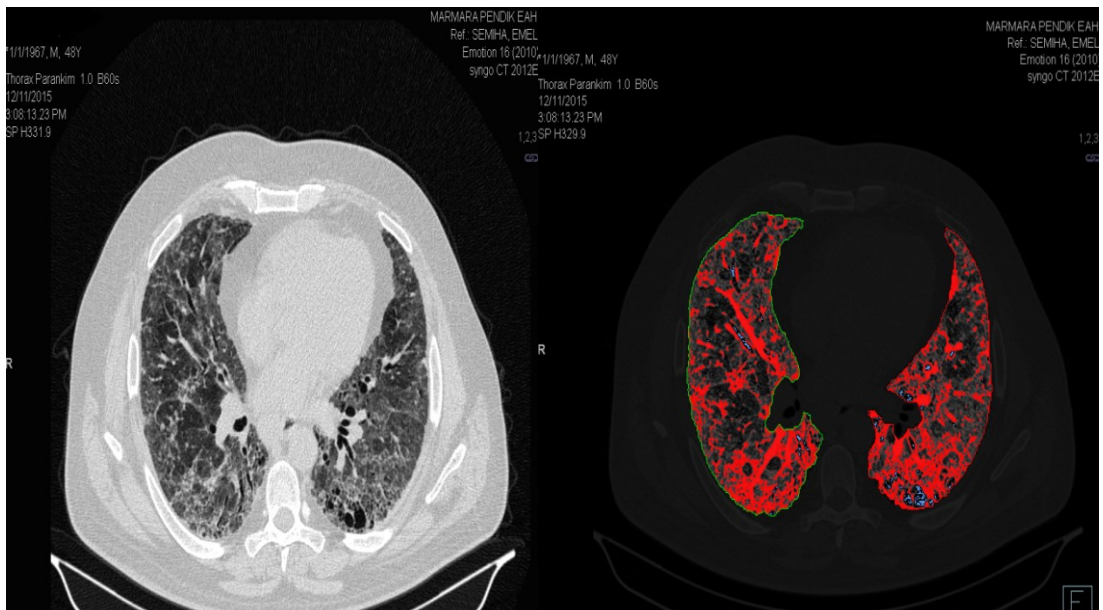
Intensity Statistics

	Total	L	R
Vol. [ml]	3048	1553	1495
Rel.Vol. [%]	100.0	51.0	49.0
MLD [HU]	-632	-628	-635
SD [HU]	258	252	264
FWHM [HU]	274	280	246
LAV [%]	7.8	6.8	8.8
HAV [%]	24.3	24.0	24.5





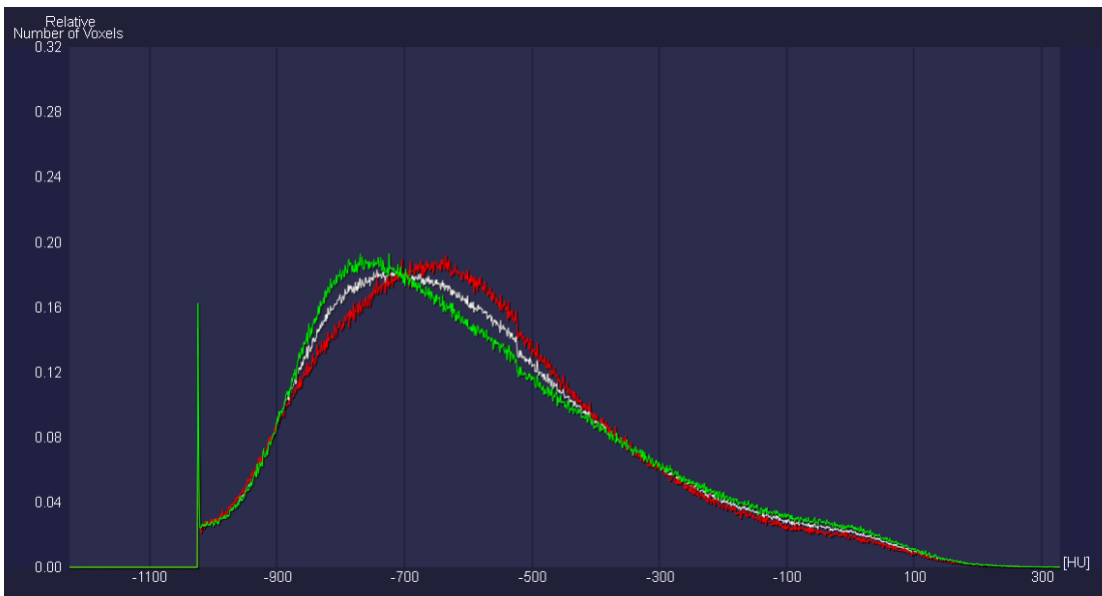
Olgu 2: RA tanısıyla takip edilen 52 yaşında erkek hastanın solunum fonksiyon testleri %Pred FVC :62,%Pre DLCO:27 ,%Pred TLC :51 dir. Semikantitatif skorları buzlu cam dansitesi :1,3 fibrozis :2 ve balpeteği :0,6 ve pulmoner arter çapı:30mm dir.Kantitatif BT parametreleri akciğer hacmi:3305,MLD:-585,%HAA500:31,4 ve %HAA200:8,1 ve 85th perc:-342,FWHM:490 dir.

