

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Lenfosit Hakim Bronkoalveolar
Lavajın Hastalık Yönetimine ve Tedaviye Katkısı**

Dr. Fatih ZENGİN
Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Prof. Dr. Turhan ECE

İSTANBUL
2020

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Lenfosit Hakim Bronkoalveolar
Lavajın Hastalık Yönetimine ve Tedaviye Katkısı**

Dr. Fatih ZENGİN
Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Prof. Dr. Turhan ECE

İSTANBUL
2020

ÖN SÖZ

Eğitim maceramın ve tıp serüvenimin en zor yıllarını geride bırakmanın heyecanını yaşarken göğüs hastalıkları uzmanı olma yolunda yeni bir başlangıcın eşiğindeyim. Her ne kadar yeni başlangıçların belirsizliği korkutucu olsa da aldığım eğitimin bana kolaylıklar getireceğinin farkındayım.

Eğitimin ve öğrenmenin ömür boyu bitmeyeceğini bilerek bu zamana kadar eğitim sürecimde bana katkı sağlamış olan, başta tez danışmanım Prof. Dr. Turhan Ece olmak üzere Anabilim Dalı Başkanı ve tüm hocalarıma minnet ve şükranlarımı sunuyorum. Yoğun çalışma mesaisine rağmen beni kırmayıp, tezimin istatistiksel analizini yapan değerli hocam Prof. Dr. Halim İşsever'e; akciğer grafileri ve bilgisayarlı tomografileri tek tek değerlendiren radyolog arkadaşım ve kıymetli meslektaşım Dr. Mazhar Yalçın'a; çömezliğimden kıdemliliğime kadar her hatamı ve kusurumu sabırla karşılayan, bana yol gösteren, derdimle dertlenen Doç. Dr. Züleyha Bingöl'e; asistanlığım süresince desteklerini ve fedakarlıklarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma; birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm hemşire, sekreter ve personellere teşekkür ediyorum.

Bu tezi beni yetiştiren, koruyup kollayan ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan anne ve babama; çalışmalarımnda her kolaylığı gösteren, her an yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime; dünyasını keşfetmekle meşgul olan canım oğluma armağan ediyorum.

Bugün ve daima bilimin insanlığa katkı sağlaması umuduyla...

Dr. Fatih Zengin

İstanbul, 2020

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
KISALTMALAR	X
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
I. GİRİŞ	3
II. GENEL BİLGİLER	6
A. SINIFLAMA	6
B. EPİDEMİYOLOJİ	11
C. ETİYOLOJİ	13
D. PATOGENEZ.....	14
E. KLİNİK YAKLAŞIM.....	18
1. Anamnez.....	18
a. Yakınma.....	18
b. Yaş ve Cinsiyet.....	21
c. Özgeçmiş ve Soygeçmiş	21
d. Mesleki ve Çevresel Temas	22
e. Sigara	23
2. Fizik Muayene	23
a. Akciğer Muayenesi	23
b. Kalp Muayenesi.....	24
c. Parmak Çomaklaşması	24
d. Cilt Bulguları	25
e. Diğer Ekstrapulmoner Bulgular.....	25
3. Laboratuvar Tetkikleri.....	26
a. Rutin Laboratuvar Testleri.....	27
b. Spirometri	28
c. Gaz Değişim Fonksiyonu	30
d. Egzersiz Testleri	31

(1). Altı Dakika Yürüme Testi	31
(2). Kardiyopulmoner Egzersiz Testi	32
4. Görüntüleme Yöntemleri ve Hastalık Bazlı Radyolojik Bulgular ve Paternler	33
a. Akciğer Grafisi	33
b. Bilgisayarlı Tomografi	33
(1). Akciğer Dansitesinde Artış.....	34
(a) Çizgisel ve retiküler dansiteler	34
(b) Nodüller ve nodüler dansiteler	35
(c) Parankimal opasiteler.....	35
(2). Akciğer Dansitesinde Azalma	36
(a) Kistik lezyonlar, amfizem ve bronşektazi.....	36
(b) Mozaik perfüzyon ve atenüasyon	36
(c) Hava hapsi.....	36
c. Diğer Görüntüleme Yöntemleri	36
d. Hastalık Bazlı Radyolojik Bulgular ve Paternler	37
(1). İdiyopatik Pulmoner Fibrozis	37
(2). Non-spesifik İnterstisyel Pnömoni	39
(3). Respiratuar Bronşiyolitisi-İnterstisyel Akciğer Hastalığı.....	40
(4). Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni.....	40
(5). Kriptojenik Organize Pnömoni.....	41
(6). Akut İnterstisyel Pnömoni	41
(7). İdiyopatik Lenfositik İnterstisyel Pnömoni	41
(8). Plevraparankimal Fibroelastosis.....	42
(9). Bağ Dokusu Hastalığı İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalıkları	42
(a) Romatoid artrit	42
(b) Progresif sistemik sklerozis	42
(c) Sistemik lupus eritematozis	42
(d) Polimiyozit ve dermatomiyozit	43
(e) Mikst bağ dokusu hastalığı	43
(f) Ankilozan spondilit	43
(g) Sjögren sendromu	43
(10). Pnömokonyozlar	44
(a) Kömür işçisi pnömokonyozu ve silikozis	44
(b) Asbestozis.....	44

(11). Hipersensitivite Pnömonisi	44
(12). İlaçlara Bağlı İnterstisyel Akciğer Hastalıkları	45
(13). Granülomatöz Hastalıklar	46
(a) Sarkoidoz	46
(b) Wegener granülamotizisi	47
(c) Churg-Strauss sendromu	47
(14). Nadir Görülen İnterstisyel Akciğer Hastalıkları	48
(a) Eozinofilik akciğer hastalıkları	48
(b) Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis	48
(c) Lenfanjiyoleiyomiyomatozis	49
(d) Pulmoner alveolar proteinozis	49
(e) Amiloidoz	49
5. İnvaziv İşlemler ve Histopatolojik Paternler	50
a. Bronkoalveolar Lavaj	50
b. Bronkoskopik Biyopsi	59
c. Cerrahi Biyopsi	63
d. Histopatolojik Paternler	64
(1). Akut Akciğer Hasarı ve Diffüz Alveolar Hemoraji	65
(2). Fibrozis	65
(a) Temporal heterojenite gösteren fibrozis	66
(b) Alveol duvarlarında uniform özellikte fibrozis	68
(c) Havayolu merkezli fibrozis	68
(d) Yıldızsı skar oluşturan fibrozis	68
(e) Bal peteği oluşumlu fibrozis	69
(3). Kronik İnflamatuvar (Hücrel) İnfiltrasyon	69
(a) Sadece lenfosit-plazma hücrelerinden oluşan hücrel infiltrasyon	69
(b) Zayıf granülom oluşumlu hücrel infiltrasyon	69
(c) İyi forme granülomların eşlik ettiği hücrel infiltrasyon	70
(4). Alveollerin İçini Dolduran İnfiltrasyon	70
(a) Alveol boşluklarını dolduran fibroblastlar (organize pnömoni paterni)	70
(b) Alveol boşluklarını dolduran histiyositler (difüz interstisyel pnömoni paterni)	70
(c) Alveol boşluklarını dolduran eozinofilik materyal	71
(d) Alveol boşluklarını dolduran sideroblastlar	71
(e) Alveol boşluklarını dolduran nötrofiller	71

(5). Nodüller	71
(a) Granülomatöz iltihabın oluşturduğu nodüller	71
(b) Makrofaj ve inorganik tozların oluşturduğu nodüller	72
(c) Langerhans hücrelerinin oluşturduğu, yıldızlı skar yapısının eşlik ettiği nodüller ..	72
(6). Minimal Değişiklik	73
F. TEDAVİ	73
1. Genel Önlemler	74
a. Eğitim	74
b. Multidisipliner Yaklaşım	74
c. Etiyolojik Nedenden Uzaklaştırma	74
d. Sigaranın Bıraktırılması	74
e. Gözlem	75
f. Destek Tedavi	75
2. İlaç Tedavisi	76
a. Anti-inflamatuvar Tedavi	76
b. Anti-oksidan Tedavi	78
c. Anti-fibrotik Tedavi	79
3. Akciğer Transplantasyonu	80
G. TAKİP	81
III. AMAÇ	87
IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER	87
A. HASTALAR	87
B. VERİLERİN ELDE EDİLMESİ	87
C. BRONKOALVEOLAR LAVAJ ÖRNEKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	88
D. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	90
V. BULGULAR	91
A. GENEL BULGULARIN ANALİZİ	91
B. GRUPLARA GÖRE BULGULARIN ANALİZİ	95
C. TEDAVİYE VERİLEN YANITLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	102
D. KORELASYONLAR	107
VI. TARTIŞMA	107
VII. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	116
VIII. KAYNAKLAR	117
EKLER	129

Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	129
Ek-2: Bronkoscopi Onam Formu	131
ÖZ GEÇMİŞ	133



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. İdiyopatik interstisyel pnömoni sınıflaması	8
Tablo 2. Majör idiyopatik interstisyel pnömoni sınıflaması	8
Tablo 3. Bronkoalveolar lavaj sıvısında görülen hücresel paternler ve en sık görülen hastalıklar	10
Tablo 4. Bronkoalveolar lavaj sıvısındaki lenfosit alt tipleri ve ilişkili hastalıklar	10
Tablo 5. İnterstisyel akciğer hastalığı tanısında yardımcı sistemik belirti ve bulgular	26
Tablo 6. İnterstisyel akciğer hastalıklarında hemogram incelemesinde bulunabilecek değişiklikler	27
Tablo 7. İnterstisyel akciğer hastalıklarında kanda görülebilecek biyokimyasal değişiklikler.	27
Tablo 8. Olağan interstisyel pnömoni tanısında kullanılan radyolojik sınıflama	39
Tablo 9. Normal/sigara içmeyen kişilerdeki bronkoalveolar lavaj bulguları	55
Tablo 10. Olağan interstisyel pnömoni tanısı konulmasında kullanılan histopatolojik sınıflama	66
Tablo 11. Radyolojik ve histopatolojik paternlere göre idiyopatik pulmoner fibrozis tanısı ..	67
Tablo 12. Hastaların demografik bilgileri ve tanı anındaki bulgularının analizi	91
Tablo 13. Hastaların tanı anındaki muayene, laboratuvar, spirometri ve görüntüleme sonuçlarının analizi	93
Tablo 14. Hastaların invaziv işlemlere ait sonuçlarının analizi.	94
Tablo 15. Hastaların son tanı dağılımları	95
Tablo 16. Hastaların son tanı dağılımına göre demografik bilgileri ve tanı anındaki semptom varlığının analizi.....	96
Tablo 17. Hastaların son tanı dağılımına göre laboratuvar, spirometri ve görüntüleme sonuçlarının analizi	98
Tablo 18. Hastaların son tanı dağılımına göre bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj sonuçlarının analizi.	99
Tablo 19. Hastaların yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi paternlerine göre demografik bulguları ve tanı anındaki semptom varlığının analizi	100
Tablo 20. Hastaların yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi paternlerine göre tanı anındaki laboratuvar bulgularının analizi	101

VIII

Tablo 21. Hastaların yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi paternlerine göre bronkoalveolar lavaj sonuçlarının analizi	102
Tablo 22. Hastalara verilen tedavilerin ve hastaların tedavilere verdiği yanıtların analizi....	103
Tablo 23. Tedavi verilen hastaların son tanı dağılımına göre aldıkları tedaviler.....	103
Tablo 24. Hastaların tedaviye verdiği yanıtlara göre tanı ve takip sonuçlarının analizi	105
Tablo 25. Hastaların steroid tedavisine verdiği yanıtlara göre tanı ve takip sonuçlarının analizi	106



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İnterstisyel akciğer hastalıkları sınıflaması	7
Şekil 2. İnterstisyel akciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde bronkoalveolar lavaj hücresel analizinin klinik kullanımına yönelik algoritma	51
Şekil 3. Tanısal bronkoalveolar lavajın işlenmesi ve laboratuvar analizi	54
Şekil 4. İnterstisyel akciğer hastalıkları tanı algoritması	60
Şekil 5. İdiyopatik pulmoner fibrozis tanı algoritması.....	61
Şekil 6. İnterstisyel akciğer hastalıklarında kronik solunum yetmezliği gelişimine neden olabilecek komorbiditiler ve klinik değerlendirme yöntemleri	84



KISALTMALAR

BAL	Bronkoalveolar lavaj
FVC	Zorlu vital kapasite
DLCO	Karbonmonoksit diffüzyon
ATS	American Thoracic Society
ERS	European Respiratory Society
SFT	Solunum fonksiyon testi
YÇBT	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
TBAB	Transbronşiyal akciğer biyopsisi
VATS	Video yardımcı torakoskopik cerrahi
CD	Hücre yüzey antijeni, <i>cluster of differantiation</i>
ARDS	Akut respiratuar distress sendromu
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BT	Bilgisayarlı tomografi
GÖR	Gastroözofageal reflü
IL	İnterlökin
TNF- α	Tümör nekrozis faktör alfa
hTERT/hTR	Telomerazın katalitik alt birimi olan insan telomeraz katalitik alt ünitesi
MUC5B	Müsin 5B promoter bölgesi
AKAP	A-kinaz bağlayan protein
TOLLIP	Toll ilişkili protein
PDL	Programlanmış hücre ölümü
Th	Yardımcı T hücreleri
MHC	Majör doku uyumu kompleksi
IFN- γ	İnterferon gama
ICAM	İntraselüler adhezyon molekülü
PDGF	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
SLE	Sistemik lupus eritematozis
AFS	Anti-fosfolipid sendromu

KPFE	Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem
CRP	C-reaktif protein
Scl-70	Anti topoizomeraz I
PM-Scl	Anti ekzom antikoru
dsDNA	Çift sarmallı deoksiribonükleik asit
ANA	Anti nükleer antikor
U1-RNP	U1 ribonükleoprotein
Jo-1	Histidil taşıyıcı ribonükleik asit sentetaz
PL-7	Anti treonil taşıyıcı ribonükleik asit sentetaz
SS-A	Ro antikoru
SS-B	La antikoru
ANCA	Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
Anti-GMB	Anti-glomerüler bazal membran antikoru
ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
TV	Tidal volüm
TLC	Total akciğer kapasitesi
RV	Rezidüel volüm
VC	Vital kapasite
FEV ₁	Zorlu ekspiratuvar volümün 1. saniyesi
FRC	Fonksiyonel rezidüel kapasite
PO ₂	Parsiyel oksijen basıncı
PCO ₂	Parsiyel karbondioksit basıncı
P(A-a)O ₂	Alveolo-arteriyel parsiyel oksijen basıncı gradiyenti
DLCO/VA	Diffüzyon kapasitesinin alveolar volüme oranı
VA	Alveol ventilasyonu
SO ₂	Oksijen satürasyonu
6DYT	Altı dakika yürüme testi
V'O ₂	Alınan havadaki oksijen
V'CO ₂	Solunan havadaki karbondioksit
AT	Anaerobik eşik
V'E	Dakika ventilasyonu

fR	Solunum hızı
fc	Kalp hızı
EKG	Elektrokardiyografi
VD/VT	Ölü boşluk/tidal volüm
V'E/V'CO ₂	Dakika ventilasyonu/karbondioksit atılımı
V'E/V'O ₂	Dakika ventilasyonu/oksijen alımı
PA	Posteroanterior
TcDTPA	Technetium-99m diethylene triamine penta-acetic acid
PET	Pozitron emisyon tomografisi
DNA	Deoksiribonükleik asit
2D	İki boyutlu
RNA	Ribonükleik asit
TBİA	Transbronşiyal iğne aspirasyonu
EBUS	Endobronşiyal ultrasonografi
Anti-GMCSF	Anti-granülosit makrofaj koloni stimülan faktör
PAS	Periyodik asit-Schiff
H+E	Hemotoksilen + eozin
HMB	İnsan melanom siyah, <i>human melanoma black</i>
NK	Doğal öldürücü, <i>naturel killer</i>
TGF-β	Transforme edici büyüme faktörü beta
PDGFR	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü
FGFR	Fibroblast büyüme faktörü reseptörü
VEGFR	Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü
CPI	Bileşik fizyolojik indeks
BTS	British Thoracic Society
OUAS	Obstrüktif uyku apne sendromu
HBYS	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
MGG	May-Grünwald-Giemsa
EZN	Erlich-Ziehl-Neelsen
SS	Standart sapma
SPSS	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı

XIII

PPD	Tüberkülin deri testi
RF	Romatoid faktör
CCP	Döngüsel sitrölinleşmiş peptit antikor
pANCA	Perinökleer anti nötrofilik sitoplazmik antikor
cANCA	Sitoplazmik anti nötrofilik sitoplazmik antikor
ENA	Ekstrakte nükleer antijen



ÖZET

İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Lenfosit Hakim Bronkoalveolar Lavajın Hastalık Yönetimine ve Tedaviye Katkısı

Amaçlar: Bronkoalveolar lavaj (BAL); klinik, laboratuvar ve radyolojik yöntemlerle beraber kullanıldığı zaman interstisyel akciğer hastalıklarında tanıya yardımcı yöntemlerden biridir. BAL'da lenfosit hakimiyeti spesifik tanı koymak, ayırıcı tanı spektrumunu daraltmak ve tedaviye yanıtı öngörebilmek amacıyla kullanılmaktadır. Çalışmamızda lenfosit hakim BAL'ın hastalık yönetimine katkısını ve tedaviye yanıtını değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya interstisyel akciğer hastalığı ön tanısı ile BAL yapılmış, BAL'da lenfosit hücre hakimiyeti saptanan hastalar (n=75) alındı. Hastaların demografik bilgileri ile laboratuvar, spirometrik, radyolojik bulguları ve BAL sonuçları analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %46,7'si erkekti ve yaş ortalamaları $49,81 \pm 15,66$ (18-78) idi. Hastaların çoğunluğu sarkoidoz (n=26), hipersensitivite pnömonisi (n=11) ve idiopatik interstisyel pnömoni (n=10) tanısı aldı ancak %4'üne herhangi bir tanı konulamadı. İdiopatik interstisyel pnömoni ve bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığı tanılı hastalarda BAL'da eozinofil oranı daha yüksekti (p=0,006). Sarkoidoz hastalarının hiçbirinde BAL'da eozinofil hakimiyeti ve mikst patern görülmedi (p=0,006, p=0,049). BAL'da eozinofil hakimiyeti, konsolidasyon paterni olan hastalarda daha fazla idi (p=0,006). Konsolidasyon ve retiküler paterni olan hastalarda BAL'da mikst patern fazla iken; nodüler paterni olan hastaların hiçbirinde BAL'da mikst patern izlenmedi (p=0,018). Hastaların %58,3'üne steroid tedavisi verildi. Steroid tedavisine yanıtla ilgili BAL sonuçlarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Buzlu cam ve nodüler paterni olan hastaların tedaviye yanıtı daha iyiydi (p=0,021). Tedaviye iyi yanıt veren hastalarda; ilk 6 aylık takipte FVC değerleri, 6-12 aylık takipte ise DLCO değerleri daha yüksek bulundu (p=0,031, p=0,076).

Sonuçlar: BAL uygun teknikle yapıldığında ve klinik, laboratuvar ve radyolojik yöntemlerle birleştirildiğinde tanısal olabilmektedir. Sarkoidoz tanısında BAL'da sadece lenfosit hakimiyeti görülmesi tanıya yardımcı olmaktadır. BAL'da hangi hücre hakimiyeti olursa olsun tedaviye yanıtı öngörmemektedir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için ilk 6 ayda FVC, 6-12. ayda DLCO ile takip edilmesi daha uygun görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bronkoalveolar lavaj, interstisyel akciğer hastalıkları, lenfosit, patern

ABSTRACT

Contribution of Lymphocyte-Dominant Bronchoalveolar Lavage to Disease Management and Treatment in Interstitial Lung Diseases

Objectives: BAL is one of the diagnostic methods in interstitial lung diseases when used together with clinical, laboratory and radiological methods. Lymphocyte-dominant BAL is used to make a specific diagnosis, to narrow the differential diagnosis spectrum and to predict the response to treatment. In this study, we aimed to evaluate the contribution of lymphocyte-dominant BAL to disease management and response to treatment.

Patients and Methods: Patients who were pre-diagnosed with interstitial lung disease and have lymphocyte-dominant BAL (n=75) were included in the study. Patient's demographic data, laboratory, spirometric, radiological findings and BAL results were analyzed.

Results: Percentage of the male patients included in the study was 46,7% and the mean age was $49,81 \pm 15,66$ (18-78). The majority of the patients were diagnosed as sarcoidosis (n=26), hypersensitivity pneumonia (n=11) and idiopathic interstitial pneumonia (n=10). But 4% of the total patients could not be diagnosed. The rate of eosinophils in BAL was higher in patients diagnosed with idiopathic interstitial pneumonia and connective tissue disease-related interstitial lung disease ($p=0,006$). None of the BAL result of sarcoidosis patients was eosinophil dominant and mixed pattern ($p=0,006$, $p=0,049$). Eosinophil dominant BAL was higher in patients with consolidation pattern ($p=0,006$). Mixed pattern was higher in BAL with patients who has consolidation and reticular pattern; mixed pattern was not observed in BAL in any of the patients with nodular pattern ($p=0,018$). 58.3% of the patients were received steroid treatment. There was no statistically significant difference in BAL results related to steroid treatment. Patients with ground-glass and nodular pattern had better response to treatment ($p=0,021$). FVC were higher in the first 6 months and DLCO were higher in the 6-12 months follow-up in patients who responded well to treatment ($p=0,031$, $p=0,076$).

Conclusion: BAL can be diagnostic when performed with appropriate technique and combined with clinical, laboratory and radiological methods. Only lymphocyte predominance in BAL in the diagnosis of sarcoidosis is helpful. Regardless of cell type predominancy, BAL does not predict response to treatment. In order to evaluate the response to treatment, it is more appropriate to follow the patients with FVC in the first 6 months and DLCO in 6-12 months.

Keywords: Bronchoalveolar lavage, interstitial lung disease, lymphocyte, pattern

I. GİRİŞ

İnterstisyel akciğer hastalıkları, göğüs hastalıklarının çoğunlukla kuytu köşesinde kalmış, özellikli ve hastalığa hakimiyet kurmak için üzerinde spesifik olarak çalışılması gereken bir hastalık grubudur. Hastalık panelinin fazla olması diğer klinik branşlara ihtiyacı arttırdığı gibi özellikle radyoloji, patoloji, romatoloji, kardiyoloji ve göğüs cerrahisi olmak üzere birçok branşla eş güdüm halinde çalışmayı gerektirmektedir.

Ayrıca interstisyel akciğer hastalıkları, bir grup hastalığın oluşturduğu topluluk olması nedeniyle hastalığın sınıflamasının yapılmasını zorunlu kılmaktadır (1). Etiyolojik ve radyolojik özellikler ile histopatolojik bulgular esas alınarak birçok sınıflama yapılmıştır. 2002 yılında American Thoracic Society (ATS) ve European Respiratory Society (ERS) tarafından dört ana başlıkta toplanan hastalıklar, 2013 yılında ATS/ERS tarafından güncellenerek idiyopatik interstisyel pnömonilerin sınıflamadaki yerini ve konumunu daha açık hale getirmiştir (2, 3).

İnterstisyel akciğer hastalığı insidansı tüm dünyada hastalığın daha iyi sınıflanması, hastalık tanınırlığının ve bilinirliğinin artması, görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve histopatolojik verilerin daha iyi yorumlanabilmesi gibi nedenlerde daha da artmaktadır (1). Ülkemizde interstisyel akciğer hastalığı insidansı 25,8/100.000 olarak bulunmuştur (4).

İnterstisyel akciğer hastalıklarına klinik yaklaşım; anamnez, yakınmaların irdelenmesi, mesleki ve çevresel temasın sorgulanması, sigara içilmesinin belirlenmesi, tüm sistemleri içeren detaylı bir fizik muayene, görüntüleme yöntemlerinin kullanılması, genel ve ayırıcı tanıya yönelik spesifik laboratuvar testlerinin yapılması, solunum fonksiyon testleri (SFT), bronkoalveolar lavaj (BAL) ve histopatolojik inceleme ile yapılır.

İntersisyel akciğer hastalıklarında fizik muayene sadece akciğer muayenesini değil, kardiyak, cilt ve diğer sistem muayenelerini de içermelidir. Tüm sistemleri içeren detaylı bir muayene, özellikle sistemik bulguların varlığında ayırıcı tanı spektrumunu daraltmak ve spesifik tanıya ulaşmada çok fayda sağlamaktadır. İnterstisyel akciğer hastalıklarında laboratuvar tetkikleri tanıyı koymada ve ayırıcı tanıyı yapmada en önemli argümanlardan birisidir. Rutin kan tetkiklerinin yanı sıra, sistemik hastalığın eşlik ettiği durumlarda biyokimyasal, serolojik ve spesifik antikor testlerinin incelenmesini de içermektedir. Özellikle solunum yetmezliği gelişen durumlarda arter kan gazı incelemesi fayda sağlamaktadır. Yine SFT, interstisyel akciğer hastalıklarının tanısında hastalık ağırlığı ve prognozunu belirlenmesinde, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılmaktadır (1).

İnterstisyel akciğer hastalıklarına yaklaşım klasik olarak akciğer grafisine dayanılarak yapılmaktadır. Maliyetinin düşük olması, düşük radyasyon dozu, kolay ulaşılabilmesi ve uygulanabilmesi gibi nedenlerle direkt akciğer grafisi interstisyel akciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde yerini korumaktadır (5). Yüksek çözünürlüklü bilgisayar tomografisi (YÇBT), interstisyel akciğer hastalıklarının görüntülenmesinde üstünlüğü tartışılmaz bir yöntemdir. Akciğerlerin ince kesitler ve yüksek rezolüsyon ile görüntülediği bu yöntem sayesinde makroskopik patolojik incelemeye benzer şekilde anatomik detaylar hakkında bilgi sahibi olunabilir (6).

Görüntüleme yöntemleri ve fizyolojik testler sonucunda interstisyel akciğer hastalıklarından şüphelenilen çoğu hastada kesin tanıya ulaşabilmek için invaziv yöntemlere gereksinim duyulmaktadır. Hastanın klinik ve radyolojik bulgularının değerlendirilmesi hangi invaziv tanı yönteminin öncelikli kullanılacağına karar vermede esastır (7). Bu amaçla BAL, bronkoskopik biyopsi ve akciğer biyopsisi tercih edilebilmektedir. BAL, distal hava yolları ve alveollerden bronkoskopi işlemi sırasında alınan, hücrel ve hücrel olmayan elemanlar içeren parankimal hastalıkların tanısına katkı sağlayan önemli bir tanı yöntemidir (8). Akciğer biyopsisi daha az invaziv olarak bronkoskopi eşliğinde transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB) yapılabileceği gibi daha invaziv olarak mini torakotomi veya video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) eşliğinde de yapılabilir (9). İnterstisyel akciğer hastalıklarının tanısı en iyi cerrahi biyopsi ile konulmaktadır (10).

İnterstisyel akciğer hastalıkları için etkili tedavi rejimlerini değerlendirmek ve uygun tedavilerin kategorize edilmesi, heterojen hastalıkları kapsayan değişik formların kesin ve hassas bir sınıflandırması olmadığı için güç olmaktadır. Tedavi prensipleri; genel önlemler, ilaç tedavisi ve akciğer transplantasyonu olarak üç kategoride değerlendirilebilir (1). Tedavi yanıtı genellikle 3-6 ay arayla hastanın semptomlarının değerlendirilmesi gibi subjektif bulgular ile radyolojik bulgular, SFT, egzersiz toleransı ölçümleri gibi objektif testlerle değerlendirilir (11). İnterstisyel akciğer hastalıklarında izlem süresi altta yatan hastalığa, hastalığın şiddetine, tedavi değişikliklerine ve hastalık progresyon hızına göre planlanmalıdır (12).

YÇBT ile birlikte BAL'ın hücrel analizinin birlikte kullanılması tanısal değerlendirme için önemli bilgiler sağladığı gibi, invaziv işlem ihtiyacını da belirgin olarak azaltır (8). BAL sıvısında $>15\%$ lenfosit lenfositik hücrel paterni, $>3\%$ nötrofil nötrofilik hücrel paterni ve $>1\%$ eozinofil eozinofilik hücrel paterni tanımlar (13). Lenfositik paternin hakim olduğu durumda lenfosit subgruplarının çalışılması (CD4/CD8), olası tanıya ulaşmada yol gösterebilir (14). BAL işleminin tanıdaki katkısı kadar tedaviye yanıt ve prognoz hakkında öngöründe

bulunması da önemlidir. İnterstisyel akciğer hastalıklarında BAL sıvısında lenfosit sayısının fazla olması tedaviye yanıtın ve prognozun iyi, nötrofil ve eozinofil sayısının fazla olması ise tedaviye yanıtın ve prognozun kötü olacağının göstergesi olarak kabul edilir (15).

Çalışmamız BAL'ın son zamanlarda yeniden artan önemine vurgu yapmak, klinik pratikte kullanılmasının hastalık yönetimine katkısının gösterilmesi ve tedaviye yanıtın öngörülebilirliğinin belirlenmesi için planlanmıştır. BAL, tarihi eskilere dayanan bir tanı yöntemi olsa da eskimeyen bir yöntem olarak kalmayı sürdürecektir.



II. GENEL BİLGİLER

İnterstisyel akciğer hastalıkları; bir şemsiye tanımlama olup, 200'den fazla hastalığı içinde barındırmaktadır. Diffüz parankimal akciğer hastalıkları diğer bilinen adıdır. Bu hastalık topluluğunda etkilenen akciğer alanı, alveol epitel hücreleri ve bazal membranı ile pulmoner kapiller endotel hücreleri arasında kalan bağ dokusu ve fibroblastlardan zengin olan akciğer parankimidir. Bu alanda oluşan inflamasyon bazen geçici değişikliklere neden olurken, bazen de fibrozis, bronş duvarlarında traksiyon bronşektazileri gibi kalıcı değişikliklere yol açabilmektedir (1).

A. SINIFLAMA

İnterstisyel akciğer hastalıkları, bir grup hastalığın oluşturduğu topluluk olması nedeniyle hastalığın sınıflamasının yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Ancak, böylesine kalabalık bir hastalık grubunun sınıflamasını yapmak zorlukları beraberinde getirmektedir. Bugüne kadar etiyolojik ve radyolojik özellikler ile histopatolojik bulgular esas alınarak birçok sınıflama yapılmıştır.

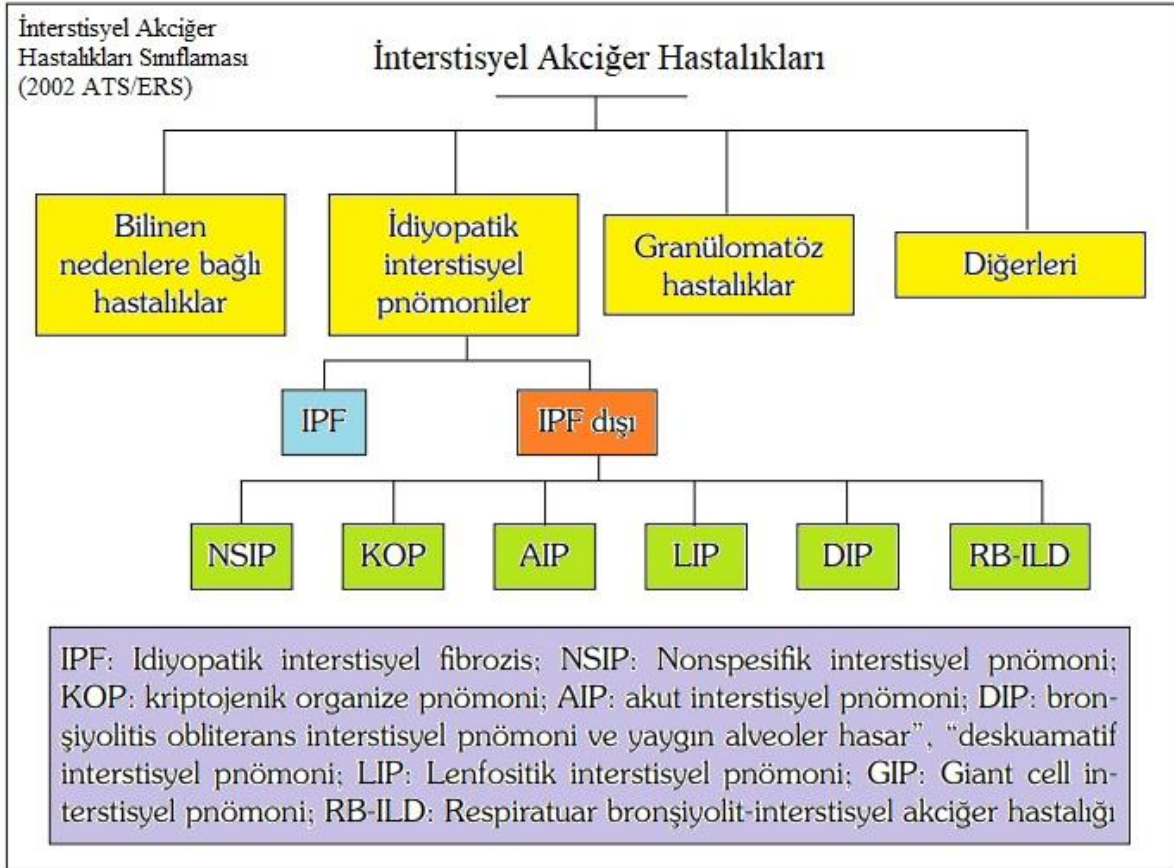
İlk sınıflama 1969 yılında Liebow ve Carrington tarafından yapılmıştır. Bu sınıflamada hastalık, idiyopatik interstisyel pnömoniler olarak tanımlanmış ve “olağan interstisyel pnömoni”, “bronşiyolitisi obliterans organize pnömoni ve yaygın alveolar hasar”, “deskuamatif interstisyel pnömoni”, “lenfositik interstisyel pnömoni” ve “giant cell interstisyel pnömoni” olarak beş gruba ayrılmıştır (16).

Muller ve Colby ile Katzenstein 1998 yılında bu sınıflamada güncellemeler yapmışlardır. Güncelleme ile, lenfositik interstisyel pnömoniler ve giant cell interstiyel pnömoniler sınıflamadan çıkarılmıştır. Sınıflamadan çıkarılmalarına gerekçe olarak, lenfositik interstisyel pnömonilerin, lenfoproliferatif hastalıklara; giant cell interstisyel pnömonilerin ise pnömokonyozlara sekonder olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Daha sonra sınıflamaya akut interstisyel pnömoniler ve non-spesifik interstisyel pnömoniler eklenmiştir. Önceki sınıflamada var olan olağan interstiyel pnömoniler ve deskuamatif interstisyel pnömoniler yeni sınıflamada da yerini korumuştur (17, 18).

Ancak hastalıkların histopatolojik özelliklerinin daha iyi tanımlanması yeni bir sınıflama gereksinimini beraberinde getirmiştir. Bu nedenle 2002 yılında ATS/ERS'nin ortak hazırladığı sınıflama kullanılmaya başlanmıştır. Bu sınıflamada hastalıklar; etiyolojisi bilinen parankim hastalıkları, idiyopatik interstisyel pnömoniler, granülamatöz hastalıklar ve diğerleri olmak üzere önce dört ana gruba ayrılmıştır. İdiyopatik interstisyel pnömoniler ise idiyopatik

pulmoner fibrozis, non-spesifik interstisyel pnömoni, kriptojenik organize pnömoni, lenfositik interstisyel pnömoni, akut interstisyel pnömoni, deskuamatif interstisyel pnömoni ve respiratuar bronşiyolit-interstisyel akciğer hastalığı olmak üzere yedi alt gruba ayrılmıştır (Şekil 1). Bu sınıflamanın en önemli özelliği klinik, radyolojik ve patolojik bulguların dikkate alınarak yapılmış olmasıdır (2).

Şekil 1. İnterstisyel akciğer hastalıkları sınıflaması (2).



Bu sınıflama ise 2013 yılında güncellenerek son halini almıştır. 2013 güncellemesi, idiyopatik interstisyel pnömonilerin sınıflaması ile ilgili çalışmaların klinik yansımalarını özetleyerek bazı anahtar noktalara ışık tutmuştur. Bu güncellemede; idiyopatik interstisyel pnömoniler sınıflamasına, temel terimler korunmakla birlikte önemli değişiklikler getirilmiştir. Kriptojenik fibrozan alveolit terimi yerine idiyopatik pulmoner fibrozis tek başına tanı için yeterli bir klinik terim olarak kullanılmıştır. Non-spesifik interstisyel pnömoni geçici bir terim olmaktan çıkarılıp, ayrı bir klinik durum olarak kabul edilmiştir. İdiyopatik interstisyel pnömoniler; majör idiyopatik interstisyel pnömoniler, nadir idiyopatik interstisyel pnömoniler ve sınıflandırılmayan idiyopatik interstisyel pnömoniler olarak üç ana gruba ayrılmıştır.

Sınıflandırılmayan idiyopatik interstisyel pnömoniler yeterli klinik, radyolojik veya patolojik verinin elde edilemediği ve klinik, radyolojik veya patolojik bulgular arasında temel uyumsuzlukların olduğu durumları kapsayacak şekilde diğer gruplardan ayrılmıştır. Lenfositik interstisyel pnömoni ve sınıflandırmaya yeni dahil edilen plevraparankimal fibroelastosis nadir idiyopatik interstisyel pnömoniler olarak tanımlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. İdiyopatik interstisyel pnömoni sınıflaması (3).

Majör İİP	Nadir İİP	Sınıflandırılmayan İİP
İdiyopatik pulmoner fibrozis Non-spesifik interstisyel pnömoni Respiratuar bronşiyolitisi-interstisyel akciğer hastalığı Deskuamatif interstisyel pnömoni Kriptojenik organize pnömoni Akut interstisyel pnömoni	İdiyopatik lenfositik interstisyel pnömoni İdiyopatik plevraparankimal fibroelastosis	Yeterli klinik, radyolojik veya patolojik verinin elde edilemediği durumlar Klinik, radyolojik veya patolojik bulgular arasında temel uyumsuzlukların olduğu durumlar
İİP: İdiyopatik interstisyel pnömoni		

Majör idiyopatik interstisyel pnömoniler ise; kronik fibrozis ile seyreden (idiyopatik interstisyel pnömoni, non-spesifik interstisyel pnömoni), sigara ile ilişkili (respiratuar bronşiyolitisi-interstisyel akciğer hastalığı, deskuamatif interstisyel pnömoni) ve akut/subakut idiyopatik interstisyel pnömoniler (kriptojenik organize pnömoni, akut interstisyel pnömoni) olarak gruplara ayrılmıştır (Tablo 2). İnterstisyel akciğer hastalıklarının sınıflanmasında hala bu sınıflama kullanılmaktadır (3).

Tablo 2. Majör idiyopatik interstisyel pnömoni sınıflaması (3).

Kronik Fibrozis ile Seyreden İİP	Sigara ile İlişkili İİP	Akut/Subakut İİP
İdiyopatik pulmoner fibrozis Non-spesifik interstisyel pnömoni	Respiratuar bronşiyolitisi-interstisyel akciğer hastalığı Deskuamatif interstisyel pnömoni	Kriptojenik organize pnömoni Akut interstisyel pnömoni
İİP: İdiyopatik interstisyel pnömoni		

Bu sınıflamalar haricinde klinik pratikte kullanılan çok farklı sınıflamalar da yer almaktadır. Hastalık davranış paternlerine göre sınıflamalar buna örnektir. Klinisyenler için kolay olması ve hastalık heterojenitesini kabul etmesi nedeniyle avantajlıdır ancak, etiyoloji ile ilgili ayrıntıları göz ardı etmesi nedeniyle hastaların prognoz ve yönetiminde yeterli bilgi vermemektedir. Bu sınıflama ile hastalıklar; reverzible ve kendini sınırlayıcı hastalık, progresyon riski reverzible olan hastalık, stabil ve rezidüel hastalık, progresif ve irreverzible hastalık, progresif ve tedaviye rağmen irreverzible hastalık olarak beş ana grupta toplanmıştır (19). Bu yaklaşım özellikle sınıflandırılmayan olgularda ve non-spesifik interstisyel pnömoni gibi farklı klinik tablolarla seyreden interstisyel akciğer hastalıklarında kullanılabilmektedir ancak validasyonu yapılmış bir sınıflama değildir. Bu nedenle sınıflama kullanılırken cerrahi biyopsinin geciktirmesine izin verilmemelidir. Çünkü bu gecikme cerrahi komplikasyon riskinde artışa ve gereksiz tedavilerin verilmesine yol açabilecektir (3). Ayrıca radyolojik paternler göz önünde bulundurularak da hastalık sınıflaması yapılmıştır. Bu sınıflamada radyolojik paternler sıralanmış ve hastalığın seyri esnasında görülen radyolojik paternler ile tanı koymadaki zorlukların önlenmesi amaçlanmıştır. Artmış atenüasyon, fibrozis ile birlikte retikülasyon, nodüller, mozaik patern veya kistler başlıca paternlerdir (20).

Tanı aşamasında sıkça tercih edilen ve özellikle tanı spektrumunu azaltmak amacıyla kullanılan girişimsel yöntemler arasında yer alan BAL sıvısı özellikleri de sınıflama yapılmasını sağlamaktadır. Özellikle prognozu ön görme, hastalığın yönetimi, tedavi seçeneğini belirleme ve tedaviye yanıtın önceden bilinmesine katkı sağlamaktadır. Bu sebeple BAL sıvı özellikleri dikkate alınarak da sınıflama yapılmıştır. Bu sınıflamada nötrofilik hücresel patern hakimiyeti, eozinofilik hücresel patern hakimiyeti, lenfositik hücresel patern hakimiyeti yer almaktadır (13). Ayrıca lenfositik paternin hakim olduğu durumlarda lenfosit subgruplarının çalışılması (CD4/CD8) olası tanıya ulaşmada kullanılan bir yöntemdir (14). Nötrofilik hücresel patern hakimiyetinin görüldüğü durumlar: kollajen vasküler hastalıklar, idiyopatik pulmoner fibrozis (%15-40), aspirasyon pnömonisi, bakteriyel ve fungal enfeksiyon, bronşit, akut respiratuar distress sendromu (ARDS), diffüz alveolar hasar, kronik ve yaygın sarkoidoz, asbestozis, silikozis, sigara kullanımı, akut hipersensitivite pnömonisidir. Eozinofilik hücresel patern hakimiyetinin görüldüğü durumlar: kronik eozinofilik pnömoni, Churg-Strauss sendromu, idiyopatik akut eozinofilik pnömoni, kollajen doku hastalıkları, ilaç ilişkili pnömoniler, fungal pnömoni (akut bronkopulmoner aspergillozis) idiyopatik pulmoner fibrozis (<%10), sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiyositozistir. Lenfositik hücresel paternin hakim olduğu durumlar ise: hipersensitivite pnömonisi, akut sarkoidoz, idiyopatik pulmoner fibrozis (%15-30), berilyozis, amiodaron pnömonitisi, granit pnömokonyozu,

lenfoma ve psödolenfoma, erken dönem pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis, kollajen vasküler hastalıklar, radyasyon pnömonitisi, non-spesifik interstisyel pnömoni, tüberküloz, asbestozis, lenfanjiyoleiyomiyomatozis, ilaç reaksiyonu, kriptojenik organize pnömoni, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu ve silikozistir (Tablo 3) (7).

Tablo 3. Bronkoalveolar lavaj sıvısında görülen hücresel paternler ve en sık görülen hastalıklar (7).

Lenfosit Hakimiyeti (>%15)	Eozinofil Hakimiyeti (>%1)	Nötrofil Hakimiyeti (>%3)
Sarkoidoz Non-spesifik interstisyel pnömoni Hiperensitivite pnömonisi İlaç ilişkili İAH Kollajen doku hastalıkları Radyasyon pnömonitisi Kriptojenik organize pnömoni Lenfoproliferatif hastalıklar	Eozinofilik pnömoni İlaç ilişkili İAH Kemik iliği transplantasyonu Astım, bronşit Churg-Strauss sendromu Alerjik bronkopulmoner aspergillozis Enfeksiyonlar: Bakteriyel, fungal, paraziter Pnömosistis Carinii pnömonisi Hodgking lenfoma	Kollajen doku hastalıkları İdiyopatik pulmoner fibrozis Aspirasyon pnömonisi Enfeksiyonlar: Bakteriyel, fungal Bronşit Asbestozis Akut respiratuar distress sendromu Diffüz alveolar hasar
İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı		

Lenfosit alt gruplarına göre sınıflandırıldığında ise; CD4/CD8 artmış olanlar: sarkoidoz, berilyozis, asbestozis, Crohn hastalığı, romatoid artrit, CD/CD8 azalmış olanlar: hipersensitivite pnömonisi, silikozis, ilaç reaksiyonu, kriptojenik organize pnömoni, HIV enfeksiyonudur. CD4/CD8 normal olanlar ise: tüberküloz ve lenfanjiyoleiyomiyomatozistir (Tablo 4) (7).

Tablo 4. Bronkoalveolar lavaj sıvısındaki lenfosit alt tipleri ve ilişkili hastalıklar (7).

Artmış CD4/CD8	Normal CD4/CD8	Azalmış CD4/CD8
Sarkoidoz Berilyozis Asbestozis Chron hastalığı Romatoid artrit	Tüberküloz Lenfanjiyoleiyomiyomatozis	Hipersensitivite pnömonisi Silikozis İlaç reaksiyonu Kriptojenik organize pnömoni HIV enfeksiyonu
CD: Hücre yüzey antijeni; HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü.		

B. EPİDEMİYOLOJİ

İnterstisyel akciğer hastalığı epidemiyolojik çalışmalarında; hastalığın insidansı, prevalansı ve mortalite verileri elde edilerek hastalığın ölçümü yoluna gidilmiştir. Ayrıca interstisyel akciğer hastalığına neden olabilen etiyolojilerin tanımlanmasıyla ve hatta hastalığın seyri, prezentasyonu ve tedavi yanıtı gibi hastalığın karakteristik özellikleri incelenerek epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. İnterstisyel akciğer hastalığı denildiğinde spesifik bir tanı yerine bir grup hastalığın kastedilmesi, tanı kriterlerinin tanımlanmasındaki değişiklikler, histopatolojik bulguların değerlendirilmesinde yıldan yıla gelişmeler kaydedilmesi gibi hastalıkla ilgili faktörler; çevresel ve mesleki temasların ülkeden ülkeye farklılık göstermesi gibi coğrafi etkiler; etnik ve genetik özelliklerin farklılığı gibi demografik özellikler nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda zorluklar oluşmuştur. Coğrafi olarak interstisyel akciğer hastalığında epidemiyolojik araştırmaların en çok yayımlandığı ülkeler; Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İngiltere, Çek Cumhuriyeti, Norveç, Finlandiya, Yunanistan, Türkiye, Japonya ve Tayland olarak sıralanmaktadır. Ancak sözünü ettiğimiz zorluklar ve bölgesel farklılıkların meydana gelmesi nedeniyle hastalığa ait sağlıklı epidemiyolojik verilerin oluşması güç hale gelmiştir. Bu nedenle birçok ülkede kayıt çalışmaları başlatılmıştır. Ancak kayıt çalışmalarında verileri giren hekimin klinik uzmanlığına göre tanıda farklılıklar gözlenmesi nedeniyle de veri güvenliği şüpheli olmaktadır (21).

İnterstisyel akciğer hastalıkları için yapılmış kayıt çalışmaları incelendiğinde; Bernalillo Country, New Mexico’da Coultas ve arkadaşları (22) tarafından 1988-1990 yılları arasında hastaneye sevkler, taburculuk tanıları, histopatolojik raporlar ve ölüm sertifikaları incelendiğinde toplam insidans erkeklerde 31,5/100.000, kadınlarda 26,1/100.000 olarak bulunmuştur. 18 yaş ve üzerindeki kişiler arasında, ABD’deki tüm interstisyel akciğer hastalıklarının prevalansı erkeklerde 81/100.000 ve kadınlarda 67/100.000 olarak saptanmıştır. Tüm ölümler içinde tanı konulmamış interstisyel akciğer hastalığı prevalansı tahmini %1,8 olarak saptanmıştır. Ancak bu araştırmada interstisyel akciğer hastalığı tanıli hastaların sadece %7’sine biyopsi yapılmıştır. Tanı koyan hekimlerin önemli bir bölümü aile hekimidir ve bu sebeple hastaların %30’unda ayırıcı tanı yapılmamıştır. Ayrıca, teşhis edilmemiş veya erken interstisyel akciğer hastalıklarının prevalansının, klinik olarak tanı konulan hastalardan 10 kat fazla olduğu tahmin edilmektedir; Hekimlerin bu hastalıklar hakkındaki farkındalığı arttıkça, interstisyel akciğer hastalıkları tanısının sıklığının artması beklenmektedir (23).

Avrupa ülkelerinde elde edilen epidemiyolojik veriler New Mexico verilerinden farklılık göstermektedir. Fransa, Belçika ve Hollanda’da yapılan çalışmada standart sorgu formları

göğüs hastalıkları merkezine gönderilmiş, prospektif olarak 1992-1996 yılları arasında 20 merkezden 362 olgu kaydedilmiştir (24). Almanya’da 1995 yılında yapılan bir kayıt çalışmasında bir yıl içinde 26 merkezden 234 olgu kaydedilmiştir. Daha sonra bu çalışmaya 1995-1999 yılları da dahil edilmiş ve toplam 1142 olgu kaydedilmiştir (25). İspanya’da 1998-2000 yılları arasında yapılan 29 devlet hastanesi ve 34 göğüs hastalıkları uzmanının katıldığı basit sorgu formu doldurularak yapılan prospektif bir çalışmada 807 olgu kaydedilmiştir. Bu çalışmada genel insidans 3,62/100.000 olarak bulunmuştur (26). Yunanistan’da 2003 yılında yapılan özellikle interstisyel akciğer hastalığı ile ilgilenen göğüs hastalıkları uzmanlarının katıldığı hem önceden tanı konulmuş hem de yeni tanı alan olguların sorgu formu doldurularak bildirilmesi istenen çalışmada, bir yıl içinde 967 olgu kaydedilmiştir. Bu çalışmada interstisyel akciğer hastalığı prevalansı 17,3/100.000 ve genel insidans 4,63/100.000 olarak saptanmıştır (27). Son veriler Birleşik Krallık’ta her yıl 5000’den fazla yeni vakanın teşhis edildiğini göstermektedir (28).

