



T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI ÖN TANISIYLA AKCİĞER
BİYOPSİSİ YAPILAN HASTALARDA GELİŞEN POSTOPERATİF
PULMONER KOMPLİKASYONLARIN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emin ÜNAL

Antalya, 2024

T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI ÖN TANISIYLA AKCİĞER
BİYOPSİSİ YAPILAN HASTALARDA GELİŞEN POSTOPERATİF
PULMONER KOMPLİKASYONLARIN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emin ÜNAL

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Hakan KESKİN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca hem teorik hem de cerrahi açıdan bilgi birikimlerini bizle paylaşan, iyi bir cerrah olabilmemiz için emeklerini esirgemeyen ve bize her türlü destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Alpay Sarper, Prof. Dr. Levent Dertsiz, Prof. Dr. Makbule Ergin ve yakın zamanda emekli olan hocam Prof. Dr. Abdullah Erdoğan'a;

Tez çalışmasının planlanması, yürütülmesi ve yazımı esnasında her kademedede destek veren, uzmanlık eğitimim süresince bana her aşamada yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. Hakan Keskin'e;

Asistanlık yıllarımın en zor dönemlerinde bana hem dostane yaklaşımıyla hem de teorik ve pratik bilgi birikimiyle destek olan kıdemlim Uzm. Dr. Sermin Alcan'a;

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve desteğini hep hissettiğim Nedim Cengiz, Ali Murat Tuzcu'ya ve tüm asistan arkadaşlarıma;

Ameliyathanede çalıştığımız ilk günden son güne kadar yardımını esirgemeyen ameliyathane hemşiremiz Hacer Karagül'e;

Servis, ameliyathane, poliklinikte birlikte çalışmış olduğum tüm doktor, hemşire, sekreter, personellere;

Hayata geldiğim ilk günden itibaren beni sevgi içerisinde büyüten, benim için maddi ve manevi her türlü fedakarlığı yapan, desteklerini ve sonsuz sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim canım annem Nimet Ünal ve canım babam Raif Ünal'a;

Kardeş olmanın tüm güzelliklerini yaşattıran, her koşulda desteklerini ve sevgilerini hissettiğim canım ablam Sema Öztürk'e ve canım abim Emre Ünal'a;

Hayatıma girdiği ilk günden itibaren dünyayı benim için çok daha yaşanılabilir bir yer haline getiren, birlikteyken üstesinden gelemeyeceğim engel olmadığına beni inandıran, mutluluk kaynağım, en büyük şansım, biricik eşim Büşra Altunay Ünal'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	viii
Çizelgeler Dizini	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarına Genel Yaklaşım	3
2.1.1. Tıbbi Öykü	4
2.1.2. Fizik Muayene.....	9
2.1.3. Spirometri ve Difüzyon Kapasitesi	11
2.1.4. Radyolojik Değerlendirme	12
2.1.5. Bronkoskopi	12
2.2. İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler	14
2.2.1. İdiyopatik Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni	15
2.2.2. Respiratuvar Bronşiyolit- İnterstisyel Akciğer Hastalığı.....	17
2.2.3. Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni.....	18
2.2.4. Kriptojenik Organize Pnömoni.....	19
2.2.5. Akut İnterstisyel Pnömoni	20
2.2.6. Sınıflandırılmayan İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler.....	22
2.2.7. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis	23
2.3. Eozinofilik Pnömoniler	30
2.3.1. Giriş	30
2.3.2. Löffler Sendromu (Basit Pulmoner Eozinofili)	30
2.3.3. Kronik Eozinofilik Pnömoni.....	31
2.3.4. Akut Eozinofilik Pnömoni	35
2.4. Hipersensitivite Pnömonisi	38
2.4.1. Giriş	38
2.4.2. Epidemiyoloji	38
2.4.3. Patogenezis	38
2.4.4. Klinik.....	39
2.4.5. Tedavi	41
2.5. Sarkoidoz	43
2.5.1. Tanım.....	43

2.5.2.Epidemiyoloji	43
2.5.3.Etyopatogenez	44
2.5.4.Tanı ve Değerlendirme	45
2.5.5.Ayırıcı Tanı.....	46
2.5.6.Tedavi	47
2.6. Postoperatif Komplikasyonlar	50
2.6.1. Preoperatif Önlemler	50
2.6.2. Genel Komplikasyonlar	50
2.6.3. Akciğer ve Plevraya Ait Komplikasyonlar	59
2.6.4. Sinir Yaralanmaları.....	66
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	68
3.1. Araştırmanın Tipi	68
3.2. Araştırmanın Yeri, Örneklemi ve Zamanı.....	68
3.3. Araştırmaya alınma kriterleri:	68
3.4. Araştırmadan çıkarılma kriterleri:	68
3.5. Verilerin Toplanması	68
3.6. Etik Kurul Onayı ve Veri Kullanım İzni	69
3.7. İstatiksel Analiz.....	69
4. BULGULAR	70
5. TARTIŞMA.....	85
6. SONUÇLAR	94
7. Özet	97
8. Abstract	99
9. KAYNAKLAR.....	101

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AEP	Akut Eozinofilik Pnömoni
AİP	Akut İnterstisyel Pnömoni
ALİ	Akut Akciğer Hasarı
ANA	Antinükleer antikor
ARDS	Akut Respiratuvar Distres Sendromu
BAL	Bronkoalveoler Lavaj
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BOOP	Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni
BPF	Bronkoplevral Fistül
CRP	C-reaktif protein
DAD	Diffüz Alveolar Hasar
DİP	Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni
DM	Diyabetes Mellitus
DPAH	Diffüz Parankimal Akciğer Hastalığı
DLCO	Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DVT	Derin Venöz Tromboz
EGPA	Eozinofilik Granümatöz Polianjitis
EKG	Elektrokardiyografi
FEV1	Zorlu Ekspiratuvar Volüm Birinci Saniye
FGF	Fibroblast Growth Factor
FRC	Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GÖR	Gastroözefageal Reflü
HLA	İnsan Lökosit Antijeni

HPL	Hiperlipidemi
HSP	Hipersensitivite Pnömonisi
HT	Hipertansiyon
İAH	İnterstisyel Akciğer Hastalığı
İİP	İdiopatik İnterstisyel Pnömoniler
İPF	İdiopatik Pulmoner Fibrozis
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KEP	Kronik Eozinofilik Pnömoni
KDH	Kollajen Doku Hastalıkları
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KOP	Kriptojenik Organize Pnömoni
LAM	Lenfanjiyoleiyomiyomatozis
LİP	Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
MMF	Mikofenolat mofetil
MRSA	Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus
MV	Mekanik Ventilator
NIV	Noninvaziv Mekanik Ventilator
NSİP	Non-spesifik İnterstisyel Pnömoni
OP	Organize Pnömoni
PAP	Pulmoner Alveoler Proteinozis
PCWP	Pulmoner Kapiller Kama Basıncı
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PHT	Pulmoner Hipertansiyon
PLHH	Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositozis
POP	Postoperatif Pnömoni

PPE	Postpnömonektomik Pulmoner Ödem
Ppo	Tahmin Edilen (prediktif) postoperatif
PTPS	Posttorakotomi Ağrı Sendromu
RB-İAH	Respiratuvar bronşiyolit-interstisyel akciğer hastalığı
rhTM	Rekombinan insan soluble trombomodulin
RF	Romatoid Faktör
RV	Rezidüel Volüm
SFT	Solunum Fonksiyon Testi
TAK	Total Akciğer Kapasitesi
TBB	Transbronşial Biyopsi
TGF-β	Transforming Growth Factor-β
TNF-α	Tümör Nekroz faktör alfa
TV	Tidal Volüm
UIP	Olağan İnterstisyel Pnömoni
VATS	Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
VK	Vital Kapasite
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
YÇBT	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayar Tomografisi
6DYT	Altı Dakika Yürüme Testi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	sayfa
ŞEKİL 2. 1. İNTERSTİSYEL AKCIĞER HASTALIKLARI SINIFLAMASI	3
ŞEKİL 2. 2. İNTERSTİSYEL AKCIĞER HASTALIKLARINA TANISAL YAKLAŞIM	5
ŞEKİL 2. 3. BAŞVURU ÖNCESİ SEMPTOMLARIN SÜRESİNE GÖRE İAH'NIN DEĞERLENDİRİLMESİ	7
ŞEKİL 2. 4. İNTERSTİSYEL AKCIĞER HASTALIĞINDA GÖRÜLEN PATOLOJİK VE FİZYOLOJİK ÖZELLİKLER ARASINDAKİ İLİŞKİLER	11
ŞEKİL 2. 5. YÇBT'DE YAYGIN GÖRÜLEN ANORMAL PARANKİM BULGULARI İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR.....	13
ŞEKİL 2. 6. İAH TANISINDA BAL BULGULARI.....	13
ŞEKİL 2. 7. REVİZE ATS/ERS İİP SINIFLANDIRILMASI.....	14
ŞEKİL 2. 8. MAJÖR İİP'LERİN GRUPLANDIRILMASI	14
ŞEKİL 2. 9. İNSIZYONLARA ÖZGÜ KOMPLİKASYONLAR.....	52
ŞEKİL 2. 10. REKÜRREN LARİNGEAL SINIRIN SAĞ VE SOLDAKİ ANATOMİK SEYRİ ...	67
ŞEKİL 4. 1. HASTALARIN OPERASYON ŞEKİLLERİ	73
ŞEKİL 4. 2. HASTALARIN BİYOPSİ LOKALİZASYONLARI	73
ŞEKİL 4. 3. HASTALARIN BİYOPSİ TARAFI.....	74

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	sayfa
ÇİZELGE 2. 1. EOZİNOFİLİK PNÖMONİLERİN ÖZELLİKLERİ	31
ÇİZELGE 2. 2. İDİYOPATİK KRONİK EOZİNOFİLİK PNÖMONİDE TANI KRİTERLERİ ..	34
ÇİZELGE 2. 3. İDİYOPATİK AKUT EOZİNOFİLİK PNÖMONİDE TANI KRİTERLERİ.....	37
ÇİZELGE 2. 4. HİPERSENSİTİVİTE PNÖMONİSİ İÇİN KLİNİK BELİRLEYİCİLER	40
ÇİZELGE 2. 5. ALİ/ARDS İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ	57
ÇİZELGE 2. 6. AMELİYAT SONRASI GÖRÜLEN PNÖMONİDE ETKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ	62
ÇİZELGE 2. 7. REZEKSİYON SONRASI GÖRÜLEN AMPİYEMİN NEDENLERİ	62
ÇİZELGE 4. 1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	70
ÇİZELGE 4. 2. HASTALARIN KOMORBİDİTE DURUMLARI.....	71
ÇİZELGE 4. 3. HASTALARIN PATOLOJİK TANILARI	72
ÇİZELGE 4. 4. HASTALARIN PREOPERATİF SOLUNUM FONKSİYON TESTİ ANALİZİ .	75
ÇİZELGE 4. 5. HASTALARDA POSTOPERATİF GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR.....	76
ÇİZELGE 4. 6. Kİ KARE ANALİZ SONUÇLARI	77
ÇİZELGE 4. 7. MANN-WHITNEY U ANALİZ SONUÇLARI	83

1. GİRİŞ

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), etiyoloji, patolojik değişiklikler, tedaviler ve prognoz açısından geniş ölçüde değişen çeşitli akciğer hastalıklarından oluşur (1,2). Bu nedenle, tedavisini seçmek ve prognozunu belirlemek için bir İAH'nın tanısını ve sınıflandırmasını doğrulamak önemlidir. İAH'lerin tanı ve tedavisine yönelik kılavuzlara göre, klinik olarak ayırt edilmesi zor olan İAH'lı hastalarda İAH'nın ayırıcı tanısını elde etmek için tanısal cerrahi akciğer biyopsisi kullanılmalıdır (1). Bununla birlikte, yüksek çözünürlüklü bilgisayar tomografisinin (YÇBT) gelişmesi ve cerrahi akciğer biyopsisiyle ilişkili yüksek morbidite ve mortalite ile birlikte, İAH tanısı için cerrahi biyopsinin kullanımı tartışmalı olmaya devam etmektedir (3).

VATS (Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi) genel olarak kesin bir histopatolojik tanı için yeterli akciğer dokusu örnekleri sağlayan güvenli bir prosedür olarak kabul edilir. Ancak İAH hastalarında ameliyat sonrası komplikasyonlar ciddidir çünkü İAH'nin ameliyat sonrası akut alevlenmesi kritiktir (5).

Cerrahi sonrası akciğer biyopsisi komplikasyonlarının insidansının %16-71 olduğu ve genel postoperatif mortalitenin %0-24 olduğu rapor edildi (6,7). DLCO (Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi)'su öngörülen değerin <%50'sine düşen, MV gereksinimi olan, immün sistemi baskılanmış durumda olan ve pulmoner hipertansiyonu olan hastaların cerrahi akciğer biyopsisi sonrası ölüm riskinin artabileceği bildirildi (5,8). Hiçbir risk faktörü olmayan seçilmiş hastalar için akciğer biyopsisi sonrası mortalite oranının %1,5 olduğu rapor edildi (7). Sigurdsson ve ark. İAH'lı 73 hasta için cerrahi akciğer biyopsisinden sonra 30 günlük mortalite ve komplikasyon oranının sırasıyla %2,7 ve %16 olduğunu bildirdi (9). Ayrıca Kreider ve ark. VATS akciğer biyopsisi yapılan 68 İAH hastasını inceledi ve 60 günlük mortalite ve morbidite oranını sırasıyla %4,4 ve %19 olarak saptadı(7). Nguyen ve Meyer tarafından yapılan kapsamlı bir literatür taraması, VATS uygulanan İAH'lı hastaların %9,6'sında bir veya daha fazla postoperatif komplikasyon geliştiğini bildirdi. Ayrıca VATS akciğer biyopsisi için 30 günlük genel mortalitenin %2,1 olduğunu da bildirdi (10).

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda interstisyel akciğer hastalığı ön tanısıyla akciğer biyopsisi yapılan ve patoloji sonucu interstisyel akciğer hastalığı ile uyumlu çıkan hastalardan postoperatif 1 hafta-1 aylık dönemde gelişen postoperatif komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlandı. Sonuçların literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

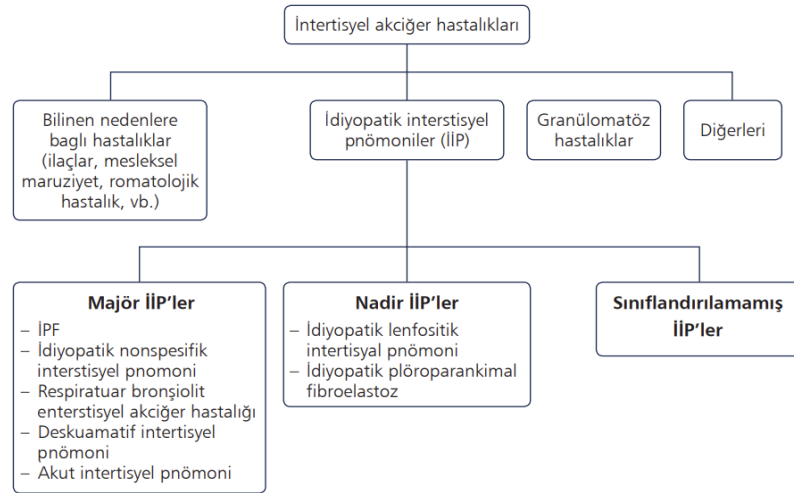


2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarına Genel Yaklaşım

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH); benzer klinik, radyolojik, fizyolojik ve patolojik ortak özelliklerin birlikte sınıflandırıldığı, 150-200 kadar farklı histolojik özelliğin bulunduğu, heterojen bir grup hastalık grubudur. İnterstisyum, alveoler epitelyal ve kapiller endotelyal hücreleri ayıran alveoler duvarın bulunduğu bölgedir. İAH'da; alveoller, alveoler septa, respiratuvar bronşiyol, damarlar, lenfatikler ile akciğer parankimi etkilenebilmektedir (11,12). Bu yüzden bu hastalık grubu “Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları” (DPAH) olarak da isimlendirilmektedir. Etkilenen akciğer alanında inflamasyon bazen geçici değişikliklere neden olurken bazen de fibrozis, traksiyon bronşektazileri gibi kalıcı değişiklikler görülebilmektedir.

İAH; ilaçlar, inorganik (asbest, silika vb.) veya organik (kuş proteinleri, termofilik bakteriler vb.) tozlara maruziyet ile kollajen vasküler hastalıklar sonucu gelişebileceği gibi idiyopatik de olabilmektedir (Şekil 2.1).



Şekil 2. 1. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Sınıflaması

Radyolojik ve patolojik bulgular tanıda yol göstermekle birlikte öncelikle ayrıntılı anamnez alınarak altta yatan hastalığın dışlanması, idiyopatik ya da sekonder hastalık kararının verilmesi gerekmektedir (13,14). Anamnez ile fizik

muayene bulguları, rutin laboratuvar testleri, eski ve güncel akciğer grafileri, solunum fonksiyon testleri birlikte değerlendirilmelidir. İAH'na tanısal yaklaşım Şekil 2.2'de özetlendi (15).

Maruziyete sekonder gelişen İAH'de; mesleksel veya çevresel maruziyetler, ilaç bağımlı pulmoner toksisite ve radyasyona bağlı akciğer hasarı en sık tespit edilen nedenlerdendir. Kollajen doku hastalığının sürecinde de İAH görülebilmektedir.

2.1.1. Tıbbi Öykü

Yaş ve Cinsiyet

Bazı İAH belirli yaş gruplarında daha yaygındır veya bazıları bir cinsiyette diğerine göre baskınlık göstermektedir. Sarkoidoz, kollajen doku hastalıkları ile ilişkili İAH, lenfanjiyoleiyomiyomatozis (LAM), Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis (PLHH) ve ailesel İAH (ailesel İPF, Gaucher's hastalığı, Hermansky-Pudlak Sendromu) 20-40 yaş aralığında sık görülmekte iken idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) sıklıkla 50 yaş üzerinde görülmektedir (16). Postmenapozal kadınlarda LAM ve tüberoskleroz akciğer tutulumu sıktır. Mesleksel maruziyetin daha fazla olması nedeniyle pnömokonyozlar daha çok erkeklerde görülmektedir. Romatoid artrit ile ilişkili İAH erkeklerde sık görülmekte iken diğer kollajen doku hastalıklarına bağlı İAH ve lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) kadınlarda biraz daha sıktır (15,17,18).

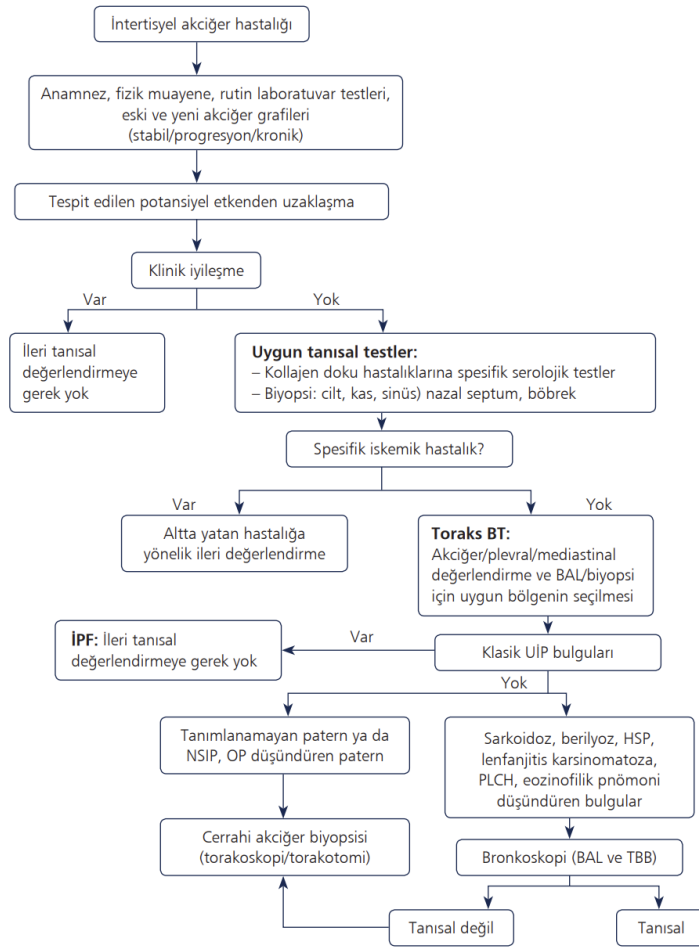
Semptomlar

En sık görülen yakınmalar ilerleyici nefes darlığı ve inatçı kuru öksürüktür.

• Nefes Darlığı

Başlangıçta dispne özellikle ağır egzersiz sırasında görülmekle birlikte hastalık ilerledikçe istirahat de görülebilmektedir. Hastalar çoğu kez nefes darlığını yaş, kilo alımı, hareketsizlik ya da yeni geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkilendirme eğilimindedirler. Genellikle aktivitelerini kısıtlamaları sonucunda semptomlarında azalma olması ile hastalar nefes darlığı

şikayetlerini göz ardı edebilmektedir. Nefes darlığı göreceli bir yakınma olması nedeniyle hastalığın şiddetini ölçmek ve seyrini takip etmek için dispne düzeyini derecelendirmek önemli bir yöntemdir. Nefes darlığında ani bir artış ve eşlik eden plöretik ağrının varlığı spontan pnömotoraksı düşündürmektedir. PLHH, LAM ve nörofibratozis gibi kistik akciğer hastalıklarında spontan pnömotoraks görülebilmektedir (15,17,18).



Şekil 2. 2. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarına Tanısal Yaklaşım

• Öksürük

Kuru öksürük 2. sık görülen yakınmadır; özellikle solunum yollarını tutan hastalıklarda (sarkoidoz, bronşiyolit obliterans organize pnömoni (BOOP), respiratuvar bronşiyolit-interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH), lenfanjitis karsinomatoza, lipoid pnömoni, hipersensitivite pnömonisi (HSP) ve PLHH

görülmektedir. Balgamlı öksürük genellikle nadirdir, kronik eozinofilik pnömoni ve alerjik bronkopulmoner aspergillozda görülebilmektedir. Kömür işçisi pnömokonyozunda siyah renkli balgam, pulmoner alveoler proteinoziste beyaz renkli yapışkan balgam izlenmektedir (15,17,18).

- **Hemoptizi**

Diffüz alveoler hemoraji sendromları, LAM, tüberoskleroz, pulmoner veno-oklüziv hastalık, uzun süredir devam eden mitral kapak hastalığı ve granülomatöz vaskülitlerde kan tükürme veya kanla karışık balgam görülebilmektedir. Bazı hastalarda, hemoptizi olmaksızın dispne, akciğerlerde yaygın infiltrasyonlar ve demir eksikliği anemisi ile seyreden diffüz alveoler hemoraji mevcut olabilmektedir. Bilinen İAH'si olan bir hastada yeni başlayan hemoptizi, malignite varlığını düşündürülebilir (15,17,18).

- **Hırıltı**

İAH'da nadir görülen bir semptomdur. Lenjanjitis karsinomatoza, kronik eozinofilik pnömoni, Churg Straus Sendromu ve respiratuvar bronşiolitte görülebilir (15,17,18).

- **Göğüs Ağrısı**

İAH'da sık görülmemekle birlikte plöretik göğüs ağrısı romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, mikst konnektif doku hastalığı ile bazı ilaç ilişkili İAH'da görülebilmektedir. Akut başlangıçlı göğüs ağrısı pnömotoraksı düşündürülebilir. Sarkoidoz olgularında retrosternal baskı hissi ya da ağrı yaygın görülebilmektedir (15,17,18).

- **Akciğer Dışı Semptomlar**

Kas-iskelet ağrısı, halsizlik, yorgunluk, ateş, eklemlerde şişlik ve ağrı, fotosensivite, Reynaud fenomeni, ağız ve göz kuruluğu gibi yakınmalar altta yatan kollajen doku hastalığını düşündürmektedir. Bu yakınmalar özellikle romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve polimiyozit/dermatomiyozitin akciğer tutulumundan aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkabileceği için semptomların yokluğu kollajen doku hastalığını dışlamamaktadır (15,17,18).

Yakınmaların Başlangıcı

Yakınmaların ne kadar süredir devam ettiği ayırıcı tanı için yardımcı olabilmektedir (Şekil 2.3). Akut ve subakut seyirli İAH, genellikle hızlı

başlangıçlı semptomlar, yaygın parankimal opasiteler ve ateş gibi atipik enfeksiyöz pnömoni özellikleri taşımaktadır. Kronik seyirli İAH'ları (İPF, sarkoidoz, pnömokonyoz) kendi aralarında ayırıcı tanısı yapılmalı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile kalp yetmezliği gibi hastalıklardan da ayırt edilmelidir. HSP ve sarkoidoz gibi bazı İAH'ları akut, subakut veya kronik seyirli olabilmektedir (15,17,18).

Akut (haftalar, günler)	Subakut (haftalar, aylar)	Kronik (aylar, yıllar)
Akut interstisyel pnömoni	Sarkoidoz	İdiyopatik pulmoner fibrozis
Sarkoidoz	Bazı ilaç ilişkili İAH	Sarkoidoz
Eozinofilik pnömoni	Alveoler hemoraji sendromları	Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis
Kriptojenik organize pnömoni	Kollajen doku hastalığı	Kronik hipersensivite pnömonisi
Hipersensivite pnömonisi	Kriptojenik organize pnömoni	
	Hipersensivite pnömonisi	

Şekil 2. 3. Başvuru Öncesi Semptomların Süresine Göre İAH'nın Değerlendirilmesi

Özgeçmiş

• Sigara

Tütün kullanım öyküsü İAH ayırıcı tanısında önemlidir. Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), PLHH, RB-İAH ve İPF gibi İAH'ları sigara içmekte olan ve daha önce içmiş olanlarda sık görülürken sarkoidoz ve HSP hiç sigara içmeyenlerde daha sıktır.

Sigaranın alveoler duvarı hasarlaması, böylelikle dolaşımdaki anti-basal membran antikorlarının alveoler bazal memrandan daha kolay geçmesi nedeniyle Goodpasture sendromu olgularında, alveoler hemoraji sigara içenler arasında daha sık görülmektedir (19). Asbest işçilerinden sigara içenlerde asbestoz gelişme riski içmeyenlere göre 13 kat daha fazla bulundu (20,21).

• Eşlik Eden Hastalıklar

Kollajen doku hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı veya malignite öyküsü ile altta yatan hastalığı tedavi etmek için kullanılan ilaçlar İAH ayırıcı tanısında ipucu sağlamaktadır. Öyküde astım ve nazal semptomların varlığı kronik eozinofilik pnömoni ya da Churg Strauss Sendromunu düşündürmektedir.

Bağıışıklığı baskılanmış olgularda İAH enfeksiyöz nedenlere bağılı olabilmektedir (22).

- **İlaçlar ve Radyasyon**

İlacı veya radyasyona bağılı akciğer hastalığını dışlamak için alınan reçeteli ya da reçetesiz tüm ilaçların ve terapötik ışınlamaya maruziyetin ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir. Bazı olgularda, ilaç kesildikten haftalar hatta yıllar sonra ilacı bağılı İAH ortaya çıkabilmektedir (örn. karmustin).

Radyasyona bağılı akciğer hasarı, ışınlanmış akciğer hacmi ve kümülatif ışınlama dozu ile doğrudan ilişkilidir. Akut radyasyon pnömonisi ile ilişkili semptomlar genellikle ışınlamayı takiben yaklaşık 4-12 hafta sonra gelişmekte iken geç veya fibrotik radyasyon pnömonisi ilişkili yakınmalar 6-12 ay sonra görülmektedir. Önceden radyoterapi uygulanmış olan olgulara adriamisin, etoposid, gemsitabin ve paklitaksel gibi antineoplastik ajanlar uygulandıktan aylar ya da yıllar sonra radyasyon pnömonisi gelişebilmektedir (23,24).

- **Meslek ve Çevre**

Ev ve iş ortamının, eş ve çocuklar dahil, temas açısından gözden geçirilmesi önem taşımaktadır. Kronolojik olarak bireyin hayatı boyunca çalışmış olduğu tüm işler, temas ettiğı toz, duman ve kimyasallar, maruziyetin süresi, yakınmalar nedeniyle işin bırakılma durumu, çalışmış olduğu iş yerinde benzer yakınmaları olan çalışanların varlığı sorgulanmalıdır. Hipersensitivite pnömonisinde solunum semptomları, ateş ve anormal bir göğüs radyografisi gelişimi genellikle iş yeri (çiftçi akciğeri) veya bir hobi (güvercin yetiştiricisi hastalığı) ile ilişkilidir. Semptomlar kişinin etkenden uzaklaşması ile birlikte günler içinde azalır hatta yok olabilirken etkene tekrar maruziyet ile yeniden ortaya çıkabilmektedir. Mesleğı çiftçi olarak bildirilen HSP olgularında buğday, arpa tarımı ve ürünlerin depolanma sırasında küflenme durumları sorgulanmalıdır. Hobi olarak evcil hayvan (özellikle güvercin) besleyen bireyler, organik toz teması ile HSP gelişimi için risk altındadırlar (25). Madencilik, tünel açma, kazı çalışmaları, taş ocakları, dökümcülük, seramik yapımı, cam imalatı ve kumlamacılık yapılan sektörler silikozis gelişimi için riskli iş kollarıdır. Silikozis, parankimal nodül ve pulmoner fibrozisle seyreden kronik bir akciğer hastalığına sebep olmaktadır. Asbest, inşaat ve izolasyon amaçlı kullanılabilen çevresel ve

mesleksel olarak maruziyetin olabileceği bir etkidir (26,27). Ülkemizde özellikle kırsal alanlardaki asbest maruziyeti, ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir (28). Asbestin toksik etkileri toplam maruz kalınan doza ve ilk maruziyetten sonra geçen zamana bağlıdır. Kömür işçisi pnömokonyozu kömür tozu, grafit ve diğer karbon formlarına uzun süreli maruziyet sonrası oluşmaktadır. Berilyum; ısı kalkanı, motor pervanesi, radyografi tüpleri, mikrodalga ekipmanları ve nükleer reaktörlerde kullanılan ender bulunan hafif bir metaldir (26,27). Akut berilyum pnömonitisi yüksek düzeyde berilyum partiküllerinin akut inhalasyonu sonucu gelişen akut akciğer hasarına bağlı olarak oluşmaktadır (26). Aile bireylerinin de mevcut etkenlere pasif maruziyeti ile risk grubuna girebilmeleri söz konusu olabilmektedir.

Soy Geçmiş

İPF, NSİP, sarkoidoz gibi bazı hastalıkların aile bireyleri arasında sık görüldüğü ve ailesel İPF, tüberoskleroz, nörofibromatozis gibi bazı İAH'ların otozomal dominant kalıtım ile ailesel geçişinin olduğu bildirildi. Sigara öyküsü olan bireylerin çevresel ve genetik etkileşim ile birlikte pulmoner fibrozise sebep olduğu ve İPF patogenezinde katkısı bulunduğu bildirildi. Hermansky Pudlak Sendromu, Niemann Pick Hastalığı ve Gaucher Hastalığı'nda otozomal resesif kalıtım geçerlidir (29).

2.1.2. Fizik Muayene

Solunum Sistemi Muayenesi

Akciğer muayenesi İAH'de sıklıkla anormaldir, ancak bulgular genellikle nonspesifiktir. Granülomatöz akciğer hastalıklarında, özellikle sarkoidozda daha az duyulmalarına rağmen, İAH'nın birçok formunda akciğer oskültasyonunda inspiyum sonunda selofan raller işitilmektedir. Velcro raller arka koltuk altı çizgisinde, akciğerlerin bazallerinde, radyolojik olarak henüz patolojik bulgu tespit edilmeden erken dönemde işitilebilir. İPF'li olguların %90'ında, asbestozisli olguların %50'sinde bu bulgu saptanabilmektedir. Sarkoidoz ve Wegener granülomatozisi gibi havayolu duvarında granülom oluşması ile seyreden hastalıklarda genellikle ronküs işitilmektedir. İnspiratuvar ronküs şeklindeki martı sesi (squake) HSP ve bronşiyolitte duyulan ancak traksiyon bronşektazileri nedeniyle İPF'de de işitilebilen bir solunum sesidir (30). Akciğerlerin bazallerinde

ileri derecede fibrozis gelişimi nedeniyle İAH olgularında yatarken nefes darlığının geçip, oturur pozisyonda nefes darlığının tekrar başlaması (platipne) ile oturur pozisyonda oksijen saturasyonunda düşme (ortodeoksi) görülebilir (31).

Kardiyak Değerlendirme

İleri derecede pulmoner fibrozisi olan olgularda uzun süreli hipoksemik solunum yetmezliğine bağlı olarak pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişebilmekte; kardiyak muayene bulgusu olarak S2 pulmoner bileşeninde sertleşme, sağ kalp kaynaklı gallop ritmi işitilebilmektedir. Skleroderma'da pulmoner arterit tutulumuna bağlı olarak da pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir (32). Kor pulmonale İAH'da ileri dönem hastalığa işaret etmektedir. Ayırıcı tanıda oskültasyonda yaygın raller, radyolojik olarak yaygın interstisyel görünüm saptanan sol kalp yetmezliğinin kardiyak değerlendirme ile İAH'dan ayırt edilmesi gerekmektedir.

Cilt Bulguları

Sarkoidozda, eritema nodozum, lupus pernio, küçük plak ve nodüller lezyonlar görülebilir. Sklerodermada deri atrofiktir ve balmumu görünümü almıştır. Skleroderma ve Sjögrende soğukta ellerde görülen ağrı ve duyu kaybı ile birlikte solukluk, morarma ve ardından kızarma şeklinde renk değişikliği şeklinde izlenen Raynaud fenomeni gelişebilmektedir. Sistemik lupus eritematoziste yüzde kelebek raş görülebilir. Tüberosklerozda yüzde, burun kanatlarının yan tarafında ve yanaklarda adenoma sebaceum izlenebilir. Nörofibratoziste ciltte çok sayıda nörofibromlar, cafe au lait (sütlü kahve rengine lekeler) bulunabilir. Wegener granülomatosisinde deride nekroz ve ülserler görülebilir (33).

Göz Bulguları

Sarkoidoz ve bazı vaskülitlerde üveit ve sklerit görülebilmektedir (33).

Bağ Doku Hastalıkları İle İlişkili Bulgular

Kollajen doku hastalığına bağlı İAH olgularında artrit, artralji, Raynaud fenomeni, keratokonjunktivitis sikka görülebilmektedir (33).

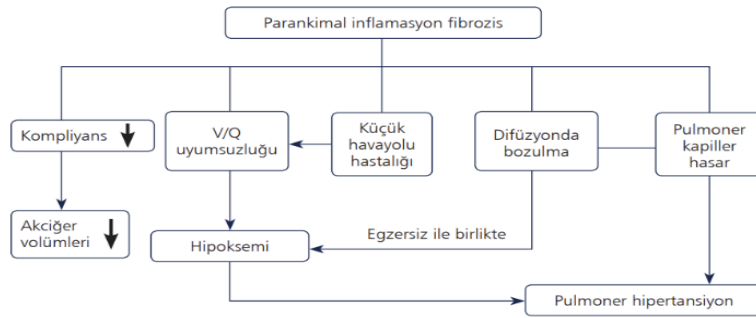
Periferik Lenfadenopati, Hepatomegali, Splenomegali

Sarkoidozda görülebilmektedir (34).

2.1.3. Spirometri ve Difüzyon Kapasitesi

İAH'da patolojik ve fizyolojik özellikler arasındaki ilişkiler Şekil 2.4'te özetlendi (35). Solunum fonksiyon testleri (SFT), İAH tanısında, hastalık ağırlığı ve prognozun belirlenmesinde, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılır. Karakteristik olarak İAH'da zorlu vital kapasite (FVC), tidal volüm (TV), total akciğer kapasitesi (TAK) ve difüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma ile normal hava akımı ile istirahatte artan hipoksemi görülmektedir. Statik akciğer volümlerinden vital kapasite (VK), fonksiyonel rezidüel kapasiteye (FRC) göre daha fazla azalmaktadır. Çoğunlukla hastalarda rezidüel volüm (RV) hastalığın ileri evrelerine kadar korunduğu için rezidüel volümün total akciğer kapasitesine oranı (RV/TAK) genellikle artmış olarak saptanır. Ağır sigara içicilerinde İAH olmasına rağmen VK ve TAK azalmayıp; VK normal değerlerde ve TAK artmış olarak bulunabilmektedir. İAH'da en belirgin özellik restriksiyon olmakla birlikte restriksiyon ve obstrüksiyonun birlikte görüldüğü olgularda sarkoidoz, LAM, PLHH, BO gibi hastalıklar ile kombine pulmoner fibrozis ve amfizem tanıları akla gelmelidir (36,37).

İAH'da akciğer volümlerinde görülen restriktif paternin yanısıra gaz değişiminin bozulması ile difüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma görülmektedir. DLCO'daki azalma İAH olgularında henüz solunum fonksiyonlarında değişikliklerin ortaya çıkmadığı erken dönemde fizyolojik değişikliklerin saptanmasında en hassas yöntem olarak değerlendirilmektedir.