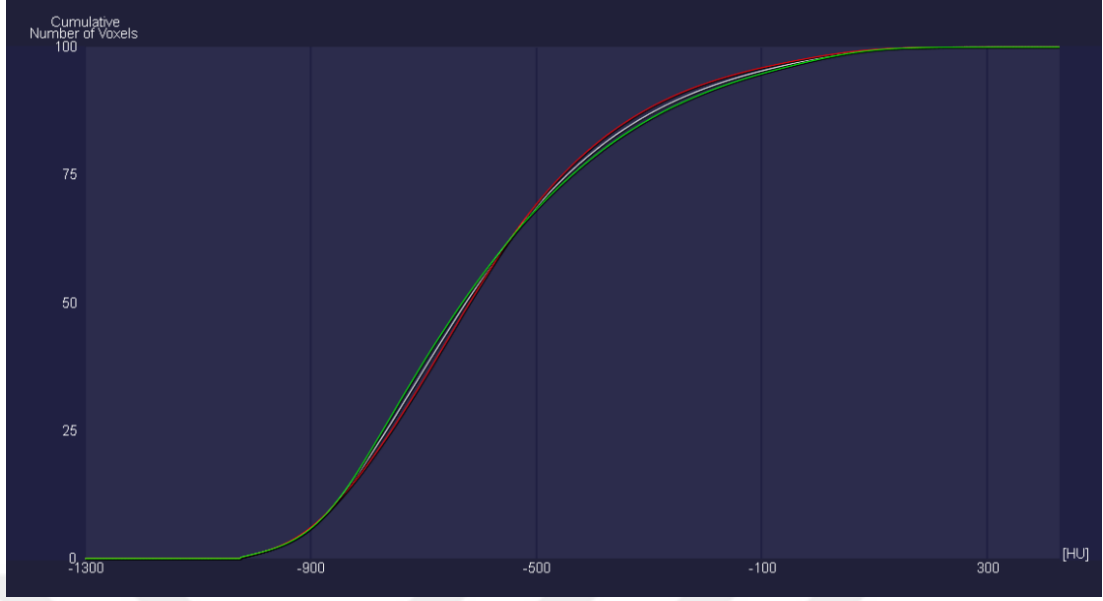


Evaluation Index LAV -900 HU, HAV -500 HU

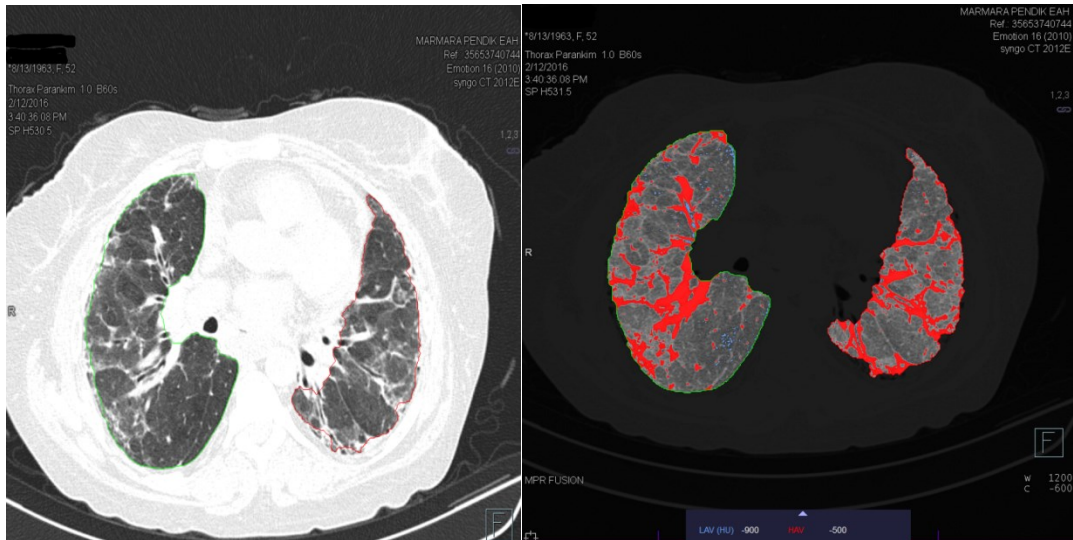
Intensity Statistics

	Total	L	R
Vol. [ml]	3305	1553	1752
Rel.Vol. [%]	100.0	47.0	53.0
MLD [HU]	-585	-587	-584
SD [HU]	240	232	247
FWHM [HU]	490	481	451
LAV [%]	5.9	6.0	5.8
HAV [%]	31.4	30.9	31.9





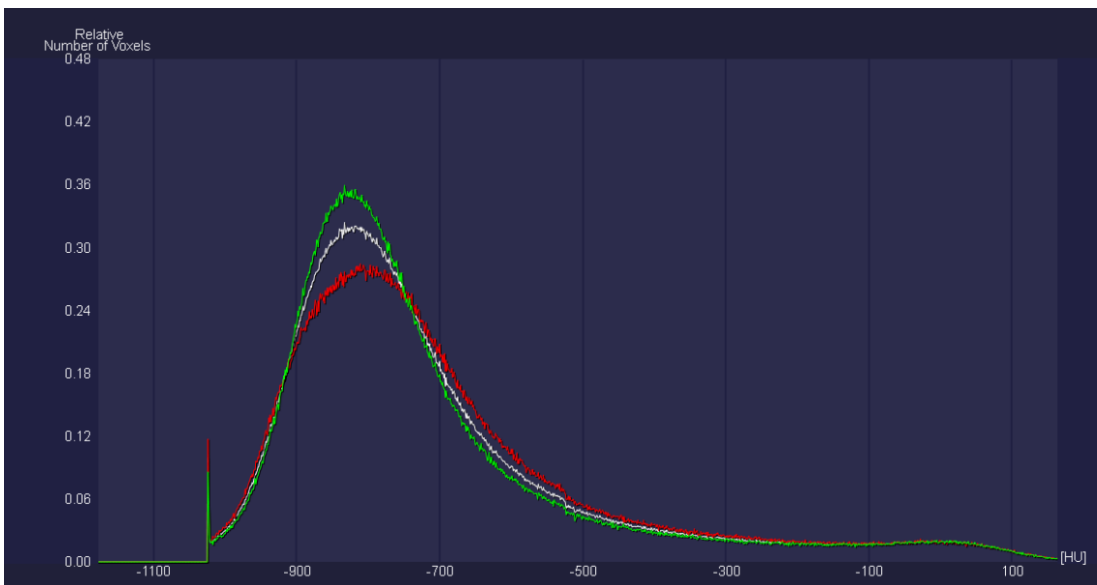
Olgu 3: Skleroderma tanısıyla takip edilen 52 yaşında kadın hastanın solunum fonksiyon testleri %Pred FVC :61,%Pre DLCO:28 ,%Pred TLC :55 dir. Semikantitatif skorları buzlu cam dansitesi :0,3 fibrozis :1,3 ve balpeteği :0,6 ve pulmoner arter çapı:36mm dir.Kantitatif BT parametreleri akciğer hacmi:2154,MLD:-704,%HAA500:14,1ve%HAA200:5,6 85th per:-536,FWHM:242

