

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KOLLAGEN DOKU HASTALIĞI İLİŞKİLİ İNTERSTİSYEL
AKCİĞER HASTALIĞI, İMMÜN İLİŞKİLİ İNTERSTİSYEL
AKCİĞER HASTALIĞI VE İDİYOPATİK PULMONER
FİBROZİS OLGULARININ KLİNİK, RADYOLOJİK,
FONKSİYONEL VE PROGNOSTİK AÇIDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Miraç ÖZ

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Özlem ÖZDEMİR KUMBASAR**

ANKARA

2016

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KOLLAGEN DOKU HASTALIĞI İLİŞKİLİ İNTERSTİSYEL
AKCİĞER HASTALIĞI, İMMÜN İLİŞKİLİ İNTERSTİSYEL
AKCİĞER HASTALIĞI VE İDİYOPATİK PULMONER
FİBROZİS OLGULARININ KLİNİK, RADYOLOJİK,
FONKSİYONEL VE PROGNOSTİK AÇIDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Miraç ÖZ

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Özlem ÖZDEMİR KUMBASAR**

ANKARA

2016

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr. Merve Öz	Sınav tarihi: 22. / 06. / 2016
Anabilim/Bilim Dalı : G.çe Hastalıkları AD	
Tez Danışmanı : Dr. Özgür Önder Kumbasar	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Kollapsi dolu hastalığı ile ilgili akut hipertansiyon, kronik hipertansiyon ve idiyopatik pulmoner hipertansiyon ile ilgili akut hipertansiyon ve idiyopatik pulmoner hipertansiyon, hipertansiyon, hipertansiyon, hipertansiyon ve hipertansiyon.	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
AUTF Prof. Dr. Haluk Tonk
Anabilim/Bilim Dalı
Prof. Dr. Sıgı SARICAL

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Haluk Tonk
Anabilim/Bilim Dalı
Gazi Üniversitesi
Göğüs Hastalıkları

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Özgür Önder Kumbasar
Anabilim/Bilim Dalı
Göğüs Hastalıkları

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda geçirmiş olduğum uzmanlık eğitimim süresince, tecrübe ve bilgilerini bizimle paylaşan, örnek aldığım başta Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sevgi Bartu Saryal'a ve tüm değerli hocalarıma,

Tüm uzmanlık eğitimim süresince bana vermiş olduğu sonsuz destek ve tez sürecinde bana yol gösteren, bilgisi, sabrı ve hoşgörüsü ile yardımını esirgemeyen, örnek aldığım tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Özlem Özdemir Kumbasar'a

Tez sürecinde hastalarımızın romatolojik değerlendirmelerini yapan fakültemiz Romatoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri, uzmanları ve asistanlarına,

Tezimin istatistik danışmanlığını yapan Nazmiye Avcıoğlu Kurşun'a,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte keyifle çalıştığım, her zaman her konuda desteklerini esirgemeyen sevgili dostlarıma, asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,

Kliniğimizde beraber çalıştığımız bronkoscopi ünitemiz, yoğunbakım ünitemiz, solunum fonksiyon testi ve arter kan gazı laboratuvarı çalışanları başta olmak üzere tüm birimlerdeki hemşirelerimiz, teknisyenlerimiz, memurlarımız ve diğer personelimize,

Bugünlere gelmem için ellerinden gelen her türlü fedakarlığı yapan, sevgi ve destekleri için anneme, babama ve kardeşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Miraç ÖZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Sınıflama	2
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Patogenez ve Patoloji	4
2.5. Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıklarına Genel Yaklaşım	7
2.5.1. Tıbbi Öykü	7
2.5.1.1. Yakınmalar	7
2.5.2. Fizik Muayene Bulguları	9
2.6. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)	11
2.7. Kollagen Doku Hastalıklarında İnterstisyel Akciğer Hastalığı	22
2.8. İmmün Özellikli İnterstisyel Akciğer Hastalıkları	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Hasta Seçimi	27
3.2. Laboratuvar ölçümleri	28
3.2. Solunum Fonksiyon Testleri	29
3.4. Arter Kan Gazları	30
3.5. Altı Dakika Yürüme Testi (6DYT)	30
3.6. Akciğer Grafisi	30
3.7. Bilgisayarlı Tomografi	30
3.8. Tükürük Testi	30
3.9. Tükürük Bezi Biyopsisi	31
3.10. Ekokardiyografi	31
3.11. Schirmer Testi	31

3.12. Kapilleroskopi	31
3.13. İstatistiksel Yöntem	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	60
ÖZET	63
SUMMARY	64
KAYNAKLAR	65



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

6DYT	Altı Dakika Yürüme Testi
AİP	Akut İnterstisyel Pnömoni
ALAT	Latin American Thoracic Association
AMA-M2	Anti Mitokondriyal Antikor- M2
ANA	Anti Nükleer Antikor
ANCA	Anti Nötrofilik Sitoplazmik Antikor
Anti-CCP	Anti- Cyclic Citrullinated Peptide
Anti-dsDNA	Double Stranded DNA Antikoru
Anti-ENA	Anti-Extractable Nükleer Antijen
Anti-Jo1	Anti-Histidil tRNA Sentetaz
Anti-La	Anti-SSB
Anti-MDA-5	Anti- Melanoma Differentiation Associated Gene 5
Anti-Scl	Anti Topoizomeraz antikoru
ATS	American Thoracic Society
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
BE	Baz Eksiği
BNP	Brain Natriüretik Peptid
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CENP-B	Centromere Protein B
CO	Karbonmonoksit
DAH	Diffüz Alveoler Hasar
DİP	Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni
DLCO	Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DLCO/VA	Spesifik difüzyon katsayısı
DM	Dermatomiyoit
DPAH	Diffüz Parankimal Akciğer Hastalığı
ERS	European Respiratory Society
FEF ₂₅	Volümlerin %25'inin Atıldığı Düzeydeki Zorlu Expiratuar Akım Hızı
FEF ₂₅₋₇₅	Maksimal Expirasyon Ortası Akım Hızı
FEF ₅₀	Volümlerin %50'sinin Atıldığı Düzeydeki Zorlu Expiratuar Akım

	Hızı
FEF ₇₅	Volümlerin %75'inin Atıldığı Düzeydeki Zorlu Expiratuar Akım Hızı
FEV ₁	Zorlu Expirasyonun Birinci Saniyesindeki Volüm
FEV ₁ /FVC	Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyesindeki Volümün Zorlu Vital Kapasiteye Oranı
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GİP	Giant cell İnterstisyel Pnömoni
GÖR	Gastroözofageal Reflü
GÖRH	Gastroözofageal Reflü Hastalığı
HCO ₃	Bikarbonat
He	Helyum
ISHLT	International Society of Heart and Lung Transplantation
İAH	İnterstisyel Akciğer Hastalığı
İİP	İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni
İPAF	İnterstitial pneumonia with autoimmune features
İPF	İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
JRS	Japanese Respiratory Society
KDH	Kollagen Doku Hastalığı
KL-6	Krebs von den Lungen-6
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KOP	Kriptojenik Organize Pnömoni
KPET	Kardiyo Pulmoner Egzersiz Testi
LİP	Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
MBDH	Mix Bağ Doku Hastalığı
NSİP	Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
O ₂	Oksijen
OP	Organize Pnömoni
OSAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PA	Postero anterior
P (A-a)O ₂	Alveolo Arterial Oksijen Gradienti
PCO ₂	Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı

PEF	Zirve Ekspiratuar Akım Hızı
PM	Polimiyozit
PO ₂	Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PPFE	Pleroparankimal Fibroelastozis
RA	Romatoid Artrit
RB-İAH	Respiratuar Bronşiolit İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı
RF	Romatoid Faktör
SaO ₂	Oksijen Saturasyonu
SFT	Solunum Fonksiyon Testi
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SP-A	Sürfaktan Protein - A
SP-D	Sürfaktan Protein - D
SS	Sjögren Sendromu
SSk	Sistemik Sklerozis
TLC	Total Akciğer Kapasitesi
U1-RNP	Anti-Ribonükleoprotein
UIP	Usual İnterstisyel Pnömoni
YÇBT	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	ATS/ ERS 2013 güncellemesine göre İİP'lerin sınıflandırması	5
Tablo 2.2.	İPF'nin klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri	13
Tablo 2.3.	2011 sınıflamasına göre İPF'nin açık akciğer biyopsisi paternleri ile sınıflaması	15
Tablo 2.4.	UİP paterni için YÇBT bulguları	16
Tablo 2.5.	İPF tanısında YÇBT ve akciğer biyopsisi kombinasyonu	17
Tablo 2.6.	Kollagen doku hastalıklarında interstisyel tutulum	23
Tablo 4.1.	Hastaların demografik özelliklerinin gruplara göre dağılımı	34
Tablo 4.2.	Semptomların gruplara göre dağılımı	36
Tablo 4.3.	Gruplara göre fizik muayene bulgularının dağılımı	37
Tablo 4.4.	Akım spirometri ve difüzyon kapasitesi sonuçlarının gruplara göre dağılımı	38
Tablo 4.5.	6 dakika yürüme testi sonuçlarının dağılımı	39
Tablo 4.6.	6DYT sonucuna göre BORG Skalasındaki değişimin dağılımı	39
Tablo 4.7.	Grupların parsiyel oksijen basıncına göre karşılaştırmaları	41
Tablo 4.8.	PAAC grafisi ve YÇBT bulgularının dağılımı	43
Tablo 4.9.	EKO bulgularının karşılaştırılması	44
Tablo 4.10.	Ortalama 12 ay sonraki takiplerde akım spirometri değerlerinin başlangıç değerleri ile karşılaştırılması	46
Tablo 4.11.	Ortalama 12 ay sonraki takiplerde difüzyon kapasitesi ölçümlerinin başlangıç değerleri ile karşılaştırılması	48
Tablo 5.1.	Otoimmün özellikli interstisyel pnömoniler için sınıflama kriterleri	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) olarak da adlandırılan interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) benzer klinik, radyolojik, fonksiyonel bulgular gösteren çok sayıda hastalığı kapsayan bir terimdir.

İAH'nın sınıflandırılması tartışmalıdır; farklı sınıflamalar vardır. İAH'da tedavi yanıtı ve prognoz, etiyolojiye ve İAH'ın tipine göre değişmektedir. İdiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP) İAH'ın bir alt grubudur; bu grupta interstisyel hastalığa yol açan herhangi bir maruziyet veya altta yatan hastalık söz konusu değildir. İİP tanısı koyabilmek için interstisyel patoloji saptanan bir olguda bütün etiyolojik faktörlerin dışlanması gerekir. Altta yatan kollagen doku hastalığı (KDH), İİP'lerle benzer klinik, radyolojik, histopatolojik değişikliklere yol açabilir. İİP'lerin en sık görülen 2 grubu olağan interstisyel pnömoni (usual interstisyel pnömoni, UIP) ve non spesifik interstisyel pnömoni (NSİP)'dir. UIP tablosu gösteren İİP'ler idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) olarak adlandırılmaktadır. KDH'lar UIP, NSİP tablosu veya diğer paternleri oluşturmaktadır.

Son yıllarda immünolojik özellikler gösteren ancak herhangi bir KDH tanısı konamayan İAH olguları tanımlanmaktadır. KDH ile ilişkili İAH'nın tedavi yanıtı ve prognozunun İPF'den farklı olduğu kabul edilmektedir. İmmün özellikler gösteren İİP olgularının da prognozunun farklı olabileceği tartışılmaktadır.

İAH'ta sınıflama, prognozu öngörüp tedaviyi planlama ciddi bir sorundur. Bu hastaların sınıflaması, tedavi önerileri halen tartışmalıdır. Biz bu çalışmada İPF, KDH ilişkili İAH ve immün özellikli İAH tanımlamalarına uyan hastaların klinik, radyolojik, fonksiyonel özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık. Bu yolla İAH sınıflamasına, bu hastaların tedavilerinin planlanmasına ve prognozlarını öngörmeye ışık tutmayı hedefledik. Çalışmamızda 'immün özellikli İAH' olguları önceki çalışmalarda kullanılan kriterler örnek alınarak geliştirilen sorgulama ve incelemeler ile belirlendi. Ancak çalışmamızın son dönemlerinde bu olgu grubu için kriterler öneren bir uzlaşma raporu yayımlandı. Bizim verilerimiz değerlendirilirken bu kriterlerin de tartışılması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) ve interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) eş anlamlı tanımlamalardır. Hastalığı daha iyi tanımlayan terim ‘diffüz parankimal akciğer hastalıkları’ terimidir, ancak alışkanlık nedeniyle İAH terimi daha yaygın olarak kullanılmaktadır. DPAH sıvı, hücre ve konnektif doku komponentlerinin pulmoner interstisyumu diffüz olarak infiltre ettiği durumlarda kullanılan bir tanımlamadır. Bilinen ve bilinmeyen birçok etkenin akciğer parankiminde inflamasyon ve fibrozis ile seyreden patolojik değişikliklere yol açması sonucu oluşan, benzer klinik, radyolojik ve fizyolojik bulgular veren 200 kadar hastalığı içeren hastalık grubudur [1]. Hastalığın progresyonu akciğerde bozulmuş gaz alışverişi ve skarlaşmayla sonuçlanır [2]. Bugüne kadar etiyolojik özellikler ve histopatolojik bulgular esas alınarak çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. Bu hastalıkların bazılarında klinik ve radyolojik özellikler benzerdir.

2.2. Sınıflama

DPAH için farklı kriterler esas alınarak değişik sınıflamalar yapılmıştır. Etiyolojik, histopatolojik, radyolojik özelliklere göre yapılmış olan bu sınıflamaların her birinin yetersiz kaldığı noktalar vardır. Yeni etiyolojik nedenlerin belirlenmesi ve hastalığın patogenezinin bilinmeyen yönlerinin aydınlanması ile sınıflamalar güncellenmektedir. Bu hastalıklar, sınıflandırılmalarında değişik yaklaşımlar olsa da günümüzde başlıca dört başlık altında değerlendirilmektedir. Bunlar; nedeni bilinen DPAH, İİP, granülomatöz DPAH ve diğer formlardır.

Liebow ve Carrington 1969’da ilk sınıflamayı yapmışlar; ve İİP olarak tanımlanan grup, ‘usual interstisyel pnömoni (UİP)’, ‘bronşiolitis obliterans interstisyel pnömoni ve yaygın alveoler hasar’ , ‘deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)’ , ‘lenfositik interstisyel pnömoni (LİP)’ ve ‘giant cell interstisyel pnömoni (GİP)’ olmak üzere beş gruba ayrılmıştır. 1997’de Muller, Colby ve Katzenstein güncelleme yapmışlar ve LİP lenfoproliferatif hastalıklara, GİP de metal pnömokonyozlara ikincil olarak oluştuğu düşünülerek sınıflamadan çıkarılmıştır. Daha sonra sınıflamaya ‘akut interstisyel pnömoni’ (AİP) ve son olarak tanımlanan

‘nonspesifik interstisyel pnömoni’ (NSİP) eklenmiştir. UİP ve DİP sınıflamadaki yerlerini korumuştur. Histopatolojik özellikler daha iyi tanımlandıkça yeni bir sınıflama gereksinimi oluşmuştur.

İİP, akciğer parankiminde hasarla sonuçlanan inflamasyonun ve fibrozisin değişik derecelerini içeren neoplastik olmayan bir grup hastalıktır. İnflamasyonda öncelikle epitelyal ve endotelyal bazal membranlar arasındaki interstisyum etkilenmekle birlikte hava boşlukları, periferik hava yolları ve damarlar da etkilenebilmektedir. İİP’lerin etiyojisi halen aydınlatılamamıştır. Son on yılda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT) ve akciğer biyopsilerinde hastalığa özgü bulguların tanımlanması, hastalığın sınıflandırılmasında önemli katkı sağlamıştır ve 2002 yılında American Thoracic Society (ATS) ile European Respiratory Society (ERS) tarafından ortak olarak hazırlanan sınıflama yapılmıştır [3]. Bunlar; İPF, NSİP, kriptojenik organize pnömoni (KOP), akut interstisyel pnömoni (AİP), respiratuar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH), DİP ve LİP. Bu sınıflama ATS ve ERS tarafından 2013 Eylül ayında güncellenerek son halini almıştır [4]. Güncel sınıflamada İİP’ler başlıca üç ana gruba ayrılmıştır. Bunlar, majör idiyopatik interstisyel pnömoniler, nadir idiyopatik interstisyel pnömoniler ve sınıflandırılmayan idiyopatik interstisyel pnömonilerdir (Tablo 2. 1).

2.3. Epidemiyoloji

DPAH’ın dünyadaki ve ülkemizdeki insidansı, prevelansı ve mortalitesine ilişkin yeterli sayıda, geniş ölçekli, güvenilir veri oldukça azdır. Birçok ülkede epidemiyolojik veriler genellikle ulusal mortalite istatistiklerinden elde edilmektedir. Hastalıklara yönelik sağlıklı epidemiyolojik veriler ancak toplumsal tarama yöntemi ile elde edilebilir. Ancak DPAH açısından bakıldığında sarkoidoz ve pnömokonyoz gibi hastalıkların dışında bu yöntemle elde edilmiş epidemiyolojik veri yok denecek kadar azdır.

Kayıt çalışmaları; hekimler tarafından ulusal veri bankasına kaydedilen olguların değerlendirilmesi ile yapılır ve önemlidir. Bu yöntemle New Mexico, Belçika, Almanya ve İtalya’da veriler elde edilmiştir. Ancak kayıt çalışmaları dahi bazen gerçeği yansıtmamaktadır. Vakayı kaydeden hekimin göğüs hastalıkları

uzmanı, iç hastalıkları uzmanı ya da pratisyen hekim olmasına göre verilerin güvenliği değişmektedir [1].

DPAH içerisinde en çok epidemiyolojik verinin İPF ve sarkoidoza ait olmasına karşın bu hastalıklar için de yapılmış büyük ölçekli çalışma yoktur. İPF insidansı ve prevelansının etnik, coğrafik, kültürel ve ırksal faktörlerden etkilenip etkilenmediği de halen bilinmemektedir [5].

Ülkemizde DPAH ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmaya 6 bölgede, 19 il, 31 merkez ve 54 araştırmacı katılmıştır; bu prospektif araştırmaya 1 Haziran 2007-31 Mayıs 2009 yılları arasında yeni tanı almış interstisyel akciğer hastaları dahil edilmiştir [6]. Ortalama yaş $51,8 \pm 16,7$ olup, kadınlarda yaş ortalaması erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Olguların %23,8'inde interstisyel akciğer hastalığı bilinen nedenlere bağlı iken, %39,4'ü granülomatöz grupta, %23,7'si idiyopatik ve %4,4'ü sınıflandırılmayan grupta yer almıştır. Türkiye'de toplam interstisyel akciğer hastalığı insidansı 100000'de 25,8 saptanmıştır [6]. Bu çalışmada Türkiye'de patolojik olarak konulan tanılar açısından bakıldığında %37,6 ile sarkoidoz en sık görülen İAH iken bunu %19,9 ile İPF, %11,8 ile pnömokonyozlar ve %9,8 ile KDH ilişkili İAH takip etmiştir [6].

2.4. Patogenez ve Patoloji

İAH interstisyumu ve bunun yanı sıra vasküler yapıları, plevrayı, bronşiolleri ve intraalveoler boşlukları da tutabilen; çeşitli etiyolojiler sonucu farklı patofizyolojik mekanizmalar ile gelişse de benzer klinik, radyolojik, fizyolojik ve patolojik görünümlere sahip hastalıklar grubudur. İnterstisyel akciğer hastalıklarının açık akciğer ve transbronşial biyopsiler ile histopatolojik incelenmesi sonucu elde edilecek veriler, hastaların tanı ve tedavileri için önemli bir adımdır. Histopatolojik değişikliklerin tarifi sadece tanı koymaya yardımcı değildir, aynı zamanda etiyoloji ve prognozla ilgili ipuçları sağlar.

Tablo 2.1. ATS/ ERS 2013 güncellemesine göre İİP’lerin sınıflandırması [4]

MAJÖR İDİYOPATİK İNTERSTİSYEL PNÖMONİLER İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) Respiratuar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-İLD) Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP) Kriptojenik organize pnömoni (KOP) Akut interstisyel pnömoni (AİP)
NADİR İDİYOPATİK İNTERSTİSYEL PNÖMONİLER İdiyopatik lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) İdiyopatik pleroparankimal fibroelastozis (PPFE)
SINIFLANDIRILAMAYAN İDİYOPATİK İNTERSTİSYEL PNÖMONİLER

Normal akciğer parankiminde alveoler duktusların duvarı oksijen ve karbondioksit değişimine elverişli kollagen ve elastinden oluşan ince spiral bir banttandır. Farklı yaralanma mekanizmaları bu yapıyı bozarak başta interstisyum olmak üzere parankimde fibrozise yol açar. Akciğer fibrozisi akciğer yapısında kalıcı ve geri dönmez değişikliklere eşlik ettiği gibi farklı fibrozis paternleri; farklı yaralanma mekanizmalarının, farklı prognozların ve tedavi protokollerinin belirleyicisi olur [7]. UİP, ailesel interstisyel pnömoni, fibrotik nonspesifik interstisyel pnömoni, hava yolu merkezli interstisyel fibrozis, sigara ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı fibrozisin ön planda olduğu interstisyel akciğer hastalıklarıdır. Kronik hipersensitivite pnömonisi, kollagen vasküler hastalıklar, skarlaşmış Langerhans hücreli histiositozis, asbestozis ve pnömokonyoz kendine özgü histopatolojik özellikleri olmasına rağmen son dönemleri fibrozis ile karakterize olan hastalıklardır.

Bu hastalıkların ayırıcı tanısı için fibrozisin histopatolojik özellikleri, parankimde dağılımı, eşlik eden fibrotik ya da fibroblastik reaksiyonun karakteri, matür interstisyel kalınlaşmanın derecesi ve yaygınlığı, mikroskopik bal peteği ve parankimal yeniden yapılanma tanısalları ipuçlarını sağlar. Fibrozis ile karakterize olan bazı interstisyel akciğer hastalıklarında fibrozis bal peteği ile sonuçlanır ki bu hastalıklar arasında UİP diffüz akciğer fibrozisinin en sık ve önemli nedenidir. İlk

kez 1969 yılında Leibow tarafından tariflenmiş olup klinik karşılığı İPF'dir. UIP'de fibrozisin dağılımı subplevral ve paraseptal olma eğilimindedir. 2002 yılında İPF açık akciğer biyopsisi temel alınarak tariflenmiştir. Bu sınıflamada açık akciğer biyopsisinde UIP paterninin olması, interstisyel akciğer hastalığının diğer nedenlerinin ekarte edilmesi, anormal solunum fonksiyon testleri, YÇBT özellikleri İPF için tanı kriteri olarak ortaya konmuştur [3].