İnterstisyel akciğer hastalıkları arasında en yaygın iki hastalık idiyopatik pulmoner fibrozis ve bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığıdır. Raghu ve arkadaşlarının (29) 1996-2000 yılları arasında tanı ve işlem kodlarına göre idiyopatik pulmoner fibrozis tanılı hastaları kaydettikleri çalışmada genel ABD nüfusunda geniş vaka tanımlama kriterlerine göre (≥ 18 yaş, idiyopatik pulmoner fibrozis kodu ile 1 ve üzerinde talep, idiyopatik pulmoner fibrozis ile son talep sonrasında hiçbir interstisyel akciğer hastalığı ile talebi olmayanlar) idiyopatik pulmoner fibrozis prevalansı 42,7/100.000, insidansı ise 16,3/100.000 iken; dar vaka tanımlama kriterlerine göre (idiyopatik pulmoner fibrozis için bir prosedür kodu ile son tıbbi işlem tarihinden önce cerrahi akciğer biyopsisi, TBAB veya toraks bilgisayarlı tomografi [BT] için girilmiş işlem kodu) idiyopatik pulmoner fibrozis prevalansı 14/100.000, insidansı ise 6,8/100.000 olarak bulunmuştur. ABD’de yıllık idiyopatik pulmoner fibrozis insidansı Medicare popülasyonunda 94/100.000 olarak saptanmıştır (30).

Hindistan’da yapılan bir araştırmada 2001-2013 yılları arasında 289 interstisyel akciğer hastalığı tanılı hastada subgrupların demografik profili, klinik, radyolojik ve patolojik özellikleri incelenmiştir. İnterstisyel akciğer hastalığı sıklık sırasına göre; sarkoidoz (%37,3), idiyopatik pulmoner fibrozis (%27,6), non-spesifik interstieyel pnömoni (%25,6) olarak bulunmuştur (31). İspanya’da 1998-2000 yılları arasında toplam 9 ilde ve 744 yeni tanı almış vakalarda yapılmış çalışmada en sık interstisyel akciğer hastalıkları sırasıyla; idiyopatik interstisyel pnömoniler (%39), sistemik hastalıklarla ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (%21), sarkoidoz (%12) olarak bildirilmiştir (26). Tayvan’da 1997-2007 ölüm kayıtlarının incelendiği

retrospektif kohortta yıllık idiyopatik pulmoner fibrozis insidansı 0,9-1,6/100.000 olarak saptanmıştır. Prevalans oranlarının 2007 yılında, 2000 yılına göre iki kat arttığı görülmüştür (32). Japonya’da yapılan bir çalışmada idiyopatik pulmoner fibrozis prevalansı 2,95/100.000 olarak bulunmuştur (33). ABD’de 1997-2005 yılları arasında Olmsted Country, Minnesota’da yapılan popülasyon bazlı araştırmada yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş idiyopatik pulmoner fibrozis insidansı geniş vaka tanımlama kriterlerine göre 17,4/100.000, dar vaka tanımlama kriterlerine göre 8,8/100.000 bulunmuşken; yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş idiyopatik pulmoner fibrozis prevalansı geniş vaka tanımlama kriterlerine göre 63/100.000, dar vaka tanımlama kriterlerine göre 27,9/100.000 olarak bulunmuştur (34). Askeri personelde, hastanede yatan pulmoner sarkoidoz vakalarında uzun dönem insidans oranları ve çevresel faktörlerle ilişkisinin incelendiği araştırmada, hastanede yıllık insidans siyahlarda 24,9/100.000, beyazlarda 3,5/100.000 olarak bulunmuştur (35).

Türkiye’de Müsellim ve arkadaşlarının (4) yaptığı, 2007-2009 yılları arasında 6 bölge, 19 il, 31 merkez ve 54 araştırmacının katıldığı prospektif araştırmada interstisyel akciğer hastalığı insidansı 25,8/100.000 olarak bulunmuştur ve tanı dağılımı sırasıyla; granülamatöz hastalıklara bağlı interstisyel akciğer hastalığı (%39,4), bilinen nedenlere bağlı interstisyel akciğer hastalığı (23,8), idiyopatik interstisyel pnömoni (%23,7) ve sınıflandırılmayan interstisyel akciğer hastalığı (%4,4) olarak bulunmuştur. Ayrıca sarkoidoz olgularının %37 ve idiyopatik pulmoner fibrozis olgularının ise %19,9 olduğu saptanmıştır. Türkiye’de sarkoidoz epidemiyolojik özelliklerinin incelenmesi için 2004-2006 yılları arasında yapılan bir çalışmada tahmini yıllık insidans 4/100.000 olarak bulunmuştur (36). Türkiye’de 2011 yılında yayımlanan ve güvercin besiciliğine bağlı hipersensitivite pnömonisi prevalansını saptamak üzere yapılan bir çalışmada doğal provaskasyon ile akut güvercin besleyiciliği akciğeri prevalansı %1,6 olarak saptanmıştır (37). Türkiye’de bildirilen hipersensitivite olgularının değerlendirildiği bir seride en sık bildirilen form hipersensitivite pnömonisi olmuştur (38).

C. ETİYOLOJİ

İnterstisyel akciğer hastalıkları çok farklı etiyolojik nedenlerle farklı patofizyolojik gelişim gösterse de benzer klinik, radyolojik, fizyolojik ve patolojik görünümlere sahiptir. İnterstisyel akciğer hastalıkları, kollajen vasküler hastalıklara bağlı veya ilaçlar, inorganik (asbest, silika, vb.) veya organik (kuş proteinleri, termofilik bakteriler, vb.) tozlarla temas sonucunda gelişebilir. Bunun yanı sıra, adı üstünde, idiyopatik interstisyel pnömonilerde olduğu gibi nedensiz de olabilir. Bu hastalıklar halen idiyopatik kabul edilmekle birlikte

patolojik, moleküler ve genetik araştırmalar devam etmekte ve tedavi olanakları açısından ümit vadetmektedir (39). Ancak yine de idiyopatik pulmoner fibrozis gelişimine neden olan birkaç risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar; çevresel ve mesleki temas, tütün kullanımı, gastroözofageal reflü (GÖR) gibi komorbiditeler ve genetik polimorfizm olarak sıralanabilir (40). İdiyopatik pulmoner fibrozis oluşumunda özellikle sanayi bölgelerinde yoğunlaşan coğrafi varyasyonlar gözlenmiştir. Altı çalışmanın incelendiği meta-analizde idiyopatik pulmoner fibrozis ile en sık ilişkili bulunanlar; tütün kullanım öyküsü, tarım/çiftçilik, hayvancılık, ahşap tozu, metal tozu ve taş/kum temasıdır (41). Türkiye’de bildirilen hipersensitivite pnömonisi olgularının değerlendirildiği seride olguların sıklıkla evde güvercin besleyen kişiler olduğu, işyeri ile ilişkilendirilen az sayıda olgudan üçünün çiftçi akciğeri, ikisinin arşiv memuru akciğeri olarak tanı aldığı ve riskli işyerlerinde gerçekleştirilen az sayıda tarama çalışmasında hipersensitivite pnömonisi tanısı açısından negatif sonuçlar bulunduğu belirtilmiştir (38). Kadın ve çocuklarda, eş veya babalarının iş giysilerinden kaynaklanan temaslara asbestozis ve berilyozis gelişebileceği gösterilmiştir (1).

D. PATOGENEZ

İnterstisyel akciğer hastalıklarının hepsinde bilinen veya bilinmeyen bir ajanla uyarı sonucu başlayan süreçte önce alveollerde inflamatuvar ve immünolojik olayları başlatacak akut ve kronik inflamatuvar hücrelerin toplanması ile alveolit gelişir. Alveolit öncelikle antijen tarafından aktive edilen bellek T hücrelerinin interstisyumda toplanması ile başlar. Diğer inflamatuvar hücreler de hastalığın gelişiminde rol oynar. Alveolar makrofajlar, interlökin-8 (IL-8), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve IL-1 gibi sitokinler salgılayarak diğer inflamatuvar hücrelerin akciğerde toplanmasına ve büyüme hormonları salgılayarak da fibrojenezisi başlatırlar. Nötrofiller ise, oksijen radikalleri üreterek doku hasarına yol açarlar. Eozinofillerde, eozinofil katyonik protein ve vazoaktif aminler aracılığı ile doku hasarına katkıda bulunurlar. İnflamatuvar ve immünolojik olaylar sonucunda önce fibroblastlar aktive olur daha sonrada tip I ve tip III kollajen depolanması meydana gelir. Fibroblast proliferasyonu ve kollajen depolanmasının mekanizması tam olarak bilinmemektedir (42).

İnterstisyel akciğer hastalıklarının bilinmeyen bir doku yaralanmasından kaynaklandığı ve genetiği yatkın bir kişinin akciğerinde tamir edilmeye çalışıldığı düşünülmektedir. Çok sayıda genetik varyant, ailesel pulmoner fibrozis alt grupları ve bazı sporadik vakalarla ilişkilendirilmiştir. Bu varyantlar, telomerazın katalitik alt birimi olan insan telomeraz katalitik alt ünitesi (hTERT veya hTR) bileşenlerini, yüzey aktif cismi protein genini, müsin 5B

promoter bölgesini (MUC5B), A-kinaz bağlayan protein 13'ü (AKAP13), toll ilişkili proteini (TOLLIP) ve diğerlerini içermektedir (43). Programlanmış hücre ölümü-1 (PDL-1) inhibitörleri ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %3-4'ü, interstisyel akciğer hastalıkları geliştirebilmektedir (44). Kısa telomer sendromları, telomeraz enzimi ve telomeraz genlerinin mutasyonlarının neden olduğu bir grup genetik bozukluktur. Sadece ABD'de bile yaklaşık 10.000 etkilenen yetişkin birey olduğu düşünüldüğünde, akciğer hastalığında telomeraz mutasyonlarının prevalansı, kısa telomer sendromlarını en yaygın erken yaşlanma bozuklukları haline getirmektedir. En yaygın kısa telomer sendromları, idiyopatik pulmoner fibrozis dahil, interstisyel akciğer hastalıklarıdır. Ailesel pulmoner fibrozisi olan hastaların yaklaşık %20'sinde telomeraz enzim genlerinde mutasyonlar vardır (45).

Görüldüğü üzere, özellikle idiyopatik interstisyel pnömoniler olmak üzere, interstisyel akciğer hastalıklarının çoğunun patogenezi bilinmemektedir. İnterstisyel akciğer hastalıklarının birçoğu için patojenik diziyi başlatan olayın, alveolar epitel hücrelerinin bir çeşit yaralanma şeklinde olduğu kabul görmüştür. Bu durum, inflamatuvar bir tepkiye neden olabilmekte ve akciğerin onarım süreciyle birleştiğinde, klinik semptomlardan ve fizyolojik anormalliklerden sorumlu olan yapısal değişikliklere ve skar gelişmesine neden olabilmektedir. Başlangıçtaki yaralanma, mesleki akciğer hastalığında meydana gelen mineral liflerinin veya tozların solunması yoluyla hava yollarından alınabilmektedir. Yaralanma ayrıca, hipersensitivite pnömonisinde olduğu gibi solunan antijenlere hem çevresel hem de mesleki kaynaklardan gelen, duyarlılık nedeniyle de ortaya çıkabilmektedir. Diğer bir taraftan yaralanma, kollajen vasküler hastalıklarında, ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalıklarında ve diğer immünolojik hastalıklarda meydana geldiği gibi dolaşım yoluyla da olabilmektedir. Yaralanma sınırlı ise, kollajen birikimi ve fibrozisi tersine çevirmek, epitelyal bazal membranın bütünlüğünü yeniden sağlamak ve fizyolojik anormallikleri düzeltmek mümkündür. Bununla birlikte, yaralanmanın devam etmesi halinde, onarım süreci, inflamatuvar hücreler, proliferatif epitel hücreleri ve matiriks bileşenleri tarafından salgılanan pro-inflamatuvar ve pro-fibrotik sitokinler aracılığıyla, fibroblastların çoğalmasına, kollajen birikimine ve interstisyel kapiller damarların obliterasyonuna yol açarak devam eder. Bu normal bir yaranın iyileşmesine benzetilebilir ancak bu durumda kontrolsüz fibro-proliferasyonun olması nedeniyle onarım süreci devam etmektedir. Epitelin yeniden oluşturulmasının üst üste devam etmesi onarım sürecini sonlandırmakta, bu da akciğer içindeki homeostazın yenilenme sürecinde önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Akut yaralanma evresinde ve daha kronik evrelerde klinik ve fizyolojik sonuçlar belirgindir. Kronik evrede, interstisyel ve intra-alveolar fibrozis ve alveolar kollaps meydana gelmektedir. Bu patolojik süreç birçok hastalık için uygulanabilir olsa da,

dikkate değer istisnalar vardır. Örneğin, lenfanjiyoleiyomiyomatozis, amiloidoz ve lenfanjitik karsinomatoziste interstisyum sırasıyla düz kas, amiloid fibriller ve malign hücreler ile dolmaktadır. İnterstisyel ve intra-alveolar fibrozisin ortaya çıkmasından önce alveolar dolum bozukluklarının birçoğunda, alveolar boşluk, kırmızı kan hücreleri (diffüz alveolar hemoraji sendromu), eozinofiller (eozinofilik pnömoni) lipoproteinöz eksüda (pulmoner alveolar proteinozis sendromu) veya malign hücreler (bronkoalveolar karsinom) ile dolmaktadır. Kollajen birikiminin tipik olarak alveol duvarında olduğu ancak lokal olarak da intralüminal kollajen birikimi görülebileceği unutulmamalıdır. İnteralüminal kollajen birikimi sıklıkla idiyopatik pulmoner fibrozis, kriptojenik organize pnömoni, hipersensitivite pnömonisi, eozinofilik pnömonide ve ARDS'nin organizasyon evresinde ortaya çıkabilmektedir (46).

İdiyopatik pulmoner fibroziste akciğerlerde değişken derecelerde akut, subakut ve kronik fibroblast proliferasyonu vardır. Sonuçta, progresif fibrozis; sıklıkla artmış pulmoner vasküler rezistans ve sekonder pulmoner hipertansiyon ile ilişkili bir son aşama bulgusu olan bal peteğiyle sonuçlanmaktadır. Bu dinamik süreçlerin bir yansıması olarak, akciğer dokusunun histopatolojik incelemesi aynı biyopsi örneğinde genellikle heterojen bulgular ortaya çıkarmaktadır. Bu hastaların akciğerlerinin patolojik incelemesinde saptanan, miyofibroblastların toplandığı fibroblastik odaklar, alveol epitelinin hasar ve onarım alanına yakın olacak şekilde subepitelyal alanlara yerleşmiştir. Bu nedenle idiyopatik pulmoner fibrozis patobiyolojisinde epitelyal-mezenkimal iletişimin bozukluğunun rol oynadığı düşünülmektedir. Alveol hücrelerinden tip II pnömositlerin tekrarlayan hasar ve onarımı büyüme faktörlerinin çarpık aktivasyonuna ve bu da fibrotik yanıtın ilerlemesine yol açar. Sonuç olarak idiyopatik pulmoner fibrozis düzensiz veya çarpık bir onarım süreci ile gelişmektedir (39). Fibroblastik odaklar aktif fibrojenez alanları olarak kabul edilmektedir. Ancak buradaki mezenkimal hücrelerin kaynağı hala tartışma konusudur. Bu aktive miyofibroblast kaynağı konusunda üç görüş vardır: 1) Fibrojenik sitokin ve büyüme faktörlerinin etkisi ile dokudaki mevcut mezenkimal hücreler proliferasyon olarak fibroblast havuzunu arttırmaları. 2) Kemik iliğinden köken alan öncü hücreler (fibrositler) hasarlanmış akciğere koşarak fibroblast öncüllerini oluştururlar. 3) Mevcut tip II pnömositler epitelyal-mezenkimal değişime uğrayarak fibroblast benzeri hücrelere dönüşürler. Tip II pnömositlerde epitelyal-mezenkimal değişim gelişebilmesi için bu hücrelerin hücre-hücre ve hücre-matriks adezyon bağlarını değiştirmesi, aktin hücre iskeletini düzenlemesi ve hareketlilik kazanması gerekir. Bu süreç sıkı bir transkripsiyonel kontrole tabidir (39). Son yıllarda idiyopatik pulmoner fibrozisteki fibroblastlarının epigenetik modifikasyonlar sonucunda aktifleştiği ve pro-fibrotik (fibrozis oluşturmaya yatkın) bir fenotip kazandıklarını varsayan çalışmalar

yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü ve fibrojenik aktiviteyi engelleyen Thy-1 reseptörünün epigenetik olarak sessizleştiği, böylece idiyopatik pulmoner fibroziste fibroblastların pro-fibrotik özellik kazandığı gösterilmiştir (47).

Sarkoidozda antijenle tetiklenen hücrel bir immün yanıt oluşur. Salınan sitokinler incelendiğinde T-helper 1 (Th1) aracılı bir immün yanıt olduğu düşünülür. Sarkoidozda CD4+ Th1 hücreler ve inflamasyonun belirgin olduğu alanlarda, özellikle akciğerlerde makrofajlar toplanır. Bu hücrelerin salgıladıkları sitokinlerle granülom oluşur. Makrofajlarda majör histokompatibilite kompleksi sınıf II (MHC) ve diğer uyarıcı ek moleküller belirir. Uyarıcı ek moleküllerin fonksiyonu CD54 ve CD80'in belirmesiyle (ekspresyonuyla) ortaya çıkar. Bu sayede makrofajların antijen sunma kapasiteleri artar. Makrofajlar bu antijenleri işleyerek Th1'lere sunarlar. Aktive olan sarkoid makrofajları IL-12 salgılarlar bu da Th1'leri arttırıp T hücrelerinden interferon gama (IFN- γ) salınmasına yol açar. IFN- γ makrofajları active eder. Aktive T hücrelerinden salınan IL-2 ise çeşitli T hücresi klonlarını arttırır. Pro-inflamatuvar makrofaj sitokinleri olan IL-1, IL-6 ve TNF- α sarkoidozda artarken anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 artmaz. Ayrıca aktive makrofajlar fibroblast büyüme faktörleri salgılayarak granülom evresinden fibrozis evresine geçişe yol açabilirler. T hücresi antijen reseptörlerinin de sarkoidozda rol oynayabileceği yönünde çalışmalar vardır. Sarkoidozun ortaya çıkışındaki mevsim, coğrafya ve meslek (hemşire ve sağlık personeli) ilişkisi enfeksiyöz etkenleri akla getirmektedir. Çeşitli virüs (*insan herpes virüsü*, *retrovirüs*, *Epstein Barr virüsü*), bakteri (*Propionibacterium acnes*, *Borrelia burgdorferi*, *Mikoplazma*, *Klamidya*, *Nokardiya*) ve mikobakteriler (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacteria paratuberculosis*, hücre duvarı bulunmayan mikobakteriler) bulaşıcı çevresel etkenleri akla getirmiş ve bu konuda araştırmalar yapılmıştır. Çeşitli mikobakterilerin nükleik asitlerinin polimeraz zincir reaksiyonu ile incelendiği araştırmaların bir meta-analizinde sarkoidozlu olgularda normallere göre 10-20 kat fazla mikobakteri sinyali saptanmıştır. Ancak sarkoidozda etiyolojik neden olarak enfeksiyöz bir etken tam olarak gösterilememiştir (48).

Hipersensitivite pnömonisi çok ince dağılım gösteren çeşitli antijenlerin tekrarlayan inhalasyonuyla ortaya çıkan bir sendromdur. Bu antijenler memeli, kuş, mantar, termofilik bakteriler ve bazı kimyasal bileşiklerdir. Küflü ortamlardaki değişik kaynaklardan gelen antijenler immün kompleks oluşturarak akciğerde inflamasyona yol açarlar. Patogeneizde T-hücrelerine bağlı gecikmiş hipersensitivite rol oynar. Hastalığın akut formunda ise hümoral mekanizmalar rol oynar. Antijenle temas eden kişilerden sadece bazılarında hastalık gelişmesi, antijenle temas ile hastalığın ortaya çıkışı arasındaki sürenin çok değişken olması, hastalanan

bireylerin hastalıklarının iyileşme veya progresif hastalığa yakalanmalarının farklı olması, antijenle temasın yanı sıra kişisel faktörlerin de patogeneze rolü olduğunu düşündürmektedir. Örneğin güvercin besleyicisi hastalığında MHC'nin ve TNF α 'nın hastalık gelişiminde destekleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Akut olgularda immün kompleks, oksijen metabolitleri ve proteinazlar salgılayan nötrofiller gibi hümmoral mekanizmalar rol oynar. Anti-proteinaz ve anti-oksidan savunma mekanizmalarını harap eden bu moleküller önemli akciğer hasarına yol açar. Akut progresif ve kronik olgularda ise abartılı bir T-hücre aracılı yanıtın rol oynadığı görülmektedir. Bu da lenfosit ve antijen sunan hücreler arasında bir adhezyon olduğunu düşündürmektedir. Hipersensitivite pnömonisi hastalarının makrofajlarında intraselüler adhezyon molekülü 1 (ICAM-1)'in arttığı gösterilmiştir. Bu olgularda T-hücresi aracılı granümatöz akciğer inflamasyonu oluşur. Hastalığı geriletici faktörleri olan olgularda iyileşme, ilerletici faktörleri olanlarda ise fibrozis gelişir. Anti-inflamatuvar mekanizmalar, spesifik anti-oksidan ve anti-protezlardan oluşur. Antijenden uzaklaşma ve steroid tedavisi de hastalığı geriletici faktörlerdir. Güvercin besleyicisi hastalığında alveolar makrofaj ve akciğer epitel hücrelerinin platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) salgılayarak fibroblastlara mitojen etki gösterdiği ayrıca akciğer lenfositlerinin fibroblastlardan kollajen yapımını arttırdığı gösterilmiştir (1).

E. KLİNİK YAKLAŞIM

1. Anamnez

İnterstisyel akciğer hastalıkları, “Hastalarınızla konuşun; size tanıyı söyleyeceklerdir” uyarısının en geçerli olduğu hastalık gruplarından biridir. Tanı için radyolojik ve patolojik bulgular yol gösterici olsa da ayrıntılı anamnez alınmaksızın idiyopatik veya ikincil hastalık kararı verilmesi, altta yatan nedenin açıklığa kavuşturulması olanaksızdır. Bu durumda da korunma ve tedavi uygulamaları gerçekleştirilemez. İnterstisyel akciğer hastalıklarına genel yaklaşım konusu kapsamında ele alınan noktalar, hangi durumlarda bu hastalıkların ayırıcı tanı yelpazesi içinde yer alması gerektiği ve kesin tanının konmasına yardımcı olabilecek klinik değerlendirme ipuçlarıdır (1).

a. Yakınma

En sık yakınma, ani başlayan ya da uzun sürede ilerleyici dispnedir. Dispne, göreceli bir yakınma olduğu için objektif veri elde edebilmek için dispnenin çeşitli ölççeklerle değerlendirilmesi hem şiddetini ortaya koymada hem de zaman içindeki seyrini belirlemede

yardımcı olmaktadır. Kronik interstisyel akciğer hastalıklarında dispne başlangıçta ağır egzersizlerle ortaya çıkarken; 3-6 ay sonrasında hafif eforla ortaya çıkar (49). Dispne zaman içinde aniden şiddetlenirse ve aynı zamanda batıcı göğüs ağrısı da olursa akla pnömotoraks gelmelidir. Lenfanjiyoleiyomiyomatozis, pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis gibi kistik interstisyel akciğer hastalıklarında spontan pnömotoraks görülebilmektedir (1).

Kuru öksürük, dispneye eşlik eden en sık ikinci yakınmadır. Lenfanjitik karsinomatozis, kriptojenik organize pnömoni, idiyopatik pulmoner fibrozis, sarkoidoz, ekstremsk allerjik alveolit ve eozinofilik pnömonide öksürük daha ön planda olabilir. Balgam çıkarılması interstisyel akciğer hastalıklarında nadirdir, kronik eozinofilik pnömoni ve alerjik bronkopulmoner aspergilloziste görülebilmektedir. Kömür işçileri pnömokonyozunda siyah renkte balgam, pulmoner alveolar proteinoziste beyaz, yapışkan, koyu kıvamlı bir balgam söz konusudur (49).

Plevra tutulumu olan, örneğin; romatizmal hastalıklar, ilaca bağlı akciğer hastalığı, asbestozis gibi durumlarda plöretik tipte göğüs ağrısı görülebilir. Yan ağrısı, pnömotoraksa bağlı da olabilir ve en sık lenfanjiyoleiyomiyomatozis, tüberoskleroz ve pulmoner Langerhans hücreli histiyositoziste görülür (49).

İnterstisyel akciğer hastalıklarında başvuru semptomu olarak hemoptizi de görülebilir. Good Pasture sendromu, sistemik lupus eritematozis (SLE), anti-fosfolipid sendromu (AFS), Wegener granülomatozisi ve multipl myeloma gibi hastalıklardan oluşan diffüz alveolar hemorajide, nekrotizan granülom ya da kavite olduğunda sarkoidozda, pnömokonyozların pulmoner komplikasyonu olarak, Behçet hastalığında, lenfanjiyoleiyomiyomatoziste, pulmoner Langerhans hücreli histiyositoziste hemoptizi olabilir. Öte yandan daha önceden interstisyel akciğer hastalığı tanısı almış bir hastada yeni başlayan hemoptizi, eklenen bir akciğer kanserinin habercisi olabilir (1).

Hırıltı, interstisyel akciğer hastalıklarında sık görülen bir yakınma olmayıp lenfanjitik karsinomatozis, kronik eozinofilik pnömoni, Churg-Strauss sendromu, respiratuar bronşiyolitte görülebilir (1).

Kas-iskelet ağrısı, halsizlik, yorgunluk, ateş, eklem ağrısı ve şişliği, ışığa duyarlılık, Raynaud fenomeni, ağız kuruması, kuru göz gibi yakınmalar altta yatan bir bağ dokusu hastalığına işaret edebilir. Yine bulanık görme de önemli bir yakınmadır. Proksimal kas ağrıları veya zayıflıkları, polimiyozit veya dermatomiyozit olasılığını, tekrarlayan sinüzit Wegener granülomatozisini gösterir. Tüberosklerozda görülen ekstratorasik bulgular hematüri, epilepsi ve zeka geriliğidir. Akciğer dışı bu yakınmalar için bilinmesi gereken en önemli nokta, bu

yakınmaların olmamalarının tanıyı dışlatmayacağıdır. Ekstrapulmoner yakınmaların bağ dokusu hastalıklarından özellikle romatoid artrit, SLE ve polimiyozit/dermatomiyozitin akciğer tutulumundan aylar hatta yıllar sonra açığa çıkabileceği de unutulmamalıdır (1).

Semptomların süresine göre hastalıklar akut, subakut veya kronik olarak gruplandırılabilir (20). İnterstisyel akciğer hastalıklarında yaklaşımda en önemli basamaklardan birincisi, hastalığın akut, subakut veya kronik seyir gösterdiğinin belirlenmesidir. Genellikle üç haftadan daha kısa sürede semptomların ortaya çıktığı hastalıklar akut olarak sınıflandırılır. Semptomların ortaya çıkış hızının belirlenebilmesi için daha önceki yıllarda çekilen akciğer grafilerinin değerlendirilmesi de son derece önemlidir. Zira, semptomlar ortaya çıkmadan çok önce radyolojik değişikliklerin bulunduğu saptanması hastalığın kronik olduğunun belirlenmesini sağlar.

Akut durumda hastalığın günler hatta saatler içerisinde ortaya çıkması muhtemeldir. Akut patolojilere örnek olarak; enfeksiyonlar, diffüz alveolar hasar, akut eozinofilik pnömoni, ilaçlarla ilişkili akut hasarlar, duman ya da toksinlerle ilişkili akut hasarlar, romatizmal hastalıklarla ilişkili akut hasarlar, vaskülitler, diffüz alveolar hemorajiler, kronik hastalığın akut alevlenmeleri, akut idiyopatik interstisyel pnömoniler gösterilebilir (20).

Subakut durumda ise semptomların haftalar veya birkaç ay içinde gelişmesi beklenir. Subakut patolojilere örnek olarak; hipersensitivite pnömonisi, sigara ile ilişkili hastalıklar, sarkoidoz, berilyozis, romatizmal hastalıklarla ilişkili durumlar, ilaçlarla ilişkili durumlar, belirli enfeksiyonlar, pulmoner alveolar proteinozis, kronik eozinofilik pnömoni, kriptojenik organize pnömoni, non-spesifik interstisyel pnömoni, lenfositik interstisyel pnömoni gösterilebilir (20).

Kronik durumda hastalığın gelişim süreci aylar hatta yıllar almaktadır. Kronik patolojilere örnek olarak ise; romatizmal hastalıkla ilişkili durumlar, ilaçlarla ilişkili durumlar, pnömokonyozlar, sigara ile ilişkili hastalıklar, sarkoidoz, berilyozis, pulmoner alveolar proteinozis, küçük havayolu hastalığı, amiloidoz, idiyopatik pulmoner fibrozis, non-spesifik interstisyel pnömoni gösterilebilir (20). Görüldüğü üzere interstisyel akciğer hastalıkları tek bir form şeklinde ortaya çıkmayıp farklı formlarda da kendini gösterebilmektedir. Akut eozinofilik pnömoni, kriptojenik organize pnömoni ve kollajen doku hastalıkları ile ilişkili veya ilaç ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarında akut ya da subakut bir gidiş görülebilmektedir. Hipersensitivite pnömonisinde akut, subakut ya da kronik seyir olabilmektedir (1).

b. Yaş ve Cinsiyet

Bazı interstisyel akciğer hastalıkları belli yaş gruplarında daha sık görülür ve bazıları bir cinsiyette daha sıktır. Örneğin, sarkoidoz, kollajen doku hastalıkları ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları, lenfanjiyoleiyomiyomatozis, pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis, ailesel interstisyel akciğer hastalıkları 20-40 yaş arasında daha sık iken idiyopatik pulmoner fibrozis sıklıkla 50 yaş üzerinde görülür. Non-spesifik interstisyel pnömoni idiyopatik pulmoner fibroze göre daha erken yaşlarda hatta çocuklarda bile gözlenebilir. Kriptojenik organize pnömoni ve akut interstisyel pnömoni sıklıkla 50 yaş civarında gözlenmekteyken; deskuamatif interstisyel pnömoni, respiratuar bronşiyolitisi-interstisyel akciğer hastalığı ve lenfositik interstisyel pnömoni 30-50 yaşlar arasında daha sık gözlenmektedir (20).

İdiyopatik pulmoner fibrozis, deskuamatif interstisyel pnömoni, respiratuar bronşiyolitisi-interstisyel akciğer hastalığı gibi sigara ile ilişkisi tespit edilen interstisyel akciğer hastalıklarının muhtemelen erkeklerin sigara kullanımının kadınlardan daha fazla olması nedeniyle ve yine pnömokonyozlar, mesleksi karşılaşmanın daha fazla olmasından da kaynaklanacak şekilde daha çok erkeklerde görülmektedir. Lenfanjiyoleiyomiyomatozis ve tüberosklerozun akciğer tutulumu premenapozal kadınlarda daha sıktır. Romatoid artrit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları erkeklerde daha sık iken diğer kollajen doku hastalıkları ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları ve lenfositik interstisyel pnömoni kadınlarda biraz daha sıktır. Non-spesifik interstisyel pnömoni, kriptojenik organize pnömoni, akut interstisyel pnömoni ve sarkoidoz gibi bazı interstisyel akciğer hastalıklarında ise cinsiyet farkı yoktur (2).

c. Özgeçmiş ve Soygeçmiş

Hastalarda immünsupresyona yol açabilecek malignite, sitostatik tedavi kullanımı, solid organ transplantasyonu öyküsü ve HIV pozitifliğine yol açabilecek risk faktörlerinin sorgulanması özellikle diffüz interstisyel akciğer hastalığına yol açabilecek fırsatçı enfeksiyonların belirlenmesinde önemlidir. Öyküde astım ve nazal semptomların bulunması kronik eozinofilik pnömoni ya da Churg-Strauss sendromuna işaret edebilir. İnterstisyel akciğer hastalıklarının bir kısmı idiyopatik olmayıp eşlik eden hastalık varlığı (bağ dokusu hastalığı, ülseratif kolit, malignite gibi) bu büyük heterojen grup içinde ayırıcı tanı için önemli ipucu sağlar. Bu hastalıklar ya da tedavisinde kullanılan ilaçların bazıları interstisyel akciğer hastalıklarına yol açabilir. Tıbbi öykü alma sırasında hastanın kullandığı öğrenilen reçeteli ya da reçetesiz ilaçların interstisyel akciğer hastalıkları nedeni olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır; bu amaçla kullanılabilecek bir internet sitesi olan www.pneumotox.com

adresinden hem etken madde hem de radyolojik patern sorgulaması yapılabilmektedir (50). Detaylı bir ilaç anamnezi, ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalıklarının ortaya çıkarılmasında ya da dışlanmasında gereklidir. Hasta tarafından kullanılmış ve kullanılmakta olan ilaçlar, burun damlaları gibi reçetesiz alınabilen ilaçlar ve esansiyel aminoasitlerin sorgulanması da unutulmamalıdır. İlaça bağlı interstisyel akciğer hastalıklarının ilacın kesilmesinden sonra da ortaya çıkabileceği bilinmektedir. İlaçlara bağlı interstisyel akciğer hastalığı gelişmesi için geçen süre ilaca göre değişir. Siklofosamid ve amiodaron gibi ilaçların kullanılmasından yıllar sonra interstisyel akciğer hastalığı gelişebileceği unutulmamalıdır (43, 44). Bazı kemoterapi ilaçları akciğerlerde interstisyel tutulum yapabilir. Radyasyonla ilişkili akciğer hastalıkları açısından öyküde radyoterapi alınıp alınmadığı, akciğerin ne kadarının radyasyon alanına girdiği ve kümülatif doz sorgulanmalıdır. Akut radyasyon pnömonitisi ile ilişkili yakınmalar 4-12 hafta sonra ortaya çıkarken geç veya fibrotik radyasyon pnömonitisi ile ilişkili yakınmalar 6-12 ay sonra görülebilmektedir. Bazı anti-neoplastik ilaçlarla (etoposid, gempitabin gibi) tedavinin, önceden akciğerlere radyasyon uygulandığı durumunda aylar ya da yıllar sonra radyasyon pnömonitisi oluşturabileceği akılda tutulmalıdır (1).

Aile hikayesi bazı interstisyel akciğer hastalıklarını düşündürülebilir. Bugüne kadar 100 ailede kalıtsal idiyopatik pulmoner fibrozis saptanmıştır (53). Bazı interstisyel akciğer hastalıkları aile bireyleri arasında sık görülebildiği (idiyopatik pulmoner fibrozis, non-spesifik interstisyel pnömoni, sarkoidoz gibi) ve interstisyel akciğer hastalıklarının bazılarında otozomal dominant tipte ailesel geçiş kanıtlandığı (ailesel idiyopatik pulmoner fibrozis, tüberoskleroz, nörofibromatozis) için aile öyküsü önemlidir. Hermansky Pudlak sendromu, Niemann Pick hastalığı ve Gaucher hastalığında otozomal resesif kalıtım geçerlidir (54).

d. Mesleki ve Çevresel Temas

Meslek öyküsünün ayrıntılı alınması interstisyel akciğer hastalıkları listesinde yer alan bir grup hastalığın tanısında zorunludur. Risk altındaki meslekler arasında madencilik (pnömokonyoz), takım tezgahı taşlama, kumlama ve granit (silikozis) ile çalışma, kaynaklama, ayrıca bir tersanede (asbest) veya havacılık veya elektronik endüstrilerinde (berilyozis) çalışma yer almaktadır. Pnömokonyoz ve hipersensitivite pnömonisi tanılarını, hastanın sırasıyla inorganik ve organik tozlarla temasının olduğu ortaya konmadıkça gerçekleştiremez. Yakın zamandaki bir temas dışında özellikle pnömokonyozlarda temas ile yakınmaların ortaya çıkması arasında çok uzun yıllara ulaşan bir sessiz dönem bulunabilmektedir. Bu nedenle çiraklık dönemi şeklinde de olsa çalışılan bütün işler, zamansal sıralamayla, özellikle toz,

duman ve kimyasallara temasın varlığı, temas edilen düzey, temasın süresi, yakınmalar nedeniyle işin bırakılma durumu, işyerinde benzer yakınmalara sahip kişilerin bulunup bulunmadığı sorgulanmalıdır (55).

Hipersensitivite pnömonisi, çiftçi akciğeri olarak da bilinmektedir. Meslek olarak çiftçi olduğunu bildiren hastalarda buğday, arpa tarımı sorgulanmalı ve bu ürünlerin depolanma sırasında küflenmeleri ile ilgili bilgi özellikle alınmalıdır. Yine hobi olarak güvercin besleyen kişiler, organik toz teması ile hipersensitivite pnömonisi gelişimi için risk altındadır (55).

Çevresel temas açısından ülkemizin asbest haritasını bilerek yaşanan yerleri bu açıdan değerlendirmek, ev koşullarında evcil hayvan (özellikle kuş), havalandırma sistemlerinin, nemlendiricilerin, duvarda su sızıntısına bağlı küf oluşumunun olup olmadığını sorgulamak tanı için önemlidir. Ayrıca aile bireylerinin de söz konusu etkenlere pasif temas nedeni ile risk grubuna girebilecekleri akılda tutulmalıdır (1).

e. Sigara

Sigara öyküsü interstisyel akciğer hastalıklarının patogenezinde ve hastalık progresyonunda önemlidir. Sigara öyküsü özellikle idiyopatik pulmoner fibrozis, deskuamatif interstisyel pnömoni, respiratuar bronşiyolitisi-interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis, ve kombine pulmoner fibrozis ve amfizem (KPFE) sendromunda önemlidir (5). Bu hastalıklar aktif sigara içenlerde ya da içip bırakmış olanlarda görülürken; hipersensitivite pnömonisi ve sarkoidoz hiç sigara içmemiş olanlarda daha sıktır. Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis ve Good Pasture sendromu bulunan hastaların hemen hemen tamamı sigara içicidirler. Ayrıca sigara içimi, Good Pasture sendromunda alveolar hemoraji komplikasyonunun ortaya çıkma olasılığını artırır. Asbest işçilerinden sigara içenlerde asbestozis gelişme olasılığı içmeyenlerden 13 kat daha fazladır (1).

2. Fizik Muayene

a. Akciğer Muayenesi

İnterstisyel akciğer hastalığı tanılı hastaların çoğunda en önemli belirti taşipne ve taşikardidir. Hastaların çoğunda hekime başvurdıkları sırada taşipne bulunur. İstirahatte solunum dakika sayısı azalsa da özellikle egzersiz sırasında ve ileri dönemlerde günlük aktiviteler sırasında taşipne çok belirgin hale gelir.

İnterstisyel akciğer hastalıklarının karakteristik oskültasyon bulgusu inspiryum sonunda duyulan selofan (velcro) rallerdir. İdiyopatik pulmoner fibrozis tanılı hastaların %90'ında,

kollajen doku hastalığına veya asbestozise bağlı interstisyel akciğer hastalıklarında %60 oranında rastlanır. Sarkoidoz ve hipersensitivite pnömonisinde ise selofan raller daha az sıklıkla %25 civarında hastada bulunur. Kimi zaman radyografik bulgu ortaya çıkmasından önceki erken dönemlerde, bazallerde, arka koltuk altı çizgisinde lokalize olarak duyulurlar. Sarkoidoz ve Wegener granülomatozisi gibi granülomatöz interstisyel akciğer hastalıklarında ise havayollarının duvarında da granülom oluşması nedeniyle ronküs duyulabilir. İnspiratuar ronküs şeklindeki martı sesi (squake) hipersensitivite pnömonisi ve bronşiyolitte duyulan bir patolojik solunum sesidir. Bronşiyolit varlığında wheeze duyulabilir. Hırıltı, kronik eozinofilik pnömoni, Churg-Strauss Sendromunda duyulabilir çünkü hastaların çoğu aynı zamanda astımlıdır (1).

Sarkoidozda %0,8-1 oranında transuda ya da eksuda niteliğinde olabilen, lenfositten zengin, bazen eozinofillerin görüldüğü, biyopsi örneğinde non-kazeifiye granülomların saptandığı plörezi olabilmektedir. Ayrıca romatoid artrit (%25), SLE'de (%50), Sjögren sendromu, üremik akciğer ve bazı ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalıklarında da plörezi bulunur. Churg-Strauss sendromunda plevra sıvısında eozinofil baskınlığı vardır. lenfanjiyoleiyomiyomatoziste şilöz nitelikte sıvı bulunabilir. Pnömotoraksa sekonder akut göğüs ağrısı; tüberoskleroz, nörofibromatozis, pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis ve lenfanjiyoleiyomiyomatoziste %40'a varan oranlarda rastlanabilir (56).

b. Kalp Muayenesi

İleri derecede pulmoner fibrozis ve uzun süreli hipoksemik solunum yetmezliği gelişmesi, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleye yol açarak kardiyak muayene bulgusu verebilir (S2 pulmoner bileşeninde sertleşme, sağ kalp kaynaklı galop ritmi). S2 pulmoner bileşeninde sertleşme, sağ ventrikül genişlemesi veya kardiyak muayenede triküspit yetmezliği ileri akciğer hastalığı olan hastalarda pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale olduğunu göstermektedir. Pulmoner hipertansiyon aynı zamanda, pulmoner arterit tutulumu ile özellikle progresif sistemik sklerozisin primer bulgusu olabilir. Sol kalp yetmezliği, yaygın raller ve radyografik olarak yaygın interstisyel görünüm nedeniyle interstisyel akciğer hastalıkları tanısıyla karışmakta ve bu nedenle ayırıcı tanısının yapılmasını gerektirmektedir (1).

c. Parmak Çomaklaşması

Parmak uçlarında tanbur görünümünün olduğu bu bulgu, idiopatik pulmoner fibrozis, asbestoziste sık görülen, sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi, pulmoner Langerhans hücreli

histiyositoziste seyrek rastlanan bir bulgudur (57). Akciğer kanserinde sık görüldüğü akıldan bulundurulurken önceden interstisyel akciğer hastalığı tanısı ile izlenen bir hastada yeni ortaya çıkan çomak parmak varlığında kanser yönünden araştırma yapılmalıdır. Kistik fibrozis, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, pulmoner arteriyovenöz malformasyon, siyanotik kalp hastalıkları bu bulgunun görüldüğü diğer hastalıklardır. Sistemik skleroziste görülmemesinin nedeni bu hastalıkta sklerodaktili adı verilen bir başka bulgunun olmasıdır (1). İdiyopatik pulmoner fibrozis tanılı hastaların %49-66, romatoid artrit bağı interstisyel akciğer hastalığı tanılı hastaların %75 ve asbestozis tanılı hastaların %43 kadarında çomak parmak bulunabilir (58).

d. Cilt Bulguları

Cilt bulguları; sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis, skleroderma, SLE, dermatomiyozit, tüberoskleroz, nörofibromatozis ve Wegener granülomatozisinde tanıya yardımcıdır. Sarkoidozda görülen cilt bulguları eritema nodozum, lupus perniyö, küçük plaklar ve nodüler lezyonlardır. Sklerodermada deri atrofiktir ve balmumu görünümünü almıştır. SLE’de yüzde kelebek raş bulunabilir. Tüberoskleroza özgü cilt bulgusu yüzde, burun kanatlarının yan tarafı ve yanaklarda görülen adenoma sebaceumdur. Nörofibromatoziste ciltte çok sayıda nörofibromlar ve sütlü kahverengi lekeler (cafe au lait) bulunabilir. Wegener granülomatozisinde de deride nekroz ve ülserasyonlar gelişebilir. Raynaud fenomeni, sıklıkla sistemik sklerozis ve Sjögren sendromunda görülen, soğukta ellerde görülen ağrı ve duyu kaybı ile birlikte solukluk, ardından morarma ve sonra da kızarma şeklinde renk değişikliğidir (1).

e. Diğer Ekstrapulmoner Bulgular

Artrit ve artralji bulguları bağ dokusu hastalığını veya sarkoidozu gösterebilir. İridosiklit, üveit veya konjonktivit gibi oftalmolojik bulgular sarkoidoz veya bir bağ dokusu hastalığı tanısı için bir ipucu olabilir. Santral sinir sistemi anormallikleri sarkoidoz, SLE, pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis veya tüberosklerozda bulunabilir. Löfgren sendromlu sarkoidoz olgularında, akut dönemdeki hipersensitivite pnömonisinde, kronik eozinofilik pnömonide ve kriptojenik organize pnömonide ateş görülebilir. Bağ dokusu hastalıklarında da ateş ve diğer konstitüsyonel semptomlar görülebilir (59).

İnterstiyel akciğer hastalıklarında sistemik belirti ve bulgular dikkatlice araştırılmalıdır zira bulunmaları halinde ayırıcı tanıda çok kıymetlidirler (Tablo 5).

Tablo 5. İnterstisyel akciğer hastalığı tanısında yardımcı sistemik belirti ve bulgular (59).

Sistemik Belirti ve Bulgular	Ayırıcı Tanıda Öncelikli Düşünülmesi Gereken Hastalıklar
Ateş	Enfeksiyon, eosinofilik pnömoni, ilaç reaksiyonu, kollajen vasküler hastalıkları, hipersensitivite pnömonisi, sarkoidoz, vaskülitler
Artrit	Kollajen vasküler hastalıklar, sarkoidoz, Good Pasture sendromu
Eriteme nodozum	Sarkoidoz, Behçet hastalığı, fungal enfeksiyon
Hipertansiyon	Kollajen vasküler hastalıklar, Good Pasture sendromu, vaskülitler
Heliotropik raş	Dermatomyozit
Hepatosplenomegali	Sarkoidoz, kollajen vasküler hastalıklar, amiloidoz, lenfoma, pulmoner Langerhans hücreli histiositozis
Üveit	Sarkoidoz, Behçet hastalığı, ankilozan spondilit
Makülopapüler raş	İlaç reaksiyonu, kollajen vasküler hastalıklar, lipidozis
Lenfadenopati	Sarkoidoz, lenfoma, lenfanjitik karsinomatozis
Sklerit	Vaskülitler, sistemik lupus eritematozis, progresif sistemik sklerozis, sarkoidoz
Tükürük bezi tutulumu	Sarkoidoz, Sjögren hastalığı
Raynaud fenomeni	Progresif sistemik sklerozis, idiyopatik pulmoner fibrozis
Perikardit	Kollajen vasküler hastalıklar, vaskülitler, lenfanjitik karsinomatozis
Subkutan nodül	Romatooid artrit, nörofibromatozis
Telanjektazi	Progresif sistemik sklerozis
Hematüri	Vaskülitler
Keratokonjonktivit	Sjögren hastalığı

3. Laboratuvar Tetkikleri

İnterstisyel akciğer hastalıklarında laboratuvar tetkikleri tanıyı koymada ve ayırıcı tanıyı yapmada en önemli argümanlardan birisidir. Rutin kan tetkiklerinin yanı sıra, sistemik hastalığın eşlik ettiği durumlarda biyokimyasal, serolojik ve spesifik antikor testlerinin incelenmesini de içermektedir. Özellikle solunum yetmezliği gelişen durumlarda arter kan gazı incelemesi fayda sağlamaktadır. Yine SFT, interstisyel akciğer hastalıklarının tanısında hastalık ağırlığı ve prognozun belirlenmesinde, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılmaktadır. Hastalarda gaz değişimi sıklıkla bozulmuştur ve günümüzde gaz değişimi bozukluğunun ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğundan kaynaklandığı bilinmektedir. İnterstisyel akciğer hastalıklarında normal SFT ve akciğer grafisi varken sebebi açıklanamayan

nefes darlığı yakınması varsa alveolo-arteryal gradient ölçümünün yapıldığı egzersiz testleri yararlı olabilmektedir (1).

a. Rutin Laboratuvar Testleri

Rutin laboratuvar testleri, tam kan sayımını, lökosit alt gruplarının sayısını, eritrosit sedimentasyon hızını, C reaktif proteini (CRP), rutin biyokimya panelini (kalsiyum, karaciğer enzimleri, elektrolitler, kreatinin), bağ dokusu hastalığı için serolojileri ve idrar tahlilini içermelidir. Bu veriler nadiren spesifik bir tanıya ulaştırmasına rağmen, yararlı ipuçları sağlayabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı artmıştır. Tam kan sayımında anemi, lökositoz veya lökopeni, trombositopeni ve eozinofili görülebilir (Tablo 6) (59).

Tablo 6. İnterstisyel akciğer hastalıklarında hemogram incelemesinde bulunabilecek değişiklikler (59).

Hemogramdaki Değişiklikler	Ayırıcı Tanıda Öncelikli Düşünülmesi Gereken Hastalıklar
Eritrosit sedimentasyon hızı	Kollajen vasküler hastalıklar, vaskülitler, Wegener granülomatozisi, Kronik eozinofilik pnömoni
Anemi	Difüz alveolar hemoraji, kollajen vasküler hastalıklar, ilaç reaksiyonu
Lökopeni	Sarkoidoz, kollajen vasküler hastalıklar, ilaç reaksiyonu
Trombositopeni	Kollajen vasküler hastalıklar, ilaç reaksiyonu, idiyopatik pulmoner fibrozis, sarkoidoz
Lökositoz	Vaskülitler, hipersensitivite pnömonisi, eozinofilik pnömoni, akut interstisyel pnömoni, kriptojenik organize pnömoni
Eozinofili	Eozinofilik pnömoni, ilaç reaksiyonu, vaskülitler, sarkoidoz

Ayrıca kanda çeşitli antikor, immün kompleks ve gamaglobulinler bakılabilir. Kan biyokimyasında değişiklikler görülebilir (Tablo 7). Böbrek tutulumunda idrar bulguları da görülebilir (59). Kollajen doku hastalığına bağlı akciğer tutulumundan şüpheleniliyor ise progresif sistemik sklerozis için anti-sentromer, anti-topoizomeraz I (Scl-70), anti-ekzom antikor (PM-Scl); SLE için çift sarmallı deoksiribonükleik asit (dsDNA), anti nükleer antikor (ANA), lupus antikoagülanları; mikst bağ dokusu hastalığı için anti U1 ribonükleoprotein (U1-

RNP); dermatomiyozit veya polimiyozit için histidil taşıyıcı ribonükleik asit sentetaz (Jo-1), Anti-treonil taşıyıcı ribonükleik asit sentetaz (PL-7); Sjögren sendromu için Ro antikoru (SS-A) ve La antikoru (SS-B) otoantikörlerine bakılmalıdır. Eğer vaskulit şüphesi varsa anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ve anti-glomerüler bazal membran antikor (anti-GMB) de ölçülmelidir. Sarkoidoz şüphesi varsa serum kalsiyum ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) düzeyi de bakılmalıdır. Hipersensitivite pnömonisi şüphesi durumunda, hastalığı kesin olarak göstermemesine rağmen presipitan antikörlara da bakılabilir. Sistemik sklerozis, sarkoidoz ve kalp yetmezliği şüphesinde ekokardiyografi yapılmalıdır. Pnömosistis karinii gibi enfeksiyonlarda indüklenmiş balgamin incelenmesi tanı koyucu olabilir (1).