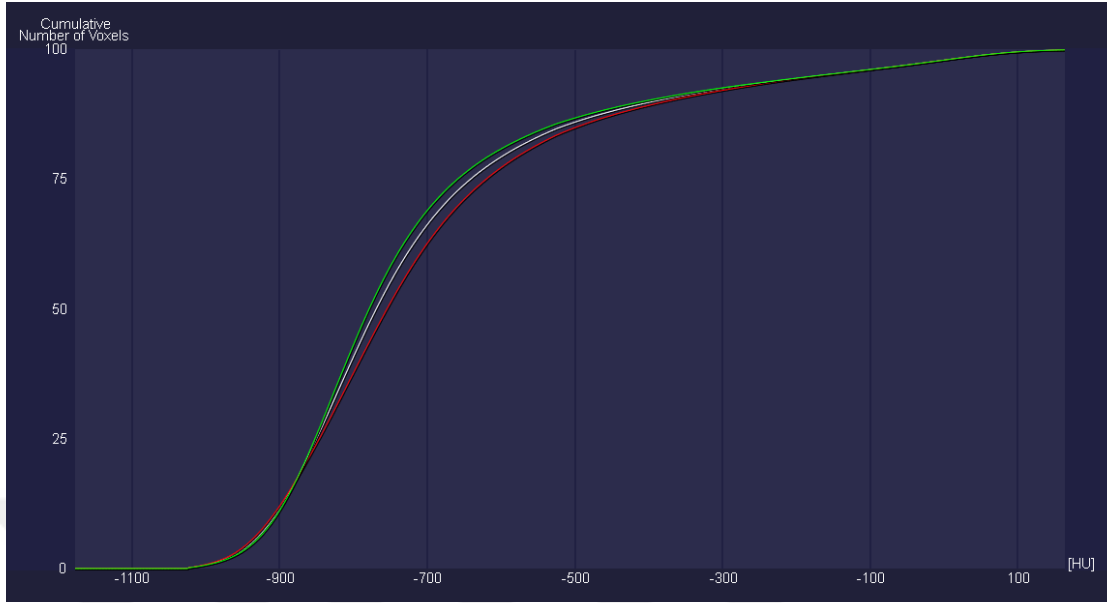


Evaluation Index: LAV -900 HU, HAV -500 HU

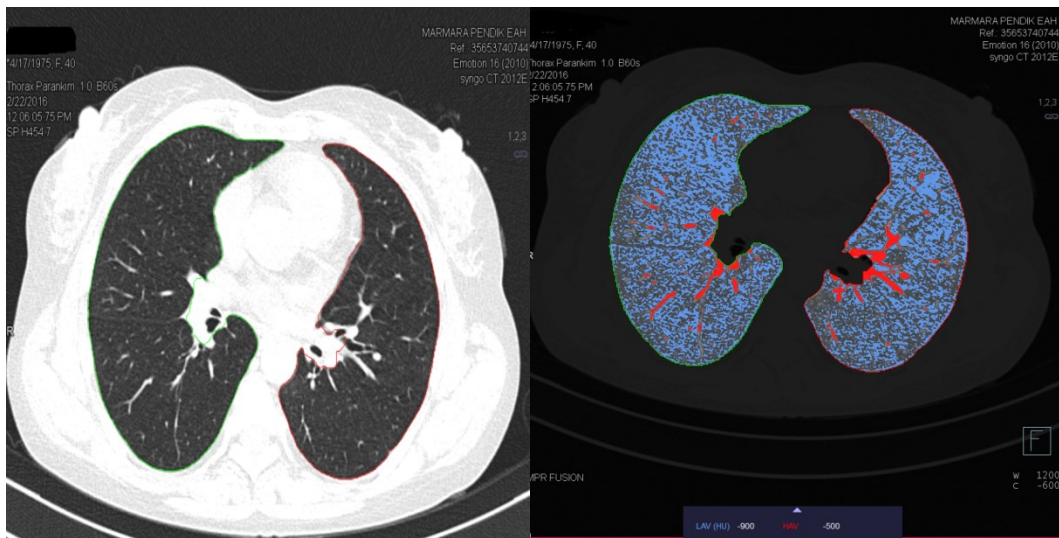
Intensity Statistics

	Total	L	R
Vol. [ml]	2154	930	1224
Rel.Vol. [%]	100.0	43.2	56.8
MLD [HU]	-704	-694	-712
SD [HU]	225	228	223
FWHM [HU]	242	283	212
LAV [%]	11.3	11.8	10.9
HAV [%]	14.1	15.1	13.3





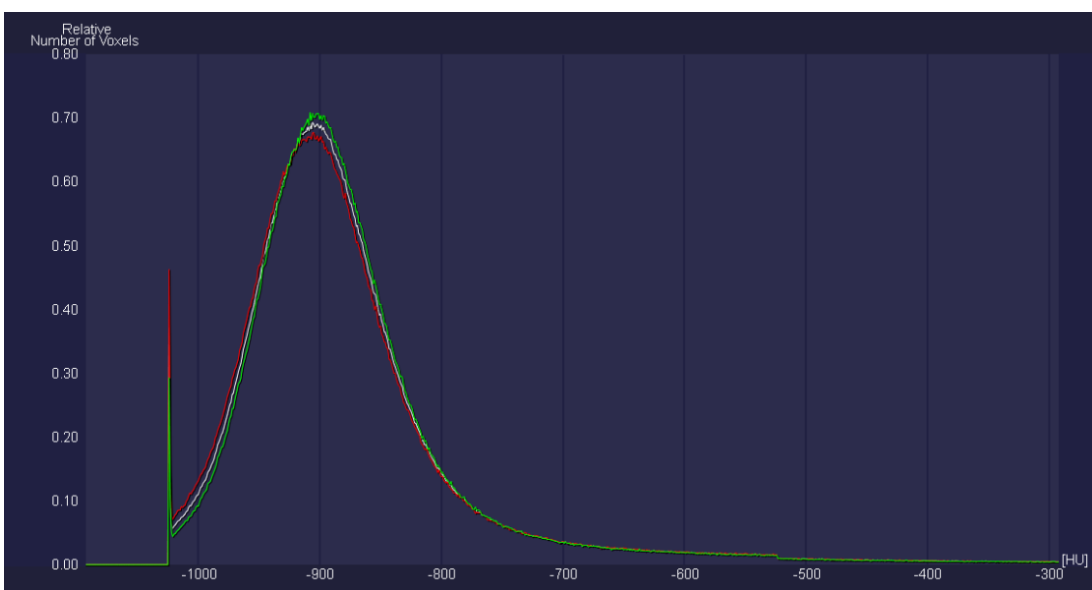
Olgu 4: RA tanısıyla takip edilen 43 yaşında kadın hastanın solunum fonksiyon testleri %Pred FVC :76,%Pre DLCO:82 ,%Pred TLC :98 dir. Semikantitatif skorları buzlu cam dansitesi :0 fibrozis :0 ve balpeteği :0 ve pulmoner arter çapı:25mm dir.Kantitatif BT parametreleri akciğer hacmi:3109,MLD:-861,%HAA500:3 ve %HAA200:1,4 ve 85th perc:-812,FWHM:119 dir.

