



**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ROMATOLOJİ KLİNİĞİNDE İNTERSTİSYEL
AKCİĞER HASTALIĞI OLAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ
DENEYİMİ**

**Arş. Gör. Dr. Ali Arda DEMİR
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Adem ERTÜRK**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2025

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ROMATOLOJİ KLİNİĞİNDE İNTERSTİSYEL AKCİĞER
HASTALIĞI OLAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ:
TEK MERKEZ DENEYİMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. Ali Arda DEMİR

Danışman
Doç.Dr. Adem ERTÜRK

AFYONKARAHİSAR 2025

BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Tezi Hazırlayanın

Adı Soyadı : Ali Arda Demir

İmza :

Danışmanın

Ünvanı Adı Soyadı : Doç. Dr. Adem Ertürk

İmza :

KABUL ONAY SAYFASI

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Romatoloji Kliniğinde İnterstisyel Akciğer Hastalığı Olan Hastaların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Tezi Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Ali Arda DEMİR

Tez Savunma Tarihi: 07.02.2025

Tez Kabul Tarihi : 07.02.2025

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Adem ERTÜRK

İş bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları A.D.

Üye

Doç. Dr. Adem ERTÜRK

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri

Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları A.D.

Üye

Doç. Dr. Sinan KAZAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri

Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları A.D.

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, üzerimde emeği olan başta Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Meltem Baykara başta olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tez çalışmam boyunca bana her konuda yardımını esirgemeyen, destek olan tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç.Dr.Adem ERTÜRK'e,

Tezin hazırlanmasında desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç.Dr.Sinan Kazan'a

Eğitim hayatım boyunca kader birliği yaptığım, iyi ve kötü günleri paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Zor günlerimde her zaman yanımda olan annem Ayşe DEMİR, babam Cemal DEMİR ve kardeşlerim Furkan DEMİR, Şuela DEMİR'e

Sonsuz sevgi, saygı, minnet ve teşekkürlerimle...

Dr. Ali Arda DEMİR

Afyonkarahisar, Şubat 2025

ROMATOLOJİ KLİNİĞİNDE İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI OLAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Arş. Grv. Dr. Ali Arda DEMİR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları

Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi

Şubat 2025

Danışman: Doç. Dr. Adem ERTÜRK

ÖZET

Çalışmamızda sistemik otoimmün romatizmal hastalık ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (SORH-İAH) ve bu grup dışında interstisyel akciğer hastalığı (İAH) olan hastaların demografik, laboratuvar ve klinik özelliklerinin karşılaştırarak klinik pratik ve erken tanıda kullanılabilecek parametrelerin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, 01.09.2019 ve 30.09.2023 tarihleri arasında Afyonkarahisar Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları hekimi tarafından değerlendirilen ve Romatoloji kliniğine romatolojik etiyolojiler açısından yönlendirilen veya Romatoloji kliniğinde SORH-İAH tanısı ile takip edilen hastalar dahil edildi. Hastaların, hasta dosyaları ve hastane otomasyon sistemi üzerinden taraması yapılarak; 18 yaş üstünde olan İnterstisyel Akciğer Hastalığı tanısı alan, radyolojik ve laboratuvar tetkikleri tamamlanmış olan 247 hastanın, demografik, klinik özellikleri, laboratuvar, görüntüleme tetkikleri, tanı, tedavileri ve komorbidite durumları retrospektif olarak incelendi.

Hastalar; İAH (interstisyel akciğer hastalığı) etiyolojisine göre SORH-İAH ve SORH-İAH grubun dışında kalan tanılar olarak 2 gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %35,2 (n=87) SORH-İAH ve %64,8 (n=160) SORH-İAH olmayan olarak değerlendirildi. SORH-İAH grubunda; ilişkili hastalık olarak en sık %40,3 (n=35) sistemik skleroz görüldü. SORH-İAH grubunun; %67,8'i (n=59) kadındı, yaş ortalaması 59,25±12,6 yıldı. Hastaların görüntüleme bulgularında %47,1'inde (n=41) nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) paterni görüldü. Klinik bulgulara en sık %85,1 (n=74) ile artrit/artralji, serolojik bulgulara en sık %70,1 (n=61) ile antinükleer antikor (ANA) pozitifliği görüldü. Hemogram parametrelerinin karşılaştırılmasında SORH-İAH olan grupta diğer gruba göre hemoglobin değeri istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde düşüktü. SORH-İAH olan grupta Sİİ (Sistemik immün inflamatuvar index) değeri istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksekti. ROC analizi sonucuna göre 637,72'lik bir Sİİ değerinin %65,5 sensitivite ve %52,5 spesifisite ile SORH ilişkili interstisyel akciğer hastalığını öngörebileceği görüldü.

SORH-İAH ve SORH-İAH olmaya grupları birbirinden ayırmada etkili yedi bağımsız faktör belirlendi. Bunlar; komorbidite, cilt bulguları (cilt kuruluğu, digital ülser, puffy ödem, sklerodaktili, cilt sertliği, kalsinozis kutis, romatoid nodül gibi romatizmal hastalıklarda görülebilen cilt lezyonları), eklem tutulumu, ANA pozitifliği, Sİİ ve PİV (Pan immün inflamatuvar value) idi. Bu parametrelerin İAH açısından araştırılan hastalarda klinik pratikte, dikkate alınması gerektiği ve SORH-İAH açısından öngörücü olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: İnterstisyel akciğer hastalıkları, sistemik otoimmün romatizmal hastalık ilişkili interstisyel akciğer hastalığı, sistemik otoimmün romatizmal hastalık ilişkili olmayan interstisyel akciğer hastalığı, Sİİ (Sistemik immün inflamatuvar index), PİV (Pan immün inflamatuvar value)



IN THE RHEUMATOLOGY CLINIC EVALUATION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE PATIENTS: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

R.A. Dr. Ali Arda DEMİR

Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine

Department of Internal Medicine

February 2025

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Adem ERTÜRK

ABSTRACT

The aim of our study is to determine the parameters that can be used in practical and early diagnosis by comparing the demographic, laboratory and clinical characteristics of patients diagnosed with interstitial lung disease (ILD) in autoimmune-related and non-autoimmune-related groups.

In our study, patients who were evaluated by a pulmonologist at Afyonkarahisar Afyon Health Sciences University Faculty of Medicine Hospital between September 1, 2019, and September 30, 2023, and were referred to the Rheumatology Clinic for rheumatologic etiologies or were followed up with a diagnosis of SARD-ILD in the Rheumatology Clinic were included. By reviewing patient files and the hospital automation system, 247 patients over the age of 18 who were diagnosed with interstitial lung disease and had completed radiological and laboratory examinations were retrospectively analyzed in our hospital. Their demographic and clinical characteristics, laboratory and imaging findings, diagnoses, treatments, and comorbidities were examined.

Patients were divided into two groups based on the etiology of ILD: SARD-ILD and non-SARD-ILD. Of the patients included in the study, 35.2% (n=87) were classified as having SARD-ILD, while 64.8% (n=160) were classified as non-SARD-ILD. Among the SARD-ILD group, systemic sclerosis was the most common associated disease, observed in 40.3% (n=35) of cases. In the SARD-ILD group, 67.8% (n=59) were female, and the mean age was 59.25±12.6 years. Imaging findings revealed a nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) pattern in 47.1% (n=41) of cases. The most common clinical manifestation was arthritis/arthralgia, observed in 85.1% (n=74) of patients, while the most frequent serological finding was antinuclear antibody (ANA) positivity, detected in 70.1% (n=61) of cases.

When comparing hemogram parameters, hemoglobin levels were significantly lower in the SARD-ILD group compared to the non-SARD-ILD group. Additionally, the systemic immune-inflammation index (SII) was significantly higher in the SARD-ILD group. According to the ROC analysis, an SII value of 637.72 was found to predict SARD-associated interstitial lung disease with a sensitivity of 65.5% and a specificity of 52.5%.

Seven independent factors were identified as effective in distinguishing between the SARD-ILD and non-SARD-ILD groups. These factors included comorbidities, skin findings (such as skin dryness, digital ulcers, puffy edema, sclerodactyly, skin stiffness, calcinosis cutis, and rheumatoid nodules commonly seen

in rheumatic diseases), joint involvement, ANA positivity, SII (Systemic Immune-Inflammatory Index), and PIV (Pan-Immune Inflammatory Value). It is suggested that these parameters should be considered in clinical practice for patients being evaluated for ILD and may serve as predictors for SARD-ILD.

Keywords: Interstitial lung diseases, autoimmune-related interstitial lung disease, non-autoimmune interstitial lung disease, SII (Systemic inflammatory index), PIV (Pan immune value)



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
KABUL ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	x
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI	3
2.1.1. İnterstisyel Akciğer Hastalığının Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.1.2. İnterstisyel Akciğer Hastalığının Patofizyolojisi.....	3
2.1.3. İnterstisyel Akciğer Hastalığı Sınıflaması	6
2.1.3.1. İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni.....	7
2.1.3.2 Sarkoidoz	18
2.1.3.3. Sistemik Otoimmün İlişkili İnterstisyel Pnömoni.....	20
2.1.3.4. Maruziyet	30
2.1.3.5. Kistik veya Amfizematöz Birlikteliği Olan İAH	33
2.1.3.6. Diğerleri	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. ÇALIŞMA ŞEKLİ.....	35
3.2. HASTA SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI.....	35
3.3. İSTATİSTİK YÖNTEMİ.....	36
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	59
7. KAYNAKÇA.....	60

KISALTMALAR

AFOP	: Akut Fibrinöz Ve Organize Pnömoni
AİP	: Akut İnterstisyel Pnömoni
AİV	: ANCA İlişkili Vaskülit
ANA	: Anti-Nükleer Antikor
ANCA	: Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
Anti-CCP	: Anti-Siklik Sitrüline Peptid
Anti-dsDNA	: Anti Double-Stranded DNA
Anti-Scl 70	: Anti-topoizomeraz I
ARDS	: Akut Respiratuar Distress Sendromu
AS	: Anti Sentetaz Sendromu
AZO	: Azothioprin
BHD	: Birt-Hogg-Dube'
BHL	: Bilateral Hiler Lenfadenopati
BOOP	: Bronşiolit Obliterans Organize Pnömoni
BX	: Biyopsi
CBD	: Kronik Berilyum Hastalığı
CRP	: C-Reaktif Protein
CSS	: Churg Strauss Sendromu
CYC	: Siklofosfamid
DAD	: Diffüz Alveoler Hasar
DAH	: Diffüz Alveoler Hemoraji
DIILD	: İlaç İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı
DİP	: Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni
DLCO	: Karbonmonoksit Diffüzyon Kapasitesi
DM	: Dermatomyozit
DMARD	: Hastalığı Değiştiren Anti Romatizmal İlaçlar
ECM	: Ekstra Selüler Matriks
EP	: Eozinofilik Pnömoni
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FEV1	: 1. Saniyedeki Zorlu Ekspiryum
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GPA	: Granülatöz Polianjit

HP	: Hipersensitivite Pnömonisi
HRCT	: Yüksek Çözünürlüklü Akciğer Tomografisi
IQR	: (Inter Quantile Range) Çeyreklikler Açıklığı
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
İİM	: İdiyopatik İnflamatuar Miyopatiler
İİP	: İdyopatik İnterstisyel Pnömoni
İPAF	: Otoimmün Özelliklere Sahip İnterstisyel Pnömoni
İPF	: İdyopatik Pulmoner Fibrozis
KOP	: Kriptojenik İnterstisyel Pnömoni
LAM	: Lenfanjioleiyomiyomatozis
LCH	: Langerhans Hücreli Histiyoitoz
LİP	: Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
LYM	: Lenfosit
MAA	: Miyozit İlişkili Antikor
MBDH	: Mix Bağ Doku Hastalığı
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MO	: Monosit
MPA	: Mikroskopik Polianjit
MSA	: Miyozit Spesifik Antikor
MV	: Mekanik Ventilasyon
NEU	: Nötrofil
NF-1	: Nörofibromatozis
NSAİD	: Non Steroid Antiinflamatuar İlaçlar
NSİP	: Non Spesifik İnterstisyel Pnömoni
NYHA	: New York Heart Association
OP	: Organize Pnömoni
PAP	: Pulmoner Alveoler Proteinozis
PF	: Pulmoner Fibrozis
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
PİV	: Pan-immün İnflamatuar İndex
PLT	: Trombosit
PM	: Polimiyozit
PPF	: Progresif pulmoner fibrozis
PPFE	: Plöroparankimal Fibroelastoz

RB-İAH	: Respiratuar Bronşiolit – İnterstisyel Akciğer Hastalığı
RF	: Romatoid Faktör
RILI	: Radyasyon Kaynaklı Akciğer Hasarı
RP	: Radyasyon Pnömoniti
RT	: Radyoterapi
RTX	: Rituksimab
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
sIL-2R	: Soluble İnterlökin-2 Reseptörü
Sİİ	: Sistemik İnflamatuvar İndex
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SORH-İAH	: Sistemik Otoimmün Romatizmal Hastalık İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı
SS	: Sjögren Sendromu
SSA	: Anti-Sjögren Sendromuyla İlişkili Antijen A Otoantikorları
SSB	: Anti-Sjögren Sendromu Antikoru
SSc	: Sistemik Skleroz
Th1	: T Helper 1
TLC	: Total Akciğer Kapasitesi
TLR	: Toll Like Reseptör
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör
U1RNP	: Anti U1 Ribonükleoprotein
UIP	: Usual (Olağan) İnterstisyel Pnömoni
WBC	: White Blood Cell [Beyaz Kan Hücresi]

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1.	Tüm kohorttaki hastaların klinik özellikleri.....	38
Tablo 2.	SORH-İAH ve SORH-İAH dışı grupların demografik ve klinik açıdan karşılaştırılmaları.....	40
Tablo 3.	Tüm kohorttaki hastaların romatolojik klinik özellikleri ve bulguları....	41
Tablo 4.	Sistemik otoimmün romatizmal hastalık ilişkili interstisyel akciğer hastalığı olan hastaların tanısal dağılımı	43
Tablo 5.	Sistemik otoimmün romatizmal hastalık ilişkili olmayan interstisyel akciğer hastalığı olan hastaların tanısal dağılımı	44
Tablo 6.	SORH-İAH ve SORH-İAH dışında 2 grubun hemogram ve inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 7.	SORH ilişkili olan ve olmayan grupların ayrıntılı romatolojik otoantikorları açısından karşılaştırılmaları.....	46
Tablo 8.	SORH ilişkili olan ve olmayan grupların romatolojik sorgulama açısından karşılaştırılmaları.....	47
Tablo 9.	SORH ilişkili olan ve olmayan grupların HRCT paternlerinin karşılaştırılması	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.	İnterstisyel akciğer hastalıklarının sınıflandırılması	6
Şekil 2.	Majör idiyopatik interstisyel pnömonilerin sınıflandırılması	7
Şekil 3.	İPAF sınıflama kriterleri	30
Şekil 4.	Hastaların çalışmaya dahil edilme süreci.....	36
Şekil 5.	İnterstisyel akciğer hastalığı tanılı hastaların SORH ilişkili olma durumları	42
Şekil 6.	SORH-İAH olan ve SORH-İAH olması muhtemel hastaları ayırt etmek için Sİİ ve PİV indekslerinin ROC eğrileri.....	49

1. GİRİŞ

İnterstisyel Akciğer Hastalığı [İAH], akciğerde interstisyumun inflamasyonun progrese seyretmesiyle hastalarda ilk aşamada gaz değişiminin bozulması, egzersiz kapasitesinde düşme ve yaşam kalitesinin azalmasıyla seyreden kronik seyirli hastalık grubunun ortak adıdır. Çok yaygın olandan nadir görülen alt gruplarına kadar bir çok alt tipi tanımlanmaktadır [1].

İnterstisyel akciğer hastalıkları genel olarak idiyopatik, sistemik otoimmün romatizmal hastalık ile ilişkili (SORH-İAH), maruziyetle ilişkili [iyatrojenik dahil], kist veya amfizematöz ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları, sarkoidoz ve diğer hastalıklar olarak kategorize edilebilir. Bu ilgili kategoriler içerisinde hastalığın başlangıcı sinsi seyirliden, akut ve yaşamı tehdit edici olarak değişebilmektedir [1].