Tablo 7. İnterstisyel akciğer hastalıklarında kanda görülebilecek biyokimyasal değişiklikler (59).

Biyokimyasal Değişiklikler	Ayırıcı Tanıda Öncelikli Düşünülmesi Gereken Hastalıklar
Karaciğer fonksiyon testinde bozulmalar	Sarkoidoz, sistemik lupus eritematozis hepatit/siroza eşlik eden interstisyel akciğer hastalığı, ilaç reaksiyonu, malignite
Hiperürisemi	Pulmono-renal sendromlar, kollajen vasküler hastalıklar, ilaç reaksiyonu, Good Pasture sendromu, vaskülitler
Hiperkalsemi	Sarkoidoz, malignite
CK ve Aldolaz yüksekliği	Polimiyozit, dermatomiyozit
ACE yüksekliği	Sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi, silikozis, berilyozis, ARDS, Gaucher hastalığı
ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; ARDS: Akut respiratuar distress sendromu; CK: Kreatnin fosfokinaz.	

b. Spirometri

İnterstisyel akciğer hastalıklarında saptanan solunum fonksiyon bozuklukları, hastalıkların heterojen patolojilere sahip olmaları nedeni ile farklıdır. Bu hastalıklarda SFT’de temel olarak saptanan bozukluk restriksiyondur. Restriktif tip ventilasyon bozukluğunun temel özellikleri ise; akciğer kompliyansı, ekspansiyonu ve volümlerinde azalma ile birlikte elastik recoil basıncında artıştır. Fonksiyonel olarak, restriktif tipte ventilasyon defekti ve egzersiz toleransında azalma tipiktir. İnterstisyel akciğer hastalıklarında gelişen akciğer volümlerinde azalma, alveol esnekliğinde kayıp, alveolar hacimde azalma, surfaktan anormalliğine bağlı

alveol yüzey geriliminde artış nedeniyle akciğer mekanik fonksiyonları etkilenir (60). Akciğer parankim esnekliğinin kaybı tidal volümde (TV) azalmaya yol açar. Bu nedenle, yeterli ventilasyon ancak solunum sıklığı artırılarak sağlanabilir (61). Hastalık şiddetlendikçe solunum sayısı artar ve solunum yüzeyselleşir (2). İnterstisyel akciğer hastalıklarında diğer restriktif akciğer hastalıklarında olduğu gibi SFT’de öncelikle total akciğer kapasitesinde (TLC), rezidüel volümde (RV) ve vital kapasitede (VC) azalma ile zorlu ekspiratuvar volümün 1. sanyesi (FEV1)/FVC’de artış ve DLCO kapasitesinde azalma görülür. Bu azalma fibroze bağlı olarak akciğerlerin sertleşmesine ve elastik özelliklerini kaybetmesine bağlı ortaya çıkar (1).

Hastalığın erken dönemlerinde, havayollarında artan traksiyona bağlı olarak zorlu ekspirasyon manevrasının sağlanabilmesi nedeniyle maksimal ekspiratuvar akımlar korunur. Ancak hastalık ilerledikçe TLC, fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ile VC azalır ve öncelikle ekspiratuvar manevradaki maksimal akımlar düşer. İnterstisyel akciğer hastalıklarında statik akciğer volümlerinin tamamı azalmaz. VC’de azalma FRC ve RV’den daha fazladır. TLC genellikle VC’den daha az düşmekte ve RV/TLC oranı normale göre artmaktadır (1).

Restriktif patolojiyi saptamada VC değeri çok önemlidir. VC değeri normal sınırlar içerisinde olduğunda restriktif patoloji olasılığı $< \%3$ ’tür, negatif prediktif değeri $\%95,4$ ’tür. Ancak unutulmamalıdır ki; spirometrik incelemede klasik restriktif patern saptanan olguların sadece $\%58$ ’inde akciğer volümleri ölçümüyle doğrulanan gerçek pulmoner restriksiyon vardır (62). Bu nedenle VC’nin restriksiyonu belirlemede tek başına yeterli olmadığı bilinmelidir ve interstisyel akciğer hastalığı şüphesi olan hastalarda VC normal olsa bile TLC ölçülmelidir (63). Restriksiyon tanısında TLC ölçümü altın standart olarak tanımlanmıştır (64).

TLC ve VC’nin azalarak, FRC’nin korunduğu ve RV’de artış izlendiği durumlar restriktif ve obstrüktif ventilasyon kusurunun birlikte yer aldığı durumlardır. Bazı hastalıklarda hava yolu tutulumu da görülebildiği için SFT’de obstrüksiyon bulguları da izlenebilir (60). Sarkoidoz, lenfanjiyoleiyomiyomatozis, pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis, konstriktif bronşiyolit, respiratuar bronşiyolitis-interstisyel akciğer hastalığı ve hipersensitivite pnömonisi bu hastalıklara örnektir. İleri derecede havayolu distorsiyonu gelişen sarkoidoz olgularında gelişen hava yolu obstrüksiyonu ileri düzeyde olabilir. Ayrıca, interstisyel akciğer hastalıkları ile birlikte astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığında SFT’de hem obstrüktif hem restriktif patern görülebilir ve akciğer volümleri normale yakın değerlerde olabilir (1). Polimiyozit, progresif sistemik sklerozis ve SLE gibi solunum kas güçsüzlüğü ile

ilişkili hastalıklar, FVC'de azalma ve TLC'deki azalmayla orantılı olmayan bir RV artışı gösterebilir (65).

c. Gaz Değişim Fonksiyonu

Gaz değişim fonksiyonu istirahat ve egzersizde, arteriyel kanda parsiyel oksijen basıncı (PO_2), parsiyel karbondioksit basıncı (PCO_2) ve alveolo-arteriyel PO_2 gradiyenti $P(A-a)O_2$ hesaplanarak değerlendirilir. İnterstisyel akciğer hastalığı tanılı bireylerde istirahat arteriyel kan gazı analizinde genellikle hipoksemi, $P(A-a)O_2$ 'de artış ve bazen hipokapni izlenebilir. Ayrıca, gaz değişiminin gerçekleştiği alveolo-kapiller membran yüzey alanında azalma nedeniyle DLCO testinde düşüş saptanır (66). Hastalığın erken dönemlerinde ilk ve tek gözlenen değişiklik DLCO testinde azalma olabilir. DLCO testi, interstisyel akciğer hastalıklarında solunum fonksiyonlarını değerlendirmede en duyarlı testtir (60). DLCO değerinin normal sınırlarda olması, interstisyel akciğer hastalıklarını dışlamada önemlidir. DLCO, interstisyumda süregelen inflamatuvar ve fibrotik aktivitenin akciğer volümlerine olan etkisinden bağımsız olarak düşmektedir. Bu nedenle diffüzyon kapasitesinin alveolar volüme oranı (DLCO/VA) da DLCO gibi düşmektedir. DLCO değeri normalden düşük olan olgularda alveol ventilasyonu (VA) da değerlendirilmeli, DLCO/VA oranı hesaplanmalıdır. Bu oranın normal olması parankim destrüksiyonunu, düşük olması hava yolu obstrüksiyonunu, yüksek olması ise ekstraparankimal restriksiyonu gösterir. İnterstisyel akciğer hastalıklarının tanısında volüm ve gaz transfer ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesi altta yatan primer patolojiyi saptamada daha doğru sonuç verir. Bu amaçla FVC/DLCO oranı hesaplanabilir. FVC/DLCO <1.4 ise parankimal fibrozis, oran 1.4-1.8 arasında ise fibrozis±vaskülopati, oran >1.8 ise primer vaskülopati varlığından bahsedilebilir (67).

İnterstisyel akciğer hastalıklarının karşılaştırmalı SFT çalışmalarında genel olarak sarkoidozlu hastalarda solunum fonksiyonları diğer interstisyel akciğer hastalıklarına göre daha az etkilenir. Benzer akciğer volümlerine sahip idiyopatik pulmoner fibrozis ve sarkoidoz tanılı olgular karşılaştırıldığında DLCO değerlerinin idiyopatik pulmoner fibrozis tanılı hastalarda daha düşük olduğu saptanmıştır. İdiyopatik interstisyel pnömonilerin farklı sağkalım oranlarına sahip iki alt tipi olan olağan interstisyel pnömoni ile non-spesifik interstisyel pnömoni hastaların karşılaştırıldığı bir araştırmada, non-spesifik interstisyel pnömoni tanılı hastalarda olağan interstisyel pnömoni tanılı hastalara göre TLC daha yüksek bulunurken, FVC ve DLCO düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (68).

d. Egzersiz Testleri

İnterstisyel akciğer hastalıkları, egzersize karşı bazı ortak yanıt şekilleri gösteren geniş ve heterojen bir hastalık grubudur. Bu hastalarda tolere edilemeyen egzersiz semptomları, restriktif değişiklikler, gaz değişim anormallikleri, eşlik eden kardiyovasküler patolojiler ve iskelet kas fonksiyon bozuklukları egzersiz intoleransına neden olmaktadır. İnterstisyel akciğer hastalıklarında egzersize karşı oluşturulan solunum yanıt modeli tipiktir. Süregelen inflamasyon sonucu gelişen parankimal hasar sonucunda elastik recoil azalmış ve solunum işi artmıştır. Bu da egzersiz kısıtlanmasına yol açmaktadır. Kapiller yatakta gelişen hasara bağlı damar yatağında direnç artar, sol ventrikül dolum hacmi azalır. Böylece azalan kardiyak işlev de egzersiz kısıtlanmasına yol açar. Bir diğer yandan inflamasyon nedeniyle havayollarındaki kemoreseptörlerin ve mekanoreseptörlerin uyarılması sonucunda TV'yi arttırmak amacıyla solunum sayısı artmıştır. Ek olarak, aerobik kapasite azalır ve $P(A-a)O_2$ artar (69). İntersitsyel akciğer hastalıklarında erken dönemlerde istirahat sırasında SFT ve arter kan gazlarının normal bulunması halinde egzersiz testleri ile arteryal oksijen satürasyonunda (SO_2) düşme gösterilebilir. Ancak interstisyel akciğer hastalıklarında egzersiz testlerinin rutin kullanımı önerilmemektedir. SFT ve akciğer grafisi normal iken hasta semptomik ise tanı koymada faydalı olabilir (70). Egzersiz testleri, interstisyel akciğer hastalıklarının tanısında ve prognozun saptanmasında kullanılmaktadır (1).

(1). Altı Dakika Yürüme Testi

Altı dakika yürüme testi (6DYT) kolay uygulanabilir ve yaygın kullanımı olan bir egzersiz testidir. 6DYT, global olarak pulmoner, kardiyovasküler ve nöromusküler cevap hakkında fikir vermektedir. 6DYT'de hastalar egzersiz yoğunluk düzeylerini kendileri seçmekte ve maksimal egzersiz kapasitesine ulaşamamaktadırlar. Bu nedenle 6DYT hastaların günlük yaşamlarındaki fonksiyonel kapasitelerini daha iyi yansıtmakta ve yaşam kalitesi ölçekleri ile daha iyi ilişki göstermektedir. Ayrıca, tedavi sonrası dispne yanıtı ile de ilişkili olduğu saptanmıştır (71).

Sarkoidozlu hastalarda 6DYT ve genel sağlık durumunu değerlendiren bir araştırmada sarkoidozlu hastaların çoğunda altı-dakika yürüme mesafesinin azaldığı ve bunun FVC, egzersizde SO_2 düzeyi ve genel sağlık durumu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (72). 6 dakika yürüme mesafesinin (6DYM) kısa sürede tekrarlanabilirlik oranı yüksektir. Bu nedenle önceden bilinen pulmoner arteryel hipertansiyon varlığında değişiklikleri takip etmede iyi bir değişken olarak kabul edilmektedir. İdiyopatik pulmoner fibrozis tedavi çalışmalarında, SFT veya

pulmoner fibrozis şiddetini belirleyen diğer spesifik ölçümlerde, sürekli bir değişken olarak 6DYM alındığında anlamlı değişiklikler ortaya çıktığı bildirilmiştir (73, 74). Günümüzde hastalık şiddetindeki değişiklikleri monitörize etmede 6DYT'nin rutin rolü yoktur ancak ambulator oksijen desteği endikasyonunu belirlemede faydalı olabilir. Yapılan iki çalışmada 6DYT testi sırasında SO_2 'nin %88'in altına inmesinin fibrotik idiyopatik interstisyel pnömoni tanılı hastalarda prognostik önemi olduğu bildirilmiştir (75). Ayrıca interstisyel akciğer hastalıkları tanılı olgularda 6DYT sırasında desatürasyon varlığının FVC, DLCO ve TLC ile güçlü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (76). Bununla birlikte bazı araştırmacılar, 6DYT sırasında ölçülen mesafenin hastalığın şiddeti ve sağkalımı ile daha güçlü bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (77).

(2). Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

Kardiyopulmoner egzersiz testi ile egzersiz sırasında devreye giren çok sayıda sistemin fonksiyonu değerlendirilebilir ve egzersiz limitasyonuna neden olan sistem saptanabilmektedir. 6DYT'den farklı olarak maksimal egzersiz kapasitesine ulaşılabilme imkanı sağlamaktadır. Yürüme bandı ile veya bisiklet ergometrisi şeklinde yapılabilmektedir (1). Hastanın aldığı havadaki oksijen ($V'O_2$), soluduğu havadaki karbondioksit ($V'CO_2$) ve anaerobik yolun kullanılmaya başlandığı anaerobik eşik (AT) metabolik gaz değişimini gösteren parametrelerdir. Dakika ventilasyonu ($V'E$), TV, solunum hızı (fR) olgunun solunumsal kapasitesini; kalp hızı (fc), elektrokardiyografi (EKG), kan basıncı ve O_2 sunumu ise kardiyak fonksiyonları yansıtmaktadır. Fizyolojik ölü boşluk/tidal volüm (VD/VT), dakika ventilasyonu/karbondioksit atılımı ($V'E/V'CO_2$), dakika ventilasyonu/oksijen alımı ($V'E/V'O_2$) oranları pulmoner gaz değişimi hakkında bilgi vermektedir. Egzersizde kısıtlanmanın genellikle multifaktöryel olduğu düşünülmektedir (71). Egzersiz sırasında bu hastalarda maksimal veya pik aerobik kapasite, maksimal iş yükü ve submaksimal egzersiz enduransı sağlıklı kontrollere göre azalmıştır (69). Maksimal $V'O_2$ 'deki düşüş, istirahatte ölçülen FEV₁, TLC ve DLCO gibi solunum fonksiyon parametreleri ile ilişkili saptanmıştır. Ancak istirahat solunum ve kardiyak fonksiyonları hastanın egzersiz performansını ve fonksiyonel kapasitesini öngörememektedir (78).

Egzersiz sırasında bozuk gaz değişimi, O_2 diffüzyonunda azalma, ventilasyon perfüzyon dengesizliği nedeniyle arteriyel desaturasyon ve $P(A-a)O_2$ artmaktadır (65). Hipoksemi pulmoner hipertansiyon şiddeti ile koreledir. Gelişen arteriyel SO_2 'nin düşmesi, artan ventilatuvar gereksinime ve pulmoner dolaşım, sağ ventrikül ardyükü ve kalp hızı üzerine olan

etkileri nedeniyle egzersiz kısıtlanmasına yol açabilmektedir. PCO_2 genellikle değişmez (71). İnterstisyel akciğer hastalıkları tanısında egzersizle ortaya çıkan hipoksi, henüz hastalık bulguları SFT'ye yansımadan ortaya çıkan ilk bulgu olabilir. İnterstisyel akciğer hastalıklarının tipik kardiyopulmoner egzersiz bulguları VT'de azalma, solunum frekansında ve $P(A-a)O_2$ 'de artıştır (1).

Sonuç olarak; interstisyel akciğer hastalıklarında fonksiyonel değişiklikler tipik olup özgün değildir. Bu nedenle doğru tanı için; SFT, klinik, radyolojik ve histolojik veriler ile birlikte değerlendirilmelidir.

4. Görüntüleme Yöntemleri ve Hastalık Bazlı Radyolojik Bulgular ve Paternler

a. Akciğer Grafisi

İnterstisyel hastalıklara yaklaşım klasik olarak akciğer grafisine dayanılarak yapılmaktadır. Periferik retiküler, kistik, nodüler ve çizgisel dansiteler interstisyel hastalık lehine bulgulardır. Posteroanterior (PA) akciğer grafisi çoğu kez anormaldir ve bazen sarkoidoz, eozinofilik pnömoni ve pnömokonyozlarda olduğu gibi klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte tek başına tanı koydurucu olabilir. Buna karşılık hastaların çoğunda retiküler veya retikülonodüler infiltrasyonlarla birlikte akciğer hacminde azalma gibi spesifik olmayan görüntüler bulunur. Ayırıcı tanıda bulguların dağılımı ve hastanın klinik bulguları da dikkate alınmalıdır. Genel olarak akciğer grafisinin duyarlılığı %80, seçiciliği %82'dir (5). Histopatolojik olarak interstisyel akciğer hastalığı kanıtlanan hastaların %10'unda akciğer grafisinin normal olabileceği unutulmamalıdır.

b. Bilgisayarlı Tomografi

YÇBT, interstisyel akciğer hastalıklarının görüntülenmesinde üstünlüğü tartışılmaz bir yöntemdir. YÇBT, standart PA grafi ile görüntülenemeyen interstisyel patolojileri görüntüleyebilir. Standart PA grafiden farklı olarak YÇBT iki boyutlu görüntü olanağı sağladığı için, hastalığın yaygınlığını, anatomik tutulum yerlerini ve birden fazla patolojiyi aynı anda görüntüleme olanağı sağlayarak, uygulanacak invaziv işlem türünün seçiminde ve biyopsi alınacak yerin belirlenmesinde klinisyene yardımcı olur. YÇBT'nin PA grafiye göre önemli başka bir yararı da hastalıkların aktivitesi ve tedaviye yanıt alınıp alınmayacağı hakkında da bilgi sağlamasıdır (6, 79, 80).

Akciğer YÇBT tetkikinın kullanım endikasyonları aşağıda belirtilmiştir, ancak bunlarla sınırlı değildir:

- Direk akciğer filminde, rutin toraks BT’de veya akciğer kesiti içeren diğer BT incelemelerinde saptanan diffüz akciğer hastalıklarının değerlendirilmesi, ayırıcı tanısının yapılması ve biyopsi için en uygun alanın seçimi,
- Direk akciğer grafisi normal veya normale yakın olup, klinik olarak akciğer hastalığı şüphesi olan hastalarda akciğerlerin değerlendirilmesi,
- Diffüz akciğer hastalıklarında tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve nicel olarak ifade edilmesi,
- Küçük ve/veya büyük hava yolu hastalığı şüphesinin değerlendirilmesidir.

Rutin uygulamada YÇBT supin pozisyonunda, tam inspiyumda alınır. Ancak, standart incelemede pozisyona bağlı atelektazi (dependent density) ile çok hafif derecedeki interstisyel değişiklikler (çizgisel dansiteler, buzlu cam dansiteleri gibi) ayrımı yapılamıyorsa pron pozisyonunda kesitler alınmalıdır. Pron pozisyonunda kaybolan periferik dansiteler pozisyona bağlı atelektazilerdir. Küçük hava yolu hastalığı şüphesi olanlarda ise gerektiğinde ekspiryum fazında inceleme yapılır (81).

İlk kez 1982’de tanımlanan YÇBT tekniği ile interstisyel hastalığı tespit etmede duyarlılık %95’e, seçicilik %100’e yaklaşmıştır (79). Duyarlılığının artması ve genellikle akciğer hastalığının geri dönüşlü alanları olarak kabul edilen buzlu cam değişikliklerini geri dönüşümsüz fibrotik ve bal peteği değişimlerinden ayırt etme kabiliyetinden dolayı, YÇBT hem tanı hem de evrelemede esastır (82).

Akciğer YÇBT bulguları kabaca ikiye ayrılabilir: (1) akciğer dansitesinde artış, (2) akciğer dansitesinde azalma. Akciğer dansitesinde artış bulguları (a) çizgisel ve retiküler dansiteler, (b) nodüller ve nodüler dansiteler, ve (c) parankimal opasitelerdir. Akciğer dansitesinde azalma bulguları ise (a) kistik lezyonlar, amfizem ve bronşektazi, (b) mozaik perfüzyon ve atenüasyon (c) hava hapsidir (83).

(1). Akciğer Dansitesinde Artış

(a) Çizgisel ve retiküler dansiteler

Akciğerin interstisyumunun hücre ile infiltrasyonu, sıvı veya fibröz doku nedeniyle kalınlaşması sonucunda YÇBT’de çizgisel ve retiküler dansitelere neden olur. Bu dansiteler ara yüzey bulgusu, peribronkovasküler interstisyel kalınlaşma, interlobüler septal kalınlaşma,

parankimal bantlar, subplevral interstisyel kalınlaşma, intralobüler interstisyel kalınlaşma (intralobüler çizgiler), bal peteği, düzensiz çizgisel dansiteler ve subplevral çizgiler ile karşımıza çıkarlar. Havalanan akciğer parankimi ile bronşlar, damarlar ve viseral plevra arasındaki ara yüzeyin düzensiz olması ara yüzey bulgusu olarak tanımlanmıştır. İnterstisyel hastalıklarda çizgisel dansiteler düzgün veya nodüler olabilir. Düzgün çizgisel dansiteler özellikle pulmoner ödem ve interstisyel fibrozislerde görülürken; nodüler çizgisel dansiteler sarkoidoz, silikozis gibi hastalıklarda, lenfanjitik karsinomatoziste saptanır. Bal peteği, patolojik olarak bronşiyol epiteli ile döşeli, kalın fibrotik duvarlı, küçük, hava içeren hava boşlukları olarak tanımlanır. Bal peteğinde, hava kistlerinin çapları ortalama 1 cm çapında olup birkaç mm ile 1 cm arasında değişebilir, duvarları 1-3 mm olup net olarak seçilebilir (84).

(b) Nodüller ve nodüler dansiteler

Nodül, 3 cm'den küçük iyi sınırlı, yuvarlak opasite olarak tanımlanır. YÇBT'lerde nodüllerin değerlendirilmesi ayırıcı tanısı boyut, dansite, sayı, kenar ve yerleşim özelliklerine dayanılarak yapılır. Çapı 1 cm'den küçük nodüller küçük nodül olarak tanımlanırken, çapı 1 cm'den büyük nodüller büyük nodül olarak adlandırılır. İnterstisyel nodüller küçük olmalarına rağmen genellikle keskin sınırlı, yumuşak doku dansitesinde olurlar ve temas ettikleri damar gibi yapıların kenarlarını örterler. Hava boşluğu nodüllerinin sınırları ise, daha belirsiz olup yumuşak doku dansitesinde veya daha bulanık, buzlu cam dansitesinde olurlar. Hava boşluğu hastalığı olanlarda bunlar kümeler halinde olabilirler. Hava boşluğu nodülleri asiner nodüller olarak da adlandırılır. Küçük nodüllerin ayırıcı tanısında yerleşimleri ve dağılımları görünümünden daha değerlidir. Küçük nodüllerin dağılımı perilenfatik, rastgele veya sentrilobüler olabilir. Perilenfatik nodüller sarkoidoz, silikozis, kömür işçileri pnömokonyozu ve lenfanjitik karsinomatozis için tipiktir (84).

(c) Parankimal opasiteler

Parankimal opasite, akciğer parankim dansitesinde diffüz veya multifokal artış olup kronik akciğer hastalıklarında sık rastlanılan bir bulgudur. Buzlu cam dansitesi ve konsolidasyon olarak tanımlanır. Buzlu cam dansitesi, akciğer opasitesinde puslu artış olup zemindeki damarları ve bronş kenarlarını örtmez. Eğer damarları gizleyen bir dansite artışı varsa konsolidasyon terimi tercih edilir. Parankimal dansiteler hava boşluğu hastalığı, interstisyel kalınlaşma, kısmi alveolar kollaps, kapiller kan akımı artışı veya bunların kombinasyonlarında saptanır (81).

(2). Akciğer Dansitesinde Azalma

(a) Kistik lezyonlar, amfizem ve bronşektazi

YÇBT’de akciğer kistleri keskin sınırlı, yuvarlak, ince duvarlı (genellikle 3 mm’den ince), duvar kalınlığı uniform veya değişken lezyonlardır. Genellikle hava içerirler ama sıvı veya katı materyal de içerebilirler. Lenfanjiyoleiyomiyomatoziste, pulmoner Langerhans hücreli histiyositoziste, lenfositik interstisyel pnömonide akciğerlerde çok sayıda kistler saptanır. Bunlar amfizematöz bül, bleb, pnömatosel gibi diğer hava içeren boşluklardan ayırt edilmelidir (81).

(b) Mozaik perfüzyon ve atenüasyon

Hava yolu hastalığı veya pulmoner vasküler hastalığı olan hastalarda akciğer perfüzyonundaki bölgesel farklılıklar BT’de atenuasyon farklılıklarına neden olur. Bu durum çoğunlukla yama veya mozaik paterninde olduğu için mozaik perfüzyon veya mozaik oligemi olarak adlandırılır (84). Mozaik perfüzyon, en çok fokal hava hapsine neden olan ve akciğer ventilasyonunu bozan hava yolu hastalıklarında saptanır. Refleks vazokonstriksiyon nedeniyle ventilasyonun azaldığı alanlarda perfüzyon da azalır. Bu alanlarda parankim dansitesi düşük olup damarlar normal alanlara oranla daha incedir. Bu bulgu buzlu cam dansitesinin mozaik perfüzyondan ayırt edilmesinde faydalıdır. Buzlu cam dansitesindeki alanlarda damar çapları normaldir. Mozaik perfüzyon özellikle bronşiyolitisi obliteransta görülür, ayrıca kistik fibrozis veya bronşektazi yapan başka hastalıklarda da saptanabilir. Hava yolu patolojisine bağlı olan mozaik perfüzyon ekspiryum fazında alınan YÇBT’lerde daha belirgin hale gelir. Mozaik perfüzyon, kronik pulmoner emboli gibi pulmoner vasküler obstrüksiyon yapan hastalıklarda da saptanır (81).

(c) Hava hapsi

Bir akciğerde veya akciğerin bir kısmında hava yolu obstrüksiyonunun neden olduğu anormal gaz (hava) retansiyonu hava hapsi olarak tanımlanır. Akciğer parankimi normalden daha düşük dansitede saptanır. Ekspiryum fazında alınan BT’lerde atenüasyonda normalden daha az artış olursa veya çok az değişiklik olursa tanı konabilir (81).

c. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Galyum-67 ile yapılan galyum sintigrafisi geçmişte sarkoidoz ve idiyopatik pulmoner fibrozis tanısında kullanılmışlardır. Ancak günümüzde rutin olarak kullanılmaları

önerilmemektedir. Diğer yöntemlerle tanı konulamayan sarkoidoz tanılı hastalarda özellikle biyopsi olanağının olmadığı ekstratorasik tutulumların belirlenmesinde galyum sintigrafisi yararlı olabilir (85).

Techneium-99m diethylene triamine penta-acetic acid (TcDTPA) klirensi, özellikle kollajen doku hastalıklarına bağlı interstisyel akciğer hastalıklarının erken dönemde tesbit edilmesinde ve hastalığın seyrinin tahmin edilmesinde kullanılabilecek bir yöntemdir. Sağlıklı kişilerde interstisyumda hücre bütünlüğü bozulmadığı için klirens daha geç olmaktadır. 1 yıl içinde yapılan iki TcDTPA klirens ölçümünde fark olmaması hastalığın beş yıl süre ile stabil seyredeceğini, klirensin hızında artış olması ise 3-5 yıl içerisinde SFT’de %10’dan fazla azalma meydana geleceğini göstermektedir (86).

Pozitron emisyon tomografisi (PET), indium-111 ile işaretlenmiş nötrofiller ile görüntüleme ve manyetik rezonans görüntülemenin interstisyel akciğer hastalıklarında kullanımı ise henüz araştırma konusudur.

d. Hastalık Bazlı Radyolojik Bulgular ve Paternler

(1). İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

İdiyopatik pulmoner fibrozis, tarihsel bir tanım olup, histolojisinde olağan interstisyel pnömoni saptanan bir kronik fibrotik interstisyel akciğer hastalığıdır. İdiyopatik pulmoner fibroziste akciğer grafisinde periferik alanlarda ve bazal kesimlerde daha belirgin retiküler dansiteler ve bal peteği görünümü saptanır, alt lobların hacmi azalabilir. YÇBT’de aynı şekilde periferik ve bazal alanlarda daha belirgin retiküler dansiteler, traksiyon bronşektazileri ve bal peteği bulgusu saptanır, interlobüler kalınlaşmalar görülmekle birlikte intralobüler interstisyel kalınlaşma ve bal peteğine göre daha az göze çarpar (87). Retikülasyon alanlarındaki sentrilobüler bronşiyollerin genişlemesi ve distorsiyonu sonucunda traksiyon bronşektazileri oluşur. İntralobüler interstisyumun kalınlaşması parankim ile damarlar, bronşlar ve plevral yüzeyler arasında düzensiz ara yüzeylere yol açar (ara yüzey bulgusu). Buzlu cam dansiteleri fibrozis bulguları olmadığında aktif inflamasyonu gösterir. Tedavi gören hastaların izleminde buzlu cam dansiteleri gerileyebilir, ancak genellikle fibrozise ilerler. Bazı hastalarda fulminan ve sıklıkla fatal alevlenme gelişebilir. Bu durumda retikülasyon ve bal peteği alanlarına ek olarak buzlu cam dansiteleri ve/veya konsolidasyonlar ortaya çıkar (81). YÇBT bulguları olağan interstisyel pnömoni için pozitif öngörü değeri çeşitli çalışmalarda %90-100 olarak bulunmuştur (87). Bu nedenle tanı aşamasında sadece YÇBT bulguları göz önünde

bulundurularak histopatolojik incelemeye gerek kalmaksızın idiyopatik pulmoner fibrozis tanısı konulması mümkündür. İdiyopatik pulmoner fibrozis için tanı kriterleri şöyledir (3):

- Diğer sebebi bilinen interstisyel hastalıkların dışlanması (bağ dokusu hastalığı, meslek hastalığı, ilaç reaksiyonu, kronik hipersensitivite pnömonisi vb.),
- YÇBT ile tipik veya olası olağan interstisyel pnömoni paterni olması,
- Tipik veya olası olağan interstisyel pnömoni paterni olmayan veya klinik olarak şüpheli olgularda gerekirse biyopsi uygulanmasıdır.

YÇBT’de ise 2018 yılında yayımlanan ATS/ERS kriterleri baz alınıp değerlendirilir. Bu sınıflama da tanı, idiyopatik pulmoner fibrozis olsun veya olmasın olağan interstisyel pnömoni paterni olarak yorumlanır. Olağan interstisyel pnömoni paterni için kullanılan radyolojik sınıflama şöyledir (Tablo 8):

- Eğer bulgular ağırlıklı olarak periferik ve bazal-dorsal yerleşimli ise; hava kistleri ile karakterize bal peteği görünümü, retikülasyon ve traksiyon bronşektazisi ile karakterize ise kesin olağan interstisyel pnömoni paterni denilir.
- Bal peteği görünümü olmadan retikülasyon ve traksiyon bronşektazisi varlığında olası olağan interstisyel pnömoni denilir.
- Sadece periferik subplevral retikülasyon mevcut ise belirsiz olağan interstisyel pnömoni paterni olarak değerlendirilir. Subplevral ve bazal dağılımla birlikte BT özellikleri diğer spesifik fibrozis paternini düşündürmüyor ise yine bu hastalara belirsiz olağan interstisyel pnömoni paterni tanısı konulabilir.
- Bu bulgulara uymayan dağılım paterni, eşlik eden parankim dışı bulgular, yoğun buzlu cam, konsolidasyon varlığında alternatif tanı, idiyopatik pulmoner fibrozis dışı bir tanı düşünülmelidir (88).

YÇBT interstisyel fibrozislerin izleminde de kullanılmaktadır. İlk BT’sinde bal peteği olan olağan interstisyel pnömonili hastaların prognozu, BT’sinde başlangıçta bal peteği bulunmayanlara oranla daha kötü bulunmuştur (89). Bilgisayar destekli programlar ile yapılan çalışmalarda özellikle orta zonda belirgin, gözümüzün ayırt edemediği 5-20 mm² boyutunda vasküler yapıların artması kötü prognoz olarak ifade edilmektedir. Ayrıca, gözümüzle fark edemediğimiz progresyon alanları da bilgisayar programları ile tespit edilebilir (90).

Tablo 8. Olağan interstisyel pnömoni tanısında kullanılan radyolojik sınıflama (88).

OİP	Olası OİP	Belirsiz OİP	Alternatif Tanı
Bazal ve subplevral tutulum Heterojen yerleşim Bal peteği (±Traksiyon bronşektazisi)	Bazal ve subplevral diffüz tutulum Traksiyon bronşektazisi ile birlikte retikülasyon Ilımlı buzlu cam	Subplevral ve bazal dağılım İnce retikülasyon (Erken OİP paterni) YÇBT özellikleri diğer spesifik fibrozis paternini düşündürmüyor olmalı	YÇBT Özellikleri • Kistler • Mozaik atenüasyon • Nodüller • Bol mikronodüller • Sentrilobüler nodüller • Konsolidasyon • Baskın buzlu cam Dağılım • Üst – orta zon • Peribronşiyol • Perilenfatik Diğer • Plevral plaklar • Dilate özafagus • Distal klavikuler erozyon • Yoğun lenfadenopati kümeleri • Plevral efüzyon ve plevral kalınlaşma
OİP: Olağan interstisyel pnömoni; YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi.			

(2). Non-spesifik İnterstisyel Pnömoni

Non-spesifik interstisyel pnömoni, primer olarak idiyopatik bir hastalık olmakla birlikte kollajen doku hastalıkları, hipersensitivite pnömonisi ve ilaç etkisinde de saptanabilir. Non-spesifik intersiyel pnömoni histopatolojisinde, zamansal ve uzaysal olarak homojen tutulum saptanır. Bu durum non-spesifik intersiyel pnömoniye olağan intersiyel pnömoniden ayırmada kullanılan temel özelliktir (90). Non-spesifik intersiyel pnömonide alveolar duvar inflamasyonu ve fibrozis değişik oranlarda saptanır. Bunların oranlarına göre non-spesifik intersiyel pnömoni hücresel ve fibrozan olmak üzere iki alt tipe ayrılır. Hücresel tipte, alveolar septumlarda inflamatuvar hücrelere bağlı kalınlaşma olur, fibrozan tipte ise hafif inflamasyona ek olarak interstisyel fibrozis saptanır (91). Akciğer grafisinde alt zonlarda daha fazla olan infiltrasyonlar saptanır. Hastaların çoğunluğunda akciğer grafisi normal olabilir (81).

YÇBT’de hakim olan bulgu buzlu cam dansiteleridir. Olguların üçte birinde sadece buzlu cam dansiteleri görülür. Tutulum çoğunlukla bilateral ve simetrik olup bazal alanlarda fazladır. Bazı olgularda subplevral alanlar kısmen korunur. Düzensiz çizgiler ve retiküler dansiteler hastaların yaklaşık yarısında saptanır ve eşlik eden traksiyon bronşektazileri bulunabilir. Genel

olarak, bal peteği bulgusu ve konsolidasyon az görülür. Non-spesifik interstisyel pnömonide ayrıca subplevral kistler bulunabilir, bunlar olağan interstisyel pnömonide saptanandan daha küçük ve daha sınırlı olup “mikrokistik bal peteği” olarak tanımlanır. Hücrel ve fibrozan non-spesifik interstisyel pnömoninin YÇBT bulgularında ortak özellikler olmakla birlikte bal peteği yalnızca fibrozan non-spesifik interstisyel pnömonide saptanır. Ek olarak intralobüler septal kalınlaşmalar ve traksiyon bronşektazileri fibrozan non-spesifik interstisyel pnömonide hücrel non-spesifik interstisyel pnömoniden daha yaygındır. Yaygın buzlu cam dansitelerinin olması, retiküler dansitelerin olmaması veya hafif olması, bal peteğinin olmaması veya hafif olması ve subplevral alanların korunması non-spesifik interstisyel pnömoni lehine bulgulardır (81).

Takip YÇBT’lerde buzlu cam dansiteleri olan non-spesifik interstisyel pnömonili hastaların fibrozisi olan hastalara göre tedaviden daha çok fayda gördüğü ve prognozun daha iyi olduğu saptanmıştır. Non-spesifik interstisyel pnömonide buzlu cam dansiteleri tedaviyle gerilerken olağan interstisyel pnömonide bal peteğine progresyon sıktır. Non-spesifik interstisyel pnömonili hastaların YÇBT ile takibinde buzlu cam dansitelerinin azaldığı, retikülasyonun, traksiyon bronşektazilerinin, fibrozisin ve periferik dağılımın arttığı saptanmıştır (92).

(3). Respiratuar Bronşiyolit-İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Akciğer grafisinde santral ve periferik bronş duvarlarında kalınlaşma ve buzlu cam dansiteleri saptanır. Olguların bir kısmında (%14) akciğer grafisi normal olabilir. YÇBT’de tipik olarak sentrilobüler dansiteler ve eşlik eden buzlu cam dansiteleri ve peribronşiyolar kalınlaşmalar saptanır. Sentrilobüler nodüller ve buzlu cam dansiteleri diffüz olabilir ya da alt veya üst zonlar daha çok etkilenebilir. Hastaların az bir kısmında fibrozise bağlı retiküler patern saptanabilir. Fibrozis hafif derecede olup, alt zonlarda daha çok görülür. Sigara içiciliği nedeniyle üst zonlarda sentrilobüler amfizem saptanır (93).

(4). Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni

Deskuamatif interstisyel pnömonili hastaların bir kısmında akciğer grafisi normal olabilir. Direkt grafi bulguları olarak yaygın, yama paterninde buzlu cam dansiteleri tanımlanmıştır (81). YÇBT’de dominant patern buzlu cam görünümüdür. Buzlu cam dağılımı sıklıkla alt zonlardadır (%73). Subplevral dağılım %59, rastgele dağılım %23, diffüz ve uniform dağılım %18 oranında

görülmektedir. Daha az olarak retiküler patern, bal peteği görünümü, buzlu cam içinde küçük hava kistleri görülebilir (90).

(5). Kriptojenik Organize Pnömoni

Kriptojenik organize pnömonide akciğer grafisinde iki taraflı veya tek taraflı konsolidasyonlar bulunur. Dağılım genellikle yama paterninde olmakla birlikte az bir kısmında subplevral alanlara sınırlı olabilir. Bazı hastalarda nodüler opasiteler saptanabilir. YÇBT’de tipik olarak periferik veya peribronşiyolar dağılım gösteren, buzlu cam dansitesi ile konsolidasyon arasında değişen akciğer opasiteleri saptanır. Genellikle, alt zonlar daha çok etkilenir. Bazı hastalarda en dış subplevral alan etkilenmeyebilir. Konsolidasyonlar içinde sıklıkla hava bronkogramları ve hafif silindirik bronşektaziler bulunur (2). Opasitelerin merkezi buzlu cam dansitesinde, periferi daha yoğun dansitede olabilir; bu görünüm literatürde “ters halo” bulgusu olarak tanımlanmıştır (94). Bu opasiteler tedavi olmadan da yer ve boyut değiştirebilirler. Ayrıca, tipik bulgulardan farklı olarak düzensiz çizgisel opasiteler, kanseri taklit eden büyük, spiküler nodüller ve multipl nodüller görülebilir (81).

(6). Akut İnterstisyel Pnömoni

Akut interstisyel pnömonili hastaların akciğer grafisinde, bilateral hava bronkogramı içeren opasiteler saptanır. Bunlar erken dönemde yama paterninde olur ve kostofrenik açılar korunur. Ancak, hastalık ilerlediğinde akciğerlerdeki konsolidasyonların diffüz hale geldiği görülür. Eksudatif fazdan organizasyon dönemine geçerken konsolidasyonlar azalır ve buzlu cam dansiteleri ile birlikte düzensiz çizgisel opasiteler ortaya çıkar. YÇBT’de erken eksudatif dönemde bilateral, yama paterninde buzlu cam dansiteleri saptanır, bazı lobüllerin korunması coğrafi bir görünüme neden olur. Bu dansiteler subplevral veya santral dağılım göstermez. Çoğunlukla bazal alanlar daha fazla etkilenmekle birlikte diffüz tutulum veya ağırlıklı olarak üst zonların tutulumu olabilir. Geç organizasyon döneminde bronkovasküler demette distorsiyon ve bronşektaziler ortaya çıkar, bal peteği gelişebilir (91).

(7). İdiyopatik Lenfositik İnterstisyel Pnömoni

Lenfositik interstisyel pnömoniler idiyopatik formda çok nadir olup, sıklıkla sekonder formdadır. Direkt grafi bulguları spesifik olmayıp, retiküler, retikülonodüler ve alveolar dansiteler saptanır. En sık YÇBT bulguları; buzlu cam alanları, konturları net seçilemeyen nodüller, interlobüler ve bronkovasküler kalınlaşmalar ile değişik boyutlarda ince duvarlı hava

kistleridir. Sıklıkla perivasküler ince duvarlı kistler ve bal peteği bulunur. Olağan interstisyel pnömonide görülen bal peteği görünümünden farklı olarak lenfositik interstisyel pnömonide kistler orta zonlarda parankim içinde saptanır (91).

(8). Plevraparankimal Fibroelastozis

Akciğer grafisinde apikal plevral kalınlaşma, üst loblarda hacim kaybı ve hiluslarda yukarı çekilme saptanır. YÇBT’de apekslerde parankimde subplevral nodüller ve retiküler dansiteler saptanır. İnterlobüler kalınlaşmalar bulunur. Hastalık ilerlediğinde akciğerin üst zonlarında multipl bül ve hava kistleri gelişir. Fibrokistik değişiklikler alt loblara kadar uzanabilir. Hacim kaybı nedeniyle diyafram yükselir (95).

(9). Bağ Dokusu Hastalığı İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

(a) Romatoid artrit

Romatoid artritli hastaların çoğunluğunda hastada solunum yakınması olmasa bile YÇBT bulguları vardır. Akciğerlerde interstisyel fibrozis, organize pnömoni, bronşektazi, bronşiyolitis obliterans, foliküler bronşiyolitis, nekrobiyotik nodüller, plevral efüzyon- kalınlaşma saptanır. Romatoid artritli hastaların %10-20’sinde interstisyel akciğer hastalığı gelişir. İnterstisyel tutulumda en çok olağan interstisyel pnömoni (%41), daha seyrek olarak non-spesifik interstisyel pnömoni (%30), bronşiyolit (%17), organize pnömoni (%8) bulguları saptanır (96).

(b) Progresif sistemik sklerozis

Progresif sistemik sklerozisli hastalarda akciğer tutulumu yüksektir (%80). İnterstisyel fibrozis ve pulmoner vasküler hastalık sonucunda pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişebilir. İnterstisyel tutulum en sık non-spesifik interstisyel pnömoni paterninde (%78) görülür. Olağan interstisyel pnömoni paterni %8, son dönem akciğeri %7 olguda saptanır. Akciğerlerin periferik, posterior ve bazal alanları daha çok etkilenir (96). Hastaların yaklaşık üçte ikisinde buzlu cam dansiteleri veya buzlu cam dansiteleri ile karışık retikülasyon bulunur. Hastaların üçte birinde ise ağırlıklı olarak retiküler patern vardır (81).

(c) Sistemik lupus eritematozis

SLE’li hastaların yaklaşık %85’inde plörit ve plevral fibrozis ortaya çıkar. Hastaların yarısında akciğer tutulumu vardır. En sık görülen akciğer komplikasyonları pnömoni

(genellikle bakteriyel), SLE pnömonisi, yaygın alveolar hasar ve hemorajidir. Ayrıca, SLE hastalarında organize pnömoni sıklığı artar. Hastaların yaklaşık %4'ünde interstisyel fibrozis gelişir. SLE hastalarının YÇBT'lerinde fibrozis bulguları romatoid artrit ve sklerodermalı hastalardan daha az görülür, non-spesifik interstisyel pnömoni, olağan interstisyel pnömoni paterninde veya karışık paternde olabilir (96).

(d) Polimiyozit ve dermatomiyozit

Dermatomyozit ve polimiyozitte akciğerler diğer bağ dokusu hastalıklarına göre daha az etkilenir. Tutulum en çok non-spesifik interstisyel pnömoni veya organize pnömoni paterninde olur. YÇBT'de buzlu cam dansiteleri, bal peteği nadir olmakla birlikte fibrozis bulguları ve konsolidasyonlar saptanır. En çok, posterior ve alt zonların periferik ve subplevral alanlarında tutulum olur (97).

(e) Mikst bağ dokusu hastalığı

Mikst bağ dokusu hastalığında, interstisyel akciğer hastalığı veya plevral efüzyon, ya da ikisi birden %80'lere varan oranlarda bulunur. İnterstisyel tutulum en çok non-spesifik interstisyel pnömoni paterninde saptanır, olağan interstisyel pnömoni, lenfositik interstisyel pnömoni veya organize pnömoni paterni de görülebilir. Pulmoner vaskülitte sekonder pulmoner hemoraji ve pulmoner hipertansiyon gelişebilir (96).

(f) Ankilozan spondilit

Ankilozan spondilitli hastalarda, akciğerler ortalama %1 oranında etkilenir. Hastalığın başlangıcından 10 yıl veya daha uzun süre sonra, akciğerlerin üst zonlarında yaygın fibrozis ortaya çıkabilir. Ankilozan spondilitli hastaların YÇBT'lerinde apikal fibrozis, interlobüler septal kalınlaşmalar, bronşektazi ve plevral kalınlaşma saptanır. Apikal bül ve kavitelerde aspergilloma gelişebilir (96).

(g) Sjögren sendromu

Akciğer ve plevra tutulumu sık görülür. İnterstisyel hastalık en çok non-spesifik interstisyel pnömoni paterninde ortaya çıkar. Lenfositik interstisyel pnömoni, olağan interstisyel pnömoni ve organize pnömoni paterni de görülebilir. Bronşit, kronik bronşiyolit ve foliküler bronşiyolit gibi hava yolu bozuklukları olabilir. YÇBT'lerde tutulum bazal ve

periferik alanlarda daha fazladır. En çok buzlu cam dansiteleri, fibrozis bulguları, sentrilobüler nodüller opasiteler ve hava kistleri saptanır (96).

(10). Pnömokonyozlar

(a) Kömür işçisi pnömokonyozu ve silikozis

Akciğer grafisi bulguları genellikle 20 yıldan önce ortaya çıkmaz. Basit silikoziste veya kömür işçisi pnömokonyozunda YÇBT’de akciğerlerin üst ve arka zonlarında keskin sınırlı genellikle 2-5 mm çapında ama 1-10 mm arasında değişebilen nodüller saptanır. Bu nodüller birleşerek masif fibrotik lezyonları oluştururlar (98). Nodüllerin plevra boyunca birleşmesi psödoplakları oluşturabilir. Parankimde 1 cm’den büyük opasitelerin ortaya çıkması komplike silikozis veya komplike kömür işçisi pnömokonyozunun geliştiğini gösterir. Progresif masif fibroziste çoğunlukla akciğerlerin orta zonlarında veya üst lobların periferinde düzensiz kenarlı ve simetrik kitleler saptanır. Nadiren hiler ve mediastinal lenf nodlarında yumurta kabuğu kalsifikasyonlar saptanır (99). Akut silikoziste YÇBT’de sınırları keskin olmayan sentrilobüler nodüller, yama paterninde buzlu cam dansiteleri ve konsolidasyonlar saptanır. Yaygın buzlu cam dansiteleri ile birlikte interlobüler septal kalınlaşmalar gelişirse “arnavut kaldırımı” bulgusu ortaya çıkar (98).

(b) Asbestozis

Asbest teması sonucu gelişen plevraparankimal değişiklikler asbestozis, yuvarlak atelektaziler, plevral plaklar, diffüz plevral kalınlaşma, benign plevral efüzyon ve mezotelyomadır. Özellikle akciğerlerin bazal alt zonlarında ve subplevral alanlarında gelişir. Asbestoziste YÇBT’de interstisyel kalınlaşmalar (intralobüler ve interlobüler septal kalınlaşmalar), subplevral eğri çizgiler, subplevral noktasal dansiteler, plevra tabanlı nodüller düzensizlikler, yama paterninde buzlu cam dansiteleri, parankimal bantlar, traksiyon bronşektazileri ve bal peteği görünümü saptanır (98). Yuvarlak atelektazi, viseral plevral fibrozisin parankim içine doğru invajinasyonu sonucunda altta yer alan parankimde gelişen atelektazidir. Genellikle alt lobların bazal, posterior ve subplevral alanlarında görülür (99).

(11). Hipersensitivite Pnömonisi

Akut ve subakut hipersensitivite pnömonisinde YÇBT’de tipik olarak yamalı veya diffüz buzlu cam dansiteleri saptanır. Genellikle, küçük, sentrilobüler, buzlu cam dansitesinde sınırları belirsiz nodüller vardır. Eşlik eden bronşiyolit nedeniyle hava hapsi ve mozaik perfüzyon ortaya

çıkabilir. Kronik hipersensitivite pnömonisinde ise hacim kaybı, retiküler dansiteler ve bal peteği gibi akciğer fibrozis bulguları saptanır. Bu bulgular ağırlıklı olarak üst loblarda veya alt loblarda bulunabilir. İdiyopatik pulmoner fibrozisten farklı olarak subplevral alanlar genellikle etkilenmez (100).

(12). İlaçlara Bağlı İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

İlaçlar akciğerlerde değişik histopatolojik reaksiyonlara neden olurlar. Bunların başlıcaları diffüz alveolar hasar, non-spesifik interstisyel pnömoni, organize pnömoni, eozinofilik pnömoni, bronşiyolitis obliterans, akciğer hemorajisi, ödem, hipertansiyon ve venookluziv hastalıktır.

Diffüz alveolar hasarda akut, ağır hasar sonucunda tip 1 pnömositlerde ve alveolar epitelyal hücrelerde nekroz olur. En çok bleomisin, busulfan, karmustin, siklofosfamid, melfelan, mitomisin ve altın tuzlarına bağlı gelişir Akut dönemde akciğer grafisinde, orta ve alt zonlarda bilateral homojen veya heterojen opasiteler saptanır, sıklıkla progresyon sonucunda diffüz opaklaşma gelişebilir. YÇBT’de dağınık veya diffüz buzlu cam dansiteleri saptanır. Tipik olarak 1 hafta içinde fibrozis gelişir. Fibrozisin ilerlemesiyle parankimal distorsiyon ve bal peteği gelişebilir.

İlaça bağlı non-spesifik interstisyel pnömoni, amiodaron, karmustin ve metotreksata bağlı ortaya çıkabilir. Akciğer grafisinde diffüz heterojen opasiteler ortaya çıkar. YÇBT’de erken dönemde dağınık veya diffüz buzlu cam dansiteleri saptanır. Daha sonra bazal alanlarda fibrozis bulguları (çizgisel dansiteler, traksiyon bronşektazileri ve bal peteği) gelişir.