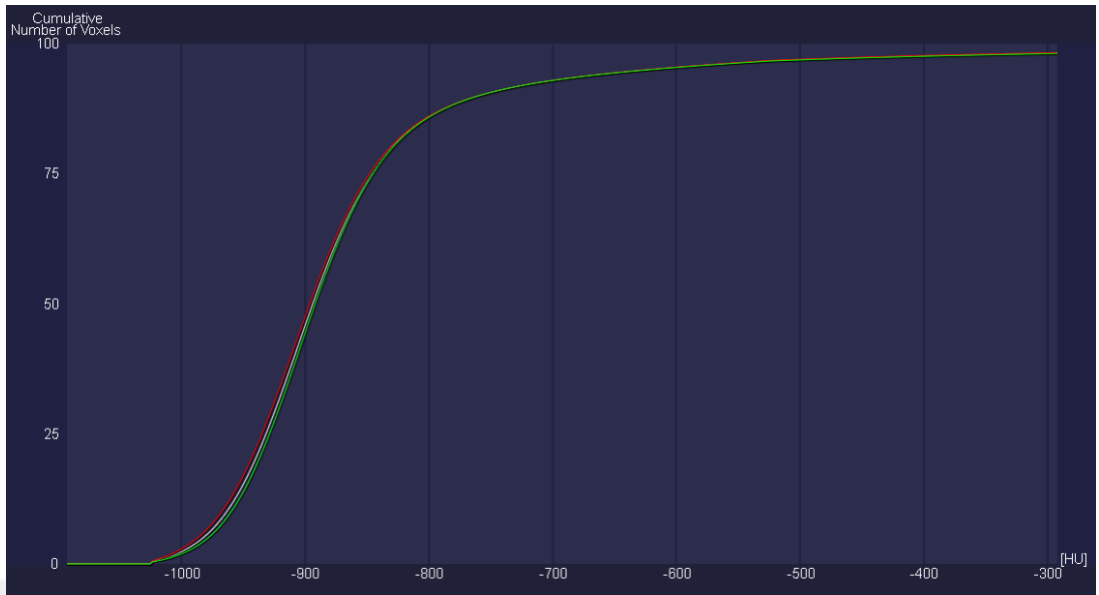


Evaluation Index LAV -900 HU, HAV -500 HU

Intensity Statistics

	Total	L	R
Vol. [ml]	3109	1432	1677
Rel.Vol. [%]	100.0	46.1	53.9
MLD [HU]	-861	-864	-859
SD [HU]	145	144	146
FWHM [HU]	119	122	115
LAV [%]	45.1	46.9	43.7
HAV [%]	3.0	3.0	3.1





5) TARTIŞMA

İnterstisyel akciğer hastalıkları günümüzde önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Amerikada yapılan bir araştırmada pulmoner fibrozise bağlı mortalitenin giderek arttığı görülmektedir[76]. İPF li hastalarda ortalama yaşam süresi 3-5 yıl arasında olup [77], sklerodermaya bağlı ortalama yaşam süresi ise 5-8 yıldır [78]. Ayrıca romatoid artritli hastalarda İAH prevalansı yaklaşık %10 olup bu hastalarda mortalite riski İAH olmayan RA'lılara göre 3 kat daha fazladır [79]. Bu nedenle interstisyel akciğer hastalıklarının tanısının konulması, yaygınlık ve şiddetinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bunun için görsel olarak yapılan semikantitatif çeşitli skorlar kullanılabilir[80]. Ancak gözlemciler arası uyumun düşük-orta olması, çok zaman alması ve tekrarlanabilirliğinin düşük olması nedeniyle günümüzde kantitatif olarak akciğer parankimini değerlendirebilen yazılım programları geliştirilmektedir[66]. Bizde çalışmamızda interstisyel akciğer hastalıklarında patern farklılığına bakılmaksızın parankimdeki dansite değişikliğini, dansitometri programı ile değerlendirmeyi amaçladık. Bu değerlendirme ile dansitedeki değişikliğin akciğer fonksiyonu ile olan ilişkisine bakıldı. Ayrıca semikantitatif görsel skorlamaya göre fark olup olmasına ve skorlamada değerlendirilen buzlu cam dansitesi, fibrozis gibi özelliklerle olan ilişkisine bakıldı. Bu amaçlara yönelik yapılan değerlendirmeler şu şekildedir:

Dansitometrik parametrelerin interstisyel akciğer hastalığını saptayabilmesini değerlendirdik. Bunun için tamamen akciğer parankimi normal olan Skleroderma ve Romatoid artritli toplam 23 hastayı kontrol grubuna aldık, klinik ve radyolojik olarak İAH olan 46 hastayla karşılaştırdık. İAH olanlarda SFT sonuçları daha düşük ve dansitometri parametreleri (MLD, HAA, 85th perc, FWHM) daha yüksek olarak saptandı ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Literatürde İAH olanların, normal kontrol grubu ile karşılaştırılması daha önce yapılmamıştır.