Şekil 2. 4. İnterstisyel akciğer hastalığında görülen patolojik ve fizyolojik özellikler arasındaki ilişkiler

2.1.4. Radyolojik Değerlendirme

Akciğer grafisinin duyarlılığı %80, özgüllüğü %82'dir. YÇBT, İAH'nın varlığı ve parankim tutulumunun derecesini değdirmede konvansiyonel akciğer grafisine üstündür. İlk kez 1982'de tanımlanan YÇBT tekniğı ile interstisyel hastalığı tespit etmede duyarlılık %95'e, özgüllük %100'e yaklaştı. YÇBT'de görüntü çözünürlüğünün optimum olabilmesi için mümkün olan en ince kesit kalınlığı (1-1.5 mm) kullanılmalıdır (38). İnterstisyel akciğer hastalığında YÇBT'de akciğer dansitesinde artış ve akciğer dansitesinde azalma varlığına göre parankim lezyonları değlendirilmektedir. Akciğer dansitesinde artış bulguları çizgisel ve retiküler dansiteler, parankimal opasiteler (buzlu cam dansitesi, konsolidasyon ve nodüler dansitelerdir. Küçük nodüllerin dağılımı; sentrilobüler, perilenfatik ya da rastgele olabilir. Akciğer dansitesinde azalma bulguları kistik lezyonlar, amfizem ve bronşektazi, mozaik perfüzyon ve atenüasyon ile hava hapsidir (39). YÇBT'de yaygın görülen anormal parankim bulguları ile ilişkili hastalıklar Şekil 2.5'te özetlendi (40).

2.1.5. Bronkoskopi

Bronkoalveoler lavaj (BAL) noninvazif olarak güvenli bir şekilde solunumsal sekresyonların hücresel ve hücresel olmayan bileşenlerinin tanı ve araştırma amacıyla incelenmesine olanak sağlamaktadır. Akut olarak ortaya çıkan İAH'da BAL; akut eozinofilik pnömoni, alveoler hemoraji, malignite, atipik veya fırsatçı enfeksiyonların tanısında kullanılmaktadır. Ayrıca radyolojik bulgularla korele olarak sarkoidoz, HSP, PLHH veya enfeksiyon ön tanılarıyla veya klinik olarak hemoptizi varlığında da tanı için kullanılmaktadır. Sağlıklı kişilerde BAL'da total hücre sayısı 13×10^6 , alveoler makrofaj %84, lenfosit %13, granülosit %3, nötrofil %0.5, eozinofil %0.5, mast hücresi %0.5, plazma hücresi %0.5 oranlarında bulunmaktadır. BAL bulgularının tanıda yol gösterici olduğu İAH'ları Şekil 2.6'da özetlendi (41). Biyopsi Akciğer biyopsisi hastalığın evresini ve etiyolojisini belirlemek için uygulanmaktadır. Sarkoidoz, lenfanjitis karsinomatoza, eozinofilik pnömoni, Goodpasture sendromu ve enfeksiyon şüphesinde ilk tercih bronkoskopik değlendirme ile transbronşiyal biyopsi olmalıdır. Toraskopik ya da torakotomik olarak cerrahi biyopsinin en uygun lokalizasyondan 3 cm'den büyük ve birden fazla lobdan alınması ile subplevral

alandan, sağda orta ve solda linguladan örnek almaktan kaçınılması önerilmektedir (42).

Akciğer Dansitesinde Artış		
Retiküler Opasiteler	Buzlu cam opasiteleri	Konsolidasyon
IPF NSIP Kollajen doku hastalıkları Asbestozis İlaç ile ilişkili İAH	NSIP Akut interstisyel pnömoni DİP RB-İAH LİP COP HSP İAH akut alevlenme	COP Polimiyozit/dermatomiyozit İAH akut alevlenme Akut interstisyel pnömoni HSP İlaçlar Sarkoidoz
Nodüler lezyonlar		
Sentrilobuler	Perilenfatik	Rastgele
HSP RB-İAH PLHH	Sarkoidoz Silikozis Kömür işçisi pnömokonyozu Berilyozis LİP	Silikozis Kömür işçisi pnömokonyozu Sarkoidoz Hematojen metastaz Miliyer tüberküloz/fungal enf.
Akciğer Dansitesinde Azalma		
Bal peteği	Kistik lezyonlar	
İPF Fibrotik NSIP İlaç ile ilişkili İAH Asbestozis Sarkoidoz (Evre 4) Kronik HSP Kollajen doku hastalıkları	PLHH Lenfanjiyoleomiyomatozis LİP DİP Birt-Hogg-Dubé Hafif zincir depo hastalıkları	

Şekil 2. 5. YÇBT’de Yaygın Görülen Anormal Parankim Bulguları İle İlişkili Hastalıklar

BAL Bulguları	Tanı
Eozinofil $\geq$ %25	Eozinofilik pnömoni
Lenfosit $\geq$ %25	Sarkoidozis, HSP, ilaç reaksiyonu, Kronik berilyum hastalığı, lenfoproliferatif hastalıklar, lenfositik interstisyel pnömoni, NSİP
Nötrofil $\geq$ %50	Akut interstisyel pnömoni, Diffüz alveoler hasar, İPF akut alevlenme, enfeksiyon
Kanlı sıvı	Pulmoner hemoraji, Diffüz alveoler hemoraji
Yüksek hemosiderin skoru	Diffüz alveoler hemoraji, diffüz alveoler hasar
CD1a+ hücreleri $>$ %4	Pulmoner langerhans hücreli histiyositozis (PLHH)
PAS pozitif, süt gibi BAL sıvısı	Pulmoner alveoler proteinozis
Monotipik lenfositoz	Pulmoner lenfomatöz malignite
Skuamöz epitel hücreleri $>$ %5	Üst hava yolu sekresyonlarıyla kontaminasyon
Bronşiyal epitel hücreleri $>$ %5	Uygunsuz BAL analizi
Malign hücreler	Pulmoner malignite

Şekil 2. 6. İAH Tanısında BAL Bulguları

2.2.İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

Giriş

İdiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP); etiyolojisi bilinmeyen, değişen derecelerde inflamasyon ve fibrozisin görüldüğü, akut/subakut ve kronik hastalıkların oluşturduğu, benzer radyolojik ve patolojik özelliklere sahip heterojen bir hastalık grubudur. İİP tanısı için interstisyel akciğer hastalıkları (İAH)'nin sekonder nedenleri özellikle de kollajen doku hastalığı (KDH) dışlanmalıdır.

Sınıflandırma

İdiyopatik interstisyel pnömonilerin sınıflandırması ile ilgili son rehber 2013 yılında yayınlanmıştır (43). Bu rehber göre İİP'ler majör, nadir ve sınıflandırılmayan İİP olarak 3 gruba ayrıldı(Şekil 2.7) (43).

Majör İİP'ler de kendi aralarında; kronik fibrozan İİP, sigara ilişkili İİP ve akut/ subakut İİP olarak gruplandırıldı (Şekil 2.8) (43).

Majör idiyopatik interstisyel pnömoniler
İdiyopatik pulmoner fibrozis
İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni
Respiratuvar bronşiyolit- interstisyel akciğer hastalığı
Deskuamatif interstisyel pnömoni
Kriptojenik organize pnömoni
Akut interstisyel pnömoni
Nadir idiyopatik interstisyel pnömoniler
İdiyopatik lenfoid interstisyel pnömoni
İdiyopatik plöroparankimal fibroelastozis
Sınıflandırılmayan idiyopatik interstisyel pnömoniler

Şekil 2. 7. Revize ATS/ERS İİP Sınıflandırılması

Klinik / Radyolojik / Patolojik tanı	
Kronik fibrozan İİP	İdiyopatik pulmoner fibrozis İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni
Sigara ilişkili İİP	Respiratuvar bronşiyolit- interstisyel akciğer hastalığı Deskuamatif interstisyel pnömoni
Akut/subakut İİP	Kriptojenik organize pnömoni Akut interstisyel pnömoni

Şekil 2. 8. Majör İİP'lerin Gruplandırılması

2.2.1. İdiyopatik Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni

Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) terimi ilk kez 1994 yılında, belirgin bir İİP alt tipine uymayan olguları tanımlamada kullanıldı(44). Tüm İİP hastalarının %14-36'sını NSİP oluşturmaktadır(45). Prevalansı 1-9/100000'dir (46,47). Katzenstein ve Fiorelli, NSİP'i üç alt tipe ayırdılar; selüler, fibrotik ve miks tip (44). Son iki grup, klinik sonuçların benzer olması nedeniyle birçok seride "fibrotik NSİP" olarak tanımlandı. Selüler NSİP olgularının tedavi yanıtı çok iyi olmasına rağmen sadece az sayıda NSİP hastasında bu patern saptanır.

ATS 2008 çalıştayında NSİP tanı kriterleri tekrar tanımlandı ve sonrasında NSİP, kronik fibrozan İİP'lerin spesifik bir alt tipi olarak kabul edildi. Ancak, nadiren de olsa akut/subakut klinikle seyreden ve histolojik olarak NSİP paternine sahip hastalar da mevcuttur (48,49). ATS raporuna göre NSİP; orta yaşlı, hiç sigara içmemiş kadınlarda, restriktif solunum fonksiyon bozukluğu, YÇBT'de alt loblarda bilateral simetrik retiküler opasitelerin eşlik ettiği volüm kaybı, histopatolojik olarak uniform olarak selüler/fibrotik interstisyel tutulum ile karakterizedir (47). Hastalar genellikle İPF hastalarına göre bir dekad daha gençtir. YÇBT'de en sık saptanan bulgu bilateral yamasal buzlu cam alanları olsa da, NSİP hastalarının ancak %22'sinde bu bulgu saptanmaktadır, %32 hastada olağan interstisyel pnömoni (UİP) paterni görülebilmektedir, geri kalan hastalarda da radyolojik bulgular non-diagnostiktir (50,51).

Hastaların solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern saptanır, DLCO değeri düşer. Son dönemlerde yapılan bir çalışmada, fibrotik değişiklikleri değerlendirmede nitrik oksit difüzyon kapasitesi ölçümünün DLCO ölçümünden daha duyarlı olduğu bildirildi (52).

NSİP paterni sadece idiyopatik olarak görülmez; KDH, hipersensitivite pnömonisi (HSP), IgG4-ilişkili hastalık, ilaç toksisiteleri ve bazı hastalarda ailesel pulmoner fibrozis ile ilişkili olabilir. Ayrıca diffüz alveoler hasar atağı geçirdikten sonra yaşayanlarda da histolojik olarak NSİP varlığı tespit edildi (44). İdiyopatik NSİP tanısı için multidisipliner konsey kararı çok önemlidir (47). İdiyopatik NSİP tanısı alan 35 hastanın 5.5 ± 5.0 yıl takip sonrasında %17.1'inde KDH geliştiği bildirildi(53).

En sık saptanan YÇBT bulgusu bilateral yerleşimli buzlu cam alanlarıdır. Olguların yaklaşık %75'inde düzensiz retiküler opasiteler, traksiyon bronşektazileri ve bronşiolektaziler saptanır (50). NSİP'te saptanan buzlu cam alanları bronşektaziler eşlik etse bile, bal peteği görünümüne ilerlemez. Subplevral alanda tutulum olmaması UİP'den ayırım yapmada önemlidir. Konsolidasyon varlığı organize pnömoni (OP)'yi düşündürür ve KDH varlığını akla getirmelidir. Başvuru sırasında bal peteği seyrekir veya yoktur ancak takip sırasında ortaya çıkabilir (54). NSİP'te saptanan bal peteği görünümü mikrokistlerden oluşur (İPF'de makrokistlerden oluşur) ve parankimin <%5'ini etkiler. Bulgular genellikle simetrik dağılım göstermekle birlikte fibrotik NSİP'te alt lob tutulumu baskındır (55). NSİP'te sıklıkla akciğer bazallerinde lokalize fibrozis saptanır ve kraniokaudal düzlemde akciğer latereline uzanmayan keskin sınır gösterir, bu bulgu “keskin kenar” bulgusu olarak adlandırılır. “Keskin kenar” bulgusu, NSİP'i UİP'den ayırt etmede faydalı olabilir (56).

Tedavide kortikosteroid ve immünsüpresifler (azatiyopürin, siklofosamid, siklosporin, mikofelonat mofetil) kullanılmaktadır ve hastaların bu tedavilerden fayda gördüğü bildirilmektedir (57). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, 261 idiyopatik NSİP hastası iki gruba ayrılıp, 86 hastaya kortikosteroid tedavisi uygulandı. Bir yıldan uzun süreli takip sonrasında, tedavi alan grupta akciğer fonksiyonlarında belirgin iyileşme olduğu bildirildi. Aynı çalışmada, antinükleer antikor negatif olanlarda ve tanı anında semptom süresi kısa olanlarda tedavi yanıtının daha iyi olduğu belirtildi (58). NSİP akut ataklarında ise tedaviye rekombinan insan soluble trombomodulin (rhTM)'i eklenebilir. Yirmi iki hastanın (16 İPF akut atak, 6 NSİP akut atak) dahil edildiği çalışmada, 11 hastaya rhTM verildi. Doksanıncı günde mortalite rhTM verilen grupta anlamlı derecede düşük (%36'ya karşı %90) bulundu ve önemli bir yan etki saptanmadı (59).

Genel olarak prognozu İPF'den daha iyidir. Beş yıllık mortalite oranı %17.7'dir (47). Klinik seyri değişkendir; bazıları tedavi ile iyileşir, bazıları stabil kalır, bazıları ise son dönem fibrozise ilerleyip ölebilirler (60).

2.2.2. Respiratuvar Bronşiyolit- İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Sigara içenlerde histolojik olarak her zaman respiratuvar bronşit (RB) mevcuttur ancak az sayıda bireyde İAH geliştirecek kadar yaygın hale gelir (61). Sigara içimi, inhale edilen partikülleri uzaklaştırma görevi olan alveoler makrofajların sayısında artışa ve inflamasyonun azaltılması için makrofajların fenotipinin değişmesine neden olur (62). Respiratuvar-bronşiyolit-interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH) Myers ve ark. (63) 1987 yılında tanımlandı. Bu araştırmacılar, klinik ve radyolojik özellikleri kronik İAH düşündüren, açık akciğer biyopsisinde RB ve peribronşioler alandan başlayıp komşu alveoler septalara uzanan fibrozisin görüldüğü altı hasta tanımladılar. RB-İAH, tanı anında 30 paket/yıl sigara öyküsü olan 3-6. dekattaki ağır sigara içicilerinde tespit edilir (64). Ancak literatürde aktif sigara içme öyküsü olmayan on bir yaşında RB-İAH tanısı alan olguya da rastlanmaktadır (65). Her iki cinsi eşit etkileyen bu hastalıkta sık semptomlar öksürük ve dispnedir. Solunum fonksiyon testlerinde (SFT) miksostrüktif-restriktif defekt, DLCO değerinde azalma saptanır. SFT parametrelerindeki bozulmanın şiddeti RB-İAH'yi RB'den ayırt ettiren özelliktir (66). RB-İAH'de akciğer grafisi hastaların %20-30'unda normaldir. En sık saptanan patolojik bulgular; bronş duvar kalınlaşması ve buzlu cam dansitelerdir (67). Karakteristik YÇBT bulguları, üst loblarda sınırları net izlenmeyen sentrilobüler nodüller, yamasal buzlu cam alanlarıdır (68). Sigara içimine bağlı olarak amfizem ve bronş duvar kalınlaşması da saptanabilir. Bal peteği ve traksiyon bronşektazileri olmaksızın retiküler patern görülebilir. Paraseptal amfizemin görüldüğü olgular da mevcuttur (69). Buzlu cam dansitelerinin yoğunluğu deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP) ile karşılaştırıldığında daha azdır. Ayırıcı tanıda subakut HSP de düşünülmelidir; sigara öyküsü ve BT'de amfizem varlığı RB-İAH'yi destekleyen bulgulardır. Klinik pratikte, sigara içen bireylerde yukarıda bahsedilen YÇBT bulguları varsa ve BAL'da sigara içenlerin makrofajları tespit edilirken lenfosit yoksa cerrahi biyopsi yapmaksızın RB-İAH tanısı konabilir (70). Cerrahi biyopsi yapıldığında; histopatolojik olarak 2 temel özellik saptanır, respiratuvar bronşiol lümeninde (distal alveol kanallarında hatta alveollerde) sigara içenlerin makrofajlarının (ince, granüler, sarı-kahverengi

sitoplazmik pigment içeren makrofajlar) birikimi ve respiratuvar bronşiol duvarında fibrozis. Terminal hava yolları çevresinde inflamasyon minimaldir. Çok nadiren fibroblastik odaklar görülebilir (71). Lezyonlar NSİP veya DİP'ten farklı olarak tek veya birkaç akciğer alanına sınırlıdır (72). Akciğer fonksiyonları bozulan hastalarda kortikosteroid ve immünsüpresif tedavi endikedir, ancak etkinlikleri net gösterilemedi. Hastalığın seyri heterojendir, az sayıda hastada sigara bırakılmasına rağmen progresyon görülebilir (73).

2.2.3. Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni

Deskuamatif interstisyel pnömoni, erişkinlerde ilk olarak 1965 yılında Liebow ve ark. tarafından tanımlanan nadir görülen bir İAH'dır (74). DİP tipik olarak aktif sigara içenlerde görülür, hastaların %40-90'ında sigara öyküsü vardır ancak pasif içicilerde, iş ortamında toza maruz kalanlarda, ilaç reaksiyonlarında, KDH, lösemi ve enfeksiyon varlığında da saptanabilir (75). Sigara içmeyenlerde saptanan DİP'in, çocukluk çağında sürfaktan protein gen mutasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir (76). Ancak literatürde, 30 aylık bir kız çocuğunda saptanan idiyopatik DİP olgusu da mevcuttur (77).

Deskuamatif interstisyel pnömoni görülme yaşı 4-6. dekadlardır. Erkeklerde daha çok görülür. Klasik semptomlar, egzersiz sırasında gelişen progresif dispne ve kuru öksürüktür. DİP'li hastaların %50'sinde çomak parmak tespit edilir. Fizik muayenede İnspiratuvar raller duyulur. SFT'de restriktif patern, akciğer volümlerinde ve DLCO'da azalma saptanır.

Akciğer grafilerinin DİP tanısında duyarlılığı düşüktür ve olguların %3-22'sinde normal olarak raporlanmaktadır. YÇBT bulguları; alt loblarda subplevral yerleşimli, bilateral ve simetrik yaygın, yamasal buzlu cam alanları, küçük lüensilerin eşlik ettiği retikülasyonlardır. Buzlu cam alanları içindeki küçük kistler veya lüensiler, dilate alveol keselerini, bronşioilleri veya sentrilobüler amfizem varlığını düşündürür. Traksiyon bronşektazileri, retikülasyon ve yapısal distorsiyona daha az rastlanır. Bal peteği nadirdir, akciğerlerin < %10'unu kapsar ve sadece periferik alt zonlarda tespit edilir (78). Bazen bronşiyolit ve küçük hava yolu obstrüksiyonunu yansıtan mozaik perfüzyon saptanabilir.

On yıllık survey yaklaşık %70'dir. Spontan iyileşme nadirdir. Tedavinin temeli sigaranın bırakılmasıdır. Birçok hastada steroid ve immünsüpresif tedaviye iyi yanıt alınır. Hastaların %25'i tedaviye rağmen progresyon gösterir (79). Bazı hastalarda akciğer transplantasyonu gerekebilir. Steroide dirençli olgularda makrolid tedavisinin etkili olabileceği bildirildi (80).

2.2.4. Kriptojenik Organize Pnömoni

Kriptojenik organize pnömoni (KOP) subakut başlangıçlı (semptom başlangıcı <3 ay) bir İİP tipidir. Hastalık her iki cinsiyeti eşit etkiler, başlangıç yaşı genellikle 50-60'lı yaşlardır. Ancak çocuklarda da nadiren bildirildi (81). Klinik bulguları; öksürük, ateş, progresif egzersiz dispnesi, terleme, kilo kaybıdır. Akciğer grafisinde sıklıkla bilateral gezici opasitelere rastlanır. YÇBT'de tipik olarak özellikle alt loblarda subplevral, peribronşiyal yerleşimli, yamasal ve sıklıkla gezici konsolidasyon ve buzlu cam alanları saptanır (82). Hastaların çoğunda akciğer volümleri korunmuştur. Bazı olgularda subplevral alan korunmuştur. Perilobüler opasiteler ve ters halo bulgusu tanıyı koymada yardımcı olabilir (83,84). Saptanabilecek diğer bulgular; küçük, sınırları net izlenemeyen, peribronşiyol dağılım gösteren nodüller, büyük soliter veya multipl nodüller, kitleler, bronşiyal duvar kalınlaşması veya dilatasyonudur. Saptanması beklenmeyen bulgular ise; düzensiz lineer dansiteler, hava bronkogramlarının eşlik ettiği bandlar ve kaviter nodüllerdir (85). Hastaların %10-30'unda tek veya iki taraflı plevral effüzyon saptanabilir (82). Mikronodüler patern, hastaların %9.5- 24'ünde saptanır (82,86). Mikronodüler patern saptanan hastaların klasik KOP bulguları olan hastalara göre daha genç oldukları, erkeklerin daha fazla etkilendiği, klinik seyrin hızla progresyon gösterdiği bildirildi (87,88).

Tanı için cerrahi akciğer biyopsisi önerilse de, mortalite ve morbidite oranlarının artması, genel anestezi riski nedeniyle çok az hastada invaziv yöntem tercih edilmektedir. Alternatif olarak BT eşliğinde transtorasik akciğer biyopsisi yapılabilir, bu tetkikin KOP hastalarında tanısallığı %87.96'dır (89).

Hastalığın standart tedavisi kortikosteroidlerdir. Başlangıç dozu genellikle 0.75- 1.5 mg/kg/gündür, haftalar içerisinde doz azaltılır. Tedavi süresi ile ilgili

kesin bir veri olmasa da genellikle 1 yıllık tedavi süresi tercih edilmektedir (90). Hastaların çoğu oral kortikosteroid kullanımı ile tamamen iyileşir, ancak relapslar siktir (91).

Standart tedavisi kortikosteroidler olsa da diğer immünsüpresif tedavilerin (siklofosfamid, siklosporin) ve makrolidlerin de etkili olduğu bildirildi (90). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, KOP hastalarında makrolid tedavisinin etkinliği araştırıldı. Klaritromisin ile tedavi edilen grupta tam yanıt oranı %88, steroid grubunda %100 saptandı. Ancak relaps oranı steroid grubunda daha fazla bulundu (%54.5'e karşı %10).

2.2.5. Akut İnterstisyel Pnömoni

Akut interstisyel pnömoni (AİP) (Hamman-Rich sendromu olarak da bilinir), semptom başlangıcı hızlı, nedeni bilinmeyen, akciğerlerin histopatolojik incelemesinde diffüz alveoler hasar (DAD) ile karakterize, nadir görülen ağır bir hastalıktır. Histolojik ve klinik olarak farklı bulguların gözlemlendiği 3 fazdan oluşur; 1) Akut/eksudatif faz: Hasar sonrası ilk 1-6 günü kapsar, 2) Organizasyon/proliferatif faz: Hasar sonrası 2-3.günde başlayıp birkaç haftaya uzar, 3) Fibrotik faz: Hasardan haftalar sonra ortaya çıkar (92,93).

AİP ile ilgili en eski veri Hamman ve Rich tarafından 1935 yılında hastalığın fulminan diffüz interstisyel fibrozis olarak tanımlandığı rapordur (94). Bu rapordan sonra hastalık Hamman-Rich sendromu olarak adlandırıldı. Katzenstein ve Myers 1986'da akut solunum yetmezliği ve organize DAD bulguları ile başvuran sekiz hasta bildirdiler ve bu durumu AİP olarak tanımladılar (93). Olson ve Colby 1990 yılında Hamman-Rich sendromunu tekrar değerlendirdiler ve AİP ile aynı patoloji olduğunu bildirdiler (95). İki bin yılında ATS, AİP'i idiyopatik pulmoner fibrozisten farklı bir patoloji olarak tanımladılar (96). Eğer mevcut fibrozis olağan interstisyel pnömoni (UIP) özelliklerine sahipse AİP tanısı dışlanmalı ve mevcut durum İPF akut atağı olarak yorumlanmalıdır. AİP, altta yatan bir kollajenoz varlığında da ortaya çıkabilir, literatürde Sjögren sendromu varlığında gelişen AİP olgusu mevcuttur (97).

AİP görülme yaşı ortalama 50'dir, kadın erkek oranı eşit kabul edilebilir. Hastalık genellikle daha önce tamamen sağlıklı olan bireylerde viral üst solunum enfeksiyonuna benzer şekilde başlar, hipoksemi gelişir ve hızla solunum yetmezliğine ilerler. Sigara içimi hastalığın gelişme riskini artırmaz. SFT'de restriktif patern ve DLCO değerinde azalma tespit edilir. AİP, mortalitesi >%50 olan bir hastalıktır ancak yaşayanlar tamamen iyileşebilir ve uzun dönem prognozları iyidir. Bazı hastalarda rekürrens olabilir veya kronik progresif interstisyel pnömoni gelişebilir (98). Biyopsi yapıldığında, ARDS'den ayırımı yapılamayan akut ve/veya organize DAD saptanır. Organizasyon döneminde, hyalen membranlar yoktur veya tespit edilemeyecek kadar azdır, temel bulgu alveoler duvar kalınlaşmasına neden olan gevşek organize konnektif doku varlığı ve belirgin pnömosit hiperplazisidir. AİP, fibrotik NSİP'e benzer bir paterne veya bal peteğine benzer ağır fibrozise ilerleyebilir (44,99). AİP önceleri idiyopatik ARDS olarak kabul edildi. ARDS tanısı için başlangıç döneminin <1 hafta olması gerekirken, AİP birkaç hafta içinde gelişebilir.

Akciğer grafisinde, genellikle kostofrenik açıların korunduğu, hava bronkogramlarının eşlik ettiği konsolidasyon alanları saptanır. Akciğer volümleri azalmış olabilir. Organizasyon döneminde irregüler lineer dansiteler ile birlikte buzlu cam alanları görülür. AİP'in erken, eksüdatif döneminde YÇBT'de bilateral yamalı buzlu cam alanları ve dependant akciğerde konsolidasyon görülür (100). Yamalı konsolidasyon alanları periferik yerleşimlidir ve zaman içinde birbiri ile birleşme eğilimi gösterir. Plevral effüzyon sık rastlanan bir bulgu değildir. Daha sonraki evrede, organizasyon döneminde bronkovasküler yapılarda distorsiyon ve traksiyon bronşektazileri saptanır. Yaşayanlarda buzlu cam alanları ve konsolidasyon tamamen kaybolabilir ancak takiplerde hipoattenuasyon, mozaik atenüasyon, retiküler patern, bronkovasküler distorsiyon, lineer dansiteler ve kistler görülebilir. Fibrotik değişiklikler anterior üst lobda tanımlandı (101). Fibrozis ilerleyince bal peteği görünümü baskın hale gelir. Radyolojik olarak ARDS'den ayırımı çok güçtür, ancak simetrik alt lob tutulumu ve bal peteğini taklit eden kistlerin yoğunluğu AİP'de daha fazladır (102). YÇBT'deki bulguların yaygınlığı mortalite ile bağımsız ilişkilidir (103).

Ayırıcı tanıda; Pneumocystis carinii pnömonisi, DİP, hidrostatik ödem, hemoraji, alveoler proteinozis, bronkoalveolar hücreli karsinoma düşünülmelidir (104). AİP tedavisi genellikle destek tedavi şeklindedir. Bir çalışmada, erken dönemde steroid tedavisine başlanırsa prognoz daha iyi olacağı bildirildi (105). Prognozu kötüdür, hastalık başlangıcından 1-2 ay sonra hastaların %50'si kaybedilir. Akut fazı atlatabilen hastalarda da fibrozis gelişir (106).

Akut/subakut İİP olgularının tedavisinde invaziv mekanik ventilatör yerine noninvaziv mekanik ventilatör (NIV) kullanımı daha uygun bir seçenek olabilir, çünkü entübe edilen bu olgularda ventilatör ilişkili pnömoni insidansı yüksektir (107). NIV'in etkili olduğuna dair randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen, bazı çalışmalarda etkinliği gösterildi (108,109). Ayrıca NIV'e erken başlanması surveyi iyileştirdi (108).

2.2.6. Sınıflandırılmayan İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

Multidisipliner konsey sonrası dahi kesin tanı konulamayan hastalar “sınıflandırılmayan İİP” başlığı altında toplanmaktadır. Bu grupta ya klinik, radyolojik, patolojik verilerin yetersiz olduğu hastalar veya klinik, radyolojik, patolojik veriler arasında belirgin uyumsuzluk olan hastalar yer almaktadır.

Ryerson ve ark. 1370 İAH hastasını dahil ettikleri çalışmalarında, sınıflandırılmayan İAH insidansını %10 olarak bildirdiler(110). Bu tanının en sık nedeni, cerrahi biyopsi riskinin yüksek olması veya hastanın istememesi nedeni ile histopatolojik değerlendirme yapılamamasıdır. Yakın dönemde yapılan ve 86 İİP hastasının dahil edildiği bir çalışmada, sınıflandırılmayan İİP oranı %38.4 olarak belirtildi (111).

Sınıflandırılmayan İİP'lerde akut atakların sık görülebileceği, bu nedenle hastaların solunum fonksiyon testlerini de içerecek şekilde 3-6 aylık intervaller ile takip edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (111).

Mortalite oranı İİP'den düşük, NSİP'ten yüksektir. Tanı anında ileri yaş, düşük DLCO değeri, YÇBT'de yaygın fibrozis varlığı mortalitenin bağımsız belirteçleridir (112). Bu hastaların sıklıkla KDH veya ilaç ilişkili olduğu düşünülmektedir. Eğer İAH alt tipi net belirlenemiyorsa, tedavi en olası tanıya göre yapılmalıdır.

2.2.7. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

Giriş

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF); etiyolojisi bilinmeyen, sıklıkla yaşlı erişkinde ortaya çıkan, histopatolojik veya radyolojik olarak olağan interstisyel pnömoni (UIP) paterni ile karakterize, kronik progresif fibrotik bir akciğer hastalığıdır (113). İdiyopatik interstisyel pnömoniler içinde en sık görüleni ve en ağır seyreden tipidir. Diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) İPF'in de içinde bulunduğu geniş bir hastalık grubudur.

Epidemiyoloji

İPF idiyopatik interstisyel pnömoniler içinde en sık görülen formudur (115). Türkiye'de DPAH derlendiği bir çalışmada İPF oranı %19.9 olarak bulundu (116). Literatürde bu oran %17-37 arasındadır (117). Türkiye'de yapılan çalışmada yaş ortalaması 65'tir ve İPF 50 yaş üzerinde erkeklerde en sık saptanan interstisyel akciğer hastalığıdır (116). İPF prognozu kötü bir hastalıktır, ortalama yaşam süresi 2-5 yıldır (113).

Risk Faktörleri ve Patogenez

İdiyopatik pulmoner fibrozis her ne kadar etiyolojisi bilinmeyen bir hastalık olarak tanımlansa da gelişiminde bazı risk faktörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu risk faktörleri; yaş, sigara içilmesi, erkek cinsiyet, genetik faktörler, çevresel ve mesleksi faktörler, kronik mikroaspirasyon, viral ve bakteriyel enfeksiyonlardır.

Sigaranın 20 p/yıl'dan fazla içilmesi İPF (hem sporodik hem de ailesel) için en güçlü çevresel risk faktörüdür (113,119). Hastaların %60-75'de sigara öyküsü mevcuttur (120). Türkiye'de UIP kayıt çalışmasında ise bu oran %79.8 olarak saptandı (121). Bleomisin uygulanarak yapılan deneysel fibrozis çalışmalarında da sigaranın miyofibroblast sayısında ve fibrotik lezyon boyutlarında artışa sebep olduğu gösterildi (122).

Bazı mesleksi ve çevresel olarak maruz kalınan organik tozlar, metal ve mineral tozları, talaş, asbest İPF patogenezine katkıda bulunmaktadır (123-124).

Son yıllarda yapılan bir derlemede; alüminyum, arsenik, kadmiyum, bakır, molibden, tungsten ve kobalt, uranyum ve vanadyum gibi mesleki ve çevresel olarak çok sayıda metale maruziyetin pulmoner fibrozis ile ilişki gösterdiği görüldü (125). Fibrotik akciğer hastalığının altında yatan nedenlerin doğru tanımlanması hastalık yönetimi ve prognoz için oldukça önemlidir (123).

Viral enfeksiyonlardan özellikle Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, Kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virüs ve human herpes virüs 7'nin; İPF patogenezinde ve akut atak gelişiminde rolü oynadığı düşünüldü (126,127). Son yıllarda yapılan bir çalışmada akciğer mikrobiyomunun bozulması ile İPF progresyonu arasında ilişki saptandı (128). Yine başka bir çalışmada akciğer mikrobiyomunun hastalık ilerlemesi ile korele olduğu ve bu konuda biyobelirteç olabileceği ileri sürüldü (129).

Gastroözefageal reflüye (GÖR) bağlı mikroaspirasyonlar İPF için bir risk faktörüdür. İPF'li hastalarda yapılan bir çalışmada (128) asit reflü %87 olarak saptandı (bunların sadece %47'de GÖR semptomları mevcut). Son yıllarda yapılan metaanalizde (129) ve derlemede (130) İPF ile GÖR arasındaki ilişki gösterildi.

İPF heterojen bir hastalıktır. Genetik ve moleküler alt tiplerinin tanımlanması; patogenezi, prognoz, tedavi ve sağkalım için temel ipuçları sağlayacaktır (131).

Genetik olarak yatkın bireyde endojen veya eksojen ajanların neden olduğu tekrarlayan mikro yaralanmalar; alveol ve bazal membranda hasara yol açar. Zarar gören bazal membrana tutunamayan tip 1 alveoler pnömositler hiperplastik ve hipertrofik epitelyal hücre yanıtını oluşturur. Proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımı ile başta fibroblastlar olmak üzere bölgeye göç eden hücreler aktive olur. TGF β , PDGF (platelet derived growth factor), FGF (fibroblast growth factor) ve VEGF (vasculer endothelial growth factor) gibi profibrinojenik moleküller salınır. Sonuçta fibroblastlar artar, miyofibroblastlara dönüşerek kollajen sentezler. Ekstraselüler matrix proteinleri artmıştır, yapım ve yıkım arasında dengesizlik vardır. Yeni sentezlenen kollajen ve mezankimal hücreler bir araya gelerek fibroblastik odakları oluşturur. Anormal kollajen birikimi gaz değişim ünitesi ve kapiller yüzey bozularak bal peteği akciğer gelişir

(119,127,131,132,133,134). Yaşlanma ile genomik instabilite, telomer koruyucu fonksiyonların kaybı, epigenetik değişiklikler, proteostaz kaybı, mitokondriyal disfonksiyon kaybı, hücresel yaşlanma, kök hücre tükenmesi ve değişen hücre içi iletişim sonucu pulmoner fibrozis indüklenir (119).

Klinik Bulgular

İPF kronik progresif bir hastalık olup semptomlar zaman içerisinde gelişir. En sık efor dispnesi ve kuru öksürük görülür. Yaklaşık 6 aydan daha fazla süredir nefes darlığı mevcuttur. Hastalık progresyonunu ve mortaliteye işaret eden önemli bir semptomdur. 50 yaş üzerinde dispne ile gelen hastada ayırıcı tanıda İPF mutlaka düşünülmelidir. Orta yaş ve genç hastalarda sarkoidoz, lenfanjiyomyomatozis (LAM), pulmoner langerhans hücreli histiyositoz (PLHH) gibi interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) daha yaygındır. Öksürük inatçıdır ve oldukça rahatsız eder. Kilo kaybı, ateş, artralji, miyalji, yorgunluk gibi sistemik semptomlar yaygın değildir, varlığında alternatif tanılar düşünülmelidir (135).

Hastanın sigara öyküsü, hobileri, çevresel ve mesleksi maruziyetleri, ilaç kullanımı ayrıntılı sorgulanmalıdır. Sigara öyküsü İPF, RB-İAH, DİP ve PLHH'de ön planda iken hipersensitivite pnömonisinde (HSP) nadirdir. Organik tozlar özellikle kuş ve küf maruziyeti HSP açısından önemli ipucudur. Özellikle bağ doku hastalıkları yönünden sistemik inceleme yapılmalıdır. Eklem tutulumu, deri tutulumu, reynaud fenomeni varlığı önemli bulgu olabilir (135,136,137).

Fizik muayenede; bibaziller İnspiratuvar ince raller (velcro raller), çomak parmak (clubbing), siyanoz, pulmoner hipertansiyon (PHT) ve alternatif tanıyı düşündüren bulgular dikkatlice değerlendirilmelidir. İnce raller hastalık ilerledikçe akciğerlerin üst alanlarında da duyulabilir. Çomak parmak hastaların %50'de mevcuttur (135,137).

Fonksiyonel Değerlendirme

Erken dönemde solunum fonksiyon testleri (SFT) normal iken hastalık ilerledikçe restriktif bozukluk ortaya çıkar. Total akciğer kapasitesinde, fonksiyonel rezidüel kapasitede ve rezidüel volümde azalma saptanır. Bunun sonucunda kompliyansı bozulur. Zorlu vital kapasitede (FVC) azalma ve birlikte zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniyede (FEV1)'de azalma ile FEV1/FVC oranı

(Tiffenau oranı) sabit kalır. Eşlik eden hava yolu hastalığı varsa hem restriktif hem de obstrüktif patern görülebilir. Gaz değişim bozukluğunun göstergesi olan difüzyon kapasitesi (DLCO) azalmıştır ve en erken bozulan parametredir. DLCO/VA (her 1 litre akciğer volümüne düşen difüzyon kapasitesi) oranı sabit iken DLCO'nun azalması obstrüktif hastalıklardan ayıran önemli bir bulgudur. Arter kan gazı hastalığın başlangıcında genellikle normal olabilir veya hafif hipoksemi ve respiratuvar alkaloz görülebilir. Hastalarda solunum iş yükünün artmasına bağlı takipne ve hiperventilasyon olabilir. Hipokseminin nedeni ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğudur (135). Kardiyopulmoner egzersiz testinde; alveole-arteryel oksijen gradyenti ($P(A-a)O_2$) artar, arteryel oksijen basıncı ve saturasyon düşer. Oksijen tüketiminde (Vo_2) azalma, ölü boşlukta (VD/T_t) artma, solunum frekansı ve dakika ventilasyonunda artma izlenir. Altı dakika yürüme testi (6DYT) noninvaziv kolay uygulanabilir, güvenilir bir testtir ve fonksiyonel egzersiz kapasitesini gösterir. 6DYT sırasında ölçülen değişkenler, örneğin yürünen mesafe ve desatürasyon, İPF'li hastalarda güçlü mortalite belirleyicileridir (138,139).