İlaça bağlı organize pnömoni, en çok bleomisin, altın tuzları, siklofosfamid ve metotreksata bağlı gelişir. Amiodaron, nitrofurantoin, penisilamin ve sulfasalazin daha nadiren organize pnömoniye neden olur. Akciğer grafisinde bilateral, üst ve alt zonlarda eşit miktarda dağılım gösteren periferik heterojen veya homojen konsolidasyonlar saptanır. YÇBT’de sınırları keskin olmayan nodüler infiltrasyonlar, bronş duvarlarında kalınlaşma, sentrilobüler opasiteler ve dallanan çizgisel opasiteler (tomurcuklanmış ağaç görünümü) vardır.

İlaça bağlı eozinofilik pnömoni penisilamin, sulfasalazin, nitrofurantoin, para-aminosalisilik asid ve non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Akciğer grafisinde tipik olarak üst zonlarda ve periferik alanlarda homojen konsolidasyonlar saptanır. YÇBT infiltrasyonların periferik olduğunu göstermede yararlı olabilir.

İlaça bağlı akciğer ödemi narkotik analjezikler, aspirin ve diğer non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, siklofosfamid, metotreksat, kolşisin, nitrofurantoin gibi birçok ilaca bağlı

gelişebilir. Akut dispne ile başlayıp akut solunum yetmezliği ve ARDS'ye kadar gidebilir. Kardiyak olmadığı için kalp büyüklüğü normaldir (50).

Antikoagülanlar, amfoterisin B, yüksek doz siklofosfamid, mitomisin, sitarabin ve penisilamin gibi ilaçlar akciğer parankiminde diffüz hemorajiye neden olabilirler. Akciğer grafisinde bilateral heterojen veya homojen konsolidasyonlar saptanır. Fokal infiltrasyon nadirdir. YÇBT'de bilateral dağınık veya diffüz buzlu cam dansiteleri saptanır (101).

(13). Granülomatöz Hastalıklar

(a) Sarkoidoz

Sarkoidozda akciğer tutulumu Siltzbach tarafından direkt grafi bulgularına dayanarak sınıflandırılmıştır. Evre 0'da akciğer grafisi bulguları yoktur. Evre 1'de sadece lenfadenopatiler, evre 2'de lenfadenopatiler ile birlikte parankimal akciğer hastalığı vardır. Evre 3'de sadece parankimal hastalık, evre 4'de ise akciğer fibrozisi vardır (102).

Sarkoidozda YÇBT'de en çok görülen (%80-100), karakteristik parankimal lezyon perilenfatik dağılım gösteren mikronodüllerdir. Keskin sınırlı, 2-4 mm çapındaki nodüller bilateral ve simetrik olmak üzere santral alanlarda ve üst- orta zonlarda saptanırlar. Bunlar: 1) parahiler bronkovasküler ağaç boyunca, 2) lobül merkezinde, 3) interlobüler septa içinde, 4) major fissürlerin komşuluğunda ve 5) subplevral alanlarda olmak üzere interstisyel dağılım gösterirler (102).

Sarkoid granülomları primer olarak peribronkovasküler interstisyumda (parahiler bölgelerde ve lobül merkezinde) yer alan lenfatikler boyunca dağılım gösterirler. İnterlobüler septa ve subplevral interstisyum tutulumu daha azdır. Granülomların bir araya gelmesi ve birleşmesi sonucunda kenarları düzensiz büyük nodül ve kitleler oluşabilir, yoğun konsolidasyonlar görülebilir. Çeşitli çalışmalarda 1-4 cm çapındaki nodüller hastaların %15-25'inde saptanmıştır. Bu opasiteler interstisyel granülomların birleşmesi sonucunda geliştiği halde geçmişte "alveolar sarkoidoz" olarak tanımlanmıştır. YÇBT'de büyük opasitelerin çevresinde sıklıkla küçük nodüller görülür: bu görünüm "galaksi" bulgusunu oluşturur (103). Yaygın interstisyel nodüllerin varlığında fokal veya yama paterninde buzlu cam dansiteleri oluşabilir (102). Sarkoidozda bronşiyal lezyonlar olguların yaklaşık %65'inde görülür. Temel olarak bronş duvarlarında düzensiz veya nodüler kalınlaşmalar olur. Endobronşiyal granülomlara bağlı olarak lobar, lobüler, segmenter bronşlarda obstrüksiyon sonucunda atelektaziler görülür. Daha seyrek olarak lenfadenopatilerin basısına bağlı atelektaziler

oluşabilir (103). Sarkoidozda gelişen yalancı kaviter zemininde bakteriyel enfeksiyonlar veya miçetoma oluşumu ile seyreden mantar enfeksiyonları gelişebilir (81).

Progresif fibrozis parahiler bronş ve damarların santralde toplanmasına neden olur ve üst loblarda belirgin olmak üzere fibröz dokunun oluşturduğu kitleler görülür. Fibrozisle birlikte genellikle traksiyon bronşektazisi bulunur. Bu bulgu sarkoidoz için tipiktir, ancak bu bulguya sarkoidoz dışında silikozis ve tüberküloz da neden olabilir. Bal peteği ve/veya akciğer kistleri sarkoidozun fibrozis döneminde gelişebilir. Kistler 3 mm-2 cm çaplarında olup amfizem veya kistik bronşektaziyi temsil ederler. Bal peteği ağır fibrozis, santral fibrotik kitleleri ve traksiyon bronşektazileri olan hastalarda saptanır, üst ve orta zonlarda görülür, alt zonlar korunur (103).

(b) Wegener granülamotizisi

Hastaların %85'inde direkt akciğer grafisi bulguları vardır. YÇBT, akciğer tutulumunu göstermede akciğer grafisinden daha üstündür. Wegener granülo-matozisinde akciğerde nodül-kitleler ve buzlu cam dansitesi-konsolidasyonlar saptanır. Büyük nodüller hastaların %40-70'inde saptanır, boyutları sıklıkla 2-4 cm olmakla birlikte birkaç mm ile 10 cm arasında değişebilir. Nodüller genellikle bilateral olup dağınık yerleşirler, belli bir zon tercihleri yoktur. İki cm'den büyük nodüllerin %25'inde kavitasyon gelişir, duvarları genellikle kalın olur. Nodüllerin çevresinde hemorajiye bağlı olarak buzlu cam dansitesi bulunabilir (halo bulgusu). Wegener granülo-matozisinde buzlu cam dansitesi ve konsolidasyonlar hastaların %30-50'inde saptanır ve genellikle hemorajiye bağlı gelişir. Diffüz hemorajiler birleşerek hemorajik konsolidasyonlar oluşturabilir. Konsolidasyonlar, pulmoner enfarkt veya organize pnömoniye bağlı olarak da görülebilir. Hava yollarının tutulumu, geç bir komplikasyon olarak hastaların %15-25'inde ortaya çıkar. İlerleyici solunum güçlüğü ve stridor olur. Tutulum fokal veya diffüz olabilir, en çok subglottik trakea etkilenir (104).

(c) Churg-Strauss sendromu

Churg-Strauss sendromunda direkt akciğer grafisinde bilateral segmenter olmayan konsolidasyonlar ve retikülonodüler dansiteler saptanır. YÇBT'de lobüler dağılım gösteren buzlu cam dansiteleri veya konsolidasyonlar, sentrilobüler nodüller, bronş duvarlarında kalınlaşmalar ve inter lobüler septal kalınlaşmalar saptanır. Daha nadir olarak hiperinflasyon, mediastinal ve hiler lenfadenopatiler, plevral veya perikardiyal efüzyon bulunabilir (97).

(14). Nadir Görülen İntestisyel Akciğer Hastalıkları

(a) Eozinofilik akciğer hastalıkları

Direkt akciğer grafisinde çeşitli, spesifik olmayan bulgular saptanabilir. Radyolojik olarak geçici, yer değiştiren konsolidasyonlar saptanır, bunlar tipik olarak 1 ay içinde geçer. Konsolidasyonlar segmenter değildir, tek veya çok sayıda olabilir, genellikle sınırları keskin değildir ve ağırlıklı olarak akciğer periferinde saptanırlar. YÇBT’de konsolidasyonların ve buzlu cam dansitelerinin orta ve üst zonlarda yerleştiği görülür, buzlu cam dansitelerinin etrafında tek veya çok sayıda asiner nodüller bulunur (105).

Akut eozinofilik pnömonide akciğer grafisinde bilateral retiküler dansiteler ve plevral efüzyon saptanır. Ek olarak yama paterninde konsolidasyonlar olabilir. YÇBT’de bilateral yama paterninde buzlu cam dansitelerine sıklıkla interlobüler septal kalınlaşmalar eşlik eder. Bazen konsolidasyonlar ve sınırları belirsiz nodüller saptanabilir (105).

Kronik eozinofilik pnömoninin tipik akciğer grafisi ve YÇBT bulgusu esas olarak üst loblarda saptanan periferik, segmenter dağılım göstermeyen konsolidasyonlardır. Bu görünüm “akciğer ödeminin fotoğrafik olarak tersi” olarak tanımlanmıştır. Ancak, bu görünüm olguların %50’sinde vardır. Ayrıca, YÇBT’de daha az sıklıkla buzlu cam dansiteleri, nodüller ve retikülasyon saptanabilir (105).

(b) Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis

Akciğer grafisi ile rastlantısal olarak saptanır. Hastaların %10- 20’si ise spontan pnömotoraks sonucu tanı alır. Direkt akciğer grafisinde en çok retikülonodüler infiltrasyon saptanır. İnfiltrasyonlar içinde kistler görülebilir. Bunlar simetrik olup ağırlıklı olarak üst ve orta zonlarda saptanır, kostofrenik sinüsler korunur. YÇBT’de temel olarak küçük, sınırları keskin olmayan nodüller, kavitasyon gösteren nodüller ve kalın veya ince duvarlı kistler saptanır. Nodüller genellikle 1 cm’den küçük olup sentrilobüler ve peribronşiyolar dağılım gösterirler. Zamanla nodüller kavitasyon gösterirler, önce kalın duvarlı sonra da ince duvarlı kistleri oluştururlar. Bu kistlerin hava yolu lümenine ait olduğu düşünülmektedir. Nodüller ve kistler bir arada saptanabilir. Nodüller ve kaviter nodüller kaybolabilir, ancak kistler sebat edip büyüyebilirler. Kistlerin çapları genellikle 1 cm’den küçüktür, ancak bunlar hastalık ilerlerken birleşerek büyük, acayip şekilli kistleri oluştururlar. Plevral efüzyon ve mediastinal lenfadenopati çok nadirdir (106).

(c) Lenfanjiyoleiyomiyomatozis

Hastalık başlangıcında akciğer grafisi bulguları hafiftir veya yoktur. Hiperinflasyonla birlikte bilateral retikülonodüler dansiteler saptanabilir. Hastaların %80'inde pnömotoraks ve %20'sinde şilöz plevral efüzyon gelişir. YÇBT'de tüm akciğer alanlarına diffüz olarak dağılmış 2- 40 mm çaplarında ince duvarlı hava kistleri saptanır. Kistlerin duvar kalınlığı 1-2 mm'dir. Damarlar kistlerin kenarında görülür. Ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken amfizemde ise damarlar kistlerin merkezinde yer alır (106).

(d) Pulmoner alveolar proteinozis

Pulmoner alveolar proteinoziste akciğer grafisinde bilateral, simetrik, genellikle perihiler infiltrasyonlar saptanır. Alt zonlarda periferde doğru uzanan infiltrasyonlar “kelebek” görünümünü oluşturur. YÇBT'de diffüz buzlu cam dansiteleri üzerine superpoze poligonal şekilli inter ve intralobüler septal kalınlaşmalar saptanır. Bu görünüm “Arnavut kaldırımı (crazy- paving)” olarak tanımlanmıştır. Bazı lobüller etkilenmediği için, buzlu cam dansiteleri interlobüler septumlarla keskin olarak sınırlandırılır ve “coğrafi” dağılım gösterirler (107).

(e) Amiloidoz

Solunum sisteminde başlıca dört formda tutulum olur: trakeobronşiyal, nodüler parankimal, diffüz alveolar septal ve lenfadenopatiler. Trakeobronşiyal amiloidozda amiloid submukozada fokal veya diffüz birikerek trakea ve/veya segmenter hava yollarında nodül ve plak oluştururlar, çepçevre kalınlaşma sonucunda lümende daralma ortaya çıkabilir. Bu değişiklikler sonucunda akciğerde kollaps ve konsolidasyonlar, bronşektazi ve hiperinflasyon gelişebilir. Nodüler parankimal hastalıkta 0,4-5 cm çapında, keskin sınırlı, lobüle tek veya çok sayıda nodül ortaya çıkar, bunlar genellikle subplevral dağılım gösterirler. Bazılarında kalsifikasyon olabilir, kenarlarında spikülasyon saptanabilir. Diffüz alveolar septal formda küçük damarlarda ve interstisyumda yaygın amiloid birikimi olur. Bu durum YÇBT'de retiküler opasitelere ve interlobüler septal kalınlaşmalara neden olur. Daha az sıklıkla amiloidozda YÇBT'de buzlu cam dansiteleri, traksiyon bronşektazileri ve bal peteği saptanabilir (108). Amiloidozda mediastinal ve hiler lenfadenopatiler primer tip sistemik hastalıkta sık görülür ama lokalize hastalıkta nadirdir. Genellikle parankimal hastalıkla birlikte bulunur ama soliter olabilir ve kalsifikasyon içerebilirler (81).

5. İnvaziv İşlemler ve Histopatolojik Paternler

Görüntüleme yöntemleri ve fizyolojik testler sonucunda interstisyel akciğer hastalıklarından şüphelenilen çoğu hastada kesin tanıya ulaşabilmek için invaziv yöntemlere gereksinim duyulmaktadır. Hastanın klinik ve radyolojik bulgularının değerlendirilmesi hangi invaziv tanı yönteminin öncelikli kullanılacağına karar vermekte esastır (7). Bu amaçla BAL, bronkoskopik biyopsi ve akciğer biyopsisi tercih edilebilmektedir.

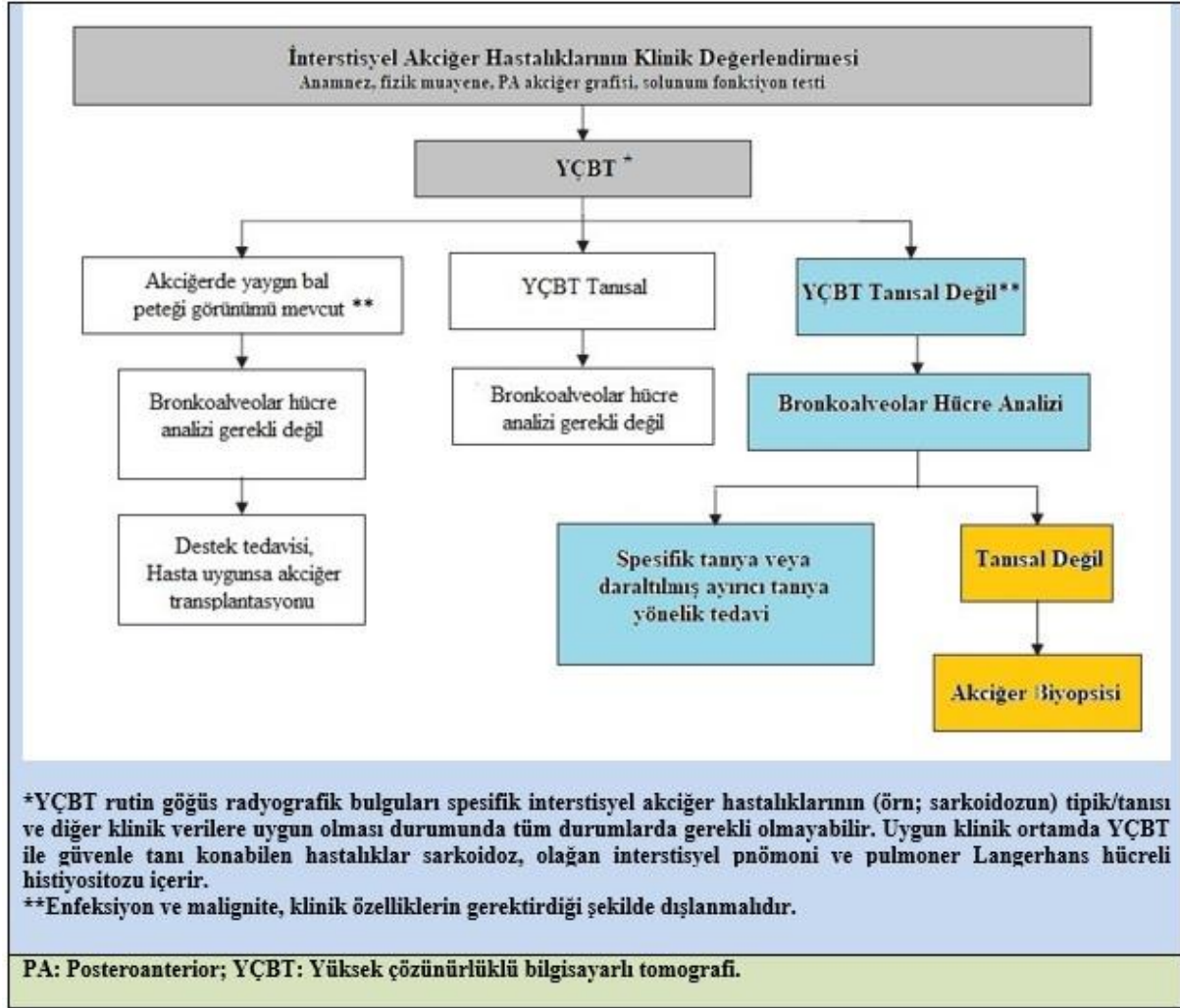
a. Bronkoalveolar Lavaj

BAL, distal hava yolları ve alveollerden bronkoskopi işlemi sırasında alınan, hücresel ve hücresel olmayan elemanlar içeren parankimal hastalıkların tanısına katkı sağlayan önemli bir tanı yöntemidir. Bu yöntemle bir milyon alveol örneklenebilir. Alveolar seviyede immünolojik, inflamatuvar, neoplastik ve enfeksiyöz durumları gösteren BAL, ilk olarak 1980'lerde tanı ve prognoz değerlendirmesi için kullanılmaya başlanmıştır. İlk olgu serilerinde BAL'ın tanı açısından granülomatöz ve fibrotik interstisyel akciğer hastalıklarının ayırımında önemli bilgiler sağladığı gösterilmiştir. Granülomatöz hastalıklarda BAL'da lenfosit hakimiyeteti saptanırken, fibrotik hastalıklarda nötrofili sık görülmüştür (8).

BAL analizi nadiren tek başına tanısaldır, ancak BAL hücre paterni sonuçları tıbbi öykü (örneğin; mesleki ve çevresel temas, ilaç alımı, önceki radyasyon tedavisi), fizik muayene (örneğin; ekstrapulmoner anormallikler), ve radyolojik bulgular (örneğin; YÇBT bulguları) bağlamında değerlendirildiğinde bir tanıyı destekleyebilir veya ayırıcı tanıyı daraltabilir (8). 2012 yılında ATS/ERS tarafından BAL'ın klinik kullanımına ilişkin hazırlanan rehberde BAL'ın tanısaldığı veya kullanımının gerekli olmadığı durumlar belirtilmiştir (Şekil 2) (13). BAL hücre profillerinin kullanışlılığı konusunda tartışmalar devam etmektedir, çünkü zayıf hassasiyet ve özgüllük nedeniyle BAL bulgularının yorumlanmasında engeller bulunmaktadır (8). Bronkoskopi sırasında BAL işlemi biyopsi veya fırçalama sırasında kanama olabileceği için güvenilir materyal sağlamak amacıyla ilk işlem olarak yapılmalıdır. Standart bir güvenlik protokolü izlenirse, BAL'ın güvenliği artırılabilir (109).

Klinisyenin BAL yapmayı planlandığı şüpheli interstisyel akciğer hastalıkları olgularını işlemiden önce rutin klinik değerlendirmeden geçirmelidir. Olgular, kanama diyatezi açısından sorgulanmalıdır. Uygun testler içeren bu değerlendirmenin, önceden düzeltilebilecek veya hafifletilebilecek potansiyel risk faktörlerini tanımlayarak, prosedürle ilgili komplikasyon olasılığını en aza indirmesi amaçlanmaktadır (13).

Şekil 2. İnterstisyel akciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde bronkoalveolar lavaj hücre analizinin klinik kullanımına yönelik algoritma (13).



İşlem yapılmaya karar verilen olgular işlemten önce YÇBT ile değerlendirilmeli ve BAL yapılacak bölge işlemten önce belirlenmelidir. YÇBT ile önceden belirlenen BAL alanlarının geleneksel BAL alanlarından (yani, sağ orta lob veya lingula gibi iyi bir geri dönüş hacmi sağlayan ve kolayca erişilebilen alanlar) daha yararlı bilgiler sağlayıp sağlamadığını karşılaştıran randomize kontrollü bir klinik çalışma olmamasına rağmen, bazı raporlar YÇBT'nin lavaj bölgesi seçimi için faydalı olabileceğini göstermektedir. BAL yapılacak bölgenin seçiminde YÇBT'de lezyonların yoğun olduğu bölge; spesifik bir bölge tespit edilememesi halinde ise rutin olarak uygulanan sağ orta lob veya lingula tercih edilmelidir. Parankimal anormalliklerin özelliklerinin yanı sıra hedef alanlar zamanla değişebilmektedir. Bu nedenle, YÇBT, BAL prosedüründen çok önce yapılmamalıdır. BAL, YÇBT çekildikten sonra ilk altı hafta içerisinde gerçekleştirilmelidir (13).

BAL için belirlenmiş standartlar mevcuttur. ATS/ERS tarafından 2012 yılında yayımlanan BAL işlemi esnasında uygulanması gereken standartlar günümüzde de hala

kullanılmaktadır. Bu standartlara göre; fleksible bronkoskopi sırasında bronkoskop, seçilen bronkopulmoner segmentte kama pozisyonuna getirilir. Bronkoskopun içinden, toplam hacmi 100-300 ml arasında olan oda sıcaklığında normal salin, üç-beş parçaya bölünmüş olarak akciğere gönderilir. Akciğere gönderilen salin, genellikle 100 mmHg'den daha düşük bir negatif emme basıncı kullanılarak geri çekilir. Negatif emme basıncının ayarlanması, alveolar kollapsın önlenmesi için önemlidir. Alınan toplam hacim en az alveollere gönderilen salinin toplam hacminin %5'i kadar veya %5'ten fazla olmalıdır (optimal örnekleme >%30). Her bir gönderimde, alveollere gönderilen salin hacminin %5'inden daha azı geri dönüyorsa, işlem sırasında akciğerdeki sıvının çoğunun tutulması hasta için risk oluşturacağı için işlem iptal edilmelidir. BAL hücrel analizi için minimum 5 ml BAL örneği gerekir (optimal hacim 10-20 ml'dir). Geri alınan BAL sıvısının tüm kısımlarının rutin analizler için toplanması gerekmektedir (13).

BAL sıvısı, kap yüzeylerine hücre yapışmasını önleyen kaplarda (örneğin silikon kaplı cam veya poli-propilen veya süspansiyon doku kültürü için tasarlanmış diğer plastikler) toplanmalıdır. Daha sonra taşıma yöntemi, BAL sıvısının laboratuvara ulaşmasının ne kadar süreceğine bağlıdır. Laboratuvar aynı tesiste bulunuyorsa ve BAL sıvısı alımı ile laboratuvara teslim arasında minimum gecikme varsa, BAL sıvısı oda sıcaklığında "taze" olarak taşınabilir. Laboratuvara teslim, 30-60 dakika kadar süreceyse, örnekler 4°C'de (yani buz üzerinde) taşınmalıdır. 1 saatten daha fazla bir teslimat süresi öngörülürse, orijinal lavaj salininde taşıma önerilmemektedir. Bunun yerine, hücrelerin hücrel bütünlüğünü koruyan bir hızda santrifüjlenmesi (örneğin, 10 dakika boyunca 250–300 g) ve sonra besin takviyesi yapılmış bir ortamda yeniden süspanse edilmesi ve 4°C'de saklanması gerekir. Böyle bir durumda BAL sıvısı 24 saate kadar bekleyebilir. Eğer santrifüj yoksa, havuzlanmış lavaj örneğine besin takviyesi eklenebilir ve daha sonra 4°C'de 12 saat saklanabilir, ancak numune en kısa sürede laboratuvara taşınmalıdır. BAL sıvısı alımı ile laboratuvar incelemesi arasında uzun süre beklenmesi önerilmemektedir. BAL sıvısı dondurulmamalı veya kuru buzla taşınmamalıdır (13).

BAL sıvısının veya hücre süspansiyonunun laboratuvara ulaştığında hızlı bir şekilde işleme tabi tutulması, optimum sonuçlar sağlar. Çalışma yüzeylerinde hücre yapışmasını önleyen laboratuvar malzemeleri kullanılmalıdır. Büyük mukuslu örnekler, gevşek gazlı bezden süzülerek alınabilir veya gerekirse mukus, dithiothreitol ile çözülebilir. Örnek daha sonra uygun bir hızda santrifüjlenmeli, tekrar süspansiyon haline getirilmeli ve analiz edilmelidir. Analiz edilmeyecek olan BAL sıvısı derhal santrifüjlenmeli, hücre topağı besin takviyeli bir ortamda

tekrar süspansiyon haline getirilmeli ve daha sonra 24 saat 4°C'de soğutulmalıdır. Gecikmeli taşıma nedeniyle besin takviyeli bir ortamda zaten süspansiyon halde tutulan hücreler, basitçe 4°C'de soğutulabilir. 24 saatten daha uzun süre beklemiş örnekler analiz için kullanılmamalıdır (13).

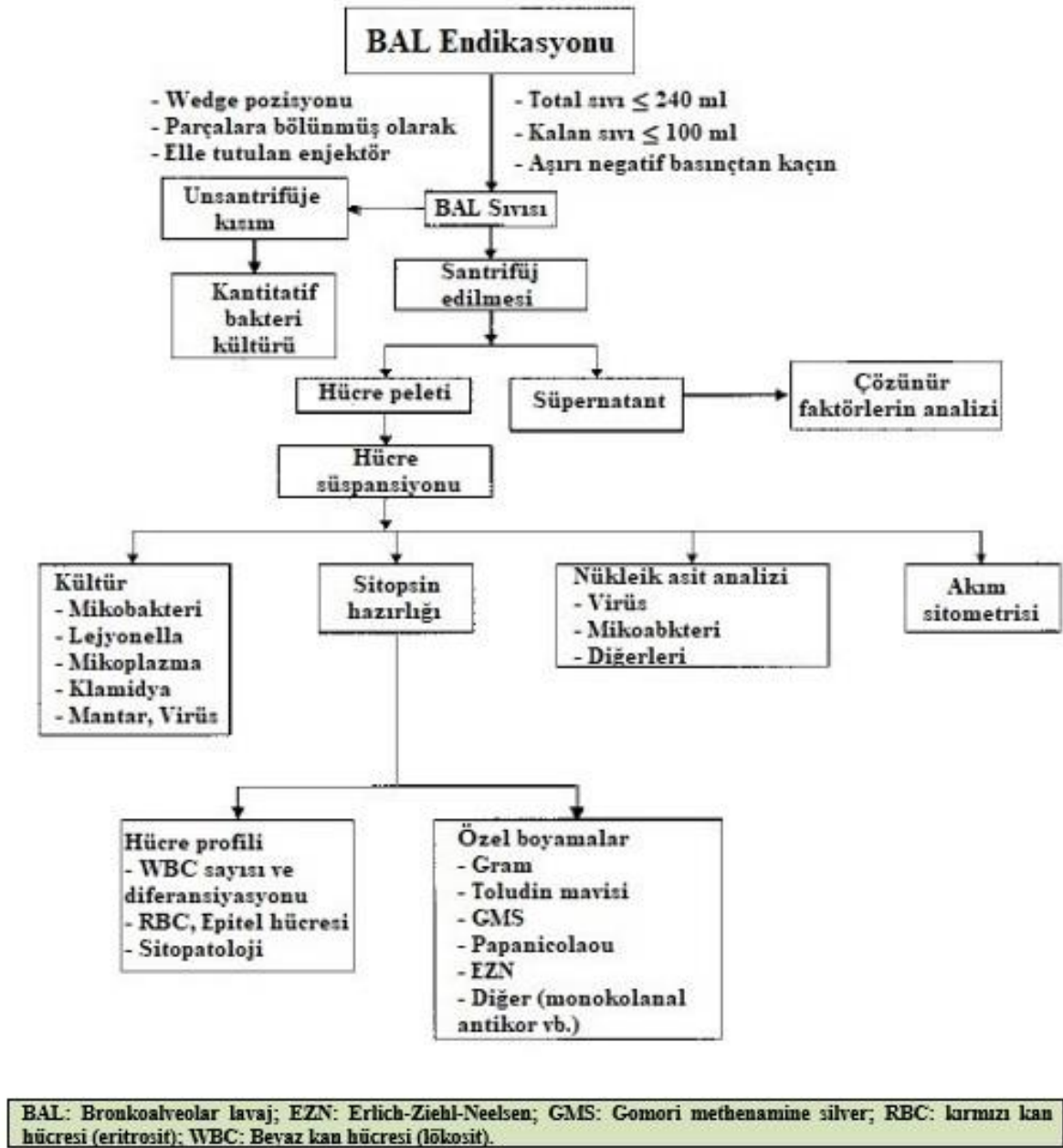
Bakteriyel enfeksiyon olasılığı var ise, kantitatif bakteri kültürü için santrifüjlenmemiş bir BAL sıvı örneği kullanılabilir. Santrifüjlenmiş numune, boyamalar veya viral nükleik asit problemleri yoluyla virüslerin saptanmasını artırabilmesine rağmen; santrifüjlenmemiş BAL sıvısı da viral kültür için gönderilebilir. Santrifüjlenmiş BAL örnekleri, *Legionella*, *Mycoplasma* ve *Chlamydia*, *Mikobakteri* ve mantar kültürleri için de kullanılabilir. Hücre içi bakteri, *Pneumocystis jiroveci*, *Mikobakteri* veya mantarların varlığını tespit etmek için de sitosantrifüj edilmiş örnekler boyanabilir (13).

BAL sıvısının incelenmesi, optimum sonuç elde etmek için besin açısından yetersiz bir ortamda ise 1 saat içinde; BAL sıvısı besleyici olmayan ortamlarda (örneğin salin) ise 2-3 saat içinde yapılmalıdır. Toplam hücre sayısı (nükleuslu immün hücreler) genellikle bir hemasitometre ile elde edilir ve hücre canlılığı, Trypan mavisi boyanarak dışlama işlemine tabi tutulur. Diferansiyel hücre sayıları, sitosantrifüjleme yoluyla boyama (Wright-Giemsa veya May-Grunwald-Giemsa) ve en az 400 hücrenin sayımı ile gerçekleştirilir. Eritrositlerin ve epitel hücrelerinin mevcudiyeti ve nispi sayıları not edilmelidir (Şekil 3) (110).

Skuamöz epitel hücrelerinin varlığı, BAL sıvısının üst hava yolu sekresyonlarıyla kontamine olduğunu göstermektedir. Çok sayıda bronş epitel hücresinin varlığı ise (%5'ten fazla), BAL'ın distal hava yollarının yeterince örneklenmediğini ve uygun bir değerlendirme için fikir veremeyeceğini göstermektedir. İnterstisyel akciğer hastalıklarından şüphelenilen ve BAL yapılan hastalarda öncelikle diferansiyel hücre analizi (lenfosit, nötrofil, eozinofil ve mast hücre dağılımı) yapılmalıdır. Bunun için belirlenmiş normal/sigara içmeyen kişilerdeki BAL hücre oranlarının bilinmesi gerekmektedir (Tablo 9). Klinik gereklilik halinde mikrobiyolojik, virolojik ve/veya malign hücre sitolojisi için geriye kalan BAL sıvısı kullanılabilir. BAL sıvısı hücre analizi klinik ve radyolojik bulgularla kombine edildiğinde baskın hücre paternine göre spesifik bir hastalığı tanımlayabilir veya ayırıcı tanı listesini daraltmaya yardımcı olabilir (13).

BAL, akut gelişen interstisyel akciğer hastalıklarında (örneğin; ARDS) iyi tolere edilir, kolayca ve güvenle gerçekleştirilir. Nadiren akut alevlenmelere neden olduğu ve interstisyel akciğer hastalıklarının ilerlemesini hızlandığı bildirilmiştir. Hastada kardiyopulmoner instabilite veya şiddetli kanama diyatezi varsa BAL göreceli olarak kontraendikedir (13).

Şekil 3. Tanısal bronkoalveolar lavajın işlenmesi ve laboratuvar analizi (110).



Akut olarak ortaya çıkan interstisyel akciğer hastalıkları olgularında BAL; akut eozinofilik pnömoni, alveolar hemoraji, malignite, atipik veya fırsatçı enfeksiyonların tanısında kullanılır. Ayrıca subakut veya kronik interstisyel akciğer hastalıklarında radyolojik bulgularla korele olarak sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi, pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis veya enfeksiyon; mesleki ve çevresel temas öyküsü (kuş besleyiciliği, çiftcilik) veya klinik olarak hemoptizi varlığında da tanı için kullanılır (8).

Tablo 9. Normal/sigara içmeyen kişilerdeki bronkoalveolar lavaj bulguları (13).

Hücre tipleri	Yüzdesi
Alveolar makrofaj	>%85
Lenfosit (CD4/CD8)	%10-15 (0,9 – 2,5)
Nötrofil	≤%3
Eozinofil	≤%1
Skvamöz epitel*/Silyalı kolumnar epitel**	≤%5
*Skvamöz epitel hücreleri: Üst solunum yolu sekresyonu ile kontaminasyonu göstermektedir.	
**Epitel hücreleri >%5: Suboptimal numune olduğunu göstermektedir (BAL örneğini dikkatli incele)	
BAL: Bronkoalveolar lavaj	

BAL sıvısında >%15 lenfosit lenfositik hücresel paterni, >%3 nötrofil nötrofilik hücresel paterni ve >%1 eozinofil eozinofilik hücresel paterni tanımlar (13).

Lenfosit hakimiyetinin $\geq$ %25 olması sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi, non-spesifik interstisyel pnömoni, kronik berilyum hastalığı, ilaç reaksiyonu, lenfositik interstisyel pnömoni, kriptojenik organize pnömoni veya lenfoma gibi hastalıkları desteklerken >%50 lenfosit hakimiyeti daha çok hipersensitivite pnömonisi ve hücresel tipteki non-spesifik interstisyel pnömoniyi destekler. BAL'da lenfositoz varlığının olup olmaması YÇBT bulgularına ek olarak granülomatöz hastalıklarının ayırımında kullanılır. BAL'da lenfositoz olmaması çoğunlukla atipik hipersensitivite pnömonisi veya sarkoidozun dışlanmasında kullanılır. Lenfositik paternin hakim olduğu durumda lenfosit subgruplarının çalışılması (CD4/CD8) olası tanıya ulaşmada yol gösterebilir. Özellikle sarkoidoz ve hipersensitivite pnömonisinde aydınlatıcıdır, sarkoidozda oran >2:1 iken hipersensitivite pnömonisinde <1 dir. Nötrofil hakimiyetinin $\geq$ 50 olması kuvvetle akut akciğer hasarını, aspirasyon pnömonisini ve süpüratif enfeksiyonu destekler. Eozinofil hakimiyeti $\geq$ 25 ve klinik seyir de uyumlu ise eozinofilik akciğer hastalıkları için tanısaldır. BAL'daki eozinofili, ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalığı şüphesinde tanı olasılığını artırır. Özellikle köpüksü görünümündeki lipid yüklü alveolar makrofajlar amiodaron toksisitesi tanı olasılığını belirgin olarak artırır (9, 103, 104).

Hipersensitivite pnömonisinde BAL, TBAB ile birlikte alveoliti gösterir. Hücresel analizde %50'nin üstünde lenfositöz görülürken, CD4/CD8 <1 ve akut ekspozisyonda mast hücreleri >%1'dir. Mast hücresinin >%1, lenfosit hücresinin >%50 ve nötrofil sayısının >%3 olması akut hipersensitivite pnömonisi için destekleyicidir (109).

Sarkoidozda BAL tek başına tanı koydurmaz. Hücresel analizde akut dönemde lenfositöz görülürken nötrofil ve eozinofil sayısı normal, CD4/CD8 2'nin üzerindedir. Kronik dönemde ise nötrofil sayısı ve CD8 T lenfosit sayısı yüksekken, mast hücreleri >%1'dir. CD4/CD8 >4 olması, diğer inflamatuvar hücre tiplerinde artış yoksa sarkoidoz için oldukça spesifiktir (14).

Pulmoner alveolar proteinozis, lipoid pnömoni, akut eozinofilik pnömoni, pulmoner lenfoma ve lenfanjitik karsinomatozis gibi nadir görülen intersitesyel akciğer hastalıklarının tanısında BAL bulguları önemli rol oynar. Ayrıca BAL pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis tanısında (elektron mikroskop bulgularına dayanarak) ve açıklanamayan pulmoner infiltratları olan olgularda diffüz alveolar hemorajiyi dışlamada kullanılır (8). Fırsatçı akciğer enfeksiyonlarının tanısında; özellikle yaygın akciğer hastalıkları nedeniyle immünsupresif tedavi gören olguların kötüleşmesinde anahtar rol oynar (13). BAL, YÇBT bulgularıyla birlikte respiratuar bronşiyolitis-interstisyel akciğer hastalığının tanısında da kullanılır. Yoğun sigara içenlerde YÇBT bulguları, hipersensitivite pnömonisi ve respiratuar bronşiyolitis-interstisyel akciğer hastalığı ile benzerdir. BAL'da başka anormal bulgular olmadan fazla sayıdaki pigmente makrofajların varlığı biyopsiye ihtiyaç duymadan respiratuar bronşiyolitis-interstisyel akciğer hastalığı tanısı koydurur (8).

İdiyopatik pulmoner fibrozis şüpheli hastalarda BAL'ın en önemli rolü kronik hipersensitivite pnömonisini dışlamaktır. Lenfositözün %40'ın üzerinde olduğu olgularda tanıyı kuvvetle destekler. Yapılan analizlerde YÇBT'de olağan interstisyel pnömoni bulguları olmasına rağmen %8 olguda BAL bulgularının başka tanıları desteklediği gösterilmiştir. Ancak BAL'ın dikkatli bir mesleki ve çevresel temas öyküsü alınıp, klinik değerlendirme yapıldığında tanıya ek katkı sağlayıp sağlamadığı net değildir. Bu nedenle idiyopatik pulmoner fibrozis değerlendirmesinde olguların büyük çoğunluğuna BAL yapılması önerilmemektedir (111).

BAL işleminin tanıdaki katkısı kadar tedaviye yanıt ve prognoz hakkında öngörude bulunması da önemlidir. İnterstisyel akciğer hastalıklarında BAL sıvısında lenfosit sayısının fazla olması tedaviye yanıtın ve prognozun iyi, nötrofil ve eozinofil sayısının fazla olması ise tedaviye yanıtın ve prognozun kötü olacağının göstergesi olarak kabul edilir. Ancak bu çıkarım hasta grupları için doğrudur, tek başına BAL bulguları herhangi bir hastalığa sahip tek bir hasta için prognoz veya tedaviye yanıt alınıp alınmayacağının tahmininde kullanılamamaktadır

(15). İnterstisyel akciğer hastalıkları tedavisinde BAL hücre analizi için bir rol (örneğin farmakolojik tedavileri başlatmak, yönlendirmek ve/veya izlemek için) belirlenmemiştir. Bununla birlikte, BAL'ın hastalık yönetimi pratiğindeki karşılığı, semptomlardaki ve akciğer fonksiyonundaki akut değişiklikleri değerlendirmede kullanılmasıdır. İnterstisyel akciğer hastalıklarının seyri esnasında solunum yolu enfeksiyonu, ilaç reaksiyonları, kanama veya primer hastalığın alevlenmesi de dahil birçok beklenmedik olay ortaya çıkabilir. Bu gibi durumlarda BAL, klinik bozulmanın nedenini belirlemeye ve zamanında müdahaleyi kolaylaştırmaya yardımcı olabilir. Birçok araştırmacı, BAL hücre profilinin hastalık aktivitesini izleme ve spesifik interstisyel akciğer hastalıklarında tedavilere yanıt verme konusundaki rolünü incelemiştir. Bazı araştırmacılar tarafından BAL hücre profilinin, tanı sırasında hastalığın ciddiyetini yansıttığı ve hastalığın nasıl seyredeceğini öngördüğü bildirilmiştir.

Akciğer lavajı, septik akciğer hastalığı ve pulmoner alveolar proteinozis için başlangıçta bir tedavi olarak kullanılmıştır. Terapötik uygulaması günümüzde oldukça sınırlı olsa da total akciğer lavajı pulmoner alveolar proteinozis için standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, pulmoner alveolar proteinozis tedavisi için total akciğer lavajının teknik standartlarını, etkinliğini ve sürdürülebilirliğini belirlemek için kontrollü klinik çalışmalar eksiktir (109).

BAL, interstisyel akciğer hastalıklarının tanı ve takibinde daha faydalı bir rol oynama potansiyeline sahiptir. Ancak çözülememiş birçok önemli sorun vardır:

- BAL işlemi için en iyi teknik nedir? (sıvı hacmi ve sıvı sayısı; alveollere verilen sıvıyı geri almak için uygulanan negatif basıncın türü ve büyüklüğü, analiz için sıvıların havuzlanması)
- Rutin akciğer grafisinde yaygın lezyon varlığında BAL bölgesini belirlemek için YÇBT ne zaman ve nasıl kullanılmalıdır?
- Diferansiyel hücre sayımının belirlenmesi ve sitolojik analiz için BAL yapıldığında mikrobiyolojik testler yapılmalı mıdır?
- İnterstisyel akciğer hastalığı ön tanısı ile yapılan her BAL materyalinde, malign hücrelerin saptanması için sitolojik analiz yapılmalı mıdır?
- BAL preparatlarını kim yorumlamalıdır?
- BAL, TBAB ile birlikte yapıldığında tanı oranını artırabilir mi? Cerrahi akciğer biyopsisine duyulan ihtiyacı azaltabilir mi? (109)

Eğer BAL hücrelerinin veya alt solunum yolu bronkoalveolar yüzey sıvısının hücresel olmayan bileşenlerinin profillerini değiştirebilecek tedaviler ortaya çıkar ve bu tedavilere hastaların olumlu cevap verdiği tespit edilirse, BAL spesifik ajanlarla devam eden tedaviyi destekleyebilir (109). Ek olarak BAL standardizasyonundaki gelişmelerle, BAL'ı YÇBT ve büyük hasta gruplarındaki histolojik modeller ile prospektif olarak karşılaştıran çok merkezli çalışmalar kolaylaşacaktır. Bu tür çalışmalar, YÇBT görüntüleriyle altta yatan inflamatuvar ve histolojik olayların daha iyi tanımlanmasını ve bunun sonucunda da biyopsilere olan ihtiyacı azaltıp, etkili tedavilere rehberlik edebilecek bilgiler sağlayabilir. BAL hücreleri ile çözülebilir bileşenlerin genomik ve proteomik karakterizasyonunu kullanan yeni ürünler, interstisyel akciğer hastalığı tanısının yüksek doğrulukla konulmasında, etkili tedavilerin seçimi ve uygulanmasında, hastalık aktivitesinin izlenmesinde ve terapötik farmakolojik müdahalelerin etkisinin değerlendirilmesinde son derece yararlı olabilir (109).

Yakın zamanda deoksiribonükleik asit (DNA) mikrodizileri ve çok sayıda genin ekspresyon paternlerini tanımlayan ve izleyen teknolojilerin gelişimi, çeşitli interstisyel akciğer hastalıkları tiplerinin patobiyolojisi hakkında önemli bilgiler sağlamayı vaat etmektedir. Benzer şekilde, çoklu protein ekspresyon paternlerinin iki boyutlu (2D) jel elektroforezi, görüntü analizi, protein spot transferi ve kütle spektrometresi ile hastalık patogeneze bağlı gen ürünlerinin tanımlanmasına ve nicelleştirilmesine izin veren proteomiklerdeki son gelişmeler umudu artırmaktadır. Zaman içinde gen ve protein ekspresyon paternlerinin belirlenmesi, farklı interstisyel akciğer hastalıklarının ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde rol oynayan anahtar molekülleri BAL'da tanımlayabilir. Bu moleküller, akciğer biyopsisine gerek duymadan interstisyel akciğer hastalıklarının kesin tanısını koydurabilir, yeni hedefler belirlenerek yeni ve etkili tedaviler bulunmasına katkı sağlayabilir. Ek olarak, idiyopatik pulmoner fibrozis patogenezinde önemli rol oynayabilecek ve bu yöntemler yoluyla tanımlanmış bazı gen ürünleri (pigment epitelyal faktörü, matrilisin, osteopontin) hastalık biyobelirteçleri olarak görev yapabilir (109).

Mikroarray genetik analizi spesifik interstisyel akciğer hastalıkları için karakteristik gen ekspresyon paternleri sağlamakla kalmayıp, farklı ekspresyon paternleri ile interstisyel akciğer hastalıklarını birbirinden ayırt edebilir. Proteomik yaklaşımın keşfedilmesi, interstisyel akciğer hastalıkları tanısı ve yönetimi için BAL analizinin kullanılmasında devrim yaratabilir. Biyolojik numunelerdeki proteinlerin karakterizasyonu ve miktarının tayin edilmesi, kişinin protein üretimini ve ekspresyonunu etkileyen ribonükleik asit (RNA) modifikasyonlarına izin verir.

Böylelikle proteomik analitik teknikler, BAL veya periferik kan plazması yoluyla alınan epitelyal yüzey sıvısı gibi hücresel olmayan kompartmanlara uygulanabilir (109).

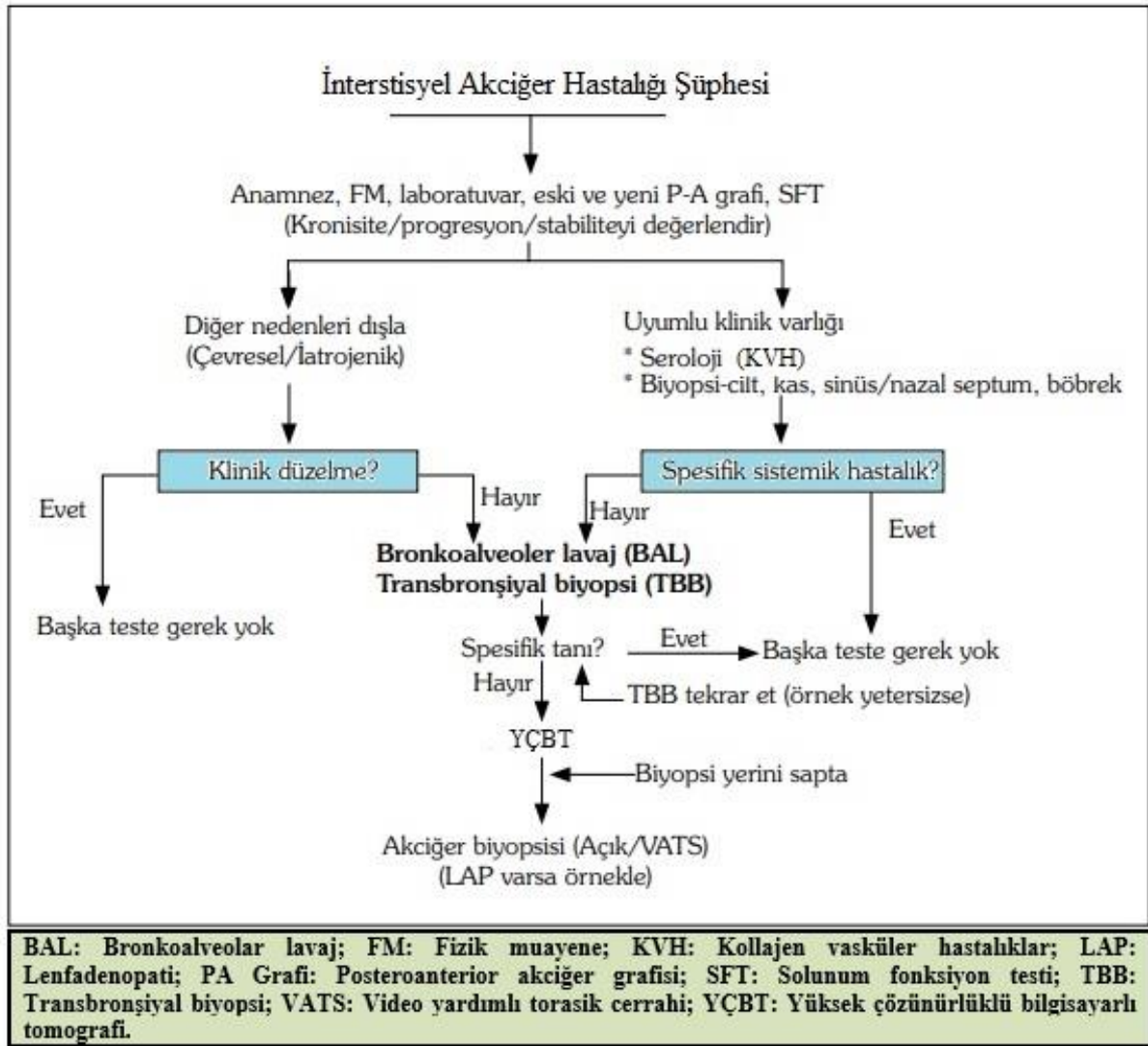
Elektroforetik teknikler kullanılarak yapılan ilk araştırmalarda BAL'da protein profilleri incelenmiştir. Bu araştırmalarda idiyopatik pulmoner fibrozis ve sarkoidoz arasında bazı farklılıklar tespit edilmiştir. Daha sonra 2B elektroforetik teknikleri kullanan çalışmalarda, sindirilen proteinlerin BAL süpernatant sıvılarından parmak izlerinin artmasını sağlanmıştır. İdiyopatik pulmoner fibrozis, sarkoidoz ve hipersensitivite pnömonisi için farklı profiller gösterilmiştir. Daha yakın zamandaki bir çalışmada idiyopatik pulmoner fibrozis, sistemik sklerozis ve sarkoidoz arasındaki farkları gösterebilen BAL sıvısından protein haritaları oluşturmak için 2D elektroforezi kullanılmıştır. Kütle spektrometrisi ve yüzey kromatografisi ile birlikte kullanılan tekniklerin geliştirilmesi, gelişmiş hesaplama yöntemleri ve proteomik veritabanları ile birleştiğinde, interstisyel akciğer hastalıkları çalışması için umut vaat etmiştir. Bu teknikler yakın zamanda akciğer inflamasyonu olan hastalarda BAL sıvısındaki markerlerin çalışılmasına uygulanmıştır (109).