İAH olanlarda tanılara (İPF, Scl, RA) göre SFT, semikantitatif skorlama ve kantitatif dansitometrik değerlendirme yapılarak, tanılar arasında interstisyel

tutulunun farklılığına bakmayı amaçladık.Literatürde çalışmamızdan önce dansitometrik olarak farklı tanı gruplarında interstisyel akciğer hastalığının dansitometrik parametrelerle karşılaştırılması yapılmamıştı.SFT lerinde tanılar arası anlamlı fark yoktu.Semikantitatif görsel değerlendirmede fibrozis skorları İPF de diğerlerine göre daha yüksek bulundu.Kantitatif dansitometri parametrelerinden sadece %HAA değerleri İPF li hastalarda daha yüksek olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak sklerodermalılar ile arasında anlamlı fark saptandı.Bunun nedeni İPF de sıklıkla UIP paternin olması ,fibrozisin şiddeti ve yaygınlığının fazla olması ayrıca RA lılarda UIP nin NSİP den sık olması ve Sklerodermalılarda NSİP nin sık görülmesi olabilir[78, 79]

Semikantitatif görsel değerlendirmeyi SFT ile olan korelasyonuna baktık.Fibrozis ve balpeteğinin tüm SFT parametreleriyle (%Pred FVC,%Pred DLCO ve %Pred TLC) istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptandıBuzlu cam dansitesinde ise anlamlı fark saptanmadı.Ayrıca fibrozis ve balpeteğinin en güçlü korelasyonu %Pred DLCO ile gösterdi.(r:-0,54 ve r:-0,41 sırasıyla).Çalışmamızdaki sonuçlar literatür ile karşılaştırıldığında fibrozis ve balpeteğinin SFT ile olan korelasyonuyla uyumlu izlenmiştir [81, 82].

Kantitatif dansitometri parametrelerinin SFT ile olan korelasyonuna baktık Bunlardan MLD ,HAA500,HAA200,85th perc parametrelerinin en güçlü korelasyonu %Pred DLCO ve %Pred TLC ile olduğu saptandı.(r oranları -0,40 ile -0,50 arasında değişmektedir.) .Çalışmamızda MLD nin %Pred DLCO ile korelasyonu literatürde sklerodermalılar ile yapılan çalışmadakine benzer olup negatif orta kuvvetli ilişki saptanmıştır [6].

Ninaber ve ark 85th per in SFT ile korelasyonuna bakılan çalışmasını [73] karşılaştırdığımızda ,85th perc in %PredDLCO ile korelasyonu benzer oranda saptanmıştır.(r:-0,50)

Çalışmamızda literatüre katkı olarak 85 th perc HU değerinin hastaların takibinde kullanılabilirliğine bakmayı amaçladık ancak takip hasta sayısının az olması nedeniyle değerlendiremedik.Ayrıca literatürde birçok yazar tarafından %Pred DLCO su 70 altındaki değerlerin pulmoner fibrozisin şiddetini göstermede prediktif önem

gösterdiği belirtildiğinden [75] bizde %Pred DLCO eşik değeri 70 olarak kantitatif BT dansitometri parametrelerinden MLD %HAA500 ve 85th perc in duyarlılık ve özgülük oranlarına göre belli bir eşik değeri elde etmek istedik .Bu değerler içerisinde duyarlılık ve özgülüğün birbirine yakın en yüksek oranlardaki değeri alındı buna göre 85th perc eşik değeri -660 HU alındığında duyarlılık %62 ,özgülük %81 olarak bulundu.Ancak hasta sayımızın az olması nedeniyle bu değerlerin belirlenmesi açısından limitasyon oluşturmaktadır ileriki çalışmalarda daha çok hasta sayısı ile bakılabilir.

Çalışmamızda %HAA değerlerinin %Pred DLCO ile negatif orta kuvvetli korelasyonu olup ,Tanizawa ve ark yapmış olduğu çalışmaya [74] göre benzer oranda bulunmuştur ancak Ash ve ark nın İPF liler ile yapmış olduğu çalışmaya [83] göre bu oranın düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca önceden belirtildiği gibi %Pred DLCO 70 değerine göre pulmoner fibrozis şiddetini öngörmeye ,%HAA500 eşik değeri 7,3 alındığında duyarlılık %65 , özgülük %81 olarak bulundu.

MLD için eşik değeri -760 alındığında duyarlılık %50 , özgülük %81 olarak bulundu.Ariani ve ark sistemik sklerozlu hastalarda yaptıkları çalışmada akciğer parankimin %Pred DLCO için eşik değeri 70 verdiklerinde MLD eşik değeri -806 (duyarlılık %49 , özgülük %78) olarak bulmuşlardır [75].Burdaki değerlerin farklı çıkmasının nedeni BT protokollerinin farklı olması (kVp ve mAs değerleri),kullanılan dansitometri yazılım programının farklı olması olabilir.Ancak ileriki dönemlerde yazılım programlarının ve bunlar için gerekli BT çekim protokolleri standartize edildiğinde %Pred DLCO daki restriksiyon derecelerine göre belli bir MLD,%HAA500 ve 85th perc değeri aralıkları belirlenebilir.

Dansitometrik değerlendirmede histogram eğrilerinden niceliksel olarak kurtosis ve skewness değerlerini elde etmeyi amaçlamıştık ancak programın içerisinde otomatik olarak olmadığından ve eğriyi oluşturan tüm verileri ilgili birimden tarafımıza verilememesinden dolayı niceliksel değerlendirme yapamadık .Bu nedenle eğrinin maksimum değerinin yarısındaki iki uç HU değerleri arasındaki farkı gösteren FWHM değerini kurtosis ve skewnessi ortak olarak değerlendiren kantitatif parametre olarak kullanılabilirliğine bakmayı amaçladık.FWHM İAH olanlarda olmayanlara göre belirgin artış göstermekteydi ve istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı fark vardı ancak SFT ile zayıf korelasyonu bulundu (r:-0,40). Bununla birlikte görsel olarak

değerlendirmede fibrosiz yaygınlığı ve şiddeti arttıkça kurtosisin ve skewnessin belirgin derecede azaldığı ve skewnessin sağa kaydığı izlendi.

Kantitatif dansitometri parametrelerini semikantitatif BT özellikleriyle olan korelasyonuna baktık.En kuvvetli korelasyon fibrozis ile saptandı ve parametreler içerisinde %HAA500 ün fibrozisle olan korelasyonu en kuvvetliydi (r:0,66).