Akciğer, konnektif bağ doku hastalığı olan hastalarda otoimmün aracılı hasarın sık görüldüğü organdır. Bu hastalarda romatizmal hastalığa bağlı özellikle akciğer tutulumu morbidite ve mortalitenin önemli bir belirleyicisidir. Altta yatan romatizmal hastalığa bağlı olarak insidans ve prevalans, ciddiyet ve tutulum şekli, solunum sistemi bileşenlerinin tutulumu önemli bir heterojenlik gösterir. Sistemik skleroz [SSc], Romatoid artrit [RA], Sistemik lupus eritematozus [SLE], Sjögren sendromu [SS], İnflamatuvar miyozit [polimiyozit [PM], dermatomiyozit [DM] ve antisentetaz sendromu [AS]] gibi konnektif bağ doku hastalıkları akciğer parankimini etkileyebilir. Romatolojik hastalıklara bağlı İAH en sıklıkla SSc saptanırken ardından polimiyozit/dermatomiyozit [PM/DM], RA ve daha az sıklıkla SS ve SLE takip eder [2].

İnterstisyel akciğer hastalığı [İAH] olan birçok hastada pulmoner fibrozis gelişir ve bu durum yaşam kalitesinin düşmesine ve erken mortaliteye yol açabilir. Fibrotik İAH olan hastalar genellikle önemli ölçüde tanı gecikmesi yaşamakta, gereksiz ve maliyetli tanı prosedürlerine ve etkisiz ve potansiyel olarak zararlı tedavilere maruz kalmaktadır. Spesifik olmayan ve sinsiye ortaya çıkan semptomlar, fibrotik İAH hakkında az bilgi sahibi olunması, tanısal gecikmenin ana nedenlerinden bazılarıdır [3].

Literatürde sistemik otoimmün romatizmal hastalık ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (SORH-İAH) grubunda tanısı olan ve SORH-İAH grup dışında yer alan İAH olan hastaların arasında sistemik immün inflamatuvar index (Sİİ) ve pan immün inflamasyon value (PİV) indexlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması ile ilgili çalışma görülmemiştir.

Çalışmamızda romatoloji kliniğinde interstisyel akciğer hastalığı tanısı olan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerin değerlendirilmesi ve SORH-İAH olan ve SORH-İAH olmayan grupların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI

2.1.1. İnterstisyel Akciğer Hastalığının Tanımı ve Epidemiyolojisi

İnterstisyel Akciğer Hastalığı [İAH], akciğerde interstisyumun inflamasyonun progrese seyretmesiyle hastalarda ilk aşamada gaz değişiminin bozulması, egzersiz kapasitesinin düşmesi ve yaşam kalitesinin azalmasıyla seyreden kronik seyirli hastalık grubunun ortak adıdır. Çok yaygın olandan nadir görülen alt tanı gruplarına kadar birçok alt tipi tanımlanmıştır [1].

İAH, akciğerde parankim hasarı oluşturma ve kronik solunum yetmezliğine ilerleme potansiyeline sahiptir [4]. İAH'nın neden olduğu fibrozis, pulmoner interstisyumda hücre dışı matriks bileşenlerinin aşırı birikimi ile karakterize olup yapısal bozulmaya, irreversible fonksiyon kaybına ve erken mortaliteye yol açar [5]. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (HRCT) bu değişiklikler retiküler anormallikler, traksiyon bronşektazisi veya bronşiyolektazi ve bal peteği şeklinde görülebilir. İdiyopatik pulmoner fibrozis [İPF] prototipik ilerleyici fibrozan İAH'dir [6]. Bununla birlikte, kronik fibrotik aşırı duyarlılık pnömonisi, bağ dokusu hastalığı ile ilişkili İAH, idiyopatik spesifik olmayan interstisyel pnömoni, sınıflandırılmayan İAH, mesleki İAH ve nadiren pulmoner sarkoidoz olmak üzere uygun tedaviye rağmen diğer birçok fibrotik İAH de ilerleyici bir fenotipte görülebilir [4, 7].

İnterstisyel akciğer hastalıklarının genel prevalansı 100.000'de 60-80, insidansı ise 100.000'de 30 civarındadır. İPF ve sarkoidoz en sık görülen 2 İAH'dir. Tüm vakaların %50'sinden fazlasını oluştururlar. Bunları otoimmün ilişkili İAH takip eder [8]. Türkiye'de toplam İAH insidansı 25,8/100.000 saptanmıştır [9].

2.1.2. İnterstisyel Akciğer Hastalığının Patofizyolojisi

İdiyopatik pulmoner fibrozis [İPF], fibrotik doku birikiminin akciğer fonksiyonunda ilerleyici bir kayba yol açmasıyla karakterize, etiyolojisi bilinmeyen ilerleyici kronik bir interstisyel akciğer hastalığıdır [10].

İPF'nin başlaması ve ilerlemesinde rol oynayan patojenik mekanizmalar belirsizdir ancak muhtemelen yaşlı bireylerde genetik, epigenetik ve çevresel ve konak

risk faktörlerinin dinamik etkileşimlerinden kaynaklanır ve bunlar nihayetinde İPF'ye yol açan iç içe geçmiş biyopatolojik kaskadlara dönüşür. Bu mekanizmaların başlangıçta fibroblastik/ miyofibroblastik odakların oluşumundan sorumlu epitel hücrelerinin anormal aktivasyonuna ve fibrotik bir sürecin başlamasına yol açtığı öne sürülmüştür [11]. Bugüne kadar toplanan veriler İPF'nin, normalde geçici olan rejeneratif ara hücrelerin anormal kalıcılığıyla sonuçlanan kusurlu bir epitel hücre farklılaşma süreciyle bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir [12]. Kökeni ne olursa olsun, anormal şekilde aktive olan epitel hücrelerinin, büyüme faktörleri, matriks metalloproteinazlar, embriyolojik olarak ilişkili faktörler, anjiyogenez inhibitörleri ve prokoagülan faktörler de dahil olmak üzere çok sayıda mediatör salgıladığını ve bunun da göç, çoğalma, miyofibroblastlara farklılaşma ve ekstraselüler matriksin abartılı sentezi, birikimi ve anormal remodelinge yol açtığını gösteren güçlü kanıtlar vardır [13]. Genetik çalışmalar, ailesel ve sporadik İPF ve diğer fibrotik İAH'ları için artmış riskle ilişkili birkaç gen tanımlamıştır; bunlar arasında konakçı bağışıklığı, telomer onarım, epitel bütünlüğü ve hücre bölünmesi ile ilgili genlerdeki polimorfizmler yer almaktadır [14-16].

Özetle, İPF'nin başlangıcı epitel hücrelerinin aktivasyonu ile oluşurken, profibrotik fenotipe sahip fibroblast/miyofibroblast alt grupları hastalığın gelişimi için etkili hücrelerdir [11].

Epiteloid granülom, doku makrofajları ve aktive edilmiş monositler, T ve B lenfositleri, fibroblastlar ve diğer matris ilişkili hücrelerin katılımıyla oluşan sarkoidozun patolojik ayırt edici özelliğidir. Bu yapı sarkoidoza özgü değildir, enfeksiyon ve malignite dahil olmak üzere diğer hastalıklarda da bulunur. Granülomların, antijenik materyali sınırlandırmak için patolojik bir yanıt olduğu ve bitişik dokuyu hasardan korumak amaçlı fiziksel bir bariyer oluşturduğu düşünülmektedir. Sarkoidozda, epiteloid granülomlar, hem adaptif hem de doğuştan gelen bağışıklığın, aktivasyonu ile oluşan inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. Granülomatöz inflamasyonun başlangıcı Toll like reseptörler [TLR'ler] gibi antijen tanıma reseptörlerine sahip fagositik hücrelerle doğuştan gelen bağışıklık ile olmaktadır. Bu etkileşimler tümör nekroz faktörü [TNF], proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin salgılarını indükler [17]. Kronik granülomatöz inflamasyon tanı anında gözlenir ve tedavi edilmezse T helper (Th1) sitokin ve kemokin ekspresyonu uzun yıllar sürebilir

[18]. Fibrozis, sarkoidozla ilişkili tedavi edilmemiş kronik inflamasyonun bir sonucudur, ancak bunun Th1'den daha pro-fibrotik bir Th2 sitokin yanıtına geçişten kaynaklanıp kaynaklanmadığı belirsizliğini korumaktadır [17].

Hipersensitivite pnömonisi [HP], duyarlı bireylerde antijenlere inhalasyon yoluyla maruz kalma sonucu oluşan immün aracılı, granülomatöz bir yanıt ile karakterize interstisyel akciğer hastalığıdır [19].

HP gelişimine yol açan immünolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, duyarlı bireylerde antijenlere solunum yoluyla maruz kalmanın ardından anormal bir bağışıklık tepkisi sonucu ortaya çıktığı ve bunun sonucunda inflamasyon, granülom oluşumu ve bazı durumlarda kalıcı hasar ve fibrozise yol açtığı düşünülmektedir. Bir modele göre, antijen maruziyeti genetik ve çevresel destekleyici faktörlerle immünopatolojik tepkiyi tetikler. Bu tepki, akut formda immün kompleksler ve subakut/kronik vakalarda Th1 ve muhtemelen Th17 T hücreleri tarafından oluşturulur [20]. Fibrotik hipersensitivite pnömonisinde fibrozise neden olan biyolojik yollar İPF'den sorumlu olanlara benzer görünmektedir ve fibrotik hipersensitivite pnömonisi gelişimi ile ilişkili polimorfizmler İPF'ninkilerden ayırt edilemez [21].

Skleroderma ve romatoid artrit (RA) gibi bağ dokusu hastalıklarının İAH ile sonuçlandığı biyolojik yollar tam olarak anlaşılamamıştır. Skleroderma ve idiyopatik inflamatuvar miyopati hastalıklarında, spesifik otoantikorlar İAH gelişimi ile ilişkilidir [22]. RA-İAH ile idiyopatik pulmoner fibroz arasında ortak patojenik yollar olduğu düşünülmektedir [23].

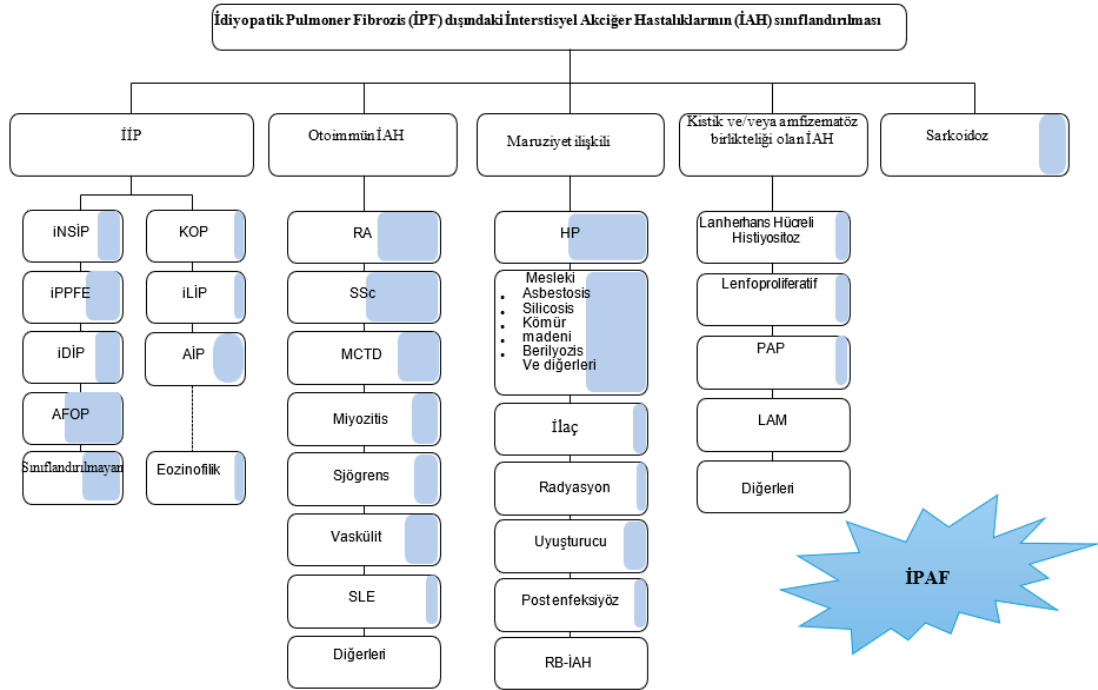
İlaçlar ve enfeksiyon da İAH'yi presipite edebilir. Hem virüsler hem de bakteriler dahil olmak üzere enfeksiyöz ajanlar, alveolar-epitelyal hücre hasarına ve apoptoza neden olabilir [24]. Kanser ilaçları çoğu çalışmada ilaç ilişkili interstisyel akciğer hastalığının (DIILD) önde gelen nedenidir, bunu hastalığı değiştiren antiromatizmal ilaçlar [DMARD'ler], antibiyotikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar [NSAID'ler], psikiyatrik ilaçlar ve antiaritmik ilaçlar izlemektedir [25].

Yapılan çalışmalarda, şiddetli COVID-19 ile idiyopatik pulmoner fibroz arasında benzerlikler tespit etmiştir. Viral enfeksiyona bağlı hasar akciğer fibrozisine neden olabilir. Kronik viral enfeksiyonun idiyopatik pulmoner fibroz gelişimi ile

ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde, buzlu cam opasiteleri ve retiküler dansiteler dahil olmak üzere İAH ile uyumlu parankimal bulgular gelişebilir [26].

2.1.3. İnterstisyel Akciğer Hastalığı Sınıflaması

İnterstisyel akciğer hastalıkları genel olarak idiyopatik, SORH ile ilişkili, maruziyetle ilişkili [iyatrojenik dahil], kist veya amfizematöz interstisyel akciğer hastalıkları, sarkoidoz ve diğer hastalıklar olarak kategorize edilebilir. Bu kategoriler içerisinde hastalığın başlangıcı sinsi seyirliiden akut ve yaşamı tehdit edici olarak değişebilmektedir [1]. Mavi gölgeli alan, çeşitli tipte İAH'li hastaların progresif pulmoner fibrozis (PPF) gösteren tahmini oranını göstermektedir. İPF'li hemen hemen tüm hastalar PPF'ye benzer progresyon gösterirken, İPF dışındaki İAH'li hastaların PPF oranı görüş birliğine dayanmaktadır. İPF dışındaki İAH'lerde PPF gösteren hastaların kesin veya tahmini oranını sağlayacak veri bulunmamaktadır [27].



Şekil 1. İnterstisyel akciğer hastalıklarının sınıflandırılması [27].

İİP: İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni, **İPF:** İdiyopatik Pulmoner Fibrozis, **İNSİP:** İdiyopatik Non Spesifik İnterstisyel Pnömoni, **İPPFE:** İdiyopatik Plöroparankimal Fibroelastoz, **İDİP:** İdiyopatik Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni, **AFOP:** Akut Fibrinöz Ve Organize Pnömoni, **KOP:** Kriptojenik İnterstisyel Pnömoni, **İLİP:** İdiyopatik Lenfositik İnterstisyel Pnömoni, **AİP:** Akut İnterstisyel Pnömoni, **RA:** Romatoid artrit, **SSc:** Sistemik Skleroz, **MCTD:** Miks Konnektif Bağ Doku hastalığı, **SLE:** Sistemik Lupus Eritematozus, **HP:** Hipersensitivite Pnömonisi, **RB-İAH:** Respiratuar Bronşiolit – İnterstisyel Akciğer Hastalığı, **PAP:** Pulmoner Alveoler Proteinozis, **LAM:** Lenfanjiyoleiomyomatozis, **İPAF:** Otoimmün Özellikler Gösteren İnterstisyel Pnömoni

2.1.3.1. İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni

İdiyopatik interstisyel pnömoniler [İİP'ler], çeşitli derecelerde inflamasyon ve fibrozis ile etiyolojisi bilinmeyen yaygın parankimal akciğer hastalıkları grubudur. İİP'lerin histopatolojik sınıflandırması zamanla gelişmiş ve en son Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği [ATS/ERS] 2002 konsensüs sınıflandırma bildirisinde bildirilmiştir. Bu sınıflandırma İİP'leri yedi klinikopatolojik gruba ayırır [sıklık sırasına göre]: idiyopatik pulmoner fibrozis [sıklığı %47 ila %64], nonspesifik interstisyel pnömoni [NSİP; sıklık, ~ %14 ila %36], solunum bronşioliti ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı, solunum bronşioliti ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı/deskuamatif interstisyel pnömoni [sıklığı %10 ila %17], kriptojenik organize pnömoni [sıklığı %4 ila %12], akut interstisyel pnömoni [sıklık < %2] ve LİP [sıklık < %2] [28].

Öykü, fizik muayene, göğüs radyolojisi, laboratuvar çalışmaları ve patolojik tanı gibi klinik yöntemlerle diğer yaygın parankimal akciğer hastalığı formlarından ayırt edilebilirler [29].

2.1.3.1.1. Majör İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni

Majör İİP'lerin; kronik fibrozan [İPF ve NSİP], sigarayla ilişkili [solunum yolu bronşiolit-interstisyel akciğer hastalığı [RB-İAH], deskuamatif interstisyel pnömoni [DİP], akut/subakut İİP'ler [kriptojenik organize edici pnömoni [KOP] ve akut interstisyel pnömoni [AİP]; şeklinde sınıflandırması önerilmiştir [30].