Radyolojik Değerlendirme

Konvansiyonel akciğer grafisinde en sık bilateral alt loblarda asimetrik retiküler ve lineer dansiteler izlenir. %10 hastada akciğer grafisi normal olabilir. İlerlemiş hastalıkta tutulum yaygınlaşır ve kötü prognoz göstergesi olarak bal peteği görünümü izlenebilir. Bu bulgular İPF için tanı koydurucu değildir (135).

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YÇBT) bulguları İPF tanısının temelini oluşturur. Tanı için diğer olağan interstisyel pnömoni yapan nedenlerin dışlanması gerekir. İPF'de olağan interstisyel pnömoni (UIP) paterni görülür.

YÇBT'de UIP özellikleri; periferik subplevral bibasiller retiküler opasiteler, bal peteği, traksiyon bronşektazileri ve interseptal kalınlaşmalardır. Kraniokaudal yerleşim gösterir. Bal peteği 3-10 mm çapında (nadiren daha büyük) kalın duvarlı subplevral kistik lezyonlardır, sıklıkla retiküler patern ve traksiyon bronşektazilerine eşlik eder. Kistler birbiri üzerine yaslanarak çok tabakalı yerleşim gösterir, bu özellik amfizem büllelerinden ayırımını sağlar. Buzlu

cam opasiteleri yaygın değildir ve ince retiküler patern ile superimpozedir. Yaygın buzlu cam dansitesi İPF için tipik olmayıp akut atak durumunda izlenebilir (113,135,140,141).

İnvaziv Tanı Yöntemleri

İnterstisyel akciğer hastalıkları tanısında kullanılan invaziv tanı yöntemleri; bronkoalveoler lavaj, transbronşiyal biyopsi, transbronşiyal kriyobiyopsi, transtorasik biyopsi, endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA), VATS ve cerrahi biyopsidir. Bronkoalveoler lavajın (BAL) İPF’de tanısai değeri yoktur. Nötrofil ve eozinofil artışı izlenebilir (akut ataklarda ve eozinofil genellikle %10 altında). Ancak ayırıcı tanıda BAL bulguları yol gösterici olabilir.

İPF’de transbronşiyal biyopsinin tanı değeri; alınan örneğinin küçük boyutta olması ve ezilme artefaktlarının yüksek olması nedeni ile düşüktür. Sarkoidoz, HSP, eozinofilik pnömoni, PLHH, KOP, lenfanjit karsinoması, diffüz alveoler hasarı, amiloidoz, pulmoner alveoler proteinozis (PAP), alveolar mikrolitiazis ve kronik berilyum hastalığında tanısai olabilir (142).

Transbronşiyal kriyobiyopsi İPF tanısında umut verici görünmektedir. Standart prosedür ve yaklaşım olmaması, literatürdeki heterojen komplikasyon oranına rağmen deneyimli merkezlerde yapıldığında güvenli bir yöntemdir ve tanı için yeterli doku örneği sağlamaktadır. Kanama, pnömotoraks ve solunum yetmezliği komplikasyon olarak gelişebilir. Gelecekte yapılacak cerrahi akciğer biyopsisi ve transbronşiyal kriyobiyopsinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalar sonucunda transbronşiyal kriyobiyopsinin standartizasyon ve güvenlik profili netleşecektir (143,144,145,146).

Günümüzde İPF tanısında biyopsiye gerek duyuluyorsa altın standart yöntem açık akciğer biyopsisidir. En az 2 veya 3 farklı lobdan multipl biyopsi alınmalıdır. Hastanede yatış süresi ve komplikasyon oranının daha az olması nedeni ile VATS açık akciğer biyopsisine alternatif bir yöntemdir (140).

Tanı

İPF 2018 Rehberine Göre Tanı Algoritması

Yeni Saptanan İAH, Klinik Olarak İPF Şüphesi İçin Öneriler (140)

- Detaylı hikâye alınması ile potansiyel İAH yapan nedenlerin dışlanması; ilaç kullanımı, çevresel maruziyet (ev, iş, diğer ziyaret ettiği alanlar)
- Serolojik testler ile bağ doku hastalıkları dışlanması; CRP, sedimentasyon, ANA, RF, miyozit paneli, anti-CCP (diğer testlerin semptom ve bulgulara göre yapılması)
- YÇBT paterni olası UIP, belirsiz UIP ve alternatif tanı ile uyumlu ise BAL ile hücre analizi yapılması
- YÇBT paterni UIP ile uyumlu ise BAL yapılmaması
- YÇBT paterni olası UIP, belirsiz UIP ve alternatif tanı ile uyumlu ise cerrahi akciğer biyopsisi yapılması
- YÇBT paterni UIP ile uyumlu ise cerrahi akciğer biyopsisi yapılmaması
- YÇBT paterni olası UIP, belirsiz UIP ve alternatif tanı ile uyumlu ise transbronşiyal biyopsi için lehinde veya aleyhinde öneri yok
- YÇBT paterni UIP ile uyumlu ise transbronşiyal biyopsi yapılmaması
- YÇBT paterni olası UIP, belirsiz UIP ve alternatif tanı ile uyumlu ise transbronşiyal kriyobiyopsi ilgili öneri yok (randomize kontrollü çalışma yapılması sonucunda)
- YÇBT paterni UIP ile uyumlu ise transbronşiyal kriyobiyopsi yapılmaması
- Yeni saptanan İAH, klinik olarak İPF şüphesi varsa multidisipliner değerlendirme yapılması
- İPF'yi diğer İAH'dan ayırmak amacıyla serum MMP-7, SPD, CCL-18 veya KL6'yı ölçülmemesi

Tedavi

İPF kronik progresif fibrotik bir hastalıktır. Tarihsel seyrinde inflamatuvar ve otoimmün bir hastalık olduğu düşünüldüğünden kortikosteroidler, immünsuprese ve sitotoksik ilaçlar tedavide kullanılmıştır. Ancak immünsuprese ilaçlar (prednizon, azatiyopürin, siklofosfamid), antioksidanlar (glutasyon, N-asetilsistein (NAC)), interferon gama, etanersept, imanitinib, varfarin tedavilerinin ve kortikosteroid- N-asetilsistein- azatiyopürin kombinasyonun tedavide etkisiz hatta zarar verici olduğu bulundu. Son yıllarda antifibrotik tedavinin kullanıma girmesi ile hastalığın progresyona kadar geçen sürede ve sağkalım süresinde iyileşme gözlemlendi(147).

Antifibrotik Tedavi

Pirfenidon

Antienflamatuvar, antifibrotik antioksidan özelliğindedir (sitokinler ve TGF üzerinde etki göstererek fibroblast proliferasyonu ve kollajen üretimini azaltır) (148).

Nintedanib

Fibrojenetik büyüme faktörlerinin gelişimine aracılık eden çoklu tirozin kinazlar için bir reseptör blokeridir, fibroblast proliferasyonunu ve ekstrasellüler matriks yapımını önler.

Nonfarmakolojik Tedaviler

- Oksijen
- Mekanik Ventilasyon
- Pulmoner Rehabilitasyon
- Transplantasyon

Komorbiditeler

İPF hastalarında komorbiditelerin varlığı sağkalımı ve yaşam kalitesini düşürebilir ayrıca progresyona neden olabilir. Bazı komorbiditeler (akciğer kanseri, amfizem) ortak bir risk faktörü İPF’de sık görülür veya İPF’in kendisinin bir sonucu olabilir (PHT). Komorbiditelerin erken teşhisi ve tedavisinin, İPF kendisinin tedavisi kadar önemli olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (105). Bunlar

pulmoner hipertansiyon, akciğer kanseri, amfizem, venöz tromboemboli, GÖR, uyku ile ilişkili hastalıklar, kardiyak problemler, diyabetes mellitus, depresyon ve anksiyetedir.

2.3. Eozinofilik Pnömoniler

2.3.1. Giriş

Eozinofilik pnömoniler, akciğer dokusunda veya bronkoalveoler lavaj sıvısında eozinofillerde artış ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Eozinofilik pnömonilerin çoğu periferik kan eozinofili ile ilişkilidir. Eozinofilik akciğer hastalığının etiyojisi çok çeşitlidir ve paraziter enfeksiyonları, ilaçları veya diğer toksinleri, otoimmün ve inflamatuvar hastalıkları ve maligniteleri içerir. Kanıtlanan bir nedeni veya predispozisyonu saptanamayan eozinofilik pnömoniler idiyopatik olarak sınıflandırılır. Tanının bazen zor olduğu bir hastalık grubudur. Genellikle ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile birlikte seyahat ve ilaç öyküsü, laboratuvar ve radyografik değerlendirme ve bazı durumlarda bronkoskopik ve histolojik değerlendirme yapılmalıdır. Akut eozinofilik pnömoni gibi bazı hastalıklarda erken ve kesin tanı zorunludur. Çünkü gecikmiş tanı ve tedavi ölümcül akciğer hastalığına yol açabilir. Kortikosteroidler, pek çok eozinofilik pnömoninin, özellikle de akut ve kronik eozinofilik pnömonilerin tedavisinin temelini oluşturur. Kortikosteroid tedavisine yanıt genellikle çok iyidir (150).

Periferik kanda 500/mm³ eozinofil bulunması eozinofili olarak tanımlanır. Eozinofil hücresinin 500-1500/mm³ olması hafif, 1500-5000/mm³ olması orta, 5000'nin üzerinde ağır eozinofili olarak tanımlanır. Alveoler eozinofili ise bronkoalveoler lavajda (BAL) hücre sayımında en az %25 eozinofilin bulunması ve %40'ın üzerinde olmasıyla tanımlanır (151).

2.3.2. Löfller Sendromu (Basit Pulmoner Eozinofili)

İdiyopatik eozinofilik pnömoniler üçe ayrılır: Löfller sendromu (basit pulmoner eozinofili), kronik eozinofilik pnömoni (KEP) ve akut eozinofilik pnömoni (AEP) (Çizelge 2.3) (152).

Löffler sendromu; akciğer grafisinde yamalı, gezici ve geçici pulmoner infiltratlar ve eozinofili ile karakterizedir. Solunum semptomları azdır veya yoktur. Genellikle tesadüfen çekilen akciğer grafisi ve kan sayımı bulguları ile şüphelenilir. Basit pulmoner eozinofili nadiren idiyopatik olabilirse de sıklıkla paraziter enfeksiyon veya ilaç reaksiyonlarından kaynaklanır. Kronik eozinofilik pnömoni ve akut eozinofilik pnömoniden kendini sınırlayan infiltrasyonlar ve asemptomatik olması ile ayrılır. Akciğer grafisinde interstisyel ve alveoler paterni olan, farklı boyutlarda tek taraflı veya iki taraflı, gezici ve geçici, bölgesel olmayan yoğunluklar görülür. Genellikle periferiktir ve plevral kaynaklı gibi görünebilir. Kortikosteroid kullanımı nadiren gereklidir.

2.3.3. Kronik Eozinofilik Pnömoni

İlk kez 1960'ta Christoforidis ve Molnar tarafından tanımlandı (153), 1969'da ise Carrington ve arkadaşları ilk hasta serisini yayımladı. KEP, birkaç hafta süren öksürük, nefes darlığı, halsizlik ve yaygın pulmoner infiltrasyonlarla birlikte kilo kaybı ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır (154).

Çizelge 2. 1. Eozinofilik Pnömonilerin Özellikleri

	Basit Pulmoner Eozinofili	Kronik Eozinofilik Pnömoni	Akut Eozinofilik Pnömoni
Etiyoloji	İdiyopatik, ilaçlar, parazitler	İdiyopatik	İdiyopatik, sigara, ilaçlar
Semptomların süresi	1-2 hafta	Birkaç hafta-ay	1-5 gün
Solunum yetmezliği	Yok	Çok nadir	Sık
Periferik eozinofil	Artmış	Artmış	Normal
BAL bulguları	Eozinofil	Eozinofil	Eozinofil, lenfosit, nötrofil
Akciğer grafisi	Geçici infiltrasyon	Periferik infiltrasyon	Yaygın infiltrasyon, Kerley B çizgileri
Plevral effüzyon	Nadir	Nadir	Sık
Tedavi	Genellikle gerekmez	Uzun süre (yıllar)	2-12 hafta
Relaps	Nadir	Sık	Nadir

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

İnsidans (kişi başına yıllık 0.23-7/100.000) ve prevalans (kişi başına yıllık 1-42/100.000) geniş bir dağılım göstermektedir. Bu durum çalışma tasarımları ve popülasyonlarındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (155-156). Bilinen genetik bir risk faktörü bulunamadı. KEP’de, AEP’e benzer şekilde 30 ve 40 yaşlarında görülür. Kadınlarda daha baskın olduğu bildirildi (kadın/erkek oranı: 2/1) ve AEP’nin aksine hastaların çoğu sigara içmemektedir (157-158). Risk faktörleri bilinmemekle birlikte çoğu hasta, hastalığın seyri boyunca görülebilen altta yatan astım ve atopi öyküsüne sahiptir. KEP’ li hastaların üçte ikisinde astım, ilaç alerjisi, nazal polipozis, ürtiker ve/veya egzema gibi bir atopi öyküsü bulunur (157,158,159).

Klinik

KEP’nin başlangıcı ilerleyici ve subakuttur. Semptomların başlangıcı ve tanı arasında birkaç hafta veya ay vardır. Tipik klinik özellik astımlı bir hastada enfeksiyonu taklit eden tablo olmasıdır ve bu hastalar başlangıçta antibiyotik tedavisi alırlar. Antibiyotik tedavisi ile düzelmeyen bilateral periferik infiltrasyon varlığında kanda eozinofili saptanması ile akla gelmelidir. Daha tipik özellik ise steroid tedavisine alınan dramatik yanıttır. Nefes darlığı genellikle orta derecede olup, hastaların %60-90’ında mevcut olan en belirgin klinikidir. Öksürük (%90), rinit veya sinüzit (%20) ve nadiren göğüs ağrısı veya hemoptizi (%10 veya daha az) mevcut olabilir (157,158). Oskültasyonda hastaların üçte birinde wheezing veya raller bulunur. Mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, AEP’nin aksine nadir görülür (160,161).

KEP’li hastaların yaklaşık %75’inde hastalığın herhangi bir döneminde astım görülür. Sıklıkla KEP tanısı konmadan önce hastalar astım tanısı almıştır. Ancak hastaların %15’inde KEP ile birlikte astım tanısı konulur. KEP’e astım eşlik ettiğinde, astım şiddetli seyreder. Bu hastaların yaklaşık %10’unda oral ve inhale kortikosteroid tedavisine rağmen kalıcı hava akımı obstrüksiyonu gelişir (162). Bu nedenle hastaların bu açıdan yakın takibi gereklidir.

Sistemik semptomlar arasında yorgunluk, halsizlik, ateş, iştahsızlık, gece terlemesi ve kilo kaybı (zaman zaman şiddetli) yer alır. Perikardiyal effüzyon, eklem ağrıları, spesifik olmayan cilt belirtileri ve değişmiş karaciğer fonksiyon

testleri dahil sınırlı ekstratorasik bulgulara rastlanabilir. Herhangi bir önemli ekstrapulmoner tutulum varlığında, Eozinofilik Granüloamatöz polianjitis (EGPA) mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Radyoloji

KEP'nin görüntüleme bulguları çok değişken olmakla birlikte buzlu cam ve konsolidasyon ile karakterizedir. Akciğer grafisinde gezici, geçici, yama tarzında, periferik yerleşimli infiltrasyonlar görülür. Üst loblar ve periferik yerleşim tipiktir. Hastaların yaklaşık ¼'ünde klasik santral pulmoner ödemin fotoğrafik negatif görünümü olarak tarif edilen periferik yerleşimli simetrik alveoler infiltrasyonlara rastlanır. Bu radyolojik bulgu KEP'i düşündürecek klinik bulgulara sahip hastalarda tanısaldır (163). Az sayıda vakada lenfadenopati ve plevral effüzyonda tespit edilebilir.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT) tipik olarak, bilateral, üst loblarda ve periferik subplevral alanlarda baskın olan konsolidasyonlar ve buzlu cam opasitelerine rastlanır. Radyolojik bulgular, kortikosteroid tedavisi ile hızla geriler. Septal kalınlaşma, lineer opasiteler, mediastinal lenf nodu genişlemesi veya plevral effüzyon bulunabilir, ancak kaviter lezyonlar oldukça nadirdir (158,164,165).

Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testi normal olabileceği gibi hava akımı obstrüksiyonu ve pulmoner infiltrasyonla ilişkili restriktif bozukluk görülebilir. Restriktif bozukluk görülen hastalarda difüzyonda azalma da tespit edilir. Ayrıca birçok hastada hafif hipoksemi vardır.

Patoloji

Tanı için akciğer biyopsisi gerekmez. Patolojik incelemede akciğer yapısının korunması ile birlikte fibrinöz bir eksüdanın eşlik ettiği interstisyel ve alveoler alanda eozinofilik infiltrasyon tipiktir (154,157). Eozinofilik mikro apseler, nekrotizan olmayan granüloamatöz vaskülit ve seyrek çok çekirdekli dev hücreler (ancak granülom içermeyen) de bulunabilir. Bazı histolojik bulgular sıklıkla organize pnömoni ile aynıdır (166).

Tanı

Tanı için gerekli kriterler Çizelge 2.4'te belirtilmektedir (151,167). KEP'e idiyopatik diyebilmek için ilaç kullanımı, parazit veya mantar enfeksiyonları, toksinler, yasadışı ilaç kullanımı gibi eozinofili nedenlerinin ekarte edilmesi gereklidir. Uygun klinik ve radyolojik bulgular varlığında, BAL'da belirgin eozinofili varlığı (en az %25 ancak genellikle BAL hücrelerinin %40'ı) veya eozinofillerin nötrofiller ve lenfositlerden daha fazla olduğu saptandığında eozinofilik pnömoni tanısını doğrulanır (167). Her ne kadar eozinofilik pnömoniden şüphelenilen hastalarda BAL yapmak yararlı olsa da, uygun klinik ve radyolojik bulguları olan hastalarda yüksek kan eozinofili varlığında KEP tanısı kuvvetle önerilir. Kortikosteroid kullanmış hastalarda kanda veya BAL'da eozinofili saptanmayacağı için tanı zor olabilir.

Çizelge 2. 2. İdiyopatik Kronik Eozinofilik Pnömonide Tanı Kriterleri

1. En az 2-4 haftadır devam eden solunum sistemi semptomları.
2. Akciğer grafisinde periferik yerleşimli yaygın alveoler konsolidasyon ile birlikte hava bronkogramı ve/veya buzlu cam opasitelerinin olması.
3. Bronkoalveoler lavaj da eozinofili $\geq$ %40 (veya kan eozinofilleri $\geq$ 1000/mm ³).
4. Eozinofilik akciğer hastalığının bilinen diğer nedenlerinin (özellikle pulmoner eozinofili yapacak ilaç kullanımı) ekarte edilmesi.

Tedavi

Kendiliğinden düzelme nadir görülmekle birlikte kortikosteroidler tedavinin temelini oluşturur (158,168). Tedavinin amacı, remisyon sağlamak, nüks riskini azaltmak ve aynı zamanda kortikosteroidin yan etkilerini en aza indirip tedavi etkinliğini koruyacak dengeyi sağlamaktır.

Kortikosteroidlere alınan klinik cevap genellikle çok çarpıcıdır ve AEP dışında, başka hiçbir eozinofilik akciğer hastalığı bu kadar hızlı ve tam olarak yanıt vermez. Hastaların çoğunda 48 saat içinde semptomlarda dramatik bir iyileşme ve 1 hafta içinde radyolojik değişiklikler görülür. Kortikosteroide verilen cevap o kadar karakteristiktir ki, uygun klinik ve radyografik bulgular gösteren

hastalarda kortikosteroidlere “tedavi denemesine” hızlı yanıt alınması tanısallabilir ve biyopsiye gerek kalmaz (154,158).

Kortikosteroidlerin dozu ve süresi ile ilgili kesin belirlenen bir tedavi rejimi yoktur. tedaviye 2 hafta süreyle 0.5-1 mg/kg/gün oral prednizon dozuylla başlanıp, ardından klinik yanıt ve eozinofil seviyesine göre 2 hafta 0.25-0.5 mg/kg/gün ile devam edip, 6-12 ay içinde doz azaltılarak tedavinin sonlandırılması önerilir. Genelde 6-18 ay süre ile kortikosteroid tedavisi yeterli görülmektedir. İdame de önerilen doz 5-20 mg/gün, ortalama 10 mg/gün prednizolondur (166, 167). Bununla birlikte, yakın tarihli bir çalışmada 3 ay ile 6 ay tedavi rejimi arasında nüks oranı açısından fark bulunmadığı gösterildi(169). İn hale kortikosteroidlerin, astım eşlik etmeyen hastalarda faydalı olup olmadığı bilinmemektedir.

2.3.4. Akut Eozinofilik Pnömoni

AEP ilk olarak 1989’da solunum yetmezliğinin reversibl ve nonenfeksiyon nedeni olarak tarif edildi (170,171). Bilinen hastalığı olmayan kişilerde ani ortaya çıkan solunum yetmezliğidir. Eozinofilik pnömonilerin en sık yanlış tanı konulan formudur. Çünkü sağlıklı bireylerde enfeksiyöz pnömoni veya akut solunum sıkıntısı sendromunu taklit eder. KEP’den ayıran özellikleri akut başlangıç olması, ciddi hipoksemi görülmesi, hastalığın başlangıcında artmış kan eozinofillerinin olmaması ve nüksün görülmemesidir.

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

İlk raporlarda idiyopatik akut solunum yolu hastalığı tarif edildi (170-173). Daha sonra, en önemlisinin tütün dumanı olduğu inhalanlar, ilaçlar ve enfeksiyonlar gibi birçok neden saptandı.

AEP’nin en sık rastlanan tetikleyicisi tütün kullanımıdır. 2004 yılında Shorr ve meslektaşları Irak’ta görev yapan Amerikan askeri personeli arasında meydana gelen 18 AEP vakasını bildirdi ve tütün kullanımıyla ilişkili olduğunu belirtti (174). Özellikle son zamanlarda sigara içmeye başlanması, sigara içme alışkanlıklarında değişiklik, yoğun sigara (veya puro) içmek, sigaraya yeniden başlanması, hatta kısa süreli pasif sigara maruziyeti bile AEP’i tetikleyebilir (174-179). Sigara içmeye başlama ya da devam etme ile AEP başlangıcı arasındaki ortalama süre genellikle 1 aydan daha azdır (173,178,180,181).

Solomon ve Schwarz, ilaca veya toksine bağılı eozinofilik pnömoniye teşhis etmek için beş kriter önerdiler: 1) tanı kriterlerine göre basit, akut veya kronik eozinofilik pnömoni varlığı 2) uygun zaman aralığında potansiyel bir aday ilacın veya toksinin varlığı 3) fungal veya paraziter pnömoni gibi diğer eozinofilik pnömoni nedenlerinin dışlanması 4) ilacın veya toksinin kesilmesinden sonra klinik iyileşme ve 5) ilaca veya toksine yeniden alım ile nüks. Şüpheli maddeye maruz kalmanın sona ermesinden sonraki klinik iyileşme tanı için yeterlidir (182).

AEP, her iki cinsiyette ve tüm yaş gruplarında görülse de en sık 20 ile 40 yaş arasındaki erkeklerde en sık görülür. Sigaraya bağılı AEP tanısı konan hastalar, idiyopatik ve ilaçla ilişkili AEP hastalarından daha genç olma eğilimindedir.

Klinik

AEP klinik olarak, akut başlangıçlı dispne (hastaların %100'ü), hafif ateş (%100), öksürük (%80-%100), plöretik göğüs ağrısı (%50-%70), miyalji (%30-%50) ve gastrointestinal şikayetler (%25) ile karakterizedir (172-31,34,36). Akut başlangıç, tanı için önemli bir kriterdir. İlk semptomlar ile hastane başvurusu arasındaki süre 1 aydan az hatta genelde 7 günden azdır. Solunum sıkıntısı hızlı bir şekilde hızlı solunum yetmezliğine ilerleyerek sıklıkla entübasyon ve mekanik ventilasyon desteği gerekebilir (183). Fizik muayene de vital bulgularda ateş, taşipne ve hipoksi görülürken, oskültasyonda çoğu hastada raller mevcuttur.

Radyoloji

Akciğer grafisinde spesifik bulgu yoktur. Bilateral alveoler, interstisyel veya miks infiltrasyonlar görülür. Erken dönemde Kerley B çizgileri görülmektedir. YÇBT'de buzlu cam dansitesinde kötü sınırlı nodüller (%100), interlobüler septal kalınlaşma (%90), bilateral plevral effüzyon (%76) ve konsolidasyon (%55) görülür. Daha nadir olarak lenfadenopati, sentrilobüler nodüller ve bronşektazi bulunabilir.

Patoloji

Tanı için akciğer biyopsisi gerekli değildir. Hastaların kliniği genellikle açık akciğer biyopsisini tolere edemeyecek kadar kötüdür. Biyopsi yapılırsa, diffüz alveoler hasar, intra-alveoler eozinofiller ile bronşiyoler infiltrasyon ve interstisyel ödem görülür (184,185).

Tanı

Günler ile birkaç hafta içinde kötüleşen solunum semptomları ve akciğer grafisinde parankimal infiltrasyonları olan her hastada AEP düşünülmelidir. Ayrıca toplumda edinilmiş pnömoni veya ARDS'yi düşünülen durumlarda da AEP tanısını akılda tutulmalıdır. İlk başvuruda periferik kan eozinofili yokluğu AEP tanısını dışlamaz. Bu gibi durumlarda en yararlı tetkik BAL yapmaktır. BAL ile hem alveoler eozinofili varlığını tespit edebilir hem de enfeksiyon dışlanabilir. BAL sıvısında %25'ten fazla eozinofilinin saptanması tanı için önemlidir. AEP için mevcut tanı kriterleri Tablo 2.5'te belirtildi. Kliniği hafif olan bazı hastalar kriterlere uymayabilir.

Çizelge 2. 3. İdiyopatik Akut Eozinofilik Pnömonide Tanı Kriterleri

1. Akut başlangıçlı ateşle birlikte solunum semptomları olması (başvurudan 1 ay önce özellikle 7 günden önce olan).
2. Akciğer grafisinde bilateral diffüz infiltrasyon.
3. Oda havasında $\text{PaO}_2 \leq 60$ mmHg (8 kPa) veya $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg (40 kPa) veya oksijen saturasyonu < 90 olması.
4. Akut eozinofilik pnömoniye neden olabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi (enfeksiyon, ilaç kullanımı gibi). Yakın zamanda sigara içimine başlanması veya inhaler tozlara maruziyet olabilir.

Tedavi

Maruziyetin sonlandırılması ve sistemik kortikosteroid tedavinin temelini oluşturur. Ağır hastalar mekanik ventilasyona ihtiyaç duyabilirler. Maruziyetin kesilmesi ile iyileşen ve kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duymayan vakalar bildirildi. Enfeksiyon saptandığında uygun antimikrobiyal tedavi gerekir.

Kortikosteroid tedavisinin optimal dozu ve süresi konusunda net bir fikir birliği yoktur. Doz genellikle hastalığın şiddetine bağlıdır. Mekanik ventilasyon gerektiren ciddi hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda, her 6 saatte bir 60-125 mg intravenöz metilprednizolon başlanmalıdır. Solunum yetmezliği düzeldiğinde ve hasta başarıyla ekstübe edildiğinde (genellikle 1 ila 3 gün içinde), günde 40- 60 mg oral prednizon ile devam edilir.

2.4. Hipersensitivite Pnömonisi

2.4.1. Giriş

Hipersensitivite pnömonisi (HSP), inhale ajanlara (özellikle organik antijenlere) karşı akciğer parankiminde gelişen immünolojik bir reaksiyondur. HSP, klinik prezantasyonu, etkenleri farklı olabilen, tek bir hastalıktan ziyade kompleks bir sendromdur. Birçok farklı antijen tanımlanmasına rağmen halen bilinmeyen pek çok ajana karşı da gelişebilmektedir. En sık tarımsal tozlar, biyoaerosoller, kimyasal maddelere karşı gelişebilmektedir (186).

2.4.2. Epidemiyoloji

Prevalans ve insidans verileri beklenildiğinden düşüktür. Yapılan bir çalışmada insidansın 0.9/100000 olduğu saptandı (187). Morell ve ark (188) yaptıkları çalışmada idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) tanısı alan hastaların yaklaşık yarısının takipleri sırasında kronik HSP tanısı aldığı ve bu iki klinik tablonun karışabileceğini vurgulanmışlardır. Hafif veya subklinik formları gözden kaçabilir veya viral enfeksiyon, astım gibi düşünülüp yanlış yorumlanabilir. Görülme sıklığı maruz kalınan antijenin yoğunluğuna, konağın risk faktörlerine, endüstri bölgesine yakınlığına, lokal geleneklere ve yaşam tarzına, coğrafi faktörlere ve mevsimlere göre değişebilir (189). Yakın zamanda yayınlanmış bir cohort analizinde 2004-2013 7498 vaka (3902'si kronik HSP) identifiye edildi. Bir yıllık prevalans oranları 1.67-2.71/100000 kişi iken yaşla bu oranın arttığı saptandı (190).

Kuş besleyicileri (meraklıları) hastalığı ve çiftçi akciğeri en sık görülen HSP formlarıdır. Sigara içiminin HSP riskini azalttığı düşünülmektedir. Bu gözlemler maruz kalınan benzer derecelere rağmen sigara içenler arasında inhale antijenlere azalmış antikor yanıtının olmasından kaynaklanabilir. Nikotin makrofaj aktivasyonunu ve lenfosit proliferasyonu inhibe eder. HSP sigara içmeyenlerde daha sık görülmesine rağmen sigara içenlerde daha ciddi ve mortalitesi daha yüksektir (191).

2.4.3. Patogenezi

HSP'nin immünopatogenezi komplekstir. Neden aynı etkene maruz kalan herkeste değil de bazılarında bu hastalığın geliştiği halen net açıklanamamaktadır.

Sorumlu antijenlere maruz kalan pek çok kişide immün tolerans gelişir, bunun sonucunda antijen inhalasyonu klinik belirti vermeksizin hafif lokal lenfosit artışı ile sonuçlanır. Bazı kişilerde ise genetik ve/veya çevresel faktörlerin etkisi ile antijenlere karşı aşırı immün reaksiyon gelişir ve bu da belirgin inflamasyon ile sonuçlanır (189). İmmün tolerans gelişiminde T-regulator hücrelerin (Treg) rol oynadığı düşünülmektedir. Treg hücre fonksiyonlarında azalma potansiyel olarak IL-17 üretimine neden olmakta, bu da HSP’de görülen karakteristik immün yanıtı tetiklemektedir (192).

Akut HSP’de antijenlere karşı oluşan spesifik IG ile immün kompleksler oluşuyor iken, subakut ve kronik HSP granülom formasyonuna neden olan T lenfosit aracılı gecikmiş tip hipersensitiviteye neden olur (191).

Sorumlu etkenlere maruz kalan kişilerin yalnızca bir kısmında HSP gelişiyor olması genetik yatkınlığı desteklemektedir. Bu konuda major histocompatibility complex (MHC) II’nin rolü üzerinde durulmaktadır (189).

2.4.4. Klinik

Akut HSP daha kolay tanı koyulabilmesine karşın bazen viral/bakteriyel enfeksiyon ile karışır. Ani başlangıçlı (genellikle maruziyetten 4-6 saat içinde) ateş, titreme, öksürük, göğüs ağrısı, dispne görülür. Sorumlu antijenden uzaklaşınca semptomlar 12 saat içinde gerilemeye başlar, birkaç gün sürebilir. Klinik ve radyolojik bulguların tamamen kaybolması birkaç haftayı bulabilir. Tekrar maruziyet gerçekleşirse bulgular yeniden ortaya çıkar. Fizik bakıda taşipne ve diffüz ince raller izlenir. Wheezing nadiren görülür. Akciğer grafisinde orta ve alt zonda mikronodüler patern izlenir ama grafi tamamen normal olabilir (193).

Subakut HSP’de prodüktif öksürük, dispne, iştahsızlık, kilo kaybı gözlenebilir. Fizik bakıda taşipne ve diffüz raller vardır. Subakut HSP’de akciğer grafisi normal olabilir, mikronodüler veya retiküler opasiteler izlenebilir.

Kronik HSP’de sinsi başlangıçlı öksürük, dispne, iştahsızlık, kilo kaybı gözlenebilir. Çomak parmak izlenebilir. Geri dönüşümsüz pulmoner bulgular ve fibrozis izlenebilir. Bu evrede maruziyetin sonlandırılması kısmen düzelme sağlayabilir (193).

Başlangıç Değerlendirme

HSP'den şüphelenildiğinde şüphelenilen ajanı araştırmak ve alternatif tanıları (sarkoidoz, romatoid artrit, ilaç kullanımı, kistik akciğer hastalıklarını) ekarte etmek gerekir.

Değerlendirmede ana amaç potansiyel maruz kalınan ajanı tespit etmek, hastalığın ciddiyetini saptamak, radyolojiyi ve bronkoalveoler lavaj (BAL) ile değerlendirmektir. Tanı net olmadığında multidisipliner karar vermek gerekir.

Maruziyetin detaylı olarak sorgulanması: HSP'den şüphelenildiğinde hastadan ilk olarak ayrıntılı anamnez alınmalı, çevresel, mesleksi maruziyetler ve hobileri sorgulanmalıdır. Bazen bu amaçla hazırlanan standardize soru kartları kullanılabilir. HSP tanısında faydalı olabilecek klinik parametrelerin kullanıldığı bazı çalışmalar yapıldı. Bunlardan biri de Lacasse ve ark (194) yaptığı modellemesidir (Çizelge 2.6).

Çizelge 2. 4. Hipersensitivite Pnömonisi İçin Klinik Belirleyiciler

Değişkenler	Rölatif Risk
Bilinen suçlu bir antijen varlığı	38.8
Pozitif presipitan antikor	5.3
Rekürren semptomlar	3.3
İnspiratuvar raller	4.5
Maruziyetten 4-8 saat sonra semptom gelişmesi	7.2
Kilo kaybı	2.0

Solunum Fonksiyon Testleri (SFT): SFT hastalığın ciddiyetini ortaya koymada ve izlemde faydalıdır ancak tanısal değildir. Akut HSP'de normal olabilir. Genellikle restriktif tip bozukluk beklenir ancak obstrüktif tip patern de izlenebilir. Özellikle egzersiz sırasında oksijen saturasyonunda düşme olabilir. Özellikle kronik HSP'de DLCO azalma olabilir (186).

High Resolution CT (YÇBT): HSP'nin tanısında ilk yapılacak tanısal yöntemlerden biri YÇBT'dir. Akut HSP'li hastalarda normal olabilir. Anormal YÇBT bulguları özellikle üst-orta zonlarda izlenen sentrilobüler buzlu cam opasiteleri, hava hapsi bulguları veya sınırları çok net olmayan küçük nodüllerdir (195). Subakut HSP'de akut HSP'deki bulgulara benzer. Kronik HSP'de de bu

bulgular izlenebilirken fibrotik HSP’de septal kalınlaşmalar, traksiyon bronşektazi veya bal peteği görülebilir ve İPF ile karışabilir. İPF’den farkı bilateral bazal tutulumu daha nadirdir (196).

Ek Testler: Başlangıç değerlendirmesi ile tanı konulamayan ya da şüpheli olgularda bronkoalveoler lavaj (BAL), transbronşiyal biyopsi ya da akciğer biyopsisi gibi ek tanısal testlere gereksinim duyulabilir.

BAL: HSP şüphelenilen hastalarda alveolitisi tespit etmekte en duyarlı yöntem BAL’dır. BAL radyolojik olarak daha belirgin tutulum olan alanlardan alınmalı ve hücre sayımı, mikrobiyolojik tetkikler ve sitoloji değerlendirilmelidir. BAL’da belirgin lenfositoz (%20’den fazla) klinik ve radyolojik HSP bulguları olan hastalarda nonspesifik ama faydalı bir bulgudur (197). BAL’da lenfositoz organize pnömoni ve nonspesifik interstisyel pnömoni hastalarda da olabilir. CD8’in artışı ve CD4/CD8 oranının HSP’de düşük olmasına rağmen bu bulgular nonspesifiktir ve ATS rehberi BAL’da CD4, CD8 T hücre subgrup analizlerinin yapılmasını rutinde önermemektedir (198).

Transbronşial Biyopsi (TBB) ve Kriyobiyopsi: HSP’nin sentrilobüler dağılımından dolayı TBB’nin verimi diğer interstisyel hastalıklara göre daha iyi olabilir. Buna karşın alınan örneğin küçük olması tanı yetersizliğine neden olabilir. HSP’li seçilmiş hastalarda vaka bazlı değerlendirerek ve gerekirse multidisipliner değerlendirilerek karar verilmesi gerekir. TBB tanı oranı %10-40 arası değişir (199, 200). TBB’nin negatif olması tanıyı ekarte ettirmez. Kriyobiyopsi ile ilgili veriler sınırlıdır ancak cerrahi akciğer biyopsi ile karşılaştırıldığında kabul edilebilir güvenlik ve doğruluk paternine sahip olduğu iddia edildi (201)

Cerrahi Akciğer Biyopsisi: Cerrahi biyopsi tanıda şart değildir, ancak multidisipliner konseylerde tanı şüpheli ise vaka bazlı değerlendirilerek yapılmalıdır.