Sonuç olarak BAL, interstisyel akciğer hastalıklarının bazı spesifik formlarının doğru ve kesin tanısında önemli rol oynamaktadır. Ayrıntılı klinik değerlendirme ve YÇBT ile birlikte BAL'ın hücresel analizinin birlikte kullanılması tanısal değerlendirme için önemli bilgiler sağladığı gibi, invaziv işlem ihtiyacını da belirgin olarak azaltır (8). Fakat BAL'ın yapılış tekniği, sıvının analiz ve işlem protokolleri, kullanılabilir bilgi sağlamada çok önemli rol oynar (13). Son zamanlarda özellikle biyomarkerların geliştirilmesi, genetik çalışmalar ve elektroforez yöntemlerin kombine olarak kullanılması; interstisyel akciğer hastalıklarında kesin tanı, prognozun ön görülmesi ve tedavinin şekillendirilmesi konusunda umut vaat eden gelişmeler olarak karşımıza çıkmaktadır (109).

b. Bronkoskopik Biyopsi

İnterstisyel akciğer hastalıkları tanısında hasta temelli yaklaşım ön plandadır. Tanıda öncelikle detaylı anamnez, fizik muayene ve sonrasında non-invaziv yöntemlerden invaziv tanı yöntemlerine doğru bir akış izlenmesi gerekmektedir. Hastaların belli bir sistematik içinde değerlendirilmeleri ve tetkiklerin o nispetle istenmesi akılcı yaklaşımın gereğidir. Bu nedenledir ki; tanı araçlarının nasıl ve ne zaman kullanılacağına dair birçok algoritma geliştirilmiştir (Şekil 4) (112).

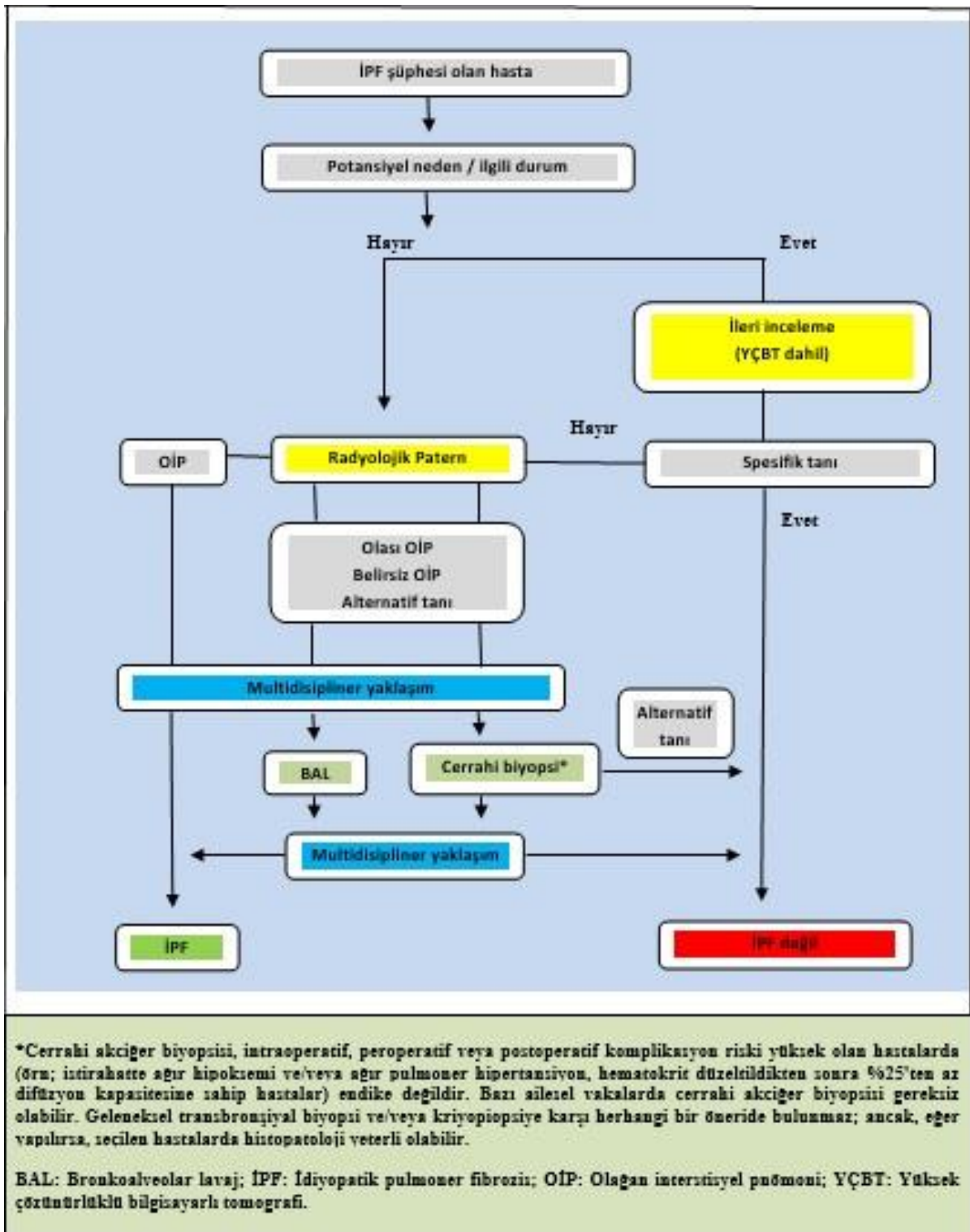
Şekil 4. İnterstisyel akciğer hastalıkları tanı algoritması (112).



Bunun dışında özellikle idiyopatik pulmoner fibrozis tanısı ve ayırıcı tanısı için tanı algoritmaları geliştirilmiş ve bu konuda çok çeşitli rehberlerde önerilere yer verilmiştir. 2018 yılında ATS/ERS tarafından yayımlanan rehberde multidisipliner yaklaşımın önemine vurgu yapılarak bir tanı algoritması oluşturulmuştur (Şekil 5) (88).

Akciğer biyopsisi daha az invaziv olarak bronkoskopi eşliğinde TBAB yapılabileceği gibi daha invaziv olarak mini torakotomi veya VATS eşliğinde de yapılabilir. TBAB küçük biyopsilerin tanısallık olabileceği özellikle bronkosentrik tutulma eğilimi gösteren sarkoidoz, lenfanjitik karsinomatozis, eozinofilik pnömoni, Good Pasture sendromu ve enfeksiyon gibi hastalıklarda ilk işlem olarak seçilmelidir. Biyopsi yerinin seçiminde YÇBT kılavuz olarak kullanılmalıdır (9).

Şekil 5. İdiyopatik pulmoner fibrozis tanı algoritması (88).



Konvansiyonel transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA), intratorasik lenf nodlarını örneklemede cerrahi prosedür (mediastinoskopi, mediastinotomi, torakotomi, VATS) ihtiyacını azaltan bir yöntemdir. Mediastinoskopi gibi genel anestezi gerektirmez. Ayrıca komplikasyon

oranları medistinoskopide %2-3 iken, konvansiyonel TBİA'da %1'den azdır (113). Konvansiyonel TBİA, endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) eşliğinde TBİA'ya göre ilave eğitim gerektirmeyen, daha az komplike ve daha ucuz bir yöntemdir (114). Konvansiyonel TBİA'nın tanısal başarısı çalışma sonuçlarına göre oldukça değişkendir. Bir çalışmada mediastinal lenf adenopatili sarkoidoz hastalarının tanısında konvansiyonel TBİA'nın başarı oranı %87.5 olarak rapor edilmiştir (115). Başka bir çalışmada ise sarkoidoz şüpheli hastalarda konvansiyonel TBİA'nın duyarlılığı %53.8 olarak EBUS-TBİA'ya göre anlamlı düşük bulunmuştur (116). Evre 1 ve 2 sarkoidoz şüphesi ile EBUS-TBİA yaptıkları hastalarda yüksek tanısal doğruluk raporlamışlardır. Çalışma sonuçlarına göre evre 1 ve 2 sarkoidoz şüpheli hastalarda ilk yaklaşım olarak EBUS-TBİA tercih edilmesi önerilmektedir. Böylece cerrahi biyopsi gibi daha invaziv işlemlerden kaçınılır. Evre 1 ve 2 sarkoidozda EBUS-TBİA ile TBAB'yi karşılaştıran başka bir çalışmada EBUS-TBİA yapılan grupta komplikasyon daha az saptanmıştır. Altmış iki hastadan TBAB sonrası 1 hastada pnömotoraks ve 2 hastada orta derecede kanama görülmüşken, EBUS-TBİA sonrası sadece 1 hastada şiddetli öksürük gözlenmiştir (114, 115). Çalışma sonuçlarına göre mediastinal adenopati olan sarkoidoz hastalarında TBİA yeterli görülse de tanı konulamayan olgularda medistinoskopi hala gold standarttır (119).

İnterstisyel akciğer hastalıklarının tanısı en iyi cerrahi biyopsi ile konulmaktadır. Ancak cerrahi biyopsi sonrası interstisyel akciğer hastalıklarının şiddetlenmesi, uzamış hava kacağı ve solunum yetmezliği gibi komplikasyonlar nedeniyle birçok merkez daha az girişimsel olan kriyobiyopsiyi tercih etmektedir. Kriyobiyopsi, standart forsepsle göre daha büyük doku alması ve daha az ezilme artefaktına sebep olması nedeniyle son yıllarda artarak kullanılmaktadır. Büyük biyopsi nedeniyle daha fazla kanama ve pnömotoraksa sebep olabileceği gündeme gelmiştir, ancak yapılan çalışmalar standart forsepsle karşılaştırıldığında komplikasyonların daha fazla olmadığını göstermiştir. Günümüzde kriyobiyopsi en çok interstisyel akciğer hastalıkları, akciğer kanseri, enfeksiyonlar ve akciğer transplantasyon rejeksiyonunun tespitinde kullanılmaktadır. Her ne kadar standart bir yaklaşım olmasa da interstisyel akciğer hastalıklarında lezyon olan iki lobdan toplam 6-8 biyopsi alınması önerilmektedir. Hatırlanmalıdır ki olağan interstisyel pnömonide patoloji en sık akciğerlerin periferinde plevraya yakın alanlarda olduğu için hastalığın tanısı daha zor konulmaktadır (10). İnterstisyel akciğer hastalıklarında kriyobiyopsinin tanı değerinin ve komplikasyonlarının değerlendirildiği 11 çalışma, 731 hastayı içeren sistemik literatür taraması ve meta-analizde, sadece kriyobiyopsi bulguları yorumlandığında tanı oranının %83 (%74-98), kriyobiyopsi bulguları multidisipliner ekiple değerlendirildiğinde tanı oranının %79 (%51-98) olduğu gösterilmiştir (120). Hastaların

invaziv fungal enfeksiyon riski varsa (örneğin; anjiointinvaziv aspergillozis) kriyobiopsinin major kanamaya sebep olabileceği unutulmamalıdır.

Prob temelli konfokal laser endomikroskopi ile sigara içen hastalarda alveolar ve asiner elastin fiber değişiklikleri ile alveolar makrofaj birikimleri gösterilebilir. Bu teknoloji tanı ve terapötik müdahalelerin izlenmesi gibi gelişen uygulamalara sahip olabilir. Yine bu teknik bronkoskopi sırasında periferik akciğer hastalıklarının in-vivo tanısında iyileşme potansiyeline sahiptir (121, 122). Salaun ve arkadaşları sigara içen ve radyolojik olarak iki taraflı alveolar ve interstisiyel dansiteleri bulunan bir hastada konfokal floresan bronkoalveoloskop ile in-vivo, gerçek zamanlı lipo-proteinöz materyal birikimini görüntülemişlerdir. Aynı hastada pulmoner alveolar proteinozis tanısı histopatolojik olarak ve serumda yüksek seviyede anti-granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (anti-GM-CSF) gösterilmesi ile doğrulanmıştır. Önceki çalışmalarda lifli konfokal floresan mikroskopi ile sigara içicilerde alveolar makrofajlarda ve sıvıda tütün katranı birikimi gösterilmiştir. Tütün katranı 480 nm boyutunda güçlü bir floresan uyaranıdır. Lipo-proteinöz pulmoner alveolar proteinozis materyali içinde tütün katranı varlığı küre şeklinde floresan madde görünümü şeklindedir. Sigara içmeyen pulmoner alveolar proteinozisli hastalarda lifli konfokal floresan mikroskopi bulguları farklı olabilmektedir, ancak pulmoner alveolar proteinozisli hastaların büyük çoğunluğu sigara kullanıcısıdır (123). Sonuç olarak floresan bronkoalveoloskop sigara içen pulmoner alveolar proteinozisli hastalarda gerçek zamanlı, in-vivo spesifik mikrogörüntüler sağlayan, minimal invaziv ve güvenli yeni bir teknolojidir. Ancak bu yeni teknolojinin, parankimal akciğer hastalıkları, obstruktif hastalıklar, sarkoidoz, idiyopatik interstisiyel pnömoniler ve mikroinvaziv malign lezyonlarda kullanımı ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır (122).

c. Cerrahi Biyopsi

Cerrahi biyopsi (mini torakotomi veya VATS eşliğinde) daha büyük boyutta örnekler sağlama, yüksek tanı ve düşük mortalite oranlarıyla tercih edilen bir yöntemdir. Cerrahi biyopside örnekler birden fazla lobdan ve farklı alanlardan alınmalıdır. Tek akciğer anesteziyi tolere edememe ve plevral yapışıklık gibi uygulamayı engelleyen durumlar dışında VATS eşliğinde biyopsi daha geniş doku örneklenmesi ve birden fazla sahadan biyopsi yapılabilmesi nedeniyle daha çok tercih edilir. Ayrıca göğüs tüpü drenajı ve hastanede yatış süresini de kısaltır. İnterstisyel akciğer hastalığı şüphesinde hastanın genel durumuna göre hangi yöntemin uygulanacağına karar verilebilir (124). Başlıca akciğer biyopsisi endikasyonları şöyledir:

- Spesifik tanı koymak: Özellikle 50 yaş altında, ateş, kilo kaybı, hemoptizi, vaskülit bulgularının varlığında, ilerleyici hastalıkta, atipik veya hızlı değişen radyolojik bulguların varlığında, açıklanamayan akciğer dışı bulguların varlığında, sebebi bilinmeyen pulmoner vasküler hastalık varlığında,
- Kronik progresif interstisyel akciğer hastalıklarını taklit eden malign ve enfeksiyöz hastalıkların dışlanması,
- Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde,
- Ciddi yan etkileri olan bir tedaviye başlamadan önce tedaviye cevap olasılığını öngörmede,
- Nadir de olsa, SFT bulguları kuvvetle interstisyel akciğer hastalıklarını düşündüren, normal YÇBT bulgularına sahip ve hipoksemisi olan hastalarda interstisyel akciğer hastalıkları tanısını koymada kullanılabilir (124).

d. Histopatolojik Paternler

İnterstisyel akciğer hastalıkları değişik klinik, radyolojik ve fizyolojik bulgular yanı sıra oldukça farklı histomorfolojik bulgular gösteren antitelerdir. Bu hastalıklarda tanıya ulaşmak için seçilecek yöntem hastalığın durumuna göre farklılık gösterir. TBAB, peribronkovasküler ya da lenfatik yayılım gösteren ya da çok tipik tanısal histopatolojisi olan hastalıklarda yardımcı olabilir. Ancak interstisyel akciğer hastalıklarının pek azında tipik ve kendine özgü bulgu olduğundan tanı değeri düşüktür. Bu nedenle patolojik inceleme gereken olgularda çoğunlukla açık akciğer biyopsisine gerek vardır. Ayrıca interstisyel akciğer hastalıklarının bir bölümünde tanısal (özgün) histopatolojik bulgu varken, büyük bir bölümünde doğru tanıya ulaşmak için, patolojik bulguları, klinik ve radyolojik verilerle birlikte yorumlamak gereklidir. Birçok olguda primer patolojik değişikliklerin yanı sıra değişen oranda ve evrede inflamatuvar süreç de işin içine katılmış olabilir. Bunun ayrımını yapmak ve temelde yatan patolojiyi saptamak zor, bazen de imkansız olabilir. Tüm bu olumsuzluklara rağmen interstisyel akciğer tutulumunun olduğu hastalarda, akciğerdeki histopatolojik değişiklikleri saptamak, hastalığın etiyolojisi, aktivite durumu, lezyonun yaşı, geriye dönebilirliği ve ön önemlisi prognozu hakkında önemli bilgiler verecektir.

Histopatolojik paternlerin doğru olarak yorumlanabilmesi için açık akciğer biyopsilerinin birden fazla lokalizasyondan yapılması (ortalama 3-5 biyopsi), mümkünse linguladan yapılmaması ve radyolojik olarak en ağır ve hafif bulguların bulunduğu alanları içermesi tanı doğruluğu açısından son derece önemlidir (20, 46).

(1). Akut Akciğer Hasarı ve Diffüz Alveolar Hemoraji

Temel patoloji interstisyel ödem, intra-alveolar fibrin ve reaktif tip II pnömosit proliferasyonu ile hyalen membrandır. İntra-alveoler fibrinin alveol yüzeyine sıvanarak oluşturduğu membran, hyalen membran olarak tanınır. Alveol duvarlarında nekroz, eozinofil infiltrasyonu, fibrin varlığı, hemosiderin yüklü makrofajlar görülebilir. Eğer neden olabilecek bir koşul, hastalık ya da temas yoksa idiyopatik akut interstisyel pnömoni olarak isimlendirilir. İmmünsupresyonlu hastalarda akut akciğer hasarı paterni görüldüğünde enfeksiyon olasılığı mutlaka düşünülmeli ve bu yönde araştırma yapılmalıdır. Akut akciğer hasarı yanı sıra özellikle alveol boşluklarını dolduran eozinofil polimorf varlığı akut eozinofilik pnömoni olasılığını akla getirmelidir (46).

Akciğerde yeni gelişmiş ve eş zamanlı yaygın intra-alveolar kanama saptanıyorsa immünolojik mekanizmaların tetiklediği hemoraji sendromlarının oluşturduğu hastalıklar akla gelmelidir. Wegener granülomatozisi ya da Good Pasture sendromu akciğerde yaygın kanamaya neden olabilir. Akut gelişen hastalardan biyopsi alınırsa alveolleri dolduran yaygın eritrositler ve hemosiderin yüklü makrofajlar saptanırken daha kronikleşen olgulardan biyopsi alınmış ise deskuamatif interstisyel pnömoni tarzı hemosiderin yüklü makrofajların doldurduğu alveoller ve alveol yüzeylerini döşeyen tip II pnömositler görülür. Daha sonrasında tabloya kanamanın organizasyonunun girdiği, organizasyonlu pnömoni benzeri özellikler; alveol boşluklarında fibroblastik aktivite saptanabilir (46).

Akut hasar eğer fibrotik değişiklikler olan akciğerde meydana gelmişse bunun mutlaka raporda belirtilmesi gerekir. Örneğin idiyopatik pulmoner fibrozis olgularında akut alevlenme görülebilir. Yine ilaç reaksiyonlarında etkileyen maddenin yeniden vücuda girişi akut hasarın görülmesine neden olabilir (1).

(2). Fibrozis

Temel patoloji akciğer parankiminde kısmen yeniden yapılanmanın eşlik ettiği kollajen lif artışıdır. İnterstisyel akciğer dokusunda fibrozis gelişimi hemen daima kalıcı hasar anlamına gelen patolojidir. Bu nedenle prognostik önem taşır. Periferik akciğer alanlarında radyolojik olarak saptanan fibrotik değişikliklerin yanı sıra oluşan değişik büyüklükteki kistler bal peteği akciğeri olarak isimlendirilir (46). Bal peteği akciğeri paterninin varlığı ve yaygınlığının patoloji raporunda belirtilmesi, hastanın bundan sonra yapılacak tedavilerden yanıt alamayacağı anlamına gelir (1).

(a) Temporal heterojenite gösteren fibrozis

Bu patern literatürde en eski dönemlerden beri bilinen Liebow'un tanımladığı paternidir. En tipik örneği olağan interstisyel pnömonidir. Temel olarak yeniden yapılanmanın iyice yerleştiği periferik akciğer (subplevral subseptal) alanları ile fibroblastik aktivasyonun +/- olduğu alanlar ve normal akciğer alanlarının geçişi izlenir. Burada araştırılacak en önemli parametre, iyi gelişmiş fibrotik değişikliğin izlendiği alan ile sağlam görünen akciğer alanları arasındaki alveol duvarlarında yeni gelişen 'fibroblastik' odakların olup olmadığıdır. Fibroblastik odakların varlığı olağan interstisyel pnömoni için önemli bir bulgudur ancak sadece fokal alanda izleniyorsa olağan interstisyel pnömoni olarak tanımlamak için yeterli olmayabilir (46).

Olağan interstisyel pnömoni paterni 2018 yılında ATS/ERS tarafından yayımlanan idiyopatik pulmoner fibrozis rehberinde detaylıca yer bulmuştur. Güncel sınıflama ile, histopatolojik lezyonların varlığına göre kesin, olası, belirsiz olağan interstisyel pnömoni tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo 10). Aynı rehberde radyolojik ve histopatolojik veriler göz önünde bulundurularak tanı şeması oluşturulmuştur (Tablo 11) (88).

Tablo 10. Olağan interstisyel pnömoni tanısı konulmasında kullanılan histopatolojik sınıflama (88).

OİP	Olası OİP	Belirsiz OİP	Alternatif Tanı
- Belirgin fibrozis/çatı hasarı (yaygın skar ve/veya bal peteği) - Subplevral ve/veya paraseptal fibrozis - Yamasal parankimal fibrozis - Fibroblastik odak - OİP'yi dışlayan bulguların yokluğu	- Sütun 1'deki bazı histolojik özellikler mevcuttur, ancak OİP/İPF'nin kesin tanısını engelleyen bulguların varlığı ve alternatif tanı önerilecek özelliklerin yokluğu - Veya sadece bal beteği	- OİP paterni dışındaki bulgularla birlikte fibrozis (±çatı hasarı) - Başka bir nedene sekonder gelişen OİP paterni gösteren bulgular - Sütun 1'deki bazı histolojik özellikler, ancak alternatif bir tanıya işaret eden diğer bulgular	- İİP'lerin diğer histolojik yapılarının özellikleri (örneğin, tüm biyopsilerde fibroblast odaklarının olmaması veya gevşek fibrozis görülmesi) - Diğer hastalıklara işaret eden histolojik bulgular (örneğin, hipersensitivite pnömonisi, pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz, sarkoidoz, lenfanjiyoleiyomyozis)
İİP: İdiyopatik interstisyel pnömoni; İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis; OİP: Olağan interstisyel pnömoni.			

Olası patern tanısında akciğer ya tamamen bal peteği kistler içermelidir ya da subplevral paraseptal dağılımlı çatı hasarı veya bal peteği eşlik eden fibroblastik fokus veya yamasal fibrozis (ikisi aynı anda olmamalı) bulunmalıdır. Sadece diffüz veya yamasal fibrozis varlığı

ile kesin ve dışlayan lezyonların bulunmaması olası olağan interstisyel pnömoni tanısı için geçerlidir. Olağan interstisyel pnömoni paterni dışındaki bulgularla birlikte çatı hasarının eşlik ettiği veya çatı hasarı olmadan fibrozis olması veya başka bir nedene bağlı sekonder gelişen olağan interstisyel pnömoni gösteren bulguların olması, belirsiz olağan interstisyel pnömoni olarak tanımlanmıştır. Olağan interstisyel pnömoni düşündürülen bulgularla birlikte alternatif tanıyı düşündürülen bulguların yer alması da belirsiz olağan interstisyel pnömoni olarak değerlendirilmiştir. Sınıflama aynı zamanda dışlamaya dayandığı için histopatolojik tabloda olmaması gereken lezyonlar da tanımlanmıştır (88).

Tablo 11. Radyolojik ve histopatolojik paternlere göre idiyopatik pulmoner fibrozis tanısı (88).

İPF Şüphesi*		Histopatolojik Patern			
		OİP	Olası OİP	Belirsiz OİP	Alternatif Tanı
Radyolojik Patern	OİP	İPF	İPF	İPF	İPF Değil
	Olası OİP	İPF	İPF	Muhtemel İPF**	İPF Değil
	Belirsiz OİP	İPF	Muhtemel İPF**	Belirsiz İPF***	İPF Değil
	Alternatif Tanı	Muhtemel İPF**	İPF Değil	İPF Değil	İPF Değil

*Klinik olarak İPF şüphesi: Bir akciğer grafisinde veya toraks bilgisayarlı tomografisinde açıklanamayan semptomatik veya asemptomatik iki taraflı pulmoner fibrozis paternleri, bibaziler inspiratuar selofan raller ve 60 yaş üstü hastalar (Orta yaşlı yetişkinlerde [>40 yaş ve <60 yaş], özellikle ailesel pulmoner fibrozis riski taşıyan hastalarda, tipik olarak 60 yaş üstü olan hasta ile nadiren aynı klinik senaryo gelişebilir.)

**İPF, aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin mevcut olması durumunda muhtemel tanıdır:

- 50 yaşın üzerindeki bir erkekte veya 60 yaşın üzerindeki bir kadında orta-şiddetli traksiyon bronşektazisi/bronşiyolektazisi (lingua dahil olmak üzere dahil dört veya daha fazla lobda hafif traksiyon bronşektazisi/bronşiyolektazisi veya iki veya daha fazla lobda orta-şiddetli traksiyon bronşektazisi/bronşiyolektazisi olarak tanımlanmıştır)
- YÇBT'de geniş retikülasyon ($>30\%$) ve yaş >70
- BAL sıvısında artmış nötrofil ve/veya lenfositozun olmayışı
- Multidisipliner yaklaşım ile İPF tanısı konulması

***Belirsiz İPF:

- Yeterli biyopsi olmadan İPF olması olası değildir.
- Yeterli bir biyopsi ile multidisipliner yaklaşım ve/veya ek konsültasyonlardan sonra daha spesifik bir tanı için yeniden sınıflandırılabilir.

İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis; OİP: Olağan interstisyel pnömoni; YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi.

Tanıyı dışlayıcı tipik histopatolojik lezyonlar her ne kadar olağan interstisyel pnömonide paternde bulunmaması gerekse de idiyopatik pulmoner fibrozis akut atak döneminde ve enfeksiyon gelişiminde mevcuttur. Temel değişiklikler tipik interstisyel fibrozis tablosuna eşlik

eden akut alveolar hasar varlığıdır. Akut ve kronik lezyonlar aynı örnekte yer alır. Histopatolojik değişiklikler ayrı komponentler halinde ya da ayırt edilmesi güç mikst halde bulunabilir. İnterstisyel fibrozisle birlikte farklı eksüdatif veya proliferatif evrede diffüz alveolar hasar bulunur. Organize pnömoni, alveolar fibrin ve eksuda, hyalen membran, tip II pnömositler, bal peteği ve tipik interstisyel fibrozis olağan interstisyel pnömoni akut atak tablosudur. Bu nedenle diffüz alveolar hasar lezyonlarının her zaman olağan interstisyel pnömoni paternini dışlamayacağı bilinmelidir, ayırıcı tanıda atak ve enfeksiyon varlığı dikkate alınmalıdır (1).

(b) Alveol duvarlarında uniform özellikte fibrozis

Bu patern alveol duvarlarının anatomik yapısı korunarak gelişen fibrozisle karakterizedir. En sık fibrozan tip non-spesifik interstisyel pnömoni paterni olarak bilinir (46). Bu paterndeki patolojik bulgular, radyolojide normalden sapmaların saptandığı her alanda eş görünümlü, aynı yaşta özellikler gösteren alveol septumlarında iltihap hücresiz veya az iltihap hücresi içeren, uniform fibrotik kalınlaşma olarak özetlenebilir (1).

(c) Havayolu merkezli fibrozis

Fibrozis özellikle bronşiyoller çevresinde görülüyorsa genellikle inhalasyon yolu ile alınan organik ya da inorganik etkenlerle oluşan patolojiler ve romatolojik veya immün mekanizmalarla gelişen patolojiler akla gelmelidir. Hipersensitivite pnömonisi, aspirasyon pnömonisi, Romatoid artrit ve Sjögren sendromunun akciğer tutulumunda bu tür fibrozis görülebilir (46).

(d) Yıldızlı skar oluşturan fibrozis

Sigara ile ilişkili akciğer hastalıklarının son döneminde (örneğin; pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis) görülebilir. Özellikle pulmoner Langerhans hücreli histiyositozisin ileri evrelerinde bu anatomik fibrotik değişiklik dışında bulgu olmayabilir; inflamatuvar hücre pek az olabilir. Langerhans histiyositleri ve diğer hücrelerin yokluğu veya azlığı nedeniyle tanı konulamayabilir (1).

(e) Bal peteği oluşumlu fibrozis

Akciğerde primer ya da sekonder tutulum yapan birçok hastalığın ilerlemiş döneminde son dönem akciğeri olarak isimlendirilen patolojik patern izlenebilir. Eğer hasta 60 yaşın üzerindeyse YÇBT bulguları uyumluysa ve daha önceden bilinen başka bir hastalık yoksa olağan interstisyel pnömoni paterni rapora yazılabilir. Bunun dışında deskuamatif interstisyel pnömoni, lenfositik interstiyel pnömoni, sistemik kollajen vasküler hastalıklar, kronik ilaç reaksiyonu, pnömokonyozlar (asbestozis ,berilyozis, ağır metal, vb.), sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz, kronik granülomatöz hastalıklar, kronik aspirasyon, kronik hipersensitivite pnömonisi, organize diffüz alveolar hasar, radyasyon hasarı, iyileşen enfektif pnömoni veya inflamatuvar süreçler, fibrozan tip non-spesifik interstisyel pnömoni, Erdheim-Chester hastalığı, Hermansky-Pudlak sendromunda da bal bepeteği oluşumu görülebilmektedir (1).

(3). Kronik İnflamatuvar (Hücresel) İnfiltrasyon

Burada kastedilen alveol duvarlarındaki inflamatuvar hücre infiltrasyonudur. Bu hücreler çoğunlukla lenfosit ve belirli oranda plazmositten oluşur. Bu infiltrasyona bazen zayıf yapılı ya da iyi forme küçük granülomlar eşlik eder. Ayrıca alveol duvarında fibrotik değişiklik görmek de mümkündür (1).

(a) Sadece lenfosit-plazma hücrelerinden oluşan hücresel infiltrasyon

Septumlarda lenfosit üstünlüklü iltihabi infiltrasyonun saptandığı, her alanda aynı özellikleri taşıyan morfolojik patern non-spesifik interstisyel pnömoninin hücresel formu olarak bilinir (46).

(b) Zayıf granülom oluşumlu hücresel infiltrasyon

Bu paternin prototipi olarak hipersensitivite pnömonisi verilebilir. İzlenen granülomlar genellikle küçük-orta çaplı havayolu merkezli olup, granülomları oluşturan histiyositlerde kollersterol yarıkları vardır. Ayrıca düşük dereceli lenfoproliferatif hastalıklar, otoimmün hastalıklarda izlenen akciğer tutulumu da aynı paterni gösterebilir (1).

(c) İyi forme granülomların eşlik ettiği hücresel infiltrasyon

Enfeksiyon hastalıklarıyla birlikte görülen lenfo-plazmositer infiltrasyon ve iyi forme granülom görülebilir. Ayrıca subakut ve kronik aspirasyon pnömonilerinde de iyi forme granülom saptanabilir. Atipik mikobakteri enfeksiyonlarında (Bioairesol inhalasyonu akciğeri) yine sarkoidoza benzer nekrozlaşmayan iyi forme granülomlar görülebilir (1).

(4). Alveollerin İçini Dolduran İnfiltrasyon

Burada görülen alveol boşluklarını dolduran hücresel ya da hücresel olmayan materyaldir. Hücresel elamanlar immatür fibroblastlar, makrofajlar ve nötrofiller olup, hücresel olmayan materyal ise proteinöz materyaldir (1).

(a) Alveol boşluklarını dolduran fibroblastlar (organize pnömoni paterni)

Alveol boşluklarında yumaklaşan genç fibroblastlar ve bunlara eşlik eden az oranda bağ dokusuna ait ekstrasellüler matriks ve iltihabı hücreler histopatolojik bulguyu oluşturur. Aynı özellikteki yapıların alveol boşluklarının yanı sıra bronşiyollerini doldurduğu patolojiye bronşiyolitits obliterans organize pnömoni adı verilir. Yeni sınıflamalarda eğer genç granülasyon dokusu benzeri bu yapı sadece alveol keseleri ve duktusları dolduruyorsa organize pnömoni; eğer bu yapılar membranöz ve respiratuar bronşiyollerini dolduruyorsa obliteratif bronşit olarak isimlendirilmektedir. Ayrıca organize pnömoni paterni görülüyorsa ve eşlik eden başka bir patoloji yoksa, etiyolojik bir neden bulunamıyorsa kriptojenik organize pnömoni olarak isimlendirilmektedir. Eğer beraberinde alveol lümenlerini kuşatan hyalen membran ve serbest fibrin var ise akut akciğer hasarının da eklendiğini söylemek gerekir (1).

(b) Alveol boşluklarını dolduran histiyositler (difüz interstisyel pnömoni paterni)

Alveol boşluklarını alveolar makrofajların ve buna eşlik eden az sayıda diğer iltihabi hücrelerin doldurduğu patolojik tablodur. Deskuamatif interstisyel pnömoni son yıllarda respiratuar bronşiyolitits-interstisyel akciğer hastalığı olarak değerlendirilen sentrilobüler anatomik dağılımlı, sigara ilişkili akciğer hastalığının çoğunlukla ileri döneminde ya da tek başına görülen bir antite olarak kabul edilmektedir. histiyositlerin sitomorfolojik özellikleri tanıda önemlidir. Bu hücreler demir boyaları ile ve periyodik asit-Schiff (PAS) boyası ile pozitif, hemotoksilen + eozin (H+E)'de açık kahverenkli granül tarzda inrasitoplazmik pigment birikimi gösterirler. Amiodaron reaksiyonunda, obstrüktif pnömonide ve lipoid pnömonide histiyositler pigment içermez sadece köpüklü-granüler şeffaf sitoplazmalıdır. Ağır metal

pnömokonyozlarında (özellikle kobalt pnömokonyozunda) alveolleri dolduran histiyositler ise çok çekirdekli. Eozinofilik pnömonilerde intersitisyum infiltrasyonunun yanı sıra hava yolu boşluklarında eozinofiller, fibrin ve alveolar makrofajlar saptanabilir. Lipoid pnömoninin egzojen kaynaklı olanında histiyositlere küçük-büyük boşluklar eşlik edebilir (1).

(c) Alveol boşluklarını dolduran eozinofilik materyal

Bu paternin prototipi pulmoner alveolar proteinoz hastalığıdır. Bu kendine özgü hastalık alveol boşluklarını dolduran granüler yapılı eozinofilik hücresel olmayan materyal ile karakterlidir. Eozinofilik materyale kolesterol yarıkları ya da hyalen globüller eşlik edebilir. Alveolar materyalin ince granüler yapıda olması, ayırıcı tanıya alınacak olan pulmoner ödem ve pnömosistis karinii enfeksiyonundan ayırımına yardım eder (1).

(d) Alveol boşluklarını dolduran sideroblastlar

Difüz alveolar hemoraji sendromlarında ya da vaskülitlerde görülebilir (1).

(e) Alveol boşluklarını dolduran nötrofiller

Bu paternin prototipi akut bronkopnömonilerdir. İnterstitiyel akciğer hastalığı sorgulanan olgularda biyopside bu infiltrasyon tipinin yaygın olarak görülmesi pek beklenen özellik değildir. Fokal olarak görüldüğünde kapilleritin eşlik ettiği difüz kanama sendromlarından şüphe edilebilir ya da olguda interstitiyel tutulumu yeni gelişen bakteriyel pnömoni eşlik ediyor olabilir (1).

(5). Nodüller

Nodül olarak isimlendirilen yuvarlak iyi sınırlı yer kaplayan lezyonlar, akciğer biyopsilerinde tek ya da çok sayıda küçük ya da büyük boyutlu olabilir. Bu nodüller lenfositik hücrelerden, atipik hücrelerden, epitelioid özellikler taşıyan dolayısıyla granülom formasyonu oluşturan histiyositlerden oluşabilir. Nodülün tek ve büyük oluşu akla öncelikle maligniteyi getirmelidir (1).

(a) Granülomatöz iltihabın oluşturduğu nodüller

Burada granülomların nekrozlu ya da nekrozsuz oluşları yanı sıra akciğerdeki anatomik dağılımları da tanıya yardımcıdır. Örneğin sarkoidozda ve beriliyozda granülomlar

konglomere, non-nekrotizan yapıdırlar ve perilenfatik dağılım gösterirler. Granülomları eozinofilik hyalenize materyal çevreler, iltihabi infiltrasyon eşlik etmez (çıplak granülom) ve granülomların histomorfolojileri eş zamanlı geliştiklerini düşündürür (1).

Enfeksiyon nedenli granülomlarda ise tek ya da multipl olmaları yanı sıra sınırlar bu kadar net olmayabilir. Epiteloid histiyositlere diğer iltihabi hücreler (sıklıkla lenfositler) eşlik eder, nekrozlu olmaları da beklenen özelliştir (1).

Nekroza ait özelliklerin dikkatlice gözden geçirilmesi gereklidir. Bir miktar erimenin eşlik ettiği koagülasyon nekrozu kazeifikasyon nekrozunu düşündürecektir. Bu tür nekrozlarda iltihabi etkenin araştırılması şarttır. Özellikle bu tür granülomda tüberküloz basili için ve mantar enfeksiyonu için boyamalar yapmak önem taşır. Tüberkülozda nekroza eşlik eden polimorf nüveli lökositler (abseleşme) beklenmezken mikotik etkenlerle gelişen granülomlarda apseleşme görülebilir (1).

Özelikle sarkoidozda ve benzer granümatöz reaksiyonlarda dev hücrelerin sitoplazmasına aslında patognomonik olmayan, Asteroid cisimcik ve/veya Schaumann cisimcikleri saptanabilir. Oksalat kristalleri ve polarize ışıktaki çift kırıcılık gösteren materyal ise yabancı cisim aspirasyonunu akla getirebilir (46).

(b) Makrofaj ve inorganik tozların oluşturduğu nodüller

Silikoziste izlenen nodüller genellikle yuvarlak şekilli ve değişen oranda fibrozisin eşlik ettiği nodüllerdir. Fibrozis yuvarlakça girdapvari şekil alabilir, lameller ya da hyalen karakterde polarize ışıktaki çift kırıcı olan silika tozları (alüminyum ve magnezyum tozları) içerir. Sarkoidozda olduğu gibi pnömokonyozların bir kısmı perilenfatik dağılım ve interlobuler alanda, plevra altında yerleşen nodüller oluşturabilir (1).

(c) Langerhans hücrelerinin oluşturduğu, yıldızlı skar yapısının eşlik ettiği nodüller

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoziste oluşan nodüller genellikle mikst tip iltihabi hücre, fibroblast, kollajen, Langerhans hücreleri, pigmentli alveolar makrofajlar içerir. Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozisin hücresel fazı malignite ile karıştırılabilir. Ancak çoğunlukla biyopsiye giden olgularda bu karışık hücreli infiltrasyonun peribronşiyal oluşu ve az ya da çok yıldızlı skarlaşma eşlik etmesi ile ayırt edilebilir (1).

(6). Minimal Değişiklik

Biyopsi yapılacak kadar klinik ve radyolojik bulguları var olan hastalarda, mikroskopik olarak ilk bakışta normalmiş gibi görünen paternler dizisidir. Burada ilk olarak düşünülmesi gereken konstriktif bronşiyolit, vasküler ya da lenfatik patolojiler ve kistlerdir. Klinikte kronik pasif kardiyak konjesyon, pulmoner veno-oklüzif hastalıklar interstisyel akciğer hastalığıymış gibi bulgu verebilir. Bu gibi olgularda pulmoner ödem, difüz alveolar akciğer hasarının erken bulguları, endotelyal vakuolizasyon, lenfatik dilatasyon ve interstisyel genişleme gibi minimal bulgular görülebileceği akılda tutulmalıdır. Yine pulmoner emboli olgularında (yağ, fibrin) intravasküler bulgular dikkatlice aranmalıdır (20).

Kronik bronşiyolitte bronş duvarlarında musküler hipertrofi, submukozal fibrozis, hafif iltihabi infiltrasyon, lümende mukus birikimi ile hafif ektazi, peribronşiyolar skarlaşma ve bronşiyolar metaplazi saptanabilecek histomorfolojilerdir (46).

Akciğerin arteriyel, venöz ve lenfatik damarlarıyla ilişkili patolojileri cerrahi materyallerde sık rastlanır. Burada dikkat edilmesi gereken en önemli husus bu anatomik yapıların mutlaka hatırlanarak gözden geçirilmesidir. Diğer kronik interstisyel patolojilerle birlikte arteriyollerde sklerotik değişiklik oldukça sıktır, bu nedenle saptandığında klinik olmadan ve patolojinin saptandığı damarlarda tama yakın obliterasyon olmadan pulmoner hipertansiyon tanısı verilmemelidir (20).

Lenfanjiyoleiomyomatozis akciğerde minimal değişiklik yapabilecek kistik hastalıkların başında gelir. Küçük biyopsilerde bunu saptamak için önceden hafif fiksatif enjeksiyonu ve biyopsinin kenarlarındaki staplerlerin çıkarılması önem taşır. Akciğer parankiminde genellikle periferik oluşmuş kistlerin duvarında bazı olgularda çok az özel, anormal düz kas hücrelerinden oluşmuş hücresel kalınlaşma olabilir. Bu hücreleri tanımak için insan melanom siyah-45 (HMB-45), Melan-A, östrojen ve progesteron reseptörünü immünohistokimyasal olarak saptamak gereklidir (1).

F. TEDAVİ

İnterstisyel akciğer hastalıklarında klinik tablo, radyolojik bulgular ve histopatolojik araştırmalar temelinde 200'den fazla hastalık bu gruba girmektedir. Ancak hastalıkların pek çoğunun insidans ve prevalansının düşük olması, ilaç tedavilerinin değerlendirilmesi için gereken güçlü, ses getiren çalışmaların yapılmasını zorlaştırmaktadır.

1. Genel Önlemler

a. Eğitim

İnterstisyel akciğer hastalığı tanısı konulan her hasta tanı, tedavi seçenekleri ve prognoz konusunda bilgilendirilmeli ve hasta bilgilendirme formları verilmelidir. İlerleyici fibrozis ve solunum yetmezliğine götüren, etkin bir tedavinin bulunmadığı idiyopatik pulmoner fibrozis ve diğer interstisyel hastalıklarda öncelikle hastalar iyi düzenlenmiş klinik çalışmalara yönlendirilmelidir. Genellikle hastalık şiddeti hafif ve orta düzeyde olanlar klinik çalışmalar için en uygun adaylardır. İlerlemiş hastalıkta ise, genç ve komorbiditeleri olmayan hastalar en uygun tedavi olan akciğer transplantasyonu için yönlendirilmelidir (1).

b. Multidisipliner Yaklaşım

Hastanın, tanı ve tedavi sürecinde interstisyel akciğer hastalığı üzerine yoğunlaşmış bir merkezde göğüs hastalıkları, radyoloji, patoloji, romatoloji, kardiyoloji ve göğüs cerrahisi uzmanlarından oluşan multidisipliner bir ekip tarafından izlenmesi gereklidir (9).

c. Etiyolojik Nedenlerden Uzaklaştırma

İnterstisyel akciğer hastalıklarının tedavisinde ilk önce etiyolojik nedenin elimine edilmesine odaklanılmalıdır. Bu durum özellikle ilaç kullanımına bağlı gelişen interstisyel hastalıkta, çevresel ve mesleki interstisyel hastalıklarda (hipersensitivite pnömonisi, pnömokonyozlarda) önem taşımaktadır. Hipersensitivite pnömonisinde temas edilen antijenden uzaklaştırma hastalığın tedavisi için yeterli olabilir. Herhangi bir nedenle ilaç kullanımı söz konusu ise, daha önce interstisyel hastalık yaptığı saptanmamış olsa bile ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalığı düşünülerek, ilaçların kesilmesi ya da değiştirilmesi ile interstisyel hastalık düzelebilir. Etiyoloji saptanamıyor veya temas kesilmesine rağmen hastalık ilerliyorsa farmakolojik tedaviye başvurulur (1).

d. Sigaranın Bıraktırılması

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis, deskuamatif interstisyel pnömoni ve respiratuar bronşiolitis-interstisyel akciğer hastalığında ve idiyopatik pulmoner fibrozis gibi interstisyel hastalıkların etiyolojisinde sigara önemli rol oynar. Ayrıca sigara içmeye devam eden idiyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda akciğer kanseri, içmeyen hastalara göre 10 kat artmaktadır. Sigara bırakma kliniklerinde bu hastalara öncelik verilmeli ve sigaranın mutlaka bıraktırılması sağlanmalıdır. Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis, deskuamatif

interstisyel pnömoni ve respiratuar bronşiyolitisi-interstisyel akciğer hastalığında sigaranın kesilmesi hastalığın tedavisi için yeterli olabilir (1).

e. Gözlem

Bazı hastalarda ilaç tedavisi verilmeksizin bir süre gözlenmesi hastalığın doğal seyrini kavramada yararlı olmaktadır. Bu durum özellikle pulmoner sarkoidoz da söz konusu olabilir. Sarkoidozda, spontan remisyon oranları yüksek olduğundan evre I, II, III'te asemptomatik olgularda farmakolojik tedavi öncesi olgular bir süre izlenmeli, hastalığa ait klinik ve radyolojik bulgulara ilerleme ve SFT'de bozulma olursa farmakolojik tedavi düşünülmelidir (1). Her ne kadar daha önceki rehberlerde idiyopatik pulmoner fibrozis için "bekle ve gör" stratejisi önerilmiş olsa da son rehberlerde tanıdan emin olunan durumlarda anti-fibrotik tedaviye erken zamanda başlanması önerilmektedir (125).

f. Destek Tedavi

Özellikle idiyopatik pulmoner fibroziste ve diğer solunum yetmezliği ile seyreden progresif fibrozisli hastalarda, tedavinin en önemli kısmı olup, her hastada öncelikle uygulanmalıdır. Özellikle hastalarda giderek artan dispnenin kontrolüne yönelik ilaç tedavisi ve gerektiğinde oksijen tedavisi (başlangıçta egzersiz esnasında, daha sonraları ise sürekli) ile hem hastanın normal aktivitelerini sürdürmesi sağlanır, hem de hipoksemik hastalarda gelişecek olan sekonder pulmoner hipertansiyon geciktirilir (1).

İdiyopatik pulmoner fibroziste son dönem hastalıkta aşırı öksürük ve dispne nedeniyle oral opiatlar kullanılabilir. Etkisi olmayan ilaçlar kesilmelidir. Grip ve diğer solunum sistemi enfeksiyonlarına karşı kötü tolerans göstereceklerinden, tüm hastalara grip ve pnömokok aşısı önerilmelidir. GÖR, interstisyel hastalık olsun olmasın, sistemik skleroziste sık rastlanan bir bulgudur. Bunun dışında idiyopatik pulmoner fibrozis gelişiminde ve progresyonunda da GÖR ve mikroaspirasyon önemli bir risk faktörü olarak kabul edildiğinden mutlaka tedavi edilmelidir (1).

Pulmoner rehabilitasyon interstisyel akciğer hastalığı olanlarda da yararlı olup, yapılan çalışmalarda dispnede anlamlı azalma ve 6DYT'de düzelme gözlenmiştir. Pulmoner rehabilitasyon, psikososyal yardım, hastalık hakkında bilgilendirme eğitim ve beslenme önerileri, idiyopatik pulmoner fibrozis hastalarının yaşam kalitesini arttıran destek yaklaşımlarıdır. Başlangıç fonksiyonel durumu kötü olanlarda daha da etkili ve gerekli olabilmektedir. Kapsamlı, multidisipliner, kişiye özel pulmoner rehabilitasyon programları

interstisyel akciğer hastalıklarının yönetiminde standart yaklaşım olarak yer almalıdır. Hastalar pulmoner rehabilitasyon programlarına son dönem akciğer hastalığı gelişmesi beklenmeden tanı ve medikal tedavi aşamasında yönlendirilmelidir (9).

2. İlaç Tedavisi

İnterstisyel akciğer hastalıklarında ilaç tedavisinin temelini anti-inflamatuvar ve anti-oksidan tedaviler oluşturmaktadır. Bu sebeple geliştirilmiş birçok ilaç inflamatuvar sürece etki ederek hastalığın fibrozis gelişmeden önlenmesini veya oksidatif stresin azaltılarak patoloji gelişiminin durdurulmasını veya yavaşlatılmasını amaçlamaktadır. Ancak bazı durumlarda yine de inflamasyon kontrol altına alınamamakta ve fibrozis gelişmektedir. İdiyopatik pulmoner fibrozis gibi hastalık seyrinde fibrozisin kaçınılmaz olduğu durumlardaki patolojilere yönelik ise anti-fibrotik ilaçlar geliştirilmeye başlanmıştır. Son zamanlarda ilaç gelişimi göz önüne alındığında ilaç endüstrisinin anti-fibrotik ajanlara yoğunluk verdiği görülmektedir. İnterstisyel akciğer hastalıklarında medikal tedavileri: anti-inflamatuvar ajanlar, anti-oksidan ajanlar ve anti-fibrotik ajanlar olarak sınıflandırabiliriz (1).

a. Anti-inflamatuvar Tedavi

Bu hastalık grubunda **steroid** tedavisi ile ilgili ilk bildiriler 1957 yılında Hamman-Rich sendromunda yayımlanmıştır. Daha sonra da 1970'lerin başına kadar steroidlerin interstisyel akciğer hastalıklarında, özellikle de idiyopatik pulmoner fibroziste etkilerini araştıran büyük seriler yayımlanmıştır. Bu yayınlarda idiyopatik pulmoner fibrozis tanılı hastalarda steroidlere yanıt oranı %12 saptanmakla birlikte, yanıt verdiği düşünülen hasta grubu, o yıllarda henüz net olarak sınıflandırılmamış olan diğer idiyopatik interstisyel pnömoni türlerini de içermektedir. Steroidler günümüzde hala en yaygın kullanılan ilaçlardır ve eozinofilik pnömoniler, hipersensitivite pnömonileri, ilaçların neden olduğu interstisyel akciğer hastalığı, hücresel tip non-spesifik interstisyel pnömoni, deskuamatif interstisyel pnömoni ve kriptojenik organize pnömoni gibi hastalıklarda tek başına tedavi edici olmaktadır. Bu hastalıklarda 0.5-1 mg/kg/gün prednizon oral yollarla verildiğinde genellikle dramatik ve çabuk bir cevap gözlenmektedir. Daha sonra cevap değerlendirilerek doz azaltılabilmekte ve hastalığı kontrol altında tutan minimal doza inilerek tedavi sürdürülmektedir (1).