Sigara hem sporadik İPF hem de ailesel pulmoner fibrozis için risk faktörüdür. Sigara içmenin YÇBT bulguları konusunda çok sayıda çalışma vardır [8]. Buzlu cam, kist, mikronodüller, septal kalınlaşma ve bal peteği bulunan hastalar sigara ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı olarak sınıflanmaktadır. Sigara içenlerde İPF geliştiği zaman RB-İAH ve DİP hem histopatolojik hem de radyolojik olarak tespit edilebilir [9]. Sigara içenlerin akciğer rezeksiyon materyallerinde önemli ölçüde ve yaygın fibrozis bulguları tespit edilmiştir [10]. Kollagen tipte alveoler septal fibrozis amfizem ve respiratuar bronşiolit ile beraberdir. Sigara içiciliği ile beraber olan interstiyel fibrozis amfizem içerir. Burada fibrozisin amfizeme sekonder olup olmadığı sorusu vardır. Amfizem fibrozis olmadan hava yollarının kalıcı genişlemesidir. Fibrozis amfizemin özelliği değildir. Sigara içiciliği ile beraber olan interstiyel fibroziste hyalinize ve eozinofilik kollagen depolanması, alveoler septal amfizem, genişlemiş hava boşlukları ve respiratuar bronşiolit gözlenir. Histopatolojik görünüm daha uniformdur. UIP'nin karakteristiği olan yama tarzında tutulum, irregüler skarlar ve bal peteği gözlenmez. NSİP'ten ise inflamasyonun olmayışı ile ayrılır [11, 12].

Kollagen vasküler hastalıklarda da UIP paterni oluşabilir. Bu olgularda küçük büyütme altında lenfoid hiperplazi en belirgin özelliktir. Daha az fibrotik alanlar ile beraber lenfoid hiperplazinin peribronşioler yerleşmesi ve peribronşioler metaplazi odaklarının bulunması özelliğidir. Diğer ayırt edici bir özellik de akut, subakut ve kronik değişiklikler aynı olguda gözlenebilmesidir. Bazı çalışmalar göstermektedir ki İPF'den daha az fibroblastik odak, daha küçük hava kistleri ve amfizem vardır. İPF'deki UIP paterninde hastalık subplevral alandan başlar, kollagen vasküler hastalıklarda ise sıklıkla plevra da tutulur.

2.5. Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıklarına Genel Yaklaşım

Tanı için radyolojik ve patolojik bulgular yol gösterici olsa da ayrıntılı anamnez alınmaksızın idiyopatik veya ikincil hastalık kararı verilmesi, altta yatan nedenin açıklığa kavuşturulması olanaksızdır. Bu durumda da korunma ve tedavi uygulamaları gerçekleştirilemez. DPAH'a genel yaklaşım konusu kapsamında ele alınan noktalar, hangi durumlarda bu hastalıkların ayırıcı tanı yelpazesi içinde yer alması gerektiği ve kesin tanının konmasına yardımcı olabilecek klinik değerlendirme ipuçlarıdır.

2.5.1. Tıbbi Öykü

2.5.1.1. Yakınmalar

En sık yakınma, tablonun akut, subakut ya da kronik oluşuna bağlı olarak değişen biçimde ani başlayan ya da uzun sürede ilerleyici nefes darlığıdır [13]. Kronik DPAH'da (örneğin İPF, kronik hipersensitivite pnömonisi gibi) dispne başlangıçta ağır egzersizlerle ortaya çıkarken 3-6 ay sürede hafif eforla ortaya çıkar. Kuru öksürük, dispneye eşlik eden en sık ikinci yakınmadır [13]. Bu yakınmaları olan hastalar değerlendirilirken sorunun her zaman hava yolu hastalığı kaynaklı değil parankimal kaynaklı da olabileceği akla getirilmelidir. Bu hastalarda, fizik muayenede akciğerlerin oskültasyonunda velkro ralleri duyulması, solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern saptanması ve akciğer grafisinde çizgisel veya nodüler dansiteler, tülleme alanları görülmesi durumunda ileri tetkike yönlendirilmelidir [13].

Kas-iskelet ağrısı, halsizlik, yorgunluk, ateş, eklem ağrısı ve şişliği, ışığa duyarlılık, Raynaud fenomeni, ağız kuruması, kuru göz gibi yakınmalar altta yatan bir bağ dokusu hastalığına işaret edebilir. Yine bulanık görme de önemli bir yakınmadır. Akciğer dışı bu yakınmalar için bilinmesi gereken nokta, olmamalarının tanıyı dışlatmayacağı, bağ dokusu hastalıklarından özellikle romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus ve polimiyozit/dermatomiyozitin akciğer tutulumundan aylar hatta yıllar sonra açığa çıkabileceğidir [13, 14].

Özellikle de kapsamlı meslek öyküsü DPAH açısından riskli bir alanı kapsıyorsa, akciğer tutulumu yaptığı bilinen bir sistemik hastalığı varsa (özellikle

bağ dokusu hastalıkları), ilaç akciğeri nedeni olduğu bilinen ilaç kullanım öyküsü varsa bu bilgilere göre sonraki tetkikler planlanmalıdır. Bazı DPAH'ları belli yaş gruplarında daha sık görülür ve bazıları bir cinsiyette daha sıktır. Örneğin, sarkoidoz, KDH ile ilişkili İAH, lenfanjioleyomiyomatozis, Langerhans hücreli histiyositoz, ailesel interstisyel akciğer hastalıkları 20-40 yaş arasında daha sık iken İPF sıklıkla 50 yaş üzerinde görülür [13]. Lenfanjioleyomiyomatozis ve tuberosklerozun akciğer tutulumu premenapozal kadınlarda daha sıktır. Pnömokonyozlar, mesleksi karşılaşmanın daha fazla olmasından da kaynaklanacak şekilde daha çok erkeklerde görülmektedir. RA ile ilişkili DPAH erkeklerde daha sık iken diğer kollagen doku hastalıkları ile ilişkili DPAH'lar ve lenfositik interstisyel pnömoni kadınlarda biraz daha sıktır. Yakınmaların ne kadar süredir devam ettiği ayırıcı tanı için yardımcı olabilir. İPF, sarkoidoz ve pnömokonyozlarda kronik ve yavaş ilerleyici bir tablo söz konusudur. Akut eozinofilik pnömoni, kriptojenik organize pnömoni ve kollagen doku hastalıkları ile ilişkili veya ilaç ile ilişkili DPAH'larda akut ya da subakut bir gidiş görülür. Hipersensitivite pnömonisinde akut, subakut ya da kronik seyir olabilir [13, 14].

2.5.1.2.Özgeçmiş

a. Eşlik eden hastalık: DPAH'ların bir kısmı idiyopatik olmayıp eşlik eden hastalık varlığı (bağ dokusu hastalığı, kolitis ülseroza, malignite gibi) bu büyük heterojen grup içinde ayırıcı tanı için önemli ipucu sağlar. Bu hastalıklar ya da tedavisinde kullanılan ilaçların bazıları DPAH'a yol açabilir [13, 14].

b. İlaçlar: Tıbbi öykü alma sırasında hastanın kullandığı öğrenilen reçeteli ya da reçetesiz ilaçların DPAH nedeni olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır. İlaça bağlı İAH'ların ilacın kesilmesinden sonra da ortaya çıkabileceği bilinmektedir [15]. Radyasyonla ilişkili akciğer hastalıkları açısından öyküde radyoterapi alınıp alınmadığı, akciğerin ne kadarının radyasyon alanına girdiği ve kümülatif doz sorgulanmalıdır.

c. Sigara öyküsü: Sigara içme durumu ayırıcı tanıda çok önemlidir. Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz, DİP, RB-İAH ve İPF sigara içenlerde ya da içip bırakmış olanlarda görülürken hipersensitivite pnömonisi ve sarkoidoz hiç sigara içmemiş olanlarda daha sıktır.

d. Mesleksel ve çevresel temas: Meslek öyküsünün ayrıntılı alınması DPAH listesinde yer alan bir grup hastalığın tanısında zorunludur. Pnömokonyoz ve hipersensitivite pnömonisi tanıları, hastanın sırasıyla inorganik ve organik tozlarla temasının olduğu ortaya konmadıkça gerçekleşemez. Çalışılan bütün işler zamansal sıralamayla, özellikle toz, duman ve kimyasallara temasın varlığı, temas edilen düzey, temasın süresi, yakınmalar nedeniyle işin bırakılma durumu, işyerinde benzer yakınmalara sahip kişilerin bulunup bulunmadığı sorgulanmalıdır. Çevresel temas açısından ülkemizin asbest haritasını bilerek yaşanan yerleri bu açıdan değerlendirmek, ev koşullarında evcil hayvan (özellikle kuş), havalandırma sistemlerinin, nemlendiricilerin, duvarda su sızıntısına bağlı küf oluşumunun olup olmadığını sorgulamak tanı için önemlidir. Ayrıca aile bireylerinin de söz konusu etkenlere pasif temas nedeni ile risk grubuna girebilecekleri akılda tutulmalıdır.

2.5.1.3.Aile öyküsü

Bazı DPAH'ları aile bireyleri arasında sık görülebildiği (İPF, NSİP, sarkoidoz gibi) ve DPAH'larının bazılarında otozomal dominant tipte ailesel geçiş kanıtlandığı (ailesel İPF, tuberoskleroz, nörofibromatozis) için aile öyküsü önemlidir [14].

2.5.2. Fizik Muayene Bulguları

a. Akciğer muayenesi: Birçok DPAH formunda akciğerlerin oskültasyonunda inspiyum sonunda (velkro raller) duyulur. İPF'li hastaların %90'ında, asbestozisli hastaların %50'sinde bu bulgu saptanır. Kimi zaman radyografik bulgu ortaya çıkmasından önceki erken dönemlerde, bazallerde, arka koltuk altı çizgisinde lokalize olarak duyulurlar. Raller, sarkoidoz ve Wegener granulomatozisi (polianjitis ile seyreden granülomatozis) gibi granülatöz DPAH'larda ise seyrek olarak duyulurlar. Bu hastalıklar havayollarının duvarında da granülom oluşması nedeniyle ronküs duyulmasına yol açabilirler. İnspiratuar ronküs şeklindeki martı sesi (squake) hipersensitivite pnömonisi ve bronşiolitte duyulan bir patolojik solunum sesidir. Hışıltı, kronik eozinofilik pnömoni, Churg-Strauss sendromunda (eozinofilik granülatöz polianjitis) duyulabilir [13, 14].

b. Platipne-ortodeoksi: Özellikle akciğerlerin bazallerinde ileri derecede fibrozis olduğunda görülen bir bulgu olup yatarken nefes darlığının geçmesi, oturur

pozisyonunda ortaya çıkması (platipne) ve oturur duruma geçildiğinde oksijen saturasyonunun düşmesi (ortodeoksi) durumudur.

c. Plevral efüzyon bulguları: Romatoid artrit (%25), sistemik lupus eritematozusta (%50), Sjögren sendromu, üremik akciğer ve bazı ilaca bağlı DPAH'da plörezi de bulunabilir. [13, 14].

d. Kardiyak muayene: İleri derecede pulmoner fibrozisi gelişmesi ve uzun süreli hipoksemik solunum yetmezliği pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleye yol açarak kardiyak muayene bulgusu verebilir (S₂ pulmoner bileşeninde sertleşme, sağ kalp kaynaklı galop ritmi). Pulmoner hipertansiyon aynı zamanda, pulmoner arter tutulumu ile özellikle progresif sistemik sklerozisin primer bulgusu olabilir. Kor pulmonale DPAH'da sık değildir ve ileri dönem hastalığa eşlik eder. Sol kalp yetmezliği, saptanan yaygın raller ve radyografik olarak yaygın interstisyel görünüm ile DPAH'dan ayırıcı tanısı gereken bir tablodur.

e. Parmak çomaklaşması: Parmak uçlarında çomak görünümünün olduğu bu bulgu, İPF, asbestoziste sık görülen, sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi, pulmoner Langerhans hücreli histiyositozda seyrek rastlanan bir bulgudur [16]. Akciğer kanserinde sık görüldüğü akılda bulundurularak önceden DPAH tanısı ile izlenen bir hastada yeni ortaya çıkan çomak parmak varlığında kanser yönünden araştırma yapılmalıdır. Kistik fibrozis, inflamatuvar barsak hastalıkları, pulmoner arteriyovenöz malformasyon, siyanotik kalp hastalıkları bu bulgunun görüldüğü diğer hastalıklardır. Sistemik skleroziste çomak parmak benzeri görüntünün nedeni bu hastalıkta sklerodaktili adı verilen bir başka bulgunun olmasıdır.

f. Cilt bulguları: Sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis, skleroderma, sistemik lupus eritematozis, dermatomiyozit, tuberoskleroz, nörofibromatoz ve Wegener granülomatosisinde tanıya yardımcıdır. Sklerodermada deri atrofiktir ve balmumu görünümünü almıştır. Sistemik lupus eritematoziste yüzde kelebek raş bulunabilir. Raynaud fenomeni, sıklıkla sistemik skleroz ve Sjögren sendromunda görülen, soğukta ellerde ağrı ve duyu kaybı ile birlikte solukluk, ardından morarma ve sonra da kızarma şeklinde renk değişikliğidir [13, 14].

g. Bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili bulgular: Artrit, artralji, Raynaud fenomeni, keratokonjunktivitis sicca

h. Üveit ve sklerit: Sarkoidoz, vaskülitler

i. Periferik lenfadenopati, hepatomegali: Sarkoidoz

Özetle; ilerleyici nefes darlığı ve öksürük yakınması olup akciğer radyografisinde interstisyel işaretler ve solunum fonksiyon testlerinde restriktif tipte anormallik saptanan kişilerde DPAH'dan kuşkulandırılması en önemli noktadır. Oysa akciğer radyografisinde patoloji saptanmayan ya da nefes darlığından yakındığı halde radyolojik bulgu olsun ya da olmasın solunum fonksiyon testi normal olan DPAH olguları bulunabilir. Özellikle yüksek riskli gruplarda (örneğin skleroderma tanılı bir kadın, asbest işinde çalışan bir işçi ya da hipersensitivite pnömonisi için etken olabilecek antijenlerle temasta bir çiftçi gibi) ilişkili bir yakınma varlığında rutin radyolojik inceleme ya da solunum fonksiyon testi normal olsa da bilgisayarlı tomografi, egzersiz testi, difüzyon testi, bronkoalveoler lavaj ya da akciğer biyopsisi gibi ileri incelemelere gidilmelidir. Bunun için de ayrıntılı bir tıbbi öykü ve sistematik bir fizik muayeneden önemli ipuçları elde edileceği unutulmamalıdır.

2.6. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)

İPF bu hastalık grubunun en sık karşılaşılan formudur. Günümüzde etiyolojisi halen bilinmemektedir. Önceleri hastalığın kontrol altına alınamayan bir inflamasyon sonucu geliştiği düşünülürken, hayvan çalışmalarında inflamasyon olmadan fibrozisin gelişebildiğinin gösterilmesi üzerine günümüzde bu teoriden uzaklaşmıştır [17]. Son yıllarda hastalığın tanısında ve sınıflandırılmasında ilerlemeler sağlanmasına karşılık hastalığın tedavisinde yüz güldürücü bir ilerleme sağlanamamıştır. Güncel tedavi tartışmaları da hastalığın progresyonunu yavaşlatmaya yöneliktir. Hastaların büyük bir kısmı tanı konulduktan sonra 5 yıl içerisinde kaybedilmektedir [5].

İPF akciğerde sebebi bilinmeyen, ilerleyici fibrozis ile seyreden, kronik interstisyel pnömonilerin bir formudur. İleri yaşlarda (>50 yaş), akciğerle sınırlı, histopatolojik ve radyolojik olarak, olağan interstisyel pnömoni ile uyumlu görüntü bulunması ile tanımlanır. Ancak kesin tanı için diğer nedenlerin (ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalığı, kollagen vasküler hastalıklara bağlı akciğer hastalığı, vb.) dışlanması gerekir. İPF “kriptojenik fibrozan alveolit” olarak da bilinmekle beraber güncel sınıflamada bu terim terk edilmiştir [4, 18].

İPF tarihi 19. yüzyılın ortalarına uzanmaktadır. 1868 yılında Austin Flint, akciğerde enfektif olmayan inflamatuvar fibrozisi kronik pnömoni olarak tanımlamıştır. 1892 yılında Osler, kronik interstisyel pnömonili olguların, akciğerdeki bronşlar, interlobuler septalar, damarsal yapılar ve alveol duvarındaki fibrinoid değişiklikleri göstermiş ve bunları akciğer sirozu olarak adlandırmıştır. UIP ilk kez 1969 yılında Liebow tarafından tanımlanmıştır. Daha önceleri UIP'in interstisyel pnömoniler için genel bir kavram olarak kullanılmasına karşılık Liebow interstisyel pnömonileri beş başlık altında toplamış ve olağan interstisyel pnömoniyi idiyopatik ile diğer fibrozis etkenlerine bağlı gelişen olarak iki gruba ayırmıştır. İdiyopatik formu da klinik olarak idiyopatik pulmoner fibrozis olarak adlandırmıştır. Akciğer biyopsilerinde olağan interstisyel pnömoni paterni, İPF dışında, romatoid interstisyel akciğer hastalıkları, hipersensitivite pnömonilerinin ilerlemiş fibrozis evrelerinde ve ilaç toksisitesi gibi bazı durumlarda da görülebilmektedir [3, 19].

Akciğer biyopsilerinde UIP paterninin görülmesinin tek başına İPF tanısında yetersiz kalması ve diğer interstisyel pnömonilerden ayırımında yaşanan zorluklar nedeniyle günümüzde İPF tanısında göğüs hastalıkları, patoloji ve radyoloji uzmanlarından oluşan multidisipliner bir yaklaşımla tanı koymak söz konusudur. Tanıda yaşanan zorluklar ile hastalığın takibinde ve tedavisinde ortak bir klinik yaklaşımın bulunmaması nedeniyle ATS ile ERS 2000 yılında İPF için ortak bir uzlaşi raporu yayımlamışlardır. 2011 yılında bu uzlaşi raporu 'Japanese Respiratory Society' (JRS) ve 'Latin American Thoracic Association'ın (ALAT) katılımıyla güncellenmiştir [5, 20]. Bu raporda klinik, radyolojik ve patolojik veriler tanımlanmış ve özellikle tanıda YÇBT kullanımı artırılarak, akciğer biyopsisinin rutin uygulaması sınırlandırılmıştır (Tablo 2. 2).

Tablo 2.2. İPF'nin klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri [19]

Klinik özellikler	Radyolojik özellikler	Histopatolojik özellikler
• Yaş > 60 • Erkek > Kadın • Sigara içenlerde daha sık • Dispne > 3 ay • Kuru öksürük • Restriktif patern • Çomak parmak (ileri hastalıkta) • Egzersizde desaturasyon	• Subplevral ve bazal baskınlık • Retiküler anormallikler • Traksiyon bronşektazisi • Subplevral balpeteği kistleri (kesin radyolojik tanı için gerekli) • Retikülasyon alanlarında minimal buzlu cam opasiteleri	• Bölgesel heterojenite • Temporal heterojenite • Fibroblastik odak • Periferik lobüler dağılım • Mikroskopik balpeteği

İPF genellikle sinsi başlangıçlı ve progresif seyir gösteren bir hastalıktır. Hastalık klinik olarak subklinik İPF, yavaş progresif İPF, hızlı progresif İPF ve alevlenmeler olarak dört başlık altında değerlendirilmektedir [21]. Subklinik İPF halen net olarak tanımlanamasa da radyolojik bulguların olmasına rağmen semptomların olmaması durumu olarak açıklanmaktadır [22]. Hastalığın asemptomatik dönemden semptomatik döneme geçişi yıllar sürebilir. Yavaş progresif İPF, hastalığın klasik klinik seyridir. Yavaş progresif İPF, tanı konulduktan ölüme kadar ortalama birkaç yıl içerisinde akciğer fonksiyonlarında azalma ve nefes darlığında kötüleşme ile karakterizedir [23, 24]. Hızlı progresif İPF ise, ilk başvurularından sonraki 6 aydan kısa süreli bir dönemde semptomatik hale gelen ve yavaş seyirli İPF'ten daha kısa sürede kaybedilen hastaları tanımlamak için kullanılır [25]. Alevlenmeler enfeksiyon ya da kalp yetmezliği gibi sebeplere bağlı olmaksızın semptomlarda, akciğer fonksiyonlarında ve radyolojik bulgularda, birkaç gün veya hafta içinde bozulma olarak tanımlanmıştır [25].

İPF her ne kadar etiyolojisi bilinmeyen bir hastalık olarak ifade edilse de hastalığın gelişiminde rolü olabilecek bazı potansiyel risk faktörleri tanımlanmıştır.

Bunlar yaş, sigara içimi, çevresel faktörler, viral enfeksiyonlar, gastroözefageal reflü, ilaç maruziyeti, genetik faktörler ve otoimmünite şeklinde sıralanabilir.

Sigara içimi ile İPF arasında kuvvetli bir ilişki vardır [26-30]. Bu ilişki 20 paket/yıl'dan daha fazla içme öyküsü olanlarda daha kuvvetlidir. Sigara içenlerde riskin içmeyenlere oranla 1,6-2,9 kat artmış olduğu bulunmuştur [26-28]. Günümüzde sigaranın kesin hastalık etkeni olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur.

İPF gelişimi ile çevresel maruziyet arasında ilişki bulunmuştur [26-28]. Metal tozları (pirinç, kurşun, çelik) ve odun tozu İPF gelişme riskini önemli derecede artırmaktadır. Çiftçilik, kuş besleme, kuaförlük, taşçılık ve canlı hayvan ile sebze tozlarına maruziyet de İPF gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [26].

İPF alevlenmelerinde ateş, miyalji, diffüz akciğer hasarı gibi viral enfeksiyonlarda görülen benzer bulgular olması, en azından alevlenmelerin viral enfeksiyonlarla tetiklendiği hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur.

Gasroözefageal reflü (GÖR) kronik aspirasyon, İPF için bir risk faktörüdür. İdiyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda GÖR'e yaygın olarak rastlanması bu görüşü desteklemektedir [31, 32]. Hastaların büyük çoğunluğunda GÖR sessizdir, tipik semptomları gözlenmez [31, 32]. Gastroözefageal reflünün İPF etiolojisindeki rolünü aydınlatacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ailesel pulmoner fibrozis olgularının bildirilmesi, İPF gelişiminde genetik faktörlerin de risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Ailesel İPF, İPF'li olgularının %5'inden azını oluşturmaktadır ve primer biyolojik aile üyelerinden en az ikisinde histolojik olarak doğrulanmış İPF bulunması olarak tanımlanmaktadır. Ailesel İPF daha erken yaşta gelişebilmektedir. Etkilenmeyen aile üyelerinin akciğerlerinde de inflamasyon bulguları bildirilmiştir [33].