Kategori	Klinik-radyolojik-patolojik tanımlar	İlişkili olduğu radyolojik ve/veya patolojik -morfolojik desenler
Kronik fibrozlu İP	İPF	UİP
	iNSİP	NSİP
Sigarayla ilgili İP *	RB-İAH	Respiratuar Bronşiolit
	DİP	DİP
Akut/subakut İP	KOP	Organize Pnömoni
	AİP	Yaygın alveolar hasar

*Sigara içmeyenlerde nadiren DİP görülebilir.

Şekil 2. Majör idiyopatik interstisyel pnömonilerin sınıflandırılması [30].

2.1.3.1.1.1. Kronik Fibrozan İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni

2.1.3.1.1.1.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis [İPF]

İdiyopatik pulmoner fibrozis [İPF], radyolojik ve histolojik olarak olağan interstisyel pnömoni [UİP] özellikleriyle ilişkili, nedeni bilinmeyen kronik, fibrozan bir interstisyel pnömonidir. Öncelikle yaşlı erişkinlerde görülür, dispne ve akciğer fonksiyonlarının ilerleyici kötüleşmesiyle karakterizedir. Kötü bir prognoza sahiptir [27]. İPF prevalansı ve insidansı yaşla birlikte artar, erkeklerde daha yüksektir ve son yıllarda artış göstermektedir [31].

Sigara içme öyküsü, İPF gelişimi için artmış risk ile ilişkilidir [32]. Tütün içimi, tarım, çiftçilik, hayvancılık, odun tozu, metal tozu ve taş kumu dahil olmak üzere çeşitli maruziyetler İPF riskinin artmasıyla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur [11]. Sigara içiminin İPF'de ana çevresel risk faktörü olduğu doğrulanmıştır. Özellikle 20 paket-yıldan fazla sigara içme geçmişi olan bireyler İPF ile güçlü bir şekilde ilişkilidir [33].

En yaygın İAH'lardan idiyopatik pulmoner fibrozis [İPF] İAH'ların >%30'unu oluşturur [34]. İPF'nin ayırıcı tanısı, özellikle fibrozisli hastalarda, 3 ila 5 yıllık sağ kalım oranı ve transplantasyondan başka bilinen kesin bir tedavi olmaması nedeniyle önemlidir [35]. Ülkemizde yapılan çalışmaya göre İPF sıklığı tüm İAH vakaları içinde yaklaşık %19,9 oranına sahiptir [36].

Hastaların başvurusunda %85,3 ünde ilk şikâyet dispne, %80'ninde ise öksürüktür [35]. 50 yaş üstü herhangi bir yetişkinde efor sırasında açıklanamayan dispne ve öksürük şikâyeti varsa, İPF düşünülmelidir. Bu hastalıkta dispne genellikle sinsli başlangıçlıdır, 6 aydan daha kısa bir süre içerisinde giderek ilerler. Hastaların %80'inden fazlası, antitusif ilaçlara dirençli, genellikle inatçı ve düşkünlüğe yol açabilen öksürükten şikayetçidir. İPF'de göğüs ağrısı nadir görülür. Hastalık akciğerlerle sınırlı olduğundan ateş, döküntü, kilo kaybı, miyalji veya artralji gibi sistemik inflamatuvar semptomların varlığı İPF olasılığını azaltır ve alternatif bir tanı düşünülmesini gerektirir [37]. Şüpheli İPF'li her hastada ekstremit muayenesi yapılmalıdır çünkü hastaların %25-50'sinde çomak parmak görülür. Eklem deformitesi, sinovit, kas güçsüzlüğü ve döküntü gibi bağ dokusu hastalığı belirtileri

İPF olasılığını azaltır ve romatolojik hastalık açısından daha fazla araştırma yapılmasını gerektirir [37].

Akciğer oskültasyonu ile velcro rallerin değerlendirilmesinin İPF'nin erken tanısı için tek gerçekçi bulgu olduğu ileri sürülmektedir. Raller İPF'nin erken döneminde mevcuttur. Hastalık süreci başladığında akciğerin bazal zonlarında ortaya çıkar ve daha sonra üst zonlara doğru ilerler. İPF evresine göre özel olarak incelenmemiş olsa da, güncel tanı kriterlerine göre hemen hemen her İPF hastasında raller oskülte edilebilir. Rallerin dispne veya gaz değişimi anormallikleri ile birlikte varlığı, göğüs radyografisi normal olsa bile interstisyel akciğer hastalığına işaret edebilir. Raller inspiratuar süre boyunca mevcutsa, birkaç derin nefesten sonra devam ediyorsa, ≥ 60 yaşındaki bir kişide birkaç hafta arayla persistan devam ediyorsa, bilateral ince raller İPF şüphesini uyandırmalı ve bir göğüs radyografisi ve/veya HRCT ile değerlendirilmelidir [38].

İPF değerlendirmesinde hastaların çoğunda bağ dokusu hastalığı için serolojik testler yapılmalıdır. Serolojik değerlendirme, bağ dokusu hastalığının belirti veya semptomlarının yokluğunda bile yapılmalı RF, Anti-CCP ve ANA titresini içermelidir. Antisentetaz antikorları [örn. Jo-1], kreatin kinaz ve aldolaz, Sjögren antikorları [SS-A, SS-B] ve skleroderma antikorları [scl-70, PM-1] gibi diğer serolojik testlerin rutin kullanımının faydası belirsizdir, ancak seçilmiş vakalarda yardımcı olabilir. İPF'li hastalarda, bağ dokusunun başka klinik özellikleri olmaksızın hafif pozitif ANA titresini ve/veya RF seviyesi olabilir. Bu tür hastalar, bağ dokusu hastalığının belirti ve semptomları [örn. artrit, Raynaud fenomeni, cilt değişiklikleri, anormal özofageal motilite] açısından dikkatlice taranmalıdır. Bağ dokusu tanısını destekleyecek ek serolojik veya klinik kanıt yoksa, İPF tanısı uygundur. İPF değerlendirmesinde multidisipliner bir yaklaşımın kullanılması önerilmektedir [33].

Akciğer fonksiyon testleri genellikle total akciğer kapasitesinde [TLC] azalma olarak tanımlanan restriktif bir akciğer paterni gösterir. İPF'li hastaların çoğu azalmış zorlu vital kapasite [FVC], 1. saniye zorlu ekspiratuar hacim ile zorunlu vital kapasite oranı [FEV₁ /FVC [Tiffenau oranı] ve karbon monoksitin difüzyon kapasitesinde [DLCO] azalma gösterir. Normal bir FVC İPF'yi dışlamaz, hastalığın erken evresinde normale yakın olabilir. Ayrıca, eş zamanlı amfizemi olan hastalar, normal akciğer hacimleri ve spirometri gösterebilirler ancak genellikle düşük bir DLCO'ya sahip

olurlar. Düşük bazal FVC, FVC'deki düşüş, düşük DLCO ve 6 dakikalık yürüme testinde düşüş, İPF'de sağ kalımın azalmasıyla ilişkilidir [37]. SFT'deki düşüş erken mortaliteyi öngörür, ancak gelecekteki düşüşleri öngörmez. FVC veya DLCO'daki kısa vadeli, klinik olarak anlamlı düşüşler, sonraki 12 ayda ölüm riskinde artışla ilişkilidir [39].

2.1.3.1.1.1.1. Olağan İnterstisyel Pnömoni [UIP]

2018 kılavuzlarında IPF tanısı için dört HRCT kategorisi tanımlanmıştır: UIP paterni, muhtemel UIP paterni, UIP paterni açısından belirsiz ve alternatif tanı olarak belirlenmiştir [27]. UIP'de sıklıkla görülen HRCT özellikleri arasında bal peteği görünümü, traksiyon bronşektazisi ve traksiyon bronşiyolektazisi bulunur; bunlara buzlu cam opasitesi ve ince retikülasyonun varlığı da eşlik edebilir. Bal peteği görünümü, genellikle bir çapa (3-10 mm, ancak bazen daha büyük) sahip, kalın ve sınırları belli olan duvarlara sahip, kümelenmiş kistik hava boşluklarını ifade eder. Genellikle traksiyon bronşiektazisi ve bronşiyolektazisi içeren retiküler bir desen eşlik eder. Bal peteği görünümü, genellikle üst üste çok sayıda subplevral kist katmanları olarak görülür, ancak tek bir katman olarak da görülebilir. Bu vakalarda, bal peteği görünümü ile paraseptal amfizem veya traksiyon bronşiyolektazisi arasındaki ayırım zor olabilir. Bal peteği görünümü için uyumsuzluk çoğunlukla bal peteğini taklit eden subplevral patolojilerden kaynaklanır (örneğin, traksiyon bronşiyolektazisi, paraseptal amfizem ve subplevral kistler).

Traksiyon bronşiektazisi/bronşiolektazisi, bronşiyal/bronşiyolar duvarın hafif retikülasyonu ve genişlemesi ile belirgin hava yolu distorsiyonuna kadar uzanan pulmoner fibrozisin görüntüleme bulgularından biridir. UIP'de genellikle periferik/subplevraldır, sıklıkla bal peteği kistleriyle birlikte bulunur ve en iyi prognoz periferik traksiyon bronşiolektazisinde bulunur.

Buzlu cam opasitesi, bronşiyal ve vasküler kenarların korunduğu, akciğer parankiminin artmış opaklığı olarak tanımlanır. Yapılması gereken önemli bir ayırım, saf buzlu cam opasitesi ile ince retiküler bir desen üzerinde bulunan buzlu cam opasitesi arasındaki farktır. Saf buzlu cam opasitesi, UIP'nin tipik bir özelliği değildir ve IPF'li bir hastada bulunması, akut bir alevlenme olasılığını artırmalıdır. Buna karşılık, ince retiküler bir desen üzerinde bulunan buzlu cam opasitesi fibrozu temsil

eder ve IPF'li hastalarda görülebilir. İkincisinde traksiyon bronşektazisi /bronşiolektazinin varlığı, bu iki desen arasında ayırım yapmaya yardımcı olur.

UIP'de periferik traksiyon bronşektazisi veya bronşiolektazisi olan veya olmayan petek görünümü mevcuttur. Ağırlıklı olarak subplevral ve bazal tutulum mevcuttur ve dağılım genellikle heterojendir.

Muhtemel UIP, 'subplevral ve bazal baskın'; dağılım genellikle heterojendir. Periferik traksiyon bronşektazisi veya bronşiolektazisi olan retiküler desen hafif buzlu cam opasitesi bulunabilir.

UIP açısından belirsiz Subplevral ve bazal baskın Hafif retikülasyonla birlikte hafif buzlu cam dansitesi veya distorsiyonu olabilir (erken UIP paterni). Herhangi bir spesifik etiyojolojiyi göstermeyen BT özellikleri ve/veya dağılımı (UIP için belirsiz) görülebilir.

Bazı fibrotik akciğer hastalığı vakalarında IPF açısından klinik şüphe vardır, HRCT paterni alternatif bir tanıyı düşündürebilir. Örneğin üst loblarda bronkosentrik fibroz veya aşırı duyarlılık pnömonisini düşündüren mozaik atenuasyon paterni görülebilir. Sarkoidozda hilusun posterior fibrotik retraksiyonu veya fibrotik nonspesifik interstisyel pnömonide (NSIP) subplevral korumayla birlikte yaygın buzlu cam opaklaşması bulunur. Bazen, HRCT UIP, muhtemel UIP veya UIP paterni için belirsiz olabilir, diğer bulgular alternatif bir tanıyı düşündürür. Bu gibi durumlarda, IPF'ye alternatif bir tanı yeniden değerlendirilmelidir [10].

2.1.3.1.1.2. İdiyopatik Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni [iNSİP]

İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni [iNSİP], idiyopatik pulmoner fibrozis [İPF] sonrasında ikinci en sık görülen idiyopatik interstisyel pnömonidir [İİP] [40]. Tüm İİP hastalarının %14- 36'sını oluşturmaktadır. Başlangıç yaşı İPF'li hastalardan on yıl daha erkendir. NSİP kadınlarda daha yaygın görünmektedir. Sigara içimi ile bir ilişkisi yoktur [41].

En sık görülen HRCT bulgusu bilateral buzlu cam opasitesidir [42]. HRCT'deki temel özellikler bilateral, simetrik, çoğunlukla bazal retiküler opasiteleri, traksiyon bronşektazisi ve genellikle aksiyel boyutta diffüz veya subplevral olan, ancak bazen subplevral akciğeri koruyan alt lob volüm kaybıdır. İdiyopatik NSİP'li hastaların

çoğunda iyi prognoz vardır ve 5 yıllık mortalite oranının %18'den az olduğu tahmin edilmektedir [43].

Yapılan akciğer biyopsileri, hücreselden fibrozan paternlere kadar değişen bir spektrumda alveolar duvarların düzgün kalınlaştığını göstermiştir [43]. NSİP, bağ dokusu hastalığı, HP, yaygın alveoler hasar, LİP ve çeşitli maruziyetler gibi akciğer hastalıklarından alınan biyopsilerde görülmüştür. NSİP'nin, spesifik bir hastalıktan ziyade birçok hastalıkta oluşabilen hasarlanmayı temsil edebileceği ve idiyopatik NSİP'nin bu alternatif tanılarının subklinik formlarını temsil edebileceği öne sürülmüştür [41].

Hastaların SFT'sinde restriktif patern bulunup, DLCO, FVC, FEV₁'deki değişiklikler takiplerinde mortaliteyi güçlü bir şekilde ön görebilmektedir [44]. NSİP'li hastaların, irreversible fibroz gelişimini önlemek için kortikosteroid ve immünosüpresan tedavi kombinasyonu ile tedavi edilmesi önerilmiştir [45].

2.1.3.1.1.2 Sigara İlişkili İnterstisyel Pnömoni

2.1.3.1.1.2.1 Respiratuar Bronşiyolit İnterstisyel Akciğer Hastalığı [RB-İAH]

RB-İAH, 30-40 yaşlarındaki mevcut sigara içicilerini etkiler ve erkek-kadın oranı 2:1'dir [46]. Histolojik RB, mevcut sigara içicilerinde her zaman mevcuttur ve sigaraya karşı fizyolojik bir yanıt olarak görülebilir; bu, nadiren interstisyel akciğer hastalığına [RB-İAH] yol açacak kadar yaygın hale gelir [47]. Hastalar genellikle hafif dispne ve öksürük semptomlarıyla gelirler. Bazı hastalar asemptomatik olabilir ve anormal göğüs röntgeni veya oskültasyonda bilateral raller nedeniyle bir hekime yönlendirilirler [46]. Hastalığın seyri heterojendir ve önemli bir azınlıkta sigarayı bırakmaya rağmen ilerleme görülebilir [30]. SFT ve DLCO'da bir azalmanın yanı sıra karışık bir restriktif-obstrüktif patern gösterir. Bu durum muhtemelen RB-İAH'nin amfizem gibi diğer sigarayla ilişkili hastalıklarla birlikte var olmasını yansıtır [46].

Göğüs radyografisi anormallikleri arasında merkezi ve periferik bronşların duvarlarının kalınlaşması ve yaygın bilateral retikülonodüler opasiteler yer alır. Göğüs röntgeni hastaların %20'sinde normaldir [48]. HRCT'de en sık görülen bulgu yamasal buzlu cam alanlarıdır, ancak en sık üst loblarda ince sentrilobüler nodüller de

görülebılır. Amfizematöz değışiklikler mevcut olsa da, subplevral petek görünümü ve traksiyon bronşektazisi yoktur [49].

Klinik uygulamada, RB-İAH, bu HRCT bulgularına sahip sigara içenlerde akciğer biyopsisi olmadan ve bronkoalveolar lavajın sigara içenlerin makrofajlarını ve lenfositözünün yokluğunu gösterdiği durumlarda giderek daha fazla teşhis edilmektedir [bu durum HP'yi düşündürebilir, ancak HP sigara içenlerde nadirdir] [30]. Histolojik görünüm, solunum bronşiyolları ve çevresindeki hava boşluklarında pigmentli makrofajların birikmesi ve minimal ilişkili mural inflamasyon ile karakterizedir [47]. DİP histolojik olarak intra-alveolar pigmentli makrofajlarla karakterize edilirken, RB-İAH düzensiz peribronşiyolar dağılımda alveolar makrofajlar gösterir [46]. Tedavisi sigaranın bırakılmasıdır. Solunum fonksiyonları bozulan hastalarda kortikostereoid ve immünsüpresif tedaviler başlanabilsede etkinlikleri net belirlenmemiştir [50].