2.4.5. Tedavi

Semptomatik HSP’de tedavinin ana unsuru antijenden kaçınmaktadır ve genellikle hastalıkta regresyon ile sonuçlanır (189,196). Ciddi ve progresif hastalıklarda ek tedavi gerekebilir.

Antijenden Kaçınma: HSP'li hastalar provokatif ajanlara maruz kaldıkları ortamlardan uzaklaşmaları konusunda uyarılmalıdır. Çiftçi akciğerinde ortam ve iş değişikliği yapmak emosyonel ve finansal olarak daha da güçtür. Minimal semptomu olan akut HSP'li hastalarda antijenden kaçınma (tüylü yatak ve yastıkları uzaklaştırma, nemlendiricileri ve ortamı temizleme, iş ortamında değişiklik gibi önlemler) genellikle yeterli olmakta ve ek tedaviye ihtiyaç duyulmamaktadır. Persiste eden semptomları olan akut/subakut HSP'li hastalarda antijenden kaçınmaya ek olarak glukokortikoidler gerekebilir (202).

Glukokortikoidler: Semptomatik ve persiste semptom (dispne, öksürük, kilo kaybı) varlığında veya SFT'de bozulma, hipoksi varlığı, yaygın infiltrasyonu olan hastalarda kısa süreli oral steroid tedavisi önerilir (203) Doz 0.5 mg/kg/gün prednisone olarak sabahları tek doz başlamak önerilir. Bu doz 1-2 hafta devam ettikten sonra 2-4 haftada bir azaltılır (202).

Glukokortikoidlerin etkinliğini araştıran 93 hastayı içeren ve çiftçi hastalarda yapılan bir çalışmada yalnızca antijenden uzaklaştırılan hastalar kontrol grubu olarak planlandı. Semptomlar steroid kullananlarda daha hızlı düzeldi ancak akciğer fonksiyonlarında fark saptanmadı. Süre olarak 4 hafta ile 12 hafta arasında fark saptanmadı. Çalışmanın limitasyonu olarak kontrol grubunun daha az ciddi hastalardan oluştuğu bildirildi (204).

Diğer İmmünespresif Tedaviler: Azatiyopürin (AZA) ve mycofenolat mofetil (MMF) kronik HSP'de steroide yanıtı olmayan hastalarda kullanılabilir. Gözlemsel çalışmalar steroidin tek başına kullanıldığı hastalar ile karşılaştırıldığında bu ajanlar ile daha az yan etki ile DLCO'da düzelme saptandı (205). Retrospektif bir çalışmada 51 hasta MMF ile 19 hasta AZA ile tedavi edildi ve 11 ay izlendi. FEV1'de düzelme olmazken DLCO'da her iki grupta düzelme saptandı (206).

Akciğer Transplantasyonu: HSP'li ve progresif ve ilerlemiş hastalığı olanlarda akciğer transplantasyonu bir seçenek olabilir. Transplantasyon endikasyonları diğer interstisyel hastalıkları ile benzerdir. Genel olarak akciğer transplantasyonundan sonra mediyal süriy iyidir. Aynı merkezde transplantasyon yapılan 31 HSP ile 91 İPF karşılaştırıldığında HSP'li hastalarda sonuç daha yüz güldürücüdür (207).

Rituximab'ı refrakter HSP'li vakalarda kullanan çalışmalar vardır (208). Antifibrotik tedavilerden Pirfenidonun fibrotik HSP'li hastalarda kullanımı konusunda yürüten çalışmalar mevcuttur (209).

2.5. Sarkoidoz

2.5.1. Tanım

Sarkoidoz nonkazeifiye granülomların varlığı ile karakterize bir multiorgan hastalığıdır. Akciğer, lenf bezleri ve deri en sık etkilenen organlardır. Hastalık genellikle bu organlardan başlar. Genetik olarak yatkın bireylerde, bir veya birden fazla ekstresek antijenin inflamatuvar yolların aşırı aktivasyonuna neden olarak, sarkoidal granülomların oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar mikrobiyal antijenlere ve çevresel maddelere maruz kalan bireylerin artmış riskine işaret etmektedir (210-211). Hastalığa yatkınlığın genetik olarak belirlendiği, çeşitli genlerin sarkoidozun prevalansını ve seyrini etkileyebileceği bildirilmektedir. Özellikle, insan lökosit antijeni (HLA) genleri sarkoidoz gelişimi ve seyrini etkilemektedir (210). Sistemik sarkoidozlu hastaların %20 ila %35'i değişik formlarda deri tutulumu gösterir. Deri lezyonları hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabileceği gibi genellikle başlangıcından itibaren bulunur (212). Akciğer tutulumu olguların %90 ila %95'inde görülmektedir. Bu nedenle, kutanöz sarkoidoz hastalarının ekstrakutanöz hastalık açısından değerlendirilmeleri gerekir (213,214). Kutanöz sarkoidozda standart tedavi kortikosteroidler, antimalaryaller, metotreksat, tetrasiklinler ve inatçı olgularda TNF-alfa inhibitörlerini içermektedir (210-211).

2.5.2. Epidemiyoloji

Sarkoidoz sıklığı coğrafi konum, ırk ve cinsiyete göre değişir. İskandinav ülkeleri 50-60/100.000 ile dünyanın en yüksek prevalansına sahiptir (210). Amerika Birleşik Devletleri'nde, hastalığın prevalansının 10-40/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (210, 215). Beyazlara göre Afrika kökenli Amerikalılarda daha yüksek bir yıllık insidans (10-14/100.000 karşı 35-64/100.000) mevcuttur (216,217). İnsidans kuzey Avrupa ülkelerinde 20-64/100.000, İspanya'da 1.4/100.000, Japonya'da 1.4/100.000, Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda 30-39 yaşlar arasında 107/100.000 olarak bildirildi. İnsidans kadınlarda erkeklerden

daha yüksektir. Hastalığın görülme sıklığı 25-35 ve özellikle kadınlarda 45-65 yaşları arasında iki pik yapar (218). Sarkoidozun fenotipik özellikleri ırk ve etnik farklılıklara göre değişmektedir. Beyazlar ile karşılaştırıldığında, Afrika kökenli Amerikalılar daha şiddetli ve hızlı ilerleyen bir hastalık seyri gösterirler. Toraks dışı organ tutulumu ve lupus pernio, plak, nodül ve tırnak distrofisi gibi kronik deri lezyonları, Afrika kökenli Amerikalılarda beyazlara göre daha sıktır (210, 215). Japon hastaların yarısından fazlası göz tutulumu gösterirken diğer etnik gruplarda sadece %10 oranında göz tutulumuna rastlanır. Japon hastalar aynı zamanda en yüksek kardiyak tutulum oranına sahiptirler, ki bu yüksek mortalite ile ilişkilidir. İskandinavlar diğer etnik gruplardan daha sık oranda eritema nodozum ile başvururlar (210, 219).

2.5.3. Etyopatogenez

Sarkoidozdaki klasik patolojik bulgu, etrafını lenfosit, makrofaj ve fibroblastların sardığı, ortada epitelioid histiyosit ve nadiren Langhans tipi dev hücrelerin bulunduğu nonkazeöz granülomadır (218). Sarkoidozun etyopatogenezi tam olarak açıklanamamış olsa da bugün için bilinen; genetik olarak yatkın bireylerde ne olduğu henüz bilinmeyen bir antijene maruziyet sonrası antijen sunucu hücreler (makrofaj ve dendritik hücreler) ve antijene spesifik T helper-1 lenfositler yoluyla hücrel immünite, ve nonspesifik inflamatuvar yanıtı düzenleyen immün efektör hücrelerin gelişmesi ve granüloma yapısının oluşmasıdır (212,220,221). Sorumlu antijen olarak infeksiyöz ajanlar (mikobakteriler, streptokok türleri, HHV8, HCV, HIV, vb) ve çevresel inorganik maddeler (berilyum, zirkonyum, nikel, krom, talk, titanyum, vb) suçlanmaktadır. Ayrıca sağlık çalışanları, itfaiyeciler ve bazı askeri personelde görülmesi sebebiyle mesleki ilişkiler kuruldu (212,218,222). Genetik araştırmalarda, Avrupalı olgularda HLA-A1, HLA-B8 ve HLA-DR3 ile, akciğere sınırlı olgularda HLA-B27 arasında ilişki saptandı (218). Sarkoidoz olgularının %60'ından fazlasında granümatöz değişiklikler 2 ile 5 yıl içerisinde rezidüsüz ortadan kalkmaktadır. Ancak %10-30 olguda hastalık kronikleşir veya fibroze ilerler. Fibrozissiz granümatöz inflamasyon geri dönüşümlüken fibrozis kalıcı doku hasarına neden olur (210).

2.5.4. Tanı ve Değerlendirme

Sarkoidoz tanısı, uyumlu klinik ve radyolojik bulgulara ek olarak bir veya daha fazla dokuda (deri, paratrakeal lenf nodları, tükürük bezleri) nonkazeifiye granülom yapısının gösterilmesiyle konur. Deri belirtileri olan olgularda, sistemik tutulum açısından özellikle akciğerler, göz, karaciğer ve kalp değerlendirilmelidir (223). Çeşitli serilerde tanı esnasında hastaların %30-50'sinin asemptomatik olduğu, ancak hastaların tama yakınında 3 yıl içinde iç organ tutulumunun geliştiği bildirilmektedir (224). Akciğerler değerlendirilirken, akciğer radyografisinde hiler ve/veya paratrakeal lenf nodları, parankim değişikliği olsun olmasın sarkoidoz tanısını destekler. Bronkoskopik muayene ile transbronşiyal lenf nodu biyopsisi ve bronkoalveoler lavaj (BAL) yapılabilir. BAL'da CD4/CD8 oranının 3.5'un üzerinde olması sarkoidozu destekler. Bilgisayarlı tomografi atipik klinik ve radyolojik bulgular varsa, malignite ve komplikasyondan şüpheleniliyorsa yapılabilir. Akciğer fonksiyon testleri ile vital kapasite, rezidüel volüm ve total akciğer kapasitesindeki azalma gösterilebilir. Gallium-67 tarama sintigrafisi ile yüzde panda (parotis ve lakrimal glandlarda gallium tutulumu ile oluşan görüntü) ve göğüste lambda (bilateral hiler lenf nodlarında gallium tutulumu ile oluşan görüntü) görünümünü göstermek özellikle tanıda zorlanılan olgularda uygulanabilir (218). Hastaların şikayeti olmasa bile biyomikroskoplama göz muayenesi, karaciğer tutulumu açısından karaciğer fonksiyon testleri, kardiyak tutulum açısından ise elektrokardiyografi, Holter izlemi ve Doppler ekokardiyografi yapılmalıdır (212,224). Sarkoidoz hastalarında periferik dokularda granülom oluşturmak üzere toplanan T lenfositler ve monositler nedeniyle gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarında azalma ortaya çıkar. Bu "tüberkülin deri testi" ile gösterilebilir. Tanıda yardımcı diğer bir test "Kveim-Siltzbach testi"dir. Tarihi önemi olan bu test rutinde kullanılmamaktadır (218). Sarkoidal histiyositlerdeki kalsitriol sentezindeki artış nedeniyle kalsiyum metabolizmasında değişim olmaktadır. Hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve nefrolitiazis sarkoidoz olgularında görülebilen bulgulardır (210,218,224). Sarkoidal granülomlardan salınan "angiotensin converting enzim" (ACE) hastaların %40-80'inde serum ACE seviyesini normalin %50'sinin üzerine çıkarır

(211). Hemogramda anemi, lenfopeni, lökopeni, eozinofili ve sedimentasyon yüksekliği görülebilir (224).

2.5.5. Ayırıcı Tanı

Sarkoidoz deri bulgularının zenginliği nedeniyle dermatolojide “büyük taklitçi” veya “klinik bukalemun” olarak kabul edilmektedir. Lezyonların tipine ve yerleşim yerine göre ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken pek çok hastalık vardır (212). Makülopapüler lezyonlar; ksantelazma, akne, granümatöz rozase, trikoepitelyoma, sifiliz, polimorf ı ışık erüpsiyonu, lupus eritematozus, sebace adenom, liken planus, siringoma, granüloma anülar, lupus miliaris disseminatus fasiei ve granümatöz periorifisiyal dermatit, lokalize yabancı cisim reaksiyonu, tatuajın indüklediği granümatöz reaksiyon ile ayırıcı tanıya girer (220). Plaklar; lupus vulgaris, nekrobiyozis lipoidika, morfea, lepra, layşmanyazis, liken planus, numuler ekzema, kutanöz T ve B hücreli lenfoma, Kaposi sarkoma, sekonder sifiliz ve eritema giratum repens ile benzerlik gösterebilir. Anüler ve serpiginöz plaklar; granüloma anülar, aktinik granüloma, anüler elastolitik dev hücreli granüloma ve malignitelerden ayırt edilmelidir (225). Nodüler lezyonlarda; tüberküloz, derin mantar infeksiyonları, kutane metastatik lezyonlar, melanom, epidermoid kist, lipom, romatoid nodüller ve eritema induratum akılda tutulmalıdır (210,225). İnfiltratif sikatriyel sarkoidoz klinik olarak keloidden ayırdedilemeyebilir (212). Sarkoidozun en karakteristik deri lezyonu olan lupus pernio yerleşim yerine göre değişik hastalıklarla ayırıcı tanıya girer. Buruna lokalize olduğunda; lupus eritematozus, benign ve malign lenfositik infiltrat ve rinofima, kulak lobuna yerleştiğinde lepra akılda tutulmalıdır. Nadir görülen mutilan lupus pernio ise malign pleomorfik lenfoma, Wegener granümatozu ve tersiyer sifilizden ayırt edilmelidir (220, 225). Saçlı deri sarkoidozu; alopesi areata ve seboreik dermatiti andıran eritemli, hafif skuamlı skarsız alopesik plaklar şeklinde görülebileceği gibi, lupus eritematozus , liken pilanopilaris, psödopelad ve alopesi neoplastikadan ayrımı zor yapılan sikatriksli progressif alopesi şeklinde de görülebilir (210,225). Hipopigmente maküllerin ayırıcı tanısında; postinflamatuvar hipopigmentasyon, pitriyazis alba, pitriyazis likenoides kronika, mikozis fungoides, pitriyazis versikolor, layşmanyazis, sifiliz, lepra, vitiligo ve idiyopatik guttat hipomelanozis düşünülmelidir (220). Ayrıca sarkoidozda nadir

de olsa ülser, iktiyoz, eritroderma, psoriasis ve morfea benzeri lezyonlar, alt ekstremitelerde ödem olabileceği unutulmamalıdır (211).

2.5.6. Tedavi

Sarkoidoz tedavisinde temel amaç; hastalık aktivitesini baskılamak, progresyon yüzünden gelişecek hasarları önlemek ve semptomatik düzelme sağlamaktır. Bugün için tüm dünyada kutanöz sarkoidoz için kabul edilen standart tedaviler kortikosteroidler, antimalaryaller ve metotreksattır. Standart tedavilere verilen cevabın değişkenliği ve potansiyel yan etkiler sebebiyle alternatif tedavi yaklaşımları vardır.

Kortikosteroidler: İmmüsupresif ve antiinflamatuvar etkileri ile granüloma formasyonunu inhibe eden kortikosteroidler topikal, intralezyonel veya sistemik olarak kullanılabilirler. Lokalize küçük papül ve plaklarda güçlü topikal steroidler veya 2-10 mg/mL triamsinolon asetonid intralezyonel olarak uygulanabilir. Kronik ve cevapsız olgularda sistemik prednizon 20-40 mg/gün başlanıp 4-6 hafta kullandıktan sonra klinik cevaba göre haftalar/aylar içinde doz düşürülerek kesilir (226).

Antimalaryaller: Granüloma formasyonunun ilk aşaması olan antijen işleme ve sunma aşamasına etkili olan antimalaryaller küratif olmaktan çok supresif etkilidirler. Klorokin 250-500 mg/gün ve hidroksiklorokin 200-400 mg/gün kullanılmaktadır. Bu ajanların potansiyel oftalmolojik yan etkileri sebebiyle tedaviye başlarken ve her 6 ayda bir göz muayenesi önerilmektedir (227).

Metotreksat: Antiinflamatuvar etki ile granüloma oluşumunu inhibe eder. Steroide dirençli olgularda ikinci seçenektir. Haftada 10-15 mg şeklinde 6 ay ile 2 yıl arasında kullanılır. Kronik fasiyal granüloamatöz lezyonlar ve ekstrasfasial ülseratif lezyonlar metotreksata iyi yanıt verirler (228). Hem metotreksat hem de antimalaryaller kortikosteroidlerle kombine kullanılabilir (226-228).

Tetrasiklinler: Antiinflamatuvar özellikleriyle minosiklin ve doksisisiklin 200 mg/gün dozunda kullanıldı. Etkili olabilmeleri için 2 yılın üzerinde kullanılmaları gerektiği bildirildi (226).

Mikofenolat mofetil: Mikofenolat mofetil (MMF) diğer sistemik tedavilere dirençli kutanöz ve sistemik sarkoidozu olan hastalarda 30-45 mg/kg/gün dozda

kullanıldı ve 3 ila 6 ay içerisinde hastalıkta %70-%90 oranında düzelme olduğu bildirildi. MMF'in sarkoidoza bağlı üveit, nörosarkoidoz ve renal sarkoidozda da başarıyla kullanıldığı bildirilmektedir (210).

Pentoksifilin: TNF- α , IL-12 ve IFN- γ inhibisyonu yaptığı bilinen pentoksifilin günde 3 kez 400 mg şeklinde kullanıldı. Pulmoner sarkoidozlu hastalarda yapılan bir çalışmada, 25 mg/kg/gün dozunda 6 ayda hastaların çoğunda etkili olduğu görüldü. Steroidlerle de kombine olarak kullanılabilen pentoksifilinin kutanöz sarkoidozda etkisini göstermek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (230).

Talidomid: TNF- α ve IFN- γ inhibisyonu yapan talidomid 50-200 mg/ gün dozda uygulandı ve hastaların çoğunda etkili bulundu (226).

Leflunomid: Romatoid artritte FDA onayı olan bu ilaç pirimidin sentez inhibitörüdür. Sarkoidozda sınırlı sayıda yapılan çalışmalarda ilk 3 gün 100mg/gün sonraki günler 10 mg/gün veya 20 mg/gün şeklinde uygulandı, olumlu yanıtlar alındı (226-229).

Takrolimus: Kutanöz sarkoidozda topikal takrolimusun başarıyla kullanıldığı bildirildi(226).

İsotretinoin: Retinoidlerin T hücre aracılı immün cevabı suprese ettikleri bilinmektedir. Olgu sunumları şeklinde olan yayınlarda isotretinoinin 0.4-1.3 mg/kg/gün dozunda 6 ay ya da daha uzun süre kullanımla faydalı olduğu bildirildi (226,227).

Anti-TNF- α ajanlar: İnfliksımab ve Adalimumab direkt TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlardır. Bu iki ajan hem sistemik hem de kutanöz sarkoidozda başarıyla kullanılmaktadır. TNF- α reseptör antagonisti olan etanerseptin sarkoidoz tedavisinde etkili olmadığı bildirilmektedir (226, 227).

Klorambusil: DNA ve RNA sentezini durduran bir alkilleyici ajan olan klorambusil 4-12 mg/gün dozunda başarıyla kullanıldı. Ancak bu olgularda özellikle hematolojik malignite ve enfeksiyon riskinde artış, herpes zoster ve fatal herpes simpleks enfeksiyonu rapor edildi (226-229).

Siklosporin: Tek başına veya steroidlerle kombine edilerek denendi. Ancak etkinliği ile ilgili birbirine zıt raporlar ve yan etkileri sebebiyle kullanımı sınırlıdır (227).

Melatonin: 20 mg/gün dozunda 8-12 aylık uygulama ile yararlı olduğu bildirildi. Ancak ilacın kesimini izleyen günlerde nüks gelişti(231).

Allopurinol: 100-300 mg/gün şeklinde kutanöz sarkoidozda kullanıldı. Etkinliği ile ilgili birbiriyle çelişen raporlar bulunmaktadır (226).

Fototerapi: PUVA hipopigmente maküler lezyonlarda ve sarkoidoz eritrodermisinde başarıyla kullanıldı. UVA1 generalize lezyonları olan bir olguda ve alın lokalizasyonlu bir olguda kullanıldı tam remisyon bildirildi (226-229).

Lazer tedavisi: Farklı lazer tiplerinin kullanımıyla ilgili çelişkili raporlar bulunmaktadır (226).

Cerrahi tedavi: Sarkoidal deri lezyonlarının cerrahi olarak çıkarılması nadiren yapılır. Tedaviye dirençli, şiddetli şekil bozan lezyonlar rekonstrüksiyona veya cerrahi eksizyon ve flep çevirmeye ihtiyaç duyabilirler (232,233). Sarkoidozun tedavisinde algoritmik bir yaklaşım düşünülmelidir. Özgün lezyonlarının belirlendiği olgularda lezyonlar kozmetik olarak sorun oluşturmuyor ya da asemptomatik ise tedavi yapılmayabilir. Ancak semptomatik ve kozmetik sorun yaratan lezyonların varlığında, yaygınlık ve şiddet değerlendirilir. Hastalık sınırlı, hafif ya da orta şiddette ise yerel kortikosteroidlerin uygulanması önerilir. Bu olgularda yerel tedaviye yanıt alınamadığı takdirde antimalaryal veya metotreksat ya da tetrasiklinler uygulanabilmektedir. Bu ajanların dönüşümünden de yanıt alınamadıysa sistemik kortikosteroidlere geçilebilmektedir. Yaygın ve şiddetli olgularda veya lupus pernio belirlenen olgularda sistemik kortikosteroidler ve yardımcı ajanların kullanımı önerilmektedir. Sistemik kortikosteroidlere kontrendikasyon durumlarında antimalaryaller veya metotreksat yada mikofenolat mofetil uygulanması gündeme gelebilir.

2.6. Postoperatif Komplikasyonlar

2.6.1. Preoperatif Önlemler

Göğüs cerrahisi ameliyatları sonrası gelişen komplikasyonlar morbidite ve mortaliteyi önemli derecede arttıran faktörlerdir. Ayrıca yaşam kalitesini bozmakta, hastane yatış süresini uzatmakta ve maliyeti arttırmaktadır. Tüm göğüs cerrahisi operasyonları akciğerin fizyolojisinde önemli değişikliklere neden olmakta ve bu değişiklikler hafif bir hipoksemiden solunum yetmezliğine kadar ilerleyebilen fonksiyon bozukluğuna yol açabilmektedir. Bu komplikasyonların bilinmesi ve uygun zamanda müdahale edilmesi gerekmektedir. Komplikasyonların en aza indirgenmesi için preoperatif hazırlık iyi yapılmalı ve postoperatif erken dönemde önleyici tedbirler alınmalıdır. Sigara bırakılmalı, sistemik hastalıklar kontrol altına alınmalı, yeterince beslenme sağlanmalı ve varsa infeksiyon/sekresyonlar tedavi edilmelidir. Cerrahi adaylığı sınırda olan hastalar için daha dikkatli ve yoğun preoperatif pulmoner rehabilitasyonlar yapılmalıdır (234). Postoperatif erken dönemde ağrı kontrol altına alınmalı, hasta erken ekstübe edilmeli, mobilizasyon sağlanarak göğüs fizyoterapisi başlanmalıdır. Akciğer rezeksiyonu yapılacak hastalarda operasyon esnasında oksijen oranı (FiO₂) ve hava yolu basıncı mümkün olduğunca en alt seviyelerde tutulmalıdır. Peroperatif olarak verilen sıvı sınırlandırılmalı ve kabul edilebilir diürez sağlanmalıdır(235). Göğüs cerrahları, mekanik ventilasyon uygulaması, ventilasyondan hastanın ayrılması, glikoz kontrolü, yoğun fizyoterapi, pulmoner temizlik ve tromboembolik olayları önleme yöntemlerini içeren postoperatif bakım kılavuzlarını bilmelidir (234).

2.6.2. Genel Komplikasyonlar

Ağrı

Ağrı torakotomi sonrası sık görülen bir komplikasyondur. Tanımına ve derecesine göre değişmekle birlikte %5 ila %80 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. ortalama her iki hastanın birinde önemli oranda ağrı gelişmektedir. Ağrının ana nedenleri interkostal sinir hasarı, kemik zedelenmeleri, ligaman ve kosta eklemi zorlanmalarıdır. Bunların yanında, cilt, yumuşak doku, kas ve interplevral kesiler de ağrıyı artırmaktadır. Bu nedenle kas koruyucu

insizyonlar bu ağrıyı azaltabilir. Kosta retraksiyonunu sınırlayan VATS uygulamalarında bu nedenlerden dolayı daha az ağrı olmaktadır. Ağrıyı tetikleyen etkenler arasında erken dönem yoğun ağrı ve analjezi kullanımı, kadın cinsiyet, göğüs duvarı rezeksiyonu, plörektomi, ameliyat sonrası radyoterapi ve operasyon öncesi narkotik kullanımıdır. Erken dönemde etkili analjezi kronik ağrı sendromunu en aza indirmektedir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve sistemik opioidlerin eşliğinde, torasik epidural analjezi, interkostal sinir blokajı, sürekli ekstraplevral sinir blokajı ve intraplevral analjezi kullanımı gibi çok yönlü tedaviler daha iyi sonuç vermektedir (236-238).

Kronik postoperatif ağrı, posttorakotomi ağrı sendromu olarak da adlandırılır. Uluslararası Ağrı Çalışma Grubu posttorakotomi ağrı sendromunu(PTPS) torakotomiye takiben en az iki ay devam eden ya da tekrarlayan ağrı olarak tanımladı. İnsidansı %15 ila %67 arasında değişmektedir. İnterkostal sinir zedelenmesi, yumuşak doku hasarı, göğüs duvarı rezeksiyonu ve şiddetli postoperatif akut ağrı geçirilmiş olması etyolojik faktörlerdir. İlk basamak tedavide nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, trisiklik antidepresanlar, antinöbet ilaçlar ve sodyum kanal blokerleri kullanılmaktadır; ancak PTPS tedavisindeki etkinlikleri hakkında önemli ölçüde bilgi eksikliği vardır. Fizik tedavi, ilaç tedavisi ve psikiyatrik müdahaleler başarısız olduğunda lokal sinir blokajı, sempatektomi, transkütanöz elektiriksel sinir stimülatörü ve spinal kord stimülatörü değişik derecelerde başarıya neden olur. PTPS için (ettkili tedavinin eksikliği göz önüne alındığında) en güncel çabalar mümkün olan en az travmatik, en az ağrı veren insizyonların seçimi ve agresif multimodal postoperatif ağrı kontrol stratejisi ile PTPS'nin insidansını azaltmaya odaklandı (237).

İnsizyon Komplikasyonları

Toraks insizyonlarına özgü komplikasyonlar Şekil 2.10'da gösterildiği gibidir (236)

İnsizyon	Komplikasyonlar
Posterolateral torakotomi	Ağrı Seroma Yara yeri enfeksiyonu Omuz işlevleri bozukluğu Göğüs duvarı fıtıkları
Kas koruyucu torakotomi	Seroma Yara yeri enfeksiyonu
Torakoabdominal insizyon	Ağrı Kostal sınır düzensizliği Diafragma hernisi Hemidiyafram işlev bozukluğu Kosta siniri nekrozu ve enfeksiyonu İnternal mammarian arter yaralanması Kas ve kemik komplikasyonları
Bilateral torakosternotomi ('clamshell')	Yara yeri enfeksiyonu
Servikotorasik insizyon	Yara yeri enfeksiyonu
Mediastinoskopi	Yara yeri enfeksiyonu
Mediastinotomi	Yara yeri enfeksiyonu
VATS	Port bölgesi tümör ekimi Sternum stabilitesinin bozulması Sternum ayrışması Osteomyelit Mediastinit
Median sternotomi	İnsizyonda sıvı birikimi
Bilateral submammarian vertikal sternotomi	Median sternotomiye ait komplikasyonlar
Parsiyel sternotomi	

Şekil 2. 9. İnsizyonlara Özgü Komplikasyonlar

Postoperatif Hemoraji

Göğüs cerrahisi hastalarında postoperatif hemoraji önemli morbidite-mortalite nedenlerindendir. Akciğer rezeksiyonları sonrası en az 4 ünite kan transfüzyonu ihtiyacı lobektomide %2,9, pnömonektomide ise %3'tür (240). Olguların çoğunda kanama odağı tespit edilemeyebilir. Sirbu ve arkadaşları 1960 torakotomi yapılan hastayı inceledikleri çalışmada en sık retorakotomi nedeninin (%52) kanama olduğunu tespit ettiler. Bu çalışmada kanama kaynağının mediastinal ve bronşial damarlar (%23), interkostal damarlar (%17) ya da pulmoner damarlar (%17)' dan olduğu görülürken vakaların çoğunluğunda (% 41) hiçbir kanama odağı tespit edilemedi (241).

Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Göğüs cerrahisi ameliyatları sonrası aritmilerle birlikte, akut koroner sendrom(miyokart infarktüsü), kalp yetmezliği, sağdan sola şant, tromboemboli, kalp herniasyonu gibi önemli kardiyovasküler komplikasyonlar gelişebilir (242). En sık supraventriküler aritmi görülmekle birlikte daha düşük oranda ventriküler aritmi de gelişebilir.Torakotomi geçiren hastalar, farklı serilerde değişmekle birlikte %8 ila %37 arasında atrial aritmiler görülmektedir._Atrial fibrilasyon en

sık görülen aritmidir. Basit eksplorasyon ve biyopsi sonrası ortalama %9,3 iken lobektomi sonrası % 11.6, pnömonektomi sonrası %18, özofagus cerrahisi sonrası ise ortalama %17.6 oranında atriyal aritmi gelişmektedir (243). Toraks cerrahisi sonrası gelişen aritmiler tipik olarak ikinci günde en yüksek insidansa sahip olmakla birlikte postoperatif ilk 3 günde görülmektedir. Hastaların %90'ında aritmiler bir hafta içinde düzelmektedir. Mayo Klinik'te pnömonektomi yapılan 236 hastalık bir seride hastaların %22'sinde postoperatif atriyal aritmi görüldüğü, bunun %66' sının da atriyal fibrilasyon olduğu bildirildi. Bu hastaların % 55' inde yapılan kimyasal ve elektriksel kardiyoversiyon tedavilerine rağmen aritmi kalıcı oldu. Atriyal fibrilasyon tedavisine cevapsız hastaların %31' i hastanede yatış döneminde kaybedildi. İntraperikardiyal diseksiyon ve postoperatif pulmoner ödem aritmi insidansını artırmaktadır (244). Ventriküler aritmilerin hastaların ağırlığı ve hastanın yaşı ile bağlantılı olarak genellikle ya ani ekstrasistol atakları veya kısa süreli taşikardiler halinde kendini gösterirler. Tüm hastaların ortalama %6'sında görülmektedir(243). Melendez ve Carlos tarafından pnömonektomi, lobektomi, wedge rezeksiyon veya daha sınırlı pulmoner girişim yapılan 180 hastalık bir çalışmada kardiyak komplikasyon insidansı %12 olarak belirlendi. Preoperatif kalp ritm değişiklikleri, anormal EKG ile FEV1 değerinin %20'den az olması aritmi gelişimi ile ilişkili bulundu (245,246). Asamura ve ark., rezeksiyon uygulanan 267 hastanın 63'ünde (%23.6) aritmi geliştiğini bildirdi (247). Gelişen aritmi tipleri incelendiğinde 60 olguda (%95) supraventriküler aritmi ve bunların 33'ünde (%55) ise atriyal fibrilasyon tespit edildi. Yazarlar, 70 yaş üstünü ve pulmoner rezeksiyon genişliğini aritmi gelişiminde bağımsız faktörler olarak belirttiler (247). Göğüs cerrahisi uygulanan hastalarda ameliyat sonrası gelişen ritm bozukluğunun nedenleri halen tam olarak bilinmemektedir. Ameliyat ağrısına bağlı artmış sempatik deşarj, cerrahi esnasında ya da sonrasında aşırı sıvı verilmesine bağlı atriyal yüklenme, parankim rezeksiyonu yapılan hastalarda akciğerde vasküler direnç artışına bağlı atriyal basınçta yükselme gibi pek çok hipotez vardır (243).

Hastaların 24 saatten fazla hızlı kontrollü fibrilasyon veya 'flutter' devam ederse kalp içi tromboz varlığını ekarte etmek için ekokardiyografi yapıldıktan sonra kardiyoversiyon denenmelidir. Çok sayıda atriyal aritmi atağı geçirmiş hasta

sinüs ritmine dönerse bu durumda oral antiaritmik ilaç cerrahiden sonra en az 30 gün sürdürülmelidir.

Tromboembolik Komplikasyonlar ve Profilaksi

a.Derin venöz tromboz

Derin venöz tromboz (DVT) genel olarak staz, vasküler endotel harabiyeti ve hiperkoagülasyondan oluşan Virchow triadı'nın bir veya birkaç bileşeni nedeni ile meydana gelen %85 oranında bacak ve pelvik venlerin, %5 oranında üst ekstremité venlerinin tutulumunun görüldüğü genel popülasyonda 0.5/1000 insidans oranına sahip ciddi bir klinik problemdir(248-250). Erkeklerde nispeten daha fazla görülen DVT, tromboze venöz yapı bölgesinde ağrı, şişlik, hassasiyet ve renk değişikliği ile kendini gösterebileceği gibi tamamen asemptomatik de olabilir. Tanı için öncelikle DVT'den şüphelenilmesi gerekmekte ve sonrasında yapılacak kapsamlı bir fizik muayene ile D-dimer testi, venöz doppler ultrasonografi, pletismografi, termografi, radyonüklit flebografi ve venografi gibi yöntemlerin sonuçlarının incelenmesi gerekmektedir. Erken tanı ve etkili tedavi ile pulmoner emboli, nüks DVT, posttrombotik sendrom ve kronik venöz yetmezlik gibi ciddi komplikasyonlar önlenabilmektedir (248-249). Tedavide amaç, trombozun ilerlemesinin durdurulması, rekanalizasyonun sağlanması ve pulmoner embolinin önlenmesi olmalıdır. Antikoagulanlar (klasik veya düşük molekül ağırlıklı heparin ve oral antikoagülanlar), trombolitikler, kompresyon çorapları ve vena kava filtreleri tedavi yöntemlerini oluşturmaktadır.

b.Pulmoner emboli

Pulmoner emboli pulmoner arter ve dallarının kan yolu ile gelen trombüs materyali ile ani olarak tıkanmasıdır. Sıklıkla derin femoral ven kaynaklı trombüs perfüzyonda azalmaya neden olmakta, ancak ventilasyon devam etmektedir. Bu durumda ventilasyon/perfüzyon oranı artmakta ve ölü boşluk benzeri ventilasyon oluşmaktadır. Hastane ölümlerinin %3-10'unu oluşturacak kadar ciddi bir problem olan pulmoner emboliyi geçiren ve yaşayan olguların %60-70' inde doğru tanı konulamamaktadır. Olgular klinik olarak plöretik göğüs ağrısı ve dispne başta olmak üzere hemoptizi, ateş, taşikardi, takipne, hipotansiyon, siyanoz ve akut sağ kalp yetmezliği gibi geniş bir yelpazede bulgular verebilmektedir(251,252). Tanı için güvenilir bir klinik bulgu ve laboratuvar verisi yoktur. Spiral bilgisayarlı

tomografi, manyetik rezonans anjiyografi, klasik pulmoner arter anjiyografisi, ekokardiyografi ve ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi gibi görüntüleme yöntemleri tanı amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Tedavi seçenekleri arasında antikoagülan ajanlar, trombolitik tedavi ve seçilmiş olgularda pulmoner embolektomi uygulamaları bulunmaktadır.

DVT için predispozan faktörler arasında geçirilmiş DVT öyküsü, obezite, immobilizasyon, cerrahi girişim, doğum yapma, miyokard infarktüsü, travma öyküsü, uzun süreli seyahat, ileri yaş, malignite öyküsü, kalp yetmezliği sayılabilir.

Venöz tromboembolizm profilaksisi

DVT prevalansının yüksekliği ve oluşabilecek ciddi komplikasyonlar nedeni ile riskli hastalarda rutin tromboprofilaksi uygulanmalıdır. Başta malignite cerrahisi olmak üzere göğüs cerrahisinin orta ve yüksek riskli birçok ameliyatı da tromboprofilaksi grubunda yer almaktadır. Burada kullanılan ilaçlar warfarin, klasik heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, faktör Xa inhibitörleri ve trombin inhibitörlerinden oluşmaktadır (251,252).

Tromboprofilaksi major cerrahi girişimlerde ameliyattan hemen önce veya sonrasında drenajın makul değerlere indiği andan itibaren başlanılabilmektedir. Göğüs cerrahisinin major ameliyatlarında düşük molekül ağırlıklı heparin veya düşük doz klasik heparin ile profilaksi yapılmalıdır. Kanama riskinin yüksek olduğu hastalarda ise mekanik tromboprofilaksi yöntemleri uygulanmalıdır.