İPF'li hastalarda matrikse ve hücrel komponentlere karşı antikorların varlığı bildirilmiştir. Ayrıca bağdokusu hastalıkları ile ilişkili diffüz parankimal akciğer hastalıklarında da muhtemelen fibrozisin patogeneğinde yer alan otoantikorlar bulunmaktadır.

İPF tanı, prognoz ve tedavisi ile ilgili yeni ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzu 2011 yılında yayımlanmıştır [5]. 2011 yılındaki son İPF sınıflamasında ise İPF tanısı için YÇBT ya da cerrahi biyopside UIP paterninin bulunması yeterlidir. Yeni

kılavuzda UİP tanısı için YÇBT, histopatoloji kriterleri ve radyoloji-histopatoloji kriterlerinin belirli kombinasyonları tanımlanmıştır (Tablo 2.3, 2.4, 2.5).

Tablo 2.3. 2011 sınıflamasına göre İPF'nin açık akciğer biyopsisi paternleri ile sınıflaması [5]

UIP paterni	Muhtemel UIP paterni	Olası UIP paterni	UIP'i ekarte ettiren bulgular
Fibrozis / Yapısal bozulma Subplevral/ Paraseptal bal peteği Yama tarzı tutulum Fibroblast odakları UIP'i ekarte ettiren histopatolojik bulguların olmaması	Fibrozis / Yapısal bozulma +/- bal peteği Yama tarzı tutulum ya da fibroblast odağından birinin olması UIP'i ekarte ettiren histopatolojik bulguların olmaması ya da sadece bal peteğinin olması	İnterstisyel inflamasyon olmadan parankimin yamalı ya da diffüz fibrozisi UIP'in diğer kriterlerinin olmaması UIP'i ekarte ettiren histopatolojik bulguların olmaması	Hyalen membranlar Organize pnömoni Granülom Bal peteği dışında belirgin inflamasyon Hava yolu merkezli belirgin değişiklikler Diğer alternatif tanı bulguları

Tablo 2.4. UIP paterni için YÇBT bulguları [5]

UIP paterni (4 özelliğın tamamı gerekli)	Olası UIP paterni (3 özelliğın tamamı)	UIP paterni ile uyumsuz (7 özellikten herhangi biri)
Subplevral ve bazalde predominans	Subplevral, bazal predominans	Üst veya orta zon predominansı
Retiküler opasiteler	Retiküler opasiteler	Peribronkovasküler predominans
Traksiyon bronşektazisi ile birlikte veya tek başına bal peteğı	UIP paterni ile uyumsuz özelliklerin olmaması	Yaygın buzlu cam opasiteleri
UIP paterni ile uyumsuz özelliklerin olmaması		Yaygın mikronodüller (bilateral başlıca üst loblarda)
		Atipik kistler (multiple, bilateral, balpeteğinden uzak alanlarda)
		Diffüz mozaik atenüasyon/ hava hapsi (bilateral 3 veya daha fazla lobda)
		Segmental/lober konsolidasyon

Tablo 2.5. İPF tanısında YÇBT ve akciğer biyopsisi kombinasyonu [36]

YÇBT paterni	Akciğer biyopsisi paterni	İPF tanısı
UİP	UİP Muhtemel UİP Olası UİP Sınıflandırılmayan fibrozis	EVET
	UİP değil	HAYIR
Olası UİP	UİP Muhtemel UİP	EVET
	Olası UİP Sınıflandırılmayan fibrozis	MUHTEMEL
	UİP değil	HAYIR
UİP ile uyumsuz	UİP	OLASI
	Muhtemel UİP Olası UİP Sınıflandırılmayan fibrozis UİP değil	HAYIR

Yeni kılavuzda İPF için tanı kriterleri,

1. Çevresel veya mesleki temaslar, bağ dokusu hastalığı ve ilaç toksisitesi gibi interstisyel akciğer hastalığının diğer bilinen nedenlerinin dışlanması
2. Cerrahi biyopsi uygulanmayan hastalarda YÇBT’de UİP paterni görünümü (Tablo 2. 4)
3. Cerrahi biyopsi uygulanan hastalarda YÇBT ve cerrahi akciğer biyopsisi paternlerinin spesifik kombinasyonları (Tablo 2. 2, 2. 4, 2. 5) olarak belirtilmiştir [5].

İPF şüpheli hastalarda, serolojik incelemenin rolü ile ilgili güvenilir veri bulunmamaktadır. Bağ dokusu hastalığında UIP paterni görülebilir ve interstisyel akciğer hastalığı bağ dokusu hastalığının tek bulgusu olabilir. ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzunda, İPF değerlendirmesinde bağ dokusu hastalığı yönünden hastaların çoğunda serolojik incelemenin yapılması gerektiği, ancak küçük bir hasta grubunda uygun olmayabileceği bildirilmiştir [5]. Serolojik inceleme, bağ dokusu hastalığına ait semptom ve bulguların yokluğunda da yapılmalı ve romatoid faktör (RF), anti-CCP, anti nükleer antikor (ANA) titresi ve paternini içermelidir. Antisentetaz antikorlar (örneğin Jo-1), kreatin kinaz ve aldolaz, Sjögren antikorları (SS-A, SS-B) ve skleroderma antikorları (scl-70, PM-1) gibi diğer serolojik testlerin rutin yapılmasının yararı belirsizdir, ancak seçilmiş hastalarda yararlı olabilir. İPF'li hastalarda, bağ dokusu hastalığına ait başka klinik bir bulgu olmadan hafif ANA ve RF pozitifliği saptanabilir. Bu hastalar, bağ dokusu hastalığı yönünden dikkatlice değerlendirilmelidirler. Bağ dokusu hastalığını destekleyen ek serolojik veya klinik bulguların bulunmaması durumunda İPF tanısı uygundur. Ancak, bu hastaların takibinde tekrarlanan serolojik inceleme ve klinik değerlendirme, bağ dokusu hastalığı gelişimini gösterebilir, dolayısıyla da bu hastalarda tanının yeniden değerlendirilmesi gerekir. Bronkoalveoler lavajın selüler incelemesi bazı tip interstisyel akciğer hastalıklarının tanısında yararlı olabilir. İPF'de bronkoalveoler lavajın (BAL) tipik selüler profili, başlıca makrofajlardan ve orta derece artmış nötrofil ve eozinofillerden oluşur. Lenfosit yüzdesi genellikle normaldir. Ancak, bu bulgu İPF dışı birçok interstisyel akciğer hastalığında da görülebileceğinden, nonspesifiktir. İPF şüpheli hastalarda BAL'ın en önemli uygulanma nedeni, hastalığın kronik hipersensitivite pnömonitisinden ayrımıdır.

İPF tanısında günümüzde kullanılan standart bir biomarker yoktur. Serum Krebs von den Lungen-6 (KL-6), sürfaktan protein A ve D, CCL 18, BNP, Matriks metalloproteinaz 1 ve 7 İPF için potansiyel biyomarkerlar olup tanı ve prognoz belirlemedeki etkinlikleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

İPF'nin tanı, tedavi planlanması ve izleme aşamalarında fonksiyonel değerlendirme önemli bir yer tutmaktadır. Akciğer hastalıklarının fonksiyonel değerlendirmesi denildiğinde ilk akla gelen testler solunum fonksiyon testleridir. Tanı aşamasında ve sonrasında akciğerlerin etkilenme düzeyini gösterebilmek için

solunum fonksiyon testlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Solunum fonksiyon testleri içerisinde ise dinamik testlerden statik testlere, karbonmonoksit difüzyon testinden kardiyopulmoner egzersiz testlerine kadar birçok yöntem kullanılabilmektedir.

Erken dönemde solunum fonksiyon testleri normal saptanabilir. İlerleyen dönemde restriktif solunum yetmezliği bulguları saptanır. Total akciğer kapasitesinde, fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC) ve rezidüel volümde (RV) azalma saptanır [34, 35]. Zorlu vital kapasitede (forced vital capacity; FVC) azalma ile birlikte zorlu ekspiratuar volüm 1. saniyede (FEV_1) azalma olması nedeniyle Tiffenau oranı genellikle normal hatta artmış olarak izlenmektedir. Akım volüm halkasına bakıldığında ise, normalde beklenen halkanın boyut olarak daha küçük bir şekilde ortaya çıktığını görebiliriz. Solunum fonksiyon testlerinin prognozu belirleyip belirlemediği konusunda da araştırmalar yapılmıştır. İPF için prognozu solunum fonksiyon testlerine göre belirlemenin diğer interstisyel akciğer hastalıklarına göre daha olası olduğu belirtilmektedir. FVC ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) değerinin %60'ın altında olması durumunda sağkalımın belirgin derecede kısaldığı bildirilmiştir [37].

FVC değerindeki %10'luk düşüş ise bir diğer kötü prognoz belirteci olarak kabul edilmektedir. DLCO'nun beklenen değerinin %45'ten düşük olması ya da bir yıl içinde %20'den fazla azalma da kötü prognoz belirtisi olarak değerlendirilmektedir [38]. İPF'nin erken döneminde normal spirometri değerleri saptanmakla birlikte, hafif orta düzeyde düşük DLCO saptanabilir. Bu durumda mutlaka İPF araştırılmalıdır [39].

Altı dakika yürüme testi (6DYT) hastaların egzersiz kapasitelerini değerlendirmeye yönelik, kolay, uygulanabilir, tekrarlanabilir ve güvenilir bir testtir. 6DYT genel olarak pulmoner, kardiyovasküler ve nöromüsküler sistemler hakkında bizlere bilgi vermektedir. Hastaların yorgunluklarına bağlı olarak testi kendilerinin sonlandırması nedeniyle maksimal yoğunluktaki test düzeyine erişilememektedir. Bununla birlikte 6DYT günlük yaşam kapasitelerini göstermesi açısından önemli bir testtir. du Bois ve arkadaşlarının çalışmasında, İPF'li olgulardaki 6DYT değerlendirildiğinde, bir yıllık mortalite tayininde bağımsız faktör olarak rol aldığı gösterilmiştir [40]. du Bois yaptığı çalışmada, minimal klinik anlamlı farklılık değerini 24-45 metre arasında bulmuştur. Bu anlamlı değişiklik süresi 24 hafta olarak

alınmış ve bir yıl sonraki mortalite değerleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak İPF, tanı aşamasından itibaren yakın fonksiyonel değerlendirme yapılması gereken bir hastalıktır. Bu konuda bize en çok yardımcı olacak araçlar ise DLCO, FVC ve 6 dakika yürüme testidir. Prognoz tayininde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılacak olan bu parametreler hemen hemen her yerde kolaylıkla uygulanabilecek değerlendirme ölçütleridir.

İPF olgularında progresif hastalığı etkin bir şekilde tanımlamak ve semptomların kötüleşmesinin, oksijenizasyonun ve hastalığın seyrinde komplikasyonların tedavisini zamanında yapmak önemlidir. Ayrıca tanı anından itibaren en iyi fonksiyonel kapasitenin sağlanması için, son dönem akciğer gelişmesi beklenmeden, belirgin ventilatuar kısıtlanma ve pulmoner hipertansiyon gelişmeden pulmoner rehabilitasyon programları devreye girmelidir [5].

Başka bir tanıyı destekleyecek bulgu olmaması durumunda, aşağıdaki değişikliklerden herhangi birinin bulunması progresif hastalık ile uyumludur;

- Progresif dispne (objektif değerlendirmeye)
- FVC değerinde başlangıca göre progresif düşüş saptanması
- DLCO değerinde başlangıca göre progresif düşüş saptanması
- YÇBT’de izlenen fibroziste başlangıca göre progresyon saptanması
- Alevlenme
- Solunum yetmezliği gelişimi

Bu parametreler klinik çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda geliştirilmiştir.

Hastalık progresyonunda, başka alternatif tanıların yokluğunda, FVC’de %10 veya DLCO’da %15 değişiklik mortalite göstergesi olarak kabul edilmektedir [41]. FVC’de daha küçük değişikliklerin (%5-10) sürekli ve ilerleyici bir şekilde devam etmesi durumunda da progresif hastalıktan söz edilebilir [42]. Hastalık progresyonu ortalama 3-6 aylık aralıklarla izlenmelidir. Ancak radyoloji, fizyoloji ve semptomlarda sürekli değişiklikler olduğunda, progresyonun tanımlanmasında daha kısa aralıklarla takip yapılması gerekebilir. DLCO’daki düşüşlerin alternatif tanı yokluğunda progresif hastalık ile uyumlu olmasına karşılık bu tür değişiklikler pulmoner damar değişikliklerini ve eşlik eden pulmoner hipertansiyonu yansıtır da olabilir.

İPF, yapılan tüm çalışmalara rağmen tanı konulduktan sonra 5 yıllık yaşam süresi %30-50 düzeyinde olan bir hastalıktır. Bu nedenle 2004 yılından beri giderek artan çalışmalarda tüm tedavi seçenekleri değerlendirilip sağkalım avantajı elde edilmeye çalışılmıştır [43]. Uluslararası Kalp ve Akciğer Nakli Derneği'nin (International Society of Heart and Lung Transplantation: ISHLT) 2006 yılındaki rehberinde, özellikle alevlenmeler gösteren hastalarda uzun dönem sağkalım sağlayan tek tedavi seçeneğinin, günümüzün tüm tedavi yaklaşımları ve devam eden çalışmalarına rağmen akciğer nakli olduğu bildirilmiştir [44]. Toronto'da 1983'te yapılan ilk başarılı akciğer naklinden sonra uzun dönem sağkalım sağlayan hasta grubunun İPF grubu olduğunun anlaşılması üzerine, İPF endikasyonu ile yapılan akciğer nakli sayısında artış olmuş, bu oran 2005 yılında %15 iken 2009 yılında %37'ye dek artarak en sık hastalık grubu olan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının (KOAH) önüne geçmiştir. Günümüzde İPF, en sık akciğer nakil endikasyonu olan hastalıklardan biridir. İPF hastalarının akciğer nakli olma zamanı Orens ve arkadaşları tarafından şu şekilde tanımlanmıştır;

Akciğer nakli olmaksızın beklenen yaşam süresi, akciğer nakli sonrasındaki yaşam süresinden daha kısa olduğunda İPF hastaları ameliyat edilmelidir [44].

ISHLT 2006 rehberinde İPF hastalarının akciğer nakli için yönlendirilme kriterleri olarak,

- a. Histolojik veya radyolojik UIP varlığı (vital kapasite ne olursa olsun)
- b. Histolojik olarak fibrotik NSİP kanıtlanmış olması

belirlenmiştir.

Özetle İPF oldukça kötü prognoza sahip bir hastalık olup hastalarda farklı klinik seyirler gösterebilmektedir. Halen hastalığın şifa sağlayacak bir medikal tedavisi bulunmamaktadır. Sadece akciğer transplantasyonu yapılabilen bir grup hastada sağkalım süresi uzamaktadır. Bu nedenle hızlı progresyon gösteren ya da prognozu çok kötü olanların saptanarak transplantasyona yönlendirilmesi önem kazanmaktadır. Halen klinik, fonksiyonel, radyolojik ve biyolojik belirteçlerden tam, yeterli, güvenilir ve tekrarlanabilir bir prognostik faktör bulunamamıştır. Fonksiyonel ölçümler (FVC, DLCO, 6DYT gibi) çok güvenilir olmamakla beraber, bunların hasta takip sürecindeki değişiklikleri önemli bilgiler sağlamaktadır. Biyolojik belirteçler üzerinde yapılan çalışmalar devam etmekte ve pnömoprotein

(KL-6, SP-A, SP-D) olarak kabul edilen belirteçlerle yapılacak yeni çalışmalar ve daha yeni belirteçlerin bulunması beklenmektedir. Moleküler ve genetik ileri düzey araştırmalarda hastalığın progresyonunun ve prognozunun göstergesi olabilecek yeni moleküller bulunabilir. Sonuç olarak, halen hastalığın tanısında olduğu gibi prognozunu belirlemede de çok yönlü yaklaşımlara gerek duyulmaktadır.

Son on yılda İPF'in klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgularının tanımlanmasında belirgin bir ilerleme sağlanmıştır. Hastalığın tanısı için bütün dünyada geçerli genel bir standardizasyon ve algoritm oluşturulmuştur. Önceki raporlarda sadece öneri olarak sunulan veriler, zamanla kanıta dayalı çalışmalarla kesinlik kazanmaktadır. Ancak tanı aşamasında sağlanan bu ilerleme, aynı oranda tedavi ve prognoza yansıtılamamıştır. Gelecekte transplantasyon verileri ile hastalığın tedavisinde de umut verici sonuçlar elde edileceği düşünülmektedir.

2.7. Kollagen Doku Hastalıklarında İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Kollagen doku hastalıkları sıklıkla akciğerde çeşitli değişikliklere yol açan immünolojik olarak gelişen sistemik hastalıklardır. Akciğeri en sık tutan KDH'ları romatoid artrit (RA), sistemik skleroz (SSk), sistemik lupus eritematozus (SLE), polimiyozit (PM) ve dermatomiyozit (DM), miks bağ doku hastalığı (MBDH) ve Sjögren sendromu (SS)'dur. İnterstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner arteriyel hipertansiyon KDH hastalarında mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir [45]. Sıklık, klinik bulgular, prognoz ve tedaviye cevap hem histolojik patern (usual interstisyel pnömoni, nonspesifik interstisyel pnömoni, organize pnömoni, diffüz alveoler hasar, nodüler lezyonlar vb.) hem de altta yatan KDH'ya bağlı olarak değişmektedir. Bu hastalıkların tanısı belirli kriterlere göre konmaktadır; bunların birçoğunda ne yazık ki akciğer tutulumu tanı kriterlerinin içersinde yer almamaktadır. Ayrıca bu hastalıklar birlikte (overlap) olabilmektedir. Akciğer tutulumu KDH'nın seyrinde sık görülse de mevcut patolojik görünüm enfeksiyonlar, ilaç toksisitesi ve diğer nedenlere de bağlı olabilir [46, 47]. Bu grup hastalarda sık olan ilaç toksisitesi ve enfeksiyonlar gibi tedaviyle ilişkili komplikasyonların gelişmesi durumunda klinik tabloyu açıklamak daha da zor olabilir. Her ne kadar akciğer grafisi pulmoner tutulumun araştırılması ve takibinde kullanılıyor olsa bile, YÇBT de KDH'da akciğer tutulumu hakkında ek bilgiler sağlayabilir ve akciğerdeki

tutulumunun ayırıcı tanısında özellikle yararlı olmaktadır. KDH'da akciğer tutulumunun yeterince araştırılması hastalığın tedavisi ve prognozunu değerlendirmek için oldukça önemlidir. Çünkü erken tedavi hastalığın düzelmesini sağlayabilir. KDH değişik paternde İAH ile birlikte olabilir. Bunlar; UIP, NSİP, COP, diffüz alveoler hasar (DAH) ve LİP'dir. Tablo 2. 6'da kollagen doku hastalıklarında görülebilen interstisyel paternler gösterilmektedir.

Tablo 2.6. Kollagen doku hastalıklarında interstisyel tutulum [5]

KOLLAGEN DOKU HASTALIĞI	İNERSTİSYEL TUTULUM
Romatoid artrit	UIP NSİP OP Romatoid nodüller
Sistemik skleroz	NSİP UIP
Sjögren sendromu	NSİP LİP UIP DİP
Polimiyozit/ dermatomiyozit	LİP OP DAH
Sistemik lupus eritematozus	Akut İP LİP NSİP UIP DİP

Kollagen doku hastalıklarında interstisyel akciğer hastalığının en sık histopatolojik şekli NSİP'tir. NSİP'nin patolojik tanısı iki aşamada olur; birincisi NSİP'nin karakteristik histopatolojik bulgularının bilinmesi, ikincisi de diğer İAH'ın dışlanmasıdır [48]. NSİP'de değişik derecede interstisyel inflamasyon ve fibrozis ile geniş bir histopatolojik bulguları kapsamaktadır [3]. NSİP, histopatolojik olarak sellüler NSİP (fibrotik komponent olmadan inflamasyonun olduğu) ve fibrotik NSİP (fibrotik bulguların daha belirgin olduğu) olarak iki alt gruba ayrılmaktadır.

Fibrotik NSİP ve UİP arasındaki en önemli farklılık NSİP'te temporal heterojenitenin olmamasıdır [48].

Kollagen doku hastalıklarında UİP dışı interstisyel paternlerin farklı radyolojik özellikleri vardır. NSİP düşündüren YÇBT bulguları traksiyon broşektazisinin, peribronkovasküler dallanma, subplevral ayrışma ve buzlu cam görünümünün eşlik ettiği sıklıkla bazallerde görülen retiküler anormalliklerdir [49]. Organize pnömoni düşündüren YÇBT bulguları; subplevral ve alt akciğer alanlarında belirgin olan bilateral yama şeklinde konsolidasyonlardır [49]. OP ile birlikte NSİP varlığı fibrozis özellikleri ile ilişkili genellikle peridiyafragmatik ve bazalde hakim olan konsolidasyon alanı ile karakterizedir. LİP'in YÇBT bulguları ise buzlu cam opasiteleri veya retiküler anormallikler ile birlikte olan veya bunlardan bağımsız olan peribronkovasküler kistlerdir [49].

NSİP genellikle alt loblarda ve çoğunlukla bilateral ve simetrik tutulumla karakterizedir. YÇBT'de en sık görülen bulgu buzlu cam opasiteleri ve hemen daima fibrotik NSİP'li hastalarda olan traksiyon bronşiektazi veya bronşiolektazidir. Bu hastalarda genellikle subplevral korunmuş alanlar da görülebilir. Ayrıca konsolidasyon alanları ve bal peteği de bulunabilir. Bu bulgular NSİP'te UİP'ten daha az görülmektedir. Alt lob volüm kaybı fibrotik NSİP'li hastaların akciğerinde pulmoner fibrozisin diğer bulgularıyla beraber sıklıkla görülmektedir. Her ne kadar NSİP'in prognozu genellikle UİP'ten daha iyi olsa da yine de mortalite riski taşımaktadır. Hastaların yaklaşık %20'si tanıdan sonra 5 yıl içinde ölürlür [50]. Sellüler NSİP'li hastalar fibrotik NSİP'lilere göre daha iyi prognoza sahiptirler. KDH olan hastalarda interstisyel pnömonitisin prognozu İPF hastalığı olanlara göre daha iyi olduğu görülmüştür. Bu farklılığın sebebi KDH'da NSİP'in daha sık görülmesine bağlanmaktadır. Buna karşılık UİP idiyopatik hastalığı olanlarda daha siktir. KDH olup da NSİP gelişen hastalar arasında mortalite oranı idiyopatik NSİP'li hastalara benzerse de bu konuda kesin bir bilgi yoktur [51].