2.1.3.1.1.2.2. Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni [DİP]

DİP genellikle tütün dumanına maruz kalmayla ilişkilendirilir; ancak sigara içme ve DİP arasındaki ilişki, sigarayla ilişkili diğer akciğer rahatsızlıklarına göre daha azdır, çünkü küçük hasta serilerinde DİP tanısı konulan hastaların önemli bir oranı [%9-42] hiç sigara içmemiştir. Mesleki maruziyet, ilaç reaksiyonları, otoimmün hastalıklar ve pasif içicilik de DİP ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu ilişki tütün maruziyeti kadar değildir [51].

DİP tanısı yalnızca klinik ve radyolojik özelliklere dayanarak güvenilir bir şekilde belirlenemez ve ideal olarak [cerrahi] akciğer biyopsisi gerektirir. Histomorfoloji, akciğerin distal hava boşluğunun çoğunda çok sayıda pigmentli makrofajın yaygın birikimi ve bazen eozinofiller ve/veya dev hücrelerin karışımı ile karakterizedir [52]. Mevcut kılavuzlara göre, DİP tanısı, tıbbi öykü ve radyolojinin yanı sıra bronkoalveolar lavaj [BAL] ve patoloji bulgularının entegre edildiği multidisipliner olarak konulmalıdır [53].

Tanı sırasında akciğer fonksiyon testleri [SFT'ler] en sık olarak azalmış difüzyon kapasitesiyle restriktif bir patern göstermektedir. Daha az sıklıkla, özellikle ağır sigara içicilerinde obstrüktif veya kombine restriktif ve obstrüktif patern gösterilebilmektedir [52].

Radyolojik olarak, DİP tipik olarak akciğerin bazal kısımlarında bulunan bilateral buzlu cam opasitelerinin varlığıyla karakterize edilir. Bununla birlikte, önemli sayıda vakada sadece buzlu cam opasiteleri değil, aynı zamanda akciğer yapısında bozulma, traksiyon bronşektazisi ve mozaik görünümü ile belirgin fibrotik bulguların da olması dikkat çekicidir [52].

DİP tedavisindeki ilk adım, varsa, suçlanan maruziyetin ortadan kaldırılmasıdır. DİP'i olağan interstisyel pnömoni [UİP] ile karşılaştırıldığında ve DİP'in kortikosteroidlere iyi yanıt verdiğini ve UİP'li hastalara kıyasla iyi bir prognoza sahip olduğu görülmüştür [54]. Steroid tedavisine rağmen progresyon meydana gelirse, azatioprin veya siklofosfamid ile daha yoğun immünosüpresyon veya immünomodülatör tedaviler gibi daha çeşitli tedavi stratejileri düşünülebilir. Optimal bir tedavi stratejisi önermek için çok az veri mevcuttur. Seçilmiş vakalarda, akciğer nakli son tedavi seçeneğidir [52]. Son zamanlarda, nintedanib'in DİP dahil olmak üzere farklı ilerleyen fibrotik akciğer hastalıkları olan hastalarda akciğer fonksiyonu düşüşünü önemli ölçüde yavaşlattığı bulunmuştur [55].

2.1.3.1.3 Akut/Subakut İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni

2.1.3.1.3.1. Kriptojenik Organize Pnömoni [KOP]

Organize pnömoni, histolojik patern ile tanımlanır ve kesin bir neden [enfeksiyon vb.] veya karakteristik klinik durum [bağ dokusu hastalığı vb.] bulunmadığında buna karşılık gelen klinik-radyolojik-patolojik tanı kriptojenik organize pnömonidir [KOP] [56].

Erkek ve kadın cinsiyette eşit şekilde görülür, özellikle 5. ila 6. Dekat arasında ve sigarayla ilişkili değildir. [Sigara içmeyenler veya eski sigara içenler çoğu seride çoğunluğu oluşturur. KOP bazen çocukluk çağında da bildirilmiştir [57].

Tipik olarak toplum kökenli pnömoni veya grip benzeri hastalık özellikleriyle ortaya çıkar ve semptomlar genellikle tanıdan 2 ay önce başlar. Hastaların çoğunda en sık görülen semptom, hastaların üçte ikisinde ateş, yorgunluk, halsizlik, kilo kaybı ve/veya efor dispnesinin eşlik ettiği kalıcı, kuru öksürüktür. Bununla birlikte, KOP, küçük bir hasta alt grubunda, akut solunum sıkıntısı sendromu [ARDS] kriterlerini

karşılayabilen, akut solunum yetmezliğine yol açan, hızla ilerleyen bir hastalık olarak ortaya çıkabilir [58].

Fizik muayenede çoğu hastada inspiratuar ral oskulte edilir. Ancak bazı hastalarda göğüs oskültasyonunda herhangi bir patolojik solunum sesi ortaya çıkmayabilir ve çomak parmak nadiren görülür. Rutin laboratuvar çalışmaları tipik olarak spesifik değildir; hastaların yaklaşık yarısında hemogramda lökositoz görülür ve CRP ve/veya eritrosit sedimentasyon hızı sıklıkla yükselir. SFT genellikle anormaldir ve restriktif özellik gösterir. Hastaların çoğunda DLCO kapasitesinde azalma mevcuttur ve egzersize bağlı hipoksemi sıklıkla görülür [58].

HRCT görüntülemesinde alt loblarda subplevral, peribronşiyal yerleşimli, yamasal ve sıklıkla gezici konsolidasyon ve buzlu cam alanları saptanır. Nodüler patern hastaların üçte birine kadar belirgin olabilir ve diğer BT paternleriyle birlikte bulunabilir. Nodüllerin boyutlarının mikronodüler [≤ 4 mm] ile daha büyük "asiner" tip nodüller [10 mm'ye kadar] arasında değiştiği bildirilmiştir [59].

Histolojik paterni, distal hava boşluklarının [yani alveoller, alveolar kanallar ve muhtemelen bronşiyoller] lümeninde bulunan granülasyon dokusu odaklarının [gevşek bir bağ matrisine gömülü fibroblastlar ve miyofibroblastlardan oluşur] varlığıyla tanımlanır. Bu granülasyon odaklarına Masson cisimciği denir. Masson cisimciği kollajenöz fibrozis olmaksızın mukopolisakkaritten zengin fibroblast proliferasyonunun intralüminal tıkaçı olarak tanımlanabilir [56].

KOP kortikosteroidlerle hızlı iyileşmeyle karakterizedir, ancak tedavi azaltıldığında veya durdurulduğunda sık nüksler görülebilmektedir [60]. Makrolidler ve Steroidlere yanıt vermeyen hastalar arasında siklofosamid, azatioprin veya rituksimab ile daha agresif, immünsupresan tedavi seçenekleride mevcuttur [61].

2.1.3.1.3.2. Akut İnterstisyel Pnömoni [AİP]

Akut interstisyel pnömoni [AİP] veya Hamman-Rich sendromu, idiyopatik interstisyel pnömonilerin bir alt tipidir ve 6 ayda ≥ 60 yüksek mortalite ve hızla ilerleyen hipoksemi ile karakterizedir [62]. AİP, ortalama 50 yaş olmakla birlikte geniş bir yaş aralığında görülür ve cinsiyet veya sigara içmeyle ilişkisi yoktur [63]. Klinik

seyri ve patolojik özellikleri ARDS'ye benzerdir; ancak AİP idiyopatiktir ve etiyojisi belli olan ARDS'den ayırt edilmelidir [30].

Akut başlangıç, ilk radyolojik bulgularla uyumsuz hipoksemi, tanımlanabilir bir nedenin olmaması ve daha sonraki karakteristik radyografik ve patolojik bulguların birleşimi, klinisyeni uyarmalıdır [64]. Hastalar genellikle miyalji, artralji, ateş, titreme ve halsizlik gibi semptomlarla birlikte viral üst solunum yolu enfeksiyonunu düşündüren hastalık öyküsüne sahiptir [65]. AİP'nin başlangıcında vakaların neredeyse yarısında ateş mevcuttur [63].

Difüz alveoler hasar, erken eksüdat ve geç organize/fibroproliferatif fazlara ayrılır [66]. AİP'nin erken eksüdatif fazında, HRCT, genellikle akciğerin konsolidasyonu ile birlikte, bilateral yamalı buzlu cam opasiteleri gösterir. AİP'nin geç organize veya fibroproliferatif fazında, bronkovasküler demetlerin bozulması ve traksiyon bronşektazisi gelişmektedir [67]. Akciğer fonksiyon testleri; DLCO da diffüzyon kapasitesinde azalma ve SFT de restriktif patern gösterir. Hipoksemi erken gelişir ve hızla solunum yetmezliğine ilerler [68].

AİP'nin temel tedavisi, oksijen ve mekanik ventilasyon [MV] dahil olmak üzere destek tedavisidir [69].

2.1.3.1.4. Nadir İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni [İİP]

2.1.3.1.4.1. İdiyopatik Lenfositik İnterstisyel Pnömoni [İLİP]

LİP terimi akciğerdeki interstisyel alanın diffüz lenfositik infiltratını tanımlamak için kullanılmaktadır [70]. LİP kadınlarda daha yaygındır ve her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen, genellikle beşinci dekada teşhis edilir. Başlangıç genellikle yavaştır, 3 yıl veya daha fazla süre içinde giderek artan öksürük ve nefes darlığı ile seyreder. Ateş, kilo kaybı, göğüs ağrısı ve artralji hastalık seyrinde bulunabilir. Hastalık ilerledikçe oskültasyonda raller tespit edilebilir. Bazı vakalarda lenfadenopati mevcuttur ve Sjögren sendromunun varlığında daha yaygındır [71]. İdiyopatik LİP nadir bir hastalıktır bu yüzden klinik olarak, LİP vakaları vasküler hastalıklar ve immün yetmezlik gibi hastalıklar açısından araştırılmalıdır. Hastalarda hafif anemi mevcut olabilir. Gama globulinde poliklonal artış, IgG veya IgM'de monoklonal artış şeklinde disproteinemi vakaların %75'inden fazlasında bulunur [72].

Romatoid artrit, Sjögren sendromu, Hashimoto hastalığı, pernisiyöz anemi, kronik aktif hepatit, renal tübüler asidoz, sistemik lupus eritematozus, otoimmün hemolitik anemi, primer biliyer siroz, miyastenia gravis, hipogamaglobulinemi ve özellikle AIDS'li çocuklarda şiddetli kombine immün yetmezlik gibi altta yatan sistemik veya otoimmün bozukluklar etyolojide araştırılmalıdır. Diphenylhydantoin gibi ilaçlarda LİP etiyolojisinde rol oynar [72-82].

En sık BT bulgusu genellikle buzlu cam dansitesidir. Perivasküler kistler veya perivasküler mozaik görünüm de görülebilir [83]. Hastaların yaklaşık %50'sinde retiküler anormallik görülür. Akciğer nodülleri ve yaygın konsolidasyon meydana gelebilir [84].

Diğer interstisyel akciğer hastalıklarına benzer şekilde, fizyolojik kısıtlama ve gaz değişiminin bozulması yaygındır ve BAL'da lenfositoz mevcuttur. Kortikosteroidlere yanıtta klinik stabilite veya iyileşme beklenebilir [85]. Ayrıca azatiyoprin, mikofenolat mofetil ve ritüksimab gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır [82].

2.1.3.1.4.2. İdiyopatik Plöroparankimal Fibroelastoz [iPPFE]

Plöroparenkimal fibroelastozis [PPFE], baskın olarak üst lob plevra ve subplevral parankim fibrozisi ile karakterize, alveoler duvarların elastozuna eşlik eden nadir bir durumdur [86].

Etiyoloji hakkında çok az şey bilinmektedir ve çoğu vaka idiyopatik olarak kabul edilir, ancak birkaç vaka ailevidir [87]. Sağkalım süresi 96 aydır ve 5 yıllık kümülatif sağkalım oranı %58'dir [88].

Bu hastalığın klinik özellikleri oldukça nonspesifiktir. Dispne, öksürük ve kilo kaybını içerir. Birçok interstisyel akciğer hastalığının aksine, sigara içmek bir risk faktörü değildir. Altta yatan etiyolojiler arasında; enfeksiyonlar, kemik iliği transplantasyonu, otoimmünite ve olası bir genetik yatkınlık bulunur. Spontan pnömotoraks yaygın bir komplikasyonudur ve pnömo-mediastinumla birlikte görülebilir. Pnömotoraks cerrahinin bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir ve bu hasta popülasyonunda en çok korkulan komplikasyonlardan biridir [89]. Hastalık en sık 5. dekatta görülür ve cinsiyete bağlı bir yatkınlığı yoktur. Histopatolojik olarak PPFE,

UİP ile birliktelik gösterebilir [86]. HRCT’de traksiyon bronşektazisi, yapısal bozulma ve üst lob hacim kaybı ile yoğun subplevral konsolidasyon gösterir [86].

İmmünsüpresif tedavi veya antifibrotik tedavinin etkileri sınırlıdır ve akciğer nakli dışında tedavi mevcut değildir. Destek tedavi, uzun vadeli tedavi süreci nedeniyle önemlidir. PPFE tekrarlayan pnömotoraks, pnömoni, tip 2 solunum yetmezliği ve uykuyla ilişkili hipoventilasyona neden olur [88].

2.1.3.1.5. Sınıflandırılmayan

İnterstisyel akciğer hastalığının [İAH] doğru sınıflandırılması, deneyimli bir solunum uzmanı, göğüs radyoloğu ve akciğer patoloğunu içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Kapsamlı bir multidisipliner değerlendirmeye rağmen, İAH hastalarının %15'i kadarında sınıflandırılmayan İAH vardır ve spesifik bir tanı konulamaz. Buna göre, her olası tanı için kullanılabilir ve ideal olarak en uygun farmakoterapiyi öneren bir 'ilk tercih' tanısı belirlenir. İPF olasılığı yüksek olan hastaları, İPF dışı fibrotik İAH olasılığı yüksek olanlardan [örneğin kronik HP, idiyopatik NSİP, otoimmün-İAH] ayırmak en önemlidir; bu, antifibrotik veya immünosüpresif tedavi için tercihi belirleyecektir. İkinci olarak, multidisipliner tartışma, beklenen hastalık davranışını belirlemelidir. Şüpheli bir tanı için tedaviye devam edilip edilmeyeceğine dair karar, bu tedavinin potansiyel risklerine karşı beklenen hastalık davranışına ve tedaviye yanıtı dayanır [90].

2.1.3.2 Sarkoidoz

Sarkoidoz, etkilenen organlarda granülatöz inflamasyonun varlığıyla karakterize sistemik bir hastalıktır. Hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ancak tetikleyici bir antijen ile abartılı immün yanıtı yol açan hastanın genetik geçmişi arasındaki etkileşimi içermesi muhtemeldir [91]. Sarkoidoz, etkilenen bölgelerde kazeifiye olmayan epitelooid granülatöz inflamasyonun gelişmesine neden olan sistemik bir inflamatuvar hastalıktır [17]. Hastalığın akciğerleri ve torasik lenf nodlarını tutma eğilimi vardır ancak vücudun hemen hemen her yerini, gözler ve cilt gibi dış ortamla temas eden bölgeleri de tutabilir. Birçok kişi ilk birkaç yıl içinde hastalık remisyonu yaşasa da, %30-50'den fazlasında ilerleyici organ disfonksiyonu ve fibrozu önlemek için tedavi gerektiren kronik aktif hastalık gelişecektir. Sistemik granülatöz inflamasyonun başlamasına, sürdürülmesine ve bazı durumlarda

remisyonuna katkıda bulunan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmamıştır. Hastalığın klinik heterojenliğinde rol oynayan hasta kaynaklı ve çevresel faktörler de belirsizliğini korumaktadır [17].

Sarkoidoz genellikle iyi huyludur ve hastaların çoğunluğu tedaviye ihtiyaç duymaz, vakaların yaklaşık %50'sinde kendiliğinden iyileşme meydana gelir. Ancak, hastaların yaklaşık üçte biri kronik veya ilerleyici hastalık geliştirir ve yaklaşık %5'i sonunda, esas olarak pulmoner veya kardiyovasküler komplikasyonlardan ölür. Genel olarak, kadınlarda daha sık görülmektedir, çoğu çalışmada başlangıç yaşının ortalaması 47 ila 51 arasında olup, başlangıç yaşlarının en çok olduğu aralık 30-55'tir. Sarkoidoz pediatrik popülasyonda nadir görülürken, vakaların yaklaşık %30'u ileri yaşta hastalarda görülür [92].

Sarkoidozun çok sayıda klinik görünümü vardır, ancak solunum yolu tutulumu neredeyse tüm hastalarda ortaya çıkar. Kuru öksürük, dispne ve göğüs rahatsızlık hissi en yaygın semptomlardır ve genellikle endobronşiyal veya parankimal tutulumu olan hastalarda daha belirgindir [93]. Deri, gözler, karaciğer, dalak ve periferik lenf nodları bir sonraki en yaygın hastalık bölgeleridir ve tutulum sıklığı %10 ila %30 arasında değişmektedir [94]. Kardiyak ve nörolojik hastalıklar nadir ancak potansiyel olarak ölümcül komplikasyonlardır [95].

