

T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**B. A. İ. B. Ü. TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALINA 1 OCAK 2018 – 1 OCAK 2019 TARİHLERİ
ARASINDA BAŞVURAN İNTERSTİSYEL AKCİĞER
HASTALIKLARININ İNCELENMESİ**

DR. ELİF AÇAR

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

UZMANLIK TEZİ

Haziran 2020

BOLU

Karar Defteri

29

Karar Tarihi : 12.09.2018
Karar No. : 26



Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulu
Toplantı Tutanağı

Göğüs Hastalıkları Kurulu 12.09.2018 tarihinde 104 üyeli toplantıya katılmıştır.

Klinik ve servis çalışmalarına ilişkin ve planı görüşlerde programları takip eden TUS döneminde dört araştırma görevlisi ihtiyacı ve talebi kabul edildi.

Klinik ve servisin teknik ihtiyacı ve donanımları görüşülerek Başhekimlik makamına telatir iletilmesi ve kabul edildi.

Halen mevcut servisin, Göğüs Cerrahisi ile eldenlenerek birleşik bir servis ve izolasyonunun sağlanması talimatının Başhekimlik makamına iletilmesi ve servisinde gerekli düzenlemeler yapıldı.

Staj grubu protok uygulamaları daha önceki işlemleri ve programının uygulanması sözde olarak kabul edildi.

Araştırma görevlisi Dr. Elif Acar'ın tez danışmanlığını Öğretim elemanı Dr. Emine Ülsarı'nın yürütmesi (üstlenmesi), tez konusu olarak "Bolu İli A.B.U. Tıp Fakültesi Göğüs Hast. AD. na 2018-2019 (2018) tarihleri arasında ayaktan başvuran hipertansiyonlu Akut Göğüs Hastalıklarının Sınıflandırılması" konulu tez yapın bildirilmiştir.

T.C. Sağlık Bakanlığı
Bolu A.B.U. Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları AD.
Dip. Tes. No: 120446/120129

T.C. Sağlık Bakanlığı
Bolu A.B.U. Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları AD.
Dip. Tes. No: 120446/120129

T.C. Sağlık Bakanlığı
Bolu A.B.U. Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları AD.
Dip. Tes. No: 122850

BÜBÜ BASIMEVİ

2.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tezimi hazırlama süreci boyunca her türlü desteği ve kolaylığı sağlayan tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Emine Özseri'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübeleri ile bana yol gösteren, mesleki bakış açımın gelişmesini sağlayan, değerli hocalarım Prof Dr. Tuncer Tuğ , Dr. Öğr. Üyesi Suat Konuk'a ,

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

Tezimin İngilizce çevirisinde yardımcı olan Dt. Merve Arıcı'ya

Tezimin istatistik danışmanlığını yapan Merve Başol Göksülük' e,

Hayatım boyunca bugünlere gelmem için ellerinden gelen her türlü fedakarlığı yapan, sevgi ve destekleri için anneme, babama ve kardeşlerime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

3.İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1. ONAY SAYFASI	ii
2. TEŞEKKÜR	iii
3. İÇİNDEKİLER	iv
4. KISALTMALAR	v
5. ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
6. TABLOLAR DİZİNİ	ix
7. ÖZET	x
8. SUMMARY	xii
9. GİRİŞ.....	1
10. GENEL BİLGİLER	3
10-a. Tanım	3
10-b. Sınıflama	3
10-b.1. Nedeni Bilinen DPAH	
10-b.2. Granülomatöz DPAH	
10-b.3. İdiopatik İnterstisyel Pnömoni	
10-b.4. Nadir Görülen DPAH	
10-c. Tanı yöntemleri	24
11. GEREÇ VE YÖNTEM	26
12. BULGULAR.....	27
13. TARTIŞMA	42
14. SONUÇLAR	53
15. KAYNAKÇA.....	57

4. KISALTMALAR

ACCESS : A Control Etiologic Study of Sarcoidosis

ACE : Anjiotensin Konverting Enzim

AİP : Akut İntertisyel Pnömoni

ANA : Anti Nükleer Antikor

ANCA : Anti Nötrofilik Sitoplazmik Antikor

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

ATS : American Thoracic Society

BAL : Bronkoalveolar Lavaj

BOOP : Bronşiyolitis Obliterans Organize Pnömoni

BT : Bilgisayarlı Tomografi

DAH : Diffüz Alveoler Hasar

DİP : Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni

DM : Dermatomyozit

DPAH : Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları

DLco : Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi

EBUS :Endobronşiyal Ultrasonografi

ERS : European Respiratory Society

FEV1 : Birinci Saniye Zorlu Ekspiryum Volümü

FVC : Zorlu Vital Kapasite

FOB : Fiberoptik Bronkoskopi

GÖR : Gastroözefagial Reflü

HBYS : Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

HLA: Human Leucocyte Antigen

HRCT : High Resolution Computerized Tomography

HSP : Hipersensitivite Pnömonisi

ILO: International Labour of Organisation

İB-İAH: İlacı Bağlı İnterstisyel Akciğer Hastalığı

İAH : İnterstisyel Akciğer Hastalığı

İİP : İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

İPF : İdyopatik Pulmoner Fibrozis

KDH : Kollajen Doku Hastalığı

KİP : Kömür İşçisi Pnömokonyozu

KOP : Kriptojenik Organize Pnömoni

LAM : Lenfanjiyoleyomiyomatozis

LAP : Lenfadenopati

LİP : Lenfositik İnterstisyel Pnömoni

NSİP : Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni

NSAİİ: Nonsteroid Antiinflamatuvar ilaçlar

MX: Mediastinoskopi

PAH : Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

PAP : Pulmoner Alveolar Proteinozis

PLHH : Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositoz

PM : Polimiyozit

RA : Romatoid Artrit

RB-İAH : Respiratuvar Bronşiyolit ile ilişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı

SFT : Solunum Fonksiyon Testi

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

SS: Sjögren Sendromu

SSc: Sistemik Skleroz

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

UİP: Usual İnterstisyel Pnömoni

USOT: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi

VATS : Videotorakoskopi

6 DYT: 6 Dakika Yürüme Testi



5. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hastaların Yaşlarına Göre Dağılım Grafiği

Şekil 2: Hastaların Tanı Grublarına Göre Dağılımı

Şekil 3: Hastaların Mesleklerine Göre Dağılımı

Şekil 4: Hastaların Ek Hastalıkları

Şekil 5: Hastaların Başvuru Anındaki Semptomları

Şekil 6: Hastaların Sigara İçme Öyküsüne Göre Dağılımı

Şekil 7: Hastaların tanı anındaki semptomları

Şekil 8: Hastaların tanı yöntemleri

Şekil 9: İPF tanılı hastaların cinsiyet dağılımı

Şekil 10: İPF tanılı hastaların yaş dağılımı

Şekil 11: İPF tanılı hastaların başvuru şikayetleri

Şekil 12 : NSİP hastaların cinsiyet dağılımı

Şekil 13 : NSİP hastalarının yaş dağılımı

Şekil 14 : NSİP tanılı hastaların başvuru şikayetleri

Şekil 15: Sarkoidoz hastaların cinsiyet dağılımı

Şekil 16 : Sarkoidoz hastalarının yaş dağılımı

Şekil 17: Sarkoidoz hastaların başvuru semptomları - FM bulguları

Şekil 18: Pnömokonyoz hastaların cinsiyet dağılımı

Şekil 19: Pnömokonyoz hastaların yaş dağılımı

6. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1 : 1969 - Liebow ve Carrington tarafından yapılan İİP sınıflaması

Tablo 2: 1997- Muller, Colby ve Katzenstein tarafından yapılan İİP sınıflaması

Tablo 3: 2002 ATS/ERS Diffüz parankimal akciğer hastalıkları sınıflaması

Tablo 4: 2013 ATS/ERS İdiopatik interstisyel pnömoni sınıflaması

Tablo 5: Kollajen doku hastalıklarında interstisyel tutulum

Tablo 6: İnterstisyel akciğer hastalığına neden olan ilaçlar

Tablo 7. HSP’de tanı kriterleri

Tablo 8: NSİP paterni etiyolojileri

Tablo 9: Hastaların tanılarına göre dağılımı

Tablo10: Klinik ve Radyolojik bulgular ile tanı sağlanan hastalar

Tablo 11: İnvaziv tanı yöntemleri ile tanı alan hastalar

Tablo 12 : Hastaların SFT , DLCO ve 6DYT ortalama sonuçları

Tablo 13: Hastalara uygulanan tedavi şekilleri

Tablo 14: İPF hastalarının meslek dağılımı

Tablo 15: İPF hastaların HRCT bulguları

Tablo 16: NSİP li hastaların HRCT bulguları

Tablo 17: Sarkoidoz hastalarının HRCT bulguları

Tablo 18: Pnömokonyoz tanılı hastaların meslekleri

Tablo 19: Pnömokonyoz tanılı hastaların dağılımı

Tablo 20: Pnömokonyoz tanılı hastaların HRCT bulguları

7. ÖZET

B. A. İ. B. Ü. TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALINA 1 OCAK 2018 – 1 OCAK 2019 TARİHLERİ ARASINDA BAŞVURAN İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARININ İNCELENMESİ

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH) , birçok akut ve kronik akciğer hastalığını kapsamaktadır. Çalışmamızda Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na 1 Ocak 2018 ve 1 Ocak 2019 tarihleri arasında başvuran interstisyel akciğer hastalığı olarak değerlendirilen hastaların klinik, radyolojik ve demografik özellikleri ile tanı alma yöntemleri ve tedavi şekillerini değerlendirmeyi amaçladık. Yeni İAH tanısı alan 92 hastayı dahil ettiğimiz çalışmamızda hastaları tanı gruplarına göre değerlendirip tanı koyma yöntemleri ve uygulanan tedavi şekillerini ele aldık.

Hastalarımızın 23'i (% 25) kadın , 69'u (%75) erkek olup , yaş ortalaması 62.23 ± 11.78 (32-88) idi. En fazla görülen başvuru şikayetinin nefes darlığı (% 77.6) ve öksürük (%64.7) olduğu görüldü. Fizik muayene bulguları incelendiğinde en sık ince ral (%61) ve çomak parmak (%23) saptandı.

Hastaların tanılarına bakıldığında; 23 hastaya idiyopatik pulmoner fibrozis (%25), 14 hastaya nonspesifik interstisyel pnömoni (% 15.2), 14 hastaya pnömokonyoz (%15.2), 10 hastaya sarkoidoz (%10.8) , 7 hasta hipersensitivite pnömonisi (%7.6), 6 hastaya ilaca bağlı akciğer hastalıkları (%6.5), 6 hastaya kollajen doku hastalığına bağlı interstisyel akciğer hastalığı (%6.5), 5 hastaya langerhans hücreli histiositozis (%5.4), 4 hasta respiratuar akciğer hastalığı (%4.3), 2 hastaya lenfosittik interstisyel pnömoni (%2.1), 1 hastaya kriptojenik organize pnömoni (%1.0) tanısı kondu.

Solunum fonksiyon testleri incelendiğinde ortalama FEV1 değeri 77.38 ± 19.54 , FVC değeri 83.76 ± 20.07 , FEV1/FVC oranı 74.45 ± 11.09 olarak saptandı. DLCO ortalama değeri 56.56 ± 21.63 olarak bulundu.

Tanı yöntemleri değerlendirildiğinde; 72 hastaya klinik ve radyolojik yöntemle (%78.3), 10 hastaya videotorakoskopi (VATS) ile (%10.9) , 7 hasta mediastinoskopi (MX) ile (%7.6) , 3 hastada bronkoskopik tanı yöntemleri ile (%3.3) tanı konulmuştur.

Hastalara uygulanan tedavi şekillerine bakıldığında %29.3 steroid tedavisi , %18.5 antifibrotik tedavi başlandığı, %35.9'nun ise ilaçsız takip edildiği; geri kalanlara ise semptomatik ve inhaler tedavi verildiği görüldü.

Sonuç olarak İAH, göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır ve ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda literatürde olduğu gibi en sık İPF , sarkoidoz, pnömokonyoz görülmüştür. Tanı koymada zorluklar olmakla birlikte radyolojik teknikler ve biopsi yöntemlerinin artması ile daha kolay tanı konulabilmektedir .

Anahtar kelimeler: İnterstisyel akciğer hastalığı, sarkoidoz , idiyopatik pulmoner fibrozis



8. SUMMARY

THE EXAMINATION OF PULMONARY DISEASES OF PATIENTS ADMITTED IN THE DEPARTMENT OF PULMONARY DISEASE BETWEEN 1ST JANUARY 2018 AND 1ST JANUARY 2019, AT BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY, FACULTY OF MEDICINE

Interstitial lung disease (ILD) covers many acute and chronic lung diseases. In our study, we aimed to evaluate the clinical, radiological and demographic features, including methods of diagnosis, and treatment of patients who were evaluated as interstitial lung disease between 1 January 2018 and 1 January 2019. A totally of 92 patients included in our study were diagnosed with ILD and admitted at the Department of Lung Diseases, Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine.

23 (25%) of our patients were female and 69 (75%) were male, and the mean age was 62.23 ± 11.78 (32-88). The most common complaints were dyspnea (77.6%) and cough (64.7%). When the physical examination findings were examined, thin ral (61%) and clubbing (23%) were the most common.

As a result of evaluation of the patients are: Idiopathic pulmonary fibrosis (25%) in 23 patients, nonspecific interstitial pneumonia in 14 patients (15.2%), pneumoconiosis in 14 patients (15.2%), sarcoidosis in 10 patients (10.8%), 7 patients hypersensitivity pneumonia (7.6%), drug-bound lung in 6 patients diseases (6.5%), 6 patients interstitial lung disease due to collagen tissue disease (6.5%), 5 patients langerhans cell histiocytosis (5.4%), 4 patients respiratory lung disease (4.3%), 2 patients lymphocytic interstitial pneumonia (2.1%), One patient was diagnosed with cryptogenic organized pneumonia (1.0%).

When the respiratory function tests were examined, the average FEV1 value was $77.38 \pm 19.54\%$, the FVC value was 83.76 ± 20.07 , and the FEV1 / FVC ratio was 74.45 ± 11.09 . DLCO mean value was found as 56.56 ± 21.63 .

When the diagnostic methods are evaluated; 72 patients were diagnosed by clinical and radiological methods (78.3%), 10 patients by videothoracoscopy (VATS) (10.9%), 7 patients by mediastinoscopy (MX) (7.6%), and 3 patients by bronchoscopic diagnostic methods (3.3%).

Considering the treatment methods applied to patients, 29.3% steroid treatment, 18.5% antifibrotic treatment, 35.9% were followed up without any medication; the rest were treated symptomatically with inhaler.

Finally, from our study, ILD constitutes approximately 15% of patients admitted at lung diseases outpatient clinic and should be considered in the differential diagnosis. In our study, IPF, sarcoidosis, pneumoconiosis were seen most frequently, as in the literature. Although there are difficulties in diagnosis, it is easier to diagnose with the increase of radiological techniques and biopsy methods.

Key words: Intertstitial Lung Disease, Sarcoidosis, idiopathic pulmonary fibrosis

9. GİRİŞ

Akciğer parankimi alveol epiteli , kapiller endoteli ve bu yapılar arasındaki potansiyel boşluk ile birlikte perivasküler ve perilenfatik dokuların bulunduğu septalar; interstisyum olarak adlandırılır. Peribronkovasküler (aksiyel), periferik (subplevral) ve parankimal (alveolar-septal) interstisyel sistemler, alveol tip-I ve tip-II hücreleri, kapiller endoteli, alveolar makrofajlar, diğer hücreler ve ekstrasellüler matriks bu anatomik yapıyı oluşturmaktadır. İnterstisyumu akut veya kronik bir süreçte tutan hastalıklar interstisyel akciğer hastalığı (İAH) veya diffüz parankimal akciğer hastalığı (DPAH) olarak isimlendirilir [1] .

Günümüzde DPAH grubu altında 200 kadar parankimal akciğer hastalığı bulunmaktadır. İnterstisyel akciğer hastalıklarının Türkiye'deki insidans, prevalans ve mortalitesine ilişkin elimizde yeterli bilgi bulunmamaktadır [2]. 1988-1990 yılları arasında New Mexico'da yapılan çalışmada, 18 yaş ve üzerinde histopatoloji raporlarında, klinik tanılarında ve otopsi raporlarında DPAH tanısı olan 2936 hastaya ait veriler incelenmiştir. Bu kişilerin DPAH prevalansına bakıldığı zaman hastalığın erkeklerde rastlanma olasılığı 80,9/100.000 , kadınlarda 67,2/100.000 olup erkeklerde %20 daha fazla olduğu görülmüştür. İnsidansa bakılacak olursa yine erkeklerde insidans (31,5/100.000/yıl), kadınlara göre (26,1/100.000/yıl) daha fazladır. Bu çalışmada otopsi ile tanı alanlar tüm vakaların %1,8'ini oluşturmaktadır. En çok tanı konulan İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF), kadınlarda %44,2 , erkeklerde %46,2 oranında bulunmuştur. Elde edilen veriler ile DPAH'ın azımsanmayacak sıklıkta olduğu kanısına varılmıştır [3]. Fransa'da 2012 yılında yapılan farklı etnik grupların dahil edildiği bir çalışmada, DPAH tanısı almış 1170 olguda prevalans 97,9/100.000 ; insidans 19,4/100.000/yıl bulunmuş ve en sık sarkoidoza rastlanılmıştır (%42,6). Bu çalışmada hastalıkların dağılımı şu şekildedir: Hastaların %16'sı bağ doku hastalıkları ile ilişkili DPAH, %11,6'sı ise İPF, %5'i meslekle ilişkili DPAH. Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) prevalansı ise İPF ile birlikte değerlendirilerek 16,34/100.000 olarak saptanmıştır . Sarkoidoz riskinin Kuzey Afrikalı ve Afro-Karayiplilerde beyaz Avrupalılara göre daha sık olduğu görülmüştür [4]. 2009'da Yunanistan'da yapılan bir çalışmada 967 DPAH olgusunda en sık olarak sarkoidoz bulunmuştur (%34,1). İdiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP) %19,5 ile 2.sıklıkta; İdiyopatik interstisyel pnömoniler'inde %20'sini İPF, %2,8'ini NSİP, %5,3'ünü kriptojenik organize pnömoni (KOP) oluşturmuştur. Bütün olguların %12,4'ünü kollajen doku hastalıklarına bağlı interstisyel değişiklikler, %2,6'sını hipersensitivite pnömonisi (HSP), %3,8'i Pulmoner

langerhans hücreli histiyositozisten oluşmaktadır. “Sınıflandırılmayan DPAH” olarak %8,5 oranı saptanmıştır [5] .

Türkiye’de DPAH epidemiyolojisine yönelik çalışma “Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu” tarafından yapılmıştır. Çalışmaya 19 ilden 33 merkez katılmış ve toplamda 2245 hasta bildirimi yapılmıştır. Bu olguların %23,8’ini (n=535) nedeni bilinen parankimal akciğer hastalıkları, %39,4’ünü (n=884) granülomatöz hastalıklar, %23,7’sini idiyopatik interstisyel pnömoniler, %4,4’ünü (n=99) diğer parankim hastalıkları oluşturmaktadır. Sarkoidoz olguları %37, İPF olguları %19,9 sıklıkta görülmüştür. [6].

İAH’ları ile ilgili çalışmalar arttıkça , sanıldığıının aksine seyrek rastlanan hastalıklar arasında olmadıkları fark edilmiş ve göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların önemli bir kısmını oluşturdukları gözlemlenmiştir.

Biz bu çalışmada, 1 Ocak 2018- 1 Ocak 2019 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran İAH tanılı hastaların demografik özelliklerini, klinik ve radyolojik bulgularını , tanı yöntemleri ve tedavi yanıtları ile takiplerini değerlendirmeyi amaçladık. Böylece İAH konusundaki farkındalığı arttırmayı ve bu hastalıkların yönetimine temel prensipleriyle birlikte genel bir yaklaşım sunmayı planladık. Bu bulguların ülkemizdeki İAH profili ile ilgili bilgi verebileceğini düşündük.

10-GENEL BİLGİLER

DİFFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARI

10-a. Tanım

Diffüz parankimal Akciğer Hastalıkları (DPAH) akciğeri diffüz olarak tutan , akciğer parankiminde değişik derecelerde inflamasyon, fibrozis ve yapısal bozulmaya neden olan akut ya da kronik bir grup hastalıktır [7, 8] . İnterstisyum ifadesi sadece alveol ve kapiller arasındaki alanı değil, alveol duvarı (epitel hücresi ve kapiller), septa, perivasküler, perilenfatik ve peribronkovasküler konnektif dokuyu kapsar. Aslında bu hastalıklarda interstisyumun yanı sıra alveol boşlukları, küçük hava yolları, damarlar tutulabilmektedir. Bu nedenle ‘difüz parankimal akciğer hastalıkları’ tanımı bu grup hastalıkları daha iyi tanımlamaktadır [8]. DPAH grubuna giren çok fazla hastalık vardır. Bunların bir kısmı çevresel ya da mesleki etkilenmeler, ilaçlar veya radyasyona bağlı süreçler ve enfeksiyonlar gibi etyolojisi bilinen olaylar, bir kısmı sarkoidoz, kollagen vasküler hastalıklar gibi akciğer tutulumu olan sistemik hastalıklar, bir kısmı da akciğere özel idyopatik süreçlerdir [8].

10-b. Sınıflandırma

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları ; radyolojik , klinik, patolojik ve etyolojik özellikler esas alınarak pek çok kez sınıflandırılmıştır. DPAH, akciğer parankiminde değişik derecelerde hasarla sonuçlanan inflamasyon ve fibrozis içeren 200’ den fazla bir grup hastalıktır. İnflamasyonda öncelikle interstisyum etkilenmekle birlikte periferik hava yolları ve damarlar da etkilenebilmektedir. İdiopatik interstisyel pnömöni (İİP)’lerin etyolojisi halen aydınlatılamamıştır. Yeni etyolojik sebepler saptandıkça ve patogenezinin aydınlatılması ile sınıflamalar güncellenmektedir.

İlk sınıflama 1969 da Liebow ve Carrington tarafından yapılmıştır. İdiopatik interstisyel pnömöni (İİP) olarak tanımlanan grup 5 alt gruba ayrılmıştır.

Tablo 1 : 1969 - Liebow ve Carrington tarafından yapılan İİP sınıflaması

İdiyopatik interstisyel pnemoniler (İİP)
Usual İnterstisyel pnomoni (UİP)
Bronşiyolitiss obliterans interstisyel pnomoni ve yaygın alveoler hasar
Deskuamatif interstisyel pnomoni (DİP)
Lenfositik interstisyel pnomoni (LİP)
Giant cell interstisyel pnomoni (GIP)

1997’de Muller, Colby ve Katzenstein yeni etyolojik nedenlerin belirlenmesi ile güncelleme yapmışlar ve aşağıdaki tablo oluşmuştur.

Tablo 2: 1997- Muller, Colby ve Katzenstein tarafından yapılan İİP sınıflaması

İdiyopatik interstisyel pnemoniler (İİP)
Usual İnterstisyel pnomoni (UİP)
Bronşiyolitiss obliterans interstisyel pnomoni ve yaygın alveoler hasar
Deskuamatif interstisyel pnomoni (DİP)
Akut interstisyel pnömoni (AİP)
Nonspesifik interstisyel pnömoni’ (NSİP)

Histopatolojik özellikler daha iyi tanımlandıkça yeni bir sınıflama gereksinimi duyulmuş ve zaman içinde geliştirilerek American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) 2002 uzlaşs sınıflandırması oluşturulmuştur [7] .

ATS/ERS uzlaşs raporu DPAH tanısı için radyolojik, klinik ve patolojik fikir birliğine dayalı multidisipliner bir yaklaşım önermektedir. Bu rapora göre DPAH, 4 kategoride sınıflandırılmıştır [7] .