2.8. İmmün Özellikli İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

İİP'ler benzer klinik, radyolojik ve histopatolojik özelliklere sahip olan bir dizi diffüz inflamatuvar ve/veya fibrotik akciğer hastalığından oluşan bir hastalık grubudur [3-5]. İdiyopatik interstisyel pnömoni tanısı için çevresel maruziyetler, ilaç

toksisiteleri veya bağ dokusu hastalıkları gibi interstisyel pnömonilerin bilinen sebeplerinin dışlanmış olması şarttır [5]. Altta yatan etiyolojinin saptanması klinik açıdan önemlidir çünkü etiyolojinin bilinmesi tedaviyi ve prognozu etkiler [52, 53]. Bağ doku hastalıkları; RA, SLE, inflamatuvar idiyopatik miyopatiler, Sjögren sendromu, sistemik skleroz ve miks bağ doku hastalıkları gibi sistemik otoinflamatuvar süreçlerden oluşan geniş bir spektruma verilen isimdir [49]. Bu hastalıkların kendine özgü ve ayırt edici özellikleri olmakla birlikte sistemik otoimmünite ve immünite ilişkili organ hasarı gibi süreçlerde altta yatan ortak mekanizmalara sahiptirler. Bağ doku hastalıklarının iyi tanımlanmış bir klinik göstergesi interstisyel pnömonidir (Tablo 2.6). İnterstisyel pnömoni genellikle mevcut bir bağ doku hastalığının organ tutulumu olarak görülmekle beraber diğer türlü gizli kalabilecek bir bağ doku hastalığının tek ve/veya ilk belirtisi olarak da karşımıza çıkabilir ve bu durum nadir değildir [49]. Bu tür hastaların değerlendirilmesi için uluslararası kabul edilmiş bir yaklaşım mevcut olmamakla birlikte mevcut rehberler idiyopatik interstisyel pnömoni tanısı için bağ dokusu hastalıklarının dışlanması gerektiğini belirtmektedir [4, 5]. Bu ayrımın yapılması genellikle hekimin kendisine kalmaktadır ancak eğilim bağ dokusu hastalığına dair toraks dışı özelliklerin aranması, dolaşımdaki otoantikörlerin geniş biçimde taranması ve spesifik görüntüleme ve histopatolojik değerlendirmelerin bir arada yorumlanması yönündedir [52]. Uzmanlar bu değerlendirmelerin multidisipliner bir yaklaşımla oluşabileceğini savunmaktadır ve bu da ayrıntılı bir romatolojik muayeneyi içerir [54-56]. Güncel bazı çalışmalarda idiyopatik interstisyel pnömoni tanısı alan pek çok hastada mevcut bağ doku hastalıklarının hiçbirine tam olarak uymamakla birlikte net bir şekilde altta yatan bir otoimmün süreci işaret eden klinik özelliklerin olduğu saptanmıştır [57-60]. Bazı hastalarda bu özellikler serolojik anormallikler olmadan ortaya çıkabildiği gibi bazılarında da oldukça spesifik bir serum otoantikoru mevcutken beklenen tipik sistemik veya toraks dışı bulgular olmadan ortaya çıkabilmektedir. Ya da bağ dokusu hastalığını düşündüren radyolojik veya histopatolojik özellikler varken toraks dışı klinik veya serolojik bulguların olmayışı bu hastaların idiyopatik interstisyel pnömoniden başka bir tanı almasını güçleştirmektedir. Bu hastalar otoimmün veya romatolojik karışımın bulunduğu vakalar olarak tanımlanmıştır [59]. Araştırmacılar farklı fakat üst üste binen bir

takım kriterler ve terimler getirerek bu hastaları tanımlamaya çalışmışlardır. Bu tanımlamalardan bazıları; ‘undiferansiye bağ doku hastalığı ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı’ ‘ akciğer dominant bağ doku hastalığı’ ya da ‘otoimmün özellikli interstisyel akciğer hastalığıdır’ [57]. Tüm bu terimler tartışmalı olup henüz hiçbirinin uluslararası geçerliliği yoktur ve tanı kriterlerindeki küçük farklılıklar nedeniyle her tanım bu hastaların birçoğunu tanımlar niteliktedir, fakat hepsini tanımlamaya yetmemektedir. Bu hastaların nasıl tanımlanacağı konusunda fikir birliği oluşturmak amacıyla ATS/ERS ‘bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarının undiferansiye formları araştırma grubu’ oluşturulmuştur. Bu araştırma ekibinin amacı idiyopatik interstisyel pnömoni ve otoimmün özellikleri olan vakalar için herkesçe ortak kullanılacak isim ve sınıflandırma kriterlerini belirlemek ve gelecekte yürütülecek olan çalışmalara standart bir platform oluşturmak olarak belirtilmiştir.

2015 yılında yayımlanan bu rapora göre; ‘otoimmün özellikli interstisyel pnömoni’ teriminde anlaşılmış ve ‘bağ doku hastalığı’ terimi terk edilmiştir. Çünkü bağ doku hastalığı teriminin varlığı hastaların gerçek bir bağ doku hastalığına sahip olması gerektiğini düşündürmektedir [49]. Otoimmün özellikli interstisyel pnömoni terimini karşılayan kriterler oluşturulmuştur fakat bu kriterlerin prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Bu kriterlere göre bazı gereklilikler vardır; hastanın YÇBT’de ve/veya akciğer biyopisisinde saptanmış interstisyel pnömonisi olmalı ve interstisyel pnömoni yaptığı bilinen tüm diğer sebepler dışlanmış olup bilinen bir bağ doku hastalığı ile tam bir uyum gözlenmemelidir [49]. Serolojik kriterlerde düşük titredeki ANA, düşük titredeki RF, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein(CRP) veya kreatin fosfokinaz gibi özgüllüğü düşük olan serolojik belirteçler bu kriterlere dahil değildir [49].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde Mayıs 2013 ve Mayıs 2015 tarihleri arasında İPF, KDH ilişkili İAH ve immün ilişkili İAH tanısı alan ve klinikte takip edilen 69 olgu çalışmaya alındı. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 13.01.2014 tarihli 01-09-14 karar numaralı Etik Kurul onayı alındı.

3.1.Hasta Seçimi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde Mayıs 2013 ve Mayıs 2015 tarihleri arasında İAH tanısı alan olgular değerlendirildi. Bu olgular öksürük, dispne, Raynaud fenomeni, artrit, artralji, miyalji, sabah tutukluğu, göz ve ağız kuruluğu, GÖR, disfaji, fotosentivite ve kilo kaybı semptomları açısından sorgulandı. Bu konu ile ilgili yapılan eski çalışmalar dikkate alınarak semptom sorgusu belirlendi [52, 54, 55, 57, 60, 61]. Akciğer grafisi, toraks BT, fonksiyonel değerlendirmeler ve immünolojik belirteçler çalışıldı. Bu değerlendirmeler sonucunda İPF, KDH ilişkili İAH, immün ilişkili İAH kabul edilen olgular çalışmaya alındı.

İPF tanısı için çevresel veya mesleki temaslar, bağ dokusu hastalığı ve ilaç toksisitesi gibi interstisyel akciğer hastalığının diğer bilinen nedenlerinin dışlanması sonrasında cerrahi biyopsi uygulanmayan hastalarda YÇBT’de UIP paterni görünümü veya cerrahi biyopsi uygulanan hastalarda YÇBT ve cerrahi akciğer biyopsisi paternlerinin spesifik kombinasyonları değerlendirildi. Radyolojik veya histopatolojik olarak UIP saptanan bir olguda altta yatan nedenin (KDH, ilaç, çevre, meslek) dışlanması sonrasında İPF kabul edilerek bu gruba alındı [5].

KDH ilişkili İAH grubu için hastaların klinik değerlendirmeleri sonrasında altta yatan kollagen doku hastalığı araştırılması için hastanemiz Romatoloji Bilim Dalı ile konsültasyon yapılarak spesifik kollagen doku hastalığı tanıları belirlenen olgular KDH ilişkili İAH grubuna dahil edildi.

İmmün ilişkili İAH olarak kabul edilen grup için hasta seçimi yapılırken klinik, radyolojik, serolojik özellikler ve Romatoloji bölümü ile yapılan konsültasyon sonuçları değerlendirildi. İPF düşündüren radyolojik görünümleri olup altta yatan kollagen doku hastalığını telkin eden semptomları olan hastalar, serolojik

incelemesinde immün belirteç pozitiflikleri saptanan olgular Romatoloji bölümü ile konsülte edildi. Konsültasyon sonucunda spesifik bir KDH tanısı alamayıp sınıflandırılmayan bağ doku hastalığı olabileceği belirtilen hastalar ise immün ilişkili İAH olarak kabul edilen gruba dahil edildi. Klinik olarak romatolojik hastalık düşündüren bir tane semptom varlığı, laboratuvar olarak bir tane immünolojik belirteç pozitifliği ve Romatoloji konsültasyonunda altta yatan spesifik bir KDH tanısı konulamayıp, sınıflandırılmayan bağ doku hastalığı olarak kabul edilen olgular immün ilişkili İAH grubunu oluşturdu. İmmün ilişkili İAH olarak kabul edilen grubun oluşturulma kriterleri aşağıda özetlenmiştir;

- 1- İAH düşündüren radyolojik bulguların varlığı
- 2- Spesifik bir bağ doku hastalığı varlığının dışlanması (Romatoloji değerlendirmesinde sınıflandırılmayan bağ doku hastalığı düşünülmesi)
- 3- Klinik ve serolojik bulguların her birinden en az bir kriterin varlığı
 - Klinik bulgular: Raynaud fenomeni, artrit, artralji, miyalji, sabah tutukluğu, kuru göz, kuru ağız, disfaji, GÖR, fotosensitivite, kilo kaybı
 - Serolojik bulgular: RF, ANA, Anti-dsDNA, Anti ENA, SSA-RO 60, SSA-RO 52, SSB, Anti-Jo1, Anti-Scl 70, U1-RNP, Anti-Ku, Anti-Sm, CENP B, mi2, AMA M2, CCP, ANCA

Çalışmamız otoimmün özellikli İAH grubunun tanımlandığı 2015 yılında ERS/ATS tarafından yayınlanan uzlaşi raporundan önce başladığı için bu raporda önerilen kriterler tam olarak kullanılmadı, bu grup olguları tartışan daha eski derlemelerdeki kriterlerden yararlanıldı [52, 54, 55, 57, 60, 61].

Hastaların yaş, cinsiyet ve sigara öyküsü gibi demografik verileri, semptomları, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve radyolojik bulguları, fonksiyonel parametreleri ve ortalama 12 ay (6-12 ay) sonraki takip parametreleri değerlendirildi.

3.2.Laboratuvar ölçümleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Laboratuvarında hastaların serum örneklerinden immünolojik belirteçler çalışıldı. İmmünolojik belirteç olarak RF, ANA, Anti-dsDNA, Anti ENA, SSA-RO 60, SSA-RO 52, SSB, Anti-Jo1, Anti-Scl 70, U1-RNP, Anti-Ku, Anti-Sm, CENP B, mi2, AMA M2, CCP, ANCA çalışıldı.

Tüm hastaların RF ve ANA titreleri değerlendirildi. İmmünblot olarak isimlendirilen alt gruplar RF ve ANA pozitifliği olan ve immünolojik hastalık açısından şüpheli semptomu olan hastalarda çalışıldı.

3.2. Solunum Fonksiyon Testleri

Spirometrik incelemelere başlarken olguların yaş, boy ve ağırlıkları kaydedildi. Olguların 24 saat sigara içmemesi, 4 saat süreyle alkol almaması, 30 dakika önce ağır egzersiz yapmaması, dar giysisi giymemesi, 2 saat önce ağır yemek yememesine dikkat edildi. Test öncesinde olgular 5-10 dakika değerlendirildi ve testler anlatıldı.

Zorlu ekspirasyon manevraları sırasında olgular oturur pozisyondayken tüm manevralar üç kez tekrarlandı. Karşılaştırma amacı ile aynı cihazlar kullanıldı. Ekspiratuar akım hızları Vmax Encore 229 Pulmonary Function ile istirahatatta ölçüldü. Test dik oturur pozisyonunda ve burun mandal ile kapalıyken yapıldı. Derin inspirasyondan sonra zorlu, hızlı ve derin ekspirasyon manevrası yaptırıldı. Akım ve volüm zaman eğrileri ile FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₇₅, PEF değerleri elde edildi [62].

Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) single breath (tek soluk) yöntemiyle ölçüldü. Bu yöntemle dik oturur pozisyonunda burun mandalı olan olguya cihazın ağız parçasından tidal volüm seviyesinde dört kez solunum yaptırıldı. Önce yavaş bir ekspirasyonla rezidüel volüm seviyesine kadar soluk verildi. Sonra total akciğer kapasitesine kadar olgunun düşük konsantrasyonda %0,3 karbonmonoksit (CO), %10 helyum (He), %21 oksijen (O₂) içeren karışımdan maksimum inspirasyon yapması sağlandı. Hastaya derin bir inspirasyonu takiben 10 saniye süreyle soluğunu tutması ve bu sürenin bitiminde yapılan ekspirasyon sonrasında işlem sonlanana kadar normal soluk alıp vermesi söylendi. Soluk havası analizörden geçerek CO konsantrasyonu ölçüldü. İnspire edilen hava ve ekspire edilen havadaki CO konsantrasyonlarından kana transfer olan CO miktarı hesaplandı. ATS standardizasyon önerileri esas alındı. Hb düzeyine göre gerekli olan hastalarda düzeltme yapıldı [63].

3.4. Arter Kan Gazları

Radial arterden heparinle yıkanmış enjektör ile alınan kan örneği COBAS B 221 (USA) arter kan gazı analizatörü ile değerlendirilerek; arter kanında pH, parsiyel oksijen basıncı (PO_2), parsiyel karbondioksit basıncı (PCO_2), oksijen saturasyonu (SO_2), bikarbonat (HCO_3) ve baz açığı (BE) ölçüldü. Parsiyel oksijen basıncı değerleri çalışmada kullanıldı [64].

3.5. Altı Dakika Yürüme Testi (6DYT)

Çalışmaya alınan hastalara 6DYT yapıldı. 20 metrelik koridor boyunca yürüyebildiği en yüksek hızda yürüyen hastanın altı dakika içinde maximum yürüme mesafesi metre cinsinden ölçüldü. Egzersiz öncesi ve sonrası BORG skalası kullanılarak dispne derecesi skorlandı. Testin başında ve sonunda transkutan oksijen saturasyonu, kalp hızı ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. Test başlangıcında ölçülen SO_2 değerinde test sonunda ölçülen SO_2 değerine göre %4 lük azalma desaturasyon olarak kabul edildi. Borg skalasında test öncesi puan ile test sonrası puan karşılaştırılarak test sonrası puandaki değişiklik değerlendirildi [65].

3.6. Akciğer Grafisi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda hastalara posteroanterior akciğer grafisi çekildi.

3.7. Bilgisayarlı Tomografi

Hastaların dış merkezde çekilen mevcut bilgisayarlı tomografi görüntüleri ve/veya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı bünyesinde bulunan bilgisayarlı tomografi cihazları ile çekilen görüntüleri değerlendirildi.

3.8. Tükürük Testi

Altta yatan KDH düşünülen hastaların sistem sorgusunda ağız kuruluğu sorgulandı ve ağız kuruluğu olan hastalara tükürük testi yapıldı. Hastalara sabah açlık anında 15 dk süre ile tükürük biriktirmesi sağlanarak tükürük testi yapıldı. 1,5 cc'nin altındaki miktarlar ağız kuruluğunu telkin ettiği için pozitif kabul edildi [66].

3.9. Tükürük Bezi Biyopsisi

Tükürük testi pozitif olan hastalara Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı ile konsülte edilerek minör tükürük bezi biyopsisi yaptırıldı. Histopatolojik olarak fokal kronik sialedenit varlığı ile uyumlu görünüm saptanan hastalar Sjögren sendromu olarak kabul edildi [67].

3.10. Ekokardiyografi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi laboratuvarında yapılan ekokardiyografi raporları esas alındı.

3.11. Schirmer Testi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ile konsülte edilerek göz kuruluşunun değerlendirmek amacıyla Schirmer testi uygulandı.

3.12. Kapilleroskopi

Romatolojinin gerek gördüğü, Raynaud fenomeni ve benzer semptomu olan hastalara Romatoloji bölümü tarafından kapilleroskopi yapıldı. Sistemik skleroz vakülopatisi, primer olarak arteriollerin ve kapillerlerin yanı sıra sıklıkla küçük musküler arterleri de tutar. Bu küçük arterlerdeki lümen daralmasının ciddiyetine bağlı olarak, herhangi bir uyarı bulunmaksızın da Raynaud fenomeni gelişebilir. Kapiller patolojinin olup olmadığı kapilleroskopi ile karakteristik olarak, kapiller ‘dropout’ avasküler alanları ve dilate kapillerlerin gösterilmesi ile kanıtlanabilir [68].

3.13. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi ‘SPSS for Windows 11.5’ paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. 3 tanı grubu arasında ölçümle elde edilen verilerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uygunluğu test edildikten sonra Kruskal Wallis varyans analizi kullanılmıştır. Nominal verilerin 3 tanı grubundaki farklılığı test etmek için Ki-Kare ve Fisher’s Exact test

kullanılmıştır. Ayrı ayrı her grupta tedavi sırasında ve tedaviden ortalama 12 ay (6-12 ay) sonraki ölçümlerin değerlendirilmesinde Wilcoxon testi kullanılmıştır.

$p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda izlenen İAH tanılı hastalardan İPF, KDH ilişkili İAH ve immün ilişkili İAH kabul edilen 69 hasta dahil edildi.

69 hastanın 24' ü (%34,8) İPF, 32' si (%46,4) KDH ilişkili İAH ve 13'ü (%18,8) immün ilişkili İAH olarak kabul edilen gruba alınmıştır.

Kollagen doku hastalığı olan 32 hastanın 8'inde (%25) Sjögren hastalığı, 7'sinde (%21,9) romatoid artrit, 5'inde (%15,6) skleroderma, 3'ünde (%9,4) skleroderma ve Sjögren overlap sendromu, 2'sinde (%6,2) sistemik lupus eritematozus, 2'sinde (%6,2) miks bağ doku hastalığı, 1'inde (%3,1) polimiyozit, 1'inde (%3,1) romatoid artrit ve skleroderma birlikteliği, 1'inde (%3,1) romatoid artrit ve Sjögren hastalığı birlikteliği, 1'inde (%3,1) antisentetaz sendromu, 1'inde (%3,1) amiyotrofik dermatomiyozit mevcuttu.

Hastaların yaş dağılımına bakıldığında İPF grubunda ortalama yaş $62 \pm 10,8$, KDH ilişkili İAH grubunda ortalama yaş $60,9 \pm 11,7$, immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta $60,4 \pm 12,1$ saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4. 1).

İPF grubunun %29,2 'si kadın (n=7), %70,8'i erkek (n=17), KDH ilişkili İAH olan grubun %81,2'si kadın (n=26), %18,8'i erkek (n=6), immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grubun %53,8'i kadın (n=7), %46,2 'si erkek (n=6) hastalardır. Cinsiyet dağılımı gruplar arasında değerlendirildiğinde KDH ilişkili İAH olan gruptaki kadın hastaların oranı İPF grubu ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$) (Tablo 4.1).

Sigara kullanım öyküsü açısından değerlendirildiğinde 69 hastanın 35'i hiç sigara içmemiş, 23'ü sigarayı bırakmış ve 11'i aktif olarak sigara içiyordu. Sigara öyküsünün gruplar arasındaki dağılımında ise İPF grubunda 9 hasta hiç sigara içmemiş, 12 hasta bırakmış ve 3 hasta aktif olarak sigara içiyordu. KDH ilişkili İAH olan gruptaki hastaların 20'si hiç sigara içmemiş, 7'si bırakmış ve 5 hasta aktif olarak sigara içiyordu. İmmün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta ise 6 hasta hiç sigara içmemiş, 4 hasta bırakmış ve 3 hasta aktif olarak sigara içiyordu. Grupların sigara içme öyküleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özelliklerinin gruplara göre dağılımı

Demografik özellikler	İPF (n=24 ,%)	KDH İLİŞKİLİ İAH(n=32,%)	İMMÜN İLİŞKİLİ İAH (n=13, %)	<i>p değeri</i>
Cinsiyet, %				
Kadın	7 (29,2)	26 (81,2)	7 (53,8)	<0,001
Erkek	17 (70,8)	6 (18,8)	6 (46,2)	
Yaş				
Ortalama ± SS	62±10,8	60,9±11,7	60,4±12,1	0,912
Min - Max	45 - 85	34 - 82	45 – 76	
Sigara öyküsü,%				
Hiç içmemiş	37,5	62,5	46,2	0,228
İçmiş bırakmış	50,0	21,9	30,7	
Aktif içiyor	12,5	15,6	23,1	

İlaç kullanım öykülerine bakıldığında İPF grubunda dapson kullanan 1 hasta vardı; KDH ilişkili İAH olan gruptan metotreksat, nitrofurantoin ve kolşisin olmak üzere 3 hastanın ilaç kullanımı söz konusuydu.

Hastaların semptom sorgulamasında öksürük, dispne, Raynaud fenomeni, artrit, artralji, miyalji, sabah tutukluğu, göz ve ağız kuruluğu, GÖR, disfaji, fotosentivite ve kilo kaybı yer alıyordu.