Ayrıca balpeteğinin dansitometrik parametrelerle olan korelasyonu zayıf olarak saptandı.(r:-0,4).Bunun nedeni balpeteğinde kistik yapıların olması nedeniyle dansitede azalmaya neden olması olarak değerlendirildi.

Literatürde bu iki parametrenin korelasyonuna yönelik yeterli çalışma yapılmamıştı ancak bir çalışmada MLD nin görsel skorlamayla olan korelasyonu zayıf olup r:-0,33 olarak belirtilmişti [84].

Yüksek atenüasyon eşik değerleri bazı çalışmalarda -500 ve bazılarında -200 [74] olarak belirtilmişti.Bizde bu iki eşik değer alındığında %Pred DLCO ve fibrozis ile olan korelasyonlarında anlamlı fark olup olmadığına bakmak sekonder amacımızdı. İkisinde %Pred DLCO ve fibrozis ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu görülmekle beraber minimal farkla HAA500 HAA200 e göre daha iyi korelasyon göstermektedir.Klinik pratikte her ikisinde kullanılabilir ,önemli olan tüm hastalarda tek eşik değerinin sürekli olarak kullanılmasıdır bu durum özellikle takipli hastalarda karşılaştırılma açısından önem taşımaktadır.

İAH olanlarda pulmoner arter çapı genişliği aksiyel planda PA bifürkasyon düzeyinde ölçülerek 29 mm üzerindeki pulmoner hipertansiyon açısından [85] anlamlı kabul edildi .İAH olan 46 hastayı PHT olan ve olmayan olarak iki gruba ayırdık SFT,semikantitatif skorları ve dansitometrik parametrelerin karşılaştırmasını yaptık.PHT olan grupta %Pred DLCO ve %Pred FVC değerleri düşüktü,semikantitatif skorlamada fibrozis skorları belirgin yüksekti ve kantitatif değerlendirmede parankim dansite ölçekleri olan MLD,%HAA,85th perc değerleri belirgin yüksekti.Bunun nedeni İAH da fibrozisin yaygınlığı ve şiddeti arttıkça pulmoner hipertansiyon gelişme riskinin artmasına sekonder olarak değerlendirildi.Literatürde sklerodermalı hastalarda yapılan bir çalışmada,akciğer dansitesindeki (85th perc değerine bakılmıştı) artışın PHT gelişimiyle ilişkili olduğu bulunmuştur [86].

Takip BT si olan 9 hastanın %Pred DLCO daki değişikliğe göre semikantitatif skorlamanın ve dansitometrik parametrelerin hangisinin daha iyi olduğuna bakmak istedik ancak lojistik regresyon analizine göre örneklem sayımız yetersiz olmasından dolayı yapılamadı. Ayrıca dansitometrik parametrelerin semikantitatif skorlamaya göre % Pred DLCO ile korrelasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığına bakılmak istendi ancak örnek sayısının ve dağılımının lineer regresyon modeli için uygun olmadığından değerlendirilemedi.

5.1 Limitasyonlar

Retrospektif bir çalışma olması ve örneklem sayısının az olması çalışmamızın başlıca limitasyonudur. Bir diğer limitasyon semikantitatif skorlamanın kişiye bağımlı bir yöntem olması ve tek bir operatör tarafından yapılmış olması ayrıca interstisyel akciğer hastalıklarını kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlayan histogram analizindeki kurtosis ve skewness in sayısal değerlerinin elde edilememesidir.

Çalışmamızda İAH alt gruplarının yeterli sayıda olmaması ve tanı gruplarının homojen dağılım göstermemesi başka bir limitasyondur.

Takipli hasta sayımızın az olması nedeniyle hastalığın progresyonu olup olmadığını kantitatif olarak değerlendirilememesi diğer bir limitasyonumuzdur.

6) SONUÇ

İnterstisyel akciğer hastalıkları tanısında BT dansitometri değerleri normal akciğer parankimli hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur.İAH olan grupta ortalama değerleri MLD :-756, 85th perc :-627 %HAA500:9,97 ve FWHM:200 bulunurken normal grupta ortalama değerleri MLD :-825, 85th perc :-750 %HAA500:4,5 ve FWHM:164 bulunmuştur.

Pulmoner fibrozis şiddetini belirlemede %Pred DLCO 70 değerine göre MLD eşik değeri -760 alındığında duyarlılık %50,özgüllük %81 ,LR(+) 2,64 ve LR(-) 0,61 bulunmuştur.%HAA500 değeri 7,3 alındığında duyarlılık %65,özgüllük %81 LR(+) 3,46 ve LR(-) 0,42 bulunmuştur.85 th perc değeri -660 alındığında duyarlılık %62,özgüllük %81, LR(+) 3,30 ve LR(-) 0,46 bulunmuştur.

Dansitometri parametrelerinin SFT ile negatif orta kuvvette ilişki gösterdiği saptandı.

Dansitometri parametreleri ve semikantitatif skorlamada tanılar arası anlamlı fark sadece %HAA ve fibrozisin İPF ve Scl hastalar arasında saptandı.

Dansitometri parametrelerinin semikantitatif skorlamada en iyi korelasyonu fibrozisle gösterdiği saptandı ayrıca alt parametrelerden en kuvvetli ilişki %HAA500 ile görüldü.

Görsel olarak değerlendirmede fibrosiz yaygınlığı ve şiddeti arttıkça kurtosisin ve skewnessin belirgin derecede azaldığı ve skewnessin sağa kaydığı izlendi.

Yüksek attenüasyon oranını saptamada eşik değerin -500 yada -200 verilmesi SFT ve fibrozis ile korelasyonunda anlamlı fark olmamakla beraber -500 minimal daha iyi ilişkili saptandı.

Pulmoner arter çapının 29 mm üzerindeki hastalarda fibrozis skorunun ve dansitometri parametrelerinin yüksek olduğu saptandı.