Tablo 3: 2002 ATS/ERS Diffüz parankimal akciğer hastalıkları sınıflaması

1- Bilinen bir nedenle ilişkili DPAH
Kalıtsal
Kollajen doku hastalıklarına bağlı
İlaç kullanımı ile ilişkili
Mesleki/çevresel maruziyet
2- Granülomatöz DPAH
Sarkoidoz
Hipersensitivite pnömonisi (HSP)
3- İdiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP)
İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF)
İdiyopatik pulmoner fibrozis dışı
Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP)
Respiratuar bronşiolit-interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH)
Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)
Kriptojenik organize pnömoni (KOP)
Akut interstisyel pnömoni (AİP)
Lenfositik interstisyel pnömoni (LİP)
4- Diğer nadir durumlar
Lenfanjioleiomyomatozis (LAM)
Pulmoner langerhans hücreli histiyositozis (PLHH)
Pulmoner alveoler proteinozis (PAP)
Eozinofilik pnömoni

ATS/ERS 2013 revizyonu idiyopatik interstisyel pnömoni (İİP) sınıflamasını geliştirmek ve 2002 raporunu güncelleştirmek amacıyla oluşturulmuştur [9]. Bu kılavuz tek başına değerlendirilmemeli ve 2002 İİP sınıflamasına ek olarak tasarlanmıştır. Bu revizyonda önem verilen konular;

1. NSİP klinik seyri oldukça heterojen olan ayrı bir klinikopatolojik durum olarak kabul edilmektedir. Bazı hastalarda son dönem fibrozis geliştiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir ve bu alt grubu tanı anında belirleyebilecek kriterlere ihtiyaç vardır.

2. Kombine amfizem ve interstisyel fibrozisin de dahil olduğu sigara ile ilişkili akciğer hastalıkları ile ilgili bilgiler artmaktadır. RB-İAH tanısının cerrahi biyopsiye gerek duyulmadan klinik ve radyolojik özelliklere (buzlu cam opasiteleri ve sentrilobüler nodüller) ve bronkoalveoler lavaj (BAL) analizine (pigmente makrofajlar ve lenfositöz yokluğu) göre konulması klinik pratikte daha çok yer almaya başlamıştır.

3. İPF'nin doğal seyri oldukça heterojendir. Uzun süre stabil kalan, hızlı progresyon gösteren ve sık atak geçiren fenotipleri mevcuttur.

4. Kronik fibrozisle seyreden İİP'lerde (İPF ve NSİP) karşılaşılan akut ataklar daha iyi tanınmaktadır.

5. Bazı İİP'li hastaların sınıflaması akciğer hasarının farklı tiplerinin bir arada bulunması nedeniyle güçtür.

6. Özellikle biyopsinin yapılamadığı ve HRCT'nin tanısal olmadığı durumlarda İİP olgularının sınıflaması ve takibi için rehberlere ihtiyaç vardır.

7. Plöroparankimal fibroelastozis nadir görülen idiyopatik interstisyel pnömoniler arasında sınıflanan yeni tanımlanmış bir patolojidir. Daha az bilinen bir histolojik patern olan bronşiolosentrik inflamasyon ve fibrozis de tanımlamalar arasına alınmıştır.

8. Tanı, prognoz ve farklı tedavi rejimlerine cevabı belirlemek amacıyla kullanılabilecek moleküler belirteçlere yönelik genetik ve moleküler çalışmalar umut vericidir [9].

Tablo 4: 2013 ATS/ERS idiopatik interstisyel pnömoni sınıflaması [9]

A.Major İİP'ler
1. Kronik fibrozan olanlar; İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF) Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP)
2. Sigara ile ilişkili olanlar; Respiratuar bronşiyolit-interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH) Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)
3. Akut/subakut İİP'ler; Kriptojenik organize pnömoni (KOP) Akut interstisyel pnömoni (AİP)
B.Nadir İİP'ler
1. İdiopatik lenfoid interstisyel pnömoni 2. İdiopatik plöroparankimal fibroelastozis
C.Sınıflandırılmayan İİP'ler

Halen kullanmakta olduğumuz ATS/ERS klavuzuna göre etyoloji ele alınarak DPAH sınıflandırıldığında çeşitli alt başlıklara ayrıldığı görülmektedir.

10.b.1. Bilinen Nedenle İlişkili DPAH

i. Kollagen Doku Hastalıklarına Bağlı DPAH

Kollajen doku hastalıklarında (KDH) akciğer tutulumu sık görülmektedir . KDH'da interstisyum dahil tüm komponentleri (küçük ve büyük hava yolları, plevra, vasküler yapılar vb.) tutulabilmektedir [10, 11] . Hastalığa göre akciğer tutulum şekli değişkenlik göstermekte olup Tablo 5'de KDH ve interstisyel tutulum paternleri özetlenmiştir .

Tablo 5: Kollajen doku hastalıklarında interstisyel tutulum [12]

KDH	UIP	NSİP	COP	LİP	DAH	Hemoraji	Havayolu
RA	+++	++	++	+	+	-	+++
SSc	+	+++	+	-	+	-	-
PM/DM	+	+++	+++	-	++	-	-
SS	+	++	-	++	+	-	+
SLE	+	++	+	+	++	+++	-

KDH'na bağlı İAH'nın kesin etyolojisi bilinmemekle birlikte, akciğerin bu hastalıklara özgü otoantikorların hedefi olabileceğini öne süren hipotezler sunulmuştur [10]. Romatoid artritli (RA) hastaların akciğerlerinde hastalığa özgü antikorların üretildiği saptanmış ve bu antikorların varlığı RA-İAH'da daha şiddetli akciğer hasarı ile ilişkili bulunmuştur [13].

KDH tiplerinde değişen prevalansta interstisyel tutulum görülebilmektedir. En sık skleroderma'da (SSc) daha az olarak RA, polimyozit/dermatomyozit'de (PM/DM) görülürken en az Sistemik Lupus Eritematosus (SLE)'de görülmektedir [10, 14]. Kollajen doku hastalıklarında ; İAH ve Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) yaşam kalitesi üzerinde önemli ölçüde olumsuz etkisi olan, önde gelen mortalite ve morbidite sebebidir [15]. KDH'larında histopatolojik tiplerden en sık nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) görülmektedir. Romatoid artritte ise en sık UIP paterni görülmektedir.

Doğru tanı ve erken tedavi, hastalığın yönetiminin uygun şekilde yapılabilmesi prognoz açısından oldukça önemlidir. Özellikle tedavi seçeneklerinin azlığı ve çalışmaların yetersizliği hastalığın klinik yönetimini zorlaştırmaktadır.

ii. İlaça Bağlı İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İB-İAH)

İlaçlara bağlı interstisyel akciğer hastalığı (İB-İAH) ; tedavi amaçlı kullanılan ilaçların ve alternatif tıp, diyet ve iyonize radyasyona karşı solunum sistemi üzerinde görülen hasar ve yan etkilerdir [16] . İlk kez 1880 yılında Osler tarafından opiyatlara bağlı akciğer ödemi olgusu dikkati çekmiş ve ilk makale 1972 yılında yayınlanmıştır [17] . İlaçlara bağlı akciğer hastalıklarında tanı zordur çünkü klinik, radyolojik, histolojik bulgular nonspesifiktir. Tedavide, sorumlu tedavinin kesilmesi ve bazı olgularda kortikosteroidler önerilmektedir.

Günümüzde akciğer toksitesi yapabilen 700'den fazla ilaç saptanmış ve en fazla kemoterapötik ilaçların sebep olduğu bildirilmiştir [18] . Bu ilaçların listesi www.pneumotox.com web sayfasında geniş olarak sunulmaktadır [19]. Akciğer toksitesinde sorumlu olan ilaçlar metotreksat, nitrofurantoin, amiodaron, penisilamin, siklofosfamid, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve anjiotensin konverting enzim inhibitörleridir (ACEİ). Tüm İAH'nın %2.5-3'ünün ilaçlara bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Olguların %0.5-1.2'de ilaç reaksiyonlarına bağlı semptomlar ortaya çıkar [20]. Akciğer toksitesine neden olan ilaçlar tablo 6'de gösterilmiştir.

İB-İAH'da klinik semptomlar nonproduktif öksürük , ateş , kırgınlık ve dispnedir. Bazen benign infiltratlarla karakterize olurken, bazen de akut respiratuar distress sendromuna yol açabilir [21]. Klinik seyri akut, subakut veya kronik olabilir. İlaç kullananlarda solunum semptomlarının olması ilaç reaksiyonlarını düşündürmelidir [22] .

İB-İAH'ın oluşumunda risk faktörleri : ileri yaş, cinsiyet , birlikte alınan ilaç ve tedavi etkileşimleri , genetik yatkınlık , altta yatan hastalık , çevresel faktörler kümülatif ilaç dozu , radyasyon bilinen risk faktörleri arasındadır [23] .

Tablo 6: İnterstisyel Akciğer Hastalığına Neden Olan İlaçlar

İlaç Grubu	İlaçlar
Alkilleyici ajanlar	Busulfan, klorambusil, siklofosfamid, ifosfamid, prokarbozin
Analjezikler	Eroin, metadon, naloksen, plasidil, propoksifen, salisilatlar
Antibiyotikler	AmfoterisinB, sefalosporin, siprofloksazin, klaritromisin, daptomisin eritromisin, nitrofurantoin, penisilin, pentamidin, sulfasalazin, sulfanamid
Antidepresanlar	Bupropiyon, sitalopram, dulaksetin, trisiklik, ventafaksin

Antiepileptikler	Karbamazepin, fenitoin
Antidiabetikler	Tiazolidin, pioglitazon, rosiglitazon
Antiinflamatuvarlar	Asetilsalisilik asit, altın, metotreksat, NSAİİ, penisilamin
Antimetabolitler	Azatiopirin, sitarabin, merkaptopirin, metotreksat
Biyolojik ajanlar	Adalimumab, etanersept, granüosit koloni stimulan faktör, interlökin-2 İnterferon, lefunomid, talidomid, tümör nekroz faktör
Kardiyovasküler	Amiodaron, ACE inhibitörleri, antikaogülanlar, beta-blokerler, karvediol, dipiridamol, diltiazem, fibrinolitikler, protamin, statinler
Kemoterapötik sitotoksik ajanlar	Aktinomisin D, bleomisin, doksorubisin, mitomisin
Hormonlar	Oral kontraseptifler, progesteron
İmmünreaktifler	Kortikosteroidler, interlökin-2
İnhalerler	Aspire oil, oksijen
İntravenöz	Kan, talk, morihuate sodyum
Nitroüreler	Karmustin, lomustin, semustin
Bitki alkaloidleri	Etoposid, teniposid, paksitel, vinblastin, vinkristin
Prostoglandinler	Epoprostenol, prostaglandin E1
Radyasyon	Akut, kronik
İskelet kas gevşeticileri	Dantrolen, tizanidin
Diğer	Benzokain, siklosporin A, hidrokloratiazid, lökotrienler,

İB-İAH’da oluşan radyolojik görünümeler: [24]

- Yaygın alveoler hasar: İB-İAH’ın en ağır formu
- Alveoler hemoraji
- NSIP: Kronik interstisyel pnömonilerin tüm formları görülebilirse de en sık NSIP izlenir.
- Organize pnömoni (OP)
- Eozinofilik pnömoni: En sık izlenen nedenlerinden biri ilaç reaksiyonudur.
- Hipersensitivite pnömonisi
- Nonkardiyojenik pulmoner ödem
- Pulmoner venookluziv hastalık

iii. Pnömokonyozlar

Kömür İşçisi Pnömokonyozu (KİP)

Kömür madeninde çalışanlarda akciğerde kömür tozu birikimi ve buna bağlı gelişen doku yanıtı kömür işçisi pnömokonyozu olarak isimlendirilmektedir. İnhalasyonla akciğere alınan kömür pigmentinin dokuda birikimi ile antrakozis oluşmaktadır. Yoğun maruziyetlerde beraberinde fibrozis de gelişebilmektedir. Morfolojik olarak “kömür makül”ü veya “progresif masif fibrozis” izlenebilmektedir. Radyolojik görünümün tanımlanması için International Labour of Organisation (ILO) tarafından oluşturulan sınıflama sistemi kullanılmaktadır. Analog radyografilere ek olarak teknolojiye paralel olarak ILO tarafından dijital radyografi örnekleri de oluşturulmuş, dijital radyografi ile değerlendirme yapılmasının esasları belirtilmiştir. Radyografiye göre yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) kullanımı da pnömokonyozun daha erken belirlenmesine yardımcı olmakla birlikte radyasyon riski nedeni ile rutin kullanımda önerilmemektedir. Patogenezinde maruz kalınan tozun miktarı, çalışılan saha ve derinlik, kömürün özelliği, ilk maruziyet yaşı önemlidir. Genellikle asemptomatiktir. Semptom varsa öksürük, balgam, dispne görülebilmektedir. İleri hastalıkta solunum fonksiyon testlerinde etkilenme görülebilmektedir. Kömür tozu inhalasyonu, kömür madeni tozu akciğer hastalığı (coal mine dust lung disease: CMDLD), tozla ilişkili diffüz fibrozis (dust related diffuse fibrosis: DDF) nedeni olarak tanımlanmıştır. Ayrıca pnömokonyoz usual interstisyel pnömoni (UIP) nedenleri arasında gösterilmektedir. Kömür madeninde çalışanlarda interstisyel pulmoner fibrozisteki bulgulara benzer şekilde alt loblarda interstisyel opasiteler, bal peteği görünümü, traksiyon bronşektazileri görülebilmektedir. Özellikle kategori B ve C grubu olan komplike pnömokonyoz olgularında, akselere FEV1 düşüşü olan olgularda ve hızlı radyografik progresyon olan olgularda mortalite artmıştır. Hastaların sigarayı bırakması, tozlu ortamdan uzak kalması gerekmektedir. [25]

Silikozis

Silikozis, kristal formdaki silika tozunun inhalasyonu ile gelişen bir meslek hastalığıdır. Akciğer parankimi silika inhalasyonuna; sürfaktan üretiminde artma, inflamasyon ve skar dokusu gelişimi ile yanıt verir ve bu yanıt patogenezde temel nedendir. Tüm dünyada milyonlarca çalışan hastalık riski altında olmakla birlikte gerçek prevalans bilinmemektedir.[26] Silika kristallerine maruziyetin şekli, yoğunluğu ve süresi ile ilişkili olarak başlıca üç klinik form gözlenir ve bunlar kronik basit silikozis, akut silikozis ve akselere

silikozisdir. Silikozisin etkin bir tedavisinin olmaması nedeniyle primer korunma korunmada temel yaklaşımdır. Pnömokonyozdan kaynaklanan radyolojik anormallikleri standartlaştırmak ve karşılaştırılabilir veriler elde etmek için, Uluslararası Çalışma Örgütü, pnömokonyozun radyolojik değerlendirilmesi için standartlar önermiştir. Çalışanların silikozis olmaktan korunmaları ile sağlıklı bir işyeri ortamı sağlayabilmek ve bunu sürdürülebilmek için sürekli ve düzenli olarak tıbbi sürveyans programı uygulanmalıdır [26]

Asbestozis

Asbest, lifsi yapıda bir mineral olup, ısıya ve suya dayanıklılığa nedeniyle endüstride yaygın kullanım alanı bulmuştur. Ancak lifsi yapısı nedeniyle, temas edenlerde malign ve benign nitelikli plevra ve akciğeri etkileyen ciddi sağlık sorunlarına neden olmuştur. Gelişmiş ülkelerde asbest kullanımı yasaklanırken, gelişmekte olan ülkelerde üretimi ve kullanımı devam ettiğinden küresel olarak asbest nedenli hastalıklarda azalma beklenmemekte, sorunun yakın ve orta vadede devam edeceği düşünülmektedir. Asbest, lifsi yapısı sayesinde kolayca inhale edilebilir, akciğerlerde perifer ve plevraya ulaşabilir, ulaştığı yerlerde makrofajlarca karşılanır. Biyolojik yapıların mineraller ile temasında biyolojik yapı dejenere olur, ortama toksik radikaller çıkar. Böylece plevra ya da akciğerlerde lokalize epitelyal hücrelerde, muhtemelen konakçının yapısına bağlı olarak mutajenik ya da fibrojenik aktivite başlayabilir. Sonuçta asbest teması plevrada benign sorunlara; plevral plak, diffüz plevral fibrozis, yuvarlak ateletazi, akciğerlerde de asbestozis olarak tanımlanan interstisyel fibroze yol açabilir. Asbest temasının getirdiği önemli risk mezotelyoma ya da özellikle sigara içenlerde kümülatif etki nedeniyle akciğer kanseridir. Temaslı popülasyonda benign plevral hastalıkların görülme sıklığı %10-50 arasında olup, asbest ile temas yoğunluğuna bağlı olarak asbestozisin görülme sıklığı değişir, mesleki temas ortamlarında prevalansı %5 civarındadır. Mezotelyoma için asbest teması bilinen en önemli risk faktörüdür. Temaslı popülasyonun %5-10'unda mezotelyoma gelişmesi beklenir. Türkiye'de mesleki ortamda asbest teması hakkında, risk tayinleri yapabilecek düzeyde yeterli veri ve bilgimiz yoktur. Ancak Türkiye Asbest Kontrolü Stratejik Planı bulgularına göre yıllık vakaların en az %35'inin mesleki ortamdan kaynaklandığı hesaplanmıştır. [27]

10-b.2. Granülomatöz DPAH

i. Sarkoidoz

Sarkoidoz ; etyolojisi kesin olarak bilinmeyen, kronik , başta akciğer ve lenf nodları olmak üzere birçok organı tutabilen, granülomatöz bir hastalıktır. Sarkoidoz tanısı için birden fazla organda granülomatöz lezyonların gösterilmesi ve bilinen nedenlerin dışlanması gerekir. Hastalığa patognomonik bulgular olmamakla birlikte, bilateral hiler lenfadenopati, üveit ve eritema nodozum kuvvetle şüphe ettirici bulgulardır [28].

Sarkoidozun ortaya çıkış şekli cinsiyet, yaş ve ırk gibi özelliklere göre değişmektedir. Hastalığın en sık başlangıç yaşı 20-40 yaşları arasındadır. Kadınlarda daha fazla rastlandığı görülmektedir ve siyahlarda genellikle daha ağır ve kronik seyretmektedir [29] . Yıllık insidansının 100.000’de 0.1- 81, prevalansının ise 100.000’de 0.1-640 olduğu bildirilmiştir. Musellim ve ark. [30] yaptıkları bir epidemiyolojik çalışmada sarkoidozun yıllık insidansının 100000’de 4 olduğunu belirtmişlerdir.

Sarkoidoz etyolojisinde hem genetik, hemde çevresel etkenin gerektiği kabul edilmektedir , ancak sorumlu çevresel etkenler henüz kanıtlanmamıştır [31] . Bu konuda en kapsamlı araştırma olan ACCESS çalışmasında (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis) pek çok çevresel, genetik, konağa ait faktör tanımlanmış olup hiçbirisi sarkoidoza spesifiye edilememiştir. Hastalığın olası birçok faktörün etkisiyle geliştiği kabul edilmektedir [32] . Genetik çalışmalarda ‘Human Leucocyte Antigen’ler (HLA) önemli bir yer tutar. Sarkoidoz , HLA class 1 antijeni olan HLA-B8 ile ilişkidir [33] .

Birçok mikroorganizmada sarkoidoz etyolojisinde suçlansa da mikobakteriler en sık bakteriyel sebep olarak saptanmıştır. Etyolojide suçlanan diğer ajanlar; Propionibacterium acnes, Ebstein-Barr virüs, Herpes Simplex virüs gibi virüsler, mantarlardır. Spiroketler de suçlanmış ancak yeterli veri bulunamamıştır. Pek çok çevresel maruziyetde suçlanmış olup, en çok saptananlar kırsal yaşam, çam polenleri, kereste endüstrisi, pika, şömine, odun sobası, kil yemek, fıstık tozu inhale etmek, saç spreyi, ev küfleridir ancak bu faktörlerin rolleri kesin değildir. Sigara kullanımı ise sarkoidoz riskini azaltıyor gibi görünmektedir [34] .

Sarkoidozun histopatolojik özelliği, nonkazeifiye granülomlardır. Sitokinlerin etkisi ile epiteloid hücrelere farklılaşan makrofajlar, birleşerek dev hücreler oluştururlar. Oluşan granülomlar anjiyotensin konverting enzim (ACE) , kalsitriol gibi bileşikler sekrete ederler. Bir granülom yapısında lenfositler, makrofajlar, epiteloid hücreler, multinükleer dev hücreler,

fibroblastlar ve mast hücreleri bulunur. Sarkoidoz granülomunda merkezinde CD4+ T hücreler, periferinde ise CD8+ T hücreler ve B lenfositleri yer alır. Mononükleer fagositler, T hücreleri, dendritik hücreler ve fibroblastlar, salgıladıkları sitokinler ile granümatöz inflamasyonu başlatırlar [35] .

Sarkoid lezyonları bütün organlarda olabileceğinden klinik görüntüsü çok farklı şekillerde karşımıza çıkar. Hastaların üçte ikisi asemptomatik olup en sık akciğer ve intratorasik lenf nodlarını tutmaktadır [31] .

Tedavi gerektiren semptom veya bulgular hala tartışmalıdır. Sistemik semptomatik hastalarda oral kortikosteroid tedavisi sıklıkla kullanılmaktadır. Pulmoner sarkoidozda normal akciğer fonksiyonu olan asemptomatik hastalar ve hafif fonksiyonel anormallik olan az semptomatik hastalar takip edilir. [31, 36] .

ii. Hipersensitivite Pnömonisi (HSP)

Hipersensitivite pnömonisi (HSP); genellikle organik bir antijene karşı gelişen ve akciğerde parankimal değişikliklerle karakterize bir hastalıktır. “Ekstresek Allerjik Alveolit” ve “Aşırı Duyarlılık Pnömonisi” olarak da bilinmektedir. Özellikle 5 µm’den küçük partiküllerin; bakteri, mantar, hayvansal proteinler, bitki proteinleri tetikleyici faktörler olarak tanımlanmıştır. Özellikle çiftçi ve kuş besleyicilerinde görülen 300 den fazla etyolojik ajanın maruziyeti sonucu gelişen, akciğerlerde küçük hava yollarında alveollerde ve interstisyel dokuyu etkileyen granümatöz inflamasyonla karakterize hastalık olarak tanımlanmıştır. [37]

Yapılan bazı çalışmalarda hastalığın prevalans oranları yüz bin kişide 1.67-2.71 olarak belirlenmiş, vakaların yarısı kronik hipersensitivite pnömonisi olarak saptanmıştır [38] . Kuş besleyicilerinde prevalans risk altındaki her 100.000 kişi için 20 ila 20.000 arasında değişmektedir [39] . Ülkemizde de hipersensitivite pnömonisi tanı ve bildirimi Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2018 verilerine göre HSP yıllık prevalansı 1370-2222 kişidir. Her yıl yaklaşık 820 yeni olgunun beklendiği düşünülmektedir.

Klinik tablo; akut, subakut ve kronik olarak üç farklı formda tanımlanmaktadır [40] . Akut formda daha yüksek ve kısa süreli maruziyet ile dört-sekiz saat sonra grip benzeri semptomlar; ateş, halsizlik, myalji ve öksürük. Kronik formda ise daha düşük ama uzun süreli maruziyeti takiben daha sinsi seyreden giderek artan öksürük ve nefes darlığı, kilo kaybı gibi semptomlar

meydana gelir. Akut formlarda maruziyetten uzaklaştıktan sonra semptomlar tamamen düzelirken, kronik formlarda düzelme nadiren izlenir. Tablo7’de tanı algoritması özetlenmiştir.

Tablo 7. HSP’de tanı kriterleri

Majör kriterler
1. HSP ile uyumlu semptomlar
2. Serum/BAL sıvısında antikorların saptanması veya uygun antijenle maruziyet öyküsü
3. Göğüs radyogramında veya HRCT’de HSP ile uyumlu bulgular
Minör kriterler
1. Bibaziler raller
2. Azalmış difüzyon kapasitesi
3. Egzersiz veya istirahatte arteriyel hipoksemi
4. BAL’da lenfositöz (BAL yapılmış ise)
5. HSP ile uyumlu pulmoner histolojik değişiklikler (akciğer biyopsisi yapılmış ise)
6. Şüpheli çevresel maruziyet sonrası semptom ve laboratuvar anormalliklerinin ortaya çıkması ve tekrarlama

10-b.3. İdiyotik İnterstisyel Pnömoniler

i. İdiyotik Pulmoner Fibrozis (İPF)

İdiyotik pulmoner fibroz (İPF), halen etyolojisi tam olarak bilinmeyen, radyolojik ve patolojik olarak usual interstisyel pnömöni (UİP) paterni gösteren, ilerleyici fibrozis ile karakterize, kronik ve progresif bir akciğer hastalığıdır. İİP’lerin %47-60’ını oluşturmakla beraber bu grubun en sık karşılaşılan hastalık formudur. [41]

İPF nin kesin prevalans ve insidansı bilinmemekle birlikte prevalansın genel popülasyonda 3-6/100.000 olarak bildirilmiş ve ortalama sağkalımın 3-5 yıl olduğu saptanmıştır. [42]

Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu’nun yaptığı çalışmada 2007-2009 yılları arasındaki hastaların değerlendirildiği İPF insidansı ülkemizde 100.000’de 5 olarak bulunmuştur [43] . Bu hastaların %19.9’u İPF tanısı almış ve sarkoidozdan sonra en sık ikinci interstisyel akciğer hastalığı olarak bulunmuştur. [43]

İPF, kendiliğinden oluşan yani nedeni tam olarak bilinmeyen bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bir hastalığın idiyopatik olarak kabul etmesi için tüm olası nedenlerin dışlanması gerekmektedir. Bu nedenle İPF tanısı bir dışlama tanısıdır. Her ne kadar etyolojisi bilinmesede hastalığın gelişiminde rol oynayan risk faktörleri tanımlanmıştır.