Öksürük İPF grubunda 20 (%83,3) hastada, KDH ilişkili İAH olan grupta 18 (%56,2) hastada ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta 10 (%76,9) hastada saptanmıştır ve gruplar arasında öksürüğün görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Dispne İPF grubunda 18 (%75) hastada, KDH ilişkili İAH olan grupta 30 hastada (%93,8), immün ilişkili İAH grubunda 11 (%84,6) hastada saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak

anlamli farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Raynaud fenomeni İPF grubunda hiçbir hastada bulunmamıştır, KDH ilişkili İAH olan grupta 6 (%18,8) hastada ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta 1 (%7,7) hastada saptanmıştır. Raynaud fenomeni açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamli farklılık bulunmamıştır. Artrit, İPF grubunda hiçbir hastada bulunmamıştır, KDH ilişkili İAH olan grupta 3 (%9,4), immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta 2 (%15,4) hastada saptanmış olup bu da iki grup arasındaki dağılım açısından istatistiksel olarak anlamli değildir. Artralji İPF grubunda 1 (%4,2) hastada, KDH ilişkili İAH olan grupta 12 (%37,5) hastada ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta 3 (%23,1) hastada bulunmuştur. Gruplar arasında artralji görülme oranları karşılaştırıldığında İPF grubu ile KDH ilişkili İAH olan grupta istatistiksel olarak anlamli farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). KDH ilişkili İAH olan grupta artralji görülme oranı daha fazla bulunmuştur. Miyalji İPF grubunda 3 (%12,5) hastada, KDH ilişkili İAH olan grupta 2 (%6,2) hastada ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta 1 (%7,7) hastada görülmüştür ve gruplar arasındaki dağılımda anlamli farklılık bulunmamıştır. Hastalar sabah tutukluğunun varlığı açısından değerlendirilmiş olup sabah tutukluğunun süresi sorgulanmamıştır. Sabah tutukluğu İPF grubunda 1 (%4,2), KDH ilişkili İAH olan grupta 7 (%21,9) ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta ise 3 (%23,1) hastada görülmüş olup istatistiksel olarak farklılık yoktur. Kuru göz İPF grubunda 1 (%4,2) hastada, KDH ilişkili İAH olan grupta 15 (%46,9) hastada ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta 4 (%30,8) hastada saptanmıştır. Gruplar kuru göz açısından birbiri ile karşılaştırıldığında İPF grubunda diğer gruplara oranla daha az görülmüş olup istatistiksel olarak anlamli saptanmıştır ($p<0,01$). Kuru ağız İPF grubunda 5 (%20,8) hastada, KDH ilişkili İAH olan grupta 18 (%56,2) hastada ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta 5 (%38,5) hastada saptanmış olup İPF grubunda KDH ilişkili İAH olan gruba oranla daha az görülmektedir ve bu istatistiksel olarak anlamli saptanmıştır ($p<0,05$). Gastroözefageal reflü ile uyumlu yakınmalar İPF grubunda 7 (%29,2) hastada, KDH ilişkili İAH olan grupta 1 (%3,1) ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta 2 (%15,4) hastada saptanmış ve istatistiksel olarak İPF grubunda daha fazla oranda saptanmıştır ve anlamli farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Disfaji İPF grubunda ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta hiçbir hastada saptanmamıştır. KDH

ilişkili İAH olan grupta 4 (%12,5) hastada saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Fotosensitivite İPF grubunda 4(%16,7), KDH ilişkili İAH olan grupta 1 (%3,1) ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta 2 (15,4) hastada saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Kilo kaybı İPF grubunda 2 (%8,3), KDH ilişkili İAH olan grupta 5 (%15,6) ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta 1 (%7,7) hastada saptanmıştır, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Öksürük, dispne, Raynaud fenomeni, artrit, miyalji, sabah tutukluğu, disfaji, fotosensitivite ve kilo kaybı gruplar arasında görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4. 2).

Tablo 4.2. Semptomların gruplara göre dağılımı

SEMPТОMLAR	İPF (n=24,)	KDH İLİŞKİLİ İAH (n=32, %)	İMMÜN İLİŞKİLİ İAH (n=13,%)	<i>p değeri</i>
Öksürük	20 (83,3)	18 (56,2)	10 (76,9)	0,076
Dispne	18 (75)	30 (93,8)	11(84,6)	0,119
Raynaud fenomeni	0	6 (18,8)	1 (7,7)	0,056
Artrit	0	3 (9,4)	2 (15,4)	0,156
Artralji	1 (4,2)	12(37,5)	3 (23,1)	0,008
Miyalji	3 (12,5)	2 (6,2)	1 (7,7)	0,852
Sabah tutukluğu	1 (7,2)	7 (21,9)	3 (23,1)	0,140
Kuru göz	1 (4,2)	15 (46,9)	4 (30,8)	0,001
Kuru ağız	5 (20,8)	18 (56,2)	5 (38,5)	0,026
GÖR	7 (29,2)	1 (3,1)	2 (15,4)	0,017
Disfaji	0	4 (12,5)	0	0,129
Fotosensitivite	4 (16,7)	1 83,1)	2 (15,4)	0,168
Kilo kaybı	2 (8,3)	5 (15,6)	1 (7,7)	0,701

Fizik muayene bulguları olarak oskültasyonda ral ve ronküs duyulması, inspeksiyonda cilt bulgusu ve çomak parmak bulunması açısından hastalar değerlendirilmiştir. Ral İPF grubunda 23 (%95,8) hastada, KDH ilişkili İAH olan grupta 30 (%93,8) hastada ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta 12 (%92,3) hastada saptanmıştır, gruplar arasında farklılık yoktur. Ronküs İPF grubunda hiçbir hastada görülmezken, KDH ilişkili İAH olan grupta 3, immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta ise sadece 1 hastada saptanmıştır. Cilt bulgusu (telenjektazi, squamlı döküntü) İPF grubunda 3 (%12,5) hastada, KDH ilişkili İAH olan grupta 2 (%6,2) hastada görülürken immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta hiçbir hastada saptanmamıştır. Çomak parmak İPF grubunda 9 (%37,5) hastada, KDH ilişkili İAH olan grupta 4 (%12,5) ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta 3 (%23,1) hastada saptanmıştır ve çomak parmak görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Çomak parmak saptanan KDH ilişkili İAH grubundaki hastaların 2'si Sjögren sendromu, 1'i antisentetaz sendromu ve 1'i miks bağ doku hastalığı idi (Tablo 4. 3).

Tablo 4.3. Gruplara göre fizik muayene bulgularının dağılımı

FİZİK MUAYENE (n, %)	İPF (n = 24)	KDH İLİŞKİLİ İAH (n = 32)	İMMÜN İLİŞKİLİ İAH (n = 13)	p değeri
Ral	23 (95,8)	30 (93,8)	12 (92,3)	1,000
Ronküs	0	3 (9,4)	1 (7,7)	0,317
Cilt bulgusu	3 (12,5)	2 (6,2)	0	0,582
Çomak parmak	9 (37,5)	4 (12,5)	3 (23,1)	0,090

Solunum fonksiyon testi sonuçlarına göre FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, DLCO ve DLCO/VA parametreleri değerlendirildi. İPF grubunda 23, kollagen doku hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığı grubunda 29, immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta 10 hastaya spirometri yapıldı. Toplamda 7 hastaya genel durumları iyi olmadığı için test yapılamadı. İPF grubunda FEV₁ değeri ortalama %71,8 ±22,1, FVC değeri ortalama %70,1±15,7, FEV₁/FVC değeri %87,1±5,5, DLCO değeri %40,4±15,7, DLCO/VA değeri %69,2±21,7, KDH ilişkili İAH grubunda FEV₁

değeri %70,1±19,7, FVC değeri %71,8±19,8, FEV₁/FVC değeri 80,9±9,1, DLCO değeri %43,8±14,6, DLCO/VA oranı %68,8±17,8, immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta FEV₁ değeri %63,9±26,6, FVC değeri %60,9±26,3, FEV₁/FVC oranı 77,9±27,9, DLCO değeri %42,7±28,8 ve DLCO/VA oranı %70,4±34,9 saptandı. Gruplar arasında FEV₁, FVC, DLCO ve DLCO/VA değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların hiçbirinde SFT’de obstrüksiyon saptanmamıştır. FEV₁/FVC değerleri karşılaştırıldığında İPF ve KDH ilişkili İAH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup, İPF grubunda daha yüksek değerler saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4. 4).

Tablo 4.4. Akım spirometri ve difüzyon kapasitesi sonuçlarının gruplara göre dağılımı

SOLUNUM FONKSİYONLARI	İPF n ort±SS	KDH İLİŞKİLİ İAH n ort ±SS	İMMÜN İLİŞKİLİ İAH n ort ±SS	<i>p</i> değeri
FEV ₁ , % beklenen	23 71,8±22,1	29 70,1±19,7	10 63,9±26,6	0,607
FVC, % beklenen	23 70,1±15,7	29 71,8±19,8	10 60,9±26,3	0,731
FEV ₁ /FVC,% beklenen	23 87,1±5,5	29 80,9±9,1	10 77,9±27,9	0,045
DLCO, % beklenen	17 40,4±15,7	25 43,8±14,6	7 42,7±28,8	0,884
DLCO/VA,%beklenen	17 69,2±21,7	25 68,8±17,8	7 70,4±34,9	0,795

Fonksiyonel değerlendirmenin bir parametresi olan 6 dakika yürüme testi (6DYT) 69 hastadan 41 (%59,4) hastaya yapıldı. 28 (%40,6) hastaya genel durumları iyi olmadığı için yapılamadı. 6DYT yapılan hastalardan 4 (%5,8) hasta ise teste koopere olamadığı için değerleri kabul edilebilir sayılmadı. İPF grubunda 6DYT yapılan 12 hastanın ortalama yürüme mesafesi 468,3±112,5 metre, KDH ilişkili İAH

grubunda test yapılan 18 hastanın ortalama yürüme mesafesi $364,0 \pm 89,2$ metre, immün ilişkili İAH olarak kabul edilen gruptaki 7 hastanın ortalama yürüme mesafesi ise $407,5 \pm 153,3$ metre saptandı. Yürüme mesafeleri açısından İPF ve KDH ilişkili İAH grubu karşılaştırıldığında İPF grubunun yürüme mesafesi daha fazla saptandı, bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,021$). Yürüme mesafeleri açısından gruplar arası diğer karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmadı. Test sonrası desaturasyon üç grupta da benzer oranda saptandı ve farklılık yoktu. Borg skalasında İPF grubunda 12 hastanın 11 tanesinde, KDH ilişkili İAH grubunda 18 hastanın 17'sinde, immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta ise 7 hastanın hepsinde artış saptandı. Artışlar tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 4. 5 ve 4. 6).

Tablo 4.5.6 dakika yürüme testi sonuçlarının dağılımı

6DYT	İPF (n=12,%)	KDH İLİŞKİLİ İAH (n=18,%)	İMMÜN İLİŞKİLİ İAH(n=7,%)	<i>p</i> <i>değeri</i>
Desaturasyon	8 (66,7)	15 (83,3)	7 (100)	0,579
Yürüme mesafesi, metre (ort $\pm$SS)	468,3 $\pm$ 112,5	364,0 $\pm$ 892	407,5 $\pm$ 153,3	0,021
Borg skalasındaki değişiklik (skor)	0-2	0-3,5	0-2	

Tablo 4.6. 6DYT sonucuna göre Borg Skalasındaki değişimin dağılımı

BORG SKALASINDAKİ DEĞİŞİKLİK				
<u>TANI</u>	<u>ARTMA</u>	<u>AZALMA</u>	<u>STABİL</u>	<u><i>p değeri</i></u>
İPF (n=12)	11	0	1	0,003
KDH İLİŞKİLİ İAH (n=18)	17	0	1	0,000
İMMÜN İLİŞKİLİ İAH (n=7)	7	0	0	0,017

Romatoid faktör (RF) pozitifliği İPF grubunda 3 (%12,5), KDH ilişkili İAH grubunda 8 (%25) ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta 3 (%23,1) hastada saptandı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. İPF grubundaki RF pozitifliği düşük titrede saptandı. ANA pozitifliği açısından değerlendirildiğinde İPF grubunda ANA en fazla +1 pozitif saptandı, çoğu hastada ANA negatifti. ANA'nın +1 pozitifliği düşük titre olarak kabul edildi. KDH ilişkili İAH grubunda ANA en fazla +4 pozitif saptandı. İmmün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta ise en fazla +2 pozitif bulundu. İmmün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta tüm hastalarda ANA pozitif saptandı. ANA pozitifliği olan bu hastalar Romatoloji bölümü ile konsülte edilerek KDH varlığı dışlandı. ANA açısından gruplar karşılaştırıldığında ANA pozitifliği KDH ilişkili İAH ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta İPF grubuna oranla daha yüksek pozitifliğe sahipti, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p değerleri $p=0,001$, $p=0,05$). ANA değerleri açısından KDH ilişkili İAH ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grup istatistiksel olarak birbirinden farklı bulunmadı. SSA-RO 60 ve SSA-RO 52 İPF ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grubundaki hastalarda negatif saptandı. SSA-RO 60 ve SSA-RO 52 pozitiflikleri açısından karşılaştırıldığında KDH ilişkili İAH grubunda diğer gruplara göre daha yüksek oranda pozitiflik saptanmış olup bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,043$, $p=0,009$). Anti CCP 69 hastanın 39 tanesinde çalışıldı. Sadece KDH ilişkili İAH grubundaki 4 hastada pozitif değerlerde saptandı, diğer gruplarda negatifti. KDH ilişkili İAH grubundaki pozitiflik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,039$). İPF grubunda immün belirteçlerin alt grupları bütün hastalarda negatif saptandı.

Hastaların semptomlarına göre yapılan ek tetkikleri; Schirmer testi, tükürük testi, tükürük bezi biyopsisi ve kapilleroskopydi. Tükürük testi için 1,5 cc'nin altındaki miktarlar pozitiflik kabul edildi. İPF grubunda 2 (%8,3) hastada, KDH ilişkili İAH grubunda 14 (%43,8) hastada, immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta 4 (%30,8) hastada tükürük testi pozitif saptandı. İPF grubunda tükürük testi pozitif saptanan 2 hastaya tükürük bezi biyopsisi yapıldı, sonuç negatifti. KDH ilişkili İAH grubunda tükürük testi pozitif olan 14 hastadan 9 hastaya tükürük bezi biyopsisi yapıldı ve 4 (%12,5) hastada pozitiflik saptandı. İmmün ilişkili İAH olarak

kabul edilen grupta tükürük testi pozitif olan 4 hastaya da tükürük bezi biyopsisi yapıldı hastaların hepsinde tükürük bezi biyopsisi negatif saptandı.

Schirmer testi, İPF grubundan sadece 2 hastaya yapıldı ve negatif saptandı. KDH ilişkili İAH olan grupta 12 (%37,5) hastaya yapıldı ve 7 (%21,9) hastada pozitif saptandı. İmmün ilişkili İAH olarak kabul edilen gruptan 3 hastaya yapıldı ve 2 (%15,4) hastada pozitif saptandı, bu iki hasta Romatoloji bölümü tarafından yeniden değerlendirildi.

Kapilleroskopi İPF grubunda hiçbir hastaya yapılmadı. KDH ilişkili İAH grubunda yapılan 5 hastadan 3 (%9,4) hastada ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta yapılan 4 hastadan 2 (%15,4) hastada kapilleroskopi pozitif saptandı. Kapilleroskopi pozitif olan hastalar Romatoloji bölümü tarafından yeniden değerlendirildi.

Hastalar parsiyel oksijen basınçları açısından değerlendirildi. Toplam 57 hastanın arter kan gazı alındı. İPF grubunda 18 hastanın ortalama PO₂ değeri 54,2±8,2, KDH ilişkili İAH grubundaki 28 hastanın PO₂ değeri 57,2±14,9, immün ilişkili İAH olarak kabul edilen gruptaki 11 hastanın ortalama PO₂ değeri 45±21,1 olarak saptandı. Ortalama PO₂ değeri en düşük immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta saptandı fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4. 7).

Tablo 4.7. Grupların parsiyel oksijen basıncına göre karşılaştırmaları

Arter kan gazında PO ₂ , mmHg	İPF (n = 18)	KDH İLİŞKİLİ İAH (n = 28)	İMMÜN İLİŞKİLİ İAH (n = 11)	<i>P</i> <i>değeri</i>
Mean±SD	54,2±8,2	57,2±14,9	45±21,1	
Median	54,7	55,3	45,0	0,181
Min - max	41,3-68,9	28-113,5	32,3-82,4	

Radyolojik incelemede posteroanterior (PA) akciğer grafisi ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi görüntüleri değerlendirildi. PA akciğer grafisinde retikülonodüler görünüm, nodül varlığı ve diyafragma patolojisi açısından incelendi. İPF grubunda 22 (%91,7) hastada retikülonodüler görünüm, 1 (%4,2)

hastada nodül, 2 (%8,3) hastada diyafragma patolojisi saptandı. KDH ilişkili İAH grubunda 30 (%93,8) hastada retikülonodüler görünüm, 1(%3,1) hastada nodül saptandı, hiçbir hastanın diyafragma patolojisi yoktu. İmmün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta 11 (%84,6) hastada retikülonodüler görünüm, 2 (%15,4) hastada nodül saptanırken diyafragma patolojisi hiçbir hastada görülmedi. Tüm gruplarda en sık görülen PA akciğer grafisi bulgusu retikülonodüler görünüm olarak saptandı ve gruplar arasında PA akciğer grafisi bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

YÇBT ile değerlendirilen hastalarda traksiyon bronşektazisi, bal peteği fibrozisi, buzlu cam dansitesi, konsolidasyon, mozaik perfüzyon, subplevral retikülasyon, UIP ile uyumlu görünüm, olası UIP paterni, NSİP ve LİP görünümleri değerlendirildi. İPF olgularından 18 (%78,3) hastada traksiyon bronşektazisi, (%83,3) hastada bal peteği fibrozisi, 13 (%56,5) hastada buzlu cam dansitesi, 15 (%62,5) hastada subplevral retikülasyon izlendi; buzlu cam alanı görülen olgularda buzlu cam alanları; bal peteği alanları ve retiküler görünümünden daha az miktardaydı. Sonuç olarak 22 (%91,7) hastada UIP ile uyumlu görünüm saptanırken, 2 (%8,3) hastada kesin UIP raporlanmadı, NSİP ile uyumlu değişiklikler olarak yorumlandı ve bu iki hastanın tanısı histopatolojik olarak kesinleştirildi. İPF grubunda konsolidasyon, mozaik perfüzyon hiçbir hastada görülmedi. KDH ilişkili İAH grubunda 19 (%59,4) hastada traksiyon bronşektazisi, 14 (%43,8) hastada bal peteği fibrozisi, 22 (%68,8) hastada buzlu cam dansitesi, 2 (%6,2) hastada konsolidasyon, 1 (%3,1) hastada mozaik perfüzyon, 17 (%53,1) hastada subplevral retikülasyon, 5 (%15,6) hastada UIP ile uyumlu görünüm, 1 (%3,1) hastada olası UIP paterni, 2 (%6,2) hastada NSİP düşündürülen görünüm, 1 (%3,1) hastada LİP ile uyumlu görünüm saptandı. İmmün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta 9 (%69,2) hastada traksiyon bronşektazisi, 11(%84,6) hastada bal peteği fibrozisi, 8 (%61,5) hastada buzlu cam dansitesi, 1 (%7,7) hastada konsolidasyon, 1 (%7,7) hastada mozaik perfüzyon, 2 (%15,4) hastada UIP paterni, 2 (%15,4) hastada olası UIP paterni saptanırken bu grupta hiçbir hastada subplevral retikülasyon, NSİP ve LİP ile uyumlu görünüm görülmedi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık olarak bal peteği fibrozisi alanlarının KDH ilişkili İAH grubunda diğer gruplara oranla daha az oranda

görüldüğü saptandı ($p<0,01$). YÇBT ile değerlendirilen diğer bulgularda gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4. 8).

Tablo 4.8. PA akciğer grafisi ve YÇBT bulgularının dağılımı

Radyolojik bulgular	İPF (n=24,%)	KDH İLİŞKİLİ İAH (n=32,%)	İMMÜN İLİŞKİLİ İAH (n=13,%)	p değeri
PA akciğer grafisi				
Retikülonodüler görünüm	22 (91,7)	30 (93,8)	11 (84,6)	0,649
Nodül	1 (4,2)	1(3,1)	2 (15,4)	0,243
Diyafragma patolojisi	2 (8,3)	0	0	0,151
YÇBT bulguları				
Traksiyon bronşektazisi	18 (75,0)	19 (59,4)	9 (69,2)	0,473
Bal peteği alanları	20 (83,3)	14 (43,8)	11(84,6)	0,003
Buzlu cam dansitesi	13 (56,5)	22(68,8)	8 (61,5)	0,581
Konsolidasyon	0	2 (6,2)	1 (7,7)	0,414
Mozaik perfüzyon	0	1 (3,1)	1 (7,7)	0,461
Subplevral retikülasyon	15(62,5)	17 (53,1)	7(53,8)	0,764
UİP ile uyumlu görünüm	22 (91,7)	5 (15,6)	2 (15,4)	0,003
Olası UİP paterni	0	1 (3,1)	2 (15,4)	0,127
NSİP	2 (8,3)	2 (6,2)	0	
LİP	0	1 (3,1)	0	

EKO ile pulmoner arter basıncı ölçümü (PAB) sağlandı. Sistolik PAB>40 mmHg ise yüksek olarak kabul edildi. İPF grubunda toplam 13 hastaya EKO yapıldı ve 6 (%46,2) hastada PAB yüksekliği saptandı. KDH ilişkili İAH grubunda 20 hastaya EKO yapıldı ve 19 (%95) hastada PAB yüksekti. İmmün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta ise 8 hastaya EKO yapıldı ve 6 (%75) hastada PAB yüksekliği saptandı. Gruplar arasında PAB yüksekliği açısından karşılaştırıldığında KDH ilişkili İAH grubunda anlamlı yükseklik saptandı ($p <0,01$) (Tablo 4. 9).

Tablo 4.9. EKO bulgularının karşılaştırılması

EKO		İPF (n=24,%)	KDH İLİŞKİLİ İAH (n=32,%)	İMMÜN İLİŞKİLİ İAH (n=13,%)	<i>p</i> <i>değeri</i>
EKO	Yapılmayan	11(45,8)	12 (37,5)	5 (38,5)	<i>0,809</i> <i>0,004</i>
	Yapılan PAB<40mmHg	7 (53,8)	1 (5,0)	2 (25,0)	
	PAB>40mmHg	6 (46,2)	19 (95,0)	6 (75,0)	

Ek hastalıklar açısından DM, HT ve eşlik eden malignite varlığı araştırıldı. DM, HT ve malignite dışında olgulara eşlik eden diğer hastalıklara bakıldığında 24 İPF hastasından sadece 1 hastada dermatitis herpetiformis mevcuttu, bu olgu tedavide dapson kullanıyordu. KDH ilişkili İAH grubundaki 32 hastadan 1 hastanın Behçet hastalığı, 1 hastanın atipik mikobakteri enfeksiyonu mevcuttu. İmmün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta 1 hastada astım, 1 hastada primer bilier siroz mevcuttu.

Hastalar başlangıçta veya takipte evde uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) almalarına göre değerlendirildi. İPF grubundaki 24 hastadan 7 (%29,2), KDH ilişkili İAH grubundaki 32 hastadan 12 (%37,5) ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen gruptaki 13 hastadan 5 (%38,5) hastanın USOT ihtiyacı bulunduğu saptandı. Gruplar arasında USOT kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İPF grubundan 2 (%8,3) hastaya, KDH ilişkili İAH grubundan 1 (%3,1) ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen gruptan 1(%7,7) hastaya akciğer biyopsisi yapıldı. İPF grubunda AC biyopsisi yapılan 2 hastanın da patoloji sonucu UIP ile uyumlu görünüm olarak raporlanmıştı. Akciğer biyopsileri hastaların kliniğimize başvurmadan önce dış merkezde tanı koyulması amacıyla yapılmıştı.