Sarkoidoz tedavisinde, göz, kalp, santral sinir sistemi, renal tutulum veya hiperkalsemi gibi sistemik tutulum söz konusu ise ve Evre II-III olup, semptomatik, yaygın radyografik opasitelerle birlikte, SFT bozukluğu olan olgularda steroidler kullanılabilir.

Sarkoidozda, steroidler semptomları ve radyolojiyi düzeltir, ancak hastalığın doğal seyrini değiştirdiğine dair veri olmadığı gibi, doz konusunda fikir birliği de yoktur. Yalnızca akciğer tutulumu olan olgularda 20-40 mg/gün prednizon (veya eşdeğeri) 4-6 hafta süreyle verildikten sonra doz azaltılıp, 10 mg/güne kadar düşürülerek 6-24 ay süre ile tedavi sürdürülebilmektedir. İnhaler steroidler, yalnızca Evre I-II hastalık veya hafif pulmoner semptomlar olan olgularda, hava yolu hiperreaktivitesi olsun olmasın, inatçı öksürükte kullanılmaktadır. İnhaler steroidlerin semptom skorlarını düzelttiği gösterilmekle birlikte, akciğer fonksiyonlarında değişiklik yaptığı gösterilememiştir (126). İdiyopatik pulmoner fibrozis tedavisinde, steroidlerle tedavi edilen hastalarda sağkalım yönünden yarar gösterilememiş ve yan etki fazla olduğu için tek başına steroid tedavisi önerilmemektedir. Yalnızca pulse veya yüksek doz steroidler (1-2 gr/gün metil prednizolon), tek başına veya siklofosfamid gibi diğer sitotoksik ilaçlarla kombine olarak akut ataklarda kullanılabilir. Ancak idiyopatik pulmoner fibrozis akut atağında, pek çok vaka serilerinde tedaviye rağmen mortalite yüksek oranlarda bildirilmektedir (125). İntravenöz yüksek doz steroid (500-3000 mg/gün metil prednizolon) sıklıkla siklofosfamid veya diğer immünsupresif ilaçlarla kombine olarak özellikle alveolar hemoraji ve hızlı ilerleyen glomerülonefritle seyreden ağır vaskülitlerde kullanılmaktadır (127).

Azatioprin, DNA ve RNA sentezini inhibe eden bir pürin analogudur. Sitotoksik etkilerine ilaveten, doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesini, antikor yapımını ve antikora bağlı hücrel sitotoksiteyi ve otoantikor yapımını baskıladığı gösterilmiştir. Sistemik sklerozis, polimiyozit ve romatoid artrit bağli interstisyel akciğer hastalığında da tedavi rejimlerine eklendiğinde akciğer fonksiyonlarını stabilize ettiği gösterilmiştir. İdiyopatik non-spesifik interstisyel pnömoni ve kollajen doku hastalığına bağli non-spesifik interstisyel pnömonide de etkili bulunmuştur (127).

Siklofosfamid, alkilleyici ajan olup, lenfositleri ve lenfosit fonksiyonlarını baskılamaktadır. Şiddetli vaskülit veya diffüz alveolar hemorajiye neden olan hastalıklarda birinci basamak ajan olarak kullanılmaktadır. Sarkoidozda, siklofosfamidin refrakter kardiyak hastalık veya nörosarkoidozda da yararlı olduğu bildirilmiştir. Kollajen doku hastalığına bağli interstisyel akciğer hastalığında (özellikle polimiyozit/dermatomiyozit, skleroderma ve SLE) SFT’de ve semptom skorlarında olumlu etkiler gözlenmişse de ciddi yan etkiler görülebilmektedir (1).

Mikofenolat mofetil, T ve B hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir. Aktive T lenfositlerin apoptozisine yol açmakta ve lökositlerin inflamasyon yerine göçünü önlemektedir. Kollajen doku hastalığına bağli interstisyel akciğer hastalığında (sjögren,

skleroderma ve polimiyozitte) semptomlar, radyoloji ve solunum fonksiyonları üzerinde olumlu etkileri saptanmıştır (128).

Siklosporin, T hücrelerinde kalsinörini bloke ederek, matürasyon ve proliferasyonu için gerekli sitokinleri baskılamaktadır. Kontrolsüz çalışmalarda, steroid dozunu azaltıp, semptomlar ve SFT’de düzelme bildirilmiştir. Bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığında (romatoid artrit, polimiyozit/dermatomiyozit) yararlı olabilmektedir. Yine steroid dozunun azaltılamadığı olgularda kombinasyon tedavisi olarak kullanılabilmekte ve steroid dozunun azaltılmasını sağlamaktadır (1).

Metotreksat, DNA sentezi ve rejenerasyonunu bozarak etki göstermektedir. Progressif sarkoidozlu hastalarda etkin bir steroid azaltıcı ajan olduğu gösterilmiştir. Romatoid artrit ve polimiyozit/dermatomiyozite bağlı interstisyel hastalıklarında da etkinliği saptanmıştır (1).

Kombine tedavide, steroidler, sitotoksik veya immünsupresif ilaçlarla (siklofosfamid, azatioprin, metotreksat, siklosporin, mikofenolat mofetil, leflunomid) kombinasyon halinde, ağır vaskülitler veya alveolar hemorajiler gibi başlangıçta ağır hastalığı olanlarda veya idiyopatik pulmoner fibrozis akut atağında ve kollajen doku hastalıklarına sekonder olarak gelişen interstisyel akciğer hastalığı gibi glukokortikoidlere cevabın yetersiz olduğu durumlarda tercih edilir. Bunun dışında glukokortikoidlere tolerans varsa veya hastalıkta relapsların geliştiği durumlarda da kombinasyon tedavisi uygulanabilmektedir (1). İdiyopatik pulmoner fibrozis tedavisinde yakın geçmişe kadar uygulanan tüm immünsupresif (prednizon, azatioprin, siklofosfamid) anti-oksidan (glutatyon, N-asetilsistein), interferon gama, etanersept, imatinib, varfarin tedavilerinin ve steroid, N-asetilsistein ve azatioprin ile yapılan üçlü kombinasyon tedavilerinin etkisiz olduğu; hatta hastaya zarar verdiği artık bilinmektedir (125).

b. Anti-oksidan Tedavi

Pulmoner fibroziste, oksidanların oluşturduğu hasar, parankimal hasara yol açan mekanizmalardan biri olduğundan, oksidanla zedelemenin inhibisyonunun fibrozis tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla en sık N-asetilsistein kullanılmaktadır. Yüksek doz N-asetilsistein ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalar anti-oksidan tedavinin etkinliğini kanıtlamamıştır. Bu nedenle kullanılmaları önerilmemektedir (125).

Anti-asit tedavinin kanıt düzeyi çok yüksek olmasa da FVC’deki düşüşü yavaşlattığını ve akut alevlenme sıklığını azalttığını gösteren araştırmalar vardır. Buna karşılık CAPACITY ve ASCEND çalışmalarının post-hoc analizlerinde etkileri gösterilememiştir. Yan etkileri az olan bu ilaçlar, GÖR yakınması olan hastalarda güçlü kanıtları olmasa da kullanılabilir (125).

c. Anti-fibrotik Tedavi

Anti-fibrotik ajanlar, in-vitro ve hayvan deneylerinde fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini azaltmaktadırlar. İdiyopatik pulmoner fibrozis tedavisinde son yıllardaki en büyük gelişme, akciğer parankimindeki fibrozisin ilerlemesini engelleyen anti-fibrotik ilaçların üretilmesidir. Bu hedefe yönelik iki yeni ilaç, pirfenidon ve nintedanib, yeni tedavi olanağı sunmakla birlikte hastalığı tedavi etmekten çok fonksiyonel kaybı yavaşlatarak, hastalığın kötüleşmesini yavaşlatmış ve sağkalım süresini kısmen uzatabilmiştir (129).

Pirfenidonun etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İn-vitro bir çalışmada TGF- β yolağını inhibe ederek, fibroblastların proliferasyonunu ve miyofibroblastlara diferansiyasyonu engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir. Pirfenidon etkisini araştıran ilk çift-kör, randomize, plasebo kontrollü prospektif klinik çalışmayı Japonlar yapmıştır. Çalışmanın sonucunda pirfenidonun idiyopatik pulmoner fibrozis akut alevlenmesini ve VC kaybını azalttığı gösterilmiştir. TLC ve DLCO'da değişim ve dinlenme konumunda PaO₂'de düzelleme, plasebo ve tedavi grubunda benzer bulunmuştur (130). Daha sonra Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerini kapsayan çok uluslu iki ayrı çalışma planlanmıştır. CAPACITY 004 çalışmasında pirfenidonun Japon ırkına uygun olduğu belirlenen 1800 mg/gün dozunun; Anglo-Sakson ırkına uyarlanması ile belirlenen 2403 mg/gün ve 1197 mg/gün dozları, plasebo ile kıyaslanmış. CAPACITY 006 nolu çalışmada ise 2403 mg/gün doz plasebo ile kıyaslanmış. Bu iki araştırmadan elde edilen havuz analiz sonuçlarına göre pirfenidonu 2403 mg/gün dozda kullananlarda 72. haftada, FVC'deki azalmanın daha yavaş, progresyonsuz sağkalımın plaseboya kıyasla daha iyi olduğu görülmüştür. Öte yandan tedavi grubunda, DLCO, dispne, 6DYT sırasında desatürasyon, klinik kötüleşmeye kadar geçen süre ve YÇBT'de fibrozis yoğunluğunda anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Bu konuda yapılan bir diğer önemli çalışma olan ASCEND'de 2403 mg/gün pirfenidon kullananlarda 52. haftada FVC değişimi ve ölüm, plasebo ile kıyaslanmıştır. Pirfenidonun FVC'deki düşüşü yavaşlatıp, egzersiz toleransını artırarak hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı, progresyonsuz sağkalım süresini uzattığı sonucuna varılmıştır. CAPACITY, ASCEND ve iki Japon çalışmasının verilerinin havuz analizinin yapıldığı iki ayrı meta-analiz sonucuna göre pirfenidonun, 1 yıllık mortaliteyi %48, idiyopatik pulmoner fibrozise bağlı mortaliteyi %68 oranında azalttığı görülmüştür. Bu kanıtlar ışığında pirfenidon, FVC $\geq$ %50, DLCO $\geq$ %30 olan hafif ve orta düzeydeki olgularda 2400-2403 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Yan etkileri önlemek açısından yemeklerle alınması önerilmektedir. Tedaviye düşük dozla (600-800 mg/ gün) başlanmaktadır. Haftalık aralıklarla karaciğer

fonksiyon testleri ve hemogram takibi ile her öğün bir kapsül veya tablet arttırılarak, tolere edilebilen doza çıkılmaktadır. Hedef doza 267 mg'lık kapsül formunda; günde 3 x 3 ile, 200 mg'lık tablet formunda 4 x 3 ile ulaşılmaktadır. Etkili minimum doz 1200 mg/gün olduğundan bunun üzerinde kalmak gerekmektedir (129).

Nintedanib, bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Anti-fibrotik etkiyi “Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR)”, “Fibroblasts Growth Factor Receptor (FGFR)” ve “Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR)”ünü inhibe ederek, fibroblast proliferasyonunu ve hücre dışı matriks yapımını önleyerek sağlar (131). TOMORROW çalışmasında, günde iki kez 150 mg'lık dozun idiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında FVC düşüşünü yavaşlattığı, yaşam kalitesini düzelttiği ve akut alevlenmeleri önlediği gösterilmiştir. INPULSIS I ve INPULSIS II çalışmalarında nintedanibin FVC'deki yıllık düşmeyi %50, akut alevlenmeleri ise %68 oranında yavaşlattığı saptanırken, iki araştırmanın havuz analizinde ise sağkalım üzerine anlamlı bir etki gösterilememiştir. Ancak anlamlı olmasa da nintedanib alanlarda, tüm nedenlere ve solunumsal nedenlere bağlı ve tedavi altındayken ölümlerin daha az ve ilk akut alevlenmeye kadar geçen sürenin daha uzun olduğu görülmüştür. Nintedanib kullanım dozu günde iki kez 150 mg'dır (129).

3. Akciğer Transplantasyonu

İnterstisyel akciğer hastalıklarının, solunum yetmezliğine götüren progressif formlarında yaşam kalitesi ve sağkalımı düzelten tek tedavidir fakat hastaların çoğunda, ileri yaş veya eşlik eden diğer hastalıkların varlığı en büyük engeldir. Ne yazık ki uygun merkez ve verici olanakları kısıtlı olup, hastalar uygun donör için uzun süre beklemektedirler. Kısıtlı merkez ve verici olanakları ve bekleme sürecinde gelişen akut ataklar mortalitede artışa yol açarlar. Transplant sonrası 5 yıllık sağkalım yaklaşık %50'dir (132). Sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis, lenfanjioleiomyomatozis, idiyopatik pulmoner hemosiderozis, deskuamatif interstisyel pnömoni, Wegener granülomatozisi, pulmoner alveolar proteinozis gibi birçok hastalık transplante akciğerde de nüksedebilmektedir (1). İdiyopatik pulmoner fibroziste transplantasyon için hasta referansının, tanı konduğu zaman yapılması gerektiği düşünülmektedir. Çünkü idiyopatik pulmoner fibrozisli hastalar çoğu kez bekleme listesindeyken kaybedilmektedir. O nedenle hastalığın gerçek anlamda farmakolojik tedavisi olmadığına göre, ek hastalığı ve mutlak kontraendikasyonu olmayan her orta-ağır idiyopatik pulmoner fibrozis hastasına transplantasyon tedavi seçeneği olarak sunulmalıdır (129).

İdiyopatik pulmoner fibroziste transplantasyon kriterleri şunlardır:

- Altı aydan daha uzun bir sürede FVC'de $\geq 10\%$ ya da DLCO $\geq 15\%$ azalma,
- O₂ desatürasyonu (SaO₂ $< 88\%$),
- 6DYM < 250 m,
- Altı aydan daha uzun bir sürede yürüme mesafesinin > 50 m azalması,
- Pulmoner hipertansiyonun eklenmesi,
- Akut alevlenme, fonksiyonel kötüleşme ya da pnömotoraks nedeniyle hastaneye yatış.

Altmış beş yaş altı hastalarda tercih edilse de yaş mutlak kontraendikasyon değildir. Cerrahi başarısını etkileyen faktörler: diğer majör organ disfonksiyonu, daha önceki toraks cerrahileri, beslenme durumu, osteoporoz varlığı ile fizyolojik ve sosyal faktörlerdir (133).

G. TAKİP

Tedavi yanıtı genellikle 3-6 ay arayla hastanın semptomlarının değerlendirilmesi gibi subjektif bulgular ile radyolojik bulgular, SFT, egzersiz toleransı ölçümleri gibi objektif testlerle değerlendirilir. İdiyopatik pulmoner fibroziste hastalığın stabilizasyonu veya progresyonu için genellikle FVC, DLCO ve 6DYM gibi objektif testlerin seri ölçümleriyle izlem uygundur. Kısa süreli çekimlerde, değişiklikleri göstermede pek yararı olmadığından seri YÇBT izlemlerinin rolü şüphelidir. Dispne ve öksürük gibi semptomlarda gerileme veya stabilizasyon, radyolojik bulgularda progresyon olmaması ve FVC, DLCO ve 6DYM'de iyileşme veya stabilizasyon tedavide olumlu yanıtı işaret eder (11).

Spesifik bir klinik endikasyon (dispne artışı gibi) yoksa kronik interstisyel akciğer hastalıklarında takip süreleri 3 aydan daha kısa sürede yapılmamalıdır. İdiyopatik pulmoner fibroziste FVC ve DLCO ölçümleri 3-6 ayda bir yapılabilir. Sarkoidoz için de başlangıçta 3-6 aylık takipler uygundur, daha sonra hastalığın seyrine göre değiştirilebilir. Hastalık progresyonunun belirlenmesi 6. ayda FVC değişikliğine göre yapılmalıdır. Ancak sınırlı hastalığı olanlarda progresyon değerlendirmesi 1. yılda yapılabilir. Daha sonra da 6 aylık intervaller ile yapılır (12). İnterstisyel akciğer hastalıkları izlem sürecinde SFT parametrelerinde değişikliğin «anamlı» kabul edilebilmesi için FVC'de 10% veya DLCO'da 15% değişim olması gerekir. FVC ve DLCO değerinin birlikte ölçülmesi monitörizasyonun doğruluğunu artırır. İnterstisyel fibroze amfizem eşlik ettiğinde seri DLCO değişimleri FVC değişiminden daha duyarlıdır. Kısa süreli SFT değişikliklerinin izleminde beklenen değer 10% 'si yerine mutlak değerler kullanılabilir. Yavaş progresyon gösteren durumlarda birden fazla

SFT parametresinin birlikte değerlendirilmesi daha anlamlıdır (67). Bu nedenle interstisyel akciğer hastalıklarında prognozu öngörebilmek için SFT parametrelerinin kullanıldığı indeksler geliştirilmiştir. Bunlardan biri bileşik fizyolojik indeks (CPI)'dir. Mortaliteyi öngörmede CPI'nın bireysel solunum fonksiyon parametrelerine göre daha güçlü olduğu bildirilmiştir. CPI indeksi idiyopatik pulmoner fibrozis tanılı hastalarda amfizem varlığında YÇBT'de tespit edilen fibrozisin yaygınlığını belirlemek için geliştirilmiş bir indekstir (134). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, idiyopatik pulmoner fibrizos tanılı hastalarda 12 aylık takip sonrası CPI indeksinde 5 puan artışın, FVC'de %10 veya DLCO'da %15 azalma ile benzer oranda mortaliteyi öngördüğü bildirilmiştir (135).

İnterstisyel akciğer hastalıklarında SFT'nin tanı ve takipteki yeri ile ilgili olarak 2008 yılında yayımlanan British Thoracic Society (BTS) rehberindeki öneriler şöyledir:

- İntersitsyel akciğer hastalıkları tanılı tüm hastalara ilk başvuru sırasında istirahat spirometre ve DLCO ölçümleri yapılmalıdır.
- DLCO değerinin <%40 olması fibrotik idiyopatik interstisyel pnömonilerde hastalığın ilerlemiş olduğunun göstergesidir.
- İdyopatik pulmoner fibrizosi tanılı hastalarda ilk 6-12 ay içerisinde FVC'de >%10, DLCO'da >%15 düşme yüksek mortalite ile ilişkilidir.
- Başvuru sırasında 6DYT'de desatürasyon varlığı güçlü bir prognostik belirteçtir.
- İnterstisyel akciğer hastalıklarının şiddetinin belirlenmesinde maksimal egzersiz testlerinin istirahat akciğer fonksiyonlarına katkısı azdır, ancak normal olduğu zaman klinik olarak anlamlı diffüz akciğer hastalığı varlığını dışlar (9).

2011 yılında ATS/ERS'nin yayımladığı idiyopatik pulmoner fibrozis rehberinde ise idiyopatik pulmoner fibrozis tanılı hastalarda SFT'nin tanı ve takipteki yeri ile ilgili öneriler şu şekilde yer almıştır:

- Bazal FVC değerinin mortalite üzerine etkisi net değildir.
- DLCO <%40 olması mortaliteyi artırır.
- Bazal TLC ve P(A-a)O₂ değerleri sağkalım üzerine etkili olabilir ancak net bir değer tanımlanmamıştır.
- Bazal kardiyopulmoner egzersiz testleri sağkalımı öngörmede önerilmektedir.
- 6-12 aylık takipte FVC değerinde azalma kötü sağkalım ile ilişkilidir.
- FVC'de %5-10 azalma mortalite belirteci olabilir.
- 12 ay sonrasında P(A-a)O₂ değerinde >15 mmHg sağkalımı öngörmede önemlidir.

- TLC ve P(A-a)O₂ değerinde 6 aylık değişim sağkalım belirteci olabilir.
- 6DYT klinikte sıkça kullanılmasına rağmen yöntemin standardizasyon eksikliği nedeni ile prognostik değeri sınırlıdır.
- 6DYT sırasında SO₂'nin <%88 olması artmış mortalite riskinin belirteci olabilir. Kısa yürüme mesafesi ve kalp hızının normale dönmesinin gecikmesi mortalite artış riski ile ilişkilidir (125).

İdiyopatik pulmoner fibrozis tanılı hastalara yönelik yayımlanmış konsensus raporunda idiyopatik pulmoner fibrozis tanılı hastalarda tedavi yanıtının 3-6 aylık periyotlarda 2 ardışık vizitte şu parametrelerden 2 veya daha fazlasının varlığı ile belirleneceği ifade edilmiştir:

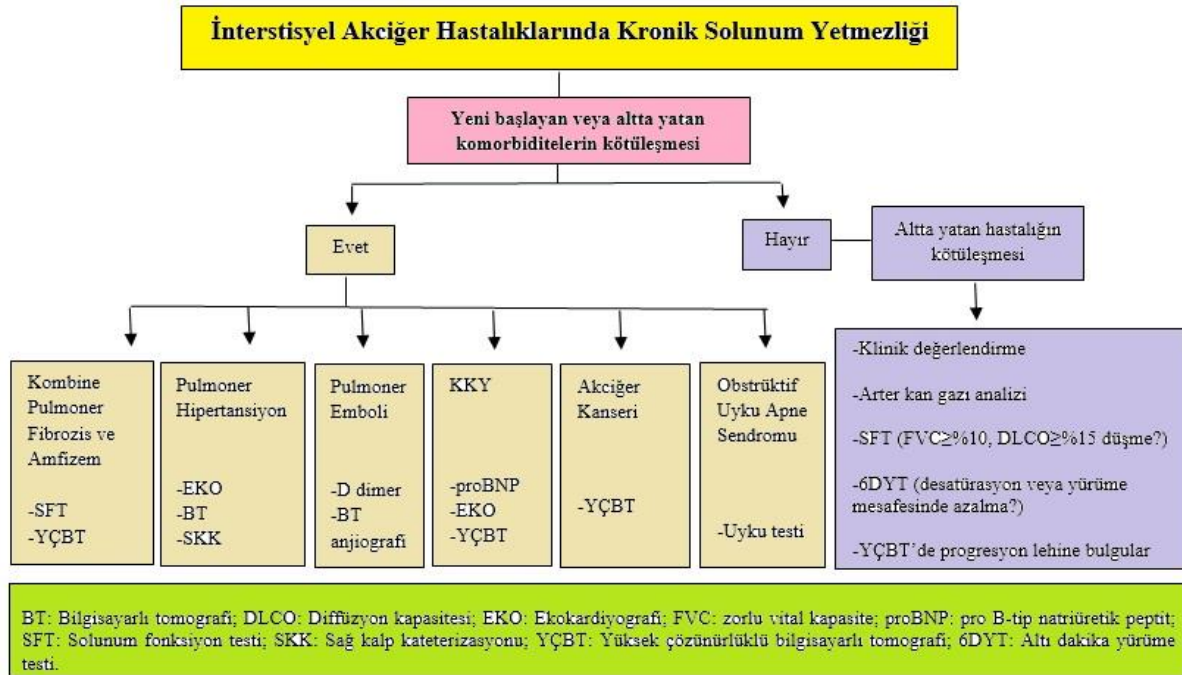
- Semptomlarda azalma (dispne veya öksürük)
- Radyolojik düzelme (parankimal patolojilerde azalma olmayacak);
- 2 veya daha fazla fizyolojik parametrede düzelme; TLC'de veya FVC'de $\geq$ %10 artış, DLCO'da $\geq$ %15 artış, egzersiz sırasında SO₂'de ($\geq$ %4) ve PO₂'de ($\geq$ 4 mmHg) anlamlı artış veya normal değere ulaşma (136).

İnterstisyel akciğer hastalıklarının seyrinde kronik solunum yetmezliği gelişebilmektedir. Kronik solunum yetmezliği sıklıkla interstisyel akciğer hastalıklarının klinik seyrini zorlaştırır ve genellikle altta yatan hastalığın kötüleşmesine sekonder gelişir. Bununla birlikte, ilişkili komplikasyonlar ve komorbiditeler de solunum yetmezliği gelişmesinde rol oynayabilir. Altta yatan kronik solunum yetmezliği nedeninin doğru belirlenmesi, klinik uygulamada hem prognostik uygulamalar için hem de farklı tedavi için çok önemlidir. Bu nedenle, solunum yetmezliğinin değerlendirilmesinde, eşlik eden hastalıkların başlangıcı ya da kötüleşmesi her zaman araştırılmalıdır. Kronik solunum yetmezliği ile ilişkili en sık görülen komplikasyon ve komorbiditeler; pulmoner hipertansiyon, KPFE, pulmoner emboli, konjestif kalp yetmezliği, akciğer kanseri, obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ve küçük hava yolu hastalığıdır (Şekil 6) (137).

Pulmoner hipertansiyon prevalansı; idiyopatik pulmoner fibroziste %3 ile %86 arasında, sarkoidozda %5 ile %74 arasında ve sistemik skleroziste %5 ile %12 arasında değişmektedir. ATS/ERS rehberine göre, interstisyel akciğer hastalıklarıyla ilişkili pulmoner hipertansiyon, kronik akciğer hastalıkları ve/veya hipoksehide göülen grup III pulmoner hipertansiyon olarak sınıflandırılır ve kötü sonuçlar ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Sarkoidozun yanı sıra, pulmoner Langherans hücreli histiyositozisle ilişkili pulmoner hipertansiyon, multifaktöriyel

mekanizmalar nedeniyle, grup V pulmoner hipertansiyon olarak sınıflandırılır. Sarkoidoz ile ilişkili pulmoner hipertansiyon sadece pulmoner fibrozise bağlı hipoksik vazokonstriksiyonla değil aynı zamanda kompresif mediastinal infiltrasyon veya pulmoner damarların granümatöz tutulumu ile de ilgilidir. Sağ kalp kateterizasyonu, pulmoner hipertansiyonun saptanması için altın standart olarak kabul edilse de klinik uygulamada ekokardiyografi genellikle tarama aracı olarak kullanılır. Bununla birlikte, interstisyel akciğer hastalarında pulmoner hipertansiyon taraması için ekokardiyografi kullanımının zamanlaması ile ilgili fikir birliği yoktur. Ekokardiyografi pulmoner hipertansiyon için anlamlıyken bir hastayı sağ kalp kateterizasyonuna gönderme kararı, özellikle tedavi seçenekleri sınırlı olduğu için olgu bazında yapılmalıdır. Pulmoner hipertansiyon tedavisi, pulmoner hipertansiyon spesifik tedavilere erişimi olan sistemik sklerozis ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları haricinde, temel olarak destekleyici olmaya devam etmektedir (137).

Şekil 6. İnterstisyel akciğer hastalıklarında kronik solunum yetmezliği gelişimine neden olabilecek komorbiditeler ve klinik değerlendirme yöntemleri (137).



KPFE, amfizem ve pulmoner fibrozisin birlikteliği olarak tanımlanır. KPFE'de istirahat ve egzersiz hipoksemi yaygındır ve kronik solunum yetmezliği saf amfizem veya saf fibrozisi olan hastalarla karşılaştırıldığında KPFE'de daha sık görülür, bu da kötü prognoza neden olur. KPFE için spesifik bir tedavi yoktur. Çünkü doğrudan KPFE'ye yönelik klinik bir çalışma yapılmamıştır, bu nedenle tedavi önerileri uzman görüşüne dayanmaktadır (137).

İnterstisyel akciğer hastalıkları olguları, dispneye sekonder hareketsizlik veya eklem ve kas ağrılarına bağlı tutukluluk nedeniyle venöz tromboemboli riski altındadır. Genel popülasyona kıyasla, özellikle SLE, dermatopolimiyozit, granülamatöz polianjiitis, romatoid artrit ve Sjögren sendromunda venöz tromboemboli riskinde artış rapor edilmiştir. SLE’de tekrarlayan pulmoner emboli sekonder AFS’nin ekarte edilmesini gerektirir. Sarkoidoz, popülasyon bazlı çalışmalarda artmış venöz tromboemboli riski ile de ilişkilendirilmiştir. Toraks BT anjiyografi, tanı için altın standarttır, çünkü ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi taraması interstisyel akciğer hastalıklarında bal betegi ve amfizem mevcut olduğundan dolayı perfüzyon kusurları geliştiğinden pulmoner emboli için spesifik değildir. Pulmoner emboli tedavisi ile ilgili olarak, varfarin tedavisi idiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında kontraendikedir çünkü randomize kontrollü bir çalışmada mortaliteyi artırdığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte, K vitamini antagonistlerinin, idiyopatik pulmoner fibrozis dışındaki interstisyel akciğer hastalıklarında pulmoner emboli tedavisi için kontraendike olduğunu gösteren hiçbir veri yoktur (137).

Kardiyovasküler hastalıklar, özellikle koroner arter hastalığı ve aritmi, interstisyel akciğer hastalıklarında ortak bir komorbiditeyi temsil eder. İdiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında koroner arter hastalığı prevalansı %60’a ulaşabilmektedir ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun prevalansı ile doğru orantılıdır. YÇBT’nin idiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında koroner arter hastalığını belirlemede yardımcı olduğu bulunmuştur, çünkü orta-şiddetli koroner kalsifikasyonların varlığı anlamlı koroner arter hastalığı varlığı için yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahipken, kalsifikasyonun bulunmaması oldukça yüksek bir negatif prediktif değere sahiptir. Kardiyak hastalık ayrıca sarkoidoz, idiyopatik inflamatuvar miyopatiler veya sistemik skleroziste olduğu gibi kalbin doğrudan tutulmasından da kaynaklanabilir (137).

Akciğer kanseri insidansı, sigaraya bağlı interstisyel akciğer hastalıklarında özellikle de idiyopatik pulmoner fibroziste belirgin bir şekilde artmaktadır. Skuamöz hücreli karsinom en sık görülen histolojik tip olup bunu adenokarsinom izlemektedir. Şu anda, akciğer kanseri teşhisi konan interstisyel akciğer hastalıkları olguları için spesifik terapötik yaklaşımlarla ilgili kanıt veya fikir birliği yoktur. Teşhis sonrası medyan sağkalım, akciğer kanseri ve interstisyel akciğer hastalığı olgularında, yalnızca interstisyel akciğer hastalıkları veya akciğer kanserinden daha kötüdür. Cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi de dahil olmak üzere mevcut tüm tedavi seçenekleri, altta yatan interstisyel akciğer hastalıklarının akut alevlenmesine neden olabilmektedir (137).

OUAS, interstisyel akciğer hastalıklarında yaygındır. Bildirilmiş prevalans, idiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında %5,9 ile %91 arasında, sarkoidozda %52 ile %67 arasında ve sistemik sklerozisli hastalarda %56 ile %66 arasında değişmektedir. Sarkoidozda, OUAS riski, üst solunum yollarının tutulumuna sekonder olarak artabilir. Bazı interstisyel akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılan oral steroidler, faringeal duvarda sıvı birikmesine ve yağ birikmesine ve faringeal kasların miyopatisine neden olabilir ve bu durum OUAS riskini artırabilir. Obezite, idiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında OUAS için predispozan faktördür. Her ne kadar uluslararası interstisyel akciğer hastalıkları kılavuzları tüm hastalarda polisomnografi yapılmasını önermese de kronik solunum yetmezliği ve/veya gündüz uykululuk ve dikkat eksikliği gibi semptomların gelişmesi durumunda uyku çalışması yapılması düşünülmelidir (137).

Küçük hava yolu hastalıkları, tipik olarak sarkoidoz, KPFE, lenfanjiyoleiyomiyomatozis, hipersensitivite pnömonisi ve pulmoner Langherans hücreli histiyositozis gibi obstrüktif patern ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarında bulunur. YÇBT'de gözlenebilecek radyolojik özellikler arasında hava hapsini ve bronş duvarı kalınlaşmasını gösteren mozaik patern vardır. Bu hastalarda bronkodilatör tedavinin denenmesi ve farmakolojik tedavinin optimizasyonu çok önemlidir (137).

III. AMAÇ

Bu tez çalışmasında interstisyel akciğer hastalığı tanılı olgularda lenfosit hücre hakimiyeti olan BAL örnekleri incelenerek tanıya katkı sağlayıp sağlamadığının araştırılması ve olguların steroid tedavisine yanıtlarının retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER

A. HASTALAR

Tek merkez ve kesitsel olarak planlanan bu tez çalışmasına 2015–2019 yılları arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvurmuş ve tarafımızca interstisyel akciğer hastalığı ön tanısı ile BAL yapılmış, BAL örneğinin patoloji birimince incelemesi sonucunda lenfosit hücre hakimiyeti saptanan olgular alınmıştır. Araştırmamıza alınan olgular seçime tabi tutulmayıp, lenfosit hücre hakimiyeti olan tüm BAL yapılan hastalar dahil edilmiştir. İnterstisyel akciğer hastalığı ön tanısı; anamnez, fizik muayene ve interstisyel akciğer hastalığı düşündüren semptomların varlığına ek olarak PA grafisinde retiküler imajlar ve toraks BT'sinde interstisyel imajlar barındıran olgular olarak tanımlanmıştır. Hastalık çok farklı şekillerde prezente olduğu için ön tanı kriteri olarak klinik/radyolojik olarak interstisyel akciğer hastalığını düşündüren bulgular temel alınmıştır.

Hastaların araştırmadan dışlanma kriterleri:

- 18 yaşından küçük olması
- Etkin BAL işlemi yapılamaması (tolere edememe, yetersiz material vb.)
- BAL sıvısında lenfosit hücre hakimiyeti saptanmaması (lenfosit <%15) olarak belirlenmiştir.

Araştırmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik açıdan uygun görülerek onay almıştır (Dosya no: 2019/966).

B. VERİLERİN ELDE EDİLMESİ

Araştırmamızda ön tanı olarak interstisyel akciğer hastalığı düşünülen hastaların yaş, cinsiyet, çevresel ve mesleki temas sorgulaması ve ek hastalıkları ile hastane başvuru şikayetleri ve fizik muayene bulguları poliklinik kayıtlarından elde edilmiştir. Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS)'ne yazılmış bilgilerine bakılarak hastaya klinik bilgiler göz önünde bulundurulmuş ve laboratuvar sonuçları kaydedilmiştir. Hastaların akciğer grafileri ile toraks BT'leri incelenmiştir. SFT sonuçları, 6DYT sonuçları, arter kan gazı değerleri kaydedilmiştir.

Bununla birlikte interstisyel akciğer hastalığı ön tanısı almış hastalardan bronkoskopi yapılmış ve etkin BAL işlemi uygulanmış olan hastaların patoloji birimi tarafından hücre diferansiyasyonu yapılmış ve sonuçlardan lenfosit oranı %15'ten fazla olanların lenfosit hücre oranı ve diğer hücre oranları not edilmiştir. Bronkoskopi esnasında alınmışsa mukoza biyopsisi, TBİA, lavaj ve TBAB sonuçları da kaydedilmiştir. İleri inceleme olarak CD4/CD8 çalışılmış olanlar ayrıca kaydedilmiştir. Akciğer biyopsisi yapılmış olanların sonuçları ile hastaların son tanıları, aldıkları tedavi ve tedavi sonrası klinik, radyolojik ve laboratuvar verileri değerlendirmek üzere HBYS'den temin edilmiştir.

SFT, spirometri (2018 yılından önce Flowhandy ZAN 100 USB, nSpire Health GmbH, Oberthulba, Germany ve 2018 yılından itibaren Vyntus Spiro PC, Vyaire Medical, Carefusion Germany, Hoechberg, Almanya) kullanılarak analiz edilmiştir. Değerler, öngörülen normal değerlerin yüzdesi olarak ifade edilmiştir. DLCO testi (2018 yılından önce ZAN 300 MGA USB, nSpire Health GmbH, Oberthulba, Germany ve 2018 yılından itibaren Vyntus Spiro PC, Vyaire Medical, Carefusion Germany, Hoechberg, Almanya) ölçümü yapılmıştır. Arteriyel kan gazı, ABL 835 Flex (Radiometer Medical, Kopenhag, Danimarka) kullanılarak analiz edilmiştir.

Hastaların akciğer grafipleri ve toraks BT'leri bir göğüs hastalıkları doktoru ve bir radyolog tarafından önce çift kör olarak değerlendirilmiş ve sonrasında uzlaşamayan durumda her iki doktor tarafından birlikte değerlendirilerek patolojinin ne olduğuna ortak karar verilmiştir.

Hastaların tedaviye yanıtları; klinik yanıt (semptomda azalma; yok 0, var 1), radyolojik yanıt (regresyon; yok 0, var 1) ve spirometrik yanıt (FVC'de >%10 ve/veya DLCO'da >%15 artış; yok 0, var 1) sonuçları değerlendirilerek puanlanmıştır. Toplam puana göre 0; tedaviye yanıt yok, 1-2; tedaviye kısmi yanıt, 3; tedaviye yanıt var olarak değerlendirilmiştir.

Tüm veriler HBYS, poliklinik kartları veya sözel olarak hastalardan elde edilmiştir. Hasta verilerin kullanılabilmesi için hastalardan aydınlatılmış onam (Ek-1) alınmıştır. Ayrıca her hastadan işlem öncesinde bronkoksopi onam formu (Ek-2) alınmıştır.

C. BRONKOALVEOLAR LAVAJ ÖRNEKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

BAL işlem öncesi her hasta tıbbi öykü, fizik muayene ve SFT dahil olmak üzere ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmiştir. Trombosit sayısı, protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı gibi pıhtılaşma çalışmaları yapılmıştır. Eşlik eden hastalık varlığında başka birimlere işlem yapılabilirliği açısından pre-op değerlendirme amacıyla hastalar konsülte edilmiştir. İşlem

öncesinde her hastanın PA akciğer grafisi ve YÇBT'si çekilmiştir. İşlemin kontraendike olmadığı belirlendiğinde birimimiz bünyesindeki bronkoskopi ünitesinde veya genel anestezi altında ameliyathanede işleme alınmıştır. Bronkoskopi işlemi öncesinde %20 lidokain ile lokal anestezi ve işlem esnasında %5 lidokain ile lokal anestezi ile birlikte midazolam ve/veya fentanil ile sedoaneljezi uygulanmıştır. İşlem esnasında parmak ucu oksijen satürasyonu takibi yapılmış ve kalp hızı monitorize edilmiştir. İşlem devamlı oksijen desteği ile yapılmıştır. Fiberoptik videobronskop (Pentax EPK-1000 video işlemcisi/Pentax EB-1970K videobronskop [kanal dış çapı 6,2 mm, kanal iç çapı 2,6 mm, uzunluk 600 mm], Hoya Corporation, Tokyo, Japonya) kullanılarak önce her iki akciğer bronş yapıları incelenmiştir. Sonrasında 2012 yılında ATS/ERS rehberinin önerdiği şekilde daha önceden belirlenen segmente wedge pozisyonunda BAL kateteri (Olympus PR-2B-1, Olympus Europa, Hamburg, Almanya) yerleştirilmiştir (13). Bronkoskopiyle kolayca girilmesi, sıvı geri dönüşünün iyi olma eğilimi ve lavaj için hedeflenen segmenti trakeobronşiyal ağacın geri kalanından izole etmek için bronkoskopun distal ucunun segmental bronşlara sıkıştırılabilmesi gibi avantajları nedeniyle diffüz hastalık olduğunda lavaj bölgesi tipik olarak, sağ orta lob veya lingula seçilmiştir (13). Bununla birlikte diffüz hastalık olmadığı durumda BAL için anatomik alanın seçimi için YÇBT'den faydalanılmıştır. Kateterden oda sıcaklığında (bazen 37°C ye kadar ısıtılmış) normal salin beş parçaya bölünmüş ve her parça 20 ml olacak şekilde toplam 100 ml olarak verilmiştir. Her 20 ml verildikten sonra pasif geri dönüş için kısa süre beklendikten sonra akciğer kollapsına neden olmayacak hafif bir negatif basınç uygulanarak geri dönüş sağlanmıştır. Toplam verilen sıvının ≥ 30 'unun geri dönmesi durumunda etkin BAL olarak değerlendirmiştir. İşlem sırasında bronş hemorajisi oluşan durumlar hücresel incelemeyi etkileyebileceği için infektif BAL olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca bronş mukozal incelemede yoğun pürülan sekresyon saptanması halinde olası enfeksiyon durumu lehine değerlendirilerek BAL hücre analizinden etkilenebileceği için patoloji birimine enfeksiyon ön tanı olarak not edilmiştir. BAL işlemi tamamlandıktan sonra klinik gereklilik halinde TBAB ve TBİA alınmıştır. Biyopsiler her zaman kanama ve kontaminasyon olasılığı nedeniyle BAL sonrasına bırakılmıştır. Alınan BAL örnekleri en geç yarım saat içerisinde patoloji laboratuvarına, mikrobiyoloji laboratuvarına ve klinik gereklilik halinde akım sitometrisi laboratuvarına gönderilmiştir.

Patoloji laboratuvarında toplanan BAL sıvısı iki kat gazlı bezden süzölmüş ve oda sıcaklığında 2500 devir/dakika ile 5 dakika boyunca (Himac CT 6E, Hitachi Koki, Tokyo, Japonya) santrifüjlenmiştir. Hücre canlılığı, Trypan mavisi boyanarak dışlama işlemine tabi tutulmuştur. Hücre farklılaşması için lamalar 1500 devir/dakika ile 5 dakika boyunca

sitosantrifüjlenerek (Thermo Fisher, Massachusetts, ABD) hazırlanmıştır. Toplam beş adet lam elde edilmiştir. BAL sıvısının miktarına bağlı olarak lam sayısı olası ileri incelemeler için arttırılmıştır. Bir lam May-Grünwald-Giemsa (MGG) ile boyanmış, sonra hücre farklılaşması sitospin slide mikroskopi ile yapılmış ve en az 1000 hücre sayılmıştır. Bir lam da Papanicolaou boyası ile boyanmıştır. Diğer üç lam ise ileri inceleme için saklanmıştır. Bu lamlar gereklilik halinde Erlich-Ziehl-Neelsen (EZN), PAS, demir boyaları ile boyanmıştır. Lamalar %96 etil alkol ile fikse edilmiştir. Mikroskopi altında 1000 adet hücre sayıldıktan sonra oransal olarak hücreler sınıflandırılmış ve raporlanmıştır. Bu inceleme esnasında kontaminasyon ve/veya enfeksiyon düşünülmesi halinde inefektif BAL olarak değerlendirilmiş ve hücre sayımı yapılmamıştır. Atipik hücre varlığında immünohistokimyasal olarak boyama yapılmıştır. Klinik olarak sarkoidoz, hiperensitivite pnömonisi düşünülen hastalardan alınan BAL sıvısından bir kısım örnek ise akım sitometrisi incelemesi için gönderilmiştir.

D. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde süreklilik gösteren değişkenler ortalama, standart sapma (SS), medyan ve minimum-maksimum değerleri verilerek sunuldu. Kategorik değişkenler için olgu sayıları ve yüzde değer olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile belirlendi. Sürekli değişkenlerin gruplar arasındaki farkları normal dağılım göstermesi durumuna göre bağımsız gruplarda *t* testi, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda Mann-Whitney *U* testi kullanılarak değerlendirildi; ikiden fazla sayıda grubun varlığında ise ANOVA ya da Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında 2x2 ve çok gözlü düzenlerde ki-kare testleri kullanıldı. Yöntemlerden elde edilen değişkenlerin birbiri ile olan ilişkileri, değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı durumuna göre uygun olanlarda Pearson korelasyon testi diğer durumda ise Spearman's korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık iki yönlü ve $p < 0,05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmeler Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı 25.0 paket programı (SPSS, IBM, New York, ABD) kullanılarak yapıldı.

V.BULGULAR

A. GENEL BULGULARIN ANALİZİ

Çalışmamıza HBYS'den verileri incelenen ve yeterli veri elde edilmiş olan 75 hasta (35 erkek [%46,7], kadın [%53,3]) alındı. Hastaların yaş ortalaması $49,81 \pm 15,66$ yıl idi. Tanı anındaki bulguları kaydedilmiş olan 61 (%81,3) hastanın değerlendirilmesinde; hastaların %77'sinde en az bir yakınma (öksürük, nefes darlığı, kan tükürme, balgam) vardı. En sık yakınmaların nefes darlığı (%54,1) ve öksürük (%45,9) olduğu görüldü. Herhangi bir yakınması olmayan hastaların oranı %23 idi. Sigara anamnezi alınmış 56 (%74,7) hastanın %60,7'si hiç sigara içmemiş, %23,2'si sigarayı bırakmış ve %16,1'i aktif sigara içicisiydi. Sigara içenler ortalama $17,25 \pm 11,97$ paket/yıl kullanıma sahipti, sigarayı bırakanlar ortalama $14,85 \pm 10,91$ yıldır sigara içmiyordu. Mesleki sorgulaması yapılan (n=59, %81,9), çevresel temas öyküsü kaydedilen (n=54, %72), ilaç anamnezi alınan (n=54, %72) ve özgeçmiş bilgileri bulunan (n=61, %81,3) hastaların değerlendirilmesinde; hastaların %28,8'si interstisyel akciğer hastalığı açısından riskli mesleklere sahip, %50'si çevresel temas öyküsü bildiren, %14,8'i interstisyel akciğer hastalığı açısından riskli ilaç kullanımına sahip ve %36,1'i immünsupresyon (uzun süreli steroid veya diğer immünsupresyon ajan kullanımı, HIV pozitifliği, bilinen malignite tanısı) öyküsü olan hastalardan oluşuyordu (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların demografik bilgileri ve tanı anındaki bulgularının analizi.

	(n), (%), (ortalama $\pm$ SS), (min-max)	Hasta sayısı
Yaş (yıl)	$49,81 \pm 15,66$ (18-78)	75
Cinsiyet (E/K)	35 (%46,7) / 40 (%53,3)	75
Yakınma		61
Nefes darlığı	33 (%54,1)	
Öksürük	28 (45,9)	
Hemoptizi	6 (%9,8)	
Yok	14 (%23,0)	
Sigara		56
Aktif (paket/yıl)	9 (%16,1) ($17,25 \pm 11,97$)	
Bırakmış (yıl)	13 (%23,2) ($14,85 \pm 10,91$)	
Hiç içmemiş	34 (%60,7)	
İAH açısından riskli meslek varlığı	17 (%28,8)	59
Çevresel temas varlığı	27 (%50,0)	54
İAH açısından riskli ilaç kullanımı	8 (%14,8)	54
İmmünsupresyon varlığı	22 (%36,1)	61
E: Erkek; İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı; K: Kadın; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sapma		

Hastaların tanı anındaki poliklinik değerlendirmesinde (n=46, %61,3) oda havasında parmak ucu SO₂ ortalaması 95,91±3,39 idi. Sadece %13 hastada hipoksemi mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde (n=56, %74,7) akut faz reaktanları yüksek olan hastaların %60,7'sinde CRP ve %52'sinde eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği mevcuttu. Hastaların %13,5'inde hiperkalsemi tespit edildi. Hastaların radyolojik görüntülemelerinde; PA akciğer grafisi değerlendirilen (n=71, %94,7) hastaların %57,7'sinde interstisyel imaj mevcuttu. YÇBT incelemesinde (n=72, %96); hastaların %20,8'inde fibrozis bulgusu izlenmekteydi. YÇBT'de baskın patern olarak en sık buzlu cam paterni (%36,1) ve parankimal nodüller (%23,6) görüldü. Hastaların %6,9'unda (n=5) YÇBT'de parankimal bulgu saptanmadı, bu hastalarda mediastinal lenfadenopati mevcuttu. Tanı anı spiromterik ölçümü olan 64 (%61,3) hastanın %68,8'inde restriktif patern, %3,1'inde obstrüktif patern ve %1,6'sında mikst patern görüldü. SFT'si normal olan hastaların oranı %26,6 idi. Hastaların ortalama DLCO yüzde beklenen değeri düşüktü (70,13±25,39). Romatolojik marker bakılan hastalardan (n=32, %42,7) en az bir romatolojik marker (romatoid faktör [RF], ANA, anti-dsDNA, döngüsel sitrülünleşmiş peptit antikor [anti-CCP], perinükleer anti nötrofilik sitoplazmik antikor [pANCA], sitoplazmik anti nötrofilik sitoplazmik antikor [cANCA], ekstrakte nükleer antijen [ENA] profili) pozitifliği olan hastaların oranı %28,1 idi. Romatolojik marker pozitifliği olan hastaların (n=9, %12) sadece %44,4'ü bir romatolojik hastalık tanısı aldı (Tablo 13).

Hastaların %24'ünde bronkoskopik incelemede makroskopik görüntü (mukozal fragilité, vaskülaritede artış, kaldırım taşı manzarası) bulgusu mevcuttu. BAL işlemi en sık sağ orta lobdan (%84) yapıldı. Hastaların toplam %12'sinde BAL bölgesi olarak rutin dışı (sağ alt lob, sol alt lob, sağ üst lob) alan seçilmişti. BAL hücre analizi sonuçlarında lenfosit oranı ortalama 35,24±19 idi ve hastaların %31,1'inde BAL lenfosit oranı >%40 idi. Hastaların %24,3'ünde BAL eozinofilisi eşlik ediyordu. Ayrıca hastaların %18,9'unda BAL hücre analizinde mikst hücre hakimiyeti (lenfosit, nötrofil, eozinofil) vardı. Lenfosit subgrupları (CD4, CD8) çalışılan hastaların (n=33, %44) %45,5'inde CD4/CD8 >2 olarak bulundu. Hastaların %36'sına TBİA, %44'üne uç biyopsi, %30,7'sine mukoza biyopsisi, %24'üne minör tükürük bezi biyopsisi yapıldı. Bronkoskopi işlemi esnasında 8 hastada (%10,7) komplikasyon gelişti, bu komplikasyonlar öksürük (n=4), hipoksemi (n=1) ve hafif kanama (n=3) idi. Hastaların %6,7'sine akciğer biyopsisi yapıldı. Uç biyopsi en sık (%84,8) sağ alt lobdan yapıldı. TBİA %22,2 hastada, uç biyopsi %27,3 hastada, mukoza biyopsisi %30,4 hastada ve minör tükürük bezi biyopsisi %38,9 hastada tanısal oldu. Sarkoidoz hastalarının %92,3'ünde en az bir biyopsi yönteminin tanısal olduğu görüldü (p<0,001) (Tablo 14).

Tablo 13. Hastaların tanı anındaki muayene, laboratuvar, spirometri ve görüntüleme sonuçlarının analizi.