Akciğer fonksiyon testleri [SFT'ler], solunum tutulumunun ciddiyetini değerlendirmek ve hastalığın seyrini izlemek için faydalıdır. İPF gibi diğer interstisyel akciğer hastalıklarından farklı olarak, sarkoidozdaki akciğer fonksiyon testleri parankimal hastalığın kapsamının doğru bir tahminini sağlamaz veya tedaviye yanıt tahmin edemez; aslında, bazı hastalar normal veya minimal olarak değişmiş SFT ile geniş parankimal radyolojik bozukluk gösterebilir. Sarkoidozlu hastaların çoğunda normal akciğer fonksiyonu vardır [96].

Akciğer görüntüleme sarkoidoz tanısında önemli bir role sahiptir ve sarkoidoz şüphesiyle değerlendirilen tüm hastalarda göğüs röntgeni çekilmelidir. Bu, vakaların %90'ından fazlasında anormaldir ve bilateral hiler lenfadenopati ve parankimal değişiklikler sırasıyla vakaların %50-85'inde ve %25-60'ında görülür [97]. 1960'larda Guy Scadding, göğüs radyografisi kullanarak akciğer sarkoidozu için bir evreleme sistemi geliştirmiştir: Evre I, bilateral hiler lenfadenopati (BHL)'nin varlığıyla

tanımlanır; Evre II, BHL ve parankimal infiltratlardan oluşur; Evre III, BHL olmadan parankimal anormalliklerle karakterizedir; Evre IV, hacim kaybıyla birlikte üst lobda baskın fibrotik değişikliklerden oluşur. Farklı evrelerin sıklıkları, evre I için %50, evre II için %25-30, evre III için %10-12 ve evre IV için %5'tir [98].

Bronkoalveolar lavaj (BAL)'ın sarkoidozdaki ana rolü, enfeksiyon ve malignite gibi alternatif tanıları dışlamak olsa da BAL verileri klinik ve radyolojik özellikler bağlamında yorumlandığı takdirde sarkoidoz tanısı için destekleyici kanıt da sağlayabilir. %25'ten fazla lenfosit ve yükselmiş CD4/CD8 oranı ile artmış hücre sayısı yaygın bulgulardır, yeni tanı konulan vakaların yaklaşık %15'inde BAL hücre sayısı normal olabilir [99]. Anjiyotensin dönüştürücü enzim [ACE] ve soluble interlökin-2 reseptörü [sIL-2R], sarkoidozda en yaygın kullanılan biyobelirteçlerdir [100]. Tanısal bir altın standart olmaması ve spesifik bir etiyolojinin bulunmaması nedeniyle sarkoidoz tanısı dışlama tanısı olarak kalmaya devam etmektedir. Granülomatöz inflamasyon; bakteriyel, mikobakteriyel, fungal enfeksiyon, kronik berilyum hastalığı ve silikoz gibi mesleki akciğer hastalıkları dahil olmak üzere birçok hastalığın histolojik ayırt edici özelliğidir. Bazı durumlarda da granülomatöz inflamasyon, neoplazik antijenlere veya ilaçlara karşı bir immün yanıtın kaynaklanabilir [101].

İlk tedavi genellikle prednizon ve benzeri bir glukokortikoiddir. Metotreksat en yaygın kullanılan anti-metabolittir, ancak azatioprin, leflunomid ve mikofenolat da yararlı olarak bildirilmiştir. Biyolojik ajanlar, özellikle monoklonal anti-tümör nekroz faktörü [anti-TNF] antikoru, diğer tedavilerde başarısız olan hastalarda etkili olduğu kanıtlanmıştır. Çalışmalarda anti-TNF antikoru olan infliximabın bir grup refrakter sarkoidoz için etkili olduğu kanıtlanmıştır [102].

2.1.3.3. Sistemik Otoimmün İlişkili İnterstisyel Pnömoni

Akciğerler, konnektif bağ doku hastalığı olan hastalarda otoimmün aracılı hasarın sık görüldüğü organdır. Bu hastalarda romatizmal hastalığa bağlı özellikle akciğer tutulumu morbidite ve mortalitenin önemli bir belirleyicisidir. Altta yatan romatizmal hastalığa bağlı olarak insidans ve prevalans, ciddiyet ve tutulum şekli, solunum sistemi bileşenlerinde önemli bir heterojenlik gösterir. Romatizmal hastalıklarda solunum sisteminin tüm bileşenleri etkilenebilir [103]. SSc, RA, SLE,

Sjögren sendromu [SS], inflamatuvar miyozit [polimiyozit [PM], dermatomiyozit [DM] ve antisentetaz sendromu [AS] gibi konnektif bağ doku hastalıkları akciğer parankimini etkileyebilir. Ek olarak, ANCA ile ilişkili vaskülitler İAH ile birlikte görülebilir [104]. Sıklığına bakılacak olursa, romatolojik hastalıklara bağlı İAH en fazla SSc'da saptanırken ardından sırayla polimiyozit/dermatomiyozit [PM/DM], RA, ve daha az sıklıkla SS ve SLE'de görülür [2].

Romatolojik hastalıkların akciğer tutulumunun değerlendirilmesi amacıyla, radyografik yöntemler, SFT, BAL ve akciğer biyopsisi kullanılır. Radyografik yöntemlerden en sık kullanılan HRCT'dir [105].

Romatolojik hastalıklara bağlı İAH'nın en sık tipleri non spesifik interstisyel pnömoni [NSİP] ve usual interstisel pnömoni [UİP] dir. Ardından lenfositik interstisyel pnömoni [LİP], kriptojenik organize pnömoni [KOP] ve daha az sıklıkla diffüz alveolar hasar [DAD] gelir [2].

2.1.3.3.1. Sistemik Skleroz [Skleroderma]

Sistemik skleroz endotel ve fibroblast disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan küçük damar hasarı, artmış kolajen üretimi ve fibrozis ile karakterize, etiyojisi bilinmeyen bağ dokusu hastalığıdır [106]. Sistemik sklerozda akciğer tutulumu hastalığın erken dönemlerinde başlamakta olup mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Hastalık sürecinde hemen hemen her organ sistemi yer alabilir. İAH ve pulmoner hipertansiyon [PHT] dahil olmak üzere SSc'nin fibrotik ve vasküler pulmoner belirtileri önde gelen ölüm nedenidir. SSc bağlı İAH'nı hedef alan yeni tedaviler ortaya çıktıkça, takip ve tedavi için akciğer tutulumunun erken tanınması önemlidir [107].

Sklerodermada İAH yaygındır. Otopsi çalışmalarında hastaların %100'ünde parankimal tutulum bulunmuştur [108, 109]. Hastaların %90'ında HRCT'de interstisyel anormallikler [110] ve %40-75'inde akciğer fonksiyon testlerinde [SFT] restriktif değişiklikler vardır [111, 112]. Parankimal akciğer tutulumu genellikle SSc tanısından hemen sonra ortaya çıkar. Üç yıl içinde hastaların %25'inde fizyolojik, radyografik veya bronkoalveolar lavaj [BAL] bulguları ile tanımlanan akciğer hastalığı gelişir [107]. Hastalık gelişimi için risk faktörleri arasında Afro-Amerikan etnik kökeni, cilt skoru, serum kreatinin ve kreatin fosfokinaz düzeyleri, hipotiroidizm

ve kardiyak tutulum yer alır [113]. Anti-scl 70 ve anti-endotel hücre antikorları akciğer tutulumunun varlığını tahmin eder ve anti-sentromer ve anti-RNA polimeraz III antikorları akciğer hastalığı ile daha az ilişkilidir [114-117].

SSc hastalarında görülen HRCT paterni genellikle nonspesifik interstisyel pnömonidir [NSİP] [118]. Hastalarda yüksek oranda buzlu cam opasiteleri ve daha düşük oranda kaba retikülasyon vardır. Bununla birlikte, olağan interstisyel pnömoni [UIP] paterni de görülebilir. Bal peteği kistleri SSc-İAH'li hastaların üçte biri kadarında görülebilir [119].

SSc tanılı hiç sigara içmemiş kişilerden alınan BAL sıvısı, daha düşük lenfosit [%5-15] ve nötrofil [%≤3] yüzdeleriyle birlikte makrofajların [80-90%] baskınlığını içerir [120].

Tedavide Mikofenolat mofetil [MMF] giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır ve iyi bir güvenlik profiline sahiptir [121]. Mikofenolat, diffüz SSc ve İAH'li hastalarda iyi tolere edilmektedir. Diğer immünosüpresif ajanlara kıyasla FVC'de daha düşük düşüş oranı ve yüksek sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir [122]. CYC (siklofosfamid) ve prednizon ile tedavi edilen SSc-İAH hastalarının 6. ve 12. ayda FVC'de önemli iyileşmeler gösterdiğini görülmüştür [123, 124]. Azothiopürin [AZA] ise MMF ve CYC tedavilerini tolere edemeyen hastalarda alternatif tedavi seçeneğidir. Sistemik skleroza bağlı İAH'nın başlangıç tedavisinde AZA'nın etkinliğinin düşük olduğu gösterilmiştir, ancak AZA'nın CYC tedavisi sonrası idame tedavide kullanımı ile ilgili olumlu veriler bulunmaktadır [125, 126].

2.1.3.3.2. Romatoid Artrit [RA]

RA, eklem ve sistemik etkileri olan ilerleyici bir inflamatuvar otoimmün hastalıktır. Kesin nedeni bilinmemektedir, ancak genetik ve çevresel faktörler katkıda bulunur [127]. Romatoid artrit dünya genelinde kadınlarda daha yaygındır. Kadınlarda erkeklerden iki ila üç kat daha sık görülmektedir [128]. 35-50 yaşlarında pik yapmakla birlikte sıklıkla 20-60 yaş arasındaki kişilerde görülür. Genellikle ellerde küçük eklemleri etkileyen, persistan, simetrik poliartrit vardır. Semptomlar inflamatuvar karakterde eklem ağrısı, eklem hareketlerinde kısıtlılık ve şişlik şeklinde olup tipik olarak günler aylar içinde progrese seyreder [129].

RA da akciğer tutulumu olabilir. Asemptomatik hastaların %60'ında pulmoner komplikasyonlar görülür. RA hastalarında ölümlerin %10-20'sinden pulmoner tutulum sorumludur. RA ile ilişkili akciğer tutulumu genellikle RA tanısının ilk 5 yılı içinde ortaya çıkar. Hastaların %20'sinde ise ekstraartiküler tutulum önce görülebilir [130]. Sigara kullanımı mikrobiyal patojenler gibi dış faktörler ve HLA duyarlılığının etkileşimi sonucunda proteinlerin sitrülasyonu ve sitriline proteinlere karşı oto-antikorlar gelişir [131]. RA-İAH de ciddi RA, yüksek titre RF ve/veya anti-CCP antikor pozitifliği, erkek cinsiyet, ileri yaş, düşük akciğer difüzyon kapasitesi [DLCO], UIP alt tipi ve fibroz derecesinin mortalitenin önemli belirleyicileri olduğu tespit edilmiştir [132].

RA-İAH kliniği, patolojisi, hastalık spektrumu ve patogenezi İPF ye benzerdir [133]. RA'da en sık görülen İAH alt tipi UIP ve ardından NSİP gelir, organize pnömoni, DİP, LİP ve diffüz alveolar hasar görülebilir [134]. İPF hastaları RA-İAH'li hastalarla karşılaştırıldığında, UIP paterni olan RA-İAH'de medyan sağ kalım süresi İPF'li hastalara benzerdir [135].

Başlıca semptomlar efor dispnesi ve kuru öksürüktür. Fizik muayenede akciğer oskültasyonunda bibaziler ince raller duyulur. RA- İAH'da, idiopatik pulmoner fibrozisin aksine çomak parmak nadirdir [136].

Sigarayı bırakmanın, RA-İAH da devam eden inflamasyonu azalttığı ve antiromatizmal tedavilerin etkilerini iyileştirdiği gösterilmiştir [137]. RA da hastalığın aktivitesi, RA-İAH geliştirme riskiyle ilişkilendirilmiştir [138, 139]. RA tedavisinde klinik uygulama açısından büyük önem taşıyan gelişmelerden biri, RA tedavisinde temel ilaç olan MTX (metotreksat) in daha önceki varsayımların aksine, İAH riskinde artış veya kötü prognoz ile ilişkili olmamasıdır [140, 141]. Aslında MTX kullanımı, RA İAH'nin akut alevlenmesi olan hastalarda sağ kalımın iyileşmesiyle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle İAH riski yüksek olan bireylerde bile inflamasyonun azaltılmasında temel ilaç olmaya devam etmektedir [135, 142]. RTX (ritüksimab) ile tedavide Mevcut çalışmalar akciğer fonksiyonunda olumlu etkiler ile ilişkilendirilmiştir ve RA- İAH hastalarında diğer DMARD'lara göre daha iyi sağ kalım gözlenmiştir [143-145]. Bunların dışında immüsupresanlar ve glikokortikoidlerde kullanılabilir [143, 146].

2.1.3.3.3. Polimiyozit /Dermatomyozit (PM/DM)

İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler [İİM]; iskelet kaslarını, özellikle cilt ve akciğer olmak üzere kas dışı organları etkileyen, kas inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur [147]. Bunlar nadir görülen bozukluklardır ve 100.000'de yaklaşık 14-17 kişide görülür [148]. PM/DM, immünosüpresanlarla birlikte glukokortikoidlerin kullanımına rağmen uzun vadede yüksek mortaliteye sahiptir. PM/DM'de İnterstisyel akciğer hastalığı [İAH], mortalite ilişkili en önemli prognostik faktörlerden biridir [149, 150]. İAH, PM/DM hastalarının %9-60'ında görülür [151, 152]. Aspirasyon pnömonisi ve solunum yetmezliği ile seyreden kas güçsüzlüğünün bir komplikasyonu olarak da akciğer etkilenebilir [153]. DM-PM'de kas dışı yerleşimin en yaygın bölgesi akciğer tutulumudur ve ciddi bir komplikasyon olarak ortaya çıkar [154].

PM/DM'de genellikle haftalar veya aylar içinde yavaş gelişen kas güçsüzlüğü görülür. Bazı durumlarda, akut veya subakut başlangıçlı güçsüzlük görülebilir. Diyafram, torasik kaslar ve faringeal kasların tutulumuna bağlı olarak geç evrelerde solunum yetmezliği, disfaji, nazal konuşma ve aspirasyon pnömonisi görülebilir [155].

İAH'nin klinik başlangıcı değişkendir, asemptomatikten efor dispnesine, egzersiz intoleransına ve inatçı öksürüğe kadar farklılıklar gösterebilir. Göğüs oskültasyonunda bilateral raller duyulabilir. Solunum kaslarında güç kaybı nedeniyle göğüs hareketi azalır [156, 157]. İİM-İAH'nin kliniği, SFT'de minimal bozulma ve göğüs görüntülemesinde ki asemptomatik retikülasyonlardan, kas tutulumunun hipoksemik solunum yetmezliği ve ARDS oluşumuna kadar geniş bir yelpazede görülebilir [158-161]. İİM-İAH'nin en yaygın görülen semptomları, kuru öksürük ve dispnedir [162]. İAH'nin radyografik bulgusu olan ancak solunum semptomları olmayan hastalar yüksek sıklıkta görülebilir [163]. Bozukluk hafifse, hastalar hareket hızlarını düşüren adaptasyon nedeniyle semptomların farkında değildir ve buda solunum semptomlarını ortaya çıkarmak için dikkatli bir sorgulamayı gerekli kılar [164].

Artmış serum kas enzimleri seviyesi hastalıktan şüphelenmek için yararlı olabilir; ancak, serum kas enzimleri hastaların belirttiği klinik durumlarla ilişkilendirilemeyebilir. Bu hastalıklar için spesifik otoantikörlerin saptanması ile

tanıda ilerleme elde edilebilir. Genellikle nükleolar veya sitoplazmik paternde antinükleer antikorlar [ANA] bulunabilir; ancak ANA için seronegatiflik anti-sentetaz antikorlarının olası varlığını dışlayamaz [165]. Klasik olarak, otoantikorlar Miyozit Spesifik (MSA) ve Miyozit İlişkili Antikorlar (MAA) olarak ayrılır. MSA'lar arasında en yaygın olanı, Anti Sentetaz'ın klasik üçlü bulgusu; miyozit, artrit ve İAH ile ilişkili olan Jo1'dir. Diğer nadir anti-sentetaz antikorları PL7, PL12, EJ, OJ, KS, Zo ve Ha'dır. İkinci grup genellikle yaygın akciğer tutulumu ile ilişkilidir. MAA'lar miyozit ile ilişkilidir; ancak sistemik skleroz (SSc) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) dahil olmak üzere diğer hastalıklarda da bulunurlar. Anti-PM-Scl, U1/U2 ribonükleoprotein (RNP) ve Ku gibi birkaç MAA, kas tutulumu olan sendromlarla ilişkilidir [166].