Toplam 69 hastadan 65 hastaya ilaç tedavisi başlandı. Tedavi başlanmayan 4 hastanın başvurusundaki fonksiyonları iyi olduğu için takibe alındı, takipte bu hastalara da tedavi başlandı. İPF olgularına antifibrotik tedavi, yakınmalarına göre antireflü tedavi ve destek tedavisi planlandı. KDH ilişkili İAH grubundaki olguların tedavisi Romatoloji bölümü ile konsülte edilerek planlandı. İmmün ilişkili İAH olarak kabul

edilen grubun tedavisi için semptomları kontrol altına almak için öncelikle steroid tedavisi tercih edildi.

Prognoz değerlendirmesi amacı ile hastaların exitus oranları gruplar arasında karşılaştırıldı. İPF grubundan 1 (%4,2), KDH ilişkili İAH grubundan 5 (%15,6) ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen gruptan 3 (%23,1) hasta takipte exitus oldu. Exitus oranları açısından immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta exitus oranı daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastalar ilk verileri ile çalışmamıza dahil edildikten sonra kontrol parametreleri belirlendi. Hastaların 6. ay ve 12. ayda tekrar değerlendirilmesi planlandı. Fakat hastaların takiplerine düzenli gelmemesi nedeniyle tüm hastalar planlandığı zamanlarda takip edilemedi. Ortalama olarak 12. Ayda (6-12 ay) yapılan takiplerinde hastaların akım spirometri, difüzyon kapasitesi ve 6DYT tekrarlandı. 6DYT takipte sadece 10 hastaya yapıldı, bu hastaların 4'ü İPF, 4'ü KDH ilişkili İAH, 2'si immün ilişkili İAH olarak kabul edilen gruba dahildi.

Spirometrik kontrollerde FEV₁, FVC ve FEV₁/FVC değerleri değerlendirildi. İPF grubundan 11 (%45,8), kollagen doku hastalığı ilişkili İAH grubundan 11 (%34,4) ve immün aracılı İAH olarak kabul edilen gruptan 4 (%30,8) hastaya takipte spirometri yapıldı.

İPF grubundaki 11 hastanın ortalama FEV₁ değeri %82,3±12,4, FVC değeri %76,1±11, FEV₁/FVC değeri 86,9±3,1'di. Bu hastaların 12 ay sonraki takiplerinde FEV₁ değeri %80,1±12,1, FVC değeri %74,1±11,5, FEV₁/FVC değeri 86,9±3,3 olarak saptandı. İPF grubunda takipte 6 hastanın FEV₁ değerlerinde düşme, 5 hastada yükselme; 6 hastanın FVC değerlerinde düşme, 5 hastada yükselme; 5 hastanın FEV₁/FVC değerlerinde düşme, 4 hastada yükselme saptandı, 2 hastada değişiklik olmadı.

KDH ilişkili İAH grubundaki 11 hastanın ortalama FEV₁ değeri %82,1±18,8, FVC değeri %80,9±20,1, FEV₁/FVC değeri 84±4,3 saptandı. Bu hastaların ortalama 12 ay sonraki takiplerinde FEV₁ değeri %73,8±27,2, FVC değeri %53,5±37,5, FEV₁/FVC değeri 78,9±9,8 olarak saptandı. KDH ilişkili İAH grubunda takipte FEV₁ değerinde 6 hastada düşme, 4 hastada yükselme ve 1 hastada stabil seyir saptandı. FVC değerinde 6 hastada düşme, 5 hastada yükselme saptandı. FEV₁/FVC

değerinde 6 hastada düşme, 3 hastada yükselme saptanırken 2 hastada değişiklik olmadı.

İmmün ilişkili İAH olarak kabul edilen gruptaki 4 hastanın ortalama FEV₁ değeri %57±40, FVC değeri %77,1±25,5, FEV₁/FVC değeri 67,2±44,9' du. Bu hastaların ortalama 12 ay sonraki takiplerinde ortalama FEV₁ değeri %50,2±39,5, FVC değeri %49±36,8 ve FEV₁/FVC değeri 64,2±43,1 olarak saptandı. İmmün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta takipte FEV₁ değerinde 2 hastada düşme, 2 hastada stabilite saptandı. FVC değerinde 2 hastada düşme, 2 hastada stabil seyir saptandı. FEV₁/FVC değerinde 1 hastada düşme, 1 hastada yükselme saptanırken 2 hastada değişiklik saptanmadı. 12 ay sonraki kontrollerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4. 10).

Tablo 4.10. Ortalama 12 ay sonraki takiplerde akım spirometri değerlerinin başlangıç değerleri ile karşılaştırılması

SPIROMETRİ	0. AY	12. AY	<i>p değeri</i>
İPF (n=11)			
FEV₁	82,3±12,4	80,1±12,1	0,688
FVC	76,1±11	74,1±11,5	0,688
FEV₁/FVC	86,9±3,1	86,9±3,3	0,905
KDH İLİŞKİLİ İAH (n=11)			
FEV₁	82,1±18,8	73,8±27,2	0,241
FVC	80,9±20,1	77,1±25,5	0,477
FEV₁/FVC	84±4,3	78,9±9,8	0,135
İMMÜN İLİŞKİLİ İAH (n=4)			
FEV₁	57±40	50,2±39,5	0,180
FVC	80,9±20,1	49±36,8	0,180
FEV₁/FVC	67,2±44,9	64,2±43,1	0,655

Difüzyon testi kontrolünde DLCO ve DLCO/VA parametreleri değerlendirildi. İPF grubundan 7 (%29,2), kollagen doku hastalığı ilişkili İAH grubundan 10 (%31,2) ve immün ilişkili İAH grubundan 3 (%23,1) hastaya difüzyon testi kontrolü yapıldı.

İPF grubundaki 7 hastanın ortalama DLCO değeri $52 \pm 12,5$, DLCO/VA değeri $79,2 \pm 15,3$ 'tü. 12 ay sonraki kontrolde DLCO değeri $49,5 \pm 12,9$, DLCO/VA değeri $76,7 \pm 15,7$ olarak saptandı. Takipte 5 hastanın DLCO değerinde düşme, 1 hastada yükselme saptanırken 1 hastanın DLCO değeri değişmediği saptandı. DLCO/VA değerinin 5 hastada düştüğü 2 hastada yükseldiği saptandı. Kollagen doku hastalığı ilişkili İAH grubundaki 10 hastanın ortalama DLCO değeri $46,2 \pm 12,3$, DLCO/VA değeri $69,7 \pm 16,2$ 'ydi. 12 ay sonraki kontrollerde bu hastaların ortalama DLCO değeri $45,2 \pm 20,2$, DLCO/VA değeri $69,4 \pm 17,4$ olarak saptandı. Takipte 6 hastanın DLCO değerinde düşme, 4 hastada yükselme saptandı. DLCO/VA değerinin 4 hastada düştüğü, 6 hastada yükseldiği saptandı. İmmün ilişkili İAH olarak kabul edilen gruptaki 3 hastanın ortalama DLCO değeri $47,3 \pm 44,3$, DLCO/VA değeri $66,6 \pm 58,4$ 'tü. 12 ay sonraki kontrollerde DLCO $34,6 \pm 31,3$, DLCO/VA $57,6 \pm 49,9$ olarak saptandı. Takipte 2 hastanın DLCO değerinde düşme saptanırken 1 hastada değişiklik olmadığı saptandı. DLCO/VA değerinde 2 hastada düşme saptanırken 1 hastada değişiklik olmadı saptandı. Tüm gruplarda ortalama 12. aydaki takiplerde fonksiyonel parametrelerde kötüleşme görülmesine karşın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4. 11).

Tablo 4.11. Ortalama 12 ay sonraki takiplerde difüzyon kapasitesi ölçümlerinin başlangıç değerleri ile karşılaştırılması

DİFÜZYON TESTİ	0. AY	12. AY	<i>p</i> değeri
İPF (n=7)			
DLCO	52±12,5	49,5±12,9	0,242
DLCO/VA	79,2±15,3	76,7±15,7	0,150
KDH İLİŞKİLİ İAH (n=10)			
DLCO	46,2±12,3	45,2±20,2	0,838
DLCO/VA	69,7±16,2	69,4±17,4	0,959
İMMÜN İLİŞKİLİ İAH (n=3)			
DLCO	47,3±44,3	34,6±31,3	0,180
DLCO/VA	66,6±58,4	57,6±49,9	0,180

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda İPF, KDH ilişkili İAH ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen toplam 69 hasta demografik, klinik, radyolojik ve prognostik özellikler açısından prospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmamıza aldığımız hastaların %34,8'i İPF, %46,4'ü KDH ilişkili İAH ve %18,8'ü immün ilişkili İAH olarak kabul edilen gruptaydı. İnterstisyel akciğer hastalıkları içinde İPF, KDH ilişkili İAH'a göre daha sık görülmektedir [1]. Bizim çalışmamızda KDH ilişkili İAH olgusu sayısı daha fazladır. KDH tanısı koyulamayan fakat immünolojik özellikleri olan hastalar immün ilişkili İAH olarak kabul edilmiştir. İnterstisyel tutulum KDH'larda sık rastlanan bir durumdur. Ortalama insidans %15 olmakla birlikte altta yatan KDH'ya bağlı olarak değişkenlik gösterir. YÇBT kullanıldığında çeşitli hasta serilerinde İAH sıklığı RA için %19-67, miks konnektif doku hastalığı ve sistemik skleroz için %19-85 olarak bildirilmiştir. SLE ve DM/PM için ortalama prevalans ise %23-38'dir [69-72]. Çalışmamızda Sjögren sendromu en fazla oranda görülmüş olup onu RA ve skleroderma takip ediyordu.

İmmün ilişkili İAH olarak kabul edilen grubu otuştırup çalışmamıza hasta toplamaya başladıktan sonra ERS/ATS tarafından 2015 yılında yayımlanan uzlaş raporu bu grubun daha iyi tanımlanmasına yardımcı olmuştur. Bu raporda interstisyel pnömonisi olup serolojik ve/veya morfolojik özelliklerin altta yatan sistemik bir otoimmün süreci akla getirdiği, ancak net bir bağ dokusu hastalığı tanısı konamayan olgularda 'otoimmün özellikleri olan interstisyel pnömoni' tanısı önerilmiştir [49]. Bizim çalışmamız Mayıs 2013 de planlanıp başlatıldığında bu rapor yayımlanmamıştı; bu nedenle gerek tanı adı gerekse tanı için seçilen kriterlerde bu uzlaş raporu kullanılmadı. Bizim çalışmamızda bağ doku hastalığı tanısı konamayan, ancak interstisyel hastalığın altında otoimmün bir sürecin olabileceği düşünülen olgular 'immün ilişkili İAH' olarak tanımlandı. Klinik olarak romatolojik hastalık düşündüren bir tane semptomu, laboratuvar olarak bir tane immünolojik belirteç pozitifliği bulunan ve radyolojik olarak İAH bulguları olan hastalar romatoloji bölümüne danışıldı. Romatoloji değerlendirmesinde altta yatan spesifik bir KDH tanısı koyulamayıp, sınıflandırılmayan bağ doku hastalığı olarak kabul

edilen hastalar çalışmamızda ‘immün ilişkili İAH’ olarak kabul edilen gruba dahil edildi. Bu grup olguları tanımlamak için kriterler (semptomlar, immün belirteçler) bu tür olguları tartışan daha eski derlemelerden seçildi [57, 61]. Tablo 5.1’de ERS/ATS tarafından 2015 yılında yayınlanan raporda yer alan bu grubun sınıflama kriterleri gösterilmiştir [49].

Daha önceki çalışmalarda bu grup çeşitli terimlerle adlandırılmıştı. Vij ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; bu grup için ‘otoimmün özellikleri olan interstisyel akciğer hastalığı’ tanımı kullanılmıştır [57]. Bu çalışmada İPF, kollagen doku hastalığı akciğer tutulumu ve otoimmün özellikleri olan interstisyel akciğer hastalığı olan toplam 200 hasta demografik özellikler, semptom ve serolojik özellikleri açısından birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Biz de çalışmamızı oluştururken Vij ve arkadaşlarının çalışmasından yararlanarak verilerimizi elde ettik. Çalışmamızda farklı olarak proksimal kas güçsüzlüğü, el ve ağız ülserlerini semptom sorgulamasına dahil etmedik. Dijital ülser varlığı ERS/ATS tarafından yayınlanan uzlaşi raporunda yer alırken çalışmamızda dijital ülserleri de sorgulamaya dahil etmedik [49]. Vij ve arkadaşlarının çalışmasında yer aldığı gibi biz de çalışmamızda sabah tutukluğunu süreden bağımsız olarak sorguladık. Bu uzlaşi raporunda göre sabah tutukluğu ≥ 60 dakika olarak kabul edilmiştir [49]. Çalışmamızın verilerini incelediğimizde sabah tutukluluğunun süresinin ≥ 60 dakika olmasının bu semptom varlığını kabul etmek için uzun bir süre olduğu ve daha önceki derlemelerdeki gibi daha kısa süre veya süreden bağımsız olarak sorgulanmasının daha uygun olacağı düşünüldü. Bu raporda sorgulanmayan fakat çalışmamızda yer verilen kuru göz, kuru ağız, fotosensitivite ve GÖR semptomları immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta tespit edilen semptomlar olup sorgulamada yer verilmesi gerektiği düşünüldü. Serolojik incelemede Vij ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi ANA titresi $\geq 1/160$ ise pozitif kabul edildi [57]. İmmün özellikleri olan interstisyel akciğer hastalığı olarak kabul edilen bu grubun ANA tipleri incelendi. Radyolojik özellikler açısından bakıldığında Vij ve arkadaşlarının çalışmasında yer alan kriterler çalışmamızda kabul edilerek hastalar değerlendirildi. Radyolojik olarak tipik ve atipik UIP paternleri bu grubun oluşturulmasında kullanıldı.

Tablo 5.1. Otoimmün özellikli interstisyel pnömoniler için sınıflama kriterleri

1- İnterstisyel pnömoni varlığı (YÇBT veya akciğer biyopsisi ile tespit edilmiş) ve
2- Alternatif etiyolojilerin dışlanması ve
3- Belirli bir bağ doku hastalığı tanısına uyacak kriterleri taşınamaması ve
4- Aşağıdaki alanlardan en az ikisinde en az bir özellik taşıması;
• KLİNİK
a) Distal dijital fissürler (örneğin mekanik el)
b) Distal dijital uç ülserasyonu
c) İnflamatuvar artrit veya poliartriküler sabah tutukluğu ≥ 60 dakika
d) Palmar telenjektazi
e) Raynaud fenomeni
f) Açıklanamayan dijital ödem
g) Dijital ekstansör yüzeylerde açıklanamayan fiks döküntü (Gotttron bulgusu)
• SEROLOJİK
a) ANA titresi $\geq 1/320$, diffüz, benekli, homojen patern veya
i. ANA nükleolar paterni (herhangi bir titrede olabilir) veya
ii. ANA sentromer paterni (herhangi bir titrede olabilir)
b) Romatoid faktör $\geq$ normal üst sınırın iki katı
c) Anti CCP
d) Anti- dsDNA
e) Anti- Ro (SS-A)
f) Anti- La (SS-B)
g) Anti- ribonükleoprotein
h) Anti- Smith
i) Anti- Topoizomeras (Scl- 70)
j) Anti- tRNA sentetaz (örneğin; Jo-1, PL-7, PL-12...)
k) Anti- PM- Scl
l) Anti- MDA- 5
• MORFOLOJİK
a) YÇBT’de beklenen radyolojik bulgular
i. Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP)
ii. Organize pnömoni (OP)
iii. NSİP ve OP birlikteliği
iv. Lenfoid interstisyel pnömoni (LİP)
b) Cerrahi akciğer biyopsisi ile histopatolojik özellik veya patern
i. NSİP
ii. OP
iii. NSİP ve OP birlikteliği
iv. LİP
v. Germinal mezrkezli interstisyel lenfoid agregatlar
vi. Diffüz lenfoplazmatik infiltrasyonlar (lenfoid follikül var/yok)
c) Birden fazla kompartman tutulumu
i. Açıklanamayan plevral efüzyon ya da plevral kalınlaşma
ii. Açıklanamayan perikardiyal efüzyon ya da kalınlaşma
iii. Açıklanamayan intrasek havayolu hastalığı (SFT, görüntüleme ya da patolojik olarak)
iv. Açıklanamayan pulmoner vaskülopati

Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik verileri yaş, cinsiyet ve sigara öyküsü olarak değerlendirildi. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde çalışmamızda İPF grubunda erkek hastaların sayısı kadınlardan daha yüksek saptandı (kadın/erkek: 0,41). KDH ilişkili İAH ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta kadın sayısı erkek sayısından daha fazla saptandı. Coultas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre İPF insidansı erkeklerde yılda 100000’de 10,7, kadınlarda 7,4 olduğu tahmin edilmektedir, aynı çalışmada İAH’nın prevalansı erkeklerde 100000’de 81, kadınlarda 100000’de 67 saptanmıştır [73]. İngiltere’de yapılan bir İPF insidans çalışmasında 920 idiyopatik pulmoner fibrozis olgusunun %62’sinin erkek cinsiyette olduğu saptanmıştır [74]. Yapılan birçok çalışmada da İPF’nin erkek cinsiyette kadın cinsiyete oranla daha sık olduğu saptanmıştır [27, 28, 75, 76]. INSIGHTS-IPF çalışmasında 502 İPF olgusundan 391 (%77,9) olgunun erkek olduğu bildirilmiştir [77].

Coultas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İAH olan olgular sınıflandırılmış ve İPF olgularının prevalans ve insidansları KDH ilişkili İAH olguları ile karşılaştırılmış. İPF grubunda prevalans erkeklerde 100000’de 20,2, kadınlarda 100000’de 13,2, insidans erkeklerde 100000’de 10,7, kadınlarda 100000’de 7,4 saptanmış. KDH ilişkili İAH olan olguların prevalansı erkeklerde 100000’de 7,1, kadınlarda 100000’de 11,6, insidansı erkeklerde 100000’de 2,1, kadınlarda 100000’de 3,0 saptanmış [73]. Çalışmamızla benzer olarak diğer çalışmalarda da İPF erkek cinsiyette daha fazla görülürken, KDH ilişkili İAH ve immün ilişkili İAH kadın cinsiyette daha fazla görülmektedir. KDH ilişkili İAH ve immün özellikli İAH olarak kabul edilen grubun kadınlarda daha fazla görülmesinin nedeni olarak immünolojik hastalıkların kadın cinsiyette erkek cinsiyete oranla daha fazla görülmesi olarak düşünüldü.

Vij ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; interstisyel akciğer hastalığı olan 158 hastanın 58’i İPF, 63’ü otoimmün özellikli İAH ve 37’si KDH ilişkili İAH olup, erkek cinsiyet İPF ve otoimmün özellikli İAH gruplarında daha baskın saptanmış [57]. KDH ilişkili İAH grubunda kadın daha fazla bulunmuş. Çalışmamızdan farklı olarak Vij ve arkadaşlarının çalışmasında otoimmün özellikleri olan İAH grubu erkeklerde daha sık saptanmıştır.

Çalışmamızda yaş ortalamaları açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. İnterstisyel akciğer hastalıklarında hastaların ortalama tanı yaşı 66'dır ve yaşla birlikte prevalansın arttığı görülmektedir [75, 76, 78]. En yüksek prevalans oranları bazı çalışmalarda 65, bazılarında 75 yaşın üzerinde saptanmıştır [79]. Musellim ve arkadaşlarının yaptığı Türk Toraks Derneği'nin çalışmasına göre Türkiye'deki olguların yaş ortalaması $65,6 \pm 12,0$ 'dır [6]. INSIGHTS-IPF çalışmasında ortalama yaş $68,7 \pm 9,4$ saptanmış [77]. Coultas ve arkadaşlarının yaptığı epidemiyolojik çalışmada İPF olgularının %80'i 65 yaş ve üzerinde bulunmuştur [73]. KDH ilişkili İAH olgularının ortalama yaşı yüksek olmakla birlikte birçok çalışmada İPF'den daha düşüktür. Vij ve arkadaşlarının çalışmasında otoimmün özellikleri olan İAH grubunun ortalama yaşı 66,2 olup, İPF grubunun yaş ortalamasından düşük fakat, KDH ilişkili İAH grubunun yaş ortalamasından yüksek saptanmıştır [57]. Bizim çalışmamızda ortalama yaş açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmamasına karşın KDH ilişkili İAH grubunda daha genç yaşta hastalar (min-max: 34-82 yaş) bulunmaktaydı.

Sigara içimi ile İPF arasında kuvvetli bir ilişki vardır, sigara içenlerde İPF riski artmıştır fakat kesin hastalık etkeni olduğunu gösteren kanıt henüz yoktur [27, 28]. Sigaranın diğer potansiyel risk faktörleri ile birlikte hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir [80]. KDH ilişkili İAH gelişiminde sigaranın etkisi olmamakla birlikte RA'da görülen pulmoner fibrozisin patogenezi hem RA hem de RA'dan bağımsız faktörlerle ilişkilidir, sigara kullanımı RA'dan bağımsız bir faktördür [81]. Bizim çalışmamızda da sigara içme oranları arasında anlamlı farklılık bulunmasa da İPF grubunda sigara içme oranları daha yüksek saptandı. KDH ilişkili İAH grubunda sigara içmeyenlerin sayısı daha fazla bulundu.

İlaç kullanım öykülerine bakıldığında İPF grubundan bir hasta dapson, KDH ilişkili İAH grubundan 3 hastada da sırasıyla metotreksat, nitrofurantoin ve kolşisin kullanıyordu. Tüm interstisyel akciğer hastalıklarının %2,5-3'ünün ilaçlara bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir [82]. Bizim çalışmamızda ilaç kullanım öyküleri olan bu hastaların hiçbirinde klinik tablo ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalığı ile uyumlu değildi.

Semptomların değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık artralji, kuru göz, kuru ağız ve gastroözefageal reflü ile ilişkili yakınmalarda bulundu. En sık

karşılaşılan semptomlardan biri olan öksürük İPF grubunda diğer gruplara göre daha fazla görülmesine karşın her üç grupta da görülme oranları birbirine yakın olduğu için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bir diğer sık görülen semptom olan dispne ise KDH ilişkili İAH grubunda daha sık görülürken, üç grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Artralji KDH ilişkili İAH grubunda diğer gruplara oranla daha sık görülmektedir; İPF ve KDH ilişkili İAH karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. İmmün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta daha az görülmesine karşın istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Vij ve arkadaşlarının çalışmasında KDH ilişkili İAH grubunda %62,2, İPF grubunda % 8,6, otoimmün özellikli İAH grubunda %27 oranında artralji görülmekle birlikte, İPF ile otoimmün özellikli İAH grubu karşılaştırıldığında, otoimmün özellikli İAH grubunda daha fazla artralji görülmesi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir [57]. Bizim çalışmamızda ise KDH ilişkili İAH grubunda daha sık artralji görülmekte ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık İPF ve KDH ilişkili İAH grubu karşılaştırmasında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda farklı olarak immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupla anlamlı farklılık saptanmamıştır. KDH ilişkili İAH grubunda artraljinin daha sık olarak görülmesinin nedeni bağ dokusu hastalıklarında artraljinin sık bir semptom olarak görülmesi kabul edildi.