Akciğer ödemi

Akciğer ödemi, kardiyojenik olmayan pulmoner ödem, rezeksiyon akciğer ödemi, akut akciğer hasarı (ALI) ve akut respiratuar distres sendromu (ARDS) olarak çeşitli şekillerde adlandırılan bu durum tek bir klinik antite olarak kabul edilebilir. Altta yatan kalp yetmezliği, pulmoner emboli, bronkoplevral fistül ve pnömoni gibi bir neden olmaksızın ani gelişen solunum yetmezliği, grafide yaygın interstisyel ödem ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ile kendini gösteren klinik bir sendromdur (253). Genellikle postoperatif ikinci ve üçüncü günlerde ortaya çıkar. Aslında bu durum akut respiratuar distres sendromu (ARDS)'nun akciğer rezeksiyonu olan hastalarda görülen şeklidir (253,254). Daha sık olarak pnömonektomi sonrası gelişir, hastaların % 1.1-4.5'inde postpnömonektomik

pulmoner ödem (PPE) görülür ve yüksek mortalite (%40-100) ile seyreder (253,254). Patogenezinde, ARDS'de olduğu gibi, diffüz alveolar hasar geliştiği bilinmektedir(255). Bununla birlikte bu hasarı başlatan olayın ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Pnömonektomi sonrası anatomik olarak, pulmoner vasküler yatağın en az yarısı kaybedilmekte bu da kalp çıkımının kalan akciğere yönelmesine yol açmaktadır. Sonuç olarak pulmoner arter basıncı ve pulmoner kapiller hidrostatik basınç artar (253). Bozulmuş lenfatik drenaj, artmış pulmoner arteriyel basınç ve kan akımına bağlı gelişen endotel hasarı ve kalan akciğerin akut hiperinflasyonunun diffüz alveol hasarına yol açtığı düşünülmektedir (253). Ayrıca perioperatif sıvı yüklenmesi ve sağ pnömonektominin risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar olmasına karşın bu durum tüm çalışmalarda gösterilemedi (253,254,255,256). Sağ pnömonektomi sonrası bu sendromun daha sık görülmesi kalp ve büyük damarların akut mediastinal kayması ve sol akciğerin hiperinflasyonunun daha kolay olması ile açıklanabilir (253). Ek olarak yapılan lenf nodu diseksiyonunun lenfatik drenajı ortadan kaldırması ile pulmoner ödeme neden olabileceği ileri sürüldü(253). Karinal 'sleeve' pnömonektomi ve sağ pnömonektomi sonrasında pulmoner ödem ile daha yüksek oranda karşılaşılması bu teoriyi desteklemektedir (255,257-259). Bu komplikasyondan korunmak için destekleyici tedavi yapılmalıdır. Ameliyat sırasında ve sonrasında mümkün olduğunca az sıvı verilmesi, diüretik, vazopressin ve düşük üre atılımı, hipotansiyonun tedavi edilmesi ve dengeli plevral drenaj sisteminin kullanılması önerildi(260).

ALI'nin daha ağır formu ARDS'dir ve derin hipoksemiye neden olabilir(261-263). Rezeksiyonu takiben 48-72 saat sonra ortaya çıkar. Pnömonektomi sonrası %2.8-7.9 oranında görülür iken lobektomi sonrası %1.5-3.7 görüldüğü bildirildi (262-265).

ALI/ARDS için risk faktörleri tanımlanmış olup Çizelge 2.5'de gösterildi.

Çizelge 2. 5. ALİ/ARDS için risk faktörleri

Yaş 60

Erkek cinsiyet

Ppo* DLCO**'nın düşük olması

Perioperatif aşırı sıvı yüklenmesi Pnömonektomi (özellikle sağ)

Göğüs duvarı rezeksiyonları

Preoperatif kemoterapi veya radyoterapi

Yetersiz beslenme

Kronik süpüratif akciğer hastalığı

İntraoperatif kan kaybı

Kan transfüzyonu

Tekrar ameliyat

Eşlik eden kalp hastalığı

*Ppo: tahmin edilen (prediktif) postoperatif

ALİ/ARDS'nun başlangıcında sırasıyla taşipne, hipoksemi ve hiperkapni gelişir(266). Semptomlar başladıktan sonra hızla ilerler ve saatler içinde mekanik ventilasyon ihtiyacı doğabilir. Radyografilerde difüz parankim infiltrasyonları görülür. Radyolojik bulgular klinik bulguların ardından 24 saat gecikebilir (266).

Ayırıcı tanıda karışan diğer hastalıkların dışlanması gerekir. Bunlar, peroperatif/postoperatif sıvı yüklenmesi, kardiyojenik pulmoner ödem, pulmoner emboli, pnömoni, atelektazi ve aspirasyondur (253). Bu tanıların dışlanması için, kardiyak monitorizasyon, bilgisayarlı toraks tomografisi, pulmoner emboli tanı testleri, bronkoskopi ve kültür örnekleri alınmalıdır (267). Elektrokardiyografi ile problemin kalp kökenli olmadığı anlaşılır, gerekirse PCWP ölçümünde yapılabilir. PPE hastalarında PCWP, genellikle 18 mmHg'nın altındadır. Kardiyojenik ödem gelişen hastalar, diürez, ritm kontrolü ve oksijen tedavisine hızla yanıt verir (267).

ALI/ARDS'nin tedavisi primer olarak destek tedavisidir. Preoperatif tedavi alan hastalarda riskleri en aza indirmek için anestezi sonrası hem hava yolu basıncı hemde inspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO2)'nu mümkün olduğunca en düşük seviyede tutmak güvenli bir yoldur (261). İntraoperatif ve postoperatif dönemde intravenöz sıvılar kısıtlanmalıdır(265). Eğer hipotansiyon gelişti ise kan basıncını yükseltmek için sıvı infüzyonu yerine, vazopressörler kullanılmalıdır. Kan transfüzyonundan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Mediastinal kayma bir etyolojik faktör olabildiğinden, pnömonektomi boşluğu dengeli bir drenaj sistemiyle drene edilmelidir (260). Dokulara yeterli oksijen sağlanmalıdır. Bunun için hastalar entübe edilerek mekanik ventilasyon desteği uygulanır. Yoğunbakım ventilatör uygulamalarındaki gelişmeler ile mortalitede hafif bir düzelme sağlandı. İnhal nitrik oksit kullanımının selektif pulmoner vazodilatör etkisi nedeniyle havalandırma olan alveollerin etrafındaki dolaşımı artırarak oksijenasyonu iyileştirebildiği ve mortaliteyi azalttığı bir çalışmada gösterildi (268). Kemoterapi ve yüksek doz radyoterapi sonrası pnömonektomi uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada, postoperatif akciğer ödemi riskini azaltmak ve pozitif basınç devamlılığını sağlayabilmek için ventilatör desteği altında 48 saat süreyle 5 cm ekspiryum sonu basınç uygulaması ek bir tedavi yaklaşımı olarak tanımlandı (269). Randomize olmayan bir çalışmada ARDS'nin erken fazında düşük doz metilprednizolon kullanımının mortaliteyi önemli derecede azalttığı bildirilmesine rağmen bu sonuç diğer çalışmalarda izlenmedi (252,270). Akciğer rezeksiyonu sonrası gelişen ALI/ARDS tedavisinde steroidlerin etkisinin belirlenmesi için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Psikiyatrik komplikasyonlar

Anksiyete ve deliryum sık görülen psikiyatrik komplikasyonlar olup anksiyeteyi hipoksi tetikleyebileceği gibi anksiyete de dispneye yol açabilir. Major göğüs cerrahisi ameliyatı yapılan 100 hastalık bir seride postoperatif 18 hastada psikiyatrik komplikasyon geliştiği görüldü. (271). Mitas ve ark., 189 akciğer kanseri ya da akciğere metastaz nedeniyle operasyon uyguladıkları seride

%4.2 oranında deliryum gözlemlendiler (272). Yıldızeli ve ark., göğüs cerrahisi uygulanan 432 hastanın psikiyatrik incelemesinde, ileri yaş, uyku bozukluğu, sodyum, potasyum, kan glukoz düzeyi anormallikleri ve operasyon süresi uzun olanlarda deliryuma yatkınlık olduğunu saptandı (273).

Yüzeysel yara enfeksiyonu

Literatürde majör akciğer rezeksiyonlarından sonra yüzeysel yara yeri enfeksiyonları gelişme insidansı %1,4 ila 5,4 oranında bildirildi. Yüzeysel yara yeri enfeksiyonlarında en sık izole edilen patojenler Staphylococcus aureus ve Staphylococcus epidermidis'tir. Metisilin dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) insidansının torakotomi sonrası yara enfeksiyonu oluşturmada %1'in altında olduğu bildirildi (274). Enfeksiyon gelişen insizyonel yara drene ve debride edilerek günlük pansuman ve uygun antibiyoterapi ile tedavi edilir.

Kateter ile ilişkili enfeksiyon

Preoperatif veya peroperatif yerleştirilen santral venöz kateterin en ciddi komplikasyonu kan yoluyla enfeksiyon gelişmesidir (277). Yapılan bir çalışmada santral venöz kateter ilişkili enfeksiyonun gelişme insidansının %4 ila %14 arasında olduğu bildirildi (277). Periferik kandan alınan kan örneği ile kateterden alınan kan kültüründe aynı patojen organizmanın tespit edilmesi ile tam konulur (278). Tedavi, ilk olarak hemen kateter çekilir, ampirik antibiyoterapi başlanır ve enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılması gerekmektedir (278).

Gastrointestinal komplikasyonlar

Major göğüs cerrahisi ameliyatları sonrası gastrointestinal komplikasyonlar gelişebilir. Diabeti olan ve uzun süre sigara kullanımına bağlı kardiyovasküler bozuklukları olan hastalar risk altındadır. Bunların dışında steroid kullanımı, anemi, hipoksi, narkotik analjezik kullanımı bu riski artırır. Erken dönemde tespit edilip müdahale edilmesi gereklidir (279).

2.6.3. Akciğer ve Plevraya Ait Komplikasyonlar

a. Uzamış hava kaçağı

Hava kaçağının uzaması postoperatif olarak en sık komplikasyonlardan biridir ve "postoperatif ağrı" dan sonra taburculuğun gecikmesinde en sık ikinci nedendir

(280). Akciğer rezeksiyonları sonrası hava kaçağının uzaması önemli morbidite nedenlerindendir. Segmentektomi sonrası %5.9, lobektomide %9.6 ve pnömonektomi de ise %0.4 oranında morbidite nedeni beş günü geçen uzamış hava kaçağıdır (281). Varela ve ark.(282) yaptığı çalışmada 5 günü geçen hava kaçağının önemli akciğer komplikasyonları ile atelektazi, pnömoni ve ampiyem gibi ilişkili olduğu bulundu.

Akciğer parenkimi kaçaklarını azaltmak için birçok cerrahi teknik ve biyolojik ajan kullanılmasına rağmen hala insidansı çok yüksektir. Intraoperatif olarak hava kaçağı, %48 ila %70 arasında izlenirken postoperatif 7. günü geçen hava kaçağı %15 ile %18 arasında görülmektedir. Bunu önlemek için ideal yöntem belirlenmiş değildir (283).

b. Atelektazi

Atelektazi özellikle akciğer rezeksiyonları sonrası sık görülen bir komplikasyon olup tedavi edilmediğinde infeksiyon ve solunum yetmezliğine kadar giden süreçleri başlatabilir. Lobektomi yapılan hastaların %6.6' sında geliştiği izlenirken en önemli risk faktörünün KOAH olduğu görüldü. Önlenmesi, göğüs fizyoterapisi ve ağrı kontrolü ile sağlanmalıdır (284,285).

c. Postoperatif pnömoni

En sık görülen postoperatif infeksiyon postoperatif pnömoni (POP)'dir. POP gelişme insidansı %2.1-40, mortalite oranı ise %19-67 arasında bildirildi (286-293). Patofizyolojisi ve neden olan patojenler çok iyi araştırılmadı (61,64-66). Hava yolu kolonizasyonunun potansiyel risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (292,295-297). Akciğer kanserli hastalarda hava yolu bakteri kolonizasyonunun yaklaşık %40 olduğunu gösteren çalışmalar bildirildi (295-297). Havayollarında kolonize olan patojen bakterilerin (Haemophilus influenza, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae) operasyon sırasında yayılarak infeksiyon oluşturdıkları düşünülmektedir(297-299). Bernard ve ark. (298), tüm POP' nin %52'sine streptokok türleri ve H. influenza'nın neden olduğunu bildirir iken, Sok ve ark. (300) yaptığı çalışmada gram negatif patojenlerin POP'nin %71'inden sorumlu olduğunu streptokok türlerinin ise infeksiyonun sadece %10'una neden

olduğunu gösterdi. Postoperatif pnömonide etkili risk faktörleri Çizelge 2.8'de gösterildi.

POP genel olarak operasyondan sonraki ilk hafta içinde gelişir (292). Akciğer rezeksiyonu sonrası olağan görülen ateş, hipoksemi ve anormal akciğer grafisi nedeniyle tanı koymak zordur. Akciğer grafisinde pulmoner infiltrasyonların giderek progresyon göstermesi ve şu kriterlerden en az ikisinin olması (ateş 38°C, lökositoz 12000, pürülan balgam veya solunum sekresyonlarında patojen izolasyonu) durumunda POP tanısı koyulur (298). KOAH'ı olan hastaların preoperatif hazırlanması, profilaktik antibiyotik kullanılması, postoperatif ağrı kontrolü, solunum egzersizleri ve postural drenaj tedavide çok önemlidir (298). Preoperatif olarak uygulanan antibiyotik profilaksisi genellikle I. veya II. kuşak sefalosporinler ile yapılmaktadır ancak bu antibiyotiklerin POP'ye neden olan solunum patojenleri için spesifik olmadığı gösterildi (292).

Preoperatif olarak kolonize olan bakteriler hedef alınarak yapılan bir çalışmada kısa süreli (24 saat) yüksek doz amoksisilin-klavulanat (6 g) uygulandı. POP insidansı ve postoperatif antibiyotik ihtiyacında önemli azalma elde edildi (301,302).

POP tedavisi, yoğun bakım ünitesinde olmalıdır. Çünkü solunum yetmezliği gelişme olasılığı yüksektir ve diğer hastalardan izolasyon gereklidir. Hasta, mutlaka, göğüs hastalıkları ve infeksiyon hastalıkları uzmanları ile birlikte görüşülerek ve konsültasyon istenerek tedavi edilmelidir. Tedavi balgam kültür sonucuna uygun antibiyotik tedavisi, anti-inflamatuar tedavi için kortikosteroid tedavisi, non-invazif ve/veya mekanik ventilasyon uygulamasını içermektedir (301,302).

Çizelge 2. 6. Ameliyat sonrası görülen pnömonide etkili risk faktörleri

• Sigara öyküsü • Komorbid hastalık varlığı • Hipertansiyon • Anemi • Malign hastalık • Operasyon süresi	• KOAH • Kötü beslenme • İleri Yaş • Geniş rezeksiyon • Postoperatif mekanik ventilasyon • Postoperatif yoğun bakım ihtiyacı
--	--

Çizelge 2. 7. Rezeksiyon sonrası görülen ampiyemin nedenleri

-
- Bronkoplevral fistül gelişimi
 - Ameliyat sonrası gelişen sıvının enfekte olması
 - Pnömonektomi sonrası göğüs boşluğunun kontaminasyonu
 - Lober ve sublobar rezeksiyon sonrası akciğerin tam reekspanse olamaması
 - İnsizyon yerinde gelişen infeksiyonun plevra boşluğuna yayılımı
 - Pnömoniye sekonder olarak plevra boşluğunun enfekte olması
-

Ampiyem ve Bronkoplevral Fistül

Akciğer operasyonları sonrası görülebilen ve en istenmeyen komplikasyonların başında gelir. Rezeksiyon sonrası ampiyem, yaklaşık %1-5 oranında gelişir (303). Ampiyemin, parapnömonik ampiyemlerden sonraki en sık 2. nedenidir ve yaklaşık tüm ampiyemlerin %2'sinden sorumludur (304). Genellikle, pnömonektomi sonrası daha sık (olguların %2-16'sında) ampiyem gelişir (305). Eğer rezeksiyon sonrası görülen ampiyem bronko-plevral fistül (BPF) ile ilişkili ise hayati tehlike daha da artar. Pnömonektominin perioperatif mortalitesi yaklaşık %7'dir. Postpnömonektomi ampiyemin mortalitesi yaklaşık %25'dir ve eğer BPF ile birlikte ise yaklaşık %50 mortalite izlenmektedir

(306,307). Rezeksiyon sonrası gelişen BPF'lerin yaklaşık %50'si ilk 4 hafta içinde görülür ve sağ tarafta daha sıktır (308).

Rezeksiyon sonrası görülen ampiyem nedenleri Çizelge 2.9'da gösterilmektedir.

Ampiyem, Evre I (eksudatif evre), Evre II (fibrinopürülan evre) ve Evre 3 (organize evre) olmak üzere 3 evrede gelişir. Toraks ampiyeminin tanısı aşağıda tanımlanan kriterler ile koyulur (309).

1. Torasentez ile alınan sıvıda püy görülmesi ya da gram boyamada (direkt) veya kültürde (indirekt) patojenlerin görülmesi veya
2. Plevra sıvısında PH «7,2, glukoz 400 mg/l, LDH »1000 IU/mL, protein 73 g/mL ve lökosit »15 000 /mm³,
3. Fizik muayene, radyolojik ve laboratuvar bulguların klinik tabloya eşlik etmesi.

Yapılan mikroskopik incelemede en sık etken patojen Staphylococcus aureus olarak bulundu, ayrıca Streptococcus pneumoniae, gram negatif ve anaerob (Psödomonas aeruginosa, E. coli, Bacteroides fragilis) mikroorganizmalar da sık görülen patojenlerdir (310). Bununla birlikte olguların %75'i polimikrobiktir ve yaklaşık %20'si sterildir. Daha önce geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı söz konusu ise, ampiyem steril olabilir (305).

Pnöminektomi sonrası ampiyem, 2 hafta ila birkaç yıla kadar değişen bir süreçte gelişebilir. Bu durum, yara yeri infeksiyonu ve geç başlayan hematojen yayılım ile ilişkili bulundu(311). Operasyon sonrası takip edilen hastanın genel durumu bozulduğunda bu komplikasyondan mutlaka şüphe duymak gerekir.

Rezeksiyon ampiyemin tedavisi iki başlık altında toplanır.

1. Ampiyem boşluğunun tedavisi
2. BPF'ün tedavisi

Ampiyem boşluğunun tedavisi

Tüp Torakostomi: İlk basamak tedavi tüp torakostomi ve kapalı sualtı drenajıdır. Torasentez ile püy aspire edilirse kültür antibiyogram sonucu beklenmeden derhal TT uygulanmalıdır. BPF varlığında da karşı akciğere püy aspirasyonu bu şekilde önlemektedir(303-305,311-314).

İrrigasyon: Ampiyem kavitesini steril solüsyonlarla yıkayarak drenaj etkinliğini artırmak için tanımlanan bir tekniktir. Salin (izotonik) yaygın kullanılan bir

solüsyondur, etken organizmaları ve debrisleri dilüe ederek boşaltır. Iodin ve derivasyonları da plevra aralığı irrigasyonu için yaygın olarak kullanılmaktadır (315,316). Lokal antibiyotik uygulanmasının etkinliği ile ilgili kesin kanıtlar bulunmamaktadır.

Fibrinolitik Tedavi: Özellikle evre-II ampiyem safhasında etkilidir. Fibrinolitik ajanlar (streptokinaz, ürokinaz, doku plazminojen aktivatörü) kullanılır. Her iki plevra yüzeyinde ve ampiyem boşluğundaki fibrinöz yapıları ve septaları eriterek drenajın daha etkin olmasını sağlar(316-318). Evre III ampiyemde ise başarısız olduğu gösterildi (319).

VATS-Dekortikasyon: Nekrotik materyalin viseral duvardan debridmanı olarak tanımlanır. Ampiyemin ilk 4 haftasında bu yöntemin başarı şansı yüksektir. Evre III ampiyemde ise başarı oranı çok düşüktür(319). TT' nin başarısız olduğu erken ampiyem olgularda fibrinolitik tedavi sonrası VATS ile debridman ve drenaj başarılı bulundu.(320).

Torakotomi-Dekortikasyon: Evre III ampiyemde, bir kabukla kaplı kollabe olmuş akciğer parenkiminin üzerindeki fibrinli kabuğu kaldırarak akciğerin yeniden re-ekspanse olmasını sağlayan bir işlemdir ve 1885'den beri bilinmektedir(316).

Torakomyoplasti: Ampiyem boşluğunun kas transpozisyonu ile doldurulması yöntemidir. Rezeksiyon BPF ardından kronik ampiyem gelişen olgularda, torakoplasti ve omentum pediküllü flep kombinasyonu ile %82,6 başarı sağlandığı bildirildi (321) (Şekil 5). Genel mortalite oranı az sayıdaki serilerde yaklaşık %5'tir (321,322).

Bronkoplevral Fistül Tedavisi

Yeniden kapatma: Bronş güdüğündeki fistülün tekrar kapatılması işlemidir. Endobronşial yaklaşımla güdük siyanoakrilat veya diğer kimyasal ajanlar ile kapatılmaya çalışılır. BPF çapı 3-5 mm olan mikrofistüllü olgularda bu yöntem başarılı olabilir (326). Daha büyük fistüllerde ise retorakotomi, transsternal yaklaşım ve kontralateral yaklaşım ile bronş güdüğü tekrar kapatılabilir.

Clagett prosedürü: Açık plevra drenajı, seri operatif debridman ve antibiyotik solüsyonla plevral kavitenin doldurularak toraksın kapatılmasını içeren kompleks bir işlemdir(325). Antibiyotikli solüsyon ile günlük irrigasyon veya düzenli açık pansuman yapılır. Mortalite oranı yüksektir (yaklaşık %25).

Weder prosedürü: Tekrarlayan torakotomi ve debridman uygulanarak temizlenen kavitenin antiseptik kompreslerle doldurularak yapılan bir işlemdir (327).

Stent ile kapama: Kaplı metal stentler kullanılarak BPF kapatılan olgular literatürde bildirildi (328).

Şilotoraks

Şilotoraks insidansı akciğer rezeksiyonları sonrası geniş serilerde %1'den azdır. Bu serilerin deneyimli merkezlerin sonuçları olduğu düşünülürse daha yüksek oranlardan söz edilebilir. Geniş rezeksiyon ve radikal lenf nodu diseksiyonu bu oranı artıran nedenlerdendir. Şilotoraks gelişmesinin nedeni operasyon sırasında duktus torasikus yaralanmasıdır. Kalp ve aort cerrahisi, akciğer , özofagus, sempatik sinir, boyun ve diyafram cerrahisi sonrası gelişebilir. Duktus torasikus, ikinci lumbal (L2) vertebra ön yüzünde sistema şiliden başlar, aort hiatusundan (T10-T12 hizası) toraksa girer. Kolumna vertebralisin ön sağ yüzünde, özofagusun arkasında, azigos veni ile aorta arasında ilerler. Karina seviyesinde (T5-T6) sola geçer ve sol subklavian ven ile sol internal juguler ven bileşkesinden sistemik dolaşıma katılır. Duktus toracicus, plevranın dışında posterior mediastende yerleşimli olduğu için göreceli olarak korunaklıdır. Özellikle, sağ tarafta olmak üzere ekstraplevral rezeksiyonlar sırasında yaralanabilir. Fakat akciğer rezeksiyonları sırasında gelişen şilotoraksın en önemli nedeni özellikle subkarinal ve subaortik olmak üzere mediastinal lenf nodu diseksiyonudur. Bunun dışında torastaki aort üzerindeki plevranın açılması ya da pulmoner ligamanın serbestlenmesi sırasında da gelişebilir. Süt renginde plevra drenajı izlenir. Plevra sıvısında mayide trigliserid düzeyinin 110 mg/dl üzerinde olması ya da bu sıvıda şilomikronları gösterilmesi ile plazmaya göre yükselmiş lenfosit oranı tanı koydurucudur. Günlük drenajın 400 ml'nin üzerinde olması (özellikle de 700 ml üzeri) şilotoraks lehinedir. Genellikle ameliyat sonrası 1-2

hafta devam eder (329). Konservatif tedavi; yağsız diyet, orta zincirli trigliserid içeren enteral formüller ile total parenteral beslenmeyi içerir. Bu yaklaşım ile, 4 hafta içinde hastaların %70-80'ninde şilotoraks kontrol altına alınabilir. Cerrahi yaklaşım, sağ torakotomi ya da VATS ile duktus onarımı veya hiatusta kütle ligasyonunu içerir. Erken cerrahi (5-7 gün) öneren yazarlar da mevcuttur. Dugue ve ark. (330), Postoperatif 5. günde drenaj ise cerrahi önermektedir. Cerrahi yapılacak hastalarda şilöz kaçağın yerini tespit edebilmek için ameliyat öncesinde lenfanjiografi yapılması (tanı değeri %80'e varmaktadır) ya da krema veya yağın enteral olarak 3 saat önce verilmesi önerilmektedir (329-333).

2.6.4. Sinir Yaralanmaları

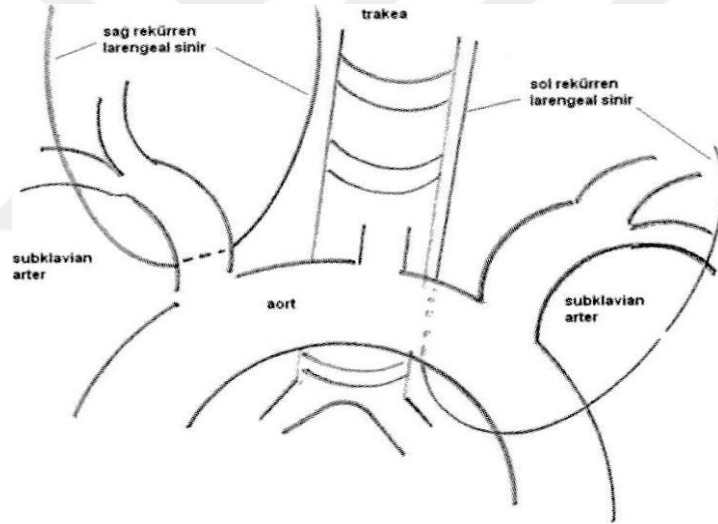
Rekürren larengeal sinir yaralanması; mediastinoskopi, mediastinal lenf nodu diseksiyonu mediastinal cerrahi, timektomi, özofajektomi, tirodi cerrahisi, trakeostomi sırasında yaralanabilir. Genellikle geçici ve tek taraflıdır. Tek taraflı paralizi geliştiğinde hastalar zayıf, nefes nefese ve efor gerektirir bir şekilde konuşurlar. Öksürme yeteneği zayıflar ve buda aspirasyon, atelektazi ve pnömoniye kolaylaştırır (334) (Şekil 2.11).

Frenik sinir yaralanması; timektomi (sternotomi ya da VATS ile), akciğer kanserinin direkt invazyonu, özofagus kanseri, mediastinal tümör invazyonu, aortikopulmoner lenf nodu diseksiyonu veya intraperikardiyal pnömonektomi sırasında yaralanabilir. 'Pancoast tümörü' gibi akciğer kanserleri torasik girişte ya da supraklavikula fossada bası yoluyla paraliziye neden olabilir. Tek taraflı diafragma paralizisi çoğu kez asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez. Dispne gelişen hastalarda diafragma plikasyonu uygulanabilir (334).

Sempatik sinirlerin yaralanması; tipik olarak apeks yerleşimli tümör invazyonu ile tutulabilirler. Bunun dışında mediastinal tümörler özellikle posterior mediastinal nörojenik tümörler (schwannom, nörofibrom gibi) sempatik zinciri invaze ederek 'Horner' sendromuna neden olur. Stellat ganglion, yaygın olarak torakoskopik sempatektomi sırasında yaralanabilir. Hiperhidrozis için cerrahi uygulanırken kostaların yanlış sayılarak planlanandan daha yüksek seviyeden müdahale edilmesiyle gelişir. Yüz kızarması ve terlemesi için

yapıldığında ve de aşırı koter kullanıldığında ganglion hasarı gelişimi daha yüksektir. Diğer bir sık neden ise toraksın çıkış sendromu (torasik outlet') cerrahisi sırasında yapılan birinci kosta rezeksiyonudur. Pancoast tümörü cerrahisinde ise komplet rezeksiyon yapabilmek için bilinçli olarak ganglion hasarı oluşturulabilir (334).

Torasikus longus sinir yaralanması; torakotomi (özellikle aksiller), VATS operasyonlarında port yerleştirilirken, birinci kosta rezeksiyonu ve göğüs tüpü yerleştirilmesi sırasında yaralanabilir. Sinir paralizi, serratus anterior kasının güçsüzlüğüne hatta tamamen fonksiyon kaybına neden olabilir. Böylece ağrı, halsizlik, omuz hareketlerinde sınırlılık ve skapulada mediale yer değiştirmeye neden olabilir (334).



Şekil 2. 10. Rekürren laringeal sinirin sağ ve soldaki anatomik seyri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma kesitsel bir şekilde tasarlanan, tanımlayıcı tipte bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri, Örneklemi ve Zamanı

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 01/01/2017-31/12/2022 tarihleri arasında interstisyel akciğer hastalığı ön tanısıyla akciğer biyopsisi yapılan hastalar hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak tarandı.

3.3. Araştırmaya Alınma Kriterleri:

- Kliniğimizde akciğer biyopsisi yapılan hastaların patoloji sonuçlarının interstisyel akciğer hastalığı lehine çıkmış olması,
- Hastaların preoperatif radyolojik görüntülerinin ve solunum fonksiyon testlerinin mevcut ve ulaşılabilir olması,
- Postoperatif 1 hafta ile 1 ay arasında klinik durumlarına ulaşılabilir olması

3.4. Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri:

- Hastaların klinik izlemelerine, patoloji sonuçlarına, preoperatif solunum fonksiyon testlerine ve radyolojik görüntülemelerine ulaşılabilmesi
- Anatomi rezeksiyon yapılan hastalar

3.5. Verilerin Toplanması

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 01/01/2017-31/12/2022 tarihleri arasında interstisyel akciğer hastalığı ön tanısıyla akciğer biyopsisi yapılan hastalar hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak tarandı. 145 hastaya ulaşıldı. Patoloji raporu, klinik izlemi, radyolojik görüntülemeler ve solunum fonksiyon test taramaları sonucunda bu verilerden birine veya birkaçına ulaşamayan 4 hasta çalışmaya dahil edilmedi. İntraoperatif malignite sebebiyle sağ üst lobektomi yapılan 1 hasta da çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 140 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların klinik izlemelerine ulaşarak demografik ve klinik özellikleri (cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, komorbid hastalıkları, sigara içme öyküsü ve

miktarı) kaydedildi. Tetkikleri incelenerek solunum fonksiyon testi sonuçları (FEV1 değeri ve yüzdesi ile FVC değeri ve yüzdesi), operasyon notlarının incelenmesi sonucunda operasyon şekli (vats/torakotomi) ve biyopsilerin hangi akciğer lobundan alındığı kaydedildi. Postoperatif dönemdeki takip notlarına ulaşıp hastaların hastanede yatış süresi ve postoperatif 1.hafta-1.ay arasında herhangi bir morbidite ve mortalite olup olmadığı incelenip kaydedildi. Postoperatif komplikasyonlardan en sık oranda görülenler belirlendi ve bunlar dispne, pnömotoraks, uzamış hava kaçağı, pnömoni, plevral efüzyon, cilt altı amfizem, ARDS/entübasyon, mortalite ve diğer komplikasyonlar olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflandırmada postoperatif pulmoner komplikasyonlara öncelik verildi. Yine patoloji sonuçları incelenerek hastaların patolojik tanıları kaydedildi.

3.6. Etik Kurul Onayı ve Veri Kullanım İzni

Araştırmamız, ‘Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ tarafından 07.06.2023 tarih ve KAEK- 452 nolu karar ile onaylanıp veri kullanım izni alınması sonrası bilimsel ve etik açıdan uygun görüldü. (Ek 1)

Akdeniz Üniversitesi Başhekimliği tarafından 15.09.2023 tarihinde 6 ay süre ile tarafımıza araştırmamız ile alakalı veri kullanım izni verildi. (Ek 2)

3.7. İstatiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik veriler sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Normal dağılıma uyan verilerin iki grup arasındaki karşılaştırmaları için T Testi, normal dağılıma uymayan verilerin iki grup arasındaki karşılaştırmaları için Mann Whitney U Testi kullanıldı. Ölçekler arası doğrusal ilişki Pearson Korelasyon Testi kullanılarak yapıldı. Analizler IBM SPSS (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı) versiyon 26.0 kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. p değerinin 0,05 ile 0,10 arasında olması ise düşük anlamlılık olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 140 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $56,96 \pm 11,18$ yıl olup, hastaların %50,7'si (n=71) kadın ve %49,3'ü (n=69) erkekti. Hastaların %47,9'u (n=67) 60 yaş ve üzerinde iken %52,1'i (n=73) 60 yaşın altındaydı. Hastaların beden kitle indeksi ortalaması $28,89 \pm 5,33$ idi. Hastaların %24,3'ü (n=34) zayıf/normal kilolu, %36,4'ü (n=51) fazla kilolu, %29,3'ü (n=41) birinci derece obez ve %10'u (n=14) ikinci derece obez/morbid obez sınıfına dahil olduğu saptandı (Bkz. Çizelge 4.1).

Hastaların %50'si (n=70) sigara içmiyorken %50'si (n=70) operasyon zamanından önce sigara içmiş veya hala içmeye devam etmekteydi. Hastaların ortalama sigara içme miktarı 5 p/yıl (minimum= 0, maksimum= 150) olarak saptandı. Hastaların ortalama sigara içme miktarı $16,54 \pm 23,68$ p/yıl olarak saptandı. 16,5 p/yıl üzerinde sigara içenlerin oranı %39,28 (n=55) olarak bulundu.

Çizelge 4. 1. Hastaların demografik özellikleri

	N	%		N	%
Cinsiyet			Yaş		
Kadın	71	(50,7)	<60 Yaş	67	(47,9)
Erkek	69	(49,7)	>=60 Yaş	73	(52,1)
Vücut Kitle İndeksi			Sigara Öyküsü		
Zayıf/Normal Kilolu	34	(24,3)	Var	70	(50)
Fazla Kilolu	51	(36,4)	Yok	70	(50)
1.Derece Obez	41	(29,3)			
2.Derece Obez/Morbid Obez	14	(10)			

Hastaların %25,7'sinin (n=36) herhangi bir komorbiditesi yokken %74,3'ünün (n=104) en az bir adet komorbiditesi mevcuttu. Hastaların

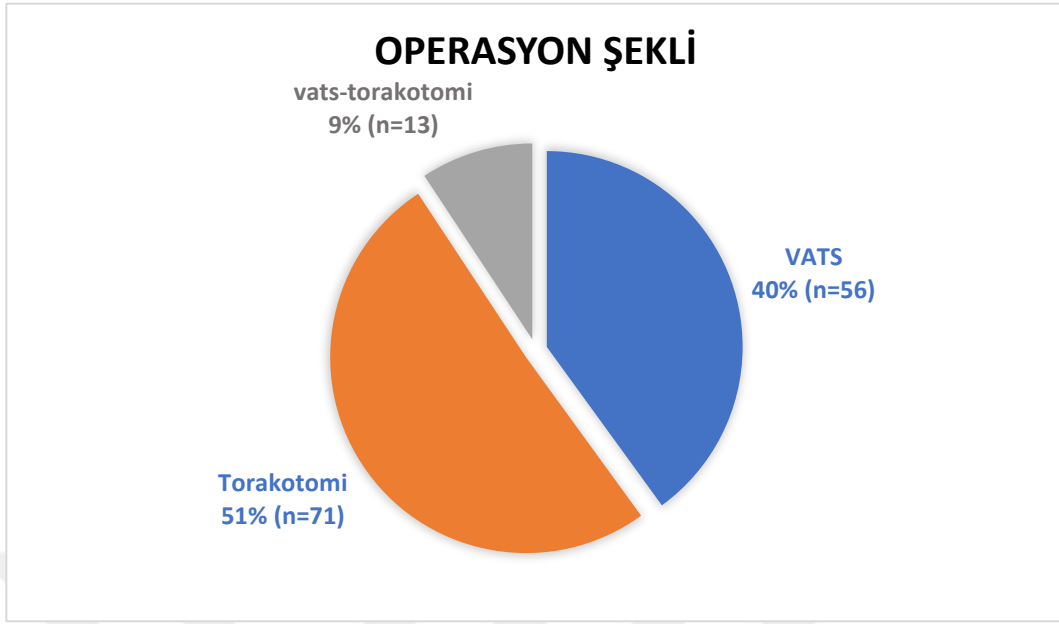
%32,1'inde (n=45) hipertansiyon, %21,4'ünde (n=30) diyabetes mellitus, %20,7'sinde (n=29) obstrüktif akciğer hastalığı, %27,9'unda (n=39) koroner arter hastalığı, %1,4'ünde (n=2) kronik böbrek hastalığı, %9,3'ünde (n=13) hiperlipidemi, %9,3'ünde (n=13) tiroidal hastalık, %5,7'sinde (n=8) nörolojik hastalık, %2,9'unda (n=4) malignite, %31,4'ünde (n=44) diğer komorbiditeler mevcuttu (Bkz. Çizelge 4.2).