Genellikle HRCT taramalarında, konsolidasyon alanlarıyla [organize pnömoniye düşündüren] birlikte veya bunlar olmadan nonspesifik interstisyel pnömoni [NSİP] paterni ortaya çıkar. Olağan interstisyel pnömoni [UİP] paterni de görülebilir [167].

Miyozit-İAH tedavisi, İAH şiddetine göre indüksiyon-idame tedavi protokolünden oluşur. İndüksiyon tedavisi, oral veya intravenöz kortikosteroidleri, ardından ilk yanıtı bağlı olarak idame tedavisini içerir. Tedavi glukokortikoidlerin kademeli olarak azaltılması ve diğer immünosüpresif ajanların [örn. MMF, AZA] eklenmesiyle devam eder [168]. Hafif-orta şiddette hastalığı olan hastaların çoğu immünosüpresyona iyi yanıt verir [169]. Şiddetli İAH'de indüksiyon tedavisi klinik şiddete, eşlik eden hastalıklara bağlı olarak intravenöz kortikosteroidlerle birlikte intravenöz rituksimab veya siklofosfamid gerektirir [153].

2.1.3.3.4. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

SLE, organ hasarına yol açan immün komplekslerinin birikmesiyle karakterize, sistemik tutulumlara [deri, böbrek, kan, merkezi ve periferik sinir sistemi vb.] neden olabilen kronik otoimmün bir hastalıktır [170]. Akciğer tutulumu SLE sınıflandırma kriterlerinde ayrı olarak değerlendirilmese de [171], hastalık tüm solunum yollarını tutabilir [172]. SLE'deki pulmoner bulgular arasında plevral efüzyon, pulmoner fibroz, alveolit, lupus pnömonisi, pulmoner vaskülit, pulmoner hemoraji ve pulmoner tromboembolik hastalık bulunur [173]. En yaygın tutulum, hastaların %60 kadarını

etkileyebilen plörezidir [SLE kriterlerinde de değerlendirilir] [174]. İAH, genellikle NSİP paterni ile SLE hastalarının yaklaşık %15'inde görülür [146].

Çalışmalar, plevral veya pulmoner bulgular yaşayan SLE hastalarının daha yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olduğunu göstermektedir [175]. Akciğer değişiklikleri sıklıkla SLE seyrinin erken dönemlerinde ortaya çıksa da, birçok kişi asemptomatik kalır [176]. Sigara içme, ileri yaş veya erkek cinsiyet gibi belirli faktörler klinisyenleri, SLE'de ki pulmoner tutulum için şüphelendirmelidir [177].

SLE'deki kronik İAH'nin klinik belirtileri diğer yaygın bağ dokusu hastalıklarındaki ile benzerdir. Kalıcı efor dispnesi, plöretik göğüs ağrısı, kuru öksürük en yaygın semptomlardır. Fizik muayenede ateş, siyanoz, bibaziler raller görülebilir. Çomak parmak SLE'de idiyopatik İAH'ye göre daha az görülür. Tedavisinde yüksek doz kortikosteroidler temel tedavi yöntemidir, ancak siklofosfamid, azatioprin, intravenöz gama globulin ve plazmaferez gibi diğer tedavi seçenekleri de başarı ile kullanılmaktadır [178].

2.1.3.3.5. Mix Bağ Doku Hastalıkları

Mix bağ dokusu hastalığı [MBDH], sistemik bir otoimmün hastalıktır. MBDH'nin en yaygın klinik özellikleri arasında Raynaud fenomeni, poliartrit, sklerodaktili, özofageal hipomotilite, böbrek hastalığı ve inflamatuvar miyozit bulunur. MBDH'nin en spesifik immüno-laboratuvar belirteci, nükleer ribonükleoproteine [U1RNP] karşı otoantikordur [179]. Mix bağ dokusu hastalığı olan hastaların klinik özellikleri, SLE, skleroderma ve PM ile benzer özelliklerin bir kombinasyonunu içerir [180]. MBDH'li hastaların çoğunda pulmoner tutulum olsa da çoğu nispeten hafif hastalık seyrine sahiptir ve çoğu asemptomatiktir [179]. MBDH'de plevral efüzyon, NSİP ve bazen UIP ile uyumlu İAH görülebilir. Ayrıca bu hastalarda İAH'nin bir sonucu olarak veya izole olarak PAH tanımlanmıştır [181, 182]. Ortalama başlangıç yaşı 20-30 dur. Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür [183].

Oral veya intravenöz kortikosteroidler, çoğunlukla diğer tedavilerle kombinasyon halinde, tedavinin temel taşıdır. Genellikle ikinci basamak tedavi olarak kullanılan steroid ile kombine tedaviler arasında, oral veya intramüsküler MTX, siklosporin, AZA ve MMF bulunur [184].

2.1.3.3.6. ANCA İlişkili Vaskülitler

ANCA ile ilişkili vaskülit [AAV], böbrekleri, üst ve alt solunum yollarını, cildi, merkezi ve periferik sinir sistemlerini etkileyen, yaşamı tehdit eden küçük damar inflamasyonudur [185]. ANCA ile ilişkili vaskülitler, küçük damarların Pauci-immün nekrotizan vaskülit ile karakterizedir. Üç farklı klinik sendromdan oluşur: Granülomatozis Polianjit [Wegener][GPA], Mikroskobik Polianjit [MPA] ve Eozinofilik granümatöz polianjit [Churg–Strauss sendromu, CSS]. Ancak, ANCA ile ortak ilişkiye rağmen, bu hastalıklar klinik özellikleri ve altta yatan patofizyolojide önemli ölçüde farklılık gösterir [186]. İAH prevalansı MPA'da GPA'dan daha yüksektir. İAH, MPA hastalarının %45'i, GPA hastalarının %23 kadarında bildirilmiştir. Çoğunlukla diffüz alveoler hemoraji [DAH] ile uyumlu olan buzlu cam opasiteleri, MPA hastalarında en sık görülen bulgudur, ancak retikülasyonlar, interlobüler septal kalınlaşma ve bal peteği görünümü de bildirilmiştir. İAH, yaşam kalitesini ve sağkalımı önemli ölçüde etkiler, mortalite 2 ila 4 kat artar, özellikle pulmoner fibrozisli MPA hastalarında mortalite daha yüksektir [187].

ANCA pozitif izole pulmoner fibrozlu hastaların başlıca semptomları ilerleyici dispne [%50-73] ve kuru öksürüktür [%21-60]. Pulmoner hemoraji, hemoptizi [%5] veya konstitüsyonel semptomlar; yani ateş [%31], kilo kaybı [%5] gibi diğer belirtiler daha az sıklıkla gözlenmektedir. Vaskülitik tutulum ciltte [%8-31], periferik sinir sisteminde [%8-53], eklemlerde, kaslarda [%23-31] ve böbreklerde [%57-100] yaygındır. Pulmoner fibrozisli MPA hastalarında, SFT bulgusu olarak toplam akciğer kapasitesinde azalma ve restriktif patern %62-80 sıklıkla görülür [188]. Diğer sık görülen bulgular arasında difüzyon kapasitesinin [DLCO] azalması ve dinlenme halinde hafif hipoksemi [vakaların %50'si] yer alır [189].

BAL özellikleri arasında hastaların %60'ında artmış hücre sayısı bulunur ve nötrofili en sık görülen bulgudur [%40-87 vaka] lenfositoz ve eozinofili sırasıyla % 20 ve %26 oranında bildirilmiştir. Örneklerin yarısında akut veya kronik alveoler hemoraji bulgusu gözlemlenmiştir [188].

MPA hastalarında amfizemle birlikte pulmoner fibrozis bildirilmiştir. İncelenen vakaların %4-40'ı herhangi bir spesifik BT modeline uymamaktadır [190].

MPA'nın remisyon indüksiyonu tedavisi, sistemik glukokortikoidler ile birlikte, siklofosamid veya ritüksimab kombinasyonunu içerir [186, 191]. Azatioprin veya mikofenolat mofetil idame tedavisi olarak kullanılır [189]. Buna karşılık, MPA kriterlerini karşılamayan İAH ve ANCA pozitif hastalara, tek başına veya azatioprin, siklosporin, kolşisin, infliksimab, interferon-gama, mizorbin veya N-asetilsistein ile kombinasyon halinde küçük dozlarda kortikosteroid içeren tedavi uygulanabilir [192, 193].

2.1.3.3.7. Sjögren Sendromu [pSS]

Primer Sjögren Sendromu [pSS], lakrimal ve tükürük bezi lenfositik infiltrasyonunun bir sonucu olarak sıkka semptomları [yani kseroftalmi ve kserostomi] ile ortaya çıkan bir otoimmün ekzokrinopatidir. Bununla birlikte, pSS etkilenen hastaların %30-40'ında bez dışı belirtilere yol açan sistemik bir otoimmün hastalıktır [194]. pSS'de pulmoner tutulumun, küçük hava yolu anormallikleri, interstisyel akciğer hastalığı [pSS-İAH] veya lenfoproliferatif bozukluklarla sonuçlanma potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir [195]. İAH, Sjögren sendromunda önemli bir mortalite nedenidir. Trakeobronşiyal hastalık Sjögren sendromunda yaygındır ve hava yolunun diffüz lenfositik infiltrasyonu ile karakterizedir [196].

pSS'De akciğer tutulumu sık görülür. Yapılan çalışmalarda yaygınlığı %9 ile %75 arasında değişmektedir [195]. Yapılan geniş bir çalışmada pSS-İAH hastalarının yaşları 55 ila 61 arasında değişmektedir ve erkek-kadın oranı 2:8'dir [197]. İAH hastalarının taranması için birinci basamak immünolojik testler her zaman antinükleer antikorlar [ANA], ENA taraması ve romatoid faktör [RF] içermelidir. Ayrıca, klinik-laboratuvar tablo pSS ile uyumluysa, minör tükürük bezi biyopsisi de tanı ve prognoza yardımcı olur [198]. Çoğu çalışma, pSS-İAH'de en yaygın radyolojik bulgunun NSİP olduğu konusunda hemfikir; bunu Olağan İntertisyel Pnömoni [UIP], Organize Pnömoni [OP] ve Lenfositik İntertisyel Pnömoni [LİP] takip eder [199]. Orta/şiddetli akciğer semptomu veya SFT'de önemli bozulmaları olan hastalar [FVC < %80 veya DLCO < %70] için sistemik farmakolojik tedavinin düşünülmesi önerilir [200]. Tedavide glukokortikoid, hidroksiklorokin, azatioprin, oral veya IV siklofosamid, mikofenolat mofetil ve ritüksimab kullanılabilir [201].

2.1.3.3.8. Otoimmün Özelliklere Sahip İnterstisyel Pnömoni [İPAF]

Otoimmün özellikli interstisyel pnömoni [İPAF], Avrupa Solunum Derneği/Amerikan Torasik Derneği tarafından Bağ Dokusu Hastalığı ile ilişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığının otoimmünite özellikleri gösteren ancak karakterize edilebilir bir bağ dokusu hastalığına sahip olmayan interstisyel akciğer hastalığı [İAH] olan hastaları tekdüze bir şekilde tanımlamak, belirlemek ve incelemek için ilk adım olarak önerilen bir araştırma sınıflandırmasıdır. İPAF sınıflandırması için birkaç ön koşul yerine getirilmelidir: bireylerde HRCT görüntüleme ve/veya cerrahi akciğer biyopsisi ile interstisyel pnömoni kanıtı olmalı, kapsamlı bir klinik değerlendirmeden sonra interstisyel pnömoni için bilinen nedenler dışlanmış olmalı ve hastalar karakterize edilebilir bir CTD (bağ doku hastalığı) için kriterleri karşılamamalıdır [202]. Sınıflandırma kriterleri daha sonra üç merkezi alan etrafında düzenlenir: belirli ekstratorasik özelliklerden oluşan klinik alan, belirli dolaşımdaki otoantikordardan oluşan serolojik alan ve belirli göğüs görüntüleme özellikleri, histopatolojik özellikler veya pulmoner fizyolojik özelliklerden oluşan morfolojik alan. İPAF olarak sınıflandırılmak için, bireyin tüm ön koşulları karşılaması ve üç alandan en az ikisinden en az bir özelliğe sahip olması gerekir [203]. Ortalama yaş 60 ila 65 arasında değişmektedir ve cinsiyetler dengelidir, ancak bazı çalışmalar daha genç bir ortalama yaş [~55 yıl] ve sigara içmeyen beyaz kadınların baskın olduğunu bildirmiştir. İPAF hastaları, daha sıklıkla sigara içicileri veya eski sigara içicileridir ve bu muhtemelen İPAF kriterlerini karşılayan olağan interstisyel pnömoni [UIP] paterni olan vakaların daha yüksek yüzdesiyle [~%30] ilgilidir [204]. İPAF'ın yaygınlığı, esas olarak incelenen popülasyona ve hasta profiline bağlı olarak tüm İAH'lerin %7 ila %34'ü arasında değişmektedir [205].

İPAF sınıflandırırken;

1-HRCT veya akciğerin histopatolojik sonucuyla interstisyel pnömoni varlığı

2-Alternatif etiyolojilerin dışlanması

3-Tanımlanan herhangi bir bağ dokusu hastalığının kriterlerini karşılamamış olması

4-Aşağıda belirtilen alanların en az 2 sinden en az 1 özelliğin bulunması:

KLINİK ALAN 1. Distal dijital fissür ("mekanik eller") 2. Distal dijital ülser 3. İnflamatuar artrit veya poliaritiküler sabah tutukluluğu 4. Palmar telenjektazi 5. Raynaud fenomeni 6. Açıklanamayan dijital ödem 7. Dijital ekzansör yüzeylerde açıklanamayan sabit döküntü (Gottron belirtisi)	SEROLOJİK ALAN 1. ANA $\geq 1:320$ titre, diffüz, benekli, homojen a. ANA nucleolar pattern (any titre) b. ANA centromere pattern (any titre) 2. Rheumatoid factor $\geq 2x$ upper limit of normal 3. Anti-CCP 4. Anti-dsDNA 5. Anti-Ro (SS-A) 6. Anti-La (SS-B) 7. Anti-ribonucleoprotein 8. Anti-Smith 9. Anti-topoisomerase (Scl-70) 10. Anti-tRNA synthetase 11. Anti-PM-Scl 12. Anti-MDA-5	MORFOLOJİK ALAN 1. HRCT ile radyolojik paternler a. NSIP b. OP c. NSIP with OP overlap d. LIP 2. Akciğer biyopsisi ile histopatolojik paternleri 3. Çok kompartman tutulumu (interstisyel pnömoniye ek): a. Açıklanamayan plevral efüzyon veya kalınlaşma b. Açıklanamayan perikardiyal efüzyon veya kalınlaşma c. Açıklanamayan intrinsik hava yolu hastalığı d. Açıklanamayan pulmoner vaskülopati
--	--	--

İnflamasyonun varlığını gösteren;

- Klinik,
- Serolojik veya
- Morfolojik olarak

En az 2 sinden, en az 1'er özellikli taşınmalı

Şekil 3. İPAF sınıflama kriterleri [203].

Sınıflandırılmayan İİP için kılavuzlar, tedavi stratejisinin hastalık davranışına dayalı olması gerektiğini önermektedir. İPAF özellikleri üzerine yayımlanmış iki çalışmada İPAF hastalarının çoğunlukla steroidler, azatioprin veya MMF ile tedavi edildiği bildirilmiştir [206]. Akciğer rehabilitasyonu, uygunsa uzun süreli oksijen desteği tedavisi ve varsa gastroözofageal reflü tedavisi ve akciğer enfeksiyonun önlenmesi ve kemik sağlığı değerlendirmesi endikedir [204].

2.1.3.4. Maruziyet

2.1.3.4.1. Mesleki ve Çevresel Maruziyet

Epidemiyolojik çalışmalar, toz, duman, is ve biyolojik ajanlara mesleki maruziyetten kaynaklanan potansiyel olarak geri döndürülebilir hastalıklar olarak tanımlanan mesleki İAH'lerin tüm İAH vakalarının %10-20'sini oluşturduğunu bildirmektedir [207]. İAH için bir dizi önemli risk faktörü vardır, sigara içmek artan riskle ilişkilendirilen en yaygın maruziyettir. En yaygın olarak tanınan risk faktörleri metal, ahşap, sebze ve hayvanlardan kaynaklanan toza maruziyettir, ancak kuaförlük, kuş besleme ve taş kesme ve cilalama ile ilgili maruziyetler de İAH'lerle ilişkilendirilmiştir [208].