Kuru ağız ve kuru göz belirtilerinin KDH ilişkili İAH grubunda görülmesinin nedeni Sjögren sendromunun spesifik bir bulgusu olmasıdır. Çalışmamızda kuru göz ve kuru ağız KDH ilişkili İAH grubunda diğer gruplara oranla daha sık görülmüş olup İPF grubunda diğer gruplara göre görülme sıklığının daha az olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Vij ve arkadaşlarının çalışmasında; kuru ağız ve kuru göz KDH ilişkili İAH grubunda daha sık rastlanmıştır olup, İPF ile otoimmün özellikli İAH grubu birbiri ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda olduğu gibi İPF grubunda sıklığının daha az olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Çalışmamızda İPF grubunda GÖR ile ilişkili yakınmalar daha fazla oranda bulunmuştur. İPF'li olguların büyük çoğunluğunda bulunmasına karşın sadece %47'sinde semptomatiktir [31]. İPF hastalarında GÖR prevalansının %66-87 olduğu tahmin edilmektedir [31, 83, 84]. Bir taraftaki akciğer fibrozisinin diğer tarafa göre daha fazla olduğu asimetric İPF'li 32 hasta ile simetric İPF'li 64 kontrol olgusunun

kıyaslandığı bir çalışmada, GÖR'ün asimetrik İPF'de (%62,5) simetrik İPF'ye (%31,3) göre daha sık olduğu görülmüştür [85]. Bu asimetrik İPF'li hastaların %62,5'inde fibrozis sağ tarafta saptanmış. Olguların %94'ünde de, fibrozisin yerinden bağımsız olarak, tutulan bölge tercih edilen uyku pozisyonu ile uyumlu bulunmuş. Bu bulgular, tekrarlayan sessiz mikroaspirasyon ile fibrozis arasında potansiyel bir ilişki olabileceğine işaret ettiği düşünülmüştür. Aynı çalışmada asimetrik İPF'li 15 olguda alevlenme görülmüştür. Tek taraflı buzlu cam opasitelerin, akciğerlerin daha fazla etkilendiği (fibrotik) alanlarda izlenmesi, GÖR'ün akut alevlenmelerde de rolü olduğunu düşündürmektedir [85]. Küçük bir hasta grubu ile yapılan bir çalışma, İPF alevlenmesindeki hastaların bronkoalveoler pepsin düzeylerinin stabil İPF hastalarından daha yüksek olduğunu göstermiştir [86]. Çalışmamızda GÖR ile ilişkili yakınmaların İPF grubunda daha fazla oranda ve istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunması İPF ile GÖR birlikteliğini diğer çalışmalarla da kanıtlandığı gibi desteklemektedir.

Solunum fonksiyon testi sonuçlarında spirometri ve difüzyon kapasitesi ölçümlerine göre tüm gruplarda karşılaştırma yapıldığında FEV₁, FVC, DLCO, DLCO/VA değerlerinde azalma olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olup, FEV₁/FVC oranı İPF ve KDH ilişkili İAH grubu birbiriyle karşılaştırıldığında İPF grubunda bu oranın daha yüksek olduğu bulunmuş ve bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Vij ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FEV₁ ve DLCO parametreleri değerlendirilmiş ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır, fakat FEV₁ ve DLCO değerlerinin normale göre azalmış olması bizim çalışmamızdaki sonuçları desteklemektedir [57].

6 dakika yürüme testi sonuçları değerlendirildiğinde yürüme mesafeleri açısından İPF ve KDH ilişkili İAH grubu arasında anlamlı farklılık saptanmış olup, İPF grubunda yürüme mesafesi daha uzundu. KDH ilişkili İAH grubunda yürüme mesafesinin daha kısa olmasının nedeni olarak hastaların bağ doku hastalığına ilişkin semptomlarının daha fazla olmasının efor kısıtlılığı oluşturması olarak düşünüldü.

İmmünolojik belirteçler tüm gruplarda değerlendirildiğinde İPF grubunda sadece düşük titrede ANA pozitifliği saptanmıştır, ayrıntılı immün belirteçler negatif bulunmuştur. ANA pozitifliği saptanan hastaların klinik olarak değerlendirmesinde immünolojik hastalık düşündüren semptom ya da bulguları bulunmamaktadır.

Serolojik testler, İPF tanısı öncesi hastaların çoğunluğunda yapılmalıdır ve RF ve ANA ölçümlerini içermelidir, İPF’de düşük titrede ANA ve RF pozitifliği saptanabilir [5]. Bizim çalışmamızda da RF pozitifliği İPF grubunda 3 (%12,5) hastada saptandı. ANA pozitifliği açısından değerlendirildiğinde İPF grubunda ANA en fazla +1 pozitif saptandı, çoğu hastada ANA negatifti. ANA’nın +1 pozitifliği düşük titre olarak kabul edildi. KDH ilişkili İAH grubunda ANA yüksek titrelerde pozitif saptanmış olup (+2-+4), immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta ise en fazla +2 pozitif bulundu. İmmün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta tüm hastalarda ANA pozitif saptandı. İmmün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta ANA pozitifliği nedeniyle bakılan immüblot sonuçlarında pozitiflik saptanmadı, kollagen doku hastalığı tanısını kesinleştirmek için yeterli klinik bulgu da yoktu. ANA pozitifliği olan bu hastalar Romatoloji bölümü ile konsülte edilerek KDH varlığı dışlandı. ANA pozitiflikleri açısından karşılaştırıldığında çalışmamızda ANA pozitifliği KDH ilişkili İAH ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta İPF grubuna oranla daha yüksek titrede pozitifliğe sahipti, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. KDH ilişkili İAH ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grup istatistiksel olarak birbirinden farklı bulunmasa da KDH ilişkili İAH grubunda ANA titreleri immün ilişkili İAH olarak kabul edilen gruba göre daha yüksek titrelerde pozitif, bu yükseklik de altta yatan bir kollagen doku hastalığının bulunması ile açıklanabilir.

YÇBT bulguları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olarak bal peteği fibrozisi alanlarının KDH ilişkili İAH grubunda diğer gruplara oranla daha az oranda görüldüğü ve UIP ile uyumlu görünümün İPF grubunda diğer gruplara oranla daha fazla görüldüğü saptandı. Vij ve arkadaşlarının çalışmasında; otoimmün özellikli İAH olan 63 hastanın 39’unda radyolojik olarak tipik UIP paterni, kollagen doku hastalığı ilişkili İAH grubundaki 37 hastanın 14’ünde radyolojik olarak tipik UIP paterni, İPF grubundaki 58 hastanın 52’sinde radyolojik olarak tipik UIP paterni saptanmıştır. Bu çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış UIP olguları da bulunmaktadır [57]. Bizim çalışmamızda İPF grubunda 22 hastada (%91,7), KDH ilişkili İAH grubunda 5 hastada (%15,6) ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta 2 hastada (%15,4) UIP ile uyumlu görünüm radyolojik olarak

saptanmıştır. Bizim çalışmamızın radyolojik bulguları önceki çalışmalarla benzer saptanmıştır.

Kollagen doku hastalıklarının seyri genel olarak İPF'den daha iyi diye kabul edilmektedir. Bu bakış açısıyla immün özellikler taşıyan bir İAH olgusunun İPF'li bir olguya göre daha iyi prognozlu olması beklenebilir. Çalışmamızda prognoz değerlendirmesi amacı ile hastaların exitus oranları gruplar arasında karşılaştırıldı. Exitus oranları açısından immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta exitus oranı daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda gruplar arası hasta sayıları eşit olmadığı için ve hasta sayısı az olduğu için exitus oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmasa da, immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta exitus oranı diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum da immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grubun prognozunun ve hastalık seyrinin diğer gruplara göre daha kötü olduğunu düşündürmektedir. Vij ve arkadaşlarının çalışmasında otoimmün özellikli İAH grubunun exitus oranları İPF'den farklı bulunmamış fakat kollagen doku hastalığı ilişkili İAH grubuna göre hastalık seyri daha kötü ve exitus oranı daha yüksek bulunmuştur [57]. Oldham ve arkadaşlarının yaptığı İPAF (İnterstitial pneumonia with autoimmune features) kohort çalışmasında ERS/ATS'nin otoimmün özellikli İAH hastalarını sınıflamak için önerdikleri kriterler hastalara retrospektif olarak uygulanarak sağ kalım analizleri değerlendirilmiş ve İPAF grubunun seyrinin İPF'den daha iyi, KDH ilişkili İAH grubundan daha kötü olduğu saptanmıştır [87].

İAH'lı hastalarda tedaviye yanıtta 'anlamlı değişiklik' kabul edilmesi için FVC'de $>10-15\%$, DLCO'da $>20\%$ değişiklik olması gerekmektedir. İAH'da tedavi yanıtı; 3-6 aylık periyotlarda iki ardışık vizitte şu parametrelerden iki veya daha fazlasının varlığı ile belirlenebilir [88];

1. Semptomlarda azalma (dispne veya öksürük)
2. Radyolojik düzelme (parankimal patolojilerde azalma olmayacak)
3. 2 veya daha fazla fizyolojik parametrede düzelme; TLC'de veya FVC'de $\geq 10\%$ artış, DLCO'da $\geq 15\%$ artış, egzersiz sırasında SpO_2 'de ($\geq 4\%$) ve PaO_2 'de (≥ 4 mmHg) anlamlı artış veya normal değerlere ulaşma

İAH'da SFT'nin tanı ve takipteki yeri ile ilgili olarak son öneriler şöyledir [5];

1. Bazal FVC değerinin mortalite üzerine etkisi net değildir.
2. DLCO < %40 olması mortaliteyi artırır.
3. Bazal TLC ve P(A-a)O₂ değerleri sağ kalım üzerine etkili olabilir ancak net bir değer tanımlanmamıştır.
4. Bazal KPET, sağ kalımı öngörmede önerilmektedir.
5. 6-12 aylık takipte FVC değerinde azalma kötü sağ kalım ile ilişkilidir.
6. FVC’de %5-10 azalma mortalite belirteci olabilir.
7. 12 ay sonrasında P(A-a)O₂ değerinde >15 mmHg sağ kalımı öngörmede önemlidir.
8. TLC ve P(A-a)O₂ değerinde 6 aylık değişim sağ kalım belirteci olabilir.
9. 6 dakika yürüme testi klinikte sıkça kullanılmasına rağmen yöntemin standardizasyon eksikliği nedeniyle prognostik değeri sınırlıdır.
10. 6 dakika yürüme testi sırasında SaO₂’nin <%88 olması artmış mortalite riskinin belirteci olabilir. Kısa yürüme mesafesi ve kalp hızının normale dönmesinin gecikmesi mortalite artış riski ile ilişkilidir.

Çalışmamızda hastalar ilk verileri ile dahil edildikten sonra kontrol parametreleri belirlendi. Hastaların ortalama 6. ay ve 12. ayda tekrar değerlendirilmesi planlandı. Fakat hastaların takiplerine düzenli gelmemesi nedeniyle tüm hastalar planlandığı zamanlarda takip edilemedi. Ortalama olarak 12. ayda (6- 12 ay) yapılan takiplerinde hastaların akım spirometri, difüzyon kapasitesi ve 6DYT tekrarlandı. FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, DLCO ve DLCO/VA oranları başlangıçta ve ortalama olarak 12. ayda kaydedildi. Hastaların ilk ve takip verileri gruplar arasında karşılaştırılarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. FVC değerinde İPF grubunda %3, KDH ilişkili İAH grubunda %5, immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta %8 azalma saptandı.

Difüzyon kapasitesi değerlendirilmesinde DLCO değerinde İPF grubunda %5, KDH ilişkili İAH grubunda %3, immün ilişkili İAH grubunda %27 azalma saptandı. Difüzyon kapasitesi değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olmasa da immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta difüzyon kapasitesinde belirgin düşme saptandı.

Progresyon değerlendirmesinde FVC ve DLCO parametreleri ön planda tutularak karşılaştırma yapıldığında immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grubun seyrinin diğer gruplara göre daha kötü olduğu görüldü. Literatüre bakıldığında Vij ve arkadaşlarının çalışmasında; otoimmün özellikli İAH grubunun seyrinin İPF'den farklı olmadığı fakat KDH ilişkili İAH grubundan daha kötü seyirli olduğu belirtilmiştir [57]. Çalışmamızda özellikle immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grubun hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmamış olmasına rağmen bu grubun seyrinin daha kötü olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları olgu sayısının az olması, gruplardaki olgu sayılarının birbirinden farklı olması ve kontrollerin her olguda istenen aralıklarla yapılamamış olmasıdır. Çalışmamızda 'otoimmün özellikli İAH' için tanı kriterleri önceki çalışma ve derlemelerden yararlanarak geliştirilmiştir. Çalışmamızın tamamlanma döneminde bu olgu grubu için ERS/ATS uzlaşısı raporu yayımlanmış ve tek tek olgu bazında olmasa da çalışmalarda bu kriterler kullanılarak dil birliği sağlanması önerilmiştir. Bu rapordan önce yürütölmüş olan çalışmamızda bu kriterler kullanılmamış ve verilerimiz bu kriterlerle de tartışılmıştır. Uzlaşısı raporunun önerdiği kriterler de tartışmaya açıktır. Bu olgu grupları ile yapılacak fazla sayıda olgu içeren çalışmalara gerek vardır. Bizim çalışmamızda 'otoimmün özellikli İAH' olgularının seyri İPF den daha iyi bulunmamıştır. Yeni çalışmalar ve farklı kriterlerle seyri, prognozu farklı, tedavi seçenekleri farklı bir grubun tanımlanması için yeni kriterler geliştirilebilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda İPF, KDH ilişkili İAH ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen toplam 69 hasta demografik, klinik, radyolojik ve prognostik özellikler açısından prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, sigara öyküsü, semptomları, fizik muayene bulguları, fonksiyonel değerlendirme için akım spirometri ölçümleri, difüzyon testi, 6 dakika yürüme testi, laboratuvar incelemesinde immünolojik belirteçler, arter kan gazı, radyolojik değerlendirme akciğer grafisi ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi sonuçları değerlendirildi. Prognostik değerlendirme için hastaların ortalama 12. aydaki kontrollerinde spirometri, difüzyon kapasitesi ve 6 dakika yürüme testi ölçümleri değerlendirildi.

1. Demografik verileri yaş, cinsiyet ve sigara öyküsü olarak değerlendirildi. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde İPF grubunda erkek hastaların sayısı kadınlardan daha yüksek saptandı. KDH ilişkili İAH ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta kadın sayısı erkek sayısından daha fazla saptandı. İPF erkeklerde daha fazla görülürken, KDH ilişkili İAH ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta kadınlar daha fazladır. KDH ilişkili İAH ve immün özellikli İAH olarak kabul edilen grubun kadınlarda daha fazla görülmesinin nedeni olarak immünolojik hastalıkların kadın cinsiyette erkek cinsiyete oranla daha fazla görülmesi olarak düşünüldü.
2. Ortalama yaş açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmamasına karşın KDH ilişkili İAH grubunda daha genç yaşta hastalar (min-max: 34-82 yaş) bulunmaktaydı.
3. Sigara içme oranları arasında anlamlı farklılık bulunmasa da İPF grubunda sigara içme oranları daha yüksek saptandı. KDH ilişkili İAH grubunda sigara içmeyenlerin sayısı daha fazla bulundu. İPF ve sigara birlikteliği diğer çalışmalarla da kanıtlandığı gibi desteklenmektedir.
4. GÖR ile ilişkili yakınmaların İPF grubunda daha fazla oranda ve istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunması İPF ile GÖR birlikteliğini diğer çalışmalarla da kanıtlandığı gibi desteklemektedir.

5. Semptom sorgulamasında sabah tutukluğu, kuru göz, kuru ağız, GÖR ve fotosensitivite sorgulanmıştır. ERS/ATS uzlaşısı raporunda immün ilişkili İAH olarak kabul edilen olgu grubunun oluşturulmasında farklı bir semptom tablosu önerilmiştir. Çalışmamızda bu tablo kullanılmamıştır. Ancak daha eski çalışma ve derlemeler ışığında fotosensitivite, göz kuruluğu gibi semptomların sorgulanmasının, sabah tutukluğunun süreden bağımsız olarak değerlendirilmesinin uygun olduğu düşünülmüştür.
6. 6 dakika yürüme testi sonuçları değerlendirildiğinde yürüme mesafeleri açısından İPF ve KDH ilişkili İAH grubu arasında anlamlı farklılık saptanmış olup, İPF grubunda yürüme mesafesi daha uzundu. KDH ilişkili İAH grubunda yürüme mesafesinin daha kısa olmasının nedeni olarak hastaların bağ doku hastalığına ilişkin semptomlarının daha fazla olmasının efor kısıtlılığı oluşturması olarak düşünüldü.
7. İmmünolojik belirteçler tüm gruplarda değerlendirildiğinde İPF grubunda sadece düşük titrede ANA pozitifliği saptanmıştır, ayrıntılı immün belirteçler negatif bulunmuştur. ANA pozitifliği saptanan hastaların klinik olarak değerlendirmesinde immünolojik hastalık düşündüren semptom ya da bulguları bulunmamaktadır. Serolojik testler, İPF tanısı öncesi hastaların çoğunluğunda yapılmalıdır ve RF ile ANA ölçümelerini mutlaka içermelidir, çalışmamızda İPF’de düşük titrede ANA ve RF pozitifliği saptandı. ANA pozitiflikleri açısından karşılaştırıldığında çalışmamızda ANA pozitifliği KDH ilişkili İAH ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta İPF grubuna oranla daha yüksek pozitifliğe sahipti. KDH ilişkili İAH ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grup istatistiksel olarak birbirinden farklı bulunmasa da KDH ilişkili İAH grubunda ANA titreleri immün ilişkili İAH olarak kabul edilen gruba göre daha yüksek titrelerde pozitifliği. İAH olgusu değerlendirilirken ANA için sadece pozitiflik değil titre de dikkate alınmalıdır.
8. Prognoz değerlendirmesi amacı ile hastaların exitus oranları gruplar arasında karşılaştırıldı. Exitus oranları açısından immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta exitus oranı daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda gruplar arası hasta sayıları eşit olmadığı

için ve hasta sayısı az olduğu için exitus oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmasa da, immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta exitus oranı diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum da immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grubunun prognozunun ve hastalık seyrinin diğer gruplara göre daha kötü olduğunu göstermektedir. Olgu sayımız az olsa da en azından bu olgu grubunun daha iyi seyirli olmadığı söylenebilir.

9. Hastaların ilk ve takip verileri gruplar arasında karşılaştırılarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
10. Progresyon değerlendirmesinde FVC ve DLCO parametreleri ön planda tutularak karşılaştırma yapıldığında immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grubun seyrinin diğer gruplara göre daha kötü olduğu görüldü. Özellikle immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grubun hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmamış olmasına rağmen bu grubun seyrinin daha kötü olduğu saptanmıştır.

ÖZET

Kollagen Doku Hastalığı İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı, İmmün İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı ve İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Olgularının Klinik, Radyolojik, Fonksiyonel ve Prognostik Açıdan Değerlendirilmesi

Giriş: Diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) olarak da adlandırılan interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) benzer klinik, radyolojik, fonksiyonel bulgular gösteren çok sayıda hastalığı kapsayan bir gruptur. İAH'nın sınıflaması halen tartışılan bir konudur. Bu nedenle İPF, KDH ilişkili İAH ve immün özellikleri olan İAH olgularının tanımlanması, klinik, radyolojik, fonksiyonel özelliklerinin belirlenmesi ve prognoz tespiti yapılabilmesi önemlidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya AÜTF Göğüs Hastalıkları ABD'de izlenen İAH olan 69 olgu dahil edilip prospektif olarak izlenmiştir. Hastaların demografik verileri, semptomları (öksürük, dispne, Raynaud fenomeni, artrit, artralji, miyalji, sabah tutukluğu, göz ve ağız kuruluğu, GÖR, disfaji, fotosensitivite ve kilo kaybı), radyolojik bulguları, fonksiyonel değerlendirmesi ve immünolojik belirteçleri (ANA, RF, ayrıntılı immün belirteçler) kaydedildi. İmmün ilişkili İAH olarak kabul edilen gruba dahil olma kriterleri olarak; spesifik bir bağ dokusu hastalığı tanısı koyulamayan İAH olgularının, klinik ve serolojik bulgulardan her birinden en az bir kriterinin bulunması kabul edildi.

Çalışmaya alınan 69 olgunun 24'ünü İPF, 32'sini KDH ilişkili İAH ve 13'ünü immün ilişkili İAH olarak kabul edilen olgular oluşturdu. Hastalar başvuru verileri ve ortalama olarak 12. aydaki verileri ile değerlendirdi.

Sonuçlar: Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde İPF erkek cinsiyette daha fazla görülürken, KDH ilişkili İAH ve immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta kadın cinsiyette daha fazla görülmektedir. Ortalama yaş açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmamasına karşın KDH ilişkili İAH grubunda daha genç yaşta hastalar (min-max: 34-82 yaş) bulunmaktaydı. İPF grubunda sigara içme oranları ve GÖR ile ilişkili yakınmalar daha fazla saptandı. 6 dakika yürüme testi sonuçları değerlendirildiğinde İPF grubunda yürüme mesafesi daha uzundu. Serolojik incelemede İPF grubunda sadece düşük titrede ANA pozitifliği saptanmış olup ayrıntılı immün belirteçler negatif bulunmuştur. İmmün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta exitus oranı diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. FVC ve DLCO değerleri ilk başvuru ve takipte immün ilişkili İAH olarak kabul edilen grupta daha düşük saptandı. İmmün ilişkili İAH olarak kabul edilen grubunun prognozunun ve hastalık seyrinin diğer gruplara göre daha kötü olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda üç grubun fonksiyonel ve prognostik özellikleri benzer bulunmuştur. İmmün özellikli İAH grubunu tanımlayan bir uzlaşma raporu yayımlanmış olsa da bu gruba ilişkin kriterler hala tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda kullanılan kriterlerle seçilen immün özellikli İAH grubunun prognozu İPF'den daha iyi değildir. İAH sınıflaması için prognozu, tedavi planı İPF'den farklı olacak hastaların belirlenmesi önemlidir. Bu grubu belirlemeye yönelik geniş serilerle yapılan çalışmalara gerek vardır.