Tanı alan hastaların 40-70 yaş arasında olduğu bildirilmiştir. [44] . Hastalarının %60-75'inde sigara alışkanlığı mevcut olup sigara süresi ile İPF gelişim riski artmaktadır, hastaların çoğunda 20 paket/yıldan fazla sigara hikayesi bulunmaktadır [45] .

Özellikle ailevi İPF'de SPC ve SPA (sürfaktan proteinler C ve A), MUC5B (mucine 5B promotor bölgesi) ve TERC (telomerase RNA component) ile TERT (telomerase reverse transcriptase)'de saptanan mutasyonların, sporadik İPF'li hastalardan bazılarında da saptanması genetik yatkınlık ihtimalini düşündürmektedir [46, 47].

Metal ve ahşap evlerde oturan , odun dumanına maruz kalanlarda İPF gelişimi açısından risk faktörleri arasındadır. Tarım ve hayvancılık, tekstil tozu, kum-taş ve silika maruziyetine yol açan iş kollarında da İPF sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir [48] .

Birçok çalışmada İPF'li hastalarda gastroözefageal reflü (GÖR) e sık rastlanmakta olup, reflü şiddeti ile hastalığın prognozu arasında ilişki saptanmamıştır [49, 50] .

Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, human herpes virüs 7, herpes simplex virüsü İPF'nin gelişimi ya da akut alevlenmelerinden sorumlu olabilecekleri bildirilmiş viral etkenler arasındadır [51, 52] .

Semptomlar genellikle sinsi başlangıçlı olup efor dispnesi en belirgin yakınmadır, hastalarda sıklıkla 6 aydan uzun süreli giderek artan nefes darlığı mevcuttur. Öksürük; sık görülen ve profresif seyirli , çok rahatsız edici düzeylerde olabilen bir yakınmadır, olguların %80'den fazlası inatçı, kuru öksürükten yakınıır. [53-55]

İPF kuşkusu olan her hastada yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisi (HRCT) çekilmelidir. İPF'de görülen tipik tomografik bulgulara UIP paterni denir ve aşağıdaki bulguları içerir : [53]

1. Retiküler imajlar: Sıklıkla traksiyon bronşektazileri ile birlikte görülür.
2. Bal peteği görünümü: Kesin İPF tanısı için önemli bir bulgudur. Birlikte traksiyon bronşektazisi olabilir veya olmayabilir.
3. Özellikle alt zonlarda ve periferde subplevral bölgelerde yoğun görülür.

4. Bu üç özelliğin yanı sıra kesin UİP paterni diyebilmek için tomografide aşağıda sıralanan görüntüler olmamalıdır.

Bu radyolojik bulgular varsa UİP ile uyumsuz olarak kabul edilir.

- a. Ağırlıklı olarak orta ve üst zon tutulumu,
- b. Peribronkovasküler tutulum,
- c. Yaygın buzlu cam görünümü (retiküler lezyonlardan daha fazla),
- d. Yaygın mikronodüller (bilateral ve üst zon ağırlıklı),
- e. Kistik lezyonlar (multipl, bilateral),
- f. Yaygın mozaik atenüasyon ve hava hapsi,
- g. Konsolidasyon ve bronkopnömoni.

Tipik UİP histopatolojik görüntüsü aşağıdaki bulguları içerir. [53, 56, 57]

1. Akciğer yapısını bozan belirgin fibroz vardır. Fibroz özellikle subplevral ve paraseptal bölgelerdedir ve birlikte mikroskopik bal peteği olabilir ya da olmayabilir.

2. İPF’de fibrozun temel özelliği histolojik olarak heterojen olmasıdır. Akciğer parankiminde fibroz alanları yama tarzındadır. Fibrotik alanların yanı sıra sağlam akciğer dokuları da görülür, buna mekansal (spatial) heterojenite denir.

3. Fibrotik alanlarda eski fibroz ile birlikte yeni fibroblastik odaklar da görülür buna zamansal (temporal) heterojenite denir.

4. Bu üç temel özelliğin yanı sıra UİP diyebilmek için bazı histopatolojik bulguların da olmaması gerekir ki bunlar; granülom, hiyalen membran, organize pnömoni, hava yolu merkezli fibroz ve yoğun inflamasyondur. Bu bulgular var ise histopatolojik görüntü için UİP değil denebilir.

İPF tanısını koyabilmek için multidisipliner yaklaşım önemlidir. Klinik, radyolojik ve patolojik değerlendirme yapılmalı , nedeni bilinen İAHLarı dışlandıktan sonra HRCT’de bulgularının ve histopatolojik bulguların kombinasyonu ile tanıya yaklaşılmalıdır.[58, 59]

İPF tedavisinde , akciğer parankimindeki fibrozun ilerlemesini engelleyen antifibrotik ilaçlar (pirfenidon ve nintedanib) kullanılmaktadır. Bu ilaçlar hastalığı tedavi etmekten çok, fonksiyonel kaybı yavaşlatarak, hastalığın kötüleşmesini yavaşlatmış ve sağkalım süresini kısmen uzatabilmiştir [60]. Yaşam süresini uzatma ihtimali olan tek tedavi yöntemi akciğer transplantasyonu olduğu gösterilmiştir.

ii. Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP)

NSİP; idiyopatik interstisyel pnömonilerin bilinen histolojik ve radyolojik tipleri ile uyumlu tanısız özelliklerinin bulunmadığı hastalık grubudur. Prognozu İPF'ye göre daha iyidir, etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte kollajen doku hastalıkları ve bazı sistemik hastalıklarla birlikte, ilaca bağlı akciğer hastalıklarında görülür [61] .

Tablo 8: NSİP Paterni Etiyolojileri [62]

HIV dâhil immün yetmezlik durumları
Bağ doku hastalıkları (RA, SLE, SCL, DM,PM)
Hipersensitivite pnömonisi
İlaca bağlı: Hidralazin, altın, penisilamin, lovastatin, amiodaron, karmustin, metotreksat
Difüz alveolar hasar sekeli
Enfeksiyon
Ailesel

Klinik olarak, efor dispnesi ve kuru öksürük gibi özgün olmayan semptomlarıyla diğer İAH'larından farklı değildir. Hastaların çoğu, aylar süren ve yavaş ilerleyen nefes darlığından şikayetçidir. Ortalama başlangıç yaşı 40-50 yaş civarı olup kadınlarda daha sıktır. Sigara ile ilişkisi IPF kadar olmasada böyle bir ilişkinin olabileceğine dair çalışmalar vardır [63] .

NSİP'in sellüler ve fibrotik olmak üzere iki alt tipi vardır. Toraks BT'de sellüler NSİP'de baskın görünüm buzlu cam görünümü iken; fibrotik NSİP 'de ise traksiyon bronşiektazisi daha baskındır. NSİP, en sık bilateral, simetrik ve subplevral alanın korunduğu bir tutulum vardır. [64]

NSİP biyopsileri alveol duvarı inflamasyonundan fibrozise giden geniş bir spektrumda lezyonlar içermektedir. Sellüler NSİP'te primer olarak hafif veya orta düzeyde lenfosit

infiltrasyonu ve birkaç plazma hücresinden oluşan kronik inflamasyon gözlenmektedir. Akciğer parankiminde zamansal homojenite gösteren yamalı dağılımlı lezyonlar görülebilmektedir. Fibrotik NSİP tanısı için zamansal homojeniteyi (fibrotik odakların içinde aynı yaştan ve dansiteden fibrozis) gösterebilmek gerekir. Masson's trichrom boyası ve Movat boyaması ile fibrotik odaklar boyanmaktadır [7] .

NSİP'te hafif klinik semptom ve hafif restriksiyonu olan hastalar ilaçsız takip edilebilir. Bu hastaların klinik durumunda progresyon olana kadar dispneye yönelik inhaler gibi semptomatik tedavi yapılabilir [65] . NSİP'in eşlik ettiği sistemik bir hastalık varsa ilk seçenek çoğu zaman glikokortikoidler olsa da diğer immunsupresif ajanların tedavide yeri vardır. Fibrozisin yoğun olduğu ve antiinflamatuvar tedaviye yanıt alınamayan olgularda akciğer transplantasyonu düşünülmelidir [62] .

iii. Respiratuar Bronşiyolit-İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-İAH)

Sigarayla ilişkili interstisyel akciğer hastalığı grubunda yer alır. RB-İAH, başta desquamatif interstisyel pnömoni, pulmoner langerhans hücreli histiositozis gibi diğer interstisyel akciğer hastalıklarıyla karışabilir. [66, 67] . Histopatolojik olarak, respiratuar bronşiyollerde ince granüler kahverengi pigment içeren makrofajlar, yamalı submukozal ve peribronşiyal infiltrasyon ve komşu alveoler duvarlara doğru uzanan peribronşiyal fibrozis saptanır. RB-İAH tanısı konulurken, biyopsi bulgularının klinik ve radyolojik uyumluluğu, interstisyel akciğer hastalığının diğer formları dışlanmaya çalışılarak değerlendirilmelir, RB-İAH'nın histolojik görünümünü respiratuar bronşiyolit ve deskuamatif interstisyel pnömoniden ayırt eden güvenilir kriterler yoktur [68, 69] .

Erkek/ kadın cinsiyette 1.6/1 oranda, özellikle 30 - 40 yaşlarında, 30 paket-yıldan fazla sigara kullanım öyküsü olanlarda sıktır. İnsidansı tam olarak bilinmemektedir. Klinik tablo nonspesifiktir. Akciğer grafisi, olguların %80'inde bibaziler diffüz, ince retiküler veya retikülonodüler interstisyel opasiteler görülür. HRCT'de diffüz ya da yamalı buzlu cam görüntüsü veya sentrilobüler nodüller bulunur [70] .

Klinik ve radyolojik bulguları RB-İAH ile uyumluluk gösteriyorsa cerrahi biyopsi gerekli değildir, sigaranın bırakılması ve yakın takip edilir. Orta ya da ağır düzeyde pulmoner etkilenimi olan bir olguda, tanıda kuşku varsa ya da sigarayı bırakmaya yanıt alınamadıysa,

diğer interstisyel akciğer hastalıklarını dışlamak amacı ile cerrahi akciğer biyopsi önerilebilir [71] .

iv. Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni (DİP)

DİP, 30-40 yaşlarında sigara içen erkeklerde görülmektedir. İlerleyici dispne, öksürük ile karakterizedir ve bazı hastalarda solunum yetmezliğine yol açabilir [72] . Birçok hasta sigaranın bırakılması ile iyileşirken bazı hastalarda steroid tedavisi gerekebilir. On yıllık sağkalım %70 düzeyindedir [73] . En sık radyolojik bulgusu alt zonlarda ve periferel bölgede veya diffüz dağılım gösteren buzlu cam opasiteleridir [74].

Ayrıcı tanıda NSIP, akut veya subakut HSP, pnömosistis carini pnömonisi düşünülmelidir. Bu nedenle tanı için genellikle cerrahi akciğer biyopsisi gerekmektedir. RB-İAH ve DİP ayrıcı tanısı pigmente makrofajların yaygınlığına göre yapılmaktadır: RB-İAH'da tutulum çoğunlukla bronşiolosentrik alanda sınırlı iken DİP'te diffüz olarak tüm lobül etkilenir. Ayrıca interstisyel fibrozis, lenfoid foliküller, dev hücreler ve eozinofiller DİP'te daha sık izlenmektedir [75, 76]. Radyolojik olarak buzlu cam alanları DİP'te daha yaygın olarak izlenir ve sınırları belirgindir. RB-İAH'da ise yamalı bir tutulum söz konusudur. Ancak RB-İAH ve DİP arasındaki çizgi pratik anlamda her zaman net olmayabilir.

Tedavi, sigaranın bırakılmasıdır. Hiçbir randomize çalışmada etkinliği gösterilememiş olsa da belirgin semptomları, fonksiyonel kaybı ve ilerleyici hastalığı olan vakalarda kortikosteroid tedavi önerilmektedir. Kortikosteroid tedavisi ile hastaların üçte ikisinde stabilizasyon veya semptomlarda iyileşme görülmektedir [77].

v. Kriptojenik organize pnömoni (KOP)

KOP, interstisyel akciğer hastalıkları içinde ender görülen fakat oldukça karakteristik bir klinikopatolojik tablodur. Bilinmeyen bir hasar sonucu alveollerin içinde ya da daha az olarak distal bronşiyollerde oluşan inflamatuvar yanıtın tam olmayan biçimde iyileşmesi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir . Patolojik olarak bronşiyollerden alveollerin içine doğru uzanan polipoid doku kitleleri (masson cisimcikleri) çevresinde gelişen organize pnömoni ile karakterizedir. Organize pnömoni paterni kollajen doku hastalıkları, inhalasyon hasarı ve ilaç

reaksiyonları gibi birçok durumda daha izlenebilir. Ancak kriptojenik organize pnömoni terimi idiyopatik form için kullanılmaktadır [73].

Klinik tablo , genelde başlangıçta viral enfeksiyon benzeri bir tablo ile başlar. Kuru öksürük, ateş yüksekliği, kırıklık, iştahsızlık ve kilo kaybı en sık rastlanan yakınmalardır [78, 79] .

HRCT’de subplevral ve peribronşiyal alanlarda yamalı - gezici konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri izlenmektedir. Ters halo belirtisi ve perilobuler opasiteler tanıda yardımcı bulgulardır [80]. Tedavide kortikosteroidler ile tam iyileşme mümkündür ancak nüks sıktır [81].

vi. Akut interstisyel pnömoni (AİP)

Hızlı gelişen hipoksemi ve solunum yetmezliğine neden olan ve sıklıkla mortal seyreden interstisyel akciğer hastalığıdır. Histolojik olarak akut respiratuar distres sendromuna (ARDS) benzer şekilde diffüz alveoler hasar (DAH) görülmektedir. ARDS’de altta yatan bir neden varken AİP idiyopatiktir [82]. AİP’te radyolojik olarak simetrik alt lob tutulumu izlenmektedir. Erken eksudatif fazda yamalı buzlu cam opasiteleri izlenirken geç organize fazda traksiyon bronşektazisi görülmektedir [83]. Erken evrede hyalen membranlar, organize fazda ise fibroblastların yol açtığı interstisyel kalınlaşma temel histopatolojik bulgudur. Ancak sıklıkla aynı biyopside iki bulgu birarada bulunabilir [84]. HRCT bulgularının yaygınlığı mortalite ile koreledir [85]. Ayırıcı tanıda yaygın aspirasyon, enfeksiyon, pulmoner hemoraji, akut eozinofilik pnömoni, hidrostatik ödem ve akut İPF alevlenmesi göz önünde bulundurulmalıdır [82]. Her yaşta görülebilir. Genellikle gribal semptomlar sonrası halsizlik ve miyalji ile başlar ve 2-11 gün içerisinde hızla gelişen dispne, öksürük ve ateş ile seyreder. Bazı vaka serilerinde semptomların süresinin 2 aya kadar uzayabileceği bildirilmiştir [82]. Fizik muayenede takipne, siyanoz, raller ve hışıltılı solunum saptanabilir ancak çomak parmak AİP’te beklenen bir bulgu değildir. [86]. Etkinliği ispatlanmış bir tedavisi yoktur. Hastaların çoğunun mekanik ventilatör ve destek tedavi alması gerekmektedir. İlk 2 ayda akut solunum yetmezliğine bağlı olarak mortalite %50’dir. Hastaların bir kısmı taburcu olduktan birkaç ay sonra nüks AİP, pnömoni veya kalp yetmezliği nedeniyle kaybedilmektedir [86]. Bir çalışmada erken akciğer biyopsisi, yüksek doz pulse kortikosteroid tedavi ve akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri ile mortalitenin azaltıldığı bildirilmiştir[87].

10-b.4. Nadir Görülen DPAH

i. Lenfanjiroleiomyomatozis (LAM)

Pulmoner LAM, anormal düz kas hücre infiltrasyonu ve kistik destrüksiyonu ile karakterize genellikle genç kadınlarda görülen nadir bir hastalıktır [88]. HRCT ‘de karakteristik olarak her iki akciğer parankiminde yaygın ince duvarlı kistik yapılar görülür. Pnömotoraks hastaların %60-70’inde gelişir ve tekrarlama oranı %70’in üzerindedir. Hastalığın tanısı için genellikle akciğer biyopsisine ihtiyaç duyulur.

2010 yılında yayınlanan Avrupa Solunum Derneği “Lenfanjiroleiomyoma tanı ve tedavi rehberi”nde kesin, muhtemel ve olabilir olgular şu şekilde tanımlanmıştır [89];

Kesin olgu (Definite LAM):

1) Karakteristik veya uygun toraks HRCT (kist sayısı 2-10 arasında) bulguları ile birlikte akciğer biyopsisinde lenfanjiroleiomyomatozis ile uyumlu bulgular,

2) Karakteristik toraks HRCT bulguları ile birlikte böbrekte anjiomyolipoma, torasik veya abdominal şilöz efüzyon, batında lenfanjiroleiomyoma veya lenfadenopati bulgularından birinin olması

Günümüzde tedavi primer olarak östrojen aktivitesine karşı yapılır. Tedavisi oldukça güçtür ve tamoksifen, progesteron, ooferektomi, akciğer transplantasyonu gibi yöntemler denenmektedir. Hastalık ilerleyici olup yıllar sonra solunum yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanabilmektedir [90].

ii. Pulmoner langerhans hücreli histiyositozis (PLHH)

Pulmoner langerhans hücreli histiositozis (PLHH) ; akciğerlerde langerhans hücre infiltrasyonunun görüldüğü, nedeni bilinmeyen, en sık 20–40 yaşları arasında nadir görülen interstisyel akciğer hastalığıdır [91, 92] . Gerçek prevalans ve insidansı bilinmemektedir. Olguların % 90’ında sigara içicisidir. Olguların %25’inde semptom yoktur, çekilen akciğer grafisinde patolojik bulguların incelenmesiyle tesadüfen ya da spontan pnömotoraks gibi gürültülü bir tablo geliştikten sonra tanı konur [92, 93] . Semptomatik olgularda en sık, nonprodüktif öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı mevcuttur.

PLHH' in radyolojik bulguları karakteristik olabilir. Akciğer grafisinde bilateral simetrik, üst ve orta zon hakimiyeti olan, kostofrenik açı tutulumunun izlenmediği retikülonodüler görünüm mevcuttur [92-96] . HRCT’de sınırları net seçilemeyen küçük nodüller, kaviter nodüller ile ince ve kalın cidarlı kistler görülür. Nodüller sentrilobüler dağılım gösterir. HRCT izlem çalışmaları; nodüllerin kaviteli nodüllere daha sonra sırasıyla kalın ve ince duvarlı kistlere dönüştüğünü göstermiştir [94, 96, 97] .

PLHH'nin patolojik hücre tipi langerhans hücreleri, monosit-makrofaj grubundan diferansiye olan ve dentritik hücreler gibi T hücrelerine antijen sunumundan sorumlu hücrelerdir. Elektron mikroskopisinde, “birbeck granülleri“ (X cisimcikleri) olarak adlandırılan klasik üç tabakalı sitoplazmik inklüzyonların varlığı tipiktir. Hücre içi S100 proteinin immunohistokimyasal olarak pozitif boyanabilmesi eskiden langerhans hücreleri için tipik olarak kabul edilirken, bugün S100 proteininin makrofajlar ve nöroendokrin hücrelerde de pozitif boyanabileceği gösterilmiştir. Buna karşın diğer histiositik kökenli hücrelerde görülmeyen CD1a ve langerhans hücrelerince eksprese edilen bir lektin olan langerine (CD207) karşı oluşmuş antikorların varlığı bu hücreler için spesifiktir [92] .

Hastalığın prognozu değişkenlik göstermektedir. Olguların 2/3’ünde spontan remisyon görülürken, bazı hastalarda son dönem fibrotik akciğer hastalığına progresyon görülmektedir. Prognoza olumlu etki eden önemli faktörlerden biri sigaranın bırakılmasıdır. Sigara içmeye devam eden hastalarda progresyon ve sigarayı bırakan hastalarda remisyon gözlenmektedir [96].

Hastalığın tedavisinde ilk basamak sigaranın bırakılmasıdır. Progresif ve sistemik semptomu olan hastalarda steroidler kullanılabilir. Akciğer transplantasyonu bazı merkezlerde olumlu sonuç vermektedir. Son dönem fibrotik akciğer hastalığı varlığında transplantasyon düşünülmelidir. [92, 96] .

10-c. TANI YÖNTEMLERİ

İnterstisyel akciğer hastalıklarının tanısı multidisipliner yaklaşımla ; klinik , patolojik ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile konulmalıdır. DPAH'nın ayırıcı tanısında anamnez çok önemlidir. Hemen hepsinde nefes darlığı , öksürük şikayetleri bulunmaktadır. Hastaların yaşı , cinsiyetine dikkat edilmeli, semptomların başlangıç zamanı, sigara kullanım öyküsü, kullandığı ilaçlar, mesleki ve çevresel maruziyetleri, hobileri, beslediği hayvan mutlaka sorgulanmalıdır.

10-c.1. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)

DPAH takibinde solunum fonksiyon testi çok yararlıdır, akciğerlerde interstisyel ve alveoler tutulumu bağlı olarak genellikle restriktif patern ortaya çıkar. Vital kapasite ve total akciğer kapasitesi azalır ve buna bağlı olarak FEV1/FVC oranı normal veya hafif artmış olabilir. Tedaviye yanıt değerlendirmede FVC de %10-15 artış olması tedaviye yanıtın alındığını gösterir. [98]

10-c.2. Karbonmonoksit Diffüzyon Kapasitesi (DLCO)

Solunumun önemli mekanizmalarından birisi alveolo-kapiller membrandaki gaz değişimidir. Bu değişim diffüzyon ile sağlanmaktadır; diffüzyonun sağlanabilmesi için membran kalınlığı, memebran alanı, gazın çözünürlüğü ve gazın molekül ağırlığı önemlidir.

Normal şartlarda karbonmonoksit venöz kanda bulunmaz ve hemoglobine olan afinitesi oksijenden fazladır. DLCO, inspire edilen havadaki karbonmonoksit gazının kapiller kanına geçişinin ölçülmesidir . DLCO 'yu azaltan faktörler; interstisyel akciğer hastalıkları, amfizem, pulmoner rezeksiyon, pulmoner ödem gibi durumlar. [99]

DPAH 'ın erken tanısında gaz değişimini değerlendiren DLCO'nun en duyarlı parametre olduğu bildirilmiştir. [100] DLCO'nun normal değeri: %80-140 iken DPAH'ının dışlamada önemlidir. DLCO'nun düşük olması durumunda alveol ventilasyonu (DLCO/VA) hesaplanmalı; bu oranın normal olması parankim destrüksiyonu, düşük olması havayolu obstrüksiyonu ve yüksek olması ekstraparankimal restriksiyonu gösterir. [100]

10-c.3. 6 Dakika Yürüme Testi (6 DYT)

Amerikan Toraks Derneği (ATS) tarafından yayınlanan rehberlere göre, egzersiz kapasitesini objektif olarak değerlendirmek için 6 DYT uygulaması kolay, daha iyi tolere edilebilir ve günlük aktiviteleri daha iyi yansıtan bir testtir. Altı dakika yürüme testi, hastaların 6 dakikalık bir sürede düz bir zeminde hızla yürüyebileceği mesafeyi ölçerek, fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmeyi amaçlayan bir testtir. Pek çok merkezde 30 metre uzunluğunda koridor tercih edilmelidir ve hastalar yalnız yürümelidir. Test sırasında 6 dakikada yürünen mesafeyle beraber oksijen satürasyonu, nabız sayısı ve dispne de ölçülebilir. Sağlıklı kişilerde 6 dakika yürüme mesafesi 400- 700 metre aralığındadır. [101]. Hasta yakın zamanda stabil olmayan anjina ve kalp krizi geçirmiş ise dinlenme sırasında taşikardisi varsa ve kontrol edilemeyen hipertansiyonu mevcut ise test yapılmamalıdır.