Çizelge 4. 2. Hastaların komorbidite durumları

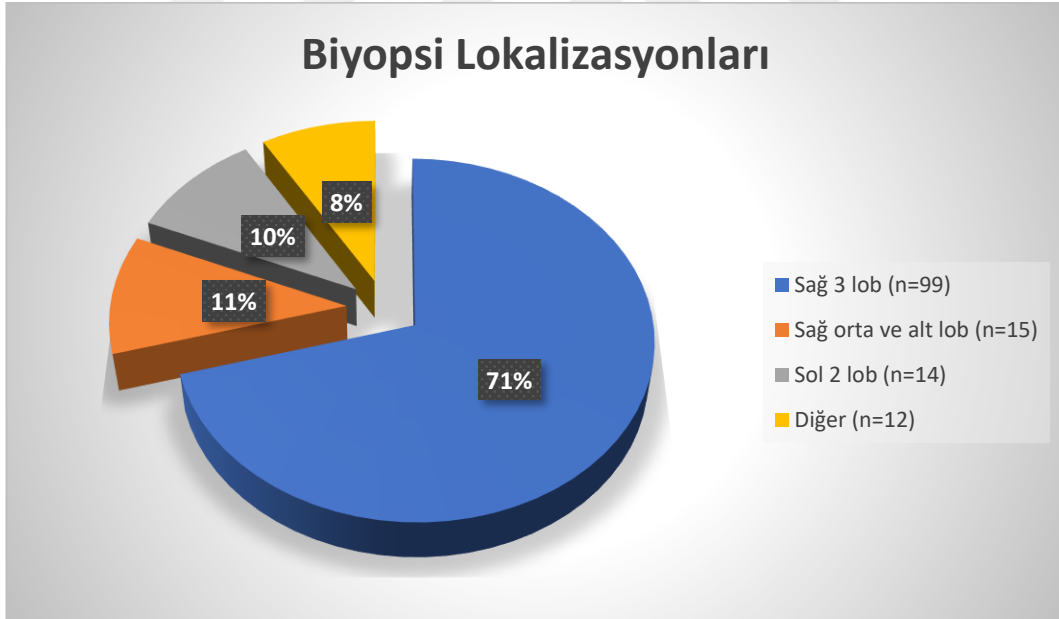
N (%)		N (%)	
Komorbidite		Kronik Böbrek Hastalığı	
Var	104(74,3)	Var	2(1,4)
Yok	36(25,7)	Yok	138(98,6)
Hipertansiyon		Hiperlipidemi	
Var	45(32,1)	Var	13(9,3)
Yok	95(67,9)	Yok	127(90,7)
Diyabetes Mellitus		Tiroidal Hastalık	
Var	30(21,4)	Var	13(9,3)
Yok	110(78,6)	Yok	127(90,7)
Obstrüktif Akciğer Hastalığı		Nörolojik Hastalık	
Var	29(20,7)	Var	8(5,7)
Yok	111(79,3)	Yok	132(94,3)
Koroner Arter Hastalığı		Malignite	
Var	39(27,9)	Var	4(2,9)
Yok	101(72,1)	Yok	136(97,1)
Diğer Komorbidite			
Var	44(31,4)		
Yok	96(68,6)		

Çizelge 4. 3. Hastaların patolojik tanıları

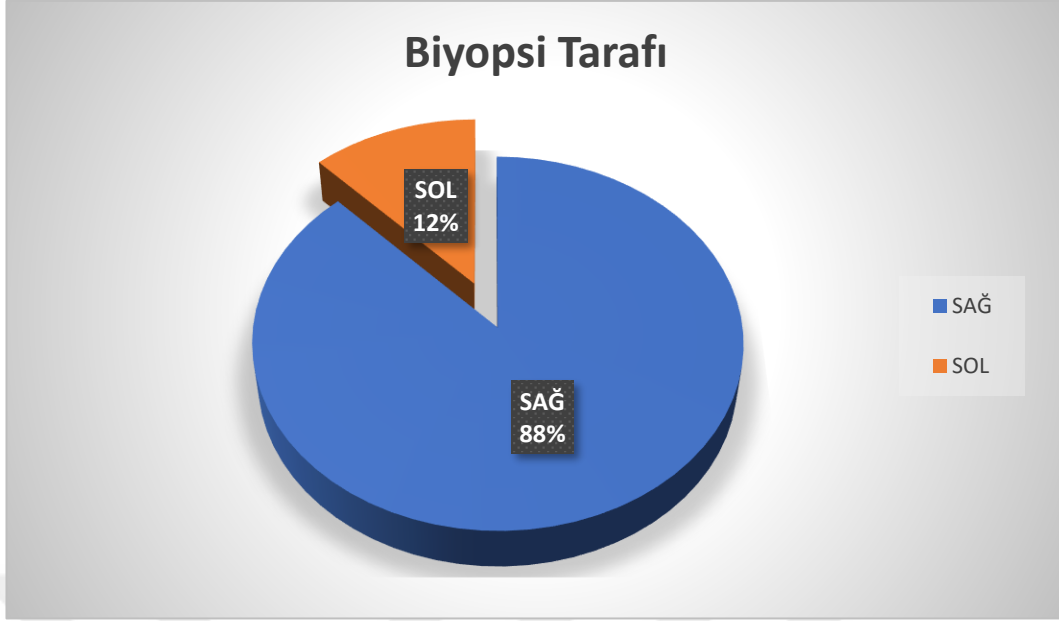
	N (%)		N (%)
Usual İnterstisyel Pnömoni		Kronik Eozinofilik Pnömoni	
Var	37(26,4)	Var	3(2,1)
Yok	103(73,6)	Yok	137(97,9)
Hipersensitivite Pnömonisi		Deskumatif İnterstisyel Pnömoni	
Var	25(17,9)	Var	5(3,6)
Yok	115(82,1)	Yok	135(96,4)
Kriptojenik Organize Pnömoni		Granüloamatöz Hastalık	
Var	11(7,9)	Yok	135(96,4)
Yok	129(92,1)	Sarkoidoz Var	2(1,4)
		Tüberküloz Var	3(2,1)
Respiratuar Bronşiolit ilişkili Akciğer Hastalığı		Diğer Tanılar	
Var	13(9,3)	Var	15(10,7)
Yok	127(90,7)	Yok	125(89,3)
Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni		Non-Diagnostik	
Var	22(15,7)	Var	7(5)
Yok	118(84,3)	Yok	133(95)



Şekil 4. 1. Hastaların Operasyon Şekilleri



Şekil 4. 2. Hastaların Biyopsi Lokalizasyonları



Şekil 4. 3. Hastaların Biyopsi Tarafı

Hastaların postoperatif patolojik tanıları incelendiğinde Çizelge 4.3’ te özetlendi. En sık patolojik tanı hastaların % 26,4’ünde görülen UIP (n=37) iken onu hastaların % 17,9’unda görülen HSP (n=25), % 15,7’sinde görülen NSİP (n=22), % 9,3’ünde görülen RB-İAH (n=13), % 7,9’unda görülen KOP (n=11) takip etmektedir. KEP % 2,1 oranında (n=3), DİP % 3,6 oranında (n=5), sarkoidoz % 1,4 oranında (n=2), Tüberküloz % 2,1 oranında (n=3), diğer tanıları ise % 10,7 oranında (n=15) görüldü. Hastaların %5’inde (n=7) ise patolojik tanının konulamadığı saptandı.

Hastaların % 40’ının (n=56) operasyonunun VATS ile yapıldığı, % 51’inin (n=71) torakotomi ile yapıldığı, % 9’unun (n=13) ise VATS ile başlanıp torakotomiye geçildiği saptandı (Şekil 4.1).

Hastaların biyopsi lokalizasyonları incelendiğinde; % 71’inin (n=99) sağ akciğer her 3 lobundan, % 11’inin (n=15) sağ akciğer orta ve alt lobundan, % 10’unun (n=14) sol akciğer her iki lobundan ve % 8’inin (n=12) diğer lob kombinasyonlarından alındığı saptandı (Şekil 4.2).

Hastaların biyopsi tarafları incelendiğinde; % 88’inin (n=123) sağ akciğerden, % 12’sinin (n=17) sol akciğerden alındığı saptandı (Şekil 4.3).

Hastanın preoperatif solunum fonksiyon testlerinin istatistiksel analizinin özeti Çizelge 4.4 'te özetlendi. Hastaların % 42,9'unun (n=60) FEV1 yüzdesinin % 80'in altında iken % 57,1'inin (n=80) FEV1 yüzdesinin % 80 ve üzerinde olduğu, % 62,8'inin (n=88) FVC yüzdesinin % 80'in altında iken % 37,2'sinin (n=52) FVC yüzdesinin % 80 ve üzerinde olduğu saptandı.

Çizelge 4. 4. Hastaların Preoperatif Solunum Fonksiyon Testi Analizi

	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
Fev1	140	2,14	0,77	2,08	0,72	4,51
Fev1_Yuzde	140	80,04	21,15	82,80	28,40	123,90
Fvc	140	2,35	0,85	2,25	0,81	4,70
Fvc_Yuzde	140	71,92	18,65	74,15	30,00	121,00

Hastaların postoperatif dönemde hastanede yatış süresi ortancası 5 (minimum=1 ve maksimum= 30) gündür. Yatış sürelerinin ortalaması $5,9 \pm 3,62$ gündür. Hastaların %62,9'unun (n=88) hastanede yatış süresi 5 gün ve altında iken, %37,1'inin (n=52) ise 5 günün üzerinde olduğu saptandı.

Hastaların % 22,1'inde (n=31) en az bir tane postoperatif komplikasyon geliştiği görüldü. Bu komplikasyonların hastalarda görülme oranları incelendiğinde; dispne % 5 (n=7), pnömotoraks % 2,9 (n=4), cilt altı amfizem % 2,9 (n=4), uzamış hava kaçağı % 6,4 (n=9), pnömoni % 7,1 (n=10), plevral efüzyon % 2,1 (n=3), ARDS/entübasyon % 0,7 (n=1) ve diğer komplikasyonlar % 3,6 (n=5) olarak saptandı. Ayrıca 3 hastada da (% 2,1) mortalite olduğu görüldü (Bkz.Çizelge 4.5).

Çizelge 4. 5. Hastalarda Postoperatif Gelişen Komplikasyonlar

N (%)		N (%)	
Komplikasyon		Pnömoni	
Var	31(22,1)	Var	10(7,1)
Yok	109(77,9)	Yok	130(92,9)
Dispne		Plevral Efüzyon	
Var	7(5,0)	Var	3(2,1)
Yok	133(95,0)	Yok	137(97,9)
Pnömotoraks		ARDS/Entübasyon	
Var	4(2,9)	Var	1(0,7)
Yok	136(97,1)	Yok	139(99,3)
Cilt Altı Amfizem		Mortalite	
Var	4(2,9)	Var	3(2,1)
Yok	136(97,1)	Yok	137(97,9)
Uzamış Hava Kaçağı		Diğer Komplikasyonlar	
Var	9(6,4)	Var	5(3,6)
Yok	131(93,6)	Yok	135(96,4)

Çizelge 4. 6. Ki Kare Analiz Sonuçları

*Ki Kare Test		Komplikasyon				p
		Yok	Var	Total	X ² (SD)	değeri
Cinsiyet	Kadın	56 (51,4%)	15 (48,4%)	71	0,08(1)	*0,769
	Erkek	53 (48,6%)	16 (51,6%)	69		
BKİ	Zayıf/normal kilo	23 (21,1%)	11 (35,5%)	34	3,15(3)	*0,368
	Fazla kilo	42 (38,5%)	9 (29%)	51		
	1.derece obez	32 (29,4%)	9 (29%)	41		
	2.derece obez/morbid obez	12 (11%)	2 (6,5%)	14		
Komorbidite	HT Yok	75 (68,8%)	20 (64,5%)	95	0,20(1)	*0,652
	HT Var	34 (31,2%)	11 (35,5%)	45		
	DM Yok	87 (79,8%)	23 (74,2%)	110	0,45(1)	*0,501
	DM Var	22 (20,2%)	8 (25,8%)	30		
	Obst.Akc.Hast.Yok	87 (79,8%)	24 (77,4%)	111	0,08(1)	*0,771
	Obst.Akc.Hast.Var	22 (20,2%)	7 (22,6%)	29		
	KAH Yok	81 (74,3%)	20 (64,5%)	101	1,15(1)	*0,283
	KAH Var	28 (25,7%)	11 (35,5%)	39		

Çizelge 4. 6 Devamı. Ki Kare Analiz Sonuçları

Komorbidite devam	KBH Yok	108 (99,1%)	30 (96,8%)	138	0,75(1)	*0,395
	KBH Var	1 (0,9%)	1 (3,2%)	2		
	HPL Yok	98 (89,9%)	29 (93,5%)	127	0,07(1)	*0,733
	HPL Var	11 (10,1%)	2 (6,5%)	13		
	Tiroidal Hast.Yok	98 (89,9%)	29 (93,5%)	127	0,38(1)	*0,733
	Tiroidal Hast.Var	11 (10,1%)	2 (6,5%)	13		
	Nörolojik Hast. Yok	103 (94,5%)	29 (93,5%)	132	0,04(1)	*1,000
	Nörolojik Hast. Var	6 (5,5%)	2 (6,5%)	8		
	Malignite Yok	105 (96,3%)	31 (100%)	136	0,22(1)	*0,575
	Malignite Var	4 (3,7%)	0 (0%)	4		
	Diğer Komorbidite Yok	78 (71,5%)	18 (58%)	96	0,86(1)	*0,353
	Diğer Komorbidite Var	31 (28,5%)	13 (42%)	44		

Çizelge 4. 6 Devamı. Ki Kare Analiz Sonuçları

Tanı	UİP Yok	78 (71,6%)	25 (80,6%)	103	1,02(1)	*0,311
	UİP Var	31 (28,4%)	6 (19,4%)	37		
	KOP Yok	100 (91,7%)	29 (93,5%)	129	0,10(1)	*1,000
	KOP Var	9 (8,3%)	2 (6,5%)	11		
	HSP Yok	91 (83,5%)	24 (77,4%)	115	0,60(1)	*0,436
	HSP Var	18 (16,5%)	7 (22,6%)	25		
	NSİP Yok	95 (87,2%)	23 (74,2%)	118	3,06(1)	*0,096
	NSİP Var	14 (12,8%)	8 (25,8%)	22		
	RBI-AH Yok	96 (88,1%)	31 (100%)	127	2,78(1)	*0,072
	RBI-AH Var	13 (11,9%)	0 (0%)	13		
	KEP Yok	108 (99,1%)	29 (93,5%)	137	3,52(1)	*0,123
	KEP Var	1 (0,9%)	2 (6,5%)	3		
	DİP Yok	105 (96,3%)	30 (96,8%)	135	0,01(1)	*1,000
	DİP Var	4 (3,7%)	1 (3,2%)	5		
	Granülomatöz Hast. Yok	105 (96,3%)	30 (96,8%)	135	1,75(1)	*0,472
	Sarkoidoz Var	1 (0,9%)	1 (3,2%)	2		
	Tüberküloz Var	3 (2,8%)	0 (0%)	3		

Çizelge 4. 6 Devamı. Ki Kare Analiz Sonuçları

Operasyon Şekli	VATS	42 (38,5%)	14 (45,2%)	56	1,43(2)	*0,489
	Torakotomi	58 (53,2%)	13 (41,9%)	71		
	Vats>Torakotomi	9 (8,3%)	4 (12,9%)	13		
Biyopsi Tarafı	Sağ Akciğer	97 (89%)	26 (83,9%)	123	0,55(1)	*0,533
	Sol Akciğer	12 (11%)	5 (16,1%)	17		
FEV1 Yüzdesi	<80	41 (37,6%)	19 (61,3%)	60	5,61(1)	*0,018
	>=80	68 (62,4%)	12 (38,7%)	80		
FVC Yüzdesi	<80	65 (59,6%)	23 (74,2%)	88	2,13(1)	*0,144
	>=80	44 (40,4%)	8 (25,8%)	52		
Sigara	İçmiyor	56 (51,4%)	14 (45,2%)	70	0,37(1)	*0,541
	İçiyor	53 (48,6%)	17 (54,8%)	70		
Yaş	<60	58 (53,2%)	15 (48,4%)	73	0,22(1)	*0,635
	>=60	51 (46,8%)	16 (51,6%)	67		
Yatış Süresi	=<5 gün	78 (71,6%)	10 (32,3%)	88	15,96(1)	*0,000
	>5 gün	31 (28,4%)	21 (67,7%)	52		

Hastaların cinsiyeti ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemek için ki-kare testi yapıldı. Cinsiyet ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($X^2(1)= 0,08$, $p= 0,769$) (**Çizelge 4.6**).

Hastaların BKİ ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemek için ki-kare testi yapıldı. BKİ ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($X^2(3)= 3,15$, $p= 0,368$) (**Çizelge 4.6**).

Hastaların komorbiditelerinin ayrı ayrı ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemek için ki-kare testi yapıldı. Hipertansiyon ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($X^2(1)= 0,20$, $p= 0,652$). Diyabetes Mellitus ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($X^2(1)= 0,45$, $p= 0,501$). Obstrüktif akciğer hastalığı ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($X^2(1)= 0,08$, $p= 0,771$). Koroner arter hastalığı ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($X^2(1)= 1,15$, $p= 0,283$). Kronik böbrek yetmezliği ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($X^2(1)= 0,75$, $p= 0,395$). Hiperlipidemi ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($X^2(1)= 0,07$, $p= 0,733$). Tiroidal hastalık ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($X^2(1)= 0,38$, $p= 0,733$). Nörolojik hastalık ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($X^2(1)= 0,04$, $p= 1,00$). Malignite ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($X^2(1)= 0,22$, $p= 0,575$) (**Çizelge 4.6**).

Hastaların patolojik tanılarının ayrı ayrı ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemek için ki-kare testi yapıldı. UIP ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($X^2(1)= 1,02$, $p= 0,311$). KOP ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($X^2(1)= 0,10$, $p= 1,0$). HSP ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($X^2(1)= 0,60$, $p= 0,436$). NSİP ile komplikasyon gelişme durumu arasında düşük anlamlı bir ilişki

olduğu belirlendi ($X^2(1)= 3,06$, $p= 0,096$). RBI-AH ile komplikasyon gelişme durumu arasında düşük anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi ($X^2(1)= 2,78$, $p= 0,072$). Düşük anlamlı ilişki olduğu tespit edilen değişkenler arasında yapılacak daha kapsamlı çalışmalarda anlamlı ilişki tespit edilebilme ihtimali olduğundan önem taşımaktadır. KEP ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($X^2(1)= 3,52$, $p= 0,123$). DİP ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($X^2(1)= 0,01$, $p= 1,0$). Granülomatöz hastalıklar ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($X^2(1)= 1,75$, $p= 0,472$) (**Çizelge 4.6**).

Hastaların operasyon şekli ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemek için ki-kare testi yapıldı. Operasyon şekli ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($X^2(2)= 1,43$, $p= 0,489$) (**Çizelge 4.6**).

Hastaların biyopsi tarafı ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemek için ki-kare testi yapıldı. Biyopsi tarafı ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($X^2(1)= 0,55$, $p= 0,533$) (**Çizelge 4.6**).

Hastaların solunum fonksiyon testi sonuçlarına göre FEV1 yüzdesi ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemek için ki-kare testi yapıldı. Hastalardan FEV1 yüzdesi %80 altındakiler bir grup, FEV1 yüzdesi %80 ve üzerinde olanlar diğer bir grup olacak şekilde ayrıldı. FEV1 yüzdesi %80'in altında olan hastaların %61,3 'ünde ($n=19$) komplikasyon görülürken bu oran FEV1 yüzdesi %80 ve üzerinde olanlarda %38,7'dir($n=12$). Bu iki grup arasındaki fark Pearson ki-kare testine göre anlamlı bulundu ($X^2(1)= 5,61$, $p= 0,018$) (**Çizelge 4.6**).

Hastaların solunum fonksiyon testi sonuçlarına göre FVC yüzdesi ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemek için ki-kare testi yapıldı. Hastalardan FVC yüzdesi %80 altındakiler bir grup, FVC yüzdesi %80 ve üzerinde olanlar diğer bir grup olacak şekilde ayrıldı. FVC yüzdesi %80'in altında olan hastaların %74,2 'sinde ($n=23$) komplikasyon görülürken bu oran FVC yüzdesi %80 ve üzerinde olanlarda %25,8'dir($n=8$). Bu

iki grup arasındaki fark Pearson ki-kare testine göre anlamlı bulunmadı. ($X^2(1)=2,13$, $p=0,144$) (**Çizelge 4.6**).

Hastaların sigara içip içmeme durumu ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemek için ki-kare testi yapıldı. Sigara öyküsü ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($X^2(1)=0,37$, $p=0,541$) (**Çizelge 4.6**).

Hastaların yaşı ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemek için ki-kare testi yapıldı. Hastalardan yaşı 60'ın altındakiler bir grup, yaşı 60 ve üzerinde olanlar diğer bir grup olacak şekilde ayrıldı. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($X^2(1)=0,22$, $p=0,635$) (**Çizelge 4.6**).

Hastaların postoperatif dönemde hastanede yatış süresi ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemek için ki-kare testi yapıldı. Hastalardan yatış süresi 5 gün ve altındakiler bir grup, yatış süresi 5 günün üzerinde olanlar diğer bir grup olacak şekilde ayrıldı. Yatış süresi 5 gün ve altında olan hastaların %32,3 'ünde ($n=10$) komplikasyon görülürken bu oran yatış süresi 5 günün üzerinde olanlarda %67,7'dir ($n=21$). Bu iki grup arasındaki fark Pearson ki-kare testine göre anlamlı bulundu ($X^2(1)=15,96$, $p<0,001$) (**Çizelge 4.6**).

Çizelge 4. 7. Mann-Whitney U Analiz Sonuçları

*Mann-Whitney U Test						
	N		Mean Rank		U	p
	Komp.Yok	Komp.Var	Komp.Yok	Komp.Var		
Yaş	109	31	68,95	75,95	1520,5	0,396
Sigara(p/yıl)	53	17	36,79	31,47	382,0	0,345
FEV1 Yüzde	109	31	73,82	54,60	1196,5	0,018
FVC	109	31	73,66	55,13	1213,0	0,023
Yatış Süresi	109	31	62,63	98,18	831,5	0,000

Hastaların yaşı ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemek için Mann-Whitney U testi yapıldı. Yaş ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi($p=0,396$) (**Çizelge 4.7**).

Hastaların sigara kullanım miktarı ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemek için Mann-Whitney U testi yapıldı. Sigara kullanım miktarı ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($p=0,345$) (**Çizelge 4.7**).

Hastaların FEV1 yüzdesi ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemek için Mann-Whitney U testi yapıldı. Komplikasyon gelişmeyen hastalarda, komplikasyon gelişen hastalara göre FEV1 yüzdesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,018$) (**Çizelge 4.7**).

Hastaların FVC değeri ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemek için Mann-Whitney U testi yapıldı. Komplikasyon gelişmeyen hastalarda, komplikasyon gelişen hastalara göre FVC değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,023$) (**Çizelge 4.7**).

Hastaların hastanede yatış süresi ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemek için Mann-Whitney U testi yapıldı. Komplikasyon gelişen hastalarda, komplikasyon gelişmeyen hastalara göre hastanede yatış süresinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,000$) (**Çizelge 4.7**).

5. TARTIŞMA

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH); benzer klinik, radyolojik, fizyolojik ve patolojik ortak özelliklerin birlikte sınıflandırıldığı, 150-200 kadar farklı histolojik özelliğin bulunduğu, heterojen bir hastalık grubudur (11,12). İnterstisyel akciğer hastalıkları ön tanısıyla incelenen hastaların tanısız algoritmasında; ayrıntılı anamnez ve fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, solunum fonksiyon testleri, görüntüleme yöntemleri (Posteroanterior akciğer grafisi, bilgisayarlı göğüs tomografisi) bronkoalveoler lavaj ve bronkoskopik ince iğne aspirasyon biyopsisi sırasıyla yapılması gereken işlemlerdir. Ancak tüm bunlara rağmen, genellikle kesin tanıya ulaşmak için videotorakoskopik veya torakotomi ile akciğer biyopsisi gerekebilmektedir. Çalışmamızda kliniğimizde İAH ön tanısıyla akciğer biyopsisi yapılan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bilgileri, operasyon sonrası izlemleri ve patolojik sonuçları araştırılıp değerlendirildi. Literatür verileri de incelenerek çalışmamızla karşılaştırılması sağlandı.

Aydoğdu ve ark. (335) tarafından 2013 yılında Ankara'da yapılan çalışmada; çalışmaya alınan toplam 39 hastanın 19'u kadın (%48), 20'si (%52) erkekti. Hutchinson ve ark. (336) tarafından 2016 yılında ABD'de yapılan çalışmada ise 2000 ile 2011 yılları arasında ülke çapında yatan hastaları içeren, İAH için cerrahi akciğer biyopsisi yapılan 32.022 kayıt vardı. Toplam kayıtların %52'si kadın ve %48'i erkekti. Hastaların %61'i 65 yaşın altındaydı. Kreider ve ark. (7) tarafından 2007 yılında Pensilvanya Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan çalışmada ise 1998-2004 yılları arasında İAH öntanısıyla akciğer biyopsisi yapılan hastaların %56'sı kadın ve %44'ü erkekti. Hastaların ortalama yaşı 58 idi (38 ile 84 arası). Doğru ve ark. (337) tarafından 2021 yılında İstanbul'da yapılan ve 2010-2020 yılları arasında kliniklerinde İAH nedeniyle opere edilen 188 hastanın, 90'ı kadın (%47,9), 98'i erkek (%52,1) idi. Hastaların ortalama yaşı 52,87±13,05 (aralık: 16-79) yıl idi. Morris&Zanvar (338) tarafından 2014 yılında yayınlanan çalışmada ise VATS uygulanan 66 hastadan %53'ü kadın, %47'si erkekti ve grubun ortalama yaşı 59'du. Sigurdsson ve ark. (9) tarafından 2009 yılında yapılan ve 1986-2007 yılları arasında İzlanda'da interstisyel hastalık

şüphesi nedeniyle cerrahi akciğer biyopsisi yapılan 73 hastayı içeren çalışmada hastaların %42'si kadın ve %58'i erkekti. Tanı anında ortalama yaş 57,3'tü. (aralık: 20-88). Literatürde İAH ön tanısıyla akciğer biyopsisi yapılan hastalardaki cinsiyet baskınlığı çalışma bazında değişmekle birlikte her iki cinsiyette görülme oranlarının birbirine yakın olduğu görüldü. Cilli ve ark. (339) tarafından 2021 yılında yapılan çalışmada; çalışmaya alınan toplam 93 hastanın %62,4'ü erkekti ve hastaların ortalama yaşı 61'di. Bizim çalışmamızda da kliniğimizde İAH ön tanısıyla cerrahi akciğer biyopsisi yapılan 140 hastadan %50,7'si (n=71) kadın ve %49,3'ü (n=69) erkek olup literatürle uyumlu olarak bulundu. Literatürde hastaların yaş ortalamasının 50'li yaşlarda olduğu görüldü. Çalışmamızda da hastaların yaş ortalaması $56,96 \pm 11,18$ yıl olup literatürle uyumlu olduğu görüldü.

İşlemin tanısal verimliliğini artırmak için YÇBT'de tutulumların yoğunlukta olduğu alanların irdelenerek biyopsi alınırken doğru hemitoraksın tercih edilmesi ve histopatolojik değişikliklerin en fazla olduğu parankimden biyopsi alınması önem arz etmektedir. Aydoğdu ve ark. (335) yaptıkları çalışmada radyolojik olarak bilateral ve lezyonların homojen dağılımlı olduğu olgularda Qureshi ve ark.'ları [340] gibi operasyon yönü olarak sağ tarafı tercih ettiklerini, bilateral non homojen dağılımlı lezyonları olan olgularda ise tercihlerinin Demir ve ark.'ları [341] gibi lezyonların en yoğun olduğu bölgelere uyan taraftan yapmak şeklinde olduğunu belirttiler. Cilli ve ark. (339) tarafından yapılan çalışmada da hastaların %68,8'inde lezyonların yoğunlukta olduğu sağ akciğerden biyopsi alındı. Bizim çalışmamızdaki hastaların biyopsi lokalizasyonları incelendiğinde; % 71'inin (n=99) sağ akciğer her 3 lobundan, % 11'inin (n=15) sağ akciğer orta ve alt lobundan, % 10'unun (n=14) sol akciğer her iki lobundan ve % 8'inin (n=12) diğer lob kombinasyonlarından alındığı görüldü. Hastaların biyopsi tarafları incelendiğinde; % 88'inin (n=123) sağ akciğerden, % 12'sinin (n=17) sol akciğerden alındığı görüldü. Bu sonuçlara göre bizim de literatürdeki verilere benzer olarak parankimal tutulumların bilateral ve homojen dağıldığı hastalarda öncelik olarak sağ akciğer biyopsisine, tutulumların nonhomojen dağıldığı vakalarda ise tutulumların yoğunlukta olduğu bölgelerden akciğer biyopsisine yöneldiğimizi göstermektedir.

Geçmişte İAH tanısında açık akciğer biyopsisi yöntemi uygulanırken, son yıllarda VATS'ın kullanıma girmesi ve bu alandaki gelişmeler nedeniyle, çoğu göğüs cerrahı VATS ile biyopsiyi tercih etmektedir. Doğru ve ark.'nın (337) çalışmasında hastaların 159'una (%84,6) VATS ile operasyon yapılırken, 29 hastaya (%15,4) torakotomi ile operasyon yapıldı. 152 hastada (%80,9) sağ taraftan işlem yapılırken, 36'sına (%19,1) sol taraftan tanısal işlem yapıldı. Morris & Zamvar (338) tarafından yapılan çalışmada hastaların %42,2'sine birden fazla biyopsi alındı. En sık biyopsi bölgeleri sol alt lob (%44), sol üst lob (%41) ve sağ alt lob (%28) idi. Sigurdsson ve ark. (9) tarafından 2009 yılında yapılan çalışmada torakotomiye dönüştürülen 3 VATS vakası dahil açık minitorakotomi en yaygın cerrahi prosedürdü (n=45; %62). Toplam 28 hastaya VATS uygulandı. VATS uygulanan ameliyatlara çoğunluğu çalışma döneminin sonunda (ameliyatların %85'i 2005'ten sonra) gerçekleştirildi. Biyopsiler sol akciğere göre daha sık sağ akciğerden alınıyordu (%66'ya karşı %34; p = 0,01). Cilli ve ark. (339) tarafından yapılan çalışmada 58 olguda (%62,4) biyopsi VATS ile, 35 olguda (%37,7) sınırlı torakotomi ile gerçekleştirildi. Bizim çalışmamıza dahil edilen 140 hastanın % 40'ının (n=56) operasyonu VATS ile yapıldı. % 51'inin (n=71) operasyonu torakotomi ile yapıldı. % 9'unun (n=13) operasyonu ise VATS ile başlanıp hastaların tek akciğer ventilasyonunu tolere edememesi nedeniyle torakotomi ile tamamlandı. Torakotomi yapılan 71 hastanın 58'inin operasyonu 2019 yılından önce yapıldı. Çalışmamızdaki bu sonuçlar VATS'ın yaygınlaşması ile beraber bizim de güncel gelişmelere ayak uydurduğumuzu ve torakotomiden ziyade VATS ile akciğer biyopsilerine ağırlık verdiğimizizi göstermektedir.

İAH ilerleyici bir hastalık grubu olduğundan, kesin tanının zamanında konması ve tedaviye geç kalınmadan başlanması hastalığın prognozu açısından çok önemlidir (335). Miller ve ark.'larının (342) 2000 yılında yaptıkları, interstisyel akciğer hastalıklarında VATS ve torakotomi yöntemleriyle alınan akciğer biyopsilerinin tanısal verimliliklerinin karşılaştırıldığı çalışmada, VATS grubunda 20 hastadan, torakotomi grubunda ise 22 hastadan alınan biyopsilerin hepsinin tanısal olduğu belirtildi. Aydoğdu ve ark. (335) tarafından yapılan çalışmada da her iki grubun tanısal verimlilikleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Morris & Zamvar'ın (338) çalışmasında VATS akciğer biyopsisi ile vakaların

%74,2'sinde kesin patolojik tanı elde edildi. Sigurdsson ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmada ise işlem sonrası 65 hastaya (%83) kesin histopatolojik tanı konuldu. Bizim çalışmamızda literatürle benzer olarak VATS yapılan 2 hasta, VATS ile başlanıp torakotomiye dönülen 4 hasta ve torakotomi ile yapılan 1 hasta dışında tüm hastalara patolojik tanı konulmuş olup VATS ile torakotomi arasında tanı koyma verimi açısından bir fark yoktur. Klinik uygulamamız olarak, vakalarımızdaki tanı koyma oranının yükselmesi amacıyla hastaların en az 2 akciğer lobundan biyopsi yapmayı uygun görüyoruz ve bu çalışmada hastaların en az 2 lobundan biyopsi alma oranımız %95,8'tir. Her ne kadar çalışmamızdaki hastaların büyük bölümünün patolojik tanısı konulmuş olsa da literatürdeki diğer örnekler de düşünüldüğünde, interstisyel akciğer hastalıklarının tanı koyma olasılığı zor olan bir hastalık grubunu içerdiği aşıkardır.

Aydoğdu ve ark. (335) tarafından yapılan çalışmada hastaların postoperatif patolojik tanılarını değerlendirecek olursak; en sık UİP görülmekte olup 12 hastayla tüm olguların %30.7'sini oluşturmaktadır. İkinci sıklıkta görülen NSİP ise 11 hastada görülüp tüm hastaların %28.2'sini oluşturmaktadır. Doğru ve ark. (337) tarafından yapılan çalışmada postoperatif en sık saptanan patolojik tanı UİP (n=56, %28) olarak saptandı. VATS ile wedge rezeksiyon yapılan 3 hastada postoperatif tanı saptanmadı. 3 hastanın patolojik tanısı da “destroyed” akciğer dokusu olarak raporlandı. Morris & Zamvar (338) tarafından yapılan çalışmada en sık konulan patolojik tanı Hipersensitivite Pnömonisi (%31,8) ve UİP (%28,8) olup bunu Bağ Dokusu Hastalığı (%13,6), NSİP (%12,1) ve sarkoidoz (%10,6) takip etmektedir. Sigurdsson ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmada en sık patolojik tanı da UİP'dir(%32). Bizim çalışmamızdaki postoperatif patolojik tanıları incelendiğinde; en sık patolojik tanı UİP (n=37, % 26,4) iken onu HSP (n=25, % 17,9), NSİP (n=22, % 15,7), RB-İAH (n=13, % 9,3), KOP (n=11, % 7,9) takip etmektedir. Çalışmamızdaki patolojik tanıların görülme sıklığı literatürle benzer olduğu görülmektedir.

Hastaların postoperatif dönemde hastanede ortalama kalış süreleri incelendiğinde; Hutchinson ve ark. (336) tarafından yapılan çalışmada ortalama hastanede kalış süresi 5 gündü (aralık, 0-308gün). Morris & Zamvar (338) tarafından yapılan çalışmada ortalama hastanede kalış süresi ise 3,5 gündü.

Sigurdsson ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmada ise ortalama hastanede kalış süresi 4 gün (aralık, 0-89 gün) idi. Cilli ve ark. (339) tarafından yapılan çalışmada hastanede kalış süresi $5,47 \pm 3,16$ gündü. Bizim çalışmamızdaki hastanede ortalama kalış süresi $5,9 \pm 3,62$ gündür. Hastaların %62,9'unun (n=88) hastanede yatış süresi 5 gün ve altında iken, %37,1'inin (n=52) ise 5 günün üzerindedir. Çalışmamızdaki hastanede yatış süresi ortalaması literatürle benzerlik göstermektedir.