	(n), (%), (ortlama±SS)	Hasta sayısı
Oksijenizasyon		46
Parmak ucu satürasyon (%)	95,91±3,39	
Hipoksemi varlığı (SO ₂ <%95)	13 (%13)	
Labarotuvlar bulguları		56
CRP yüksekliği (>5 mg/L)	34 (%60,7)	
Sedimentasyon yüksekliği (>50 mm/saat)	26 (%52)	
Hiperkalsemi varlığı (>10 mg/dl)	7 (%13,5)	
Görüntüleme bulguları		
Grafide interstisyel imaj varlığı	41 (%57,7)	71
YÇBT'de fibrozis bulgusu varlığı	15 (%20,8)	72
YÇBT paternleri		72
Buzlu cam	26 (%36,1)	
Nodüler	17 (%23,6)	
Retiküler	12 (%16,7)	
Konsolidasyon	10 (13,9)	
Mozaik	2 (%2,8)	
Patoloji yok	5 (%6,9)	
Spiromteri değerlendirmesi		64
Restriksiyon	44 (%68,8)	
Obstrüksiyon	2 (%3,1)	
Mikst	1 (%1,6)	
Patoloji yok	17 (%26,6)	
Spiromteri ölçümleri		
FEV ₁ (%)	91,48±25,00	62
FVC (%)	88,26±26,37	62
FEV ₁ /FVC	86,97±6,44	62
DLCO (%)	70,13±25,39	55
Romatolojik marker		
En az bir marker pozitifliği	9 (%28,1)	32
RF yüksekliği (>14 U/ml)	4 (13,8)	29
ANA pozitifliği	3 (%10,3)	29
Anti-dsDNA pozitifliği	2 (%7,4)	27
Diğer	2 (%7,1)	28
Diğer labarotuvlar testleri		
PPD pozitifliği (>10 mm)	4 (%30,8)	13
Quantiferon pozitifliği	3 (%33,3)	9
ACE yüksekliği (>50 U/L)	5 (%62,5)	8

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; ANA: Anti-nükleer antikor, Anti-dsDNA: çift sarmallı deoksiribonükleik asit; CRP: C-reaktif protein; DLCO: Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi; FEV₁: Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye; FVC: Zorlu vital kapasite; PPD: Tüberkülin deri testi; RF: Romatoid faktör; SS: Standart sapma; YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi.

Tablo 14. Hastaların invaziv işlemlere ait sonuçlarının analizi.

	(n), (%), (ortalama±SS)	Hasta sayısı
Makroskopik görüntü varlığı	18 (%24)	75
BAL lokalizasyonu		75
Sağ orta lob	60 (%80)	
Sol lingula	6 (%8)	
Sağ alt lob	5 (%6,7)	
Sol alt lob	1 (%1,3)	
Sağ üst lob	3 (%4)	
Uç biyopsi lokalizasyonu		33
Sağ alt lob	28 (%84,8)	
Diğer	6 (%15,2)	
BAL hücre analizi		
Lenfosit (%)	35,24±19,00	74
CD4 (%)	45,48±20,21	24
CD8 (%)	20,48±10,01	24
CD4/CD8	2,61±2,49	33
Makrofaj (%)	54,44±20,23	74
Nötrofil (%)	9,49±10,50	74
Eozinofil (%)	1,11±2,17	74
BAL hücre hakimiyeti paternleri		
Lenfositik (%15-40)	51 (%68,9)	74
Lenfositik (>%40)	23 (%31,1)	74
Sadece lenfositik (≥%15)	21 (%28,4)	74
Nötrofilik (>%3)	50 (%67,6)	74
Eozinofilik (>%1)	18 (%24,3)	74
Mikst	14 (%18,9)	74
CD4/CD8 (>2)	15 (%45,5)	33
Uç biyopsi tanısal	9 (%27,3)	33
Mukoza biyopsisi tanısal	7 (%30,4)	23
Transbronşiyal iğne aspirasyonu tanısal	6 (%22,2)	27
Minör tükürük bezi biyopsisi tanısal	7 (%38,9)	18
Bronkoskopi komplikasyonu	8 (%10,7)	75
Akciğer biyopsisi	5 (%6,7)	
BAL: Bronkoalveolar lavaj; CD: Hücre yüzey antijeni; SS: Standart sapma		

Hastaların son tanıları değerlendirildiğinde en sık tanı sarkoidoz idi. Hastaların %4'üne (n=3) herhangi bir tanı konulamadı. Son tanı dağılımları Tablo 15'te özetlenmiştir.

Tablo 15. Hastaların son tanı dağılımları.

	n, (%)
Son tanıları (n=75)	
Sarkoidoz	26 (%34,7)
HP	11 (%14,7)
İdiyopatik İP	10 (%13,3)
İdiyopatik pulmoner fibrozis	5 (%14,7)
Kriptojenik organize pnömoni	4 (%6,7)
Akut interstisyel pnömoni	1 (%1,3)
BDH ilişkili	8 (%10,7)
Sjögren sendromu	3 (%4,0)
Mikst bağ dokusu hastalığı	3 (%4,0)
Romatoid artrit	2 (%2,7)
Enfeksiyon	6 (%8,0)
Sitomegalovirüs enfeksiyonu	3 (%4,0)
Pnömosistis Carinii pnömonisi	1 (%1,3)
Tüberküloz	1 (%1,3)
Non-spesifik etkenler	1 (%1,3)
Diğer	11 (14,7)
Bleomisin toksisitesi	3 (%4,0)
Adenokarsinom	1 (%1,3)
Lenfoma	1 (%1,3)
Silikozis	1 (%1,3)
Pulmoner alveolar proteinozis	1 (%1,3)
Amiloidoz	1 (%1,3)
Alveolar hemoraji	1 (%1,3)
Chron ilişkili İAH	1 (%1,3)
ARDS	1 (%1,3)
Tanı konulamayan	3 (%4,0)
ARDS: Akut respiratuar distress sendromu; BDH ilişkili: Bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığı; HP: Hipersensitivite pnömonsisi; İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı; İdiyopatik İP: İdiyopatik interstisyel pnömoni.	

B. GRUPLARA GÖRE BULGULARIN ANALİZİ

Hastaların son tanı dağılımına göre yaşları değerlendirildiğinde sarkoidoz hastalarının yaş ortalamasının daha düşük, idiyopatik interstisyel pnömonili hastaların yaş ortalamalarının ise daha yüksek olduğu saptandı. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,026$). Hastaların son tanı dağılımlarına göre immüsupresyon varlığına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,001$). Bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığında hastaların %75'i, enfeksiyonda ise hastaların tamamında immüsupresyon öyküsü

mevcuttu. Cinsiyet, interstisyel akciğer hastalığı açısından mesleki risk, çevresel temas ve semptom varlığına göre gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların son tanı dağılımına göre demografik bilgileri ve tanı anındaki semptom varlığının analizi.

	Sarkoidoz (n=26) (n), (%), (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	HP (n=11) (n), (%), (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	İİP (n=10) (n), (%), (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	BDH (n=8) (n), (%), (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	Enfeksiyon (n=6) (n), (%), (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	p
Yaş (yıl)	43,62±13,28 42,50 (19-74)	51,00±15,28 50,00 (18-70)	59,90±16,71 63,50 (20-78)	59,50±12,66 59,50 (44-76)	51,33±12,60 49,50 (39,74)	0,026
Cinsiyet (E/K)	%46,2 / %53,8	%63,6 / %36,4	%40 / %60	%25 / %75	%66,7 / %33,3	0,561
İAH açısından riskli meslek varlığı	4 (%25) (n=16)	5 (%50) (n=10)	1 (%11,1) (n=9)	3 (%37,5) (n=8)	- (n=6)	0,220
Çevresel temas varlığı	5 (%33,3) (n=15)	7 (%77,8) (n=9)	3 (%30) (n=10)	4 (%57,1) (n=7)	2 (%50) (n=4)	0,299
İmmüsupresyon varlığı	2 (%10,5) (n=19)	- (n=8)	1 (%11,1) (n=9)	6 (%75) (n=8)	6 (%100) (n=6)	<0,001
Semptom varlığı	10 (%58,8) (n=17)	11 (%100) (n=11)	10 (%100) (n=10)	6 (%75) (n=8)	3 (%60) (n=5)	0,061
BDH: Bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığı; E: Erkek; HP: Hipersensitivite pnömonsisi; İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı; İİP: İdiyopatik interstisyel pnömoni; K: Kadın; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sapma.						

Hastaların son tanı dağılımına göre kan lökosit ve kan lenfosit sayılarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı. İdiyopatik interstisyel pnömoniler ve bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığında kan lökosit sayısı yüksek iken; sarkoidozda düşük saptandı ($p=0,001$). Kan lenfosit sayısı enfeksiyonda düşük iken; idiyopatik interstisyel pnömoniler ile hipersensitivite pnömonsisinde yüksek saptandı ($p=0,001$).

Spiromterik incelemede ise FVC ve DLCO'nun yüzde beklenen değerlerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,024$). FVC enfeksiyonda, DLCO da bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığında belirgin düşük saptanırken; sarkoidozda hem FVC hem de DLCO belirgin yüksek bulundu. Bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarında istatistiksel açıdan anlamlı bir romatolojik marker pozitifliği vardı ve %80'inde romatolojik marker pozitif idi ($p=0,038$).

YÇBT’de fibrozis bulgusu varlığına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,001$). İdiyopatik interstisyel pnömonili hastaların %50’sinde, bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığı tanılı hastaların %62,5’inde fibrozis bulgusu izlendi. YÇBT paternlerine bakıldığında da gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$). Sarkoidoz hastalarında en sık nodüler (%16), hipersensitivite pnömonisi hastalarında en sık buzlu cam (%72,7), idiyopatik interstisyel pnömonili hastalarda en sık buzlu cam (%40) ve retiküler (%40), bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarında en sık retiküler (%62,5) ve enfeksiyonda en sık buzlu cam (%50) paterni izlendi. YÇBT’de patolojinin izlenmediği 5 hastanın (%20) tamamı sarkoidoz hastalarıydı ve sarkoidoz hastalarının %20’sini oluşturuyordu. Kan eozinofil ve FEV₁ beklenen yüzde değerlerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (Tablo 17).

Hastaların son tanı dağılımına göre bronkoskopik incelemesinde makroskopik görüntü varlığı sarkoidoz hastalarının %26,9’unda vardı ve istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,026$). BAL hücre özelliklerine bakıldığında gruplar arasında BAL eozinofil yüzdesi ve BAL’da eozinofili varlığı açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlendi. BAL eozinofil yüzdesi idiyopatik interstisyel pnömonide ve bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarında yüksek iken; sarkoidoz ve enfeksiyonda düşük bulundu ($p=0,004$). İdiyopatik interstisyel pnömoni ve bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığı tanılı hastaların %50’sinde BAL eozinofili varlığı izlendi. Buna karşılık sarkoidoz hastalarının hiçbirinde BAL’da eozinofili gözlenmedi ($p=0,006$). Sarkoidoz hastalarının hiçbirinde BAL’da mikst patern görülmedi ve bu durum istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,049$). BAL lenfosit, makrofaj ve nötrofil oranlarında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (Tablo 18).

Tablo 17. Hastaların son tanı dağılımına göre laboratuvar, spiromteri ve görüntüleme sonuçlarının analizi.

	Sarkoidoz (n=26) (n), (%), (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	HP (n=11) (n), (%), (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	İİP (n=10) (n), (%), (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	BDH (n=8) (n), (%), (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	Enfeksiyon (n=6) (n), (%), (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	p
Kan lökosit (µL)	7029,17±1483,67 6850 (4900-1000)	9450±1873,94 9700 (6700-13500)	10320±2530,17 10700 (6800-13700)	10512,50±3039,47 10750 (6400-16300)	7166,67±3432,01 7800 (2400-12400)	0,001
Kan lenfosit (µL)	1537,50±505,46 1500 (800-2900)	2270±592,64 2250 (1400-3200)	2866,67±927,36 2900 (1200-4000)	2000±878,31 2250 (700-3000)	1416,67±483,39 1400 (600-1900)	0,001
Kan eozinofil (µL)	158,33±134,86 100 (0-600)	330±561,84 150 (0-1900)	311,11±161,59 300 (100-600)	225±205,28 200 (0-600)	150±122,47 100 (100-400)	0,69
FEV ₁ (%)	103,36±22,53 101 (67-163)	88,45±23,61 90 (54-141)	81,25±13,71 64 (84,50-102)	83,83±21,48 79 (63-111)	64,00±24,43 53 (47-92)	0,046
FVC (%)	101,88±23,41 102 (64-176)	85,00±29,64 84 (45-160)	75,13±13,49 74 (53-95)	77,33±15,09 75 (61-101)	60,33±19,55 62 (40-79)	0,004
DLCO (%)	82,67±27,80 74 (38-158)	64,55±16,27 62 (42-100)	64,00±25,84 59 (39-119)	56,43±14,71 56 (26-70)	-	0,024
Romatolojik marker pozitifliği	1 (%14,3) (n=7)	2 (%28,6) (n=7)	- (n=7)	4 (%80) (n=5)	- (n=2)	0,038
Fibrozis bulgusu varlığı	- (n=25)	3 (%27,3) (n=11)	5 (%50) (n=10)	3 (%62,5) (n=8)	1 (%16,7) (n=6)	0,001
YÇBT paternleri						<0,001
Buzlu cam	3 (%12)	8 (%72,7)	4 (%40)	2 (%25)	3 (%50)	
Nodüller	16 (%64)	-	-	-	-	
Retiküler	-	2 (%18,2)	4 (%40)	5 (%62,5)	1 (%16,7)	
Konsolidasyon	1 (%4)	1 (%9,1)	2 (%20)	1 (%12,5)	1 (%16,7)	
Mozaik	-	-	-	-	1 (16,7)	
Patoloji yok	5 (%20)	-	-	-	-	
BDH: Bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığı; DLCO: Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi; FEV1: Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye; FVC: Zorlu vital kapasite; HP: Hipersensitivite pnömonsı; İİP: İdiyopatik interstisyel pnömoni; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sapma YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi.						

Tablo 18. Hastaların son tanı dağılımına göre bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj sonuçlarının analizi.

	Sarkoidoz (n=26) (n), (%), (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	HP (n=11) (n), (%), (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	İİP (n=10) (n), (%), (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	BDH (n=8) (n), (%), (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	Enfeksiyon (n=6) (n), (%), (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	p
Makroskopik görüntü varlığı	7 (%26,9)	-	1 (%10)	2 (%25)	-	0,026
BAL lenfosit (%)	34,19±17,86 30,00 (15-85)	41,64±21,10 39,00 (18-76)	34,20±19,87 23,00 (15-66)	24,50±10,72 20,50 (15-40)	46,83±26,06 39,50 (25-90)	0,336
BAL makrofaj (%)	61,38±18,08 66,00 (14-82)	45,36±20,55 44,00 (17-72)	50,50±19,50 48,00 (28-80)	62,00±17,32 66,00 (25-79)	35,33±19,90 32,50 (10-70)	0,058
BAL eozinofil (%)	0,08±0,27 0 (0-1)	1,64±2,77 0 (0-9)	2,70±3,65 1 (0-10)	2,13±1,96 1,50 (0-5)	0,67±1,63 0 (0-4)	0,004
BAL nötrofil (%)	4,65±3,71 4 (0-16)	11,00±7,66 8 (2-24)	12,40±11,62 10 (0-40)	11,25±11,78 9 (1-38)	17,17±18,84 11 (0-49)	0,086
BAL CD4/CD8	3,98±2,86 2,90 (1,44-9,25)	1,75±2,09 0,57 (0,33-5,3)	0,94±0,47 1,02 (0,44-1,36)	2,94±3,09 1,29 (1,02-6,50)	2,29±1,46 1,73 (1,27-4,42)	0,062
BAL'da sadece lenfosit hakimiyeti (≥%15)	12 (%46,2) (n=26)	2 (%18,2) (n=11)	- (n=10)	1 (%12,5) (n=8)	2 (%33,3) (n=6)	0,075
BAL CD4/C8 yüksekliği (>2)	9 (%81,8) (n=11)	2 (%33,3) (n=6)	- (n=3)	1 (33,3) (n=3)	2 (%50,0) (n=4)	0,071
BAL'da eozinofil hakimiyeti (>%1)	- (n=26)	4 (%36,4) (n=11)	5 (%50) (n=10)	4 (%50) (n=8)	1 (%16,7) (n=6)	0,006
BAL'da mikst patern	- (n=26)	4 (%36,4) (n=11)	3 (%30) (n=10)	3 (%37,5) (n=8)	1 (%16,7) (n=6)	0,049
BAL: Bronkoalveolar lavaj; BDH: Bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığı; CD: Hücre yüzey antijeni; HP: Hipersensitivite pnömonsisi; İİP: İdiyopatik interstisyel pnömoni; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sama.						

Hastaların YÇBT paternlerine göre demografik bulguları karşılaştırıldığında; retiküler paterni olan hastaların yaş ortalamalarının daha yüksek olduğu görüldü (p=0,045). Semptom değerlendirmesinde; nodüler paterni olan hastaların daha az semptomatik olduğu ancak buzlu cam ve retiküler paterne sahip hastaların ise daha fazla semptomatik olduğu görüldü (p=0,017). Gruplar arasında cinsiyet, interstisyel akciğer hastalığı açısından mesleki risk, çevresel temas ve immünsupresyon varlığına göre anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi paternlerine göre demografik bulguları ve tanı anındaki semptom varlığının analizi.

	Buzlu cam (n=25) n, (%) (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	Nodüler (n=17) n, (%) (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	Konsolidasyon (n=10) n, (%) (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	Retiküler (n=12) n, (%) (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	p
Yaş (yıl)	49,81±15,19 49 (18-78)	46,88±14,06 49 (24-74)	48,80±18,41 51 (20-77)	62,33±11,28 67 (41-76)	0,045
Cinsiyet (E/K)	%34,5 / %44,4	%24,1 / %27,8	%13,8 / %16,7	%27,6 / %11,1	0,403
İAH açısından riskli meslek varlığı	6 (%35,3) (n=24)	4 (23,5) (n=11)	3 (%17,6) (n=10)	4 (%23,5) (n=11)	0,873
Çevresel temas varlığı	13 (%59,1.) (n=22)	5 (%45,5) (n=11)	3 (%30,0) (n=10)	6 (%60,0) (n=10)	0,376
İmmüsupresyon varlığı	10 (%43,5) (n=23)	2 (%18,2) (n=11)	4 (%40,0) (n=10)	5 (%45,5) (n=11)	0,494
Semptom varlığı	21 (%87,5) (n=24)	5 (%50,0) (n=10)	7 (%70,0) (n=10)	12 (%100) (n=12)	0,017
E: Erkek; İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı; K: Kadın; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sapma.					

Hastaların YÇBT paternlerine göre tanı anındaki laboratuvar bulguları incelendiğinde; nodüler paterni olan hastaların kan lökosit ve kan lenfosit sayılarının düşük olduğu görülürken; buzlu cam paterni olan hastaların kan lökosit sayılarının ve retiküler paterni olan hastaların kan lenfosit sayılarının yüksek olduğu görüldü ($p=0,013$). Nodüler paterni olan hastaların %65,2'sinde CRP yüksekliği yoktu, bu durum istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,049$). Hastaların tanı anı spiromterik incelemelerinde; FEV₁, FVC ve DLCO yüzde beklenen değerleri retiküler ve buzlu cam paterni olan hastalarda düşük iken; konsolidasyon ve nodüler paterni olan hastalarda yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,012$). YÇBT'de retiküler paterni olan hastaların tamamında ve buzlu cam paterni olan hastaların %11,5'inde fibrozis bulgusu eşlik ediyordu, ancak nodüler ve konsolidasyon paterni olan hastaların hiçbirinde fibrozis bulgusu yoktu ($p<0,001$) (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi paternlerine göre tanı anındaki laboratuvar bulgularının analizi.

	Buzlu cam (n=25) n, (%) (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	Nodüler (n=17) n, (%) (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	Konsolidasyon (n=10) n, (%) (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	Retiküler (n=12) n, (%) (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	p
Kan lökosit (µL)	9912,00±4892,37 9200 (4300-29200)	6426,67±1352,49 6000 (4900-10000)	8425,00±3858,11 8550 (2400-13700)	9541,67±2865,93 8500 (6400-16300)	0,004
Kan lenfosit (µL)	2156,00±882,74 2100 (800-4000)	1453,33±403,32 1300 (800-2000)	1642,86±718,46 1400 (600-2700)	2283,33±814,45 2300 (700-3800)	0,013
Kan eozinofil (µL)	240,00±368,56 100 (0-1900)	140,00±118,32 100 (0-400)	242,86±190,24 200 (100-600)	216,67±158,59 200 (0-600)	0,406
Kan CRP yüksekliği (>5 mg/L)	15 (%65,2) (n=23)	4 (%30,8) (n=13)	7 (%87,5) (n=8)	7 (%70,0) (n=10)	0,049
FEV ₁ (%)	80,67±23,68 82,50 (28-141)	106,69±26,02 107,50 (67-163)	111,80±9,63 109,00 (104-127)	80,00±19,64 84,00 (47-111)	0,001
FVC (%)	78,75±25,93 77,50 (28-160)	106,25±27,82 105,50 (64-176)	103,20±8,53 101,00 (97-118)	72,36±17,24 77,00 (40-101)	>0,001
DLCO (%)	62,38±22,84 62,00 (25-119)	81,71±30,24 73,50 (38-158)	79,80±15,66 86,00 (52-89)	57,73±12,14 59,00 (26-70)	0,012
Romatolojik marker pozitifliği	3 (%33,3)	1 (%11,1)	1 (%11,1)	4 (%44,4)	0,855
Fibrozis bulgusu varlığı	3 (%11,5) (n=26)	- (n=17)	- (n=10)	12 (%100) (n=12)	<0,001
CRP: C-reaktif protein; DLCO: Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi; FEV1: Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye; FVC: Zorlu vital kapasite; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sapma.					

YÇBT paternlerine göre BAL sonuçları karşılaştırıldığında; YÇBT’de konsolidasyon paterni olan hastaların BAL eozinofil oranının istatistiksel açıdan yüksek olduğu görüldü (p=0,007). YÇBT’de retiküler paterni olan hastaların BAL nötrofil oranları istatistiksel açıdan yüksek bulunurken; konsolidasyon ve nodüler paterni olan hastaların BAL nötrofil oranları istatistiksel açıdan düşük bulundu (p=0,022). BAL’da sadece lenfosit hakimiyeti nodüler paterni olan hastalarda daha fazla idi (p=0,032). BAL’da eozinofil hakimiyetinin değerlendirilmesinde YÇBT paternlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardı ve BAL’da eozinofil hakimiyeti konsolidasyon paterni olan hastalarda daha fazla idi (p=0,006). BAL’da nötrofil hakimiyeti, YÇBT’de buzlu cam paterni olan hastalarda daha fazla görüldü ancak bu durum istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,059). BAL’da mikst patern varlığına göre YÇBT paternleri değerlendirildiğinde; nodüler paterni olan hastaların hiçbirinde BAL’da

mikst patern görülmezken; buzlu cam ve konsolidasyon paterni olan hastalarda BAL'da mikst patern görülme oranı istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazla idi ($p=0,018$). YÇBT'de fibrozis bulgusu varlığı ile BAL hücreleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi paternlerine göre bronkoalveolar lavaj sonuçlarının analizi.

	Buzlu cam (n=25) n, (%) (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	Nodüler (n=17) n, (%) (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	Konsolidasyon (n=10) n, (%) (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	Retiküler (n=12) n, (%) (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	p
BAL lenfosit (%)	39,36±19,19 34,00 (15-76)	34,60±17,67 30,00 (15-85)	32,40±15,92 26,00 (15-65)	31,25±22,59 21,50 (15-90)	0,385
BAL makrofaj (%)	47,92±20,61 44,00 (17-80)	61,47±17,21 67,00 (14-82)	54,40±18,37 55,50 (31-79)	53,33±21,77 62,50 (10-76)	0,227
BAL eozinofil (%)	1±1,50 0 (0-5)	0,06±0,24 0 (0-1)	3,70±3,77 4 (0-10)	1,25±2,18 0 (0-7)	0,007
BAL nötrofil (%)	12,24±10,85 8,00 (2-49)	4,41±4,18 3,00 (0-16)	9,40±12,75 4,50 (0-42)	14,08±13,85 10,50 (0-40)	0,022
BAL CD4/CD8	1,91±2,72 0,59 (0,27-9,25)	3,47±2,72 2,47 (1,36-9,13)	4,71±1,96 4,71 (3,32-6,10)	2,29±2,52 1,02 (0,33-6,50)	0,072
BAL'da sadece lenfosit hakimiyeti (≥ 15)	3 (%12)	9 (%52,9)	4 (%40,0)	3 (%25,0)	0,032
BAL'da eozinofil hakimiyeti (>1)	8 (%32,0)	-	6 (%60,0)	3 (%25,0)	0,006
BAL'da nötrofil hakimiyeti (>3)	21 (%84,0)	8 (%47,1)	5 (%50,0)	8 (%66,7)	0,059
BAL'da mikst patern	6 (%24,0)	-	5 (%50,0)	2 (%16,7)	0,018
BAL: Bronkoalveolar lavaj; CD: Hücre yüzey antijeni; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sapma					

C. TEDAVİYE VERİLEN YANITLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tanı konulan hastaların (n=72, %96), %58,3'ü steroid tedavisi, %11,1'i anti-fibrotik tedavi ve %23,6'sı diğer tedavileri (antibiyoterapi, onkolojik tedavi, steroid dışı immünsuprese ajan) aldı. Hastaların %25'ine tanı ilişkili herhangi bir tedavi verilmedi. Tanı ilişkili herhangi bir tedavi alan hastaların (n=54, %75) tedavi sonrası klinik, radyolojik ve spirometrik olarak tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde; %61,1'inin tedaviye iyi yanıt verdiği, %18,5'inin kısmi yanıt verdiği ve %20,4'ünün tedaviye yanıt vermediği görüldü. Steroid tedavisi verilen (n=42, %58,3) hastaların tedavi sonrası klinik, radyolojik ve spirometrik olarak tedaviye yanıtları

değerlendirildiğinde ise; %66,7'sinin steroid tedavisine iyi yanıt verdiği, %16,7'sinin kısmi yanıt verdiği ve %16,7'sinin de steroid tedavisine yanıt vermediği görüldü (Tablo 22).

Tablo 22. Hastalara verilen tedavilerin ve hastaların tedavilere verdiği yanıtların analizi.

	n, (%)
Tedavi modaliteleri (n=72)	
Steroid	42 (%58,3)
Anti-fibrotik	8 (%11,1)
Diğer	17 (%23,6)
Tedavi yok	18 (%25,0)
Tedaviye yanıt (n=54)	
Var	33 (%61,1)
Kısmi yanıt	10 (%18,5)
Yok	11 (%20,4)
Steroid tedavisine yanıt (n=42)	
Var	28 (%66,7)
Kısmi yanıt	7 (%16,7)
Yok	7 (%16,7)

Tedavi verilen hastaların son tanı dağılımına göre aldıkları tedaviler Tablo 23'te özetlenmiştir.

Tablo 23. Tedavi verilen hastaların son tanı dağılımına göre aldıkları tedaviler.

	Steroid tedavisi n, (%)		Antifibrotik tedavi n. (%)		Diğer tedaviler n, (%)		Tedavi yok n, (%)
	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır	
Sarkoidoz (n=26)	14 (%53,8)	12 (%46,2)	-	26 (%100)	2 (%7,7)	24 (%92,3)	12 (%46,2)
HP (n=11)	9 (%81,8)	2 (%18,2)	1 (%9,1)	10 (%90,9)	-	11 (%100)	1 (%9,1)
İİP (n=10)	7 (%70,0)	3 (%30,0)	5 (%50,0)	5 (%50,0)	1 (%10,0)	9 (%90,0)	-
BDH (n=8)	5 (%62,5)	3 (%37,5)	2 (%25,0)	6 (%75,0)	1 (%12,5)	7 (%87,5)	2 (%25,0)
Enfeksiyon (n=6)	1 (%16,7)	5 (%83,3)	-	6 (%100)	6 (%100)	-	-
Diğer (n=11)	6 (%54,5)	5 (%45,5)	-	11 (%100)	7 (%63,6)	4 (%36,4)	3 (%27,3)
Toplam (n=72)	42 (%58,3)	30 (%41,7)	8 (%11,1)	64 (%88,9)	17 (%23,6)	55 (%76,4)	18 (%25,0)

BDH ilişkili: Bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığı; HP: Hipersensitivite pnömonsisi; İİP: İdiyopatik interstisyel pnömoni.

Tanı ilişkili herhangi bir tedavi verilen hastaların (n=54, %75) tanı ve takipteki verileri incelendiğinde; tedaviye yanıt ile yaş arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. YÇBT paternlerine göre buzlu cam ve nodüler paterni olan hastaların tedaviye yanıtları daha iyi iken; retiküler paterni olan hastaların tedaviye iyi yanıt vermedikleri görüldü ($p=0,021$). Tanı anı spirometrik incelemelerinde FEV₁, FVC ve DLCO yüzde beklenen değerler arasında ve BAL hücre oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi. Hastaların ilk 6 aylık spirometri takiplerindeki FVC ve DLCO değişimleri incelendiğinde; FVC değişimi tedaviye iyi yanıt veren hastalarda daha yüksek iken, kısmi yanıt veren ve tedaviye yanıt vermeyen grupta düşük saptandı ($p=0,044$). DLCO değişimleri incelendiğinde; istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi. Hastaların 6-12. ay spirometri takiplerindeki FVC ve DLCO değişimleri incelendiğinde; istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmese de DLCO değişiminin tedaviye iyi yanıt veren grupta daha yüksek ancak tedaviye yanıt vermeyen grupta daha düşük olduğu görüldü ($p=0,073$).

Hastaların tedaviye verdiği yanıtlara göre tanı ve takip sonuçları Tablo 24'te özetlenmiştir.

Steroid tedavisi verilen (n=42, %58,3) hastaların tanı ve takipteki verileri incelendiğinde; tedaviye yanıt ile yaş arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. YÇBT paternlerine göre buzlu cam ve nodüler paterni olan hastalar steroid tedavisine sayısal olarak iyi yanıt vermiş olsa da bu durum istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,417$). Tanı anı spirometrik incelemelerinde FEV₁, FVC ve DLCO yüzde beklenen değerler arasında ve BAL hücre oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi. Hastaların ilk 6 aylık spirometri takiplerindeki FVC ve DLCO değişimleri incelendiğinde; istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmese de DLCO değişiminin tedaviye iyi yanıt veren grupta daha yüksek ancak tedaviye yanıt vermeyen grupta daha düşük olduğu görüldü. Aynı durum 6-12. ay spirometrik incelemede de vardı ($p=0,075$). Kısmi yanıt veren hastaların tedaviye yanıt vermeyen hastalar grubuna dahil edildiği durumda 6-12. ay takibindeki DLCO yüzde beklenen değerdeki değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,023$).

Hastaların steroid tedavisine verdiği yanıtlara göre tanı ve takip sonuçları Tablo 25'te özetlenmiştir.

Tablo 24. Hastaların tedaviye verdiği yanıtlara göre tanı ve takip sonuçlarının analizi.

Tedaviye yanıt	İyi yanıt (n=33) n, (%) (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	Kısmi yanıt (n=10) n, (%) (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	Yanıt yok (n=11) n, (%) (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	p
Yaş (yıl)	49,88±14,56 49,00 (18-78)	47,70±17,39 51,00 (19-76)	50,64±22,54 55,00 (20-77)	0,901
Spirometri sonuçları				
FEV ₁ (%) (n=45)	87,15±29,50 (92,00) (28-163)	87,80±27,89 (88,50) (45-141)	87,38±15,10 (84,00) (72-115)	0,990
FVC (%) (n=45)	85,59±32,09 (84,00) (28-176)	83,40±27,91 (85,00) (43-139)	80,50±12,66 (79,50) (64-98)	0,941
DLCO (%) (n=41)	62,00±19,63 (64,00) (25-100)	73,50±32,45 (63,50) (26-119)	68,13±13,78 (63,50) (52-89)	0,614
YÇBT paternleri				0,021
Buzlu cam (n=22)	18 (%81,8)	3 (%13,6)	1 (%4,5)	
Nodüler (n=11)	7 (%63,6)	2 (%18,2)	2 (%18,2)	
Konsolidasyon (n=8)	4 (%50,5)	-	4 (%50,0)	
Retiküler (n=11)	3 (%27,3)	4 (%36,4)	4 (%36,4)	
Fibrozis bulgusu varlığı (n=14)	6 (%42,9)	4 (%28,6)	4 (%28,6)	0,261
BAL bulguları				
Lenfosit (%) (n=53)	39,31±18,75 (34,50) (15-90)	32,50±21,55 (20,00) (15-60)	33,64±16,93 (27,00) (18-65)	0,272
CD4/CD8 (n=24)	2,32±1,99 (1,43) (0,27-6,50)	1,35±1,05 (1,02) (0,41-3,07)	3,66±2,60 (4,10) (0,33-6,09)	0,350
Nötrofil (%) (n=53)	10,47±10,04 (7,00) (0-49)	13,30±15,17 (6,00) (0-40)	12,09±12,30 (10,00) (0-42)	0,979
Eozinofil (%) (n=53)	1,34±2,59 (0,00) (0-10)	1,20±2,20 (0,00) (0-7)	1,00±2,05 (0,00) (0-6)	0,871
BAL hücresel paternler				
Lenfosit hakimiyeti (>%40) (n=19)	13 (%68,4)	3 (%15,8)	3 (%15,8)	0,664
Sadece lenfosit hakimiyeti (≥%15) (n=11)	6 (%54,5)	1 (%9,1)	4 (%36,4)	0,300
CD4/CD8 (>2) (n=11)	6 (%54,5)	2 (%18,2)	3 (%27,3)	0,407
Nötrofil hakimiyeti (>%3) (n=40)	26 (%65,0)	7 (%17,5)	7 (%17,5)	0,456
Eozinofil hakimiyeti (>%1) (n=13)	8 (%61,5)	3 (%23,1)	2 (%15,4)	0,817
Mikst patern (n=11)	8 (%72,7)	1 (%9,1)	2 (%18,2)	0,577
0-6. ay takip bulguları				
FVC (% Δ) (n=35)	7,95±17,69	-0,22±4,63	0,80±9,63	0,044
DLCO (% Δ) (n=25)	7,85±23,18	6,50±11,14	-5,00±4,32	0,190
6-12. ay takip bulguları				
FVC (% Δ) (n=26)	7,20±14,99	1,17±8,38	2,20±2,39	0,206
DLCO (% Δ) (n=22)	19,64±32,46	2,50±8,60	-4,00±7,78	0,073

BAL: Bronkoalveolar lavaj; CD: Hücre yüzey antijeni; DLCO: Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi; FEV1: Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye; FVC: Zorlu vital kapasite; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sapma; YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; Δ: Değişim.

Tablo 25. Hastaların steroid tedavisine verdiği yanıtlara göre tanı ve takip sonuçlarının analizi.

Steroid tedavisine yanıt	İyi yanıt (n=28) n, (%) (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	Kısmi yanıt (n=7) n, (%) (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	Yanıt yok (n=7) n, (%) (ortlama±SS) (medyan) (min-max)	p
Yaş (yıl)	50,04±14,83 49,50 (18-78)	40,86±15,15 47,00 (19-60)	40,43±21,50 33,00 (20-69)	0,266
Spirometri sonuçları				
FEV ₁ (%) (n=36)	87,71±29,86 (90,50) (28-163)	89,57±30,98 (90,00) (45-141)	82,20±13,08 (78,00) (72-104)	0,965
FVC (%) (n=36)	86,75±32,32 (85,50) (28-176)	87,14±31,54 (87,00) (43-139)	77,00±13,51 (78,00) (64-97)	0,793
DLCO (%) (n=34)	61,05±19,54 (63,00) (25-100)	81,71±36,17 (96,00) (26-119)	73,40±14,54 (73,00) (58-89)	0,147
YÇBT paternleri				0,417
Buzlu cam (n=19)	15 (%78,9)	3 (%15,8)	1 (%5,3)	
Nodüler (n=11)	7 (%63,6)	2 (%18,2)	2 (%18,2)	
Konsolidasyon (n=6)	4 (%66,7)	-	2 (%33,3)	
Retiküler (n=5)	2 (%40,0)	1 (20,0)	2 (%40,0)	
Fibrozis bulgusu varlığı (n=7)	4 (%57,1)	2 (%28,6)	1 (%14,3)	0,651
BAL bulguları				
Lenfosit (%) (n=41)	37,19±16,63 (34,00) (15-76)	38,86±23,18 (35,00) (15-66)	38,14±20,16 (29,00) (18-65)	0,996
CD4/CD8 (n=16)	2,31±2,13 (1,44) (0,27-6,50)	1,87±1,35 (2,13) (0,41-3,07)	1,62±1,82 (1,62) (0,33-2,90)	0,887
Nötrofil (%) (n=41)	10,33±9,99 (7,00) (1-49)	12,14±13,81 (5,00) (3-38)	9,00±6,93 (10,00) (0-21)	0,974
Eozinofil (%) (n=41)	1,44±2,72 (0,00) (0-10)	0,57±0,98 (0,00) (0-2)	1,00±2,24 (0,00) (0-6)	0,833
BAL hücresel paternler				
Lenfosit hakimiyeti (>%40) (n=16)	10 (%62,5)	3 (%18,8)	3 (%18,8)	0,936
Sadece lenfosit hakimiyeti (≥%15) (n=8)	5 (%62,5)	1 (%12,5)	2 (%25,0)	0,777
CD4/CD8 (>2) (n=8)	5 (%62,5)	2 (%25,0)	1 (%12,5)	0,809
Nötrofil hakimiyeti (>%3) (n=32)	22 (%68,8)	5 (%15,6)	5 (%15,6)	0,762
Eozinofil hakimiyeti (>%1) (n=10)	7 (%70,0)	2 (%20,0)	1 (%10,0)	0,783
Mikst patern (n=9)	7 (%77,8)	1 (%11,1)	1 (%11,1)	0,694
0-6. ay takip bulguları				
FVC (% Δ) (n=30)	7,95±17,70	0,17±5,71	2,33±11,60	0,156
DLCO (% Δ) (n=20)	7,85±23,18	13,20±7,37	-8,00±1,41	0,075
6-12. ay takip bulguları				
FVC (% Δ) (n=21)	7,20±14,99	3,67±8,39	3,00±3,00	0,461
DLCO (% Δ) (n=17)	19,64±32,46	9,67±3,22	-7,67±3,79	0,075

BAL: Bronkoalveolar lavaj; CD: Hücre yüzey antijeni; DLCO: Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi; FEV1: Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye; FVC: Zorlu vital kapasite; Min: Minimum; Max: Maksimum; SS: Standart sapma; YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; Δ: Değişim.

D. KORELASYONLAR

Spearman korelasyon analizine göre; hastaların kan lenfosit sayısı ile BAL lenfosit oranı arasında korelasyon saptanmazken; kan lenfosit sayısı ile BAL CD4/CD8 arasında negatif yönlü zayıf ilişki tespit edildi ($rs=-0,392$, $p=0,029$). Kan eozinofil sayısı ile BAL eozinofil oranı arasında pozitif yönlü orta ilişki mevcuttu ($rs=0,416$, $p<0,001$). Kan nötrofil sayısı ile BAL nötrofil oranı arasında pozitif yönlü zayıf ilişki ($rs=0,372$, $p=0,002$); kan CRP'si ile BAL nötrofil oranı arasında pozitif yönlü zayıf ilişki vardı ($rs=0,289$, $p=0,032$). BAL lenfosit oranı ile BAL eozinofil oranı arasında negatif yönlü zayıf ilişki ($rs=-0,234$, $p=0,045$) ve BAL makrofaj oranı arasında negatif yönlü çok güçlü bir ilişki vardı ($rs=0,832$, $p<0,001$). BAL nötrofil ile BAL makrofaj arasında negatif yönlü zayıf ilişki vardı ($rs=-0,352$, $p=0,002$).

Tedaviye yanıt ve steroid tedavisine yanıtla ilgili istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanan parametrelerin bulunamaması (özellikle BAL bulguları) nedeniyle korelasyon çalışması yapılamadı.

VI. TARTIŞMA

İnterstisyel akciğer hastalıklarında lenfosit hakim BAL'ın tanı yönetimine ve tedaviye katkısını incelediğimiz retrospektif tez çalışmamızda klinik, laboratuvar ve radyolojik tanı yöntemleri ile birlikte BAL sonuçlarının analizini yaptık. Çalışmamızda hastaların çoğunluğu sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi ve idiyopatik interstisyel pnömoni tanısı aldı ancak %4'üne herhangi bir tanı konulamadı. İdiyopatik interstisyel pnömoni ve bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığı tanılı hastalarda BAL'da eozinofil oranı daha yüksekti ($p=0,006$). Sarkoidoz hastalarının hiçbirinde BAL'da eozinofil hakimiyeti ve mikst patern görülmedi ($p=0,006$, $p=0,049$). Steroid tedavisine yanıtla ilgili BAL sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Tedaviye iyi yanıt veren hastalarda; ilk 6 aylık takipte FVC değerleri, 6-12 aylık takipte ise DLCO değerleri daha yüksek bulundu ($p=0,031$, $p=0,076$).

Türkiye'de yapılmış epidemiyolojik bir çalışmada en sık interstisyel akciğer hastalıkları sarkoidoz, bilinen nedenlere bağlı interstisyel akciğer hastalıkları ve idiyopatik interstisyel pnömoniler olarak bildirilmiştir (4). Avrupa'da üç ülkede ortak olarak yapılan bir çalışmada en sık sarkoidoz (%26), idiyopatik pulmoner fibrozis (%19) ve hipersensitivite pnömonisi (%12) bulunmuştur (24). Almanya'da yapılan başka bir çalışmada ise sarkoidoz (%35) ve idiyopatik pulmoner fibrozis (%32) en sık iki tanı olmuştur (25). Bizim çalışmamızda da son tanı dağılımı

benzer şekilde sarkoidoz (%34,7), hipersensitivite pnömonisi (%14,7), idiyopatik interstisyel pnömoniler (%13,3), bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (%10,7) ve enfeksiyon (%8) oldu. İdiyopatik interstisyel pnömoniler içinde; idiyopatik pulmoner fibrozis (n=5), kriptojenik organize pnömoni (n=4) ve akut interstisyel pnömoni (n=1) yer aldı. Bağ dokusu hastalığı ilişkili hastalıklar; Sjögren sendromu (n=3), mikst bağ dokusu hastalığı (n=3) ve romatoid artrit (n=2) idi. Çalışmalarda idiyopatik pulmoner fibrozis tanısının bizim çalışmamıza göre fazla olmasının nedeni BAL'da lenfosit hakimiyeti baz alınarak yapılmış olmamalarından kaynaklanmaktadır. Bu çalışmalar epidemiyolojik kayıt çalışmaları olduğu için toplumun büyük kısmını kapsarken bizim çalışmamızda sadece hastanemize başvuran ve lenfosit hakim BAL olan hastaları kapsamaktadır.

Sarkoidozda, BAL'da eozinofil oranlarının düşük olmasının yanı sıra mikst patern görülmemesi tanıyı destekleyici özelliktedir. Çalışmamızda sarkoidoz hastalarının her ne kadar BAL lenfosit oranında istatistiksel açıdan yükseklik görülmemiş olsa da BAL'da eozinofil ($0,08 \pm 0,27$) ve nötrofil oranlarının ($4,65 \pm 3,71$) düşüklüğü ile mikst paternin görülmemesi literatür ile benzerlik göstermektedir. Welker ve arkadaşlarının (14) yaptığı bir çalışmada BAL'da lenfosit hakimiyetinin yanı sıra CD4/CD8'in artmış olması durumunda sarkoidoz olasılığının iki kat arttığı; buna ek olarak eozinofil ve nötrofil hakimiyeti eşlik etmediğinde sarkoidoz tanı olasılığının 3 kat arttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda BAL CD4/CD8'in en yüksek olduğu grup sarkoidoz hastalarına aitti ($3,98 \pm 2,86$). Ancak bu durum istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,062$). Sarkoidozda BAL tek başına tanı koydurmadığı için sarkoidoz kesin tanısı için biyopsi gerekmektedir. Sarkoidozda BAL'ın yanı sıra TBAB ve/veya TBİA ile tanı oranı artmaktadır (8). Trisolini ve arkadaşlarının (138) çalışmalarında evre 1 ve 2 sarkoidoz hastalarında konvansiyonel TBİA'nın duyarlılığı %72 iken, aynı grubun başka bir çalışmasında %79'dur (139). Yine TBAB ile sarkoidoz tanı şansının arttığı bilinmektedir. Ayrıca minör tükürük bezi biyopsisi sarkoidoz tanısında kullanılan bir tanı yöntemidir. Çalışmamızda sarkoidoz hastalarının %92,3'ünde en az bir biyopsi yönteminin tanısallığı olduğu görüldü ($p<0,001$).

Hipersensitivite pnömonisi tanılı hastalarda BAL lenfosit oranı yüksek saptandı ($41,64 \pm 21,10$). BAL CD4/CD8 ise sayısal anlamda düşük ($1,75 \pm 2,09$) olsa da istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Hastaların %36,4'ünde BAL'da mikst patern eşlik ediyordu ($p=0,006$). Hipersensitivite pnömonisi ile yapılmış çalışmalarda hücre profilinin antijenle temastan sonra geçen süreye bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir. İnhalasyon antijenlerinin verilmesinden hemen sonra etkilenen hastalarda lenfositler hakim olmadan önce nötrofilik alveolit görülmektedir.

Temas sonrası özellikle ilk 48 saatte nötrofil sayısında T hücelere nazaran daha fazla artış olmaktadır. 48-96 saat sonra T lenfositler hakim olmaya başlamaktadır. Antijen temasının kesilmesinden sonra zamanla CD8 hüceleri düşmeye başlamakta ancak CD4 hücelerinin artmaya başlaması nedeniyle toplam T lenfosit sayısı artmaktadır. Kronik dönemde BAL sıvısında CD4 T lenfosit ve nötrofil miktarının fazla olması fibrozisle ilişkili bulunmuştur (140). Çalışmamızda akut, subakut, kronik hastalık ayırımı yapılamaması nedeniyle BAL sonuçlarını değerlendirmek ve tanısal sonuç çıkarmak güç olmaktadır. Ancak mikst patern eşlik eden hastaların (n=4) üç tanesinde YÇBT’de fibrozis varlığının görülmesi bu hastaların kronik hipersensitivite pnömonisi olduğunu düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda CD4/CD8 <1 olması hipersensitivite pnömoni tanısı için anlamlı olabilmektedir (14). Ancak çalışmamızda hastaların 4’ünde CD4/CD8 >1 ve 2’sinde CD4/CD8 >2 olarak görüldü. Bu durum da kronik hipersensitivite pnömonisi ile uyumlu bulgular olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda idiyopatik intersitsiyel pnömonili hastaların hiçbirinde BAL’da sadece lenfosit hakimiyeti görülmedi. Ancak BAL lenfosit oranı istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da yüksekti (34,20±19,87). Bununla beraber hastaların %50’sinde BAL’da eozinofil hakimiyeti ve %30’unda BAL’da mikst patern vardı. BAL nötrofil oranı ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermedi. Enfeksiyon grubundan sonra BAL’da yüksek nötrofil oranına (12,40±11,62) sahip ikinci grup idiyopatik interstisyel pnömoniler oldu. BAL CD4/CD8 ise istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da düşük (0,94±0,47) saptandı. Nagai ve arkadaşlarının (141) idiyopatik interstisyel pnömonili hastalarda yaptığı bir çalışmada idiyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda BAL’da lenfosit oranında düşüklük tespit edildiği; kriptojenik organize pnömonili hastalarda BAL’da lenfosit hakimiyeti ile birlikte azalmış CD4/CD8 tespit edildiği bildirilmiştir. Ayrıca başka bir çalışmada BAL lenfosit oranının >%40 olması durumunda idiyopatik pulmoner fibrozis tanısından uzaklaşılabilceği ifade edilmiştir (111). Her ne kadar bu iki çalışmada BAL’da lenfosit hakimiyeti varlığında tanının gözden geçirilmesi ve hipersensitivite pnömonisi ile non-spesifik interstisyel pnömoni tanılarının öncelikli düşünülmesi gerektiği vurgulansa da bizim çalışmamızda olduğu gibi idiyopatik pulmoner fibrozis başta olmak üzere diğer idiyopatik intersitsiyel pnömonilerde BAL’da lenfosit hakimiyeti görülebilmektedir. Ancak yine de BAL’da tek başına lenfosit hakimiyeti varlığına ek olarak CD4/CD8 düşüklüğünün idiyopatik interstisyel pnömoni tanısından uzaklaşılabilceğini göstermektedir. Literatürde BAL’da lenfosit ve nötrofil oranının yüksekliğinin yanı sıra BAL’da eozinofil oranının yükselmesinin, idiyopatik pulmoner fibrozisin önemli bir özelliği olduğu bildirilmiştir (14). Çalışmamızda da lenfosit, nötrofil ve eozinofil oranında yükseklik görülmesi bu çalışma ile benzerlik göstermektedir. Ancak sadece 5 hasta

idiyopatik pulmoner fibrozis ve 4 hasta kriptojenik organize pnömoni tanısı aldığından dolayı alt grup analizi için yeterli sayıda hastamızın olmayışı idiyopatik pulmoner fibrozis için kesin hüküm vermemizi engellemektedir.

Akciğeri en sık tutan bağ dokusu hastalıkları romatoid artrit, sistemik sklerozis, SLE, polimiyozit/dermatomiyozit, mikst bağ doku hastalığı ve Sjögren sendromudur (142). Çalışmamızda bağ dokusu ilişkili intersitsiyel akciğer hastalıklarından Sjögren sendromu (n=3), mikst bağ dokusu hastalığı (n=3) ve romatoid artrit (n=2) görüldü. Sjögren sendromunda lenfositik pnömonitis genellikle bilinenden daha yüksek oranda görülmektedir. Hatron ve arkadaşları (143) 29 primer Sjögren sendromu ve 21 sağlıklı kontrol hastasında yaptıkları çalışmada; Sjögren sendromlu hastalarda lenfosit ve nötrofil oranında artış tespit ettiklerini ancak eozinofil oranında hiçbir farklılık bulamadıklarını bildirmişlerdir. Aynı ekibin başka bir çalışmasında Sjögren sendromu tanılı hastaların %50'sinde BAL'da subklinik lenfositik ve nötrofilik alveolit prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir (144). Romatoid artrit ile yapılmış bir çalışmada ise YÇBT'de buzlu cam paterni olan hastalarda BAL'da nötrofil hakimiyeti görülürken; lenfosit oranında azalma tespit edilmiştir (145). Çalışmamızda BAL'da lenfosit oranının istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da en düşük olduğu ($24,50 \pm 10,72$) grup bağ dokusu ilişkili interstisyel akciğer hastalığı idi. Bizim çalışmamızda BAL'da eozinofil oranındaki ($2,13 \pm 1,96$) yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,004$). BAL'da ılımlı bir nötrofil yükseliği ($11,25 \pm 11,78$) mevcuttu ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bağ dokusu ilişkili interstisyel akciğer hastalığı tanılı hastaların %75'inde semptom yoktu, bu durum literatürle benzer şekilde subklinik bir alveolit varlığına işaret ediyordu.