11. GEREÇ VE YÖNTEM

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na 1 Ocak 2018 ve 1 Ocak 2019 tarihleri arasında başvuran diffüz parankimal akciğer hastalığı olarak değerlendirilen ve yeni tanı alan 92 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) veri tabanından J84 tanı kodu ile ve hasta dosyalarından taranarak bulundu.

Hastaların dosyalarından yaşları, cinsiyetleri, başvuru yakınmaları, ek hastalıkları, sigara kullanımları, meslekleri, çeşitli maruziyetleri ile ilgili bilgiler kaydedildi. Hastaların yapılan fizik muayene bulguları, toraks bilgisayarlı tomografi (toraks BT) bulguları kaydedildi.

Hastalara yapılmış olan solunum fonksiyon testleri (SFT), karbonmonoksit difüzyonu (DLCO) ölçümleri, 6 dakika yürüme testi (6DYT) gözden geçirildi. Spirometrik testler ATS kriterlerine uygun olarak yapıldı; test öncesi hastaya bilgi verilerek sabah kahvaltısından yaklaşık 2-4 saat sonra hasta kendini rahat hissettikten sonra dik oturur pozisyonda ve burun kısıracı kullanılarak usulüne uygun şekilde yapıldı. Ölçümler sonucunda birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi/ zorlu vital kapasite (FEV1/FVC) 70'in altında ise obstrüktif tipte bozukluk, FEV1/FVC oranı normal veya yüksek iken FVC %80'in altında ise restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu var olarak kabul edildi. DLCO değerlendirmesinde ise beklenen yüzde 140'ın üzerinde olduğunda 'yüksek', 81-140 arasında 'normal', 76-80 arasındayken 'sınırdan düşük', 61-75 arasındayken 'hafif derecede düşük', 41-60 arasındayken 'orta derecede düşük', 40'ın altındayken 'ileri derece düşük' olarak değerlendirildi. Kan gazı analizlerinde PO2 değeri 80 mmHg'nın altında olduğunda hipoksemi olarak kabul edildi.

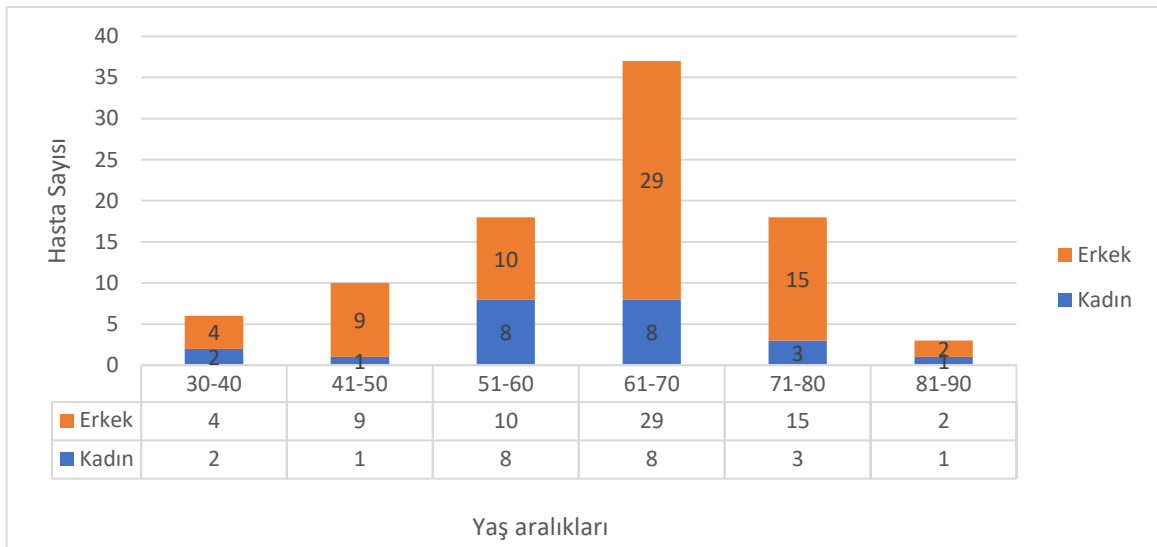
Taranan hastalara uygulanmış olan tüm radyolojik incelemeler, tanısal girişimler, biyopsi yöntemleri, histopatolojik tanıları ve konulan son tanıların tekrar gözden geçirilerek kaydedildi. Tüm hastalar tanılarına göre gruplandırılarak incelendi. Takibimizde kalmış olan hastalara uygulanan tedaviler, tedavi yanıtları, tanı sonrası sağkalım süreleri değerlendirildi.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulu'nun 19 Aralık 2019 tarihli ve 2019/323 karar nolu etik kurul onayı alınmıştır.

12. BULGULAR

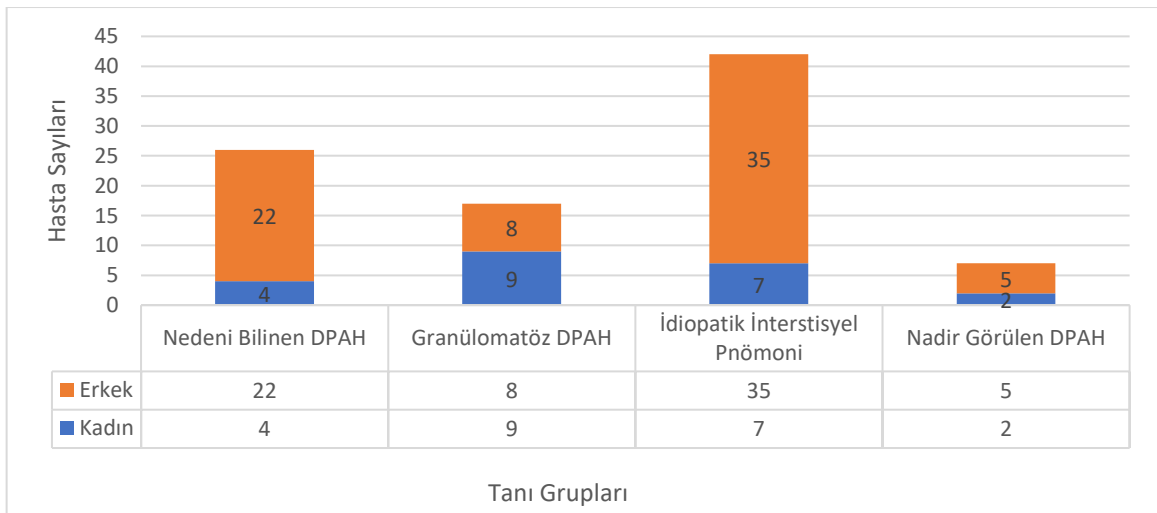
12-a. Genel Bulgular

Hastaların yaşları 32 ile 88 arasında değişen 92 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 62.23 ± 11.78 olarak bulundu. Hastaların 23'i (% 25) kadın , 69 si (%75) erkekti. (Şekil 1)



Şekil 1: Hastaların Yaşlarına Göre Dağılım Grafiği

Hastaların tanılarına göre dağılımına bakıldığında idiopatik interstisyel pnömoni ve granülomatöz akciğer hastalıkları çoğunlukta idi. Hastalıkların cinsiyetlere göre dağılımına bakıldığında kadınlarda en sık granülomatöz akciğer hastalıkları görülürken erkeklerde en sık idiopatik interstisyel pnömoni özellikle de idiopatik pulmoner fibrozis görülmektedir. (Şekil 2)



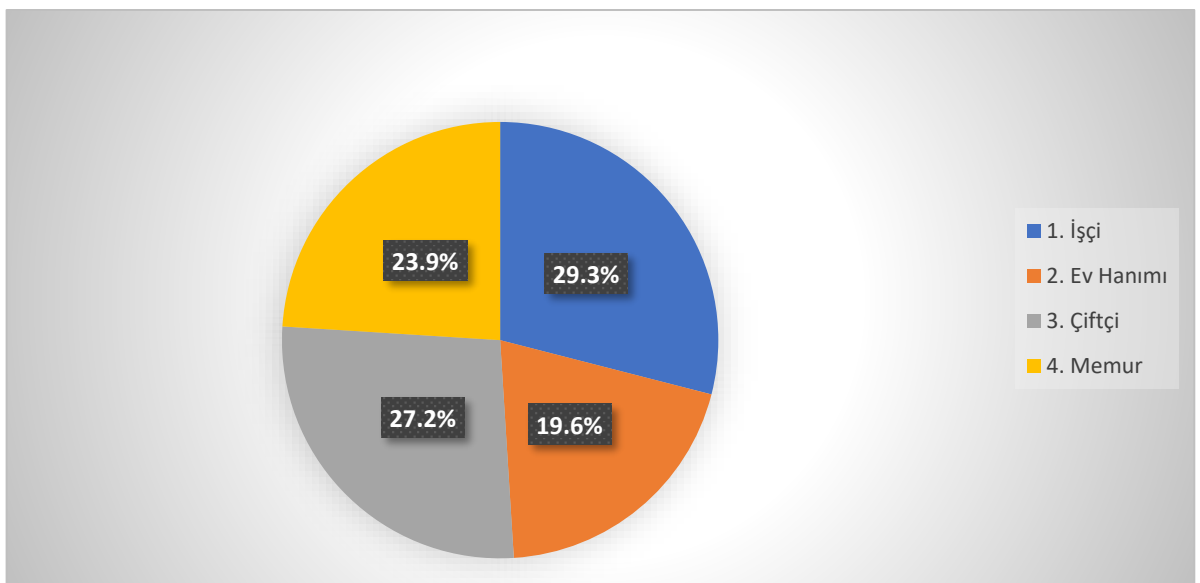
Şekil 2: Hastaların Tanı Gruplarına Göre Dağılımı

Hastalar tanılarına göre bakıldığında %25'i İPF, %15.2'si NSİP, %15.2'si pnömokonyoz , %10.8 sarkoidoz , %7.6 HSP, %6.5 ilaca bağlı akciğer hastalığı , %6.5 KDH, %5.4 langerhans hücreli histiositozis , %4.3'ü RB-İAH, %2'si LİP, %1'i KOP olarak saptandı. (Tablo 9)

Tanımlar	Sayı	Yüzde (%)
İPF	23	25.0
NSİP	14	15.2
PNOMÖKONYOZ	14	15.2
SARKOİDOZ	10	10.8
HSP	7	7.6
İLACA BAĞLI	6	6.5
KDH	6	6.5
LANGERHANS HCLİ	5	5.4
RB İAH	4	4.3
LİP	2	2.1
KOP	1	1.0

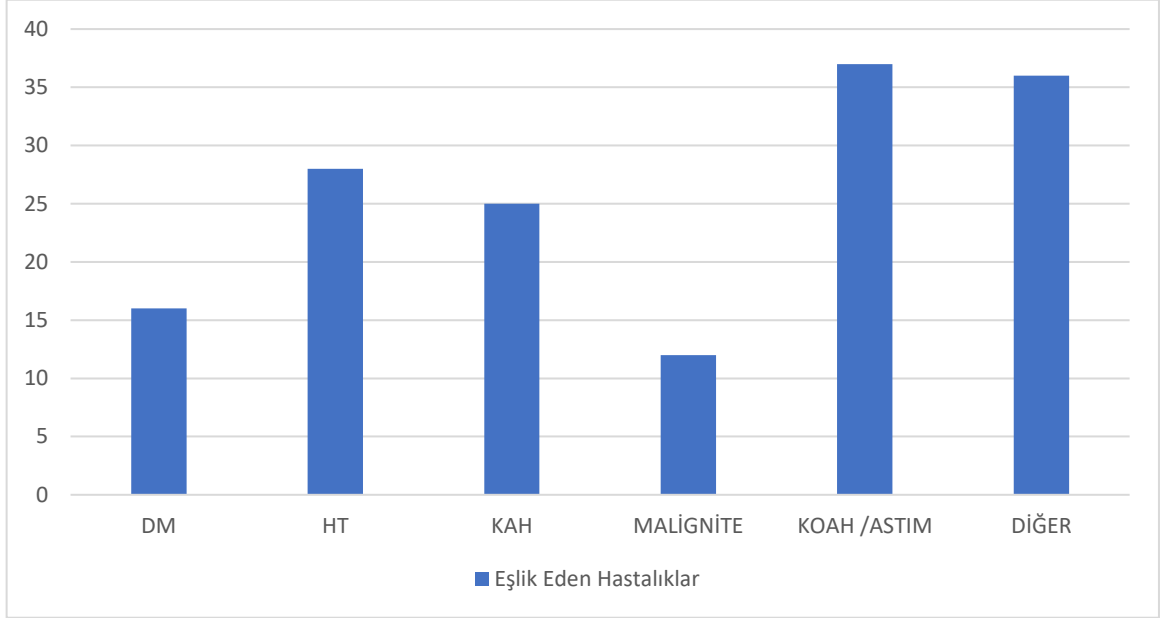
Tablo 9: Hastaların tanılarına göre dağılımı

Hastalar mesleki dağılım yönünden incelendiğinde çoğunluğun %29.3'ü işçiler , %27.2'si çiftçi, %23.9'u memurlar ve son olarak %19.6'sı ev hanımı oluşturmaktaydı. (Şekil 3)



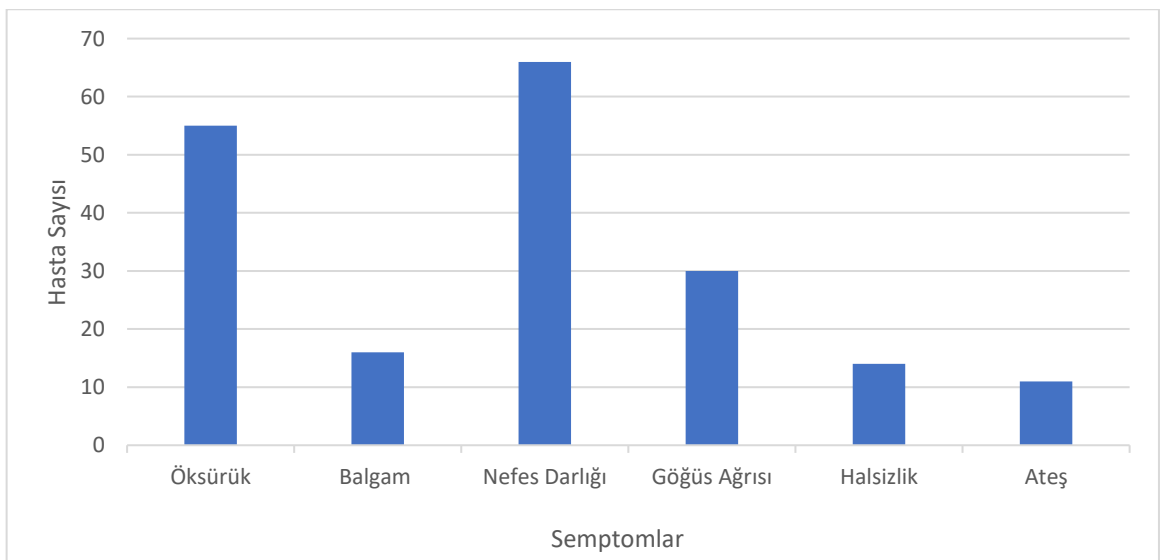
Şekil 3: Hastaların mesleklerine göre dağılımı

Hastaların %83.7'ünde ek hastalık eşlik etmekte idi. En sık obstruktif akciğer hastalıkları (%48.1) diffüz parankimal akciğer hastalıklarına eşlik etmekte idi. (Şekil 4)



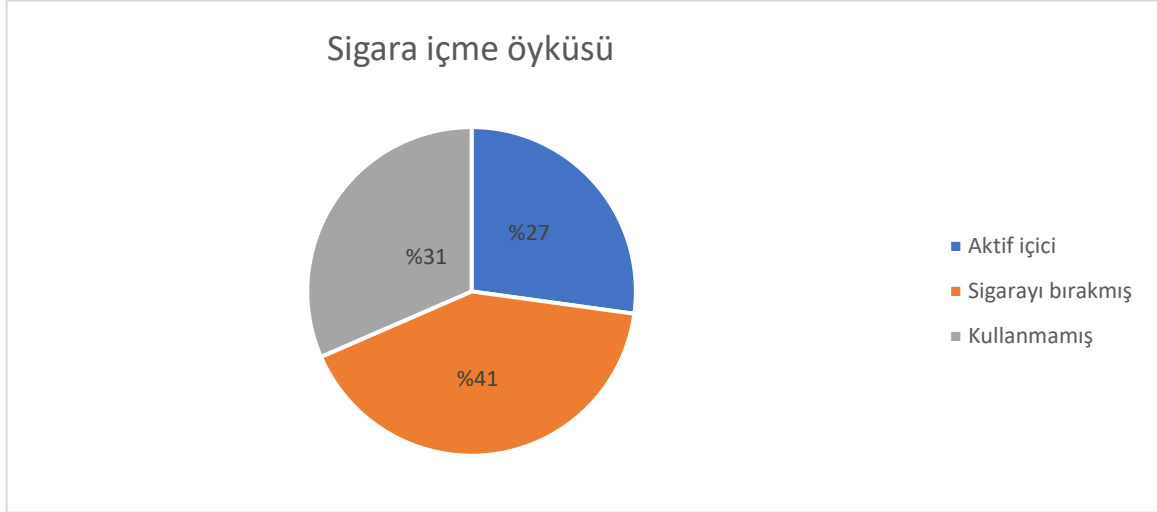
Şekil 4: Hastaların Ek Hastalıkları

Hastaların çoğunluğu (%92.4) semptomatik idi ve sık saptanan başvuru yakınmaları nefes darlığı (%77.6) , öksürük (%64.7) ve göğüs ağrısı (%35.3) idi. (Şekil 5)



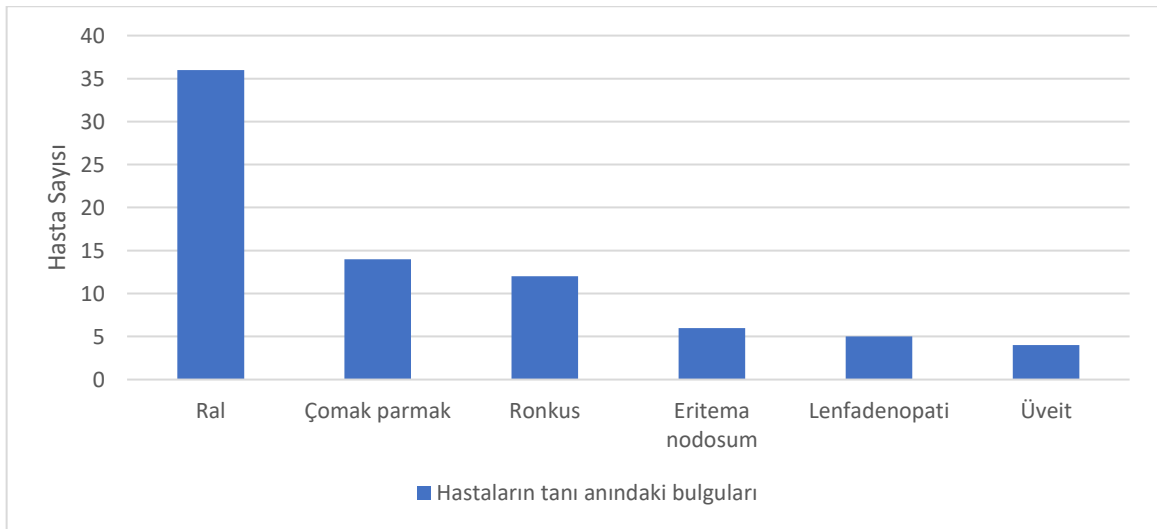
Şekil 5: Hastaların Başvuru Anındaki Semptomları

Hastaların sigara içme öykülerine bakıldığında 29 hastanın (%31.5) hiç sigara öyküsü yokken, sigara içme öyküsü olanların çoğunluğu eski içiciler (%41.3) oluşturmakta idi. Aktif sigara içenlerin (%27.2) ve eski içicilerin çoğunluğu erkeklerden oluşmakta idi. Buna karşın hiç sigara içmeyen 29 hastanın 20 sı kadın (%68.9) idi. Sigara içme yılları 5 ile 100 paket yıl arası değişmekte iken , ortalama 35.12 ± 18.58 paket yıl idi. (Şekil 6)



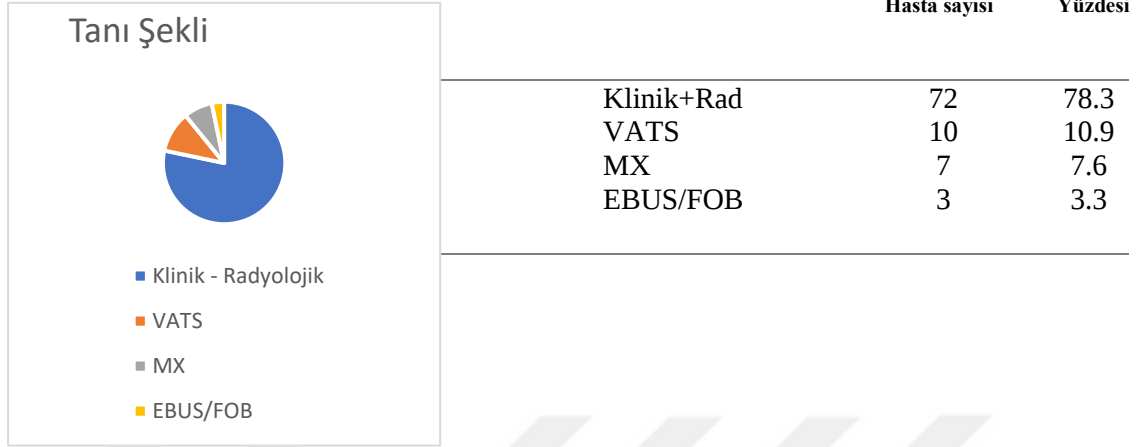
Şekil 6: Hastaların Sigara İçme Öyküsüne Göre Dağılımı

Hastaların başvuru semptomlarına bakıldığında % 64.1'inde en az bir semptom mevcuttu. En sık saptanan bulgu %61 ile ince ral, %23.7 ile çomak parmak ve %20.3 ile ronkus, %10.2 ile eritema nodosum, %8.5 ile lenfadenopati, %6.8 ile üveit idi. (Şekil7)



Şekil 7: Hastaların tanı anındaki semptomları

Hastaların tanı yöntemleri incelendiğinde en çok (%78.3) klinik ve radyolojik bulgular ile tanı konmuştu. Uygulanan invaziv tanı yöntemlerinden en çok videotorakoskopi (VATS) , mediastinoskopi (MX) ve endobronşial ultrasonografi (EBUS) ile başvurmuştu. (Şekil 8)



Şekil 8: Hastaların tanı yöntemleri

Hastaların tanı konulma yöntemlerine bakıldığında klinik ve radyolojik olarak 72 hasta %78.3'üne tanı konulmuştur. Bunların içinde de en sık tanı alan İPF, pnömokonyoz ve NSİP'dir. (Tablo 10)

Klinik ve Radyolojik bulgulara göre tanı	Sayı	Yüzde (%)
İPF	21	29.1
PNOMÖKONYOZ	12	16.6
NSİP	11	15.2
HSP	7	9.7
İLACA BAĞLI	6	8.3
KDH	5	6.9
LANGERHANS HCLİ	4	5.5
RB İAH	3	4.1
LİP	2	2.7
KOP	1	1.3
TOPLAM	72	100

Tablo10: Klinik ve Radyolojik bulgular ile tanı sağlanan hastalar

Hastaların 20'si (%21.7) invaziv tanı yöntemleri ile tanı almış olup sarkoidoz tanılı hastaların hepsi ve NSİP'li hastalar en sık invaziv tanı yöntemleri ile tanı konulan hastalarımız idi. (Tablo 11)

İnvaziv yöntemler ile tanı alanlar	VATS	MX	EBUS/FOB
İPF	2	-	-
NSİP	3	-	-
PNOMOKONYOZ	2	-	-
RB -İAH	1	-	-
KDH	1	-	-
LANGERHANS HCLİ	1	-	-
SARKOİDOZ	0	7	3
TOPLAM	10	7	3

Tablo 11: İnvaziv tanı yöntemleri ile tanı alan hastalar

Hastalarımızın ortalama FEV1: 77.38, ortalama FVC: 83.76, ortalama FEV1/FVC:74.45 ; ortalama 6 dakika yürüme mesafeleri 373.95 metre iken bitiş satürasyonları ortalama 91.3 idi ; ortalama DLCO 56.56 saptandı. (Tablo 12)