Modern mesleki HP, çözücülerin, kimyasalların ve metal işleme sıvılarının ana tahrik edici etkenler olduğu endüstriyel ortamlarda en sık bildirilen hastalıktır. Mesleki HP'nin tüm HP vakalarının beşte birini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Hastalığın epidemiyolojisi en sık çiftçilerde araştırılmış olup, tarımsal uygulamalara ve iklim

koşullarına bağlı olarak değişen görülme sıklığı gözlemlenmiştir. Dağlık alanlarda ve soğuk ve nemli iklime sahip ülkelerde yüksek bir yaygınlık bildirilmiştir [209].

Mesleki etiyoloji olasılığı, İAH'li hastaların ilk değerlendirmesinde her zaman göz önünde bulundurulmalıdır, çünkü mesleki ve idiyopatik İAH'ler klinik olarak ayırt edilemeyebilir ve kapsamlı bir mesleki/çevresel öykü alınmadığı takdirde 'gizli' ekzojen nedenler kolayca gözden kaçabilir. Maruziyet öyküsü, iş rolü ve hangi faaliyetlerin gerçekleştirildiğine ilişkin ayrıntılar, süre ve doz [mümkünse] dahil olmak üzere ilgili maruziyetlerin tahmini, latentlik ve hastalık seyri gibi konuları içermelidir, ancak bunlarla sınırlı değildir. Latentlik değişkendir; pnömokonyozlar gibi birçok İAH için birkaç yıl olabilir, ancak HP, CBD (Kronik berilyum hastalığı) ve sert metal hastalığı için çok daha kısa olabilir. Benzer şekilde, akut ve hızlandırılmış silikoz ve duman ve toksik gazların solunmasına bağlı İAH'nin latensi kısa olabilir. İdiyopatik İAH'ye benzer şekilde, dispne ve öksürük en sık görülen semptomlardır, ancak hırıltı ve göğüste sıkışma da görülebilir. HP'li hastalar, işe veya belirli bir göreve başladıktan sonra başlayan kronolojik semptomlarla gelebilir. Semptomlar zamanla ilerleyebilir ve hafta sonları, tatillerde veya farklı alanlarda çalışırken iyileşme ile zamansal değişiklik gösterebilir. Akciğer oskültasyonu sıklıkla normaldir ve genellikle nonspesifiktir ancak bronşiyolitli hastalarda inspiratuvar sesleri, fibrozisin ileri evrelerinde inspiratuvar ralleri veya büyük hava yolu obstrüksiyonunda hırıltıyı ortaya çıkarabilir. Akciğer fonksiyon testleri mesleki İAH'li hastaların ilk değerlendirmesinde önemli bir bileşendir ancak restriktif, obstrüktif veya karışık ventilasyon defektini ortaya çıkarabilecekleri için benzer şekilde nonspesifiktir [209].

2.1.3.4.2. İlaç Maruziyeti

İlaçla ilişkili İAH'nin benign infiltratlardan yaşamı tehdit eden akut solunum sıkıntısı sendromuna kadar uzanan birçok örüntüsü vardır. Bu klinik örüntüler hastanın hastalığına ve ilacın türü de dahil olmak üzere ilaç faktörlerine bağlı olarak farklılık gösterir. İlaçla ilişkili İAH'nin tanımlanması, klinik görüntüleme ve patolojik örüntüler tanısal olarak güvenilir olmadığından daha da güçleşir; HRCT ve histopatoloji üzerine yapılan bir çalışma, patolojik örüntü ve görüntülemenin vakaların %40'ından fazlasında uyuşmadığını göstermiştir. İlaç ilişkili akciğer hasarının en sık görülen histopatolojik örüntüleri arasında pulmoner ödem, diffüz alveoler hasar [DAD], nonspesifik interstisyel pnömoni, bronşiolit obliterans organize pnömoni [BOOP],

eozinofilik pnömoni [EP] ve pulmoner hemoraji bulunur. BAL sıvısında lenfositler gözlenir ve akciğer biyopsisi, inflamatuvar hücre interstisyel infiltratlarını ortaya çıkarır ve sıklıkla aşırı duyarlılık özellikleri gösterir [210]. Pulmoner fibrozis ve İAH, antidepresanlar, antiaritmikler [amiodaron], beta blokerler, antibiyotikler, kemoterapötik ajanlar [örn. bleomisin, mitomisin, siklofosfamid ve metotreksat], antikonvülzanlar ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar dahil olmak üzere belirli ilaç maruziyetlerinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Hatta steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlara uzaktan maruz kalmanın, yaşamın ilerleyen dönemlerinde pulmoner fibroza yol açan bir etiyolojik faktör olabileceğine dair kanıtlar vardır [208].

2.1.3.4.3. Radyasyon Maruziyeti

Radyasyon kaynaklı akciğer hasarı [RILI], radyoterapi [RT] ile oluşan herhangi bir akciğer toksisitesini kapsar ve akut olarak radyasyon pnömonisi ve kronik olarak radyasyon pulmoner fibrozu olarak ortaya çıkar [211].

Akut radyasyon hasarı genellikle tedaviden 2 hafta ila 3 ay sonra meydana gelir ve genellikle ışınlanmış alanla sınırlıdır. Hafif hasar genellikle tedavi olmadan iyileşirken, daha ciddi hasarlar kronik dönemde tedaviden 6 ila 12 ay sonra fibrozla sonuçlanır. Akut akciğer hasarının histopatolojik değerlendirmesi ilaç kaynaklı hasarla benzerdir ve vasküler endotel hücrelerinde ve alveolar epitel hücrelerinde hasar görülür [212].

2.1.3.4.4. Viral Enfeksiyon Maruziyeti

Kriptojenik fibrozan alveolit ile Epstein-Barr virüsü arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür [208].

COVID-19, SARS-CoV-2'nin neden olduğu multisistem bir hastalıktır. COVID-19'un klinik seyri oldukça değişkendir ve büyük ölçüde yaşa ve komorbiditelere bağlıdır. Semptomatik hastaların çoğunda öksürük, dispne, hipoksemi ve patolojik göğüs görüntülemesi ile karakterize akciğer tutulumu vardır [213]. Hastaların çoğunda hafif ila orta şiddette hastalık olmasına rağmen, %15-20'si solunum yetmezliği, şok veya multiorgan disfonksiyonu dahil olmak üzere ciddi tablolara ilerler [214]. Yatan hastalarda BT'de COVID-19 pnömonisi, bilateral ve periferik dağılımlı konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz buzlu cam opasiteleri

görülür. Fibroze evrilen vakalarda interstisyel kalınlaşma, retiküler değişiklikler ve parankimal bantlar baskın görülür [215]. COVID-19'lu bazı hastalar glukokortikoidlerle geri döndürülebilen organize pnömoni benzeri özelliklere sahip olabilirken, diğerleri radyolojik fibrotik sekeller geliştirebilir ve bazıları potansiyel olarak ilerleyici bir fibroz fenotip geliştirebilir [216].

2.1.3.5. Kistik veya Amfizematöz Birlikteliği Olan İAH

Kistik pulmoner lezyon, çapı 1 santimetre veya daha fazla olan düşük yoğunluklu bir alanın varlığına işaret eden, yuvarlak, iyi tanımlanmış, hava içeren bir boşluktur [217]. Kistler, bal peteği görünümü, pnömoni [pnömatosel gibi] ve kistik bronşektaziler [bronşların kalıcı genişlemesi] gibi farklı pulmoner bozuklukları olan hastalarda görülebilir; ayrıca yaşlıların akciğerleri, parazitik enfeksiyonlarla veya travmayla da ilişkili olabilir. Langerhans hücreli histiyositoz [LCH], Lenfanjiyoleiomyomatozis [LAM], LiP, DiP, Nörofibromatozis [NF1] ve Birt–Hogg–Dubé [BHD] sendromu gibi çeşitli nadir akciğer hastalıklarının tutulum şekli olabilir [218, 219]. Tanı, akciğerdeki kistlerin sayısına, şekline, boyutuna, morfolojisine ve dağılımına dayanmalıdır; ayrıca ilişkili akciğer parankimal anormalliklerinin olası tespitine odaklanılmalı ve her zaman hastanın klinik geçmişiyle ilişkili olmalı, böylece belirli kistik akciğer hastalıklarının teşhisi için en yararlı tanı ipuçlarını sağlanmalıdır. Geniş radyolojik heterojenlikleri göz önüne alındığında, kistik hastalıkların özelliklerinin doğru bir şekilde tanımlanması doğru tanıya ulaşmak için esastır. HRCT doğru tanıyı tanımlamak, hasta tedavisini ve sonuçlarını iyileştirmek için vazgeçilmez bir tanı aracıdır [217].

2.1.3.6. Diğerleri

Eozinofilik pnömoni, sadece hafif semptomlarla kronik veya geçici infiltratlar, yavaş ilerleyen kronik idiyopatik eozinofilik pnömoni veya solunum yetmezliğiyle birlikte ortaya çıkabilen sıklıkla şiddetli akut eozinofilik pnömoni olarak ortaya çıkabilir. Mevcut olduğunda, 1×10^9 eozinofil/L'den [ve tercihen $1,5 \times 10^9$ /L'den] büyük kanda eozinofili tanıya yönelmek için önemli ölçüde yardımcıdır, ancak, idiyopatik akut eozinofilik pnömoninin erken evresinde veya hastalar kortikosteroid alıyorsa mevcut olmayabilir. BALda, yüksek eozinofili [$> \%25$ ve diferansiyel hücre sayısının $> \%40$] uyumlu bir ortamda eozinofilik pnömoninin tanısı olarak kabul edilir.

Uyuřturucu alımına ilişkin anamnez alınmalı ve şüphelenilen ilaçlar kesilmelidir. Paraziter nedenlere yönelik laboratuvar incelemeleri yapılmalı seyahat geçmişi veya ikamet yeri ve parazitlerin epidemiyolojisi incelenmelidir. Eşlik eden ekstratorasik belirtileri olan hastalarda polianjiitli eozinofilik granüloatozis, idiyopatik eozinofilik vaskülit ve hipereozinofilik sendrom tanıları akılda tutulmalıdır. Dispne varlığı hipereozinofilik astım, alerjik bronkopulmoner aspergilloz, idiyopatik kronik eozinofilik pnömoni ve polianjiitli eozinofilik granüloatozis veya hipereozinofilik obliteratif bronşiolit sendromunu düşündürebilir. Kortikosteroidler, genellikle dramatik bir yanıtla eozinofilik pnömoniler için semptomatik tedavinin temel taşı olmaya devam etmektedir. Siklofosfamid yalnızca polianjiit ve kötü prognoz faktörleri olan eozinofilik granüloatozis hastalarında endikedir [220].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA ŞEKLİ

“Romatoloji kliniğinde interstisyel akciğer hastalığı olan hastaların değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi” çalışmamız, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapıldı. Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Müdahale Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulunun 2024/139 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Retrospektif olarak 01.09.2019 ve 30.09.2023 tarihleri arasında başvurusu olup tanı süreci tamamlanmış hastalar çalışmaya alındı.

3.2. HASTA SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI

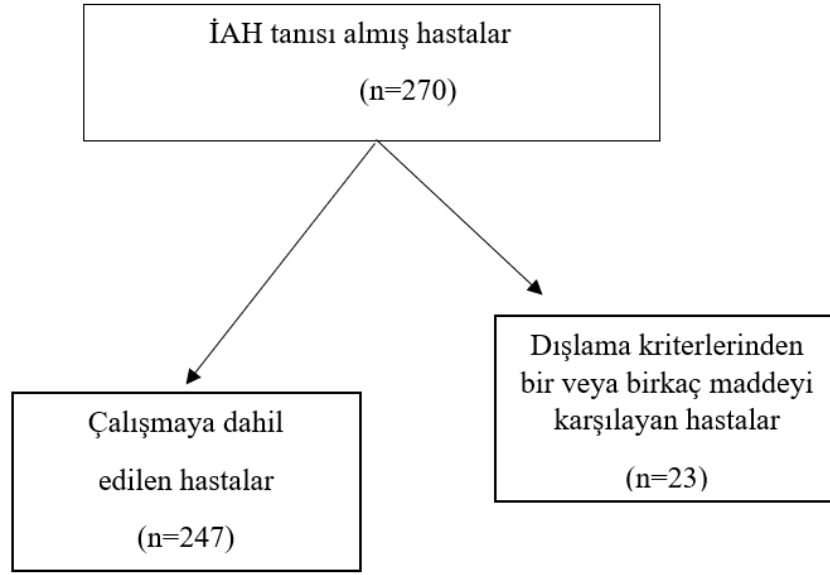
Çalışmaya 01.09.2019-30.09.2023 tarihleri arasında göğüs hastalıkları hekimi tarafından değerlendirilen interstisyel akciğer hastalığı tanısı konulan hastaların romatolojik etiyolojilerin araştırılması amacıyla romatoloji kliniğine yönlendirilen ve romatoloji kliniğinde sistemik otoimmün romatolojik hastalık ilişkili interstisyel akciğer hastalığı ile takip edilen toplam 247 hasta dahil edildi. 23 hasta dışlama kriterlerinden bir veya birkaç maddeyi karşılaması nedeni dışlandı. Hastalar hasta dosyaları ve otomasyon sistemi üzerinden taraması yapıldı;

Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üstünde olan
- İnterstisyel Akciğer Hastalığı tanısı alan
- Radyolojik ve laboratuvar tetkikleri tamamlanmış olan

Dışlanma kriterleri:

- 18 Yaş altında hastalar
- İAH tanısı alan ancak verileri eksik olan hastalar
- Aktif enfeksiyon durumu olan hastalar
- İlaç ilişkili İAH olması



Şekil 4. Hastaların çalışmaya dahil edilme süreci

Hastaların yaş, cinsiyet, organik veya inorganik maruziyet öyküsü, semptom süresi [ay olarak süresi], sigara kullanım öyküsü, İAH tanısı anında yaşı, komorbid hastalıkları, başvuru semptomu, akciğer fizik muayene bulgusu, HRCT deseni, tanı esnasında romatolojik hastalık öyküsü, immünsüpresan/immünmodülatör ilaç kullanımı öyküsü, sikka semptomları, artrit/artralji, cilt lezyonu (cilt kuruluğu, digital ülser, puffy ödem, pitting skar, sklerodaktili, cilt sertliği, kalsinozis, kutanöz romatoid nodül gibi), bilinen İAH dışında akciğer hastalığı öyküsü, göz kuruluğu dışında göz tutulumu, laboratuvar tetkiklerinden ANA, ENA profili [SS-A, Ro-52, SCL-70], RF, CCP, ANCA, p-ANCA, c-ANCA, Anti ds DNA, hemogram parametrelerinden; “WBC [$10^9/L$], Nötrofil [$10^9/L$], Lenfosit [$10^9/L$], Monosit [$10^9/L$], PLT [$10^9/L$], Hemoglobin [g/dL]” sedimantasyon ve CRP tetkikleri retrospektif olarak incelendi. Hemogram parametrelerinden trombosit sayısı [$10^9/L$] x nötrofil [$10^9/L$]/lenfosit [$10^9/L$] formülü kullanılarak sistemik immün inflamatuvar index [221]. ve nötrofil[$10^9/L$] x trombosit[$10^9/L$] x monosit sayısı[$10^9/L$]/lenfosit sayısı[$10^9/L$] formülü kullanılarak pan immün inflamasyon değeri isimli indexler çalışıldı [222].