BAL hücre analizi ile spesifik tanı konulan interstisyel akciğer hastalıkları mevcuttur (109). Çalışmamızda adenokarsinom (n=1), lenfoma (n=1), silikozis (n=1), amiloidoz (n=1), pulmoner alveolar proteinozis (n=1), enfeksiyonlar (*Pneumocystis jirovecii* pnömonisi [n=1] ve *Sitomegalovirüs* enfeksiyonu [n=3], non-spesifik enfeksiyonlar [n=1], ve tüberküloz [n=1]), ilaç ilişkili intersitsiyel akciğer hastalıkları (n=3), ARDS (n=1) ve alveolar hemoraji (n=1) gibi tanılar bunlara örnektir. Çalışmamızda BAL ile birlikte bronkoskopik yöntemler kombine edildiğinde (TBİA ve TBAB [uç biyopsi ve mukoza biyopsisi]) tanı konulan hastaların sayısının artması tanı doğruluğunu artırmıştır. Özellikle sarkoidoz hastalarında minör tükürük bezi biyopsisinin de eklenmesiyle tanı sayısı daha da artmıştır. Ancak cerrahi akciğer biyopsi ile tanı konulan hasta sayısının (n=5) az olması son tanı güvenilirliğini etkilemektedir.

İnterstisyel akciğer hastalıklarında tüm klinik, radyolojik ve invaziv yöntemlere rağmen hastaların bir kısmına tanı konulamamaktadır (65). Türkiye'de yapılan epidemiyolojik bir

çalışmada diğer interstisyel pnömoni tanısı alan hastaların oranı da bizim çalışmamızdaki gibi %4 idi (4). New Mexico çalışmasında %1,9, Flanders çalışmasında %3,6 ve İtalya çalışmasında ise %5 olarak bulunmuştur (22, 24, 27). Çalışmamızda tanı konulamayan hastaların (n=3) birinde eşlik eden HIV enfeksiyonu ve diğerinde ileri evre lenfoma tanısı mevcuttu. Hastaların tanı anından itibaren ciddi solunum yetmezliği olması nedeniyle cerrahi biyopsi yapılması mümkün olmadı. Diğer hasta ise ileri inceleme yapmayı (cerrahi biyopsi vb.) reddetti.

Sarkoidoz ve bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları 20-40 yaşlarında daha sık görülmektedir. İdiyopatik pulmoner fibrozis sıklıkla 50 yaşın üzerinde görülmektedir (20). Çalışmamızda idiyopatik interstisyel pnömoni ($59,90 \pm 16,70$) literatür ile benzer iken; bağ dokusu ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarında ($59,50 \pm 12,66$) yaş ortalamaları literatüre göre yüksekti. Sarkoidoz ($43,62 \pm 13,28$) ve hipersensitivite pnömonisi hastalarında ($51,00 \pm 15,28$) ise yaş ortalamaları literatür ile benzerlik gösteriyordu. Romatoid artrit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları erkekte daha sık görülürken, diğer bağ dokusu ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları kadınlarda daha sık görülmektedir. İdiyopatik pulmoner fibrozis erkeklerde daha sık görülmektedir. Sarkoidoz, kritojenik organize pnömoni gibi hastalıklarda cinsiyet ayrımı görülmemektedir (2). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları kadınlarda daha fazla oranda görülürken; hipersensitivite pnömonisi erkeklerde daha fazla idi. Sarkoidoz hastalarında da literatür ile benzer şekilde cinsiyet farklılığı gözlenmedi.

Yapılan çalışmalarda sigara içenlerde BAL'da nötrofil hakimiyeti görüldüğü bilinmektedir (13). Ancak çalışmamızda aktif sigara içenler ve sigara kullanmayı bırakmış olanlar ile hiç sigara içmemiş olanların BAL sonuçlarında BAL'da nötrofil hakimiyeti görülmesi istatistiksel açısından fark olmaması dikkat çekicidir. Bu durum çalışmaya sadece lenfosit hakim BAL sonuçları olan hastaların dahil edilmesi ile ilişkili olabilir.

BAL'da nötrofil hakimiyeti olan idiyopatik interstisyel pnömonili hastalarda çevresel temas öyküsü bulunanların sayısı daha az iken, çevresel temas öyküsü bulunmayan hastalarda bu sayı daha fazla görüldü ($p=0,016$). BAL'da mikst patern görülen bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığı tanılı hastaların %75'inde çevresel temas öyküsü bulunmaktaydı ($p=0,047$). Çevresel temas öyküsü olan hastaların %59,3'ünde BAL'da eozinofil hakimiyeti olmaması, son tanı durumuna göre BAL'da eozinofil hakimiyetinde anlamlı farklılık olmaması ve aynı durumun BAL lenfosit oranı $>\%40$ olan hastalarda görülmesi, çevresel temasın BAL hücre profilini Th2 inflamasyon lehine de etkilediğini düşündürmüştür. Ancak hipersensitivite pnömonisi ile yapılmış çalışmalarda hücre profilinin antijenle temastan sonra geçen süreye

bağlı olarak değiştiği gösterilmiş olması; hastaların akut, subakut ve kronik olarak gruplandırılmaması ve hastaların tamamında BAL'da lenfosit hakimiyetinin zaten var olması nedeniyle yorum yapmak güçleşmiştir.

İnterstisyel akciğer hastalıklarında en önemli yakınma nefes darlığı ve öksürüktür (49). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde nefes darlığı en sık yakınma oldu ve ikinci sıklıkta öksürük görüldü. Özellikle evre 1 sarkoidoz olgularında solunumsal yakınma olmayabilir ve rutin çekilen PA grafide lenfadenopati haricinde patoloji saptanmayabilir (5). Çalışmamızda solunumsal yakınması olmayan 14 hastanın yarısı sarkoidoz tanısı aldı. Nefes darlığı şikayeti olmayan hipersensitivite pnömonisi tanılı hastaların tamamında BAL lenfosit oranı >40 idi ($p=0,026$). Şikayeti olmayan ve aynı zamanda YÇBT'de de parankimal patoloji görülmeyen 1 hastada BAL'da nötrofil hakimiyeti ve 1 hastada BAL lenfosit oranı >40 olarak görüldü. Daha önce de belirtildiği üzere bağ dokusu ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları tanılı hastaların %50'sinde subklinik lenfositik ve nötrofilik alveolit görülebileceği bildirilmiştir (144). Bu durum, hastalarda şikayet gelişmeden önce alveolar düzeyde inflamasyonun başladığını düşündürmüştür. Sarkoidoz hastalarında kan lenfosit düzeyinin düşük bulunması artmış inflamasyona bağlı alveolar lenfosit göçünün artışı ile ilgili olabilir. Enfeksiyon grubundaki hastalarda kan lenfosit düzeyinin düşük olmasının sebebinin, bu gruptaki hastaların tamamının immünsuprese olduğunun görülmesi ile altta yatan HIV, malignite ve diğer immünsupresif patoloji ile ilgili olduğunu düşündürmüştür.

Beklendiği üzere romatolojik marker pozitifliği en sık (%80) bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalarında görüldü. İdiyopatik interstisyel pnömonili hastaların hiçbirinde romatolojik marker pozitifliği yoktu. Romatolojik markerlar bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığı tanısını doğrulamak için kullanılabileceği gibi, idiyopatik interstisyel pnömoni tanısını dışlamak amacıyla da kullanılabilir. Ancak yine de idiyopatoik interstisyel pnömonilerde az da olsa romatolojik marker pozitifliği görülebileceğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (125). Akut faz reaktanlarının yüksekliği inflamasyonun şiddetini göstermektedir (146). YÇBT'de konsolidasyon ve buzlu cam paterni olan hastalarda CRP yüksekliğinin görülmesi bu durumu açıklamaktadır.

İdiyopatik interstisyel pnömoni ve bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarında FEV₁, FVC ve DLCO'nun yüzde beklenen değerlerinin düşük olması zamanla gelişen parankimal fibrozisin ya da yaygın hastalığın göstergesidir. Bağ dokusu ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarında Dawson ve arkadaşlarının (147) yaptığı bir çalışmada DLCO'nun yüzde beklenen değerindeki düşüşün hastalık progresyonu ve fibrozis gelişimi ile

ilişkili olduğu ve DLCO $< \%54$ olduğunda hastalık progresyonunun oldukça spesifik bir prediktörü olduğu gösterilmiştir. İdiyopatik pulmoner fibrozis ile ilgili çalışmalarda FVC $> \%10$ ve DLCO $> \%15$ düşüşün hastalık progresyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (88). Sarkoidoz hastalarında yapılan bir çalışmada evre III sarkoidoz hastalarındaki SFT değerlerindeki düşüşün, evre I ve II sarkoidoz hastalarından daha fazla olduğu gösterilmiştir. SFT değerlerinin, YÇBT'de konsolidasyon ve buzlu cam paterni olan sarkoidoz hastalarıyla negatif korelasyon gösterdiği, YÇBT'de nodüler patern görülmesi ile korelasyon göstermediği belirtilmiştir. Aynı çalışmada BAL'daki nötrofil oranının evre II-III sarkoidoz hastalarında arttığı bulunmuş ve BAL'da lenfosit oranının artışı, yaygın hastalığı gösterdiği ve SFT'deki kısıtlılık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (148). Sarkoidoz hastalarında spirometrik değerlerin daha yüksek olması ve YÇBT'de fibrozis görülmemesi bu düşüncemizi desteklemektedir. Aynı zamanda evre 1 sarkoidoz hastalarının tanı anı DLCO yüzde beklenen değerlerinin evre 2 sarkoidoz hastalarına göre daha yüksek olması ($115,67 \pm 19,04$ & $78,13 \pm 26,82$) yaygın hastalıkta spirometrik değerlerin düşük olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Camus ve arkadaşlarının (149) HIV tanılı hastalarda yaptığı çalışmada *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi tanılı hastalarda DLCO'da düşüklük belirtilmiştir. Enfeksiyon grubunda spirometrik değerlerin düşük olması da *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi ve *Sitomegalovirüs* enfeksiyonunun yaygın tutulumu ile ilgili olabilir.

İnterstisyel akciğer hastalıklarında YÇBT tanı koymada en önemli argümandır (6). Çalışmamızda YÇBT'de parankimal patoloji olmayan 4 hastada BAL'da nötrofil hakimiyeti görüldü. YÇBT'de parankimal patoloji olmayıp, BAL'da nötrofil hakimiyetinin sigara içenlerde daha fazla olması bu durumun sigara ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Sarkoidoz hastalarında parankimal patoloji olmaksızın BAL'da lenfosit hakimiyeti görülebileceği bilinmektedir (1). YÇBT'de parankimal patoloji olmayan ve BAL'da lenfosit hakimiyeti olan 3 hasta sarkoidoz tanısı aldı. Nodüler paterni olan hastaların hiçbirinde BAL'da eozinofil hakimiyeti görülmediği ve bu hastaların tamamına yakınının ($\%94,1$) sarkoidoz tanısı aldığı görüldü. YÇBT'de nodüler patern izlenmesi, BAL'da lenfosit hakimiyeti saptanıp eozinofil hakimiyeti saptanmaması sarkoidoz tanısını desteklemektedir.

İnterstisyel akciğer hastalıklarında tedavi prensipleri; genel önlemler, ilaç tedavisi (anti-inflamatuvar, anti-oksidan ve anti-fibrotik) ile akciğer transplantasyonudur (1). Çalışmamızda tanısı konulan 72 hastanın $\%58,3$ 'ü steroid tedavisi, $\%11,1$ 'i anti-fibrotik tedavi ve $\%23,6$ 'si antibiyoterapi (anti-bakteriyel, anti-viral ve anti-fungal) onkolojik tedaviler ve diğer anti-

inflamatuvar tedavileri (metotreksat, azatioprin, siklofosamid) aldı. Hastaların %25'ine tanı ilişkili herhangi bir tedavi verilmedi.

Çalışmalarda sarkoidozun kendiliğinden regrese olabilen bir hastalık olduğu için özellikle evre 1 sarkoidoz hastalarında sistemik organ tutulumu ve yaygın parankim tutulumu yoksa tedavisiz izlenebileceği vurgulanmaktadır (1). Çalışmamızda da tedavi verilmeyen hastaların %66,7'si sarkoidoz hastalarıydı. Steroid tedavisi verilen 42 hastanın %66,7'si steroid tedavisine iyi yanıt verirken %16,7'sinin steroid tedavisine yanıt vermediği görüldü. Steroid tedavisine yanıt ile ilgili yaş, meslek, çevresel temas, immünsupresyon varlığı gibi demografik bulgularla tanı anındaki spiromterik incelemeler arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu.

YÇBT'de buzlu cam paterni alveoliti simgelerken, retiküler patern geç bulgu olan fibrozis için tipiktir (81). YÇBT'de retiküler paternin görüldüğü en önemli hastalık olan idiyoptaik pulmoner fibroziste steroid tedavisinin yeri olmadığı bir çok çalışma ile kanıtlanmıştır (125). Steroid tedavisi verilen hastaların YÇBT bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada buzlu cam paterni olan hastalarda tedavi sonrası regresyon görülürken; retiküler paterni olan hastaların hiçbirinde regresyon görülmediği bildirilmiştir (150). Bağ dokusu hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığı ve idiyoptaik pulmoner fibrozis tanılı hastaların karşılaştırmalı çalışmasında steroid tedavisine iyi yanıt veren hastaların hiçbirinde fibrozis olmadığı belirtilmiştir (151). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde YÇBT'de buzlu cam ve nodüler paterni olan hastaların steroid tedavisine iyi yanıt verdiği görüldü ($p=0,047$). Ancak fibrozis bulgusu varlığında istatistiksel açıdan anlamlı farkın görülmemesi, yaygın fibrozisin olmadığı durumda hastaların steroid tedavisine iyi yanıt verebileceğini düşündürmüştür.

Yapılan çalışmalarda BAL'da lenfosit hakimiyeti steroide iyi yanıt ve iyi prognozla ilişkili iken; BAL'da nötrofil ve eozinofil hakimiyeti steroide kötü yanıt ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Hipersensitivite pnömonisi ve idiyopatik pulmoner fibroziste BAL sıvısındaki nötrofil oranının artışı, hastalık şiddeti ve prognozu ile korele bulunmuştur. İdiyoptik pulmoner fibroziste BAL sıvısındaki eozinofil hakimiyeti, daha ciddi hastalık ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, sarkoidoz hastalarında BAL'da artan nötrofillerin varlığı progresif hastalıkla ilişkilendirilmiştir ve bu hastaların immünsupresif tedaviye yanıt verme olasılığı daha düşük bulunmuştur (109). Bazı idiyopatik interstisyel pnömoni formlarında BAL'daki lenfosit hakimiyeti, prognoz ve tedaviye yanıt ile ilişkilendirilmiştir. Non-spesifik interstisyel pnömoni gibi hastalıkların idiyopatik interstisyel pnömonilerden dışlanmadığı durumda idiyopatik pulmoner fibrozis tanısı alan hastaların BAL lenfosit oranlarının yüksek olması, daha iyi prognoz ve/veya tedaviye yanıt ile ilişkilidir. Daha yakın

tarıhli retrospektif bir çalışmada, fibrotik idiyopatik pulmoner fibrozise sahip olan hastalardaki BAL lenfosit oranındaki ykseklililinin nedeni olarak aslında hastaların tanılarının idiyopatik pulmoner fibrozis değil non-spesifik interstisyel pnömoni olduğu belirtilmiş ve BAL lenfosit oranındaki ykseklilinin iyi prognozla korele olduğu gösterilmiştir (109). Ancak alışmamızda BAL’da hangi hücre hakimiyeti olursa olsun hastaların steroid tedavisine yanıtı öngörmediği görüldü. Ancak bu durum, lenfosit hakim BAL hastalarının kabul edildiği çalışmada karşılaştırma yapmak konusunda yetersiz kalındığını göstermektedir. BAL’da lenfosit >%40 olduğunda sayısal olarak steroidde daha iyi yanıt görülmesine karşın istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,644$). Yine BAL’da eozinofil, nötrofil ve sadece lenfosit hakimiyeti ile mikst patern görülmesi sayısal açıdan steroidde iyi yanıtla sonuçlandı ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi. Bu durum örneklem kümesinin azlığı, dağılımının homojen olmaması ve retrospektif çalışmanın bir handikapı olan veri eksikliğinden kaynaklanmış olabilir.

İnterstisyel akciğer hastalıklarında tanı ve tedavi kadar takip de çok önemlidir. İdiyopatik pulmoner fibrozis gibi hastalıklarda kaçınılmaz son akciğer fibrozisi ve solunum yetmezliği olmaktadır. Ancak sarkoidoz gibi hastalarda tedavisiz izlem ile regresyon, tedaviye rağmen nks görülebilmektedir (1). Hem progresif hastalıkta hem de kendini sınırlayan hastalıkta hastalığın takibi önem kazanmaktadır (9). Çalışmamızda ilk 6. aydaki spiromterik değerlendirmelerde; steroid tedavisine iyi yanıt veren hastalarda FVC yüzde beklenen değerin değişiminin istatistiksel açıdan anlamlı derecede fazla olduğu görüldü ($p=0,044$). Ancak aynı durum DLCO yüzde beklenen değerin değişimi için geçerli değildi. 6-12. ay spiromterik incelemede ise DLCO yüzde beklenen değerin değişimi sayısal olarak steroid tedavisine iyi yanıt veren hastalarda daha fazla iken istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,073$). FVC yüzde beklenen değerin değişiminde istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi. Her iki durumda takipte kalan hasta sayısının azalması (ilk 6 ay %83,3, 6-12. ay %61,9) beklenen sonucun oluşmasını engellemiş olabilir.

BAL günümüzde hala spesifik tanı için ve ayırıcı tanı spektrumunu daraltmak maksadıyla sıkça kullanılmaktadır. BAL sonuçlarının klinik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirilmesi, mortalite riski daha yüksek invaziv yöntemlere ihtiyaı azaltabileceği bilinmektedir (109). Literatürde BAL ile yapılmış çok fazla çalışma olmasına karşın; özellikle lenfosit hakim BAL ile yapılmış çalışmalar çok azdır. Bu durum bizim çalışmamızı önemli kılmaktadır. Ancak çalışmamızın retrospektif bir çalışma olduğu göz önünde bulundurulduğunda özellikle tedavi ve takip ile ilgili kararların randomize kontrollü, çok

merkezli, daha fazla sayıda hasta içeren ve daha uzun süreli takibin yapılabilceğı çalışma tasarlanarak elde edilebileceğı unutulmamalıdır.

VII. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

BAL işlemi, uygun teknikle ve uygun hastaya yapıldığında tanıya katkı sağlamaktadır. Özellikle enfeksiyonlar, pulmoner alveolar proteinozis, amiloidoz, alveolar hemoraji ve malignite vb. gibi hastalarda tanısal olmaktadır. BAL'da lenfosit hakimiyeti saptanıp eozinofil hakimiyeti saptanmaması ve YÇBT'de nodüler patern izlenmesi sarkoidoz tanısını desteklemektedir. BAL'da eozinofil oranlarının düşük olmasının yanı sıra mikst patern görülmemesi de sarkoidoz tanısını destekleyici özelliktedir. BAL'da hangi hücre hakimiyeti olursa olsun hastaların steroid tedavisine yanıt öngörmediğı görülürken; YÇBT'de buzlu cam ve nodüler paterni olan hastaların steroid tedavisine iyi yanıt verdiği görülmektedir. Steroid tedavisine yanıt değerlendirmesinin, klinik ve radyolojik parametreler dışında objektif olarak spirometrik inceleme ile yapılması ve ilk 6. ayda FVC yüzde beklenen değerin, 6-12. ayda ise DLCO yüzde beklenen değerin steroid tedavisine yanıt için kullanılabileceğı önerilmektedir. Ancak özellikle tedavi ve takiple ilgili kararlarda randomize kontrollü, çok merkezli ve çok sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

VIII. KAYNAKLAR

1. Tabak L, Özdemir Kumbasar Ö, editörler. Diffüz parankimal akciğer hastalıkları. Türk Toraks Derneği Toraks Kitapları. İstanbul: AVES; 2013.
2. Travis WD, King TE, Bateman ED, Lynch DA, Capron F, Center D, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(2):277-304.
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Ryerson CJ, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(6):733-48.
4. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J* 2014;8(1):55-62.
5. Mathieson JR, Mayo Jken R, Staples CA, Müller NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 1989;171(1):111-6.
6. Collins CD, Wells AU, Hansel DM, Morgan RA, MacSweeney JE, du Bois RM, et al. Observer variation in pattern type and extent of disease in fibrosing alveolitis on thin section computed tomography and chest radiography. *Clin Radiol* 1994;49(4):236-40.
7. Tanrıverdi E, Çetinkaya E. İnterstisyel akciğer hastalıklarında invaziv tanı yöntemleri. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014;2(3):320-6.
8. Wells AU. The clinical utility of broncoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Rev* 2010;19(117):237-41.
9. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008;63(suppl_5):1-58.
10. Dinçer HE. Bronkoskopide son gelişmeler. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2017;5(1): 99-105.
11. Walter N, Collard HR, King TE Jr. Current perspectives on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(2):330-8.
12. Egan JJ, Martinez FJ, Wells AU, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax* 2005;60(4):270-3.

13. Meyer KC, 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(9):1004-14.
14. Welker L, Jörres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2004;24(6):1000-6.
15. BAL Cooperative Group Steering Committee. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:169-202.
16. Liebow AA, Carrington CB. The interstitial pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, Lemay E, editors. *Frontiers of Pulmonary Radiology*. New York: Grune and Stratton; 1969.p.102–41.
17. Müller NL, Colby TV. Idiopathic interstitial pneumonias: high resolution CT and histologic findings. *Radiographics*. 1997;17(4):1016-22.
18. Katzenstein ALA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-15.
19. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2014;23(131):40-54.
20. Leslie KO. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. *J Clin Pathol* 2009;62(5):387-401.
21. Demedts M, Wells AU, Anto JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J* 2001;18:2-16.
22. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(4):967-72.
23. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet PY, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J* 2017;50(2):1-12.
24. Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G, Poletti V, Demedts M, et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J* 2001;18:114-8.
25. Schweisfurth H, Kieslich C, Satake N, Loddenkemper R, Schönfeld N, Mader I, et al. How are the interstitial lung diseases diagnosed in Germany? result of the scientific registry for the exploration of interstitial lung diseases (“Fibrosis registry”) of the WATL. *Pneumologie* 2003;57:373-82.

26. Lopez-Campos JL, Becerra ER. Incidence of interstitial lung diseases in south of Spain 1998-2000: the RENIA study. *Eur J of Epidemiol* 2004;19(2):155-61.
27. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med* 2009;103(8):1122-9.
28. Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smith CJ, Jenkins RG, Fogarty A, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax* 2011;66(6):462-7
29. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(7):810-6.
30. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med* 2014;2(7):566-72.
31. Kumar R, Gupta N, Goel N. Spectrum of interstitial lung disease at a tertiary care centre in India. *Pneumonol Alergol Pol* 2014;82(3):218-26.
32. Lai CC, Wang CY, Lu HM, Chen L, Teng NC, Yan YH, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan - a population-based study. *Respir Med* 2012;106(11):1566-74.
33. 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(6):926-8.
34. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, St Sauver J, Hartman TE, Bartholmai BJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010;137(1):129-37.
35. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Kaiser K, Travis WD, Centeno JA. Trends and occupational associations in incidence of hospitalized pulmonary sarcoidosis and other lung diseases in Navy personnel: a 27-year historical prospective study, 1975-2001. *Chest* 2004;126(5):1431-8.
36. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2009;103(6):907-12.
37. Uzun O, Yilmaz DK, Sunter AT, Erkan L. The prevalence of “pigeon breeder’s disease” in a Turkish city and review of the literature. *Lung* 2011;189(3):243-50.
38. Cımrın AH, Goksel O, Demirel YS. General aspects of hypersensitivity pneumonitis in Turkey. *Tuberk Toraks* 2010;58(3):242-251.
39. Eickelberg O, Selman M. Update in diffuse parenchymal lung disease 2009. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(9):883-8.

40. Ley B, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol* 2013;5:483-92.
41. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(4):293-8.
42. Walters EH, du Bois R, editors. Immunology and management of interstitial lung diseases. London: Chapman and Hall; 1995.
43. Newton CA, Molyneaux PL, Oldham JM. Clinical genetics in interstitial lung disease. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:116-125.
44. Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, Meyer N, Gounant V, Moro-Sibilot D, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J* 2017;50(2):1-13.
45. Alder JK, Chen JJ, Lancaster L, Lancaster L, Danoff S, Su SC, et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(35):13051-6.
46. Schwarz MI, King TE, editors. Interstitial lung disease. 5th edition. Shelton: PMPH-USA; 2011.
47. Sanders YY, Pardo A, Selman M, Nuovo GJ, Tollefsbol TO, Siegal GP, et al. Thy-1 promotor hypermethylation: a novel epigenetic, pathogenetic mechanism in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;39(5):610-8.
48. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 2001;18(32):56-68.
49. Raghu G, Brown KK. Interstitial lung disease: clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis. *Clin Chest Med* 2004;25(3):409-19.
50. Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P, et al. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med* 2004;25(3):479-519.
51. Cooper JAD, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary diseases Part I: cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:321-40.
52. Cooper JAD, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary diseases Part II: noncytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:488-505.
53. Wytrychowski K, Hans-Wytrychowska A, Nowakowska B. Familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Adv Exp Med Biol* 2013;788:363-7.
54. Morgenthau AS, Padilla ML. Spectrum of fibrosing diffuse parenchymal lung disease. *Mt Sinai J Med* 2009;76(1):2-23.
55. Glazer CS, Newman LS. Occupational interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 2004;25(3):467-78.

56. King TE. Approach to the adult with interstitial lung disease: clinical evaluation. Flaherthy KR, section editor. UpToDate (last updated 6 August 2019).
57. Spicknall KE, Zirwas MJ, English JC 3rd. Clubbing: an update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(6):1020-8.
58. Coutts II, Gilson JC, Kerr IH, Parkes WR, Turner-Warwick M. Significance of finger clubbing in asbestosis. *Thorax* 1987;42(2):117-9.
59. Kayacan O. Diffüz interstisyel akciğer hastalıklarına yaklaşım. *Tuberk Toraks* 2004;52(3):285-99.
60. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiraton* 2004;71(3):209-13.
61. Javaheri S, Sicilian L. Lung function, breathing pattern, and gas exchange in interstitial lung disease. *Thorax* 1992;47(2):93-7.
62. Aaron SD, Dales RE, Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? *Chest* 1999;115(3):869-73.
63. Boros PW, Franczuk M, Wesolowski S. Value of spirometry in detecting volume restriction in interstitial lung disease patients. Spirometry in interstitial lung diseases. *Respiration* 2004;71(4):374-9.
64. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.
65. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646–64.
66. King TE, Schwarz MI. Approach to diagnosis and management of the idiopathic interstitial pneumonias. Pulmonary function testing. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel J, editors. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 4th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.p.286-95.
67. Kırkıl G. İnterstisyel akciğer hastalıklarında solunum fonksiyon testlerinin tanı ve hastalık monitorizasyonundaki yeri nedir? *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014;2(3):313-9.
68. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwain MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic significance of histopathology subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):199-203.
69. Marciniuk DD, Gallagher CG. Clinical exercise testing in interstitisal lung disease. *Clin Chest Med* 1994;15(2):287-303.

70. Risk C, Epler G, Gaensler E. Exercise alveolar-arterial oxygen pressure difference in interstitial lung disease. *Chest* 1984;85(1):69-74.
71. Han MK, Martinez FJ. Exercise testing in interstitial lung disease diagnosis and management. *Eur Respir Mon* 2009;46:7-23.
72. Baughman RP, Sparkman BK, Lowe EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest* 2007;132(1):207-13.
73. Raghu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, du Bois RM, Lasky JA, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(9):948-55.
74. King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(1):75–81.
75. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a six-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(9):1084-90.
76. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic pulmonary Fibrosis: prognostic value of changes in physiology and Six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(7):803-9.
77. Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, Mirenda MR, Harari S. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009;103(1):117-23.
78. Hansen JE, Wasserman K. Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1996;109(6):1566-76.
79. Müller NL. Clinical value of high-resolution CT in chronic diffuse lung disease. *AJR* 1991;157(6):1163-70.
80. Leung AN, Miller RR, Müller NL. Parenchymal opacification in chronic infiltrative lung diseases: CT-pathologic correlation. *Radiology* 1993;188(1):209-14.
81. Demirkazık FB. İnterstisyel akciğer hastalıklarının tanı ve takibinde radyolojinin rolü. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014;2(3):291-312.
82. Raghu G, Martinez FJ. Interstitial Lung Disease. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2019.p.557-70.
83. Webb WR. Thin-section CT of the secondary pulmonary lobule: anatomy and the image-the 2004 Fleischner lecture. *Radiology* 2006;239(2):322-38.
84. Webb WR, Müller NL, Naidich DP, editors. *High-resolution CT of the lung*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009.

85. Line BR, Hunninghake GW, Keogh BA, Jones AE, Johnston GS, Crystal RG. Gallium-67 scanning to stage the alveolitis of sarcoidosis: correlation with clinical studies, pulmonary function studies, and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:440-6.
86. Uh S, Lee SM, Kim HT, Chung Y, Kim YH, Park CS. The clearance rate of alveolar epithelium using 99m Tc-DTPA in patients with diffuse infiltrative lung diseases. *Chest* 1994;106(1):161-5.
87. Lynch DA, Travis WD, Müller NL, Galvin JR, Hansell DM, Grenier PA, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology* 2005;236(1):10-21.
88. 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(5):563-80.
89. 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(3):143-52.
90. Savaş R. İdiyopatik interstisyel pnömonilerin YRBT bulguları. *Akciğer Bülten* 2018;3(4):33-46.
91. Mueller-Mang C, Grosse C, Schmid K, Stiebellehner L, Bankier AA. What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics* 2007;27(3):595-615.
92. 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(1):61-5.
93. Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM. Challenges in pulmonary fibrosis? 4: Smoking-induced diffuse interstitial lung diseases. *Thorax* 2007;62(10):904-10.
94. Gotway MB, Freemer MM, King TE, Jr. Challenges in pulmonary fibrosis. 1: Use of high resolution CT scanning of the lung for the evaluation of patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 2007;62(6):546-53.
95. Watanabe K. Pleuroparenchymal fibroelastosis: its clinical characteristics. *Curr Respir Med Rev* 2013;9(4):229-37.
96. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: Radiologic and histopathologic findings. *Radiographics* 2002;22:151-65.
97. Mayberry JP, Primack SL, Müller NL. Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: radiographic and high-resolution CT findings. *Radiographics* 2000;20(6):1623-35.
98. Sirajuddin A, Kanne JP. Occupational lung disease. *J Thorac Imaging* 2009;24(4):310-20.

99. Kun-Il Ki KI, Kim CW, Lee MK, et al. Imaging of Occupational Lung Disease. *Radiographics* 2001;21(6):1371-91.
100. Costabel U, Bonella F, Guzman J. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med* 2012;33(1):151-63.
101. Rossi SE, Erasmus JJ, Page McAdams H, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000;20(5):1245-59.
102. Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *Radiographics* 2004;24(1):87-104.
103. Nishino M, Lee KS, Itoh H, Hatabu H. The spectrum of pulmonary sarcoidosis: variations of high-resolution CT findings and clues for specific diagnosis. *Eur J Radiol* 2010;73(1):66-73.
104. Martinez F, Chung JH, Digumarthy SR, Kanne JP, Abbott GF, Shepard JA, et al. Common and uncommon manifestations of Wegener granulomatosis at chest CT: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2012;32(1):51-69.
105. Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ, Lee CH, Lee KN, Kim KN, et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *Radiographics* 2007;27(3):617-39.
106. Seaman DM, Meyer CA, Gilman MD, McCormack FX. Diffuse cystic lung disease at high-resolution CT. *Am J Roentgenol* 2011;196(6):1305-11.
107. Pipavath S, Godwin JD. Imaging of interstitial lung disease. *Radiol Clin N Am* 2005;43(3):589-99.
108. Aylwin ACB, Gishen P, Copley SJ. Imaging appearance of thoracic amyloidosis. *J Thorac Imaging* 2005;20(1):41-6.
109. Meyer KC, Raghu G. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: is it clinically useful? *Eur Respir J* 2011;38(4):761-9.
110. Meyer KC. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28(5):546-60.
111. Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(11):1043-7.
112. Raghu G. Interstitial lung disease: a diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:909-14.
113. Patel NM, Pohlman A, Husain A, Noth I, Hall JB, Kress JP. Conventional transbronchial needle aspiration decreases the rate of surgical sampling of intra thoracic lymphadenopathy. *Chest* 2007;131(3):773-8.

114. Jiang J, Browning R, Lechtzin N, Huang J, Terry P, Wang KP. TBNA with and without EBUS: a comparative efficacy study for the diagnosis and staging of lung cancer. *J Thorac Dis* 2014;6(5):416-20.
115. Cetinkaya E, Yıldız P, Kadakal F, Tekin A, Soysal B, Elibol S, et al. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of intrathoracic lymphadenopathy. *Respiration* 2002;69(4):335-8.
116. Tremblay A, Stather DR, Maceachern P, Khalil M, Field SK. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. *Chest* 2009;136(2):340-6.
117. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Murata N, Ichihara S, et al. Prospective study of endobronchial ultra sound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes versus transbronchial lung biopsy of lung tissue for diagnosis of sarcoidosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143(6):1324-9.
118. Ribeiro C, Oliveria A, Neves s, Campainha S, Nogueira C, Torres S, et al. Diagnosis of sarcoidosis in the endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration era. *Rev Port Pneumol* 2014;20(5):237-41.
119. Low A, Medford AR. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Rev Recent Clin Trials* 2013;8(1):61-71.
120. Johansson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ. Diagnostic yield and complications of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease. a systematic review and metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(10):1828-38.
121. Goetz M, Watson A, Kiesslich R. Confocal laser endomicroscopy in gastrointestinal disease. *Biophotonics* 2011;4(7-8):498-508.
122. Altıay G. Konfokal mikroendoskopi (alveoloskopi). *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2017;5(1):73-5.
123. Salaün M, Roussel F, Hauss P, Lachkar S, Thiberville L. In vivo imaging of pulmonary alveolar proteinosis using confocal endomicroscopy. *Eur Respir J* 2010;36(2):451-3.
124. Poletti V, Chilosi M, Olivieri D. Diagnostic invasive procedures in diffuse infiltrative lung diseases. *Respiration* 2004;71(2):107-19.
125. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(6):788-824.

126. Alberts C, Van der Mark TW, Jansen HM. Inhaled budesonide in pulmonary sarcoidosis. a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J* 1995;8(5):682-8.
127. Kim R, Meyer KC. Therapies for interstitial lung disease: past, present and future. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2008;2(5):319-38.
128. Swigris JJ, Olson AL, Fisher A, Lynch DA, Cosgrove GP, Frankel SK, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006;130(1):30-6.
129. Okumuş NG, Bingöl Z, editörler. Türk Toraks Derneği idiyopatik pulmoner fibrozis tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. Ankara: Bilimsel Tıp; 2018.p.15-28.
130. Conte E, Gili E, Fagone E, Fruciano M, Iemmolo M, Vancheri C. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- β -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharm Sci* 2014;58:13-9.
131. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;365(12):1079-87.
132. Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, Whitford H, Westall G, Williams T, et al. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant Proc* 2009;41(1):289-91.
133. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(1):1-15.
134. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NS, Cramer D, Nicholson AG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed on computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(7):962-9.
135. Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N, et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur Respir J* 2011;38(1):176-83.
136. Costabel U, King TE. International consensus statement on idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2001;17:163-7.
137. Faverio P, De Giacomi F, Bonaiti G, Stainer A, Sardella L, Pellegrino G, et al. Management of chronic respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights. *Int J Med Sci* 2019;16(7):967–80.

138. Trisolini R, Lazzari AL, Cancellieri A, Poletti V, Candoli P, Paioli D, et al. Transbronchial needle aspiration improves the diagnostic yield of bronchoscopy in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21(2):147-51.
139. Trisolini R, Tinelli C, Cancellieri A, Paioli D, Alifano M, Boaron M, Patelli M. Transbronchial needle aspiration in sarcoidosis: yield and predictors of a positive aspirate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(4):837-42.
140. Grammer LC. Occupational allergic alveolitis. *Ann Allerg Asthma Immunol* 1999;83(6):602-6.
141. Nagai S, Handa T, Ito Y, Takeuchi M, Izumi T. Bronchoalveolar lavage in idiopathic interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(5):496-503.
142. Sarı RA. Kollajen doku hastalıklarında interstisyel akciğer hastalığı. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014;2(3):358-73.
143. Hatron PY, Wallaert B, Gosset D, Tonnel AB, Gosselin B, Voisin C, et al. Subclinical lung inflammation in primary Sjogrens syndrome. *Arthritis Rheum* 1987;30(11):1226-31.
144. Wallaert B, Hatron PY, Grosbois JM, Tonnel AB, Devulder B, Voisin C. Subclinical pulmonary involvement in collagen-vascular diseases assessed by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1986;133(4):574–80.
145. Biederer J, Schnabel A, Muhle C, Gross WL, Heller M, Reuter M. Correlation between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Eur Radiol* 2004;14(2):272-80.
146. Marnell L, Mold C, Du Clos DW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clinical Immunology* 2005;117(2):104-11.
147. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):517–21.
148. Aleksoniene R, Zeleckiene I, Mataciunas M, Puronaite R, Jurgauskiene L, Malickaite R, et al. Relationship between radiologic patterns, pulmonary function values and bronchoalveolar lavage fluid cells in newly diagnosed sarcoidosis. *J Thorac Dis* 2017;9(1):88-95.
149. Camus F, de Picciotto C, Gerbe J, Matheron S, Perronne C, Bouvet E. Pulmonary function tests in HIV-infected patients. *AIDS* 1993;7(8):1075-9.
150. Wells AU, Rubens MB, du Bois RM, Hansell DM. Serial CT in fibrosing alveolitis: prognostic significance of the initial pattern. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161(6):1159-65.

151. Johkoh T, Ikezoe J, Kohno N, Takeuchi N, Yamagami H, Tomiyama N, et al. High-resolution CT and pulmonary function tests in collagen vascular disease: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol* 1994;18(2):113-21.



EKLER

Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sizi Dr. Fatih ZENGİN tarafından yürütülen “İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Lenfosit Hakim Bronkoalveolar Lavajın Hastalık Yönetimine ve Tedaviye Katkısı” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu çalışma, tez araştırması olarak planlanmıştır. Bu araştırma ile bronkoskopi (solunum yollarının incelenmesi) işlemi sonrasında elde edilen materyallerdeki hücreler incelenerek hastalıkların tanısı ve ayırıcı tanısına katkı sağlayıp sağlamadığı incelenecektir. Araştırmada sizden tahminen **30 dakika** ayırmanız istenmektedir. Araştırmaya sizin dışınızda tahminen **80 kişi** katılacaktır. Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmanın amacına ulaşması için sizden beklenen, kliniğimize başvurunuzda tarafımıza ilettiğiniz bilgilerin kullanımına izin vermeniz ve bilgilerinizde eksiklik tespit edilmesi halinde hastalığınızla ilgili şikayet, hikaye, görüntüleme işlemlerinin (akciğer röntgeni, tomografi, pet) ne zaman ve nerede yapıldığı, tanı için bronkoskopi (solunum yollarının incelenmesi) işleminin yapılıp yapılmadığı, yapıldı ise yeri, zamanı ile bilgiler ile akciğer biyopsisi yapılıp yapılmadığı ve yapıldı ise yeri ve zamanına ilişkin soruların cevaplandırılmasıdır. **Bu formu okuyup onaylamanız, araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz anlamına gelecektir.** Ancak, çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına da sahipsiniz. Bu çalışmadan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak olup kişisel bilgileriniz **gizli tutulacaktır**; ancak verileriniz yayın amacı ile kullanılabilir. İletişim bilgileriniz ise sadece izninize bağlı olarak ve farklı araştırmacıların sizinle iletişime geçebilmesi için “ortak katılımcı havuzuna” aktarılabilir. Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında şimdi veya sonra daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız araştırmacıya şimdi sorabilir veya **dr.fatihzengin@gmail.com** e-posta adresi ve **.....** numaralı telefondan ulaşabilirsiniz. Araştırma tamamlandığında genel/size özel sonuçların sizinle paylaşılmasını istiyorsanız lütfen araştırmacıya iletiniz. Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda yeterli güven verildi.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve telkin olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının:

Adı-

Soyadı:.....

İmzası:

İletişim Bilgileri: e-posta: Telefon:

İletişim bilgilerimin diğer araştırmacıların benimle iletişime geçebilmesi için “ortak araştırma havuzuna” aktarılmasını; ☐ kabul ediyorum ☐ kabul etmiyorum (lütfen uygun seçeneği işaretleyiniz)

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin;

Veli veya Vasisinin

Adı-

Soyadı:.....

İmzası:

Araştırmacının

Adı-Soyadı: Fatih ZENGİN

İmzası:

Şahidin:

Adı-

Soyadı:.....

İmzası:

Not: Bu form, toplam iki sayfadır. Form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.

Ek-2: Bronkoskopi Onam Formu



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**SOLUNUM YOLLARININ İNCELENMESİ (BRONKOSKOPİ) İÇİN
HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU**

Ünitenin Adı : Protokol No :

Hastanın Adı Soyadı : Ön Tanı / Tanı :

Ben, ... kendime (hastama), doktorumun bana açıkladığı şekilde, şikayetlerime neden olan hastalığıma tanı için, solunum yollarının incelenmesi (bronkoskopi) işleminin yapılması gerektiğini öğrendim. Bronkoskopi işleminin, solunum yollarının, soluk borusundan itibaren her iki akciğere kadar uzanan bronş ağacının incelendiği ve gerekli durumlarda tedaviye yönelik işlemlerin de yapılabildiği bir işlem olduğunu, doktorumun, işlemden önce bazı kan testleri ve solunum fonksiyon testi, akciğer filmi ve/veya akciğer bilgisayarlı tomografisine gerek görebileceğini öğrendim.

Bronkoskopi işleminden önce en az 4 saatlik açlık gerektiği, işlemden önce doktoruma varolan sağlık problemlerimi, düzenli kullandığım ilaçları, varsa alerjik olduğum ilaçları ve geçirdiğim ameliyatları anlatmam gerektiğini anladım.

Bronkoskopi işlemi öncesinde üst hava yollarında (boğaz ve gırtlak) bölgesel uyuşma sağlayan ilacı buhar aletiyle (nebulizör) bana solunacağımı ve sakınleştirici bazı ilaçlar kullanmamın istenebileceğini öğrendim.

Bronkoskopi sırasında normal olmadığı düşünülen bir bölge ya da oluşum ile karşılaşıldığı zaman doktorumun bu bölgeden bronkoskop cihazı içinden geçirilecek "forseps" adı verilen bir alet yardımıyla biyopsiler, lavaj (yıkama) ve fırçalama yoluyla da örnekler almasının gerekebileceği bana anlatıldı.

Bronkoskopi işlemi sırasında 1000 hastadan birinde hastaneye yatış, tıbbi ya da cerrahi tedavi gerektirebilecek istenmeyen sonuçlar (akciğer zar yaprakları arasına hava girmesi, bronş kanamaları, havayolu daralması, kalpte ritim bozuklukları gibi) olabileceği bana anlatıldı. İşlem sırasında ve sonrasında gelişebilecek bu istenmeyen durumların çözümü amacıyla müdahale ekipmanının hazırda bulundurulacağını öğrendim. Bazı hastalarda, bronkoskopi işlemi sırasında bronşlardan kaynaklanan bir kanama meydana geldiğinde, kanamanın durdurulması amacıyla, kanama yerine bronkoskop içinden ilaç enjeksiyonu ya da lokal soğuk uygulaması yapılabileceğini öğrendim. Doğrudan bronkoskopi ile ilişkili olmamakla birlikte işlem sırasında kullanılacak ilaçlara bağlı alerjik reaksiyonlar ya da dolayım, solunum sistemleriyle ilgili istenmeyen durumların (tanıyım düşmesi, solunum baskılanması v.b.) küçük bir hasta grubunda görülebileceğini anladım.

Doğrudan bronkoskopi aracılığı ile yapılan işlemlere bağlı veya kendi hastalık durumum ile ilgili olarak işlem sırasında çok nadir de olsa ölüm riski olabileceğini anladım.

Bronkoskopi sonrası doktorumun akciğer grafisine gereksinim duyabileceği, gereksinim duyduğu takdirde hemen müdahale edileceği, işleme devam edip etmemeye kararının tıbbi durumuma göre doktorun tarafından verileceği konusunda bilgilendirildim.

Eğer bana işlem öncesinde ilaç verilmiş ise, uyku hali yaratabileceğinden dolayı, eve giderken araç kullanmamam gerektiğini, eve gittiğimde nefesimde daralma hissedersen, geri dönerek acil servise başvurmam gerektiği anlatıldı. Doktorumun uygun göreceği zaman ve şekilde yemek yemeğe başlayabileceğimi öğrendim.

Bu bilgilendirme ve rıza formunu okudum/ yukarıya bana okudu. Doktor, önerilen işlemin risklerini ve işlemi yaptırmadığım takdirde karşılaşılabilecek riskleri ve olası seyrini anlattı. Bunun yanında tanı amaçlı bu girişimin sonuçlarının başarılı olamayabileceği uyarısında da bulundu. Tüm anlatılanları anladım. Bu test konusunda soru sorabilmem ve karar verebilmem için yeterli süre tanıdı ve bana iş bu hasta onam formundan bir nüsha verildi. Bu bilgiler ışığında bana/ yukarıya bu tedavinin uygulanmasını hiçbir baskı altında kalmadan kendi irademle kabul ettiğimi beyan ederim.

Bu girişimin sonuçlarının başarılı olmayabileceği bana anlatıldı.

Gerekli tüm boşlukler imzalanmadan önce doldurulmuştur.

Önerilen işlem/ tedavisi kabul edilip edilmediğini yazarak belirtiniz ve imzalayınız:

	Adı Soyadı	Tarih - Saat	İmza
Hasta / Yakını		/...../.....	
Doktor		/...../.....	
Tanık		/...../.....	

>İşlem Süresi 15-30 dk.

NOTLAR:

1- Hasta 18 yaşından küçükse, bülinci kapalıysa ya da imza yetkisi yoksa onay vekili tarafından verilir.

2- Bu form 2 nüsha doldurulur, bir nüsha hastada kalır.

***Türk Toraks Derneğinden referans alınmıştır.**

İşlem Süresi 15-30 dk.

ÖZ GEÇMİŞ

Dr. Fatih Zengin

dr.fatihzengin@gmail.com | Çapa – Fatih, İstanbul

EĞİTİM

2015 - ...	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Eğitimi, Göğüs Hastalıkları
2007 – 2014	İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İngilizce Tıp Bölümü Tıp Doktorluğu
2003 – 2007	Ünye Mehmet Refik Güven Anadolu Öğretmen Lisesi (Ordu)
1996 – 2003	Çarşamba Merkez İlköğretim Okulu (Samsun)

İŞ DENEYİMİ

2015 - ...	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Göğüs Hastalıkları Tıpta Uzmanlık Öğrencisi
2014 – 2015	Sağlık Bakanlığı, Samsun Halk Sağlığı Müdürlüğü, Havza Toplum Sağlığı Merkezi, Evde Sağlık Hizmetleri Birimi Pratisyen Hekim
2014 – 2015	Sağlık Bakanlığı, Samsun Halk Sağlığı Müdürlüğü, Havza Toplum

Sağlığı Merkezi, Ortaklar Aile Sağlığı Merkezi

Pratisyen Aile Hekimi

2014 – 2015

Sağlık Bakanlığı, Samsun Halk Sağlığı Müdürlüğü, Havza Toplum

Sağlığı Merkezi

Pratisyen Hekim

ARAŞTIRMA DENEYİMİ

2018 - 2019

Araştırma Görevlisi / Tıpta Uzmanlık Tezi

İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Lenfosit Hakim Bronkoalveolar
Lavajın Hastalık Yönetimine ve Tedaviye Katkısı

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları

Anabilim Dalı – Tez Danışmanı: Prof. Dr. Turhan Ece

YAYINLAR

Zengin F, Suleymanova V, Sonsoz MR, Erelel M. Acute liver injury: due to a rare case accompanied by cardiac and pulmonary complications. *Int J Respir Pulm Med* 2019;6(2):120. doi: 10.23937/2378-3516/1410120. Epub 2019 Sept 30.

ULUSLARARASI TOPLANTILARDA YER ALAN SÖZLÜ BİLDİRİLER VE POSTERLER

Zengin F, Ozkan B, Bingöl Z, Ozluk MY, Kiyan E. “A rare tracheobronchial amyloidosis case”, ERS International Congress, Madrid/Spain, September 28-October 2, 2019 (*Oral presentation, challenging clinical cases session*).

Zengin F, Ece T. “Nöroendokrin tümör tanısında endobronşiyal tedavi uygulanan olgu”, TTD Uluslararası Katılımlı 22. Yıllık Kongresi, Antalya/Türkiye, 10-14 Nisan 2019 (*E-poster*).

ULUSAL TOPLANTILARDA YER ALAN SÖZLÜ BİLDİRİLER VE POSTERLER

Zengin F, Oğuz MS, Bingöl Z, Okumuş NG. “İdiyopatik pulmoner fibrozis ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri birlikteliği olan olgu”, TTD Güz Sempozyumu Torasik Onkolojide Son Durum, Ankara/Türkiye, 2-3 Kasım 2019 (*Sözlü sunum*).

Zengin F, Ece T. “Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısında endobronşiyal tedavi ve stent uygulanan olgu”, Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi, Antalya/Türkiye, 13-17 Mart 2019 (*Poster*).

Zengin F, Bingöl Z, Durmuş Tekçe H, Kıyan E. “Erken yaşta Lambert Eaton myastenik sendrom ile prezente olan küçük hücreli akciğer kanseri olgusu”, TTD 20. Yıllık Kongresi, Antalya/Türkiye, 5-9 Nisan 2017 (*Tartışmalı E-poster*).

Zengin F, Hatman E, Bingöl Z, Kılıçaslan Z. “Üç sektör bir pnömokonyoz: bir kez daha mesleki tanı sorunu”, Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi, Antalya/Türkiye, 15-19 Mart 2017 (*Poster*).

KİŞİSEL BİLGİLER

Doğum Tarihi: 6 Haziran 1989

Memleketi: Samsun/Çarşamba