	Ortalama	Std. Sapma	Medyan	Min	Maks.
FEV1	77.387	19.549	79.0	34	125
FVC	83.760	20.073	85.0	38	143
FEV1 / FVC	74.453	11.096	75.0	51	98
DLCO	56.563	21.639	53.5	13	98
Yürüme testi başlangıç SO2	95.188	2.623	96.0	87	100
Yürüme testi bitiş SO2	91.313	5.695	93.0	72	99
Yürüdüğü Metre	373.958	70.853	380.0	180	520
SO2	95.793	2.873	96.0	84	99

Tablo 12 : Hastaların SFT , DLCO ve 6DYT ortalama sonuçları

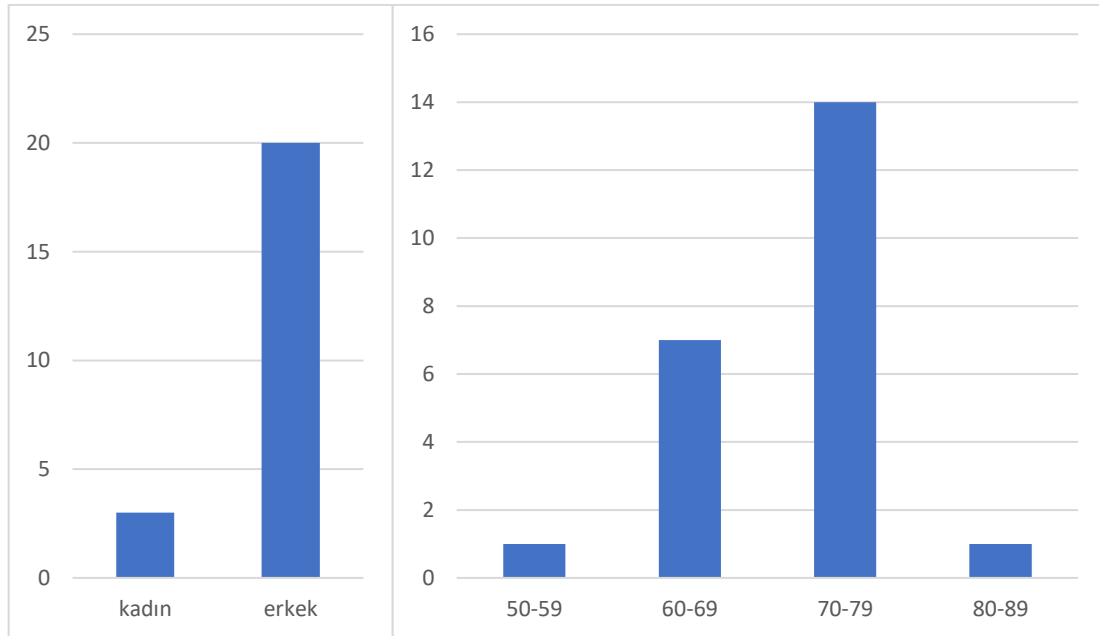
Hastanın tedavi şekillerine bakıldığında %29.3'üne steroid tedavisi ile , %18.5'ine antifibrotik tedavi başlandığı, %35.9 ise ilaçsız takip edildi, geri kalanlara ise semptomatik ve inhaler tedavi verildi. (Tablo 13)

		Hasta sayısı	Yüzdesi
İAH Tedavi	Steroid	27	29.3
	Anti Fibrotik	17	18.5
	İnhaler	8	8.7
	Semptomatik	7	7.6
	Takip	33	35.9

Tablo 13: Hastalara uygulanan tedavi şekilleri

12-a.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozisli Hastaların Bulguları

İPF tanısı alan hastaların 20'si (%87) erkek , 3' ü (%23) kadın idi. (Şekil 9) Yaşları 55 ile 87 arasında değişmekle birlikte yaş ortalaması 71.2 ± 6.8 idi. (Şekil 10) Hastaların 17'si (% 73) sigara içme öyküsü varken, 6 (% 27) hasta hiç sigara içmemişti. Ortalama sigara tüketimi 39.4 ± 24.4 paket / yıl idi. Hastaların mesleki dağılımına bakıldığında 6 hasta %26'sı çiftçi, 5 hasta %21.7'si fabrika işçisi ve 3 hasta %13'ü inşaat işçisi idi. (Tablo 14)



Şekil 9: İPF tanılı hastaların cinsiyet dağılımı

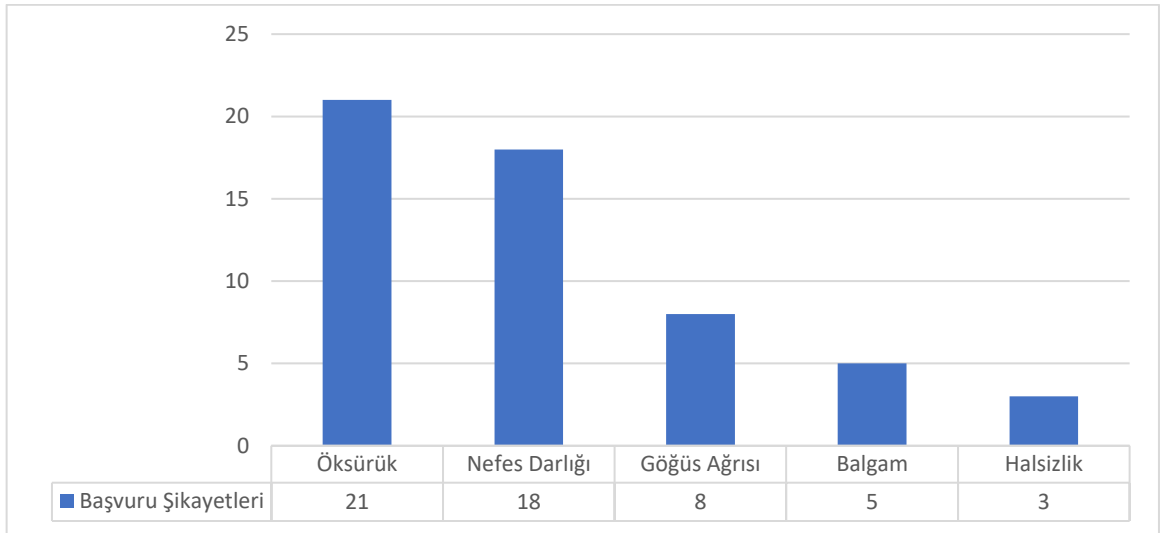
Şekil 10: İPF tanılı hastaların yaş dağılımı

İPF tanılı hastalarımız meslek açısından değerlendirildiğinde %61'i toksik inhalasyon ile ilişkili mesleklere sahibi idi. 6 hasta %26'sı çiftçi, 5 hasta %21.7'si fabrika işçisi, 3 hasta %13'ü inşaat işçisi idi. (Tablo 14)

MESLEK	SAYI (%)
Toz/Duman /Gaz inhalasyonu ile ilişkili meslekler	
Çiftçi	6 (% 26.0)
Fabrika işçisi	5 (%21.7)
İnşaat işçisi	3 (%13.0)
Diğerleri	
Memur	7 (%30.4)
Ev hanımı	2 (% 8.6)

Tablo 14: İPF hastalarının meslek dağılımı

En fazla gözlenen başvuru şikayeti 21 kişi (% 91.3) öksürük, 18 kişi (%78.2) nefes darlığı, 8 kişi (%34.7), göğüs ağrısı, 5 kişi (%21.7) balgam, 3 kişi (%13) halsizlik idi. Başvuru şikayetleri şekil 11 de verilmiştir.



Şekil 11 : İPF hastaların başvuru şikayetleri

Fizik muayene bulgularından en sık ince ral (% 86.9) mevcuttu. Diğer sık rastlanan bulgu çomak parmak (%47.8) idi. En sık eşlik eden hastalık diyabet olup (%73.9) , daha sonra koah /astım (% 69.5) ve hipertansiyon (%43.4) idi.

Hastaların tomografi sonuçlarına bakıldığında en sık bazal tutulum , interlobular septal kalınlaşma , düzensiz retikülasyon ve bal peteği, traksiyon bronşiektazileri izlenmiş ve tablo 15 de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Bulgu	Sayı (%)
Bazal hakimiyet	23 (%100)
İnterlobuler septal kalınlaşma	20 (%86.9)
Düzensiz retikülasyonlar	17 (% 73.9)
Balpeteği	16 (%69.5)
Traksiyon bronşiektazisi	16 (%69.6)
Mediastinal LAP	11 (%47.8)
Parankimal nodüller	9 (%39.1)
Buzlu cam alanları	5 (%21.7)
Konsolidasyon	1 (%4.3)

Tablo 15: İPF hastaların HRCT bulguları

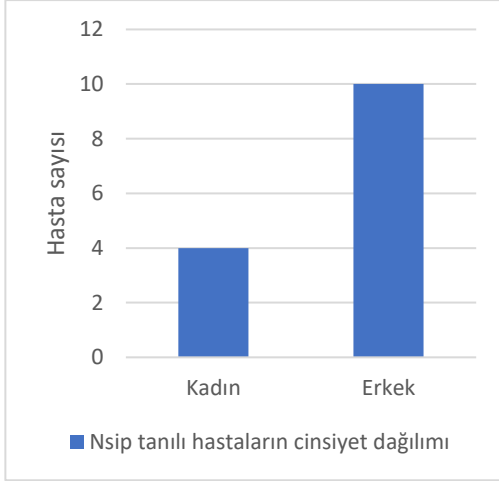
Hastaların solunum fonksiyon testi sonuçlarına bakıldığında 2 hasta teste uyum sağlayamadı , yapanların ortalama FEV1 değeri 79.1 ± 16.4 , FVC değeri 69.6 ± 19.8 , FEV1/FVC değeri 77.09 ± 11.2 olarak hesaplandı. Hastaların 13 ü DLCO'ya uyum sağlayamadı. DLCO yapılan hastaların ortalaması $49,7 \pm 22.1$ idi. 6 dakika yürüme testi yapabilen 15 hastanın ortama yürüme mesafesi 360 ± 79.2 metre , teste başlangıç satürasyonu 93.4 ± 2.2 bitiş satürasyonu 90.06 ± 6.4 idi.

Hastaların tanı şekillerine bakıldığında 21 hasta doku tanısı olmadan İPF ile uyumlu öykü, fizik muayene ve radyolojik bulgular ile tanı alırken , 2 hastaya VATS ile tanı konulmuştur.

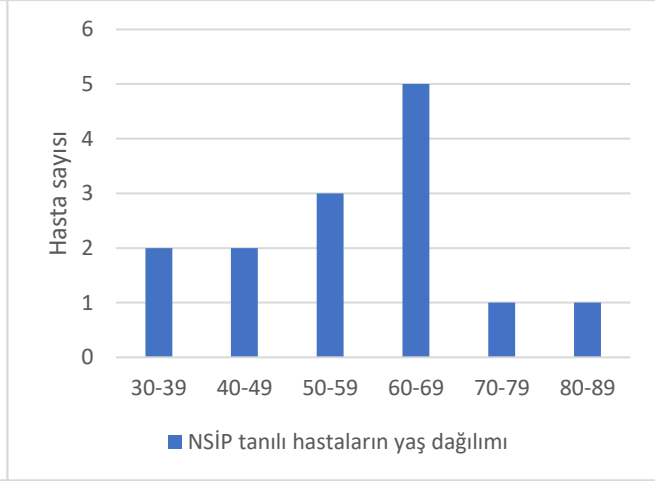
Tedavi seçenekleri olarak hastaların 5 tanesi ilaçsız takip edilirken (hastaların tedavi kabul etmediği için) , 18 hastaya antifibrotik tedavi; 14' üne pirfenidon , 4 tanesine nintedanip başlanmıştır. 12 hastada uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ihtiyacı olmuştur. Hastaların 3'ünde gastrointestinal yan etki nedeni ile doz azaltımına gidilmiş diğerlerine tam doz devam edilmiştir. Hastalarımızdan 1 tanesi takibi sırasında akciğer adenokanser tanısı almıştır. 1 tanesinde öksürüğe sekonder pnömomediastinum gelişmiş ve yoğun bakım ünitesinde kaybedilmiştir. Bir hastamızda önce sarkoidoz evre 4 kabul edilip daha sonra tedavi yanıtı alınamadığı için doku biopsisi ile İPF kabul edilip nintedanib başlanmıştır.

12-a.2. Nonspesifik İnterstisyel Pnömonili Hastaların Bulguları

NSİP tanısı konan 14 hastanın 10'u (%71.5) erkek , 4 'ü (%28.5) kadın idi. (Şekil 12) Yaşları 32 ile 88 arasında değişmekle birlikte yaş ortalamaları 58.7 ± 15.3 idi. (Şekil 13) Hastaların 5'i (%35.7) tanesi hiç sigara içmemişken , 9'u (%64.2) hasta sigara içme öyküsü mevcut idi. Ortalama sigara tüketimi 44.4 ± 23.6 paket /yıl idi. Hastaların 3'ü çiftçi, 3'ü ev hanımı , 6 tanesi inşaat ve fabrika işçisi , 2'si memur idi.

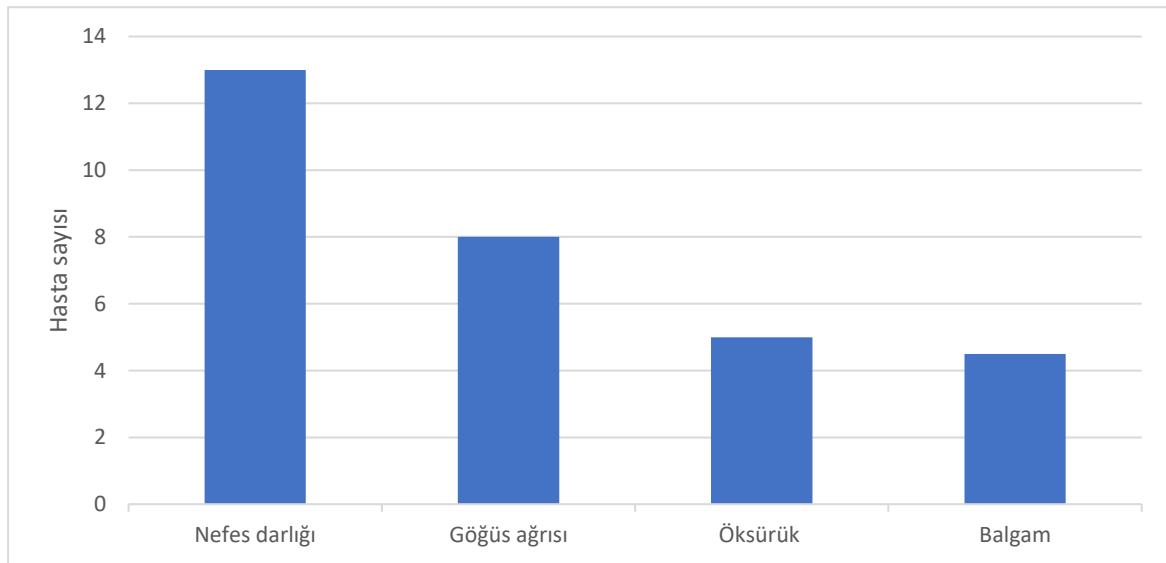


Şekil 12: NSİP hastaların cinsiyet dağılımı



Şekil 13 : NSİP hastalarının yaş dağılımı

En fazla gözlenen başvuru şikayetleri 10 kişi (%71.4) nefes darlığı , 5 kişi (%35.7) öksürük ve 8 hasta (%57.1) göğüs ağrısı şikayeti mevcut idi .Fizik muayenede 6 hastada solunum sistemi muayenesinde raller (%42.85) mevcut idi. (Şekil 14)



Şekil 14 : NSİP tanılı hastaların başvuru şikayetleri

Hastaların tomografi bulguları ise tablo 16 da verilmiştir

Bulgu	Sayı
Subplevral korunma	10 (%71.4)
Düzensiz retikülasyonlar	10 (%71.4)
Buzlu cam alanları	9 (%64.3)
Parankimal nodüller	8 (%57.1)
İnterlobüler septal kalınlaşma	2 (%14.2)
Mediastinal LAP	5 (%35.7)
Traksiyon bronşiektazisi	3 (%21.4)
Kist	1(%7.1)

Tablo 16: NSİP li hastaların HRCT bulguları

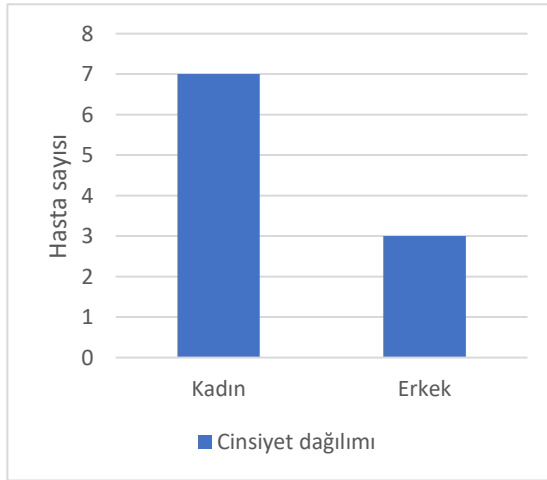
Solunum fonksiyon testi uygulanan 10 hastanın ortalama FEV1/FVC oranı 72.6 ± 13.3 , FEV1 değeri 80.4 ± 16.9 , FVC 71.3 ± 16.2 idi. DLCO 6 hasta uyum sağlayabilmiş ve ortalama 53.25 ± 8.3 idi. 6 dakika yürüme testi yapabilen 7 hastanın ortalama yürüme mesafesi 401.42 ± 66.4 metre, teste başlangıç satürasyonu 95.57 ± 2.2 , testi bitiş satürasyonu 90.71 ± 4.85 idi.

Hastaların tanı şekillerine bakıldığında 11'i (%78.6) klinik ve radyolojik bulgular ile tanı alırken 3 hastaya (%21.4) VATS yapılmış patolojik tanı konulmuştur. Hastaların tamamına steroid tedavisi başlanmış olup , kontrole gelmeyen 4 hastanın takipleri yapılamamıştır.

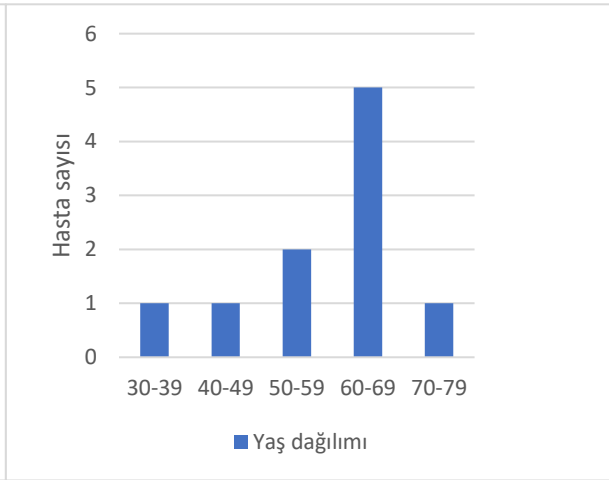
12-a.3. Sarkoidoz Tanısı Alan Hastaların Bulguları

Sarkoidoz tanısı alan 10 hastanın 7'si (% 70) kadın , 3'ü erkekti ve kadın /erkek oranı 2.3/1 idi. (Şekil 15). Yaşları 29 ile 60 arasında değişmekle birlikte yaş ortalaması 37.8 ± 10.2 olarak saptandı. (Şekil 16). Sigara içme durumuna bakıldığında hastaların 2'sinde (% 20) sigara içme öyküsü mevcuttu ve 2'side erkek hastalar idi. Ortalama sigara tüketimi 25.0 ± 7.07 paket /yıl idi.

En sık eşlik eden hastalık hipertansiyon idi (%30) ve hastaların 7'si ev hanımı, 2'si fabrika işçisi ve 1'i memur idi.

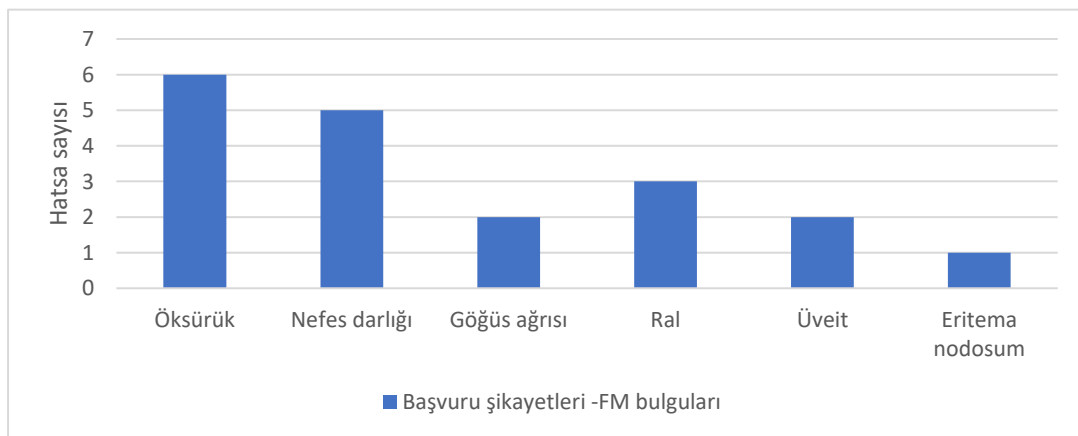


Şekil 15: Sarkoidoz hastaların cinsiyet dağılımı



Şekil 16 : Sarkoidoz hastalarının yaş dağılımı

En sık görülen başvuru şikayeti öksürük (%60) ve nefes darlığı (%50) idi. Hastaların fizik muayene bulgularına bakıldığında 3 hasta ince ral (%30) , 2 hasta üveit (%20), 1 hasta eritema nodosum (%10) ve 1 hastada periferik lap (%10) mevcut idi. (Şekil 17)



Şekil 17: Sarkoidoz hastaların başvuru semptomları - FM bulguları

Akciğer grafiplerine göre değerlendirildiğinde hastaların %50'si Evre 1 (5 kişi) , %30'u Evre 2 (3 kişi) ve %10'u Evre 3 (1 kişi) gruplarında olduğu görüldü. 1 kişide fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile endobronşial sarkoidoz tanısı ile takibe alınmıştır.

İnterstisyel akciğer hastalıkların tanı ve takibinde sıklıkla kullanılan HRCT, sarkoidoz hastaların tamamına çekildi ve sonuçları tablo 17 de verilmiştir.

Bulgular	Sayı (%)
Mediastinal LAP	8 (% 80)
Parankimal nodül	5(%50)
İnterlobüler septal kalınlaşma	3(%30)
Konsolidasyon	2(%20)
Düzensiz retikülasyonlar	4(%40)

Tablo 17: Sarkoidoz hastalarının HRCT bulguları

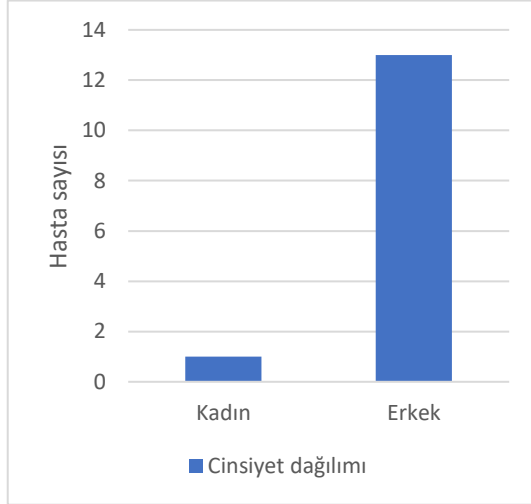
Hastaların hepsine solunum fonksiyon testi yapılmış ve ortama FEV1/FVC: 75.2 ± 10.3 , ortalama FEV1 : 79.3 ± 19.5 ortalama FVC: 75.7 ± 15.7 ; ortalama DLCO: 64.9 ± 20.8 olarak bulunmuştur. Yürüme testi yapabilen hastalarımızın ortalama yürüme mesafesi 380 ± 57.3 metre teste başlangıç satürasyonu 95.9 ± 2.7 iken testi bitiş satürasyonu 92.4 ± 6.6 idi.

Çalışmaya alınan hastaların tamamına histopatolojik olarak sarkoidoz tanısı konmuştu. Bunların 6 tanesi mediastinoskopi ile 1 tanesi inguinal lenf nodu biopsisi ile 2 tanesi EBUS ile tanı alırken 1 tanesi FOB ile endobronşial sarkoidoz tanısı almıştı.Hepsinin patoloji raporları non- nekrotizan granülomatöz iltihabi olay şeklinde raporlanmıştı.