Anahtar kelimeler: İnterstisyel akciğer hastalıkları, kollagen doku hastalıkları, İPF, immün ilişkili İAH

SUMMARY

Clinical, Radiological, Functional and Prognostic Evaluation of Interstitial Lung Disease Associated with Connective Tissue Diseases, Immune Mediated Interstitial Lung Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Introduction: Interstitial Lung Diseases, also known as Diffuse Paranchymal Lung Diseases are a group of diseases sharing similar clinical, radiological, and functional features. There is not a consensus on the classification of ILD. Therefore, it is important to diagnose IPF and CTD associated ILD as well as immune mediated ILD in order to define clinical, radiological, functional properties and to determine prognosis.

Patients and methods: Sixty nine cases with ILD admitted to the Department of Chest Diseases, Medical School, University of Ankara, recruited in this study and are prospectively followed. Demographic features, symptoms (cough, dyspnea, Raynaud phenomenon, arthritis, arthralgia, morning stiffness, myalgia, dry eye, dry mouth, gastroesophageal reflux, dysphagia, photosensitivity and weight loss), radiological findings, functional measurements and immunological markers (ANA, RF, detailed immune markers) of the patients were recorded. Including criteria to the group of immune mediated ILD were exclusion of a specific CTD and positivity of at least one clinical and one serological finding.

Twenty four of 69 cases were IPF, 32 were CTD associated ILD and 13 were immune mediated ILD. Patients were evaluated twice, first at the time of initial admission and second at the 12th month.

Results: IPF was found more common in male gender, CTD associated ILD and immune mediated ILD were more common in female. The difference between the mean ages of the disease groups was insignificant, although CTD associated ILD patients were generally younger (min-max: 34-82 years). In IPF group, the smoking rates and symptoms associated with GERD were found higher. Six minute walking distance was longer in the IPF patients group. In serological examination, the detailed immune markers were found to be negative in the IPF group, but only low titers of ANA positivity was found. Serological tests are necessary before diagnosing a patient with IPF. The mortality rates were higher in immune mediated ILD group. FVC and DLCO levels were lower in immune mediated ILD group, both in the first admission and in the follow-up period. Immune mediated ILD was found to have worse prognosis and disease course in comparison with the other disease groups.

In our study functional and prognostic features of the three groups were similar. In spite of publication of a consensus report describing ILD with autoimmune features, diagnostic criteria for this group are still problematic. In our study prognosis of immune mediated ILD group described with our criteria was not better than prognosis of IPF group. It is important to determine patients with different prognosis and need different treatment protocols. Studies with more cases are necessary to determine this group.

Key Word: Interstitial Lung Diseases, Collagen Lung Diseases, IPF, immune mediated ILD

KAYNAKLAR

1. Demedts, M., A.U. Wells, J.M. Anto, U. Costabel, R. Hubbard, P. Cullinan, H. Slabbynck, G. Rizzato, V. Poletti, E.K. Verbeken, M.J. Thomeer, J. Kokkarinen, J.C. Dalphin, and A.N. Taylor, *Interstitial lung diseases: an epidemiological overview*. Eur Respir J Suppl, 2001. **32**: p. 2s-16s.
2. Morgenthau, A.S. and M.L. Padilla, *Spectrum of fibrosing diffuse parenchymal lung disease*. Mt Sinai J Med, 2009. **76**(1): p. 2-23.
3. Demedts, M. and U. Costabel, *ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias*. European Respiratory Journal, 2002. **19**(5): p. 794-796.
4. Travis, W.D., U. Costabel, D.M. Hansell, T.E. King, Jr., D.A. Lynch, A.G. Nicholson, C.J. Ryerson, J.H. Ryu, M. Selman, A.U. Wells, J. Behr, D. Bouros, K.K. Brown, T.V. Colby, H.R. Collard, C.R. Cordeiro, V. Cottin, B. Crestani, M. Drent, R.F. Dudden, J. Egan, K. Flaherty, C. Hogaboam, Y. Inoue, T. Johkoh, D.S. Kim, M. Kitaichi, J. Loyd, F.J. Martinez, J. Myers, S. Protzko, G. Raghu, L. Richeldi, N. Sverzellati, J. Swigris, D. Valeyre, and A.E.C.o.I.I. Pneumonias, *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.
5. Raghu, G., H.R. Collard, J.J. Egan, F.J. Martinez, J. Behr, K.K. Brown, T.V. Colby, J.F. Cordier, K.R. Flaherty, J.A. Lasky, D.A. Lynch, J.H. Ryu, J.J. Swigris, A.U. Wells, J. Ancochea, D. Bouros, C. Carvalho, U. Costabel, M. Ebina, D.M. Hansell, T. Johkoh, D.S. Kim, T.E. King, Jr., Y. Kondoh, J. Myers, N.L. Muller, A.G. Nicholson, L. Richeldi, M. Selman, R.F. Dudden, B.S. Griss, S.L. Protzko, H.J. Schunemann, and A.E.J.A.C.o.I.P. Fibrosis, *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.
6. Musellim, B., G. Okumus, E. Uzaslan, M. Akgun, E. Cetinkaya, O. Turan, A. Akkoclu, A. Hazar, N. Kokturk, H.C. Calisir, and G. Turkish Interstitial Lung

- Diseases, *Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey*. Clin Respir J, 2014. **8**(1): p. 55-62.
7. Leslie, K.O., *My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns*. J Clin Pathol, 2009. **62**(5): p. 387-401.
 8. Oh, C.K., L.A. Murray, and N.A. Molfino, *Smoking and idiopathic pulmonary fibrosis*. Pulm Med, 2012. **2012**: p. 808260.
 9. Katzenstein, A.L., S. Mukhopadhyay, C. Zanardi, and E. Dexter, *Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens*. Hum Pathol, 2010. **41**(3): p. 316-25.
 10. Kawabata, Y., E. Hoshi, K. Murai, T. Ikeya, N. Takahashi, Y. Saitou, K. Kurashima, M. Ubukata, N. Takayanagi, H. Sugita, S. Kanauchi, and T.V. Colby, *Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: a semiquantitative study with correlation to postoperative course*. Histopathology, 2008. **53**(6): p. 707-714.
 11. Katzenstein, A.L., *Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF), pathogenesis and treatment of usual interstitial pneumonia (UIP), and transbronchial biopsy in UIP*. Mod Pathol, 2012. **25 Suppl 1**: p. S68-78.
 12. Caminati, A., A. Cavazza, N. Sverzellati, and S. Harari, *An integrated approach in the diagnosis of smoking-related interstitial lung diseases*. Eur Respir Rev, 2012. **21**(125): p. 207-17.
 13. Raghu, G. and K.K. Brown, *Interstitial lung disease: clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis*. Clin Chest Med, 2004. **25**(3): p. 409-19, v.
 14. King, T.E., *Approach to the adult with interstitial lung disease: Clinical evaluation*. Flaherty K; second ad. UpToDate.
 15. Camus, P., P. Bonniaud, A. Fanton, C. Camus, N. Baudaun, and P. Foucher, *Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease*. Clin Chest Med, 2004. **25**(3): p. 479-519, vi.
 16. Spicknall, K.E., M.J. Zirwas, and J.C. English, 3rd, *Clubbing: an update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance*. J Am Acad Dermatol, 2005. **52**(6): p. 1020-8.

17. Xu, Y.D., J. Hua, A. Mui, R. O'Connor, G. Grotendorst, and N. Khalil, *Release of biologically active TGF-beta1 by alveolar epithelial cells results in pulmonary fibrosis*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003. **285**(3): p. L527-39.
18. Bjoraker, J.A., J.H. Ryu, M.K. Edwin, J.L. Myers, H.D. Tazelaar, D.R. Schroeder, and K.P. Offord, *Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(1): p. 199-203.
19. Smith, M., M. Dalurzo, P. Panse, J. Parish, and K. Leslie, *Usual interstitial pneumonia-pattern fibrosis in surgical lung biopsies. Clinical, radiological and histopathological clues to aetiology*. J Clin Pathol, 2013. **66**(10): p. 896-903.
20. American Thoracic Society. *Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS)*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(2 Pt 1): p. 646-64.
21. Ley, B., H.R. Collard, and T.E. King, Jr., *Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(4): p. 431-40.
22. Nagai, S., et al., *Clinical course of asymptomatic cases with idiopathic pulmonary fibrosis and a histology of usual interstitial pneumonia*. Eur Respir J, 1998. **11**: p. 131.
23. King, T.E., Jr., J.A. Tooze, M.I. Schwarz, K.R. Brown, and R.M. Cherniack, *Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(7): p. 1171-81.
24. Selman, M., G. Carrillo, A. Estrada, M. Mejia, C. Becerril, J. Cisneros, M. Gaxiola, R. Perez-Padilla, C. Navarro, T. Richards, J. Dauber, T.E. King, Jr., A. Pardo, and N. Kaminski, *Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern*. PLoS One, 2007. **2**(5): p. e482.
25. Collard, H.R., B.B. Moore, K.R. Flaherty, K.K. Brown, R.J. Kaner, T.E. King, Jr., J.A. Lasky, J.E. Loyd, I. Noth, M.A. Olman, G. Raghu, J. Roman, J.H.

- Ryu, D.A. Zisman, G.W. Hunninghake, T.V. Colby, J.J. Egan, D.M. Hansell, T. Johkoh, N. Kaminski, D.S. Kim, Y. Kondoh, D.A. Lynch, J. Muller-Quernheim, J.L. Myers, A.G. Nicholson, M. Selman, G.B. Toews, A.U. Wells, F.J. Martinez, and I. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, *Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**(7): p. 636-43.
26. Baumgartner, K.B., J.M. Samet, C.A. Stidley, T.V. Colby, and J.A. Waldron, *Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(1): p. 242-8.
 27. Hubbard, R., S. Lewis, K. Richards, I. Johnston, and J. Britton, *Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis*. Lancet, 1996. **347**(8997): p. 284-9.
 28. Iwai, K., T. Mori, N. Yamada, M. Yamaguchi, and Y. Hosoda, *Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **150**(3): p. 670-5.
 29. Miyake, Y., S. Sasaki, T. Yokoyama, K. Chida, A. Azuma, T. Suda, S. Kudoh, N. Sakamoto, K. Okamoto, G. Kobashi, M. Washio, Y. Inaba, and H. Tanaka, *Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan*. Ann Occup Hyg, 2005. **49**(3): p. 259-65.
 30. Taskar, V.S. and D.B. Coultas, *Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease?* Proc Am Thorac Soc, 2006. **3**(4): p. 293-8.
 31. Raghu, G., T.D. Freudenberger, S. Yang, J.R. Curtis, C. Spada, J. Hayes, J.K. Sillery, C.E. Pope, 2nd, and C.A. Pellegrini, *High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J, 2006. **27**(1): p. 136-42.
 32. Tobin, R.W., C.E. Pope, 2nd, C.A. Pellegrini, M.J. Emond, J. Sillery, and G. Raghu, *Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(6): p. 1804-8.
 33. Marshall, R.P., A. Puddicombe, W.O. Cookson, and G.J. Laurent, *Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom*. Thorax, 2000. **55**(2): p. 143-6.

34. Lama, V.N. and F.J. Martinez, *Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases*. Clin Chest Med, 2004. **25**(3): p. 435-53, v.
35. Chetta, A., E. Marangio, and D. Olivieri, *Pulmonary function testing in interstitial lung diseases*. Respiration, 2004. **71**(3): p. 209-13.
36. Flaherty, K.R., T.E. King, Jr., G. Raghu, J.P. Lynch, 3rd, T.V. Colby, W.D. Travis, B.H. Gross, E.A. Kazerooni, G.B. Toews, Q. Long, S. Murray, V.N. Lama, S.E. Gay, and F.J. Martinez, *Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis?* Am J Respir Crit Care Med, 2004. **170**(8): p. 904-10.
37. Jezek, V., J. Fucik, A. Michaljanic, and L. Jezkova, *The prognostic significance of functional tests in cryptogenic fibrosing alveolitis*. Bull Eur Physiopathol Respir, 1980. **16**(6): p. 711-20.
38. Tabak, L., *Parankim hastalıklarında solunum fonksiyon testleri*. Avas Yayıncılık, 2012: p. 185-190.
39. Gülbaş, G., H. Gönen, *Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi*. Solunum dergisi, 2011. **13**: p. 1-8.
40. du Bois, R.M., D. Weycker, C. Albera, W.Z. Bradford, U. Costabel, A. Kartashov, L. Lancaster, P.W. Noble, S.A. Sahn, J. Szwarcberg, M. Thomeer, D. Valeyre, and T.E. King, Jr., *Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(9): p. 1231-7.
41. Collard, H.R., T.E. King, Jr., B.B. Bartelson, J.S. Vourlekis, M.I. Schwarz, and K.K. Brown, *Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(5): p. 538-42.
42. Zappala, C.J., P.I. Latsi, A.G. Nicholson, T.V. Colby, D. Cramer, E.A. Renzoni, D.M. Hansell, R.M. du Bois, and A.U. Wells, *Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J, 2010. **35**(4): p. 830-6.
43. O'Beirne, S., I.P. Counihan, and M.P. Keane, *Interstitial lung disease and lung transplantation*. Semin Respir Crit Care Med, 2010. **31**(2): p. 139-46.

44. Orens, J.B., M. Estenne, S. Arcasoy, J.V. Conte, P. Corris, J.J. Egan, T. Egan, S. Keshavjee, C. Knoop, R. Kotloff, F.J. Martinez, S. Nathan, S. Palmer, A. Patterson, L. Singer, G. Snell, S. Studer, J.L. Vachiery, A.R. Glanville, H. Pulmonary Scientific Council of the International Society for, and T. Lung, *International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2006. **25**(7): p. 745-55.
45. Woodhead, F., A.U. Wells, and S.R. Desai, *Pulmonary complications of connective tissue diseases*. Clin Chest Med, 2008. **29**(1): p. 149-64, vii.
46. Hunninghake, G.W. and A.S. Fauci, *Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases*. Am Rev Respir Dis, 1979. **119**(3): p. 471-503.
47. Eisenberg, H., *The interstitial lung diseases associated with the collagen-vascular disorders*. Clin Chest Med, 1982. **3**(3): p. 565-78.
48. Capobianco, J., A. Grimberg, B.M. Thompson, V.B. Antunes, D. Jasinowodolinski, and G.S. Meirelles, *Thoracic manifestations of collagen vascular diseases*. Radiographics, 2012. **32**(1): p. 33-50.
49. Fischer, A., K.M. Antoniou, K.K. Brown, J. Cadranel, T.J. Corte, R.M. du Bois, J.S. Lee, K.O. Leslie, D.A. Lynch, E.L. Matteson, M. Mosca, I. Noth, L. Richeldi, M.E. Strek, J.J. Swigris, A.U. Wells, S.G. West, H.R. Collard, V. Cottin, and E.A.T.F.o.U.F.o. CTD-ILD, *An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features*. Eur Respir J, 2015. **46**(4): p. 976-87.
50. Travis, W.D., G. Hunninghake, T.E. King, Jr., D.A. Lynch, T.V. Colby, J.R. Galvin, K.K. Brown, M.P. Chung, J.F. Cordier, R.M. du Bois, K.R. Flaherty, T.J. Franks, D.M. Hansell, T.E. Hartman, E.A. Kazerooni, D.S. Kim, M. Kitaichi, T. Koyama, F.J. Martinez, S. Nagai, D.E. Midthun, N.L. Muller, A.G. Nicholson, G. Raghu, M. Selman, and A. Wells, *Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(12): p. 1338-47.
51. Tansey, D., A.U. Wells, T.V. Colby, S. Ip, A. Nikolakoupolou, R.M. du Bois, D.M. Hansell, and A.G. Nicholson, *Variations in histological patterns of*

- interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis*. Histopathology, 2004. **44**(6): p. 585-96.
52. Vij, R. and M.E. Strek, *Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease*. Chest, 2013. **143**(3): p. 814-24.
 53. Park, J.H., D.S. Kim, I.N. Park, S.J. Jang, M. Kitaichi, A.G. Nicholson, and T.V. Colby, *Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**(7): p. 705-11.
 54. Fischer, A. and L. Richeldi, *Cross-disciplinary collaboration in connective tissue disease-related lung disease*. Semin Respir Crit Care Med, 2014. **35**(2): p. 159-65.
 55. Fischer, A. and R. du Bois, *Interstitial lung disease in connective tissue disorders*. The Lancet, 2012. **380**(9842): p. 689-698.
 56. Cottin, V., *Interstitial lung disease*. Eur Respir Rev, 2013. **22**(127): p. 26-32.
 57. Vij, R., I. Noth, and M.E. Strek, *Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity*. Chest, 2011. **140**(5): p. 1292-9.
 58. Kinder, B.W., H.R. Collard, L. Koth, D.I. Daikh, P.J. Wolters, B. Elicker, K.D. Jones, and T.E. King, Jr., *Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease?* Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**(7): p. 691-7.
 59. Fischer, A., S.G. West, J.J. Swigris, K.K. Brown, and R.M. du Bois, *Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification*. Chest, 2010. **138**(2): p. 251-6.
 60. Corte, T.J., S.J. Copley, S.R. Desai, C.J. Zappala, D.M. Hansell, A.G. Nicholson, T.V. Colby, E. Renzoni, T.M. Maher, and A.U. Wells, *Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia*. Eur Respir J, 2012. **39**(3): p. 661-8.
 61. Kinder, B.W., *Interstitial lung disease with autoimmune features*. 2011: p. 104-117.
 62. Miller, M.R., J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, R. Crapo, P. Enright, C.P. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino,

- G. Viegi, J. Wanger, and A.E.T. Force, *Standardisation of spirometry*. Eur Respir J, 2005. **26**(2): p. 319-38.
63. Macintyre, N., R.O. Crapo, G. Viegi, D.C. Johnson, C.P. van der Grinten, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, P. Enright, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, R. McKay, M.R. Miller, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino, and J. Wanger, *Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung*. Eur Respir J, 2005. **26**(4): p. 720-35.
 64. Acıcan, T., *Arter kan gazları*. Yoğun Bakım Dergisi, 2003. **3**: p. 160-75.
 65. Laboratories, A.T.S.C.o.P.S.f.C.P.F., *ATS statement: guidelines for the six-minute walk test*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(1): p. 111-7.
 66. Kasper, D.L., Fauci, A.S., Longo, D.L., Hauser, S.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J., *Harrison's principles of internal medicine 19th edition*. 2015. 2168.
 67. Fischer, A., J.S. Jeffrey, R.M. du Bois, S.D. Groshong, C.D. Cool, H. Sahin, D.A. Lynch, J.A.Z. Gillis, M.D. Cohen, R.T. Meehan, and K.K. Brown, *Minor Salivary Gland Biopsy To Detect Primary Sjögren Syndrome in Patients With Interstitial Lung Disease*. Chest, 2009. **136**(4): p. 1072-8.
 68. Turgay, M., *Ankara üniversitesi iç hastalıkları romatoloji kitabı*. 2014: p. 219-230.
 69. American Thoracic, S. and S. European Respiratory, *American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(2): p. 277-304.
 70. Antoniou, K.M., G. Margaritopoulos, F. Economidou, and N.M. Siafakas, *Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement*. Eur Respir J, 2009. **33**(4): p. 882-96.
 71. Crestani, B., *The respiratory system in connective tissue disorders*. Allergy, 2005. **60**(6): p. 715-34.
 72. Kim, D.S., *Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances*. Curr Opin Pulm Med, 2006. **12**(5): p. 346-53.

73. Coultas, D.B., R.E. Zumwalt, W.C. Black, and R.E. Sobonya, *The epidemiology of interstitial lung diseases*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **150**(4): p. 967-72.
74. Gribbin, J., R.B. Hubbard, I. Le Jeune, C.J. Smith, J. West, and L.J. Tata, *Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK*. Thorax, 2006. **61**(11): p. 980-5.
75. Coultas, D.B., *Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis*. Semin Respir. Med., 1993. **14**: p. 181-196.
76. Scott, J., I. Johnston, and J. Britton, *What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust*. BMJ, 1990. **301**(6759): p. 1015-7.
77. Behr, J., M. Kreuter, M.M. Hoepfer, H. Wirtz, J. Klotzsche, D. Koschel, S. Andreas, M. Claussen, C. Grohe, H. Wilkens, W. Randerath, D. Skowasch, F.J. Meyer, J. Kirschner, S. Glaser, F.J. Herth, T. Welte, R.M. Huber, C. Neurohr, M. Schwaiblmair, M. Kohlhauf, G. Hoffken, M. Held, A. Koch, T. Bahmer, and D. Pittrow, *Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry*. Eur Respir J, 2015. **46**(1): p. 186-96.
78. Johnston, I.D.A., R. J. Prescott, J. C. Chalmers, R. M. Rudd, *For the fibrosing alveolitis subcommittee of the Research committee of the British Thoracic Society*. 1997. *British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management*. Thorax, 1997. **52**: p. 38-44.
79. Nalysnyk, L., J. Cid-Ruzafa, P. Rotella, and D. Esser, *Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature*. Eur Respir Rev, 2012. **21**(126): p. 355-61.
80. Cerri, S., Spagnolo, P., Luppi, F., Richeldi, L., *Smoking-related interstitial lung disease*. Eur Respir, 2011. **54**: p. 282-300.
81. Banks, J., C. Banks, B. Cheong, V. Umachandran, A.P. Smith, J.D. Jessop, and M.H. Pritchard, *An epidemiological and clinical investigation of pulmonary function and respiratory symptoms in patients with rheumatoid arthritis*. Q J Med, 1992. **85**(307-308): p. 795-806.

82. Schwaiblmair, M., W. Behr, T. Haeckel, B. Markl, W. Foerg, and T. Berghaus, *Drug induced interstitial lung disease*. Open Respir Med J, 2012. **6**: p. 63-74.
83. Han, M.K., *High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J, 2006. **28**(4): p. 884-5; author reply 885.
84. Sweet, M.P., M.G. Patti, L.E. Leard, J.A. Golden, S.R. Hays, C. Hoopes, and P.R. Theodore, *Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **133**(4): p. 1078-84.
85. Tcherakian, C., V. Cottin, P.Y. Brillet, O. Freynet, N. Naggara, Z. Carton, J.F. Cordier, M. Brauner, D. Valeyre, and H. Nunes, *Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease*. Thorax, 2011. **66**(3): p. 226-31.
86. Lee, J.S., J.W. Song, P.J. Wolters, B.M. Elicker, T.E. King, Jr., D.S. Kim, and H.R. Collard, *Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J, 2012. **39**(2): p. 352-8.
87. Oldham, J.M., A. Adegunsoye, E. Valenzi, C. Lee, L. Witt, L. Chen, A.N. Husain, S. Montner, J.H. Chung, V. Cottin, A. Fischer, I. Noth, R. Vij, and M.E. Strek, *Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features*. Eur Respir J, 2016. **47**(6): p. 1767-75.
88. Costabel, U. and T.E. King, *International consensus statement on idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J, 2001. **17**(2): p. 163-7.