KAYNAKLAR

1. Ley, B. and H.R.J.C.e. Collard, *Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis*. 2013. **5**: p. 483.
2. Çefle, A.J.R.J.R.D., *Bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı: Tanı ve tedavi yaklaşımları*. 2016. **8**.
3. Best, A.C., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality*. 2008. **246**(3): p. 935-940.
4. Watadani, T., et al., *Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs*. 2013. **266**(3): p. 936-944.
5. Walsh, S.L., et al., *Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants*. 2014. **69**(3): p. 216-222.
6. Camiciottoli, G., et al., *Lung CT densitometry in systemic sclerosis: correlation with lung function, exercise testing, and quality of life*. 2007. **131**(3): p. 672-681.
7. O, A., *Solunum Sisteminin Gelişimi ve Yapısal Özellikleri*. 2002, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd.
8. William E. Brant, M., FACR, *Fundamentals of diagnostic radiology*. Fourth edition ed. 2012: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, a WOLTERS KLUWER business.
9. Shepard, J.-A., *The requisites thoracic imaging*. third edition ed. 2018, Elsevier: Elsevier.
10. Biyyam, D.R., et al., *Congenital lung abnormalities: embryologic features, prenatal diagnosis, and postnatal radiologic-pathologic correlation*. 2010. **30**(6): p. 1721-1738.
11. Schittny, J.C., *Development of the lung*. Cell and tissue research, 2017. **367**(3): p. 427-444.
12. Gartner, L., *Textbook of Histology*. Fourth Edition ed, ed. Elsevier. 2016: Elsevier.
13. Kierszenbaum, A., *Histology and cell biology :An introduction to pathology*. Fourth ed. 2015: Elsevier.
14. C.Nahirney, W.K.O.a.P., *Netter's Essential Histology* Second ed. 2013: Elsevier.
15. Suki, B., D. Stamenovic, and R. Hubmayr, *Lung parenchymal mechanics*. Compr Physiol, 2011. **1**(3): p. 1317-51.
16. Brewer, L.M., J.A. Orr, and N.L.J.R.c. Pace, *Anatomic dead space cannot be predicted by body weight*. 2008. **53**(7): p. 885-891.
17. Steven E. Weinberger, B.C., *Principles of Pulmonary Medicine*. Seventh ed. 2019: Elsevier. 1-18.
18. Arthur Guyton, J.H., *Textbook of Medical Physiology*. Eleventh ed. 2005: Saunders. 526-537.
19. Coultas, D.B., et al., *The epidemiology of interstitial lung diseases*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **150**(4): p. 967-72.
20. Leslie, K.O., *My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns*. J Clin Pathol, 2009. **62**(5): p. 387-401.
21. Travis, W.D., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **188**(6): p. 733-48.
22. Dani Zander , C.F., *Pulmonary Pathology*. Second ed. 2017: Elsevier. 327,346.

23. Gruden, J.F., et al., *UIP diagnosed at surgical lung biopsy, 2000-2009: HRCT patterns and proposed classification system*. AJR Am J Roentgenol, 2013. **200**(5): p. W458-67.
24. Nagai, S., et al., *Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP*. 1998. **12**(5): p. 1010-1019.
25. Park, J.S., et al., *Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation*. J Comput Assist Tomogr, 2002. **26**(1): p. 13-20.
26. Sverzellati, N., et al., *American Thoracic Society-European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: Advances in Knowledge since 2002*. Radiographics, 2015. **35**(7): p. 1849-71.
27. Raghu, G., et al., *An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(6): p. 788-824.
28. Raghu, G., et al., *Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **174**(7): p. 810-6.
29. Raghu, G., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11*. Lancet Respir Med, 2014. **2**(7): p. 566-72.
30. Plantier, L., et al., *Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis*. 2018. **27**(147): p. 170062.
31. Bagnato, G. and S. Harari, *Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases*. Eur Respir Rev, 2015. **24**(135): p. 102-14.
32. Thannickal, V.J., et al., *Matrix biology of idiopathic pulmonary fibrosis: a workshop report of the national heart, lung, and blood institute*. 2014. **184**(6): p. 1643-1651.
33. Seibold, M.A., et al., *The idiopathic pulmonary fibrosis honeycomb cyst contains a mucociliary pseudostratified epithelium*. 2013. **8**(3): p. e58658.
34. Colombat, M., et al., *Pulmonary vascular lesions in end-stage idiopathic pulmonary fibrosis: histopathologic study on lung explant specimens and correlations with pulmonary hemodynamics*. 2007. **38**(1): p. 60-65.
35. Schmidt, R., et al., *Altered fatty acid composition of lung surfactant phospholipids in interstitial lung disease*. 2002. **283**(5): p. L1079-L1085.
36. Nava, S. and F.J.T. Rubini, *Lung and chest wall mechanics in ventilated patients with end stage idiopathic pulmonary fibrosis*. 1999. **54**(5): p. 390-395.
37. Jimenez, S.A.J.I.r., *Role of endothelial to mesenchymal transition in the pathogenesis of the vascular alterations in systemic sclerosis*. 2013. **2013**.
38. Chiffhot, H., et al. *Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2008. Elsevier.
39. Agarwal, S.K., F.K. Tan, and F.C.J.R.D.C.o.N.A. Arnett, *Genetics and genomic studies in scleroderma (systemic sclerosis)*. 2008. **34**(1): p. 17-40.
40. Gilchrist, F., et al., *Class II HLA associations with autoantibodies in scleroderma: a highly significant role for HLA-DP*. 2001. **2**(2): p. 76.
41. Marie, I. and J.-F. Gehanno. *Environmental risk factors of systemic sclerosis*. in *Seminars in immunopathology*. 2015. Springer.
42. Konishi, Y., et al., *Scleroderma-like cutaneous lesions induced by paclitaxel and carboplatin for ovarian carcinoma, not a single course of carboplatin, but re-induced and worsened by previously administered paclitaxel*. 2010. **36**(3): p. 693-696.