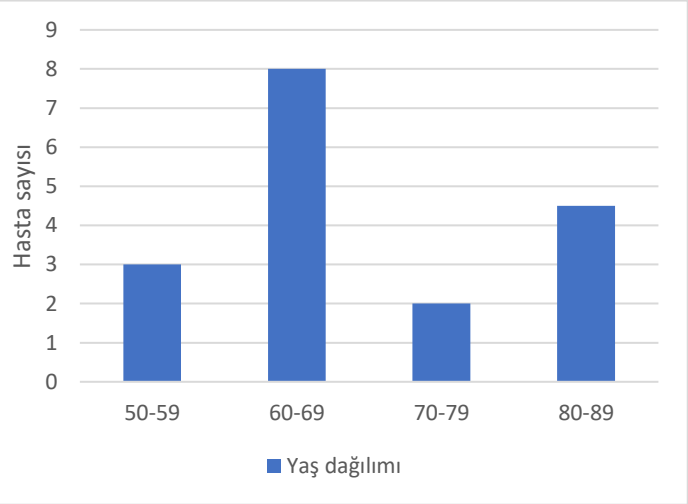
Tanı alan hastaların 5'ine(%50) tedavi başlandı. 5'i evre 1 sarkoidoz olarak kabul edilip takibe alındı. Takibe alınan hastalarımızdan 3'ü stabil seyrederken, 1' i regresyon gösterdi ve 1 hastamızda progresyon düşünülerek takibinin 6. Ayında prednol tedavisi başlandı. Tedavi başlanan hastalarımızdan 1 tanesi prednol tedavisine yanıt alınamadığı için azatiopürin tedavisi başlandı ve hala takibimiz altındadır.

12-a.4. Pnömokonyoz Tanısı Alan Hastaların Bulguları

Pnömokonyoz tanısı alan 14 hastamızdan 13'ü (% 92.8) erkek, 1'i (%7.2) kadın idi. (Şekil 18). Hastaların yaşları 50 ile 82 arasında değişmekle birlikte yaş ortalaması 65.2 ± 9.6 idi. (Şekil 19). Hastaların 12'sinde (%85.7) sigara içme öyküsü varken ortalama sigara tüketimi 30.0 ± 11.2 paket/yıl idi.



Şekil 18: Pnömokonyoz hastaların cinsiyet dağılımı



Şekil 19: Pnömokonyoz hastaların yaş dağılımı

Hastaların 10'u (%71.4) toz/duman veya gaz inhalasyonu ile ilişkili bir işte çalışmakta idi. (Tablo 18)

Meslek	Sayı (%)
Toz / Duman / Gaz inhalasyonu ile ilişkili meslekler	
Çiftçi	3 (% 21.4)
Maden işçisi	5 (% 35.7)
Kot taşıyıcı	1 (% 7.14)
Fabrika işçisi	2 (% 14.2)
Diğerleri	
Memur	2 (% 14.2)
Ev hanımı	1 (% 7.14)

Tablo 18: Pnömokonyoz tanılı hastaların meslekleri

Pnömokonyoz tanılı hastaların etyolojiye göre dağılımı tablo 19 de verilmiştir.

Hastalık	Sayı (%)
Asbestozis	6 (% 42.8)
Kömür işçisi pnömokonyozu (KİP)	5 (% 35.7)
Silikozis	1 (% 7.1)
Antrakozis	2 (% 14.2)

Tablo 19: Pnömokonyoz tanılı hastaların dağılımı

Hastalarımızda en sık eşlik eden hastalık obstruktif akciğer hastalığı (astım / koah) (%50) iken, en fazla görülen başvuru şikayetleri nefes darlığı ve göğüs ağrısı (5 kişi , %35.7), öksürük (4 kişi, % 28.5) idi. Fizik muayenede hastaların 3 kişide % 21.4'ünde ronkus mevcuttu. aaaa

Hastaların çekilen HRCT'si bulguları tablo 20 de verilmiştir.

Bulgular	Sayı (%)
Parankimal nodül	9 (%64.2)
Traksiyon bronşiektazisi	6 (%42.8)
Düzensiz retikülasyon	6 (%42.8)
Septal kalınlaşma	2 (%14.2)
Buzlu cam alanları	2 (%14.2)

Tablo 20: Pnömokonyoz tanılı hastaların HRCT bulguları

Hastaların 8'i solunum fonksiyon testine uyum sağlamış ve ortalama FEV1/FVC: 70.0 ± 11.3 , ortalama FEV1: 70.3 ± 17.5 bulunurken ortalama FVC: 79.6 ± 9.4 bulunmuştur. Hastaların 6 dakika yürüme testinin ortalama 340 ± 93.9 metre , teste başlangıç satürasyonları 95.6 ± 2.5 , testin bitiş satürasyonu 92 ± 3.6 bulunmuştur.

Hastaların tanı şekillerine bakıldığında 12'i (%85.7) klinik ve radyolojik bulgular ile tanı alırken 2'si (%14.2) hastaya VATS yapılmış patolojik tanı konulmuştur. Hastaların tamamı ilaçsız takibe alınmış ve semptomatik tedavi (sigara bırakma , tozlu ortamdan uzaklaşma) önerilmiştir.

13. TARTIŞMA

İnterstisyel akciğer hastalıkları, gaz alışverişini etkileyen, inflamasyon ve fibroproliferasyon ile seyreden heterojen bir hastalık grubudur. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin devreye girmesi akciğerlerin daha iyi görüntülenmesi ve hastalık paternlerinin anlaşılmasına yardımcı olmuş böylece interstisyel akciğer hastalıkları değerlendirmesinde rutin incelemeler arasına girmiştir. Ayrıca video yardımcı torakoskopi tekniğindeki gelişmeler daha fazla hastanın cerrahi biyopsiye gitmesine yardımcı olmuştur. Bu hastalıkların tanısını koymada radyolojik ve patolojik gelişmelere rağmen klinik değerlendirme son derece önemlidir. Kesin tanıyı koymada klinik değerlendirmenin önemi en son yayınlanan ATS/ERS konsensusunda da vurgulanmıştır. Tanı için öykü, klinik ve radyolojik yöntemlerin yanı sıra invaziv girişimlere de gerek duyulmakta, çoğu zaman tüm bunların bir arada yorumlanması ile sonuca gidilebilmektedir.

Bu çalışmada kliniğimizde interstisyel akciğer hastalığı tanısı alan 92 hastanın klinik bulguları, solunum fonksiyon testleri , egzersiz kapasiteleri ve radyolojik görüntüleri değerlendirildi.

13.a. Genel Bulgular

Hastalarımızın çoğunluğunu idiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP % 45.7 ; İPF %25.0 , NSİP %15.2) ve pnömokonyoz (%15.2) ve sarkoidoz (%10.8) oluşturmaktadır. Bunları yüzde oranlarına göre sırasıyla hipersensitivite pnömonisi , ilaca bağlı akciğer hastalığı, kollajen doku hastalığı , langerhans hücreli histiositozis, respiratuar bronşiolit interstisyel akciğer hastalığı , lenfositik akciğer hastalığı, kriptojenik organize pnömoni izlemektedir.

İPF ve sarkoidoz en sık görülen kronik diffüz parankimal akciğer hastalıklarıdır [102]. Çalışmamızda İİP'ler içinde İPF (%25.0) ve nedeni bilinenler arasında pnömokonyozlar (%15.2) ve granümatöz hastalıklar içinde sarkoidoz (%10.8) en sık görülen interstisyel akciğer hastalıkları olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarla karşılaştırılınca verilerimiz benzer niteliktedir . Pamukkale üniversitesinde yapılan bir araştırmada, çalışmamıza benzer şekilde idiyopatik interstisyel pnömoni (%42), sarkoidoz (% 24.1), kollajen doku hastalığına bağlı akciğer tutulumu (%19.3), hipersensitivite pnömonisi (%4.1), inorganik tozlara bağlı akciğer hastalıkları (%2.7) tanısı konulmuştur. [103]

Atıkcın ve ark. [104] çalışmalarında hastaların %29.7'sini İPF, %27.02'sini sarkoidoz, %10.8'ini kollajen doku hastalığı oluşturmaktadır. Morell F ve ark. [105] İAH şüphesi ile tanı konan 500 hastadan oluşan çalışmalarında hastaların %39'u İİP, %19'u sarkoidoz, %17'si UİP olarak gruplandırılmıştır.

DPAH tanılı hastalarımızın çoğunluğu erkeklerden oluşmaktaydı (%75). Tanı dağılımı açısından bakıldığında literatürde belirtildiği gibi kadınlarda fazla değildi. [106]. Sebebi pnömokonyoz hastalarımızın fazlalığı, küçük bir merkez olduğumuz için hasta sayımızın azlığı olduğu düşünülmüştür. Tanı grupları ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (p=0.039). Granülomatöz akciğer hastalıklarında erkeklerin yüzdesi diğer gruplara daha düşük saptanmıştır; ve bu durum literatür ile uyum göstermektedir.[107]

Hastalarımızın yaş ortalaması 62.23 ± 11.78 olarak hesaplandı. Yaş dağılımına bakıldığında hastalarımızın 5. ve 6. dekatta zirve yaptığı görülmektedir. Literatür incelendiğinde ülkemizde yapılan interstisyel akciğer hastalığı tanılı 145 hastanın yaş ortalaması 55.27 ± 13.59 idi ve çalışmamız ile benzer şekildeydi. [103]

Sigara tüketimi gibi çevresel unsurların interstisyel akciğer hastalığı gelişiminde rolü büyüktür. Sigara ile ilişkisi kanıtlanmış İAH'ları İPF , DİP, RB-İAH ve langerhans hücreli histiyositozis X'dir [108, 109] . Bizim hastalarımızın % 68.5 'inde sigara öyküsü mevcuttu. İPF' li hastalarımızda bu oran % 73 iken, pnömokonyozlu hastalarda bu oranın % 85.7 olduğu görüldü. Sarkoidoz tanılı hastalarımıza bakıldığında %80 sigara içmez iken bu durum literatür ile uyumlu saptandı. [34]. Tanı grupları ile sigara içme durumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir (p=0.045). Nedeni bilinen DPAH, nadir görülen DPAH'ların ve idiyopatik DPAH'ların sigara ile ilişkisi anlamlı bulunmuş olup, granülomatöz DPAH'ların sigara içme oranı oldukça düşüktür.

DPAH'ında en sık rastlanan semptom nefes darlığı (%78.6) olup genellikle kronik ve progresif özelliktedir [103] . Bizim hastalarımızda da en fazla gözlenen başvuru şikayeti nefes darlığı (%77.6) ve 2. en sık başvuru şikayeti kuru öksürük (% 64.7) idi. Tanı grupları ile semptom görülme durumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir (p=0.013). Tüm gruplarda semptom görülme oranı arasında anlamlı derecede farklılık saptanmıştır.

DPAH'ında en sık saptanan fizik muayene bulguları bibaziler velcro raller ve parmaklarda çomaklaşmadır. [103]. Bizim hastalarımızda da ince ral (%61.0) ve parmaklarda çomaklaşma (%23.7) en sık gözlenen fizik muayene bulgularıydı. Her iki bulgu da en sık İPF'li olgularda saptanmıştır.

Hastaların solunum fonksiyon testleri incelendiğinde ortalama FEV1 değeri 77.38 ± 19.54 , FVC değeri 83.76 ± 20.07 , FEV1/FVC oranı 74.45 ± 11.09 olarak saptandı. DLCO ortalama değeri 56.56 ± 21.63 olarak bulunmuş ve literatür ile uyumlu saptanmıştır.

Tanı yöntemlerine baktığımızda, 72 kişiye (%78.3) klinik ve radyolojik yöntemle, 10 kişiye (%10.9) videotorakostomi ile 7 kişiye %7.6 mediastinoskopi ile ve 3 kişiye %3.3 EBUS ve FOB ile tanı konuldu. Şengül ve ark. [110] çalışmalarında 36 hastaya (% 39.13) klinik ve radyolojik yöntemle, 29 hastaya (%34.78) bronkoskopi ile, 10 hastaya (%10.87) mediastinoskopi ile 8 hastaya (%8.7) açık akciğer biyopsisiyle, 3 hastaya (%2.17) cilt biyopsisiyle, 1'er hastaya (%1.09) lenf nodu biyopsisi, böbrek biyopsisi ve plevral mayi incelemesiyle tanı elde ettiklerini belirtmişlerdir. Ertürk ve ark. [106] çalışmasında ise vakaların %24.1'ine klinik ve radyolojik olarak, %18.9'una bronkoskopiyle, %15.5'ine skalen lenf bezi biyopsisiyle, %10.3'üne açık akciğer biyopsisiyle, %5.1'ine mediastinoskopiyle tanı konmuştur. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada klinik ve radyolojik bulgular ile %60; mediastinal veya skalen lenf bezi örneklemesi %41.3 ve açık akciğer biyopsisi %27.5 tanı konma oranları saptanmıştır . [103]

Çalışmamızda klinik ve radyolojik olarak tanı koyma oranımızın diğer çalışmalara göre daha yüksek olması bizim çalışmamızda DPAH alt gruplarının daha çok İPF ve pnömokonyoz gibi tanıda klinik ve radyolojik bulguların yeterli olduğu hastalıkların oranının daha fazla olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Pnömokonyoz tanılarımız konulurken; bilinen inorganik toz maruziyeti (maden işçisi, kot taşıyıcısı) varlığında klinik ve radyolojik bulgular da İAH ile uyumlu ise daha ileri invaziv tanısal tetkik uygulanmamıştır.

Kaynaklar araştırıldığında son yıllarda yapılan bir çalışmada da, HRCT'de tipik UIP özellikleri olan subplevral, bazal ağırlıklı septal kalınlaşmanın eşlik ettiği bal peteği, traksiyon bronşiektazileri ve buzlu cam atenüasyonu varlığı UIP radyolojik paterni için yüksek spesifiteye sahip olduğu belirtilmiştir [111] . Literatürde UIP tanısını koymada HRCT'nin cerrahi akciğer biyopsisi ihtiyacını azalttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır [112-114] .

Ayrıca diğer hastalarımızdan, NSİP'li hastaların %78.6'i, KDH %83.3 ,Pulmoner langerhans hücreli histiositozis %80, HP'lilerin, ilaca bağlı akciğer hastalığı ve LİP tanısı olanların tamamına klinik ve radyolojik bulgularına dayanılarak tanı konulmuştur. Klinik ve radyolojik tanı oranımızın yüksek olması özelleşmiş bir DPAH birimimizin olmaması nedeniyle olabilir (küçük bir merkez olduğumuz için). Ayrıca romatoloji birimimizinde olmamasının tanı koyma sürecini olumsuz etkilediğini düşünmekteyiz.

İnvaziv tanı yöntemleri ve elde edilen tanıları incelediğimizde en çok uygulanan yöntemin VATS biyopsisi olduğu görülmüştür. Tanıların radyolojik olarak olası UIP olarak raporlandığı ve kitle lezyonu (progresif masif fibrozis? malignite?) ayırıcı tanı amaçlı invaziv yöntem kullanıldığı belirtilmiştir . Kaynaklarda DPAH hastalıklarının tanısında cerrahi akciğer biyopsisinin (CAB) başarı oranının %34-100 arasında değiştiği ve bu oranın ATS/ERS'nin 2002 İİP sınıflamasından sonra %90'nın üzerine çıktığı belirtilmiştir [115] . Zhang D ve Liu Yin'nin çalışmasında [115] olguların %88'inde cerrahi akciğer biopsisi (CAB) ile spesifik tanı elde edilmiş, %9.1'inde sınıflandırılmayan İİP, %2.9'una ise spesifik tanı alınamamıştır. Ooi ve ark. ları [116] 70 DPAH olan hastada CAB ile yeterli histopatolojik materyal elde edilmesine rağmen, %18.6'sında sınıflandırılmayan bir diffüz akciğer hastalığı sonucu alındığını göstermişlerdir. Bu sonuçlar CAB ile elde edilen yeterli materyale rağmen DPAH olan tüm hastalarda histopatolojik olarak kesin tanı elde edilemeyeceğini gösterir.

Bizim çalışmamızda CAB ile elde edilen tanıların çoğunluğunu (%33.3) NSİP oluşturuyordu. Raghu G ve ark. [117] İİP ve diğer DPAH tanısında klinik tanının etkinliğinin araştırdıkları 59 hastalık bir çalışma grubunda, yeni tanı İİP'nin sırasıyla klinik değerlendirme ve HRCT özelliklerine göre spesifitesinin çok yüksek (%97, %90), ancak sensitivitesinin düşük (%62, %78.5) olduğunu belirtmişlerdir. İİP'ye göre klinik tanının sensitivitesi ve spesifitesinin görece düşük olduğu İİP dışı DPAH'lerde cerrahi biyopsinin gerekli olduğu da vurgulanmıştır. Nitekim bizim çalışmamızda CAB ile tanı konan hastaların %80 İİP dışı DPAH'larından oluşuyordu.

İnvaziv tanı yöntemleri ve elde edilen tanıları incelediğimizde diğer en sık uygulanan yöntemin mediastinal lenf bezi biyopsisi ve EBUS/FOB olduğu ve elde edilen tanıların tamamının sarkoidoz olduğu görüldü. Tanı konan sarkoidoz hastaların %50 si Evre 1 sarkoidoz hastaları iken literatürde Evre 1 sarkoidoz hastalarının doku tanısının gerekli olmadığı yönünde çok fazla görüş vardır. [30]

Reich ve ark. [118] çalışmalarında uygun klinik bulgular varlığında ve akciğer grafisinde bilateral hiler lenfadenopati saptanan asemptomatik hastalarda doku tanısının gerekmeyeceğini belirtmişlerdir. Ancak böyle olgularda Toraks BT'de mediastende saptanan patolojik boyutlardaki lenf bezlerinin diğer olası nedenlere; lenfoma, tüberküloz vb gibi doku tanısının gerektiğini belirten yayınlar da vardır [28, 118]. Mediastinal lenf bezi biyopsisi ile tanı koyma oranımızın yüksek olması, merkezimizde EBUS olanağının bulunmamasına bağlı olabilir, EBUS ile tanı alan 2 hastamız dışı merkezde tanı amaçlı yönlendirilmiş takibini tarafımızca yapılan hastalardır. FOB ile tanı alan 1 hastamızda endobronşial sarkoidoz tanısı almış olup

bronkoalveolar lavaj (BAL) merkezimizde yapılamadığı için interstisyel akciğer hastalığı tanısında FOB geri planda kalmaktadır.

Tanı konan 52 (% 56.5) hastaya medikal tedavi başlanırken, 40 (%43.5) hastaya tedavi başlanmadı. Tedavide antifibrotik ilaçlar, steroid ve inhaler kortikosteroid kullanıldı. Tedavi başlanmayan hastalarımızın tanı dağılımı; pnömokonyoz (14), ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalığı (6) , KDH (2) , sarkoidoz (2), pulmoner langerhans hücreli histiositozis (5) , LİP (2) olgularıydı.

13.b. İPF'li Hastaların Bulguları

İİP'li en sık saptadığımız hasta grubumuz olan İPF'li hastalarımızın cinsiyete göre dağılımına baktığımızda hastaların 20'si (%87) erkek, 3'ü (%23) kadındı ve erkek / kadın oranı 6.6 olarak hesaplandı. Konuyla ilgili olarak literatüre baktığımızda erkeklerde İPF'nin daha sık olduğu görülmekte ve çalışmamıza uyum sağlamaktadır. [7, 119]. İPF daha çok 50 yaş üstünde görülen bir hastalıktır ve ileri yaşın İPF için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir [113, 120]. Bizim hastalarımızın yaş ortalaması 71 olarak hesaplandı ve kaynaklara göre biraz fazla idi. Sebebinin hasta sayımızın azlığına bağlı olduğu düşünüldü.

İPF'li hastaların %73'ü eski veya aktif sigara içicisidir [119, 121]. Hastalarımızın 17'sinde (% 73) sigara kullanma öyküsü varken 6 hasta (%27) hiç sigara içmemişti. Şengül ve ark. [110] çalışmasında İPF'li hastaların %52'sinde sigara kullanma öyküsü, Arbak ve ark. [122] çalışmasında ise hastaların %58.3'ünde sigara kullanma öyküsü saptanmıştır.

İPF'nin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte bazı ajanların rolü olduğunu destekleyen kanıtlar vardır. Nail PK ve ark. [120] virüslerin ve yaşlanmış akciğerlerde virüslerin indüklediği fibrozisin İPF etyopatogenezinde rolü olduğunu belirtilmişler. Garcia-Sancho ve ark. [119] çalışmalarında hastalığın genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu olduğunu belirtmişler; sigara, metal tozu maruziyeti, GÖR ve Tip 2 diyabet gibi komorbiditelerin İPF oluşum riskini artırabileceği saptanmışlardır. Literatüre bakıldığında başka bir çalışmada da aktif sigara içiciliği, eski veya şimdiki toz, duman, gaz veya kimyasallara maruziyetinin İPF ile ilişkili olduğu bulunmuştur; pulmoner fibrozis gelişiminde en güçlü risk faktörünün aile öyküsünün olduğu belirtilmiştir. Ayrıca yine bu çalışmada Tip 2 diyabetin İPF ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur [121] . Bizim hastalarımızın 14'ü (% 60.7) toksik inhalasyonla ilişkili meslek sahibiydiler. Bu nedenle toksik

inhalasyona maruz kalanların İPF gelişmesi için önemli bir risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz. Ancak konu literatürde tam netlik kazanmadıkça bu hastaların idyopatik grupta değerlendirilmesi daha uygundur. Ek hastalıklarına baktığımızda en sık DM (%73.9) eşlik ediyordu.

İPF'li hastalarda başvuru sırasında en fazla nefes darlığı ve öksürük gözlenir [123]. Bizim hastalarımızda da başvurdukları sırada sık rastlanan semptomların öksürük (% 91.3) ve nefes darlığı (% 78.2) olduğu görüldü. Semptomların başlangıcı ile ilk başvuru arasındaki süre ortalama 12.9 ± 10.7 aydı. Kaynaklara baktığımızda bu süre 15-20 ay civarında değişmektedir [102, 122, 123]. Solunumsal yakınma ile başvuru yapan hastaların ayırıcı tanı içinde DPAH'ın yer alması ve ileri tetkik için hızla gönderilmeleri semptom ile tanı süresini azaltmıştır. Dispne ve inatçı öksürük gibi yaşam kalitesini olumsuz etkileyen yakınmalarla hastaların sağlık kuruluşlarına erişiminin kolaylığı ve DPAH bilincin artması tanı süresini azaltmıştır.

DPAH'nın fizik muayenesinde ise en sık bilateral inspiryum sonu ince raller ve çomak parmak saptanır. Hastaların %80'inden fazlasında ince raller rapor edilirken çomak parmak %50 oranında bildirilmektedir [123]. Literatüre benzer şekilde vakalarımızın çoğunda ince raller (%86.9) mevcuttu ve 11 hastada (%47.8) parmaklarda çomaklaşma tespit edildi.

İPF'de solunum fonksiyon bozuklukları erken dönemde görülmez iken, hastalık ilerledikçe restriktif patern ortaya çıkar. FEV1 ve FVC değerleri azalırken FEV1/FVC oranı normal veya yüksek bulunur. Dinlenme sırasındaki hipoksemi İPF'nin anlamlı biri bulgusudur. Hastalarımızın ortalama FEV1 değeri (% beklenen değer) 79.1 ± 16.4 , FVC değeri 69.6 ± 19.8 , FEV1/FVC oranı 77.09 ± 11.2 olarak hesaplandı. Solunum fonksiyon testi sonuçlarımız literatürle kıyaslanınca uyumlu bulundu [124-126].

DLCO, statik pulmoner fonksiyon parametrelerinin en duyarlı olanıdır ve şiddetli bozulma veya azalma yüksek mortalite ile ilişkilidir [125, 127]. Hastalarımızın da %33'ünde DLCO değerinde ileri derecede azalma izlendi. DLCO yapılan hastaların diffüzyon kapasitesi ortalaması 49.7 ± 22.1 idi.

İPF'li hastalarda serolojik anormallikler de rapor edilmiştir. Bizim hastaların 23'sinde serum ANA düzeyi ve/veya ENA profili bakıldı. Sonuçta 8 hastada (%34.7) ANA pozitif ve bu hastaların ENA profili negatifti. Kaynaklara bakıldığında İPF'li hastaların % 26.6'sında ANA pozitifliği varken tamamında anti DNA negatif saptanmıştır [110].