İAH'li hastaların sıklıkla akciğer fonksiyonlarında bozulma olduğundan, cerrahi akciğer biyopsisi planlanırken göğüs cerrahisinin riskleri önemli bir husustur. Çeşitli vaka serileri işlem sonrası morbidite ve mortaliteyi araştırdılar; 30 günlük mortalite %0 ile %24 arasında değişmektedir (336). Literatürdeki çalışmalarda çok farklı oranlar dikkati çekmektedir. VATS ve açık akciğer biyopsisi için komplikasyon oranları sırasıyla; Bensard ve ark.'larının (343) çalışmasında %9 ve %19; Kadokura ve ark.'larının (344) araştırmasında ise %15 ve %17'dir. Aydoğdu ve ark. (335) tarafından yapılan çalışmada 2 hastada minimal apikal ekspansiyon kusuru izlendi. operatif mortalite söz konusu değildi. Tüm hastaların toplamında izlenen komplikasyon oranı %5.1 idi (335). Hutchinson ve ark. (336) tarafından yapılan çalışma verilerine göre İAH için cerrahi akciğer biyopsisinin elektif hastalarda %1,7'lik hastane içi mortalite ile ilişkili olduğunu, ancak planlanmayan prosedürlerde %15'in üzerinde anlamlı derecede artan mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Artan mortalite, erkek cinsiyet, artan yaş, daha yüksek komorbidite skorları, torakoskopik cerrahi yerine açık ameliyata girmek ve geçici İPF-CS(idiyopatik pulmoner fibrozis klinik sendromu) veya CTD-ILD (bağ dokusu hastalığına bağlı interstisyel akciğer hastalığı) tanısına sahip olmak ile ilişkiliydi. En sık görülen komplikasyonlar postoperatif pnömotoraks (%8,7), pulmoner kollaps (%6,4), pnömoni (%5,8), plevral efüzyon (%3,2), solunum yetmezliği (%3,1), diğer solunum komplikasyonları (ventilatörle ilişkili pnömoni, kimyasal pnömoni dahil) idi. Bunların dışında transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (%2,0), ventilatör bağımlılığı (%1,8), akut böbrek hasarı (%1,7), kanama komplikasyonları (kazara delinme, yırtılma, kanama, kanama veya prosedürü zorlaştıran hematoma) (%1,7)

ve cerrahi amfizem (%1,1) görüldü (336). Kreider ve ark. (7) tarafından yapılan çalışmada biyopsiden sonraki 60 gün içinde %4,4 insidansla 3 ölüm meydana geldi. En sık görülen majör komplikasyonlar %10,7 oranında hastaneye tekrar kabul edilme ihtiyacı ve %5,9 oranında postoperatif mekanik ventilasyon ihtiyacıydı. Tekrar kabul nedenleri arasında 4 hastada pnömotoraks, 1 hastada kesi yerinde hematoma ve 2 hastada solunum yetmezliği yer alıyordu. Toplamda, hastaların %19,1'i kaydedilen komplikasyonların bir veya daha fazlasını yaşadı (7). Doğru ve ark. (337) tarafından yapılan çalışmada 17 hastada (%9) komplikasyon izlendi. 5 hastada uzamış hava kaçağı, 3 hastada postoperatif dren çekilmesi sonrasında pnömotoraks, 3 hastada revizyon gerektiren yara yeri enfeksiyonu, 6 hastada noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı gerektiren solunum yetersizliği gelişti. Bu hastaların 3'ünde pnömoni meydana geldi. Bir hastada revizyon gerektiren hemoraji, 1 hastada spontan regresyon gösteren deri altı amfizemi, 1 hastada atrial fibrilasyon saptandı. Uzamış hava kaçağı gelişen hastaların 2'si spontan olarak düzelirken, 3 hastada kan plöredesis uygulama sonrasında düzelme oldu. 5 hastada (%2,7) postoperatif ilk 30 günde mortalite meydana geldi. İntraoperatif mortalite saptanmadı. Bu hastaların 3'üne postoperatif erken dönemde solunum yetersizliği sonrasında entübasyon gerekti. Entübasyon gereken bu 3 hasta postoperatif pnömoni gelişmesi nedeniyle ex oldu. Bir hasta taburculuk sonrası 10. günde miyokard infarktüsü nedeniyle, vaskülit tanısı alan 1 hasta da postoperatif 3. haftada masif hemoptizi sonrasında ex oldu. Torakotomi yapılan 1 hastada (%3,4) ve VATS yapılan 4 hastada (%2,5) mortalite gelişti (337). Morris & Zamvar (338) tarafından yapılan çalışmada hasta kohortunda bir ölüm (30 günlük ölüm oranı: %1,5) yaşandı. Bu ölümün nedeni, hastanın ameliyattan 10 gün sonra solunum fonksiyonunda ani bir bozulma yaşaması, bunun sepsise ikincil olduğu düşünülmesi ve ardından ameliyat sonrası 16. günde ölmesiydi; otopside yaygın alveolar hasar ve sınıflandırılmayan tipte ciddi interstisyel pulmoner fibrozis ortaya çıktı. Hasta grubunda başka önemli komplikasyon görülmeydi. Hastaların %28,8'inde minör komplikasyon görüldü; bunlar küçük pnömotoraks (%10,6), alt solunum yolu enfeksiyonu (%6), cerrahi amfizem ve uzamış nöropatik ağrıyı (her ikisi de %4,5) içeriyordu. Sigurdsson ve ark. (9) tarafından yapılan 73 hastayı içeren çalışmada gelişen

komplikasyonların üçü majördü; bunlar arasında bronkoplevral fistül, felç ve yeniden ameliyat gerektiren ampiyem vardı. Ancak en sık görülen komplikasyon 9 hastada uzun süreli hava kaçağıydı. İşlemden sonra üç hasta hastanede öldü (hastane mortalitesi, %4,1). Cilli ve ark. (339) tarafından yapılan çalışmada hastanede ve 30 günlük mortalite yoktu ve 90 günlük mortalite oranı %1,1 idi. Daha önce yayınlanan birçok çalışma, idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) hastalarının akciğer fonksiyonlarında beklenmedik, görünüşte geri dönüşü olmayan hızlı düşüş dönemlerine dikkat çektiler. Bu epizodlar, göğüs BT görüntülerinde yaygın buzlu cam opasitelerinin gelişmesi ve olağan interstisyel pnömoni üzerine eklenen diffüz alveolar hasarın postmortem bulgusu ile karakterizedir. Bu tür atakların çoğu tanımlanabilir bir tetikleyici neden olmadan meydana geldiğinden, bu fenomen İPF'nin akut alevlenmesine bağlandı. Kreider ve ark. tarafından yapılan çalışmada ölen 3 hasta, Tiitto ve ark. tarafından yapılan çalışmada ölen 4 hasta (345) ve Kim ve ark. tarafından yapılan çalışmada ölen 2 hasta (346) olmak üzere ölen hastaların hepsinin akciğer fonksiyonunda klinik, radyografik ve patolojik olarak İPF'nin akut alevlenmeleri için bildirilene benzer akut, ölümcül bir bozulma yaşandı. Cerrahi akciğer biyopsisinin bazen altta yatan İPF'nin akut alevlenmesini tetikleyip tetiklemediği veya bazen önceden var olan İPF'nin üzerine eklenen etiyolojik olarak farklı bir akut akciğer hasarı formunu hızlandırıp hızlandırmadığı bilinmemektedir (7). Kreider ve ark. (7) 2007 yılında yaptıkları çalışmanın sonuçlarına İAH için akciğer biyopsisinin komplikasyonlarına ilişkin daha önce bildirilen çalışmalar bağlamına yerleştirmek için bir literatür taraması ve meta-analiz yaptılar. İAH tanısı için cerrahi akciğer biyopsisi sonrası postoperatif mortaliteyi bildiren kendi çalışmalarına ek olarak, son 10 yıl içinde İngilizce olarak yayınlanan 22 çalışma belirlediler. Önce yayınlanan 22 çalışmanın tamamı ve kendi çalışmalarına dahil edilen hastalarla birlikte toplamda 2223 hasta için % 4,5 (%3,7 - %5,5) oranında bileşik postoperatif mortalite hesaplandı. 2001'den 2005'e kadar yayınlanan çalışmalar, 1995 ile 2000 arasında yayınlananlardan önemli ölçüde farklı olmayan ölüm oranları bildirdi. Ventilasyon gerektirmeyen hastalardaki % 2,2'ye kıyasla preoperatif ventilasyon gerektiren hastalarda % 47,3'lük önemli ölçüde daha yüksek bir mortalite oranı görüldü ($p > 0,001$) (7). Bizim çalışmamızda hastaların

% 22,1’inde (n=31) en az bir tane postoperatif komplikasyon geliştiği görüldü. Bazı hastalarda birden fazla komplikasyonun geliştiği görüldü. Bu komplikasyonların hastalarda görülme oranları incelendiğinde; pnömoni % 7,1 (n=10), uzamış hava kaçağı % 6,4 (n=9), dispne % 5 (n=7), pnömotoraks % 2,9 (n=4), cilt altı amfizem % 2,9 (n=4), plevral efüzyon % 2,1 (n=3), ARDS/entübasyon % 0,7 (n=1) ve diğer komplikasyonlar % 3,6 (n=5) olarak saptandı. Ayrıca 3 hastada da (% 2,1) mortalite olduğu görüldü. Çalışmamızda VATS ile başlanıp torakotomiye dönülen 13 hastayı torakotomi grubuna dahil edersek, toplamda torakotomi yapılan 84 hastanın %20,2 (n=17)’sinde en az bir adet postoperatif komplikasyon geliştiği görüldü. VATS yapılan 56 hastanın ise %25 (n=14)’inde en az bir adet postoperatif komplikasyon geliştiği görüldü. Çalışmamızda torakotomi yapılan 71 hastanın 58’inin 2019 yılından önce yapıldığı görüldü. Literatürdeki çalışmalarda komplikasyon oranının genelde torakotomi sonrası daha yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızdaki komplikasyon oranının VATS lehine daha yüksek oranda çıkması, yıllar içinde torakotomi ve VATS yaygınlığındaki değişiklik sonucu VATS yapılan hasta sayısının torakotomi yapılan hasta sayısını yakalayamamasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Yakın zaman aralığında yapılacak geniş bir çalışmada bu oranın VATS lehine düşebileceği kanaatini oluşturmaktadır. Literatürdeki postoperatif komplikasyon ve mortalite oranları incelendiğinde değişik değerler görülmekle birlikte en sık görülen komplikasyonların uzamış hava kaçağı, pnömoni, pnömotoraks, ventilatör ihtiyacı gerektiren solunum sıkıntısı-ARDS olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda da en sık görülen komplikasyonların literatürdekilerle benzer olduğunu ancak oransal olarak göreceli benzer olduğunu söyleyebiliriz. Postoperatif mortalite oranımızın % 2,1 olduğunu görmekle birlikte bu oranı da literatüre göre makul bir oran olarak değerlendirmekteyiz. ARDS ve ventilatör ihtiyacı gerektiren solunum sıkıntısı olan hasta sayımızın yalnızca 1 tane olmasını preoperatif dönemde değerlendirmeler sonucunda postoperatif ciddi solunum sıkıntısı oluşabileceğini düşündüğümüz hastalarda operasyon düşünmeme yönünde karar vermemizin etkili olduğunu düşünmekteyiz. Herşeye rağmen hatırı sayılır bir oranda postoperatif komplikasyon oranına ulaşmış olmamız, interstisyel akciğer

hastalıklarında iyi bir preoperatif değerlendirmeye rağmen cerrahi sonrası komplikasyon gelişme riskinin yüksek olduğunu doğrular niteliktedir.



6. SONUÇLAR

- Çalışmaya toplam 140 hasta dahil edildi.
- Hastaların yaş ortalaması $56,96 \pm 11,18$ yıl olup, hastaların %50,7'si (n=71) kadın ve %49,3'ü (n=69) erkekti.
- Hastaların %52,1'i (n=73) 60 yaşın altındaydı.
- Hastaların beden kitle indeksi ortalaması $28,89 \pm 5,33$ idi.
- Hastaların %50'si (n=70) sigara içmiyorken %50'si (n=70) operasyon zamanından önce sigara içmiş veya hala içmeye devam etmekteydi. Hastaların ortalama sigara içme miktarı $16,54 \pm 23,68$ p/yıl olarak saptandı. 16,5 p/yıl üzerinde sigara içenlerin oranı %39,28 (n=55) olarak bulundu.
- Hastaların %74,3'ünün (n=104) en az bir adet komorbiditesi mevcuttu. En sık görülen komorbiditeler; hastaların %32,1'inde (n=45) hipertansiyon, %27,9'unda (n=39) koroner arter hastalığı, %21,4'ünde (n=30) diyabetes mellitus, %20,7'sinde (n=29) obstrüktif akciğer hastalığı olarak saptandı.
- Hastalardaki postoperatif en sık patolojik tanılar; % 26,4 UİP (n=37), % 17,9 HSP (n=25), % 15,7 NSİP (n=22) olarak saptandı. Hastaların %5'inde (n=7) ise patolojik tanının konulamadığı saptandı.
- Hastaların % 40'ının (n=56) operasyonunun VATS ile yapıldığı, % 51'inin (n=71) torakotomi ile yapıldığı, % 9'unun (n=13) ise VATS ile başlanıp torakotomiye geçildiği saptandı.
- Hastaların biyopsi lokalizasyonları olarak en sık (n=99, % 71) sağ akciğer her 3 lobundan biyopsi yapıldığı saptandı.
- Hastaların biyopsi tarafları incelendiğinde; % 88'inin (n=123) sağ akciğerden yapıldığı saptandı.
- Hastaların % 57,1'inin (n=80) FEV1 yüzdesinin % 80 ve üzerinde olduğu, % 62,8'ünün (n=88) FVC yüzdesinin % 80'in altında iken olduğu saptandı.
- Hastaların postoperatif dönemde hastanede yatış sürelerinin ortalaması $5,9 \pm 3,62$ gün idi. Hastaların %62,9'unun (n=88) hastanede yatış süresi 5 gün ve altında olduğu saptandı.

- Hastaların % 22,1’inde (n=31) en az bir tane postoperatif komplikasyon geliştiği görüldü. Bu komplikasyonlardan en sık görülenler; uzamış hava kaçağı % 6,4 (n=9), pnömoni % 7,1 (n=10), dispne % 5 (n=7) idi. Ayrıca 3 tane de (% 2,1) mortalite olduğu görüldü.
- Hastaların cinsiyeti ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı.
- Hastaların BKİ ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı.
- Hastaların komorbiditeleri (DM, HT, Obstrüktif akciğer hastalığı, KAH, KBH, HPL, Tiroidal hastalık, Nörolojik hastalık, malignite) ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı.
- Hastaların patolojik tanılarından; UİP, KOP, HSP, KEP, DİP, Granülomatöz hastalıklar ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı. NSİP ile komplikasyon gelişme durumu arasında düşük anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (p= 0,096). RBI-AH ile komplikasyon gelişme durumu arasında düşük anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (p= 0,072).
- Hastaların operasyon şekli ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı.
- Hastaların biyopsi tarafı ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı.
- Hastaların solunum fonksiyon testi sonuçlarına göre FEV1 yüzdesi %80’in altında olan hastaların %61,3 ‘ünde (n=19) komplikasyon görülürken bu oran FEV1 yüzdesi %80 ve üzerinde olanlarda %38,7’dir(n=12). Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(p= **0,018**).
- Hastaların solunum fonksiyon testi sonuçlarına göre FVC yüzdesi %80’in altında olan hastaların %74,2 ‘sinde (n=23) komplikasyon görülürken bu oran FVC yüzdesi %80 ve üzerinde olanlarda %25,8’dir(n=8). Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
- Hastaların sigara içip içmeme durumu ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı.

- Hastaların yaşı (60 yaş baz alınarak) ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı.
- Hastaların postoperatif dönemde hastanede yatış süresi 5 gün ve altında olan hastaların %32,3 'ünde (n=10) komplikasyon görülürken bu oran yatış süresi 5 günün üzerinde olanlarda %67,7'dir (n=21). Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p < 0,001$).
- Komplikasyon gelişmeyen hastalarda, komplikasyon gelişen hastalara göre FEV1 yüzdesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($p = 0,018$).
- Komplikasyon gelişmeyen hastalarda, komplikasyon gelişen hastalara göre FVC değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($p = 0,023$).
- Komplikasyon gelişen hastalarda, komplikasyon gelişmeyen hastalara göre hastanede yatış süresinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($p = 0,000$).

7. Özet

İnterstisyel Akciğer Hastalığı Ön Tanısıyla Akciğer Biyopsisi Yapılan Hastalarda Gelişen Postoperatif Pulmoner Komplikasyonların İncelenmesi

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizde interstisyel akciğer hastalığı ön tanısıyla akciğer biyopsisi yapılan ve patoloji sonucu interstisyel akciğer hastalığı ile uyumlu çıkan hastalardan postoperatif 1 hafta-1 aylık dönemde gelişen postoperatif komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 1 Ocak 2017 - 31 Aralık 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda interstisyel akciğer hastalığı ön tanısıyla akciğer biyopsisi yapılan ve patoloji sonucu interstisyel akciğer hastalığı ile uyumlu çıkan hastalar hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak taranarak klinik izlemlerine, patoloji sonuçlarına, preoperatif solunum fonksiyon testlerine ve radyolojik görüntülemelerine ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 140 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $56,96 \pm 11,18$ yıl olup, hastaların %50,7'si (n=71) kadın ve %49,3'ü (n=69) erkekti. Hastaların %52,1'i (n=73) 60 yaşın altındaydı. Hastaların beden kitle indeksi ortalaması $28,89 \pm 5,33$ idi. Hastaların %50'si (n=70) sigara içmiyorken %50'si (n=70) operasyon zamanından önce sigara içmiş veya hala içmeye devam etmekteydi. Hastaların ortalama sigara içme miktarı $16,54 \pm 23,68$ p/yıl olarak saptandı. Hastaların %74,3'ünün (n=104) en az bir adet komorbiditesi mevcuttu. Hastalardaki postoperatif en sık patolojik tanılar; % 26,4 UIP (n=37), % 17,9 HSP (n=25), % 15,7 NSİP (n=22) olarak saptandı. Hastaların %5'inde (n=7) ise patolojik tanının konulamadığı saptandı. Hastaların % 40'ının (n=56) operasyonunun VATS ile yapıldığı saptandı. Hastaların biyopsi lokalizasyonları olarak en sık (n=99, % 71) sağ akciğer her 3 lobundan biyopsi yapıldığı saptandı.

Hastaların biyopsi tarafları incelendiğinde; % 88'inin (n=123) sağ akciğerden yapıldığı saptandı. Hastaların % 57,2'sinin (n=79) FEV1 yüzdesinin % 80 ve üzerinde olduğu, % 63'ünün (n=87) FVC yüzdesinin % 80'in altında iken olduğu saptandı. Hastaların postoperatif dönemde hastanede yatış sürelerinin ortalaması $5,9 \pm 3,62$ gün idi. Hastaların %62,9'unun (n=88) hastanede yatış süresi 5 gün ve altında olduğu saptandı. Hastaların % 22,1'inde (n=31) en az bir tane postoperatif komplikasyon geliştiği görüldü. Bu komplikasyonlardan en sık görülenler; uzamış hava kaçağı % 6,4 (n=9), pnömoni % 7,1 (n=10), dispne % 5 (n=7) idi. Ayrıca 3 tane de (% 2,1) mortalite olduğu görüldü. Hastaların cinsiyeti, yaşı, beden kitle indeksi, sigara içme durumu, komorditeleri, patolojik tanıları, operasyon şekli, biyopsi tarafı ile komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı. Komplikasyon gelişmeyen hastalarda, komplikasyon gelişen hastalara göre FEV1 yüzdesinin ve FVC değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($p= 0,018$, $p=0,023$). Komplikasyon gelişen hastalarda, komplikasyon gelişmeyen hastalara göre hastanede yatış süresinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($p= 0,000$).

Sonuç: İAH, geniş spektrumlu ve karmaşık bir hastalık grubudur. Tanı koyma sürecinden tedavi planlanmasına kadar geçen süreç zor olduğu gibi sonuç alma açısından da klinisyenleri çaresiz bırakabilmektedir. Tanı koyma genellikle multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Klinik ve radyolojik olarak tanı koymada başarısız olunması halinde son çare görülen akciğer biyopsisi ile patolojik tanısının konulmasında bile ciddi zorluklar yaşanmaktadır. Akciğer biyopsisi de İAH'da parankimal tutulumların yaygın olduğu düşünülürse postoperatif dönemde ciddi komplikasyon riskini barındırmaktadır. Bu konuda yapılacak daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnterstisyel akciğer hastalıkları, Akciğer biyopsisi, Postoperatif komplikasyonlar

8. Abstract

Investigation of Postoperative Pulmonary Complications in Patients Undergoing Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease

Objective: The aim of this study was to evaluate the postoperative complications in patients who underwent lung biopsy with a prediagnosis of interstitial lung disease in our clinic and whose pathology results were compatible with interstitial lung disease in the postoperative period of 1 week-1 month.

Materials and Methods: Between 1 January 2017 and 31 December 2022, patients who underwent lung biopsy with a prediagnosis of interstitial lung disease in the Department of Thoracic Surgery of Akdeniz University Hospital and whose pathology results were compatible with interstitial lung disease were retrospectively scanned from the hospital automation system and patients whose clinical follow-up, pathology results, preoperative pulmonary function tests and radiological imaging were available were included in the study.

Results: The mean age of the patients was 56.96 ± 11.18 years, 50.7% (n=71) were female and 49.3% (n=69) were male. 52.1% (n=73) of the patients were under the age of 60 years. The mean body mass index of the patients was 28.89 ± 5.33 . While 50% (n=70) of the patients were non-smokers, 50% (n=70) had smoked or were still smoking before the time of operation. The mean smoking rate of the patients was 16.54 ± 23.68 p/year. 74.3% (n=104) of the patients had at least one comorbidity. The most common postoperative pathological diagnoses were as follows: 26.4% UIP (n=37), 17.9% HSP (n=25), 15.7% NSIP (n=22). In 5% (n=7) of the patients, the diagnosis could not be made due to insufficient sample. VATS operation was performed in 40% (n=56) of the patients. The most common biopsy localisation of the patients (n=99, 71%) was from all 3 lobes of the right lung. When the biopsy sides of the patients were analysed; 88% (n=123) of the biopsies were performed from the right lung. It was found that 57.2%

(n=79) of the patients had an FEV1 percentage of 80% and above, while 63% (n=87) had an FVC percentage below 80%. The mean duration of hospitalisation in the postoperative period was 5.9 ± 3.62 days. It was found that 62.9% (n=88) of the patients had a hospitalisation period of 5 days or less. At least one postoperative complication was observed in 22.1% (n=31) of the patients. The most common complications were prolonged air leakage 6.4% (n=9), pneumonia 7.1% (n=10), dyspnoea 5% (n=7). There were also 3 (2.1%) mortalities. There was no significant correlation between the gender, age, body mass index, smoking status, comorbidities, pathological diagnosis, type of operation, biopsy side and complication development. FEV1 and FVC values were significantly higher in patients who did not develop complications than in patients who developed complications ($p=0.018$, $p=0.023$). The duration of hospitalisation was significantly higher in patients with complications than in patients without complications ($p=0.000$).

Conclusion: ILD is a broad spectrum and complex disease group. The process from diagnosis to treatment planning is difficult and may leave clinicians helpless in terms of getting results. Diagnosis usually requires a multidisciplinary approach. In case of clinical and radiological failure to make a diagnosis, there are serious difficulties even in making a pathological diagnosis by lung biopsy, which is considered as a last resort. Considering that parenchymal involvement is common in ILD, lung biopsy carries the risk of serious complications in the postoperative period. Further studies on this subject are needed.

Keywords: Interstitial lung diseases, Lung biopsy, Postoperative complications

9. KAYNAKLAR

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:e44-68. 10.1164/rccm.201807-1255ST
2. Maher TM. A clinical approach to diffuse parenchymal lung disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012;32:453-72. 10.1016/j.iac.2012.08.004
3. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018;6:138-53. 10.1016/S2213-2600(17)30433-2
4. Halkos ME, Gal AA, Kerendi F, et al. Role of thoracic surgeons in the diagnosis of idiopathic interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2005;79:2172-9. 10.1016/j.athoracsur.2004.06.103
5. Bando M, Ohno S, Hosono T, et al. Risk of Acute Exacerbation After Video-assisted ThoracosKOPic Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2009;16:229-35. 10.1097/LBR.0b013e3181b767cc
6. Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL, et al. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 2005;127:1600-5. 10.1378/chest.127.5.1600
7. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN, et al. Complications of video-assisted thoracosKOPic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1140-4. 10.1016/j.athoracsur.2006.10.002
8. Utz JP, Ryu JH, Douglas WW, et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2001;17:175-9. 10.1183/09031936.01.17201750
9. Sigurdsson MI, Isaksson HJ, Gudmundsson G, et al. Diagnostic surgical lung biopsies for suspected interstitial lung diseases: a retrospective study. *Ann Thorac Surg* 2009;88:227-32.

10. Nguyen W, Meyer KC. Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease: a review of the literature and recommendations for optimizing safety and efficacy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013;30:3-16.
11. Harari S, Caminati A. Update on diffuse parenchymal lung disease. *European Respiratory Review* 2010; 19: 97-108.
12. Eickelberg O, Selman M. Update in diffuse parenchymal lung disease 2009. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010; 181: 883-8.
13. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King Jr TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013; 188: 733-48.
14. Reynolds HY. Diagnostic and management strategies for diffuse interstitial lung disease. *Chest* 1998; 113: 192-202.
15. King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H. Approach to the adult with interstitial lung disease: clinical evaluation. 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-interstitial-lung-disease-clinical-evaluation>
16. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2018; 198: e44-e68.
17. Raghu G, Brown KK. Interstitial lung disease: clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis. *Clinics in chest medicine* 2004; 25: 409-19.
18. Tabak L, Akciğer Parankimal Hastalıkları. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, editors. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2010: 1053-62.

19. Donaghy M, Rees A. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *The Lancet* 1983; 322: 1390-3.
20. Vassallo R, Ryu JH. Smoking-related interstitial lung diseases. *Clinics in chest medicine* 2012; 33: 165-78.
21. Nagai S, Hoshino Y, Hayashi M, Ito I. Smoking-related interstitial lung diseases. *Current opinion in pulmonary medicine* 2000; 6: 415-9.
22. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest* 2010; 138: 251-6.
23. Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clinics in chest medicine* 2004; 25: 479-519.
24. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71: 301-26.
25. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017; 196: 680-9.
26. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS. Pneumoconiosis: comparison of imaging and pathologic findings. *Radiographics* 2006; 26: 59-77.
27. Seaman DM, Meyer CA, Kanne JP. Occupational and environmental lung disease. *Clinics in chest medicine* 2015; 36: 249-68.
28. Metintaş S, Batirel HF, Bayram H, Yılmaz Ü, Karadağ M, Ak G, et al. Turkey National Mesothelioma Surveillance and Environmental Asbestos Exposure Control Program. *International journal of environmental research and public health* 2017; 14: 1293.
29. Grutters J, Du Bois R. Genetics of fibrosing lung diseases. *European Respiratory Journal* 2005; 25: 915-27.

30. Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. Fundamentals of lung auscultation. *New England Journal of Medicine* 2014; 370: 744-51.
31. Gadre A, Highland KB, Mehta A. Reversible Platypnea–Orthodeoxia Syndrome from Ventilation–Perfusion Mismatch in Interstitial Lung Disease: A Novel Etiology. *Annals of the American Thoracic Society* 2016; 13: 137-8.
32. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393-99.
33. Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a review. *Current respiratory care reports* 2012; 1: 224-32.
34. Hunninghake G, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier J, Du Bois R, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American thoracic society/European respiratory society/world association of sarcoidosis and other granulomatous disorders. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG* 1999; 16: 149.
35. Weinberger SE, Cockrill BA, Mandel J. *Principles of Pulmonary Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2017.
36. O'Donnell DE, Fitzpatrick MF. Physiology of interstitial lung disease. In: Swartz M, King T, editors. *Interstitial Lung Disease*. 4th ed. B.C. Decker; 1998. p. 51-70.
37. Xaubet A, Agustí C, Luburich P, Roca J, Montón C, Ayuso MC, et al. Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998; 158: 431-6.
38. Müller N. Clinical value of high-resolution CT in chronic diffuse lung disease. *AJR American journal of roentgenology* 1991; 157: 1163-70.
39. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Elicker BM, Leung JW. High-resolution CT of the lung: patterns of disease and differential diagnoses. *Radiologic Clinics* 2005; 43: 513-42.

40. Jawad H, Chung JH, Lynch DA, Newell JD. Radiological approach to interstitial lung disease: a guide for the nonradiologist. *Clinics in chest medicine* 2012; 33: 11-26.
41. Meyer KC, Raghu G. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: is it clinically useful? *European Respiratory Journal* 2011: erj00695-02009.
42. Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL, Mulligan CR, Shorr AF. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 1600-5
43. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, 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: 733-48.
44. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 136-47.
45. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 285-92.
46. Flaherty KR, Martinez FJ. Nonspecific interstitial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 652-8.
47. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society Project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1338-47.
48. Park IN, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 214-20. 7. Suda T, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Naito T, et al. Interstitial lung diseases associated with amyopathic dermatomyositis. *Eur Respir J* 2006; 28: 1005-12.

49. Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM, Colby TV, Myers JL, Tazelaar HD, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology* 2000; 217: 701-5.
50. Jeong YJ, Lee KS, Müller NL, Chung MP, Chung MJ, Han J, et al. Usual interstitial pneumonia and non-specific interstitial pneumonia: serial thin-section CT findings correlated with pulmonary function. *Korean J Radiol* 2005; 6: 143-52.
51. Barisione G, Brusasco C, Garlaschi A, Baroffio M, Brusasco V. Lung diffusing capacity for nitric oxide as a marker of fibrotic changes in idiopathic interstitial pneumonias. *J Appl Physiol* 2016; 120: 1029-38.
52. Kono M, Nakamura Y, Yoshimura K, Enomoto Y, Oyama Y, Hozumi H, et al. Nonspecific interstitial pneumonia preceding diagnosis of collagen vascular disease. *Respir Med* 2016; 117: 40-7.
53. Akira M, Inoue Y, Arai T, Okuma T, Kawata Y. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax* 2011; 66: 61-5.
54. Batra K, Butt Y, Gokaslan T, Burguete D, Glazer C, Torrealba JR. Pathology and radiology correlation of idiopathic interstitial pneumonias. *Human Pathology* 2018; 72: 1-17.
55. Zhan X, Koelsch T, Montner SM, Zhu A, Vij R, Swigris JJ, et al. Differentiating usual interstitial pneumonia from nonspecific interstitial pneumonia using high-resolution computed tomography: The “Straight-edge Sign”. *J Thorac Imaging* 2018; 33: 266-70.
56. Yamashita M, Saito R, Yasuhira S, Fukuda Y, Sasamo H, Sugai T, et al. Distinct profiles of CD163-positive macrophages in idiopathic interstitial pneumonias. *J Immunol Res* 2018; 2018:1436236.
57. Lee JY, Jin SM, Lee BJ, Chung DH, Jang BG, Park HS, et al. Treatment response and long term follow-up results of nonspecific interstitial pneumonia. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 661-7.
58. Lee SH, Park MS, Kim SY, Kim DS, Kim YW, Chung MP, et al. Factors affecting treatment outcome in patients with idiopathic

- nonspecific interstitial pneumonia: a nationwide cohort study. *Respir Res* 2017; 18: 204.
59. Abe M, Tsushima K, Matsumura T, Ishiwata T, Ichimura Y, Ikari J, et al. Efficacy of thrombomodulin for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia: a nonrandomized prospective study. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 5755-62.
 60. Park IN, Jegal Y, Kim DS, Do KH, Yoo B, Shim TS, et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33: 68-76.
 61. Fraig M, Shreesha U, Savici D, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 647-53.
 62. Margaritopoulos GA, Vasarmidi E, Jacob J, Wells AU, Antoniou KM. Smoking and interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 428-45.
 63. Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 880-4.
 64. Sieminska A, Kuziemski K. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 106.
 65. Sismanlar T, Aslan AT, Turktas H, Memis L, Griesse M. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease in childhood: new sequela of smoking. *Pediatrics* 2015; 136: 1026-9.
 66. Margaritopoulos GA, Harari S, Caminati A, Antoniou KM. Smoking related idiopathic interstitial pneumonia: a review. *Respirology* 2016; 21: 57-64.
 67. Park JS, Brown KK, Tudor RM, Hale VA, King TE Jr, Lynch DA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 13-20.

68. Vassallo R, Jensen EA, Colby TV, Ryu JH, Douglas WW, Hartman TE, et al. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2003; 124: 1199-205.
69. Zhou Y, He Z, Bai J, Zhong X. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease with obvious paraseptal emphysema. *Respirol Case Rep* 2016; 4: e00198.
70. Vassallo R, Ryu JH. Tobacco smoke-related diffuse lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29: 643-50.
71. Churg A, Müller NL. Usual interstitial pneumonia. In: Churg A, Müller NL, editors. *Atlas of interstitial lung disease pathology with high resolution CT correlations*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 38-54.
72. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001; 17: 122-32.
73. Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, Cool CD, Curran-Everett D, Cherniack RM, et al. Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease: long-term outcome. *Chest* 2007; 131: 664-71.
74. Liebow AA, Steer A, Billingsley JG. Desquamative interstitial pneumonia. *Am J Med* 1965; 39: 369-404.
75. Walsh SL, Nair A, Desai SR. Interstitial lung disease related to smoking: imaging considerations. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 407-16.
76. Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, Dean M, Noguee LM. ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1026-31.
77. Bressieux-Degueldre S, Rotman S, Hafen G, Aubert JD, Rochat I. Idiopathic desquamative interstitial pneumonia in a child: a case report. *BMC Res Notes* 2014; 7: 383.

78. Hansell DM, Nicholson AG. Smoking-related diffuse parenchymal lung disease: HRCT-pathologic correlation. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 377-92.
79. Aubry MC, Wright JL, Myers JL. The pathology of smoking-related lung disease. *Clin Chest Med* 2000; 21: 11-35.
80. Knyazhitskiy A, Masson RG, Corkey R, Joiner J. Beneficial response to macrolide antibiotic in a patient with desquamative interstitial pneumonia refractory to corticosteroid therapy. *Chest* 2008; 134: 185-7.
81. Inoue T, Toyoshima K, Kikui M. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (idiopathic BOOP) in childhood. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 67-72.
82. Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, Müller NL. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *Am J Roentgenol* 1994; 162: 54-6.
83. Ujita M, Renzoni EA, Veeraraghavan S, Wells AU, Hansell DM. Organizing pneumonia: perilobular pattern at thin-section CT. *Radiology* 2004; 232: 757-61.
84. Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, Yoon YC, Choe KO, Kim TS, et al. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 1251-4.
85. Greenberg-Wolff I, Konen E, Ben Dov I, Simansky D, Perelman M, Rozenman J. Cryptogenic organizing pneumonia: variety of radiologic findings. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 568-70.
86. Müller NL, Staples CA, Miller RR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: CT features in 14 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154: 983-7.
87. Chang J, Han J, Kim DW, Lee I, Lee KY, Jung S, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: clinicopathologic review of a series of 45 Korean patients including rapidly progressive form. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 179-86.

88. Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, Aswad B, Karagianidis N, Kastanakis E, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia. *Chest* 2011; 139: 893-900.
89. Yuan DM, Lü YL, Yao YW, Liu HB, Wang Q, Xiao XW, et al. Diagnostic efficiency and complication rate of CT-guided lung biopsy: A single center experience of the procedures conducted over a 10-year period. *Chin Med J* 2011; 124: 3227-31.
90. Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28: 422-46.
91. King TE Jr, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis: the North American experience. *Chest* 1992; 10: 8-13.
92. Katzenstein A-LA, Askin FB. Acute lung injury patterns: diffuse alveolar damage and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. In: Katzenstein A-LA, editor. *Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 17-50.
93. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 256-67.
94. Hamman L, Rich AR. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1935; 51: 154-63.
95. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman–Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1538-48.
96. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
97. Khan A, Humayun M, Haider I, Ayub M, Shah Z, Ajmal F. Primary Sjogren's Syndrome Presenting as Acute Interstitial Pneumonitis/Hamman-Rich Syndrome. *Case Rep Med* 2016; 2016: 4136765.

98. Vourlekis JS, Brown KK, Cool CD, Young DA, Cherniack RM, King TE, et al. Acute interstitial pneumonitis: case series and review of the literature. *Med (Baltimore)* 2000; 79: 369-78.
99. Rice AJ, Wells AU, Bouros D, du Bois RM, Hansell DM, Polychronopoulos V, et al. Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias: an autopsy study. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 709-14.
100. Johkoh T, Müller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, Ichikado K, et al. Acute interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology* 1999; 211: 859-63.
101. Ichikado K. High-resolution computed tomography findings of acute respiratory distress syndrome, acute interstitial pneumonia, and acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin Ultrasound CT MR* 2014; 35: 39-46.
102. Tomiyama N, Muller NL, Johkoh T, Cleverley JR, Ellis SJ, Akira M, et al. Acute respiratory distress syndrome and acute interstitial pneumonia: comparison of thin-section CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25: 28-33.
103. Ichikado K, Suga M, Müller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, et al. Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and nonsurvivors. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1551-6.
104. Palmucci S, Roccasalva F, Puglisi S, Torrisi SE, Vindigni V, Mauro LA, et al. Clinical and radiological features of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs): a pictorial review. *Insights Imaging* 2014; 5: 347-64.
105. Suh GY, Kang EH, ChungMP, Lee KS, Han J, Kitaichi M, et al. Early intervention can improve clinical outcome of acute interstitial pneumonia. *Chest* 2006; 129: 753-61.
106. Ferguson EC, Berkowitz EA. Lung CT: Part 2, The interstitial pneumonias-clinical, histologic, and CT manifestations. *Am J Roentgenol* 2012; 199: 464-7.

107. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, DuponM, Reiffers J, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 481-7.
108. Yokoyama T, Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Kato K, Nishiyama O, et al. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2010; 49: 1509-14.
109. Tomii K, Tachikawa R, Chin K, Murase K, Handa T, Mishima M, et al. Role of non-invasive ventilation in managing life threatening acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Intern Med* 2010; 49: 1341-7.
110. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013; 42: 750-7.
111. Nakamura Y, Sugino K, Kitani M, Hebisawa A, Tochigi N, Homma S. Clinico-radio-pathological characteristics of unclassifiable idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Investig* 2018; 56: 40-7.
112. Traila D, Oancea C, Tudorache E, Mladinescu OF, Timar B, Tudorache V. Clinical profile of unclassifiable interstitial lung disease: Comparison with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *J Int Med Res* 2018; 46: 448-56.
113. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis andmanagement. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
114. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
115. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International

Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-48.

116. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, et al; Turkish Interstitial Lung Diseases Group. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J* 2013; 8: 55-62.
117. Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in flanders. *Acta Clin Belg* 2001; 56: 163-72.
118. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J* 2015; 46: 795-806. 7. Sauleda J, Núñez B, Sala E, Soriano JB. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Natural History, Phenotypes. *Med Sci (Basel)* 2018; 6: pii: E110.
119. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res* 2018; 19: 32.
120. Ohno S, Nakaya T, Bando M, Sugiyama Y. Idiopathic pulmonary fibrosis--results from a Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records. *Respirology* 2008; 13: 926-8.
121. Türk Toraks Derneği. Türk Toraks Derneği İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) Tanı Ve Uzlaş Raporu. Ankara; Bilimsel Tıp Yayınevi, 2018.
122. Cisneros-Lira J, Gaxiola M, Ramos C, Selman M, Pardo A. Cigarette smoke exposure potentiates bleomycin-induced lung fibrosis in guinea pigs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: 949-56.
123. Trethewey SP, Walters G. The Role of Occupational and Environmental Exposures in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Narrative Literature Review. *Medicina (Kaunas)* 2018; 54: 108.

124. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *BMJ* 1990; 301: 1015-7.
125. Assad N, Sood A, Campen MJ, Zychowski KE. Metal-Induced Pulmonary Fibrosis. *Curr Environ Health Rep* 2018; 5: 486-98.
126. Molyneaux PL, Maher TM. The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 376-81.
127. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, Cruz-Gervis RA, Davis A, Graham BS, et al. Herpes virus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2633-40.
128. O'Dwyer DN, Ashley SL, Gurczynski SJ, Xia M, Wilke C, Falkowski NR, et al. Lung Microbiota Contribute to Pulmonary Inflammation and Disease Progression in Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1127-38.
129. Han MLK, Zhou Y, Murray S, Tayob N, Noth I, Lama VN, et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 548-56.
130. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 136-42.
131. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 157-79.
132. Funke M, Geiser T. Idiopathic pulmonary fibrosis: the turning point is now. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: 1-13
133. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 378: 1949-61.
134. Barratt SL, Creamer A, Hayton C, Chaudhuri N. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): An Overview. *J Clin Med* 2018; 7: pii: E201.

135. Tighe RM, Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: Grippi M, Elias J, Fishman J, Kotloff R, Pack A, Senior R, editors. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 5th edition. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 842-58.
136. Martinez F, Chisholm A, Collard HR, Flaherty KR, Myers J, Raghu G, et al. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 61-71.
137. Wells AU, Hirani N, British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group. Interstitial Lung Disease Guideline. *Thorax* 2008; 63: v1-v58.
138. Lynch JP, Saggar R, Weigt SS, Zisman DA, White ES. Usual interstitial pneumonia *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 634-51.
139. Lancaster LH. Utility of the six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Multidiscip Respir Med* 2018; 13: 45.
140. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e44-e68.
141. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 372-78.
142. Kebbe J, Abdo T. Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy. *J Thorac Dis* 2017; 9: 996-1010.
143. Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Gurioli C, Dubini A, et al. Diagnostic yield and risk/ benefit analysis of trans-bronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients. *BMC Pulm Med* 2019; 19: 16.
144. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, Wells AU, Colby TV, Tomassetti S, et al. Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure. *Respiration* 2018; 95: 188-200.

145. Colella S, Haentschel M, Shah P, Poletti V, Hetzel J. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Interstitial Lung Diseases: Best Practice. *Respiration* 2018; 95: 383-91.
146. Sethi J, Ali MS, Mohananey D, Nanchal R, Maldonado F, Musani A. Are Transbronchial Cryobiopsies Ready for Prime Time? : A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2019; 26: 22-32.
147. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J* 2017;50: pii: 1701209.
148. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3-19
149. Cano-Jiménez E, Hernández González F, Peloche GB. Comorbidities and Complications in Idiopathic Pulmonary Fibrosis *Med Sci (Basel)* 2018; 6: 71.
150. Allen J, Wert M. Eosinophilic pneumonias. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2018.
151. Cottin V CJ. Eosinophilic pneumonia. In: Mason RJ EJ, King TE Jr, editors. *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 1221-42.
152. Bhatt NY, Allen JN. Update on eosinophilic lung diseases. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2012; 33: 555-71.
153. Christoforidis AJ, Molnar W. Eosinophilic pneumonia: report of two cases with pulmonary biopsy. *Journal of the American Medical Association* 1960; 173: 157-61.
154. Carrington CB, Addington WW, Goff AM, Madoff IM, Marks A, Schwaber JR, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. *The New England journal of medicine* 1969; 280: 787-98.
155. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994; 150: 967-72.

156. Sveinsson O, Isaksson H, Gudmundsson G. Chronic eosinophilic pneumonia in Iceland: clinical features, epidemiology and review. *Laeknabladid* 2007; 93: 111-6.
157. Jederlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA. Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature. *Medicine* 1988; 67: 154-62.
158. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel A-B, Cordier J-F. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies" Orphelines" Pulmonaires (GERM" O" P). *Medicine* 1998; 77: 299-312.
159. Cottin V, Frognier R, Monnot H, Levy A, DeVuyst P, Cordier J-F. Chronic eosinophilic pneumonia after radiation therapy for breast cancer. *European Respiratory Journal* 2004; 23: 9-13.
160. Libby DM, Murphy TF, Edwards A, Gray G, King TK. Chronic eosinophilic pneumonia: an unusual cause of acute respiratory failure. *American Review of Respiratory Disease* 1980; 122: 497-500.
161. Ivanick MJ, Donohue JF. Chronic eosinophilic pneumonia: a cause of adult respiratory distress syndrome. *Southern medical journal* 1986; 79: 686-90.
162. Marchand E, Etienne-Mastroianni B, Chanez P, Lauque D, Leclerc P, Cordier J, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they influence each other? *European Respiratory Journal* 2003; 22: 8-13.
163. Gaensler EA, Carrington CB. Peripheral opacities in chronic eosinophilic pneumonia: the photographic negative of pulmonary edema. *American Journal of Roentgenology* 1977; 128: 1-13.
164. Ebara H, Ikezoe J, Johkoh T, Kohno N, Takeuchi N, Kozuka T, et al. Chronic eosinophilic pneumonia: evolution of chest radiograms and CT features. *Journal of computer assisted tomography* 1994; 18: 737-44.
165. Arakawa H, Kurihara Y, Niimi H, Nakajima Y, Johkoh T, Nakamura H. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia versus

- chronic eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 81 patients. *American Journal of Roentgenology* 2001; 176: 1053-8.
166. Cordier JF, Cottin V. Eosinophilic pneumonias. In: Schwarz MI, King Jr. TE, editors. *Interstitial Lung Disease*. 5th ed. Shelton: People's Medical Publishing House-USA; 2011. p. 833-93.
 167. Cottin V CJ. Eosinophilic pneumonia. In: Cottin V CJ, Richeldi L, editors. *Orphan lung diseases: a clinical guide to rare lung disease*. London: Springer-Verlag; 2015. p. 277-51.
 168. Fox B, Seed WA. Chronic eosinophilic pneumonia. *Thorax* 1980; 35: 570-80.
 169. Oyama Y, Fujisawa T, Hashimoto D, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, et al. Efficacy of shortterm prednisolone treatment in patients with chronic eosinophilic pneumonia. *European Respiratory Journal* 2015; 45: 1624-31.
 170. Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *New England journal of medicine* 1989; 321: 569-74.
 171. Badesch DB, King TE, Schwarz MI. Acute eosinophilic pneumonia: a hypersensitivity phenomenon. *The American review of respiratory disease* 1989; 139: 249-52.
 172. Hayakawa H, Sato A, Toyoshima M, Imokawa S, Taniguchi M. A clinical study of idiopathic eosinophilic pneumonia. *Chest* 1994; 105: 1462-6.
 173. Pope-Harman AL, Davis WB, Allen ED, Christoforidis AJ, Allen JN. Acute eosinophilic pneumonia. A summary of 15 cases and review of the literature. *Medicine* 1996; 75: 334-42.
 174. Shorr AF, Scoville SL, Cersovsky SB, Shanks GD, Ockenhouse CF, Smoak BL, et al. Acute eosinophilic pneumonia among US Military personnel deployed in or near Iraq. *Jama* 2004; 292: 2997-3005.
 175. Al-Saieg N, Moammar O, Kartan R. Flavored cigar smoking induces acute eosinophilic pneumonia. *Chest* 2007; 131: 1234-7.

176. Komiya K, Teramoto S, Kawashima M, Kurosaki Y, Shoji S, Hebisawa A. A case of acute eosinophilic pneumonia following short-term passive smoking: an evidence of very high level of urinary cotinine. *Allergology International* 2010; 59: 421-3.
177. Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, Guérin C, Robert D, Cordier J-Fo. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002; 166: 1235-9.
178. Rhee CK, Min KH, Yim NY, Lee JE, Lee NR, Chung MP, et al. Clinical characteristics and corticosteroid treatment of acute eosinophilic pneumonia. *European Respiratory Journal* 2013; 41: 402-9.
179. Uchiyama H, Suda T, Nakamura Y, Shirai M, Gemma H, Shirai T, et al. Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia. *Chest* 2008; 133: 1174-80.
180. De Giacomo F, Decker PA, Vassallo R, Ryu JH. Acute eosinophilic pneumonia: correlation of clinical characteristics with underlying cause. *Chest* 2017; 152: 379-85.
181. Watanabe K, Fujimura M, Kasahara K, Yasui M, Myou S, KITA T, et al. Acute eosinophilic pneumonia following cigarette smoking: a case report including cigarette-smoking challenge test. *Internal medicine* 2002; 41: 1016-20.
182. Solomon J, Schwarz M. Drug-, toxin-, and radiation therapy-induced eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 192-7.
183. Thompson BT, Moss M. A new definition for the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 441-7.
184. Mochimaru H, Kawamoto M, Fukuda Y, Kudoh S. Clinicopathological differences between acute and chronic eosinophilic pneumonia. *Respirology* 2005; 10: 76-85.
185. Tazelaar HD, Linz LJ, Colby TV, Myers JL, Limper AH. Acute eosinophilic pneumonia: histopathologic findings in nine patients.

American journal of respiratory and critical care medicine 1997; 155: 296-302.

186. King TE. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis): Epidemiology, causes and pathogenesis. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/hypersensitivity-pneumonitis-extrinsic-allergic-alveolitis-epidemiology-causes-and-pathogenesis>. Accessed Mar 2, 2019.
187. Solaymani-Dodaran M, West J, Smith C, Hubbard R. Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population. QJM 2007; 100: 233-7.
188. Morell F, Villar A, Montero MA, Munoz X, Colby TV, Pipyath S, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case -cohort study. Lancet Respir Med 2013; 1: 685-94.
189. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insight in diagnosis and pathobiology. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 314-24.
190. Fernandez Perez ER, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: A claims-based cohort analysis. Ann Am Thorac Soc 2018; 15: 460-9.
191. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, Bonifazi M, Paladini I, Bonella F, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A comprehensive review. J Investig Allergol Clin Immunol 2015; 25: 237-50.
192. Girard M, Israel-Assayag E, Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cell in hypersensitivity pneumonitis. Eur Respir J 2011; 37: 632-9.
193. King TE. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis): Clinical manifestations and diagnosis. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/hypersensitivity-pneumonitis-extrinsic-allergic-alveolitis-clinical-manifestations-and-diagnosis>. Accessed Mar 2, 2019.

194. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 952-8.
195. Silva CIS, Churg A, Müller NL. Hypersensitivity Pneumonitis: Spectrum of High-Resolution CT and Pathologic Findings. *AJR* 2007; 188: 334-44
196. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. Where we stand and where we need to go. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 690-9.
197. Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Munoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 110-30.
198. Meyer C, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al. An Official American Thoracic Society clinical practice guideline: The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1004-14.
199. Adams TN, Newton CA, Batra K, Abu-Hijleh M, Barbera T, Torrealba J, et al. Utility of bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in patient with hypersensitivity pneumonitis. *Lung* 2018; 196: 617-22.
200. Sheth JS, Belperio JA, Fishbein MC, Kazerooni EA, Lagstein A, Murray S, et al. Utility of transbronchial vs surgical lung biopsy in the diagnosis of suspected fibrotic interstitial lung disease. *Chest* 2017; 151: 389-99.
201. İftikhar IH, Alghothani L, Sardi A, Berkowitz D, Musani AI. Transbronchial lung cryobiopsy and video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. A meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 1197-211.
202. King TE. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis): Treatment, prognosis and prevention. Available at:

<https://www.uptodate.com/contents/hypersensitivity-pneumonitis-extrinsic-allergic-alveolitis-treatment-prognosis-and-prevention>. Accessed Mar 2, 2019.

203. Xu JF, Shen L, Zhang Y, Zhang P, Qu JM, Li HP. Lung biopsy-proved hypersensitivity pneumonitis without known offending antigen: characteristics and follow-up. *Clin Respir J* 2014; 8: 297-304.
204. Mönkare S. Influence of corticosteroid treatment on the course of farmer's lung. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 283-93.
205. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernandez Perez ER, Hamblin M, Patel N, Tener M, et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res* 2017; 3: pii: 00016-2017.
206. Morisset J, Johansson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, et al. Use of Mycophenolate mofetil or azothioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2017; 151: 619-25.
207. Kern RM, Singer JP, Koth L, Mooney J, Golden J, Hays S, et al. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2015; 147: 1558-65.
208. Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickremasinghe M, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology* 2014; 19: 353-9.
209. Behr J, Neuser P, Prasse A, Kreuter M, Rabe K, Schade-Brittinger C, et al. Exploring efficacy and safety of oral Pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF) -a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, phase II trial. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 122.
210. Haimovic A, Sanchez M, Judson MA, et al. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part I. Cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:699.

211. Lodha S, Sanchez M, Prystowsky S. Sarcoidosis of the skin: a review for the pulmonologist. *Chest* 2009;136:583-696. [CrossRef]
212. Tchernev G. Cutaneous sarcoidosis: the “great imitator”: etiopathogenesis, morphology, differential diagnosis, and clinical management. *Am J Clin Dermatol* 2006;7: 375-82. [CrossRef]
213. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2004;25:521-30. [CrossRef]
214. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10 pt 1):1885-9.
215. Hosoda Y, Sasagawa S, Yasuda N. Epidemiology of sarcoidosis: new frontiers to explore. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:424-8. [CrossRef]
216. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997;145:234-41. [CrossRef]
217. Reich JM, Johnson RE. Incidence of clinically identified sarcoidosis in a northwest United States population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996;13:173-7.
218. English JC 3rd, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:725-43. [CrossRef]
219. Sharma OP. Sarcoidosis around the world. *Clin Chest Med* 2008;29:357-63. [CrossRef]
220. Tchernev G, Patterson JW, Nenoff P, et al. Sarcoidosis of the skin - A dermatological puzzle: important differential diagnostic aspects and guidelines for clinical and histopathological recognition. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;24:125-37. [CrossRef]
221. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153-65. [CrossRef]
222. Brownell I, Ramírez-Valle F, Sanchez M, et al. Evidence for mycobacteria in sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45:899-905. [CrossRef]

223. Costabel U, Ohshimo S, Guzman J. Diagnosis of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:455-61. [CrossRef]
224. Costabel U, Guzman J, Baughman RP. Systemic evaluation of a potential cutaneous sarcoidosis patient. *Clin Dermatol* 2007;25:303-11.[CrossRef]
225. Fernandez-Faith E, McDonnell J. Cutaneous sarcoidosis: differential diagnosis. *Clin Dermatol* 2007;25:276-87. [CrossRef]
226. Doherty CB, Rosen T. Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis. *Drugs* 2008;68:1361-83. [CrossRef]
227. Baughman RP, Lower EE. Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis. *Clin Dermatol* 2007;25:334-40. [CrossRef]
228. Badgwell C, Rosen T. Cutaneous sarcoidosis therapy updated. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:69-83. [CrossRef]
229. Young RJ 3rd, Gilson RT, Yanase D, et al. Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol* 2001;40:249-53. [CrossRef]
230. Zargari O. Pentoxifylline: a drug with wide spectrum applications in dermatology. *Dermatol Online J* 2008;14:2.
231. Cagnoni ML, Lombardi A, Cerinic MC, et al. Melatonin for treatment of chronic refractory sarcoidosis. *Lancet* 1995;346:1229-30. [CrossRef]
232. Gurkov R, Berghaus A. Nasal reconstruction in advanced sinunasal sarcoidosis. *Rhinology* 2009;47:327-9.
233. Smith R, Haeney J, Gulraiz Rauf Kh. Improving cosmesis of lupus pernio by excision and forehead flap reconstruction. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e25-7. [CrossRef]
234. Berry MF, D'Amico TA. Akciğer rezeksiyonu sonrası komplikasyonlar: lobektomi ve pnömonektomi. *Kardiyotorasik cerrahide komplikasyonlar, sakınma ve tedavi*. Eds: Alex G.Little, Walter H.Merrill. 2010 Blackwell Publishing Çeviri Editörieri: Mustafa Yüksel, Murat Demirtaş. sayfa 158-181.

235. Grichnik KP, D'Amico TA. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 8:317-334.
236. Reed MF. Torasik insizyonlar. Kardiyotorasik cerrahide komplikasyonlar, sakınma ve tedavi. Eds:Alex G.Little, Walter H.Merrill Çeviri Editörleri: Mustafa Yüksel, Murat Demirtaş. Sayfa 22-53.
237. Koehler RP, Kenan RJ. Management of postthoracotomy pain: acute and chronic. *Thorac Surg Clin* 2006; 11:287-297.
238. Detterbeck FC. Efficacy of methods of intercostal nerve blockade for pain relief after thoracotomy, *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1550-1559.
239. Ball CG, Lord I, Laupland KB et al. Chest tube complications: how well are we training our residents? *Can J Surg* 2007 ; 50(6): 450-458.
240. Haithcock B, Feins RH . Complications of Pulmonary Resection. In: Shields TW, Locicero III J, Reed CE, Feins RH, eds. *General Thoracic Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2009: 551-559.
241. Sirbu S, Busch T, Ateksic I, Lotfi S, Ruschewski W, Dalichau H. Chest re-exploration for complications after lung surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47(2):73-6.
242. Karamichalis JM, Putnam JB, Lambright ES. Cardiovascular complications after, lung surgery. *Thorac Surg Clin* 2006; 76: 253-260.
243. Locicero III J. Kardiyak ve torasik operasyondan sonra görülen aritmiler. Kardiyotorasik cerrahide komplikasyonlar, sakınma ve tedavi. Eds:Alex G.Little, Walter H.Merrill. 2010 Blackwell Publishing Çeviri Editörleri: Mustafa Yüksel, Murat Demirtaş. sayfa 54-73.
244. Krowka MJ, Pairolero PC, Trastek VF, Payne WS, Bernatz PE. Cardiac dysrhythmia following pneumonectomy. Clinical correlates and prognostic significance. *Chest* 1987;91:490-5.
245. Melendez JA, Carlon VA. Cardiopulmonary risk index does not predict complications after thoracic surgery. *Chest* 1998;114:69-75.

246. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977;297:845-50.
247. Asamura H, Naruke T, Tsuchiya R, Goya T, Kondo H, Suemasu K. What are the risk factors for arrhythmias after thoracic operations? A retrospective multivariate analysis of 267 consecutive thoracic operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1104-10.
248. Goldhaber, S. Z., & Bounameaux, H. (2012). Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012 May 12;; 379(9828), 1835–1846. Epub 2012 Apr 10. Review.
249. Davidson B. L. (1999). Controversies in pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *American family physician*, 60(7), 1969–1980. Review.
250. Gözü OR. Pulmoner tromboembolide predispozan faktörler. In Metintaş M. ed. *Pulmoner tromboemboli*; 2002: 17-20
251. Bounameaux, H., Righini, M., & Perrier, A. (2008). Venous thromboembolism: contemporary diagnostic and therapeutic aspects. *VASA*.2008 Aug; 37(3), 211–226. Review.
252. Ramzi, D.W., & Leeper, K.V. (2004). DVT and pulmonary embolism: Part II. Treatment and prevention. *American family physician*, 69 12, 2841-8. Review.
253. Deslauriers, J., Aucoin, A., & Grégoire, J. (1998). Postpneumonectomy pulmonary edema. *Chest surgery clinics of North America*, 8(3), 611–31.
254. Licker, M., de Perrot, M., Höhn, L., Tschopp, J. M., Robert, J., Frey, J. G., Schweizer, A., & Spiliopoulos, A. (1999). Perioperative mortality and major cardio-pulmonary complications after lung surgery for non-small cell carcinoma. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 15(3), 314–319.
255. Turnage WS, Lunn JJ. Postpneumonectomy pulmonary edema. A retrospective analysis associated variables. *Chest* 1993; 103: 1646-50

256. Bernard CR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
257. Parquin F, Marchal M, Mehiri S, Herv'e P, Lescot B. Postpneumonectomy pulmonary edema: analysis and risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 929-932.
258. Alvarez JM, Panda RK, Newman MA, Slinger P, Deslauriers J, Ferguson M. Postpneumonectomy pulmonary edema. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:388-95.
259. Mathisen DJ, Grillo HC. Carinal resection for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:16-22.
260. Berry MF and D'Amico TA. Complications after Pulmonary Resection. *Complications Cardiothoracic Surgery: Avoidance and Treatment* 2nd ed. WileyBlackwell; 2012. pp. 158-168.
261. Grichnik KP, D'Amico TA. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 8: 317-334.
262. Dulu A, Pastores SM, Park B, Riedel E, Rusch V Halpern NA. Prevalence and mortality of acute lung injury and ARDS after lung resection. *Chest* 2006; 130: 73-78.
263. Ruffini E, Parola A, Papalia E, Filosso PL, Mancuso M, Oliaro A, Actis-Dato G, Maggi G. Frequency and mortality of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001 Jul;20(1):30-6.
264. Kutlu, C. A., Williams, E. A., Evans, T. W., Pastorino, U., & Goldstraw, P. (2000). Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *The Annals of thoracic surgery*, 69(2), 376–380.
265. Alam, N., Park, B. J., Wilton, A., Seshan, V. E., Bains, M. S., Downey, R. J., Flores, R. M., Rizk, N., Rusch, V. W., & Amar, D.

- (2007). Incidence and risk factors for lung injury after lung cancer resection. *The Annals of thoracic surgery*, 84(4), 1085–1091.
266. Jordan, S., Mitchell, J. A., Quinlan, G. J., Goldstraw, P., & Evans, T. W. (2000). The pathogenesis of lung injury following pulmonary resection. *The European respiratory journal*, 15(4), 790–799.
 267. Pouri RB. Complications of pulmonary resections. In: Shields TW, LoCicero J, Ronald BP, Rusch VW, editors. *General Thoracic Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005. pp. 554-586.
 268. Mathisen, D. J., Kuo, E. Y., Hahn, C., Moncure, A. C., Wain, J. C., Grillo, H. C., Hurford, W. E., & Wright, C. D. (1998). Inhaled nitric oxide for adult respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *The Annals of thoracic surgery*, 66(6), 1894–1902.
 269. Daly BD, Fernando HC, Ketchedjian A, Dipetrillo TA, Kachnic LA, Morelli DM, Shemin RJ. Pneumonectomy after high-dose radiation and concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;82:227-231.
 270. Lee HS, Lee JM, Kim MS, Kim HY, Hwangbo B, Zo J. Low dose steroid therapy at an early phase of postoperative acute distress syndrome. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 405-410.
 271. Ozyurtkan MO, Yildizeli B, Kuşcu K, Bostancı K, Batirel HF, Yiiksel M. Postoperative psychiatric disorders in general thoracic surgery: incidence, risk factors and outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37(5): 1152-1157.
 272. Mitás, L., Horváth, T., Sobotka, M., Garajová, B., Hanke, I., Kala, Z., Penka, I., Ivicic, J., & Vomela, J. (2010). Complications in patients undergoing pulmonary oncological surgery. *Rozhl Chir* 2010; 89(2), 113–117.
 273. Yildizeli, B., Ozyurtkan, M. O., Batirel, H. F., Kuşcu, K., Bekiroğlu, N., & Yüksel, M. (2005). Factors associated with postoperative delirium after thoracic surgery. *The Annals of thoracic surgery*, 79(3), 1004–1009.

274. Carrier M, Marchand R, Auger P, Hebert Y, Pellerin M, Perrault LP, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a cardiac surgical unit. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123(1): 40-4.
275. Al-Mufarrej F, Margolis M, Tempesta B, Strother E, Gharagozl oo F. Outpatient management of post-pneumonectomy and postlobectomy empyema using the vacuum-assisted closure system. *Surg Today* 2010; 40(8): 711-8.
276. Vicchio M, Amato A, Merlino E, Nava A, De Feo M, Caianiello G, et al. Treatment of deep thoracotomy wound infection in neonatal age: a case report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134(1): 254-5.
277. Sandoe, J. A., Kumar, B., Stoddart, B., Milton, R., Dave, J., Nair, U. R., & Wilcox, M. H. (2003). Effect of extended perioperative antibiotic prophylaxis on intravascular catheter colonization and infection in cardiothoracic surgery patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 52(5), 877–879.
278. O'Gready NP, Chertow DS. Managing bloodstream infections in patients who have short term central venous catheters. *Cleve Clin J Med* 2011; 78(1): 10-7.
279. Mitchell K, Hazelrigg SR. Gastrointestinal related complications after major lung surgery. *Thorac Surg Clin* 2006; 16: 299-302.
280. Shaw JP, Locicero III J. Postoperative management of the general thoracic surgical patient. In shields TW, Locicero III J, Reed CE, Feins RH, eds. *General Thoracic Surgery* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009. 571-79.
281. Haithcock BE, Feins RH. Complications of pulmonary resections . In shields TW , Locicero III J, Reed CE, Feins RH, eds. *General Thoracic Surgery* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009. 551-59.
282. Gonzalo Varela, Marcelo F. Jiménez, Nuria Novoa, José L. Aranda, Estimating hospital costs attributable to prolonged air leak in pulmonary lobectomy, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2005; 27: 329–333

283. D'Andrilli, A., Andreetti, C., Ibrahim, M., Ciccone, A. M., Venuta, F., Mansmann, U., & Rendina, E. A. (2009). A prospective randomized study to assess the efficacy of a surgical sealant to treat air leaks in lung surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery* : 35(5), 817–821.
284. Stolz, A.J., Schutzner, J., Lischke, R. et al. Predictors of atelectasis after pulmonary lobectomy. *Surg Today* 38, 987–992 (2008).
285. Stolz, A. J., Lischke, R., Schutzner, J., Petrik, F., Harustiak, T., & Pafko, P. (2009). Predisposing factors of atelectasis following pulmonary lobectomy. *Acta Chirurgica Belgica*, 109(1), 81–85.
286. Gökçe M, Okur E. Postoperatif infeksiyonlar: Akciğer, plevra ve mediasten operasyonları sonrası. *Türkiye Klinikleri J Thorac Surg-Special Topics* 2012; 5(1): 278-84.
287. Stéphan, F., Boucheseiche, S., Hollande, J., Flahault, A., Cheffi, A., Bazelly, B., & Bonnet, F. (2000). Pulmonary complications following lung resection: a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. *Chest*, 118(5), 1263–1270.
288. Duque, J. L., Ramos, G., Castrodeza, J., Cerezal, J., Castanedo, M., Yuste, M. G., & Heras, F. (1997). Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. *Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. The Annals of thoracic surgery*, 63(4), 944–950.
289. Kluytmans, J. A., Mouton, J. W., Maat, A. P., Manders, M. A., Michel, M. F., & Wagenvoort, J. H. (1994). Surveillance of postoperative infections in thoracic surgery. *The Journal of hospital infection*, 27(2), 139–147.
290. Tarkka, M., Pokela, R., Lepojärvi, M., Nissinen, J., & Kärkölä, P. (1987). Infection prophylaxis in pulmonary surgery: a randomized prospective study. *The Annals of thoracic surgery*, 44(5), 508–513.
291. Licker, M., Spiliopoulos, A., Frey, J. G., Robert, J., Höhn, L., de Perrot, M., & Tschopp, J. M. (2002). Risk factors for early mortality and

- major complications following pneumonectomy for non-small cell carcinoma of the lung. *Chest*, 121(6), 1890–1897.
292. Schussler, O., Alifano, M., Dermine, H., Strano, S., Casetta, A., Sepulveda, S., Chafik, A., Coignard, S., Rabbat, A., & Regnard, J. F. (2006). Postoperative pneumonia after major lung resection. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 173(10), 1161–1169.
 293. Ferdinand, B., & Shennib, H. (1998). Postoperative pneumonia. *Chest surgery clinics of North America*, 8(3), 529–39, viii.
 294. Boldt, J., Piper, S., Uphus, D., Füssle, R., & Hempelmann, G. (1999). Preoperative microbiologic screening and antibiotic prophylaxis in pulmonary resection operations. *The Annals of thoracic surgery*, 68(1), 208–211.
 295. Ioanas, M., Angrill, J., Baldo, X., Arancibia, F., Gonzalez, J., Bauer, T., Canalis, E., & Torres, A. (2002). Bronchial bacterial colonization in patients with resectable lung carcinoma. *The European respiratory journal*, 19(2), 326–332.
 296. Alifano M, Regnard JF. Postoperative pneumonia in lung cancer patients: chronic obstructive pulmonary disease, preoperative bronchial colonisation and antibioprophylaxis are critical issues, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2010; 37(4): 750–1.
 297. Cabello, H., Torres, A., Celis, R., El-Ebiary, M., Puig de la Bellacasa, J., Xaubet, A., González, J., Agustí, C., & Soler, N. (1997). Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *The European respiratory journal*, 10(5), 1137–1144.
 298. Bernard AC, Deschamps C, Allen MS, Miller DL, Transtek VF, Jenkins GD, et al. Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121(6):1076-82.
 299. Nan Dn, Fernandez Ayala M, Farinas Alvarez C, Mons R, Ortega FJ, Gonzales-Macias J, et al. Nasocomial infection after lung surgery: incidence and risk factors. *Chest* 2005; 128(4): 2647-52.

300. Sok, M., Dragas, A. Z., Erzen, J., & Jerman, J. (2002). Sources of pathogens causing pleuropulmonary infections after lung cancer resection. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 22(1), 23–29.
301. Schussler, O., Dermine, H., Alifano, M., Casetta, A., Coignard, S., Roche, N., Strano, S., Meunier, A., Salvi, M., Magdeleinat, P., Rabbat, A., & Regnard, J. F. (2008). Should we change antibiotic prophylaxis for lung surgery? Postoperative pneumonia is the critical issue. *The Annals of thoracic surgery*, 86(6), 1727–1733.
302. Vickers MD. Postoperative pneumonias. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284 (6312): 292-3.
303. Deschamps C, Allen MS, Transtek VF, Pairolero PC. Empyema following pulmonary resection. *Chest Surg Clin N Am* 1994;4(3): 583-92.
304. Shields TW. Postsurgical Empyema. *General Thoracic Surgery*. 6th ed. William-Wilkins; 2005.p. 833
305. Goldstraw P. Treatment of postpneumonectomy empyema: the case for fenestration. *Thorax* 1979;72: 319-2.
306. Witz, J. P., & Roeslin, N. (1983). Postpneumonectomy empyema does not improve survival in bronchogenic carcinoma. *The Annals of thoracic surgery*, 36(5), 529–531.
307. Patel, R. L., Townsend, E. R., & Fountain, S. W. (1992). Elective pneumonectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. *The Annals of thoracic surgery*, 54(1), 84–88.
308. Molnar TF. Current surgical treatment of thoracic empyema in adults. *Eur J cardiothorac Surg* 2007; 32(3): 422-30
309. Deaslauriers J, Mehran R. *Handbook of perioperative care in general thoracic surgery*. Mosby Philadelphia, Pennsylvania, USA: Elsevier; 2005
310. Bryant RE, Salmon CJ. Pleural empyema. *Clin Infect Dis* 1996; 22(5): 747-62.

311. Wong PS, Goldstraw P. Postpneumonectomy empyema. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1994; 8(7): 345-50.
312. Sehneiter D, Kestenholz P, Dutly A, Korom S, Giger U, Lardinois D, et al. Prevention of recurrent empyema after pneumonectomy for chronic infection. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2002;21(4): 644-8.
313. García-Yuste, M., Ramos, G., Duque, J. L., Heras, F., Castanedo, M., Cerezal, L. J., & Matilla, J. M. (1998). Open-window thoracostomy and thoracomyoplasty to manage chronic pleural empyema. *The Annals of thoracic surgery*, 65(3), 818–822.
314. Shamiji FM; Ginsberg RJ; Cooper JD. Open window thoracostomy in the management of postpneumonectomy empyema with or without bronchopleural fistula. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86(6): 818-22.
315. Pailero PC, Arnold PG, Trastek VF, Meland BN, Kay PP. Postpneumonectomy empyema: the role of intrathoracic muscle transpositions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99(6): 958-68.
316. Molnar TF, Hasse J, Jeyasingham K, Rendeki S. Changing dogmas: history of treatment for traumatic hemothorax, pneumothorax and empyema thoracis. *Ann Thorac Surg* 2004;77(1): 372-8.
317. Cameron R, Davies HR. Intrapleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2): CD002312.
318. Ozol D, Oktem S, Erdinc E. Complicated parapneumonic effusion and empyema thoracis; microbiologic and therapeutic aspects. *Respir Med* 2006; 100(2): 286-91.
319. Petrakis JE, Kogerakis NE, Drositis IE, Lasithiotakis KG, Bourous D, Chalkiadis GE. Videoassisted thoracoscopic surgery for thoracic empyema: primarily, or after fibrinolytic therapy failure? *Am J Surg* 2004; 187(4): 471-4.
320. Light RW. A new classification of parapneumonic effusion and empyema. *Chest* 1995; 108(2): 1857-61.

321. Okumura Y, Takeda S, Asada H, Inoue M, Sawabata N, Shiono H, et al. Surgical results for chronic empyema using omental pedicled flap: longterm follow up study. *Ann Thorac Surg* 2005;79(6): 1857-61.
322. Deslauriers, J., Jacques, L.F., & Grégoire, J. (2002). Role of Eloesser flap and thoracoplasty in the third millennium. *Chest surgery clinics of North America*, 12 3, 605-23 .
323. Regnard, J. F., Alifano, M., Puyo, P., Fares, E., Magdeleinat, P., & Levasseur, P. (2000). Open window thoracostomy followed by intrathoracic flap transposition in the treatment of empyema complicating pulmonary resection. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 120(2), 270–275.
324. Miller JJ. Postsurgical empyema. In: Shields TW, LoCicero JR J, Ponn RB, eds. *General thoracic surgery*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins; 2000. P. 709-16.
325. Zaheer, S., Allen, M. S., Cassivi, S. D., Nichols, F. C., 3rd, Johnson, C. H., Deschamps, C., & Pairolero, P. C. (2006). Postpneumonectomy empyema: results after the Clagett procedure. *The Annals of thoracic surgery*, 82(1), 279–287.
326. Clemson, L. A., Walser, E., Gill, A., Lynch, J. E., & Zwischenberger, J. B. (2006). Transthoracic Closure of a Postpneumonectomy Bronchopleural Fistula With Coils and Cyanoacrylate. *Annals of Thoracic Surgery*, 82(5), 1924-1926.
327. Schneider, D., Cassina, P., Korom, S., Inci, I., Al-Abdullatif, M., Dutly, A., Kestenholz, P., & Weder, W. (2001). Accelerated treatment for early and late postpneumonectomy empyema. *The Annals of thoracic surgery*, 72(5), 1668–1672.
328. Jones NC, Kirk AJ, Edwards RD. Bronchopleural Fistula treated with a covered wallstent. *Annals of thoracic surgery* 2006; 81(1): 364-6.
329. Platis, I. E., & Nwogu, C. E. (2006). Chylothorax. *Thoracic surgery clinics*, 16(3), 209–214.
330. Dugue, L., Sauvanet, A., Farges, O., Goharin, A., Le Mee, J., & Belghiti, J. (1998). Output of chyle as an indicator of treatment for

- chylothorax complicating oesophagectomy. *The British journal of surgery*, 85(8), 1147–1149.
331. Staats, B. A., Ellefson, R. D., Budahn, L. L., Dines, D. E., Prakash, U. B., & Offord, K. (1980). The lipoprotein profile of chylous and nonchylous pleural effusions. *Mayo Clinic proceedings*, 55(11), 700–704.
 332. Cerfolio, R. J., Allen, M. S., Deschamps, C., Trastek, V. F., & Pairolero, P. C. (1996). Postoperative chylothorax. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 112(5), 1361–1366.
 333. Bolger, C., Walsh, T. N., Tanner, W. A., Keeling, P., & Hennessy, T. P. (1991). Chylothorax after oesophagectomy. *The British journal of surgery*, 78(5), 587–588.
 334. Krasna MJ, Forti G. Nerve injury: injury to the recurrent laryngeal, phrenic, vagus, long thoracic and sympathetic nerves during thoracic surgery. *Thorac Surg Clin* 2006; 16(3): 267-2785.
 335. Aydoğdu, K., Findik, G., Kaya, S., Ağaçkiran, Y., Yazici, Ü., Demirağ, F., & Gülhan, E. (2013). Comparison of thoracotomy and videothoracoscopy for taking lung biopsies in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Türk Toraks Dergisi*, 14(2), 59–63.
 336. Hutchinson, J. P., Fogarty, A. W., McKeever, T. M., & Hubbard, R. B. (2016a). In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(10), 1161–1167.
 337. Doğru, M. V., Sezen, C. B., Aker, C., Alp, A., Metin, M., & Ölçmen, A. (2021). Is it a failure from videothoracoscopy convert to an unexpected thoracotomy in interstitial lung disease diagnosis? *Haseki Tip Bulteni*, 59(1), 48–52.
 338. Morris, D., & Zamvar, V. (2014). The efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery lung biopsies in patients with interstitial lung disease: A retrospective study of 66 patients. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 9(1).

339. Cilli, A., Kocaturk, C., Tertemiz, K. C., et al.(2021). Morbidity and mortality of surgical lung biopsy in the diagnosis of usual interstitial pneumonia. *ANZ journal of surgery*, 91(3), 298–303.
340. Qureshi RA, Ahmed TA, Grayson AD, et al. Does lung biopsy help patients with interstitial lung disease? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:621-6.
341. Demir A, Medetoğlu B, Dinçer SD, Çamsarı G. Akciğer patolojilerinde açık akciğer biyopsisinin tanı değeri. *Akciğer Arsivi* 2005;6:153-5.
342. Miller JD, Urschel JD, Cox G, et al. A randomized controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1647-50.
343. Bensard DD, McIntyre RC Jr, Waring BJ, et al. Comparison of video thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest* 1993;103:765-70.
344. Kadokura M, Colby TV, Myers JL, et al. Pathologic comparison of videoassisted thoracic surgical lung biopsy with traditional open lung biopsy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:494-8.
345. Tiitto L, Heiskanen U, Bloigu R et al. Thoracoscopic lung biopsy is a safe procedure in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2005; 128: 2375-2380.
346. Kim D.S, Park J.H, Park B.K, Lee J.S et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J*. 2006; 27: 143-150.