43. Khanna, D., et al., *2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative*. 2013. **72**(11): p. 1747-1755.
44. Steen, V.D. and T.A.J.A.o.t.r.d. Medsger, *Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002*. 2007. **66**(7): p. 940-944.
45. Morales-Cárdenas, A., et al., *Pulmonary involvement in systemic sclerosis*. 2016. **15**(11): p. 1094-1108.
46. Bouros, D., et al., *Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **165**(12): p. 1581-6.
47. Remy-Jardin, M., et al., *Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage*. *Radiology*, 1993. **188**(2): p. 499-506.
48. Grenier, P., et al., *Chronic diffuse infiltrative lung disease: determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography, and CT and Bayesian analysis*. 1994. **191**(2): p. 383-390.
49. Choy, E.H. and G.S.J.N.E.J.o.M. Panayi, *Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis*. 2001. **344**(12): p. 907-916.
50. Alamanos, Y. and A.A.J.A.r. Drosos, *Epidemiology of adult rheumatoid arthritis*. 2005. **4**(3): p. 130-136.
51. Akkoç, N.J.R.D., *Türkiye'de romatizmal hastalıkların epidemiyolojisi ve diğer ülkelerle karşılaştırılması*. 2010. **2**(2): p. 1-8.
52. Symmons, D., et al., *The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century*. 2002. **41**(7): p. 793-800.
53. Bellucci, E., et al., *One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis*. 2016. **34**(5): p. 793-801.
54. McInnes, I.B. and G.J.N.R.I. Schett, *Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis*. 2007. **7**(6): p. 429.
55. Forslind, K., et al., *Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP)*. 2004. **63**(9): p. 1090-1095.
56. West, S., *Rheumatology Secrets*. Third Edition ed. 2015: Elsevier.
57. Young, A., et al., *Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis*. 2006. **46**(2): p. 350-357.
58. Dawson, J., et al., *Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests*. 2001. **56**(8): p. 622-627.
59. Tanaka, N., et al., *Rheumatoid arthritis–related lung diseases: CT findings*. 2004. **232**(1): p. 81-91.
60. Kim, E.J., et al., *Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease*. 2010. **35**(6): p. 1322-1328.
61. B.Adapınar, *Temel Radyoloji Tekniği*. 1997, Güneş Nobel. p. 316.
62. Kaya, T., *Radyografinin Temel Prensipleri ve Radyografik Yorumda Temel İlkeler*. 2017.
63. Mahesh, M.J.R., *The AAPM/RSNA physics tutorial for residents: search for isotropic resolution in CT from conventional through multiple-row detector*. 2002. **22**(4): p. 949-962.
64. Özkan, R., *BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİNİN TEMEL PRENSİPLERİ*. 2005.

65. E.Tuncel, *Klinik Radyoloji*. Genişletilmiş ikinci baskı ed. 2008, Bursa: Güneş-Nobel Tıp Kitabevi.
66. Mascalchi, M., G. Camiciottoli, and S.J.J.o.t.d. Diciotti, *Lung densitometry: why, how and when*. 2017. **9**(9): p. 3319.
67. Ariani, A., et al., *Quantitative CT indexes are significantly associated with exercise oxygen desaturation in interstitial lung disease related to systemic sclerosis*. 2017. **11**(6): p. 983-989.
68. Ranu, H., M. Wilde, and B.J.T.U.m.j. Madden, *Pulmonary function tests*. 2011. **80**(2): p. 84.
69. Dempsey, T.M. and P.D. Scanlon. *Pulmonary Function Tests for the Generalist: A Brief Review*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2018. Elsevier.
70. Johnson, D.C.J.E.R.J., *DLCO: adjust for lung volume, standardised reporting and interpretation*. 2017. **50**(2): p. 1700940.
71. Gardner, R.M.J.A.o.i.m., *Standardization of spirometry: a summary of recommendations from the American Thoracic Society: the 1987 update*. 1988. **108**(2): p. 217-220.
72. Goldin, J.G., et al., *High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease*. 2008. **134**(2): p. 358-367.
73. Ninaber, M.K., et al., *Lung structure and function relation in systemic sclerosis: application of lung densitometry*. 2015. **84**(5): p. 975-979.
74. Tanizawa, K., et al., *Clinical impact of high-attenuation and cystic areas on computed tomography in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias*. 2015. **15**(1): p. 74.
75. Ariani, A., et al., *Operator-independent quantitative chest computed tomography versus standard assessment of interstitial lung disease related to systemic sclerosis: A multi-centric study*. 2015. **25**(5): p. 724-730.
76. Olson, A.L., et al., *Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003*. 2007. **176**(3): p. 277-284.
77. Fernández Fabrellas, E., et al., *Prognosis and follow-up of idiopathic pulmonary fibrosis*. 2018. **6**(2): p. 51.
78. Herzog, E.L., et al., *interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct?* 2014. **66**(8): p. 1967-1978.
79. Paulin, F., et al., *Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis: shared mechanistic and phenotypic traits suggest overlapping disease mechanisms*. 2015. **67**(5): p. 280-286.
80. Assayag, D., et al., *High resolution computed tomography scoring systems for evaluating interstitial lung disease in systemic sclerosis patients*. 2012. **1**: p. 2161-1149.
81. Abella, V. and R.J.A.J.R.C.C.M. Blanquer, *Correlation of a Semiquantitative HRCT Score with Pulmonary Function Tests (PFT) in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients*. 2009. **179**: p. A1117.
82. Bellia, M., et al., *HRCT and scleroderma: semiquantitative evaluation of lung damage and functional abnormalities*. 2009. **114**(2): p. 190-203.
83. Ash, S.Y., et al., *Densitometric and local histogram based analysis of computed tomography images in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. 2017. **18**(1): p. 45.
84. Ariani, A., et al. **SYSTEMIC SCLEROSIS INTERSTITIAL LUNG DISEASE EVALUATION: COMPARISON BETWEEN SEMIQUANTITATIVE AND QUANTITATIVE CT ASSESSMENTS**. in *CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY*. 2014. CLINICAL & EXPER RHEUMATOLOGY VIA SANTA MARIA 31, 56126 PISA, ITALY.

85. Corson, N., et al., *CT-based pulmonary artery measurements for the assessment of pulmonary hypertension*. 2014. **21**(4): p. 523-530.
86. Bakker, M.E., et al., *Lung Density and Pulmonary Artery Diameter are Predictors of Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis*. 2017. **32**(6): p. 391-397.



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2018.782
	PROJE ADI	Toraks BT Dansitometrinin İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Tanı ve Takipte Değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Çağatay CİMŞİT

KARAR BİLGİLERİ	Tarih : 07.12.2018
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek projenin yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER						
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeligi	Onaylanan Proje ile İlişkisi		Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİREKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> EVET <input type="checkbox"/> HAYIR	
Prof. Dr. Şçık GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	