HRCT, İPF'de görülen UIP paterninin tipik bulguları olan bal peteği ve traksiyon bronşiektazisinin eşlik ettiği bazal ve periferel yerleşimin ağırlıklı olduğu retikülasyonların varlığını göstermede en uygun yöntemdir. HRCT'nin UIP tanısı koymadaki pozitif prediktif değeri %70-100 arasında olduğu ve doğru tanı koymadaki pozitif prediktif değerinin ise %95-100 arasında olduğu belirtilmiştir. Ancak UIP paterninin KDH'nın akciğer tutulumunda, kronik HP'inde ve asbestoziste de görülebileceği unutulmamalıdır. Kronik HP'ni İPF den ayıran bulgular, üst veya orta zon ağırlıklı tutulum olması, mikronodüllerin varlığı, bal peteğinin yokluğu ve mozaik patern/hava hapsinin varlığıdır [61, 128] . Benzer bir başka çalışmada da UIP tanısında HRCT'de en az bir lobda bal peteğinin varlığının pozitif prediktif değeri %92 olarak bulunmuştur [129] . Çalışmamızdaki İPF'li hastalarımızın HRCT bulgularının dağılımına bakıldığında tamamında bazal-subplevral dağılımın ağırlıklı olduğu %26.9 interlobüler septal kalınlaşma, %69.5'inde balpeteği, % 21.7'sinde buzlu cam, %69.6'inde bronşiektazi/bronşiolektazi saptandı. İPF'li hastalarda sınırda büyümüş mediastinal lenf nodları (%47.8) sık görülen ancak tanı koydurucu olmayan bir bulgudur [129] . Bizim hastalarımızın da 12'sinde mediastinal lenf nodları gözlemlendi ve 8 kişide boyutları 1 cm'nin üzerindeydi. Patolojik boyutta lenf nodlarının varlığında başta akciğer malignitesi olmak üzere diğer nedenlerin de dışlanması gerekmektedir. Bizim de İPF'li hastalarımızın birinde eş zamanlı olarak akciğer kanseri görüldü. İPF'de akciğer kanseri sıklığı serilerde değişkenlik göstermekle birlikte %10-15 arasında olduğu ve daha çok alt loblarda olduğu belirtilmiştir [130, 131].

Cerrahi tanı yöntemlerinden açık akciğer biyopsisi 2 hastaya uygulandı ve hepsinde olağan interstisyel pnömoni ile uyumlu patolojik sonuçlar elde edildi. Diğer 21 hastaya ise klinik ve radyolojik olarak tanı kondu. Kaynaklara baktığımızda İPF gibi diğer İİP'lerin tanısında ilk aşamada minimal invaziv tanı yöntemleri olarak adlandırılan, BAL, TBB gibi yöntemler kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Şengül ve ark. [110] çalışmalarında İPF'li 25 hastanın %20'sine açık akciğer biyopsisi, %12'sine TBAB ile tanı konmuştur. Atıkcı ve ark. [104] çalışmasında 11 İPF hastasının %27'sine AAB, %45'ine TBAB ile tanı konulmuştur. Arbak ve ark. [122] çalışmasında bir hastaya (%8.3) AAB, 5 hastaya (41.7) TBAB ile tanı konmuştur. UIP'nin zamansal heterojenite bulgusunu TBB örneklerinde göstermenin zorluğu nedeniyle İPF tanısının TBB ile konması şeklindeki veriler tartışmalı olabilmektedir. Sonuç olarak ülkemiz ve dünya kaynaklarında açık akciğer biyopsisinin uygulanması düşüktür. Bu açıdan bizim çalışmamız kaynaklar ile uyumludur. Kaynaklarda da klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri İPF için tipik olduğunda özellikle tedavi kararı biyopsi bulguları ile değişmeyecekse biyopsi önerilmemektedir [105, 111, 114, 117].

Kortikosteroidler 1950'li yıllarda İPF tedavisinde ilk seçenek olmuştur. Zamanla steroidlerin yetersiz kaldığı görülmüş ve antifibrotik ilaçlar geliştirilmiştir. 2013 yılında yayımlanan ATS/ERS [9] ortak rehberinde tedavi son şeklini almış; bu rehberde tanısal yaklaşımlar yanında tedaviye yönelik uygulamalarda da önemli değişiklikler yapılmıştır. Öncelikle kortikosteroid tedavileri konusunda rehber net görüşler ortaya koymuş ve kullanılmaması gerektiğini vurgulamıştır. Rehberin yayınlanmasından kısa bir süre sonra, iki etken madde (pirfenidon ve nintedanib) Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) IPF için tedavi endikasyonu almıştır. Hastalarımızın 5'i tedaviyi reddetmiş olup ilaçsız takip edilmiştir geriye kalan 18 hastanın 14 'ü pirfenidon ve 4 'ü nintedanib tedavisi almıştır.

13.c. Sarkoidoz Tanılı Hastaların Bulguları

Sarkoidozlu hastalarımız incelenecek olursa; %70'si kadın, %30' si erkekti. Kadın/erkek (K/E) oranı 2.3/1 olarak hesaplandı. Konuyla ilgili ülkemiz yayınlarına baktığımızda Müsellim ve ark. [30] ülkemizdeki sarkoidoz hastalarının epidemiyolojik özelliklerini araştırdıkları çalışmalarında K/E oranını 2.08/1 , Şengül ve ark. [110] yaptıkları çalışmada K/E oranını 2.6/1 , Yalnız ve ark. [132] yaptıkları 77 hastalık seride 2.65/1, Gürkan ve ark. [133] derlediği 1327 hastalık grupta ise K/E oranı 1.83/1 olarak bulunmuştur. Amerika'da yapılan bir çalışmada da bu oran 1.7/1 olarak saptanmıştır [32]. Araştırmamızda sarkoidozun kadınlarda daha sık saptanması literatür verileri ile uyumlu görünmektedir.

Sarkoidozlu hastaların %80'inden fazlası 20-40 yaşları arasındadır [28, 36]. Çalışmamızda hastalarımızın yaş ortalaması 37.8 ± 10.2 olarak hesaplandı. Görülme yaşının Türkiye'de yapılan ve hastalığın daha çok 30-50 yaşlarında görüldüğünü saptayan çalışmalarla uyumlu olduğu görüldü [30, 110]. Dünya verilerinin aksine bizde daha ileri yaşta görülmesinin nedenleri etnik ve coğrafi farklılıklar, semptomların önemsenmeyerek doktora geç başvurulması ve tanının yeterince konulamaması olabilir. Cinsiyete göre değerlendirdiğimizde kadın hastaların yaş ortalaması erkeklere göre daha yüksek olarak bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Uluslararası yayınlarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir [32, 134].

Klinik belirtiler ırka, hastalığın süresine, tutulan organa, tutulumun yaygınlığına ve granülomatöz olayın aktivitesine bağlıdır [32, 36, 134]. Semptomlar sıklıkla solunum sistemine aittir. Hastalarımızda en sık görülen semptom öksürük (%60) olmakla birlikte, dispne (%50) sıklıkta görülmektedir. Okumuş ve ark. [135] da çalışmalarında en sık ekstrapulmoner semptomun artralji (%20.6) olduğunu saptamışlardır.

Sarkoidozlu hastalarımızda en sık saptanan fizik muayane bulgusunun ince raller (%30), üveit (%20) ve eritema nodozum (%10) olduğu görüldü. Eritema nodozumun görülme sıklığı yerli ve yabancı çalışmalarla uyumlu olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda eritema nodozumun görülme sıklığı %10.3-29.2 arasında değişmekle birlikte dünya literatüründe eritema nodozum sıklığı ırk ve cinsiyet farklılığı göstermektedir [32, 36, 135]. Türkiye'deki sarkoidozlu hastaların ekstrapulmoner tutulumunu araştırmayı amaçlayan bir çalışmada hastaların % 40.6'sında ekstrapulmoner tutulum olduğunu saptanmış; eritema nodozumun en sık görülen bulgu olduğu belirtilmiştir. (%21.5). [135]. Yine aynı çalışmada ekstrapulmoner sarkoidoz (EPS) organ tutulumuna bakıldığında eritema nodozum dışı cilt tutulumunun (%16.4) ve periferik lenf nodu tutulumunun (%13.3) daha sık olduğunu saptamışlardır. ACCESS çalışmasında ise EPS oranı %36 saptanmış ve periferik lenf nodu tutulumu da ikinci sık tutulum yeri olarak saptanmış (%15.2) [32, 134]. Bizim olgularımızda ise cilt tutulumu (%10) ve periferik lenf nodu tutulumu (%10) en sık EPS tutulum yerleriydi. Göz tutulumu sarkoidoz hastalarımızın %20 saptanmış olup, ülkemiz verileri ile uyumlu bulunmuştur. [135].

Başvurdukları sıradaki hastalarımızın radyolojik evreleri literatürle uyumlu olarak daha çok evre 1 ve evre 2'den (% 80) oluşmaktaydı [30, 110, 135]

Sarkoidozlu hastaların yaklaşık %2-10'unda serum kalsiyum düzeyi yüksek bulunmaktadır. Hiperkalseminin granülomlarda bulunan makrofaj ve epiteloid hücrelerin 25-hidroksi D3 vitaminin aktif 1,25 dihidroksi D3 vitaminine dönüşümünü artırması sonucu oluştuğuna inanılmaktadır [57, 108, 135]. Bizim hastalarımızdan 1'inde (%10) idrarda kalsiyum atılımı vardı. Solunum fonksiyon testi analizi 6 hastada normal iken 4 hastada restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğunu gösteriyordu. DLCO 7 kişiye yapılmıştı. Bunların 2'sinde (Evre 1-2) hafif derecede düşük, 1'inde (Evre 1) ise orta derecede düşük saptandı. Solunum fonksiyon testlerindeki etkilenme ve zaman içindeki değişimi tedavi kararını etkileyen başlıca bulgulardır.

Sarkoidozun tanısında transbronşial akciğer biyopsisi, skalen lenf bezi biyopsisi, cilt biyopsisi, periferik lenf bezi biyopsisi, mediastinoskopi ve açık akciğer biyopsisi gibi tanı yöntemleri kullanılmaktadır [28, 36, 118]. Sarkoidozlu hastalarımızın tamamına histopatolojik olarak tanı kondu. En çok mediastinoskopi yapılarak elde edilen mediastinal lenf bezi biyopsisi (% 60) inguinal lenf bezi biyopsisi (%10) ve bronkoskopik biyopsiler (%30) ile tanı konmuştu. Konuyla ilgili ülkemiz yayınlarına bakacak olursak mediastinoskopi ve bronkoskopi ile tanı oranının değişiklik gösterdiği saptanmış olup sırasıyla bu oranları; Şengül ve ark.[110] %27.7,

%52.8, Yalnız ve ark. [132] %59, %16.4, Aytemur ve ark. [136] %18.1, %32.4, Tabak ve ark. [137] % 86.3 olarak bildirmişlerdir.

Tedavi gerektiren semptom ve/veya bulgular hala tartışmalıdır. Çalışmamızda sarkoidoz tanısı konan hastaların 5'ine (% 50) tedavi başlandı, 5'ine (% 50) tedavi verilmedi. İlaç olarak oral kortikosteroid kullanıldı.

Tedavi başlanıp sonuçları değerlendirilebilen 5 hastanın 4'inde (%80) klinik ve radyolojik cevap gözlenirken 1 hastada (%10) progresyon görüldü. Erken tedavi kesilmesi nüks oranını artırabilir [36]. Kortikosteroidlerin yan etkileri nedeniyle ilaç kesilmesi zorunlu olduğunda hastalar nüks açısından yakından değerlendirilmelidir.

Şengül ve ark. [110] tedavi başarısını %96.5, Tabak ve ark.[137] ise %95 olarak bildirmişlerdir. Dünya literatüründe genel olarak sarkoidozlu hastaların %60-70'i tedavisiz düzelmektedir [31]. Tedavi başlanmayan ve takipleri yapılabilen 5 hastanın (%80)'inde klinik ve radyolojik düzelme görüldü. Bu açıdan bakıldığında zaman tedavisiz hasta sayımız az olmakla birlikte başarı oranımız yüksekti. Tedavi başlamama kriterlerimiz, yaşam kalitesini olumsuz etkileyecek bir semptomunun olmaması, solunum fonksiyon testlerinin normal olup izlemde de düşüş ortaya çıkmaması ve yaşamsal organ tutulumu bulunmamasıdır.

13.d. NSİP Tanılı Hastaların Bulguları

NSİPlı hastalarımızı inceleyecek olursak; %71.5'si kadın, %28.5'i erkekti. Kadın/Erkek (K/E) oranı 2.5/1 olarak hesaplandı. Literatür incelendiğinde 2008 yılında W. Travis ve ark. [138] çalışmasında hastalarının % 67'si kadın, %33'ü erkek ve yaş ortalaması 52 idi. William ve ark [139] yaptığı çalışmada yaş ortalaması 50 idi. Hastalarımızın yaş ortalaması 58.7 ± 15.3 idi.

En fazla gözlenen başvuru şikayetleri %71.4 nefes darlığı , %35.7 öksürük ve 8 hasta %57.1 göğüs ağrısı idi. Cottin ve ark. [140] yaptığı çalışmada en sık semptom nefes darlığı ve öksürük idi. bizim hastalarımız ile aynı bulundu. Travis ve ark. [138] yaptığı çalışmada dispne (% 96) ve öksürük (% 87) en sık başvuru şikayetleri idi.

HRCT bulguları bakıldığında %64 alt lob baskınlığı mevcuttu, %71.4 subplevral korunma %71.4 düzensiz retikülasyonlar görüldü. Literatür incelendiğinde alt akciğer bölgeleri ağırlıklı olarak vakaların % 92'sinde yer alıyordu; % 46'sında periferik dağılım vardı; % 47'si

yaygındı, retiküler bir patern (% 87) gösterdi. [138] . Kinder ve ark. [141] yaptığı çalışmada bal peteği bulgusu az saptanmış olup çalışmamız ile uyumludur.

Tomassetti ve ark. [142] 2016'da ABD de yaptığı çalışmada NSIP tedavisinin her zaman steroidlere ve immünsüpresif ajanlara dayanmakta olduğunu, ancak hafif ve stabil vakalar için bazen farmakolojik terapi olmadan dikkatli bir gözlem politikası benimsenmesi mümkün olabileceğini önermiştir. Bizde takiplerimizde hastalarımıza SFT, DLCO ve 6DYT ne göre steroid tedavisi başlama kararı alıyoruz.

13.e. Pnömokonyoz Tanılı Hastaların Bulguları

Pnömokonyoz tanısı alan hastalarımızı incelediğimizde hastalarımızın % 92.8 erkek ve yaş ortalaması 65.2 ± 9.6 idi. Ülkemizde 1998-2001 tarihleri arasında yapılan pnömokonyoz hastaları ile ilgili çalışmada hastaların tamamı erkek ve yaş ortalaması 61.81 ± 0.18 idi. [143]. Bir başka araştırmada çalışmamıza benzer şekilde, hastaların hepsi erkek ve yaş ortalaması 59.92 ± 0.34 idi. [144]

Hastalarımızın solunum fonksiyon testinde ortalama FEV1/FVC: 70.0 ± 11.3 , ortalama FEV1: 70.3 ± 17.5 bulunurken ortalama FVC: 79.6 ± 9.4 bulunmuştur. 2012 de Ankarada yapılan bir çalışmada ortalama FEV1/FVC değeri % 80'nin altında idi [145]

Hastaların tanı şekillerine bakıldığında 12'i (%85.7) klinik ve radyolojik bulgular ile tanı alırken 2'si (%14.2) hastaya VATS yapılmış patolojik tanı konulmuştur. Hastaların tamamı ilaçsız takibe alınmış ve semptomatik tedavi (sigara bırakma , tozlu ortamdan uzaklaşma) önerilmiştir.

14. SONUÇLAR

- Bu çalışmada interstisyel akciğer hastalığı konan 92 hasta çalışmamıza dahil edildi.
- Hastalarımızın 23'i (% 25) kadın , 69 si (%75) erkek olup, yaş ortalamaları 62.23 ± 11.78 idi.
- Hastalarımızın 26'sı (% 28) nedeni bilinen DPAH, 17 'si (%18.5) granümatöz DPAH, 42'si (% 45.7) idiyopatik interstisyel pnömoni ve 7'si (%7.2) nadir görülen DPAH idi.
- Hastalar tanılarına göre bakıldığında %25'i İPF, %15.2'si NSİP, %15.2'si pnömokonyoz , %10.8 sarkoidoz , %7.6 HSP, %6.5 ilaca bağlı akciğer hastalığı , %6.5 KDH, %5.4 langerhans hücreli histiositozis , %4.3'ü RB-İAH, %2'si LİP, %1'i KOP olarak saptandı.
- Kadınlarda en sık sarkoidoz görülürken erkeklerde en sık idiyopatik pulmoner fibrozis görülmekteydi.
- Hastalarda en fazla başvuru şikayeti nefes darlığı (%77.6) idi.
- En fazla saptanan fizik muayene bulgularının %61 ince ral olduğu görüldü.
- Hastalar mesleki dağılım yönünden incelendiğinde çoğunluğun (%29.3) işçiler , (%19.6) ev hanımı , (%27.2) çiftçi ve son olarak (%23.9) memurlar oluşturmakta idi.
- Hastaların (%83.7) ünde ek hastalık eşlik ederken en sık obstruktif akciğer hastalıkları (%48.1) eşlik etmekte idi.
- Hastalarımızın sigara öykülerine bakıldığında 29 hasta (%31.5) hiç sigara içmemişken, 63'ü (% 68.5) oluşturmaktaydı. Sigara içme miktarları 5 ile 100 paket/yıl arası değişmekte iken , ortalama 35.12 ± 18.58 paket/yıl idi.
- Hastaların tanı yöntemleri incelendiğinde 72 hasta (%78.3) klinik ve radyolojik olarak tanı alırken, 20 hasta (%21.7) invaziv tanı yöntemleri ile tanı almıştı. Uygulanan invaziv tanı yöntemlerinden en çok videotorakoskopi (VATS) (%10.9) , mediastinoskopi (MX) (%7.6) ve endobronşial ultrason (EBUS)/FOB) (%3.3) ile tanı konmuştu.
- Hastalarımızın ortalama FEV1:77.38, FVC:83.76 FEV1/FVC:74.45 ; ortalama 6 dakika yürüme mesafeleri 373.95 metre iken ; ortalama DLCO 56.56 saptandı.
- Hastanın tedavi şekillerine bakıldığında 27'si (%29.3) steroid tedavisi , 17'si (%18.5) antifibrotik tedavi, 33'ü (%35.9) ise ilaçsız takip edildi geri kalanlar ise (%16.3) semptomatik ve inhaler tedavi verildi.
- İdiyopatik interstisyel pnömonili 42 hastanın 23 'ü (%25) İPF , 14'ü (%15.2) NSİP, 4'ü RB-İAH , 1'i KOP idi.

- İPF tanısı alan hastaların 20'si (%87) erkek , 3' ü (%23) kadın idi.
- İPF tanısı alan hastaların yaşları 55 ile 87 arasında değişmekle birlikte yaş ortalaması 71.2 ± 6.8 idi.
- İPF hastaların 17'si (% 73) sigara içme öyküsü varken, 6'si (% 27) hasta hiç sigara içmemişti. Ortalama sigara tüketimi 39.4 ± 24.4 paket / yıl idi.
- İPF tanılı hastalarımız risk faktörü açısından değerlendirildiğinde %61'i toksik inhalasyon ile ilişkili meslekler sahibi idi.
- En fazla gözlenen başvuru şikayeti öksürük (21 kişi % 91.3) , nefes darlığı (18 kişi %78.2) idi.
- Fizik muayene bulgularından en sık ince ral (20 kişi, % 86.9) mevcuttu. Diğer sık rastlanan bulgu çomak parmak (11 kişi , %47.8) idi.
- En sık eşlik eden hastalık diyabet olup (17 kişi , %73.9) , daha sonra koah /astım (16 hasta ,% 69.5) hipertansiyon (10 kişi , %43.4) idi.
- Hastaların tomografi sonuçlarına bakıldığında en sık bazal tutulum (%100) , interlobular septal kalınlaşma (%86.9) , düzensiz retikülasyon (%73.9) ve bal peteği (%69.5) , traksiyon bronşiektazileri (%69.5) izlenmiş.
- Hastaların solunum fonksiyon testi sonuçlarına bakıldığında ortalama FEV1 değeri 79.1 ± 16.4 , FVC değeri 69.6 ± 19.8 , FEV1/FVC değeri 77.09 ± 11.2 olarak hesaplandı. DLCO yapılan hastaların ortalaması 49.7 ± 22.1 idi. 6 dakika yürüme testi yapabilen hastanın ortama yürüme mesafesi 360 ± 79.2 metre , teste başlangıç satürasyonu 93.4 ± 2.2 , bitiş satürasyonu 90.06 ± 6.4 idi.
- İPF hastaların tanı şekillerine bakıldığında 21'i (%91.3) klinik ve radyolojik bulgular ile tanı alırken , 2'si (%8.7) hasta VATS ile tanı konulmuştur.
- Tedavi seçenekleri olarak hastaların 5 tanesi ilaçsız takip edilirken , 18 hastaya antifibrotik tedavi; 14' üne pirfenidon , 4 tanesine nintedanib başlanmıştır.
- NSİP 'li 14 hastanın 10'u (%71.5) erkek , 4 'ü (%28.5) kadın idi.
- Yaşları 32 ile 88 arasında değişmekle birlikte yaş ortalamaları 58.7 ± 15.3 idi.
- Hastaların 5'i (%35.7) tanesi hiç sigara içmemişken , 9'u (%64.2) hasta sigara içme öyküsü mevcut idi. Ortalama sigara tüketimi 44.4 ± 23.6 paket /yıl idi.
- Hastaların 3'ü çiftçi, 3'ü ev hanımı , 6 tanesi inşaat ve fabrika işçisi , 2'si memur idi.
- En fazla gözlenen başvuru şikayetleri 10 kişi (%71.4) nefes darlığı idi.
- Fizik muayenede 6 hastada solunum sistemi muayenesinde raller (%42.85) idi.

- Hastaların tomografi bulguları ise %71.4 subplevral korunma , %71.4 düzensiz retikülasyonlar, %64.3 buzlu cam alanları mevcut idi.
- Solunum fonksiyon testi : hastaların ortalama FEV1/FVC oranı 72.6 ± 13.3 , FEV1 değeri 80.4 ± 16.9 , FVC 71.3 ± 16.2 idi. Ortalama DLCO 53.25 ± 8.3 idi. 6 dakika yürüme testinin ortalama yürüme mesafesi 401.42 ± 66.4 metre, teste başlangıç satürasyonu 95.57 ± 2.2 , testi bitiş satürasyonu 90.71 ± 4.85 idi.
- Hastaların tanı şekillerine bakıldığında 11'i (%78.6) klinik ve radyolojik bulgular ile tanı alırken, 3'ü (%21.4) hastaya VATS yapılmış patolojik tanı konulmuştur.
- Hastaların tamamına steroid tedavisi başlanmış olup , kontrole gelmeyen 4 hastanın takipleri yapılamamıştır.
- Sarkoidoz tanısı alan 10 hastanın 7' si (% 70) kadın , 3'ü erkek olup yaş ortalaması 37.8 ± 10.2 idi.
- Sigara içme durumuna bakıldığında hastaların 2'si (% 20) sigara içme öyküsü mevcuttu ve 2 side erkek hastalar idi. Ortalama sigara tüketimi 25.0 ± 7.07 paket /yıl idi.
- En sık eşlik eden hastalık HT idi (3 hasta , %30) ve hastaların 7' si ev hanımı, 2'si fabrika işçisi ve 1'i memur idi.
- En sık görülen başvuru şikayeti öksürük (6 hasta, %60) idi.
- Hastaların fizik muayene bulgularına bakıldığında ince ral (3 hasta, %30) , eritema nodosum (1 hasta , %10) ve üveit (2 hasta, %20) ve periferik lap (1 hasta , %10) idi.
- Akciğer grafilerine göre evrelendirildiğinde hastaların çoğunluğu Evre 1 (5 kişi , %50) , Evre 2 (3 kişi , %30) ve Evre 3 (1 kişi , %10) gruplarında olduğu görüldü. 1 kişide FOB ile endobronşial sarkoidoz tanısı ile takibe alınmıştır.
- Sarkoidoz hastaların tomografi bulguları %80 mediastinal LAP , %50 parankimal nodül %30 septal kalınlaşma mevcut idi.
- Hastaların solunum fonksiyon testi ortama FEV1/FVC: 75.2 ± 10.3 , ortalama FEV1 : 79.3 ± 19.5 ortalama FVC: 75.7 ± 15.7 ; ortalama DLCO: 64.9 ± 20.8 olarak bulundu. Yürüme testinin ortalama yürüme mesafesi 380 ± 57.3 metre teste başlangıç satürasyonu 95.9 ± 2.7 iken testi bitiş satürasyonu 92.4 ± 6.6 idi.
- Hastaların tamamı histopatolojik olarak sarkoidoz tanısı konmuştu.
- Tanı alan hastaların 5'ine tedavi başlandı ve prednol tedavisi aldılar.
- Pnömokonyoz tanısı alan 14 hastanın 13'ü (% 92.8) erkek, 1'i (%7.2) kadın idi.
- Hastaların yaşları 50 ile 82 arasında değişmekle birlikte yaş ortalaması 65.2 ± 9.6 idi.

- Hastaların 12'si (%85.7) sigara içme öyküsü varken ortalama sigara tüketimi 30.0 ± 11.2 paket/yıl idi.
- Hastaların 10'u (%71.4) toz/duman veya gaz inhalasyonu ile ilişkili bir işte çalışmakta idi.
- Hastalarımızın 6'sı (%42.8) asbestozis , 5'i (%35.7) KİP , 1'i (%7.1) antrakozis, 2'si (%14.2) silikozis tanısı almıştır.
- Hastalarımızda en sık eşlik eden hastalık obstruktif akciğer hastalığı (astım / koah) (7 kişi , %50) idi.
- En fazla görülen başvuru şikayetleri nefes darlığı ve göğüs ağrısı (5 kişi , %35.7) idi.
- Fizik muayenede hastaların 3'ünde % 21.4'ünde ronkus mevcuttu.
- Bt bulguları %64.2 si parankimal nodüller, %42.8 i traksiyon bronşiektazisi , %42.8 düzensiz retikülasyonlar mevcut idi.
- Hastaların solunum fonksiyon testine ortalama FEV1/FVC: 70.0 ± 11.3 , ortalama FEV1: 70.3 ± 17.5 bulunurken ortalama FVC: 79.6 ± 9.4 bulunmuştur. Hastaların 6 dakika yürüme testinin ortalama 340 ± 93.9 metre , teste başlangıç satürasyonları 95.6 ± 2.5 , testin bitiş satürasyonu 92 ± 3.6 bulunmuştur.
- Hastaların tanı şekillerine bakıldığında 12'i (%85.7) klinik ve radyolojik bulgular ile tanı alırken 2'si (%14.2) hastaya VATS yapılmış patolojik tanı konulmuştur.
- Hastaların tamamı ilaçsız takibe alınmış ve semptomatik tedavi (sigara bırakma , tozlu ortamdan uzaklaşma) önerilmiştir.

14. KAYNAKLAR

1. Canbakan S, G.M., *İnteristisyum anatomi ve histolojisi*. In Erdoğan Y, Samurkafloğlu B *İnteristiyel akciğer hastalıkları genel yaklaşım*, 2002. **Ankara: Güneş Kitabevi**; p. 13-20.
2. Tabak, L., *Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları*, in *Türk Toraks Derneği*; 2013. p. 1 p.
3. Coultas, D.B., et al., *The epidemiology of interstitial lung diseases*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **150**(4): p. 967-72.
4. Duchemann, B., et al., *Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris*. Eur Respir J, 2017. **50**(2).
5. Karakatsani, A., et al., *Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece*. Respir Med, 2009. **103**(8): p. 1122-9.
6. Musellim, B., et al., *Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey*. Clin Respir J, 2014. **8**(1): p. 55-62.
7. 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.
8. Travis WD, C.T., Koss MN et al., *Diffuse parenchymal lung diseases*. Atlas of nontumour pathology: Non-Neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract, 2002: p. 59-73.
9. Travis, W.D., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **188**(6): p. 733-48.
10. de Lauretis, A., S. Veeraraghavan, and E. Renzoni, *Review series: Aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ?* Chron Respir Dis, 2011. **8**(1): p. 53-82.
11. Demoruelle, M.K., S. Mittoo, and J.J. Solomon, *Connective tissue disease-related interstitial lung disease*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2016. **30**(1): p. 39-52.
12. Capobianco, J., et al., *Thoracic manifestations of collagen vascular diseases*. Radiographics, 2012. **32**(1): p. 33-50.
13. Willis, V.C., et al., *Sputum autoantibodies in patients with established rheumatoid arthritis and subjects at risk of future clinically apparent disease*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(10): p. 2545-54.
14. Kim, E.J., H.R. Collard, and T.E. King, Jr., *Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern*. Chest, 2009. **136**(5): p. 1397-1405.
15. 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.
16. Popper, H.H., *Interstitial lung diseases-can pathologists arrive at an etiology-based diagnosis? A critical update*. Virchows Arch, 2013. **462**(1): p. 1-26.
17. Rosenow, E.C., 3rd, *The spectrum of drug-induced pulmonary disease*. Ann Intern Med, 1972. **77**(6): p. 977-91.
18. Fagan, N.L., et al., *Therapeutic update on drug-induced pulmonary disorders*. 2011.
19. ; Available from: <https://www.pneumotox.com/drug/index/>.
20. Costabel, U., *Radiation and drug induced pneumopathies*. Rev Port Pneumol, 2000. **4**(2): p. 141-4.

21. Matsuno, O., *Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches*. Respiratory research, 2012. **13**(1): p. 39.
22. EREL, F. and N. SARIOĞLU, *İlaçlara Bağlı Akciğer Hastalıklarında Klinik, Laboratuvar Bulguları ve Tanısal Yöntemler*. Türkiye Klinikleri Pulmonary Medicine-Special Topics, 2013. **6**(2): p. 66-70.
23. Schwaiblmair, M., et al., *Drug induced interstitial lung disease*. The open respiratory medicine journal, 2012. **6**: p. 63.
24. Sakai, F., et al., *Drug-induced interstitial lung disease in molecular targeted therapies: high-resolution CT findings*. International journal of clinical oncology, 2012. **17**(6): p. 542-550.
25. KARADAĞ, P.D.M., *Asyod Göğüs Hastalıkları Serisi : Mesleki Akciğer Hastalıkları*. Kömür İşçisi Pnömonyozu 2019 Mayıs **Sayı: 2**.
26. KARADAĞ, P.D.M., *Silikozis*. Asyod Göğüs Hastalıkları Serisi : Mesleki Akciğer Hastalıkları 2019 Mayıs. **Cilt :7**
27. KARADAĞ, P.D.M., *Asyod Göğüs Hastalıkları Serisi : Mesleki Akciğer Hastalıkları - Asbest Temasına Bağlı Plevra ve Akciğer Hastalıkları* 2019 Mayıs. **Cilt : 7**
28. Morgenthau, A.S. and M.C. Iannuzzi, *Recent advances in sarcoidosis*. Chest, 2011. **139**(1): p. 174-82.
29. Taskar, V. and D. Coultas, *Exposures and idiopathic lung disease*. Semin Respir Crit Care Med, 2008. **29**(6): p. 670-9.
30. Musellim, B., et al., *Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis*. Respiratory medicine, 2009. **103**(6): p. 907-912.
31. de Boer, S. and M. Wilsher, *Review series: Aspects of interstitial lung disease. Sarcoidosis*. Chron Respir Dis, 2010. **7**(4): p. 247-58.
32. Semenzato, G., *ACCESS: A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2005. **22**(2): p. 83-6.
33. Grunewald, J. and A. Eklund, *Lofgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2009. **179**(4): p. 307-312.
34. Chen, E.S. and D.R. Moller, *Etiology of sarcoidosis*. Clin Chest Med, 2008. **29**(3): p. 365-77, vii.
35. Lazarus, A., *Sarcoidosis: epidemiology, etiology, pathogenesis, and genetics*. Dis Mon, 2009. **55**(11): p. 649-60.
36. Ertürk A, Ç.N., *Sarkoidoz*. Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları, ed. S.B. Erdoğan Y. 2006. 169-194.
37. M., S., *Hypersensitivity pneumonitis*, in *Interstitial Lung Disease*, K.T.E.J.E. Schwarz MI, Editor. 2011: People's Medical Publishing House - USA, Shelton,. p. 597.
38. Fernandez Perez, E.R., et al., *Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Claims-based Cohort Analysis*. Ann Am Thorac Soc, 2018. **15**(4): p. 460-469.
39. Christensen, L.T., C.D. Schmidt, and L. Robbins, *Pigeon breeders' disease--a prevalence study and review*. Clin Allergy, 1975. **5**(4): p. 417-30.
40. Lacasse, Y., et al., *Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis*. Int Arch Allergy Immunol, 2009. **149**(2): p. 161-6.
41. *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.
42. Fishman AP, E.J., Fishman JA. , *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. , ed. E.J.e. Fishman AP. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
43. Musellim, B., et al., *Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey*. Clin Respir J, 2014. **8**(1): p. 55-62.
44. Özlü T, M.M., Karadağ M, Kaya A., *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı*. 2011, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık.

45. Ohno, S., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis--results from a Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records*. *Respirology*, 2008. **13**(6): p. 926-8.
46. Noth, I., et al., *Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study*. *Lancet Respir Med*, 2013. **1**(4): p. 309-317.
47. Peljto, A.L., et al., *Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. *Jama*, 2013. **309**(21): p. 2232-9.
48. Baumgartner, K.B., et al., *Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study*. *Collaborating Centers. Am J Epidemiol*, 2000. **152**(4): p. 307-15.
49. Raghu, G., et al., *High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis*. *European Respiratory Journal*, 2006. **27**(1): p. 136-142.
50. Patti, M.G., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic?* *Journal of gastrointestinal surgery*, 2005. **9**(8): p. 1053-1058.
51. Molyneaux, P.L. and T.M. Maher, *The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis*. *European Respiratory Review*, 2013. **22**(129): p. 376-381.
52. Tang, Y.-W., et al., *Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. *Journal of clinical microbiology*, 2003. **41**(6): p. 2633-2640.
53. Raghu, G., et al., *An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2011. **183**(6): p. 788-824.
54. Oldham, J.M. and I. Noth, *Idiopathic pulmonary fibrosis: early detection and referral*. *Respiratory medicine*, 2014. **108**(6): p. 819-829.
55. Martinez, F.J., et al., *The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches*. *The Lancet Respiratory medicine*, 2017. **5**(1): p. 61-71.
56. Funke-Chambour, M., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis in Switzerland: diagnosis and treatment*. *Respiration*, 2017. **93**(5): p. 363-378.
57. Cordeiro, C.R., et al., *Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica*. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*, 2016. **22**(2): p. 112-122.
58. Sumikawa, H., et al., *Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2008. **177**(4): p. 433-439.
59. Flaherty, K.R., et al., *Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications*. *Thorax*, 2003. **58**(2): p. 143-148.
60. Raghu, G., *Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years*. *European Respiratory Journal*, 2017. **50**(4): p. 1701209.
61. Silva, C.I.S., et al., *Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT*. *Radiology*, 2008. **246**(1): p. 288-297.
62. Özlü Tevfik, M.M., Karadağ Mehmet KA., *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. 2010, İstanbul.
63. Marten, K., et al., *Non-specific interstitial pneumonia in cigarette smokers: a CT study*. *European radiology*, 2009. **19**(7): p. 1679-1685.
64. Brett M. Elicker, W.R.W., *Yüksek Çözünürlüklü Akciğer BT-Temeller*. 2015.
65. Flaherty, K.R., T.E. King Jr, and H.H.M. MD, *Treatment and prognosis of nonspecific interstitial pneumonia*.
66. Ryu, J.H., J.L. Myers, and S.J. Swensen, *Bronchiolar disorders*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2003. **168**(11): p. 1277-1292.
67. Moon, J., et al., *Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease*. *Thorax*, 1999. **54**(11): p. 1009-1014.

68. Fraig, M., et al., *Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers*. The American journal of surgical pathology, 2002. **26**(5): p. 647-653.
69. Beasley, M.B., *Smoking-related small airway disease—a review and update*. Advances in anatomic pathology, 2010. **17**(4): p. 270-276.
70. Nakanishi, M., et al., *Changes in HRCT findings in patients with respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease after smoking cessation*. European Respiratory Journal, 2007. **29**(3): p. 453-461.
71. Churg, A., N.L. Müller, and J.L. Wright, *Respiratory bronchiolitis/interstitial lung disease: fibrosis, pulmonary function, and evolving concepts*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2010. **134**(1): p. 27-32.
72. Ryu, J.H., et al., *Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease*. Chest, 2005. **127**(1): p. 178-184.
73. Hobbs, S. and D. Lynch, *The idiopathic interstitial pneumonias: an update and review*. Radiologic Clinics, 2014. **52**(1): p. 105-120.
74. Attili, A.K., et al., *Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation*. Radiographics, 2008. **28**(5): p. 1383-1396.
75. Kawabata, Y., et al., *Eosinophilia in bronchoalveolar lavage fluid and architectural destruction are features of desquamative interstitial pneumonia*. Histopathology, 2008. **52**(2): p. 194-202.
76. Tazelaar, H.D., J.L. Wright, and A. Churg, *Desquamative interstitial pneumonia*. Histopathology, 2011. **58**(4): p. 509-516.
77. Myers, J.L., et al., *Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicopathologic study of six cases*. American Review of Respiratory Disease, 1987. **135**(4): p. 880-884.
78. Wells, A.U. *Cryptogenic organizing pneumonia*. in *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2001. Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
79. Cordier, J.-F., *Update on cryptogenic organising pneumonia (idiopathic bronchiolitis obliterans organising pneumonia)*. Swiss medical weekly, 2002. **132**(4142).
80. Kim, S.J., et al., *Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications*. American Journal of Roentgenology, 2003. **180**(5): p. 1251-1254.
81. King, T.E. and R.L. Mortenson, *Cryptogenic organizing pneumonitis: the North American experience*. Chest, 1992. **102**(1): p. 8-13.
82. Mukhopadhyay, S. and J.G. Parambil. *Acute interstitial pneumonia (AIP): relationship to Hamman-Rich syndrome, diffuse alveolar damage (DAD), and acute respiratory distress syndrome (ARDS)*. in *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2012. Thieme Medical Publishers.
83. Hartman, T.E., et al., *Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients*. Radiology, 1993. **187**(3): p. 787-790.
84. Bouros, D., et al., *Acute interstitial pneumonia*. European Respiratory Journal, 2000. **15**(2): p. 412-418.
85. Ichikado, K., et al., *Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with thin-section CT: validation in 44 cases*. Radiology, 2006. **238**(1): p. 321-329.
86. Vourlekis, J.S., et al., *Acute interstitial pneumonitis. Case series and review of the literature*. Medicine, 2000. **79**(6): p. 369-378.
87. Suh, G.Y., et al., *Early intervention can improve clinical outcome of acute interstitial pneumonia*. Chest, 2006. **129**(3): p. 753-761.
88. Johnson, S., *Lymphangiomyomatosis*. European Respiratory Journal, 2006. **27**(5): p. 1056-1065.

89. Johnson, S., et al., *European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis*. European Respiratory Journal, 2010. **35**(1): p. 14-26.
90. McCormack, F.X., *Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update*. Chest, 2008. **133**(2): p. 507-516.
91. Gaensler, E.A. and C.B. Carrington, *Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients*. The Annals of thoracic surgery, 1980. **30**(5): p. 411-426.
92. Özlü T, M.M., Karadağ M, Kaya A.(Editörler) *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı*. Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositoz (Pulmoner Histiositozis X), ed. K. Gökhan. 2010, İstanbul: Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi. 1155-63.
93. Tazi, A., P. Soler, and A.J. Hance, *Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis*. Thorax, 2000. **55**(5): p. 405-416.
94. Lacronique, J., et al., *Chest radiological features of pulmonary histiocytosis X: a report based on 50 adult cases*. Thorax, 1982. **37**(2): p. 104-109.
95. Gülhan, P.Y., et al., *Pulmoner Langerhans hücreli histiositozis X: Dört olgunun analizi*. Respir Case Rep, 2013. **2**: p. 106-11.
96. BULGUN, E., A. EKİCİ, and M. EKİCİ, *Pulmoner Langerhans hücreli histiositozis: Bir olgu sunumu*. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi, 2011. **25**(2): p. 117-122.
97. Brauner, M.W., et al., *Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans*. Radiology, 1997. **204**(2): p. 497-502.
98. KIRKIL, G., *İnterstisyel Akciğer Hastalığında Solunum Fonksiyon Testlerinin Tanı ve Hastalık Monitörizasyonundaki Yeri Nedir?*
99. Society, A.T., *Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique-1995 update*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**: p. 185-198.
100. Swigris, J.J., et al., *Heart rate recovery after six-minute walk test predicts pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Respiriology, 2011. **16**(3): p. 439-445.
101. Laboratories, A.C.o.P.S.f.C.P.F., *ATS Statement: guidelines for the sixminute walk test* Am J Respir Crit Care Med **166**: 111-117 doi: 10.1164/ajrccm. 166.1. at1102. 2002, PubMed.
102. Harari, S. and A. Caminati, *Update on diffuse parenchymal lung disease*. European Respiratory Review, 2010. **19**(116): p. 97-108.
103. Karadoğan, D., *Pamukkale üniversitesi göğüs hastalıkları polikliniğine 2005-2010 yılları arasında başvuran interstisyel akciğer hastalığı tanılı hastaların klinik ve tedaviye yanıt değerlendirmesi*. 2011.
104. Atıkcı, Ş., et al., *Diffüz İnterstisyel Akciğer Hastalıkları (Retrospektif Bir Değerlendirme)*. Türkiye Klinikleri Archives of Lung, 2003. **4**(4): p. 207-212.
105. Morell, F., et al., *Diagnoses and diagnostic procedures in 500 consecutive patients with clinical suspicion of interstitial lung disease*. Archivos de Bronconeumología ((English Edition)), 2008. **44**(4): p. 185-191.
106. Ertürk, A., et al., *Diffüz interstisyel akciğer hastalıkları*. Solunum Hastalıkları 2000; **11**: 367. **75**.
107. Tabak, L., et al., *147 sarkoidoz hastasının klinik özellikleri*. Solunum, 2001. **3**(3): p. 80-85.
108. Vassallo, R. and J.H. Ryu. *Tobacco smoke-related diffuse lung diseases*. in *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2008. © Thieme Medical Publishers.
109. Hidalgo, A., et al., *Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation*. European radiology, 2006. **16**(11): p. 2463-2470.
110. Şengül, B., et al., *Kliniğimizde interstisyel akciğer hastalığı tanısı alan 92 hastanın incelenmesi*. Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 2009. **57**(3): p. 314-326.

111. Schmidt, S.L., B. Sundaram, and K.R. Flaherty, *Diagnosing fibrotic lung disease: when is high-resolution computed tomography sufficient to make a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis?* *Respirology*, 2009. **14**(7): p. 934-939.
112. Sakamoto, K., et al., *Surgical lung biopsy for interstitial lung diseases: complications, diagnostic yield and mortality*. *Nihon Kokyuki Gakkai zasshi= the journal of the Japanese Respiratory Society*, 2006. **44**(10): p. 675-680.
113. Meyer, K., *Interstitial lung disease in the elderly: pathogenesis, diagnosis and management*. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2011. **28**(1): p. 3-17.
114. Gotway, M.B., M.M. Freemer, and T.E. King, *Challenges in pulmonary fibrosis- 1: Use of high resolution CT scanning of the lung for the evaluation of patients with idiopathic interstitial pneumonias*. *Thorax*, 2007. **62**(6): p. 546-553.
115. Zhang, D. and Y. Liu, *Surgical lung biopsies in 418 patients with suspected interstitial lung disease in China*. *Internal medicine*, 2010. **49**(12): p. 1097-1102.
116. Ooi, A., et al., *VATS lung biopsy in suspected, diffuse interstitial lung disease provides diagnosis, and alters management strategies*. *Heart, Lung and Circulation*, 2005. **14**(2): p. 90-92.
117. Raghu, G., et al., *The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study*. *Chest*, 1999. **116**(5): p. 1168-1174.
118. Reich, J.M., et al., *Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis: a risk/benefit, cost/benefit analysis*. *Chest*, 1998. **113**(1): p. 147-153.
119. Figueroa, M.C.G.-S., et al., *Risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case-control study*. *Respiratory medicine*, 2010. **104**(2): p. 305-309.
120. Naik, P.K. and B.B. Moore, *Viral infection and aging as cofactors for the development of pulmonary fibrosis*. *Expert review of respiratory medicine*, 2010. **4**(6): p. 759-771.
121. García-Sancho, C., et al., *Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis*. *Respiratory medicine*, 2011. **105**(12): p. 1902-1907.
122. Arbak, P., et al., *İdiopatik Pulmoner Fibrozis (12 olgu nedeni ile)*. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 2000. **48**(1): p. 57-62.
123. Erdoğan, Y., Yılmaz-Turay Ü. *İdyopatik İnterstisyel pnömoniler*. Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B (Editörler). *Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları*, 2006. **1**: p. 1-42.
124. Johkoh, T., et al., *Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients*. *Radiology*, 1999. **211**(2): p. 555-560.
125. Thomeer, M.J., et al., *Interstitial lung diseases: characteristics at diagnosis and mortality risk assessment*. *Respiratory medicine*, 2004. **98**(6): p. 567-573.
126. Behr, J., et al., *Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis-extended analyses of the IFIGENIA trial*. *Respiratory research*, 2009. **10**(1): p. 101.
127. Flaherty, K.R., et al., *Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2003. **168**(5): p. 543-548.
128. Lynch, D.A., et al., *Idiopathic interstitial pneumonias: CT features*. *Radiology*, 2005. **236**(1): p. 10-21.
129. Elliot, T.L., et al., *High-resolution computed tomography features of nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia*. *Journal of computer assisted tomography*, 2005. **29**(3): p. 339-345.
130. Raghu, G., F. Nyberg, and G. Morgan, *The epidemiology of interstitial lung disease and its association with lung cancer*. *British Journal of Cancer*, 2004. **91**(2): p. S3-S10.
131. Bouros, D., et al., *Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes*. *Chest*, 2002. **121**(4): p. 1278-1289.
132. Yalnız, E., et al., *Sarkoidozda klinik, radyolojik, laboratuvarla ilgili parametreler ve tanı yöntemleri*. *Toraks Derg*, 2003. **4**(1): p. 48-52.

133. Gurkan, O.U., et al., *Sarcoidosis in Turkey: 1954–2000*. Annals of Saudi medicine, 2004. **24**(1): p. 36-39.
134. Rossman, M.D. and M.E. Kreider, *State of the Art. Lesson Learned from ACCESS (a case controlled etiologic study of sarcoidosis)*. Proceedings of the American Thoracic Society, 2007. **4**(5): p. 453-456.
135. Okumus, G., et al., *Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis in Turkey*. Respirology, 2011. **16**(3): p. 446-450.
136. Aytemur, Z., et al., *Sarkoidozda evrelere göre klinik özellikler ve tanısal yaklaşım*. Tubtoraks, 2003. **51**(1): p. 11-6.
137. Tabak, L., et al., *The value of labial biopsy in the differentiation of sarcoidosis from tuberculosis*. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG, 2001. **18**(2): p. 191-195.
138. Travis, W.D., et al., *Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(12): p. 1338-47.
139. Travis, W.D., et al., *Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia*. The American journal of surgical pathology, 2000. **24**(1): p. 19.
140. Cottin, V., et al., *Nonspecific interstitial pneumonia: individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1998. **158**(4): p. 1286-1293.
141. Kinder, B.W., et al., *Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease?* Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**(7): p. 691-7.
142. Tomassetti, S., et al. *Nonspecific interstitial pneumonia: what is the optimal approach to management?* in *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2016. Thieme Medical Publishers.
143. BEDER, A., *Sosyal Sigorta Yüksek Sağlık Kuruluna 1998-2001 yılları arasında başvuran yükümlülük süresi sona ermiş pnömokonyoz olgularının değerlendirilmesi*. Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 2008. **56**(4): p. 422-428.
144. Saygun, M., A. Tunçbilek, and G. Karabıyıkoglu, *Pnömokonyoz olgularında radyolojik bulgular, solunum fonksiyon testleri, EKG ve arter kan gazları sonuçlarının değerlendirilmesi*. Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 2001. **49**(3): p. 359-372.
145. Cömert, M., et al., *Kaynak İşçilerinde Pnömokonyoz Gelişimi Yönünden Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi*. Ankara Medical Journal, 2014. **14**(1).