3.3. İSTATİSTİK YÖNTEMİ

Kategorik değişkenler yüzde ve frekans olarak sunuldu. Sürekli değişkenler normal dağılımın varlığı açısından Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılım sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan sürekli

değişkenler ise medyan ve 1-3. çeyreklik olarak ifade edildi. SORH-İAH ilişkili olan ve olmayan gruplar arasında kategorik değişken karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı. Ki-kare testi varsayımlarının karşılanmadığı yerlerde ki-kare testi yerine Fisher's exact test kullanıldı. Gruplar arasında sürekli değişken karşılaştırılırken normal dağılım olan durumlarda bağımsız örneklem t testi, normal dağılım olmayan durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sİİ ve PİV'in sistemik otoimmün romatizmal hastalık ilişkili interstisyel akciğer hastalığını öngörücü güçleri ROC eğrileri ile araştırıldı. SORH-İAH öngörebileceği tespit edilen Sİİ için en iyi cut-off değer belirlenirken youden indeksi kullanıldı. Pozitif prediktif değer hesaplanırken Sİİ indeksi pozitif olan SORH-İAH olan hasta sayısı, Sİİ indeksi pozitif olan tüm hastalara bölündü ve yüzdesi alındı. Negatif prediktif değer hesaplanırken ise Sİİ indeksi negatif olan SORH-İAH ilişkili olmayan hasta sayısı, Sİİ indeksi negatif olan tüm hasta sayısına bölündü ve yüzdesi alındı. Sunulan tüm p değerleri iki-yönlü olup $p<0,05$ olan değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 26.0 paket programı ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 247 hasta dahil edildi. Hastaların ilk başvuru semptomları Tablo 1’te gösterilmiştir. İlk başvuru semptomu en sık dispne olup %60,7 (n=150) 2. Sıklıkta öksürük izlenmektedir %40,9 (n=101). Sıklık sırasına göre balgam %17 (n=42), artrit/artralji %16,6 (n=41), cilt bulguları (cilt kuruluğu, digital ülser, puffy ödem, pitting skar, sklerodaktili, cilt sertliği, kalsinozis, kutanöz romatoid nodül gibi cilt semptomları) %9,3 (n=23), diğer semptomlar %4,5 (n=11), raynaud fenomeni %3,2 (n=8) ve hemoptizi %2,4 (n=6) görülmüştür. Hastaların %8,5 inde (n=21) organik veya inorganik maruziyet öyküsü bulunmaktadır. Hastaların %37,7’sinde (n=93) sigara kullanım öyküsü bulunmaktadır. İlk yapılan akciğer fizik muayene değerlendirilmesinde %42,1 inde (n=104) akciğer solunum sesleri olağan olup %44,1 inde ral (n=109) %10,9 unda (n=27) ronküs %2,8 inde (n=7) ral ve ronküs birlikte görülmüştür. Çalışmamızdaki hastaların %72,5 inde (n=179) ilk başvuru esnasında spesifik bir romatolojik hastalık tanısı bulunmayıp %27,5 inde (n=27,5) spesifik romatolojik hastalık tanısı bulunmaktadır.

Tablo 1. Tüm kohorttaki hastaların klinik özellikleri

		n(%)
İnterstisyel akciğer hastalığı tanısı esnasında başvuru semptomu	1. Dispne	150 (60,7)
	2. Öksürük	101 (40,9)
	3. Balgam	42 (17)
	4. Artrit/Artralji	41 (16,6)
	5. Cilt bulguları*	23 (9,3)
	6. Raynaud fenomeni	8 (3,2)
	7. Hemoptizi	6 (2,4)
	8. Diğer	11 (4,5)
Organik veya inorganik maruziyet öyküsü olanlar		21 (8,5)
Sigara kullanım öyküsü		93 (37,7)
Akciğer fizik muayene bulgusu	1. Ral	109 (44,1)
	2. Ronküs	27 (10,9)
	3. Ral+ronküs	7 (2,8)
	0. Yok	104 (42,1)
İlk başvuru esnasında spesifik romatizmal hastalığı olanlar		68 (27,5)

* **Cilt bulguları:** Cilt kuruluğu, digital ülser, puffy ödem, pitting skar, sklerodaktili, cilt sertliği, kalsinozis kutis, romatoid nodül gibi romatolojik hastalıklarda görülen cilt lezyonları.

SORH-İAH olan ve SORH-İAH dışı grupların demografik ve klinik açıdan karşılaştırılmaları tablo 2’de gösterilmiştir. Hastaların %55,1’i (n= 136) kadın, %44,9’u (n= 111) ise erkekti. Hastaların ortalama yaşı $60,4 \pm 13,6$ yıldır. SORH-İAH ve SORH-İAH dışı 2 ana grubun demografik ve klinik açıdan karşılaştırılmasında yaş 1. grupta $59,25 \pm 12,6$ yıl iken 2. grupta $61,03 \pm 14,1$ yıl ortalamasına sahiptir. İki grup arasındaki yaş ortalaması benzerdir. 1. Grupta %67,8 (n=59) sıklıkta kadın cinsiyet daha fazla görülürken 2. Grupta %51,9 (n=83) sıklıkta erkek cinsiyet görülmektedir. İki grup arasındaki cinsiyet farkı istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0,002$). Tanı anındaki yaş karşılaştırılmasında 1. grupta $52,75 \pm 13,0$ yıl iken 2. grupta $55,66 \pm 14,5$ yıldır. 1. grup daha genç yaştan oluşmaktadır istatistiksel açıdan yaş ortalaması benzer görüldü ($p=0,120$). Semptom süresi ilk grupta 6,9 ay iken 2. Grupta 3,1 ay olarak gözlenmiştir. 1. Grubun semptom süresi anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır ($p=0,029$). İlk başvuru semptomlarının dağılımı öksürük %48,8 (n=78), balgam %24,4 (n=39), dispne %67,5 (n=108) anlamlı olarak 2. Grupta yüksek olarak görülmüştür ($p < 0,001-0,004$). Artrit/Artralji %31 (n=27) cilt bulguları %21,8 (n=19) ve Raynoud fenomeni %9,2 (n=8) anlamlı olarak 1. Grupta yüksek olarak gözlenmiştir ($p < 0,001$). Hemoptizi 1. Grup %2,3 (n=2) 2. Grup %2,5 (n=4) sıklıkta ve diğer semptomlar 1. Grup %4,6 (n=4) 2. Grup %4,4 (n=7) sıklıkla iki grup arasında benzer bulunmuştur ($p=1, p=0,935$). İlk başvuru esnasında romatolojik hastalık bulunması %71,3 (n=62) oranıyla 1. Grupta var olarak görülürken 2. Grupta %3,8 (n=6) oranıyla var olarak görülmüştür ($p < 0,001$). Sigara öyküsü %45,0 (n=72) ile 1. Grupta daha yüksek görülmektedir ($p=0,001$). Maruziyet öyküsü %12,5 (n=20) oranında 2. Grupta anlamlı olarak görülmektedir ($p=0,001$). Komorbidite dağılımında 1. Grupta Diyabetes Mellitus %14,9 (n=13) iken 2. Grupta %21,3 (n=34) hipertansiyon 1. Grupta %17,2 (n=15) iken 2. Grupta %22,5 (n=36) obstrüktif akciğer hastalığı sıklığı 1. Grupta %18,4 iken (n=16) 2. Grupta %23,1 (n=37) hiperlipidemi sıklığı 1. Grupta %2,3 (n=2) iken 2. Grupta %5,0 (n=8) koroner arter hastalık sıklığı 1. Grupta %4,6 (n=4) iken 2. Grupta %8,8 (n=14) diğer komorbid tanı sıklığı 1. Grupta %12,6 (n=11) iken 2. Grupta %8,8 (n=14) olarak sonuçlanmıştır. Her 2 grubun komorbid tanılarının karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir. Akciğer fizik muayane bulgularının dağılımı %56,4 (n=49) oranla 1. Grupta anlamlı doğal görülürken ral, ronküs, ral+ronküs sıklığı %46,3 (n=74), %15,0 (n=24), %4,3 (n=7) oranlarıyla istatistiksel açıdan 2. Grupta anlamlı olarak görülmüştür ($p < 0,001$).

Tablo 2. SORH-İAH ve SORH-İAH dışı grupların demografik ve klinik açıdan karşılaştırılmaları

	SORH-İAH grubu (1. Grup) (n=87)	SORH-İAH dışında grup (2. Grup) (n=160)	P
Yaş	59,25±12,6	61,03±14,1	0,330
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	59 (67,8)	77 (48,1)	0,002
Erkek	28 (32,2)	83 (51,9)	
İnterstisyel akciğer hastalığı tanısı anındaki yaş	52,75±13,0	55,66±14,5	0,120
Semptom süresi (ay)	6,9 (0,06-120)	3,1 (0,25-36)	0,029
İlk başvuru semptomu, n (%)			
Dispne	42 (48,3)	108 (67,5)	0,004
Öksürük	23 (26,4)	78 (48,8)	0,001
Balgam	3 (3,4)	39 (24,4)	<0,001
Artrit/Artralji	27 (31,0)	14 (8,8)	<0,001
Hemoptizi	2 (2,3)	4 (2,5)	1,000
Cilt bulguları*	19 (21,8)	4 (2,5)	<0,001
Raynaud fenomeni	8 (9,2)	0 (0,0)	<0,001
Diğer	4 (4,6)	7 (4,4)	0,935
İlk başvuru sırasında spesifik romatolojik hastalık tanısı olanlar, n (%)	62 (71,3)	6 (3,8)	<0,001
Sigara öyküsü, n (%)	21 (24,1)	72 (45,0)	0,001
Maruziyet öyküsü, n (%)	1 (1,1)	20 (12,5)	0,001
Komorbidite varlığı, n (%)			
Diyabetes mellitus	13 (14,9)	34 (21,3)	0,241
Hipertansiyon	15 (17,2)	36 (22,5)	0,411
Hiperlipidemi	2 (2,3)	8 (5,0)	0,345
Obstrüktif Akciğer Hastalığı	16 (18,4)	37 (23,1)	0,421
Koroner arter hastalığı	4 (4,6)	14 (8,8)	0,309
Diğer	11 (12,6)	14 (8,8)	0,379
Akciğer FM bulgusu, n (%)			
Normal	49 (56,4)	55 (34,4)	<0,001
Ral	35 (40,2)	74 (46,3)	
Ronküs	3 (3,4)	24 (15,0)	
Ral+Ronküs	0 (0,0)	7 (4,3)	

SORH: Sistemik otoimmün romatizmal hastalık ilişkili, **İAH:** İnterstisyel akciğer hastalığı

***Cilt bulguları:** Cilt kuruluğu, digital ülser, puffy ödem, pitting skar, sklerodaktili, cilt sertliği, kalsinozis, kutanöz romatoid nodül gibi romatolojik hastalıklarda görülebilen cilt lezyonları.

Hastaların romatolojik klinik özellikleri ve bulgularının değerlendirilmesi Tablo 3'te gösterilmiştir. Hastaların başvurusunda yapılan romatolojik değerlendirilmesi; artrit/artralji olan hasta sayısı %50,6 (n=125) olarak görülmüştür. Cilt bulguları (cilt kuruluğu, digital ülser, puffy ödem, pitting skar, sklerodaktili, cilt sertliği, kalsinozis, cutanöz romatoid nodül gibi cilt semptomları) %23,1 (n=57) hastada mevcuttu. Sicca semptomu %21,1 (n=52) hastada vardı. Hastaların %70,4 (n=174)'ünde başvuru değerlendirmesinde daha önce bilinen akciğer hastalık tanısı yoktu. %29,6 (n=73) hastada ise akciğer hastalık İAH dışında tanısı mevcuttu. Sadece %3,2 (n=8) hastada romatolojik hastalık ilişkili göz tutulumu mevcuttu. %40,1 (n=99) Hastada İmmünsüpresif/İmmünmodülatör ilaç kullanımı bulunmaktaydı.

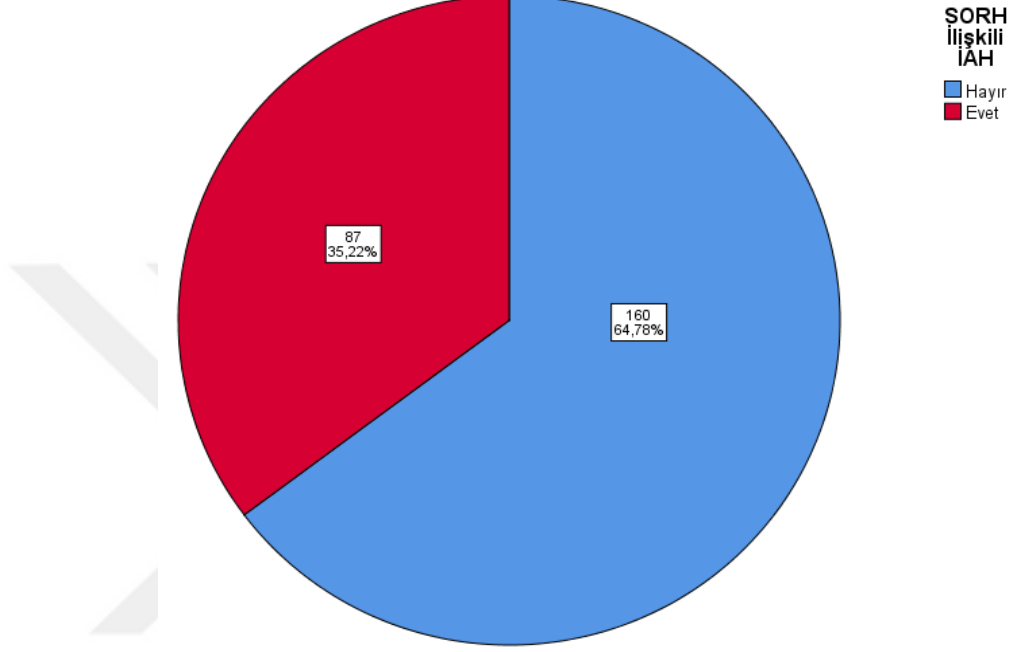
Tablo 3. Tüm kohorttaki hastaların romatolojik klinik özellikleri ve bulguları

	n(%)
Artrit/Artralji	125 (50,6)
Cilt bulguları*	57 (23,1)
Sicca semptomları	52 (21,1)
İlk başvuru esnasında İAH dışında bilinen akciğer hastalığı	73 (29,6)
Romatolojik hastalık ilişkili göz tutulumu	8 (3,2)
İmmünsüpresif/İmmünmodülatör ilaç kullanım öyküsü	99 (40,1)

İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalığı

***Cilt bulguları:** Cilt kuruluğu, digital ülser, puffy ödem, pitting skar, sklerodaktili, cilt sertliği, kalsinozis, cutanöz romatoid nodül gibi romatolojik hastalıklarda görülebilen cilt lezyonları.

Şekil 5 hastaların akciğer hastalıklarının SORH-İAH ilişkili olma durumlarının dağılımını göstermektedir. Hastaların %35,2'sinde (n= 87) SORH-İAH tespit edilirken %64,8'inde (n= 160) ise SORH-İAH grubu dışında interstisyel akciğer hastalığı mevcuttu.



Şekil 5. İnterstisyel akciğer hastalığı tanılı hastaların SORH ilişkili olma durumları

SORH-İAH tanısı olan hastaların dağılımları Tablo 4'te gösterilmiştir. SORH-İAH grup toplam 87 hastadan oluşmaktadır. Sıklık sırasına göre; Sistemik Skleroz %40,3 (n=35), Romatoid Artrit %36,8 (n=32), Vaskülit ilişkili %12,6 (n=11), Sjögren Sendromu %5,7 (n=5), Sistemik lupus eritematozus %4,6 (n=4) bulunmaktadır.

Tablo 4. Sistemik otoimmün romatizmal hastalık ilişkili interstisyel akciğer hastalığı olan hastaların tanısal dağılımı

Hastalık	n(%)
Sistemik Skleroz	35 (40,3)
Romatoid Artrit	32 (36,8)
Vaskülit ilişkili	11 (12,6)
Sjögren Sendromu	5 (5,7)
Sistemik Lupus Eritematozus	4 (4,6)
Toplam	87 (100)

SORH-İAH dışı grupta olan hastaların dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir. SORH ilişkili olmayan grup toplam 160 hastadan oluşmaktadır. Sıklık sırasına göre; İPF %42,5 (n=68), sarkoidoz %33,8 (n=54), organik veya inorganik maruziyet ilişkili %11,9 (n=19), KOP %5,0 (n=8), amfizematöz veya kistik İAH %3,0 (n=5) ve RB-İAH %1,9 (n=3), İPAF %1,9 (n=3) olarak bulunmaktadır.

Tablo 5. Sistemik otoimmün romatizmal hastalık ilişkili olmayan interstisyel akciğer hastalığı olan hastaların tanısal dağılımı

Hastalık	n(%)
İdiyopatik pulmoner fibrozis	68 (42,5)
Sarkoidoz	54 (33,8)
Organik veya inorganik maruziyet ilişkili	19 (11,9)
KOP	8 (5,0)
Amfizematöz veya kistik İAH	5 (3,0)
RB-İAH	3 (1,9)
İPAF	3 (1,9)
Toplam	160 (100)

KOP:Kriptojenik organize pnömoni, **RB-İAH:**Respiratuar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı, **İPAF:** Otoimmün Özelliklere Sahip İnterstisyel Pnömoni

WBC (beyaz kan hücresi) 1. Grupta ortalama $9,1 \pm 3,0$, 2. Grupta $9,0 \pm 3,0$ olarak bulundu. Nötrofil sayısı 1. Grupta $6,0 \pm 2,3$, 2. Grupta $5,9 \pm 2,8$ olarak bulundu. Lenfosit sayısı 1. Grupta $2,1 \pm 1,1$, 2. Grupta $2,2 \pm 1,0$ olarak bulundu. Monosit sayısı 1. ve 2. Grupta $0,7 \pm 0,3$ olarak bulundu. Platelet sayısı 1. Grupta ortalama $282 \pm 81,4$, 2. Grupta $265 \pm 79,8$ olarak bulundu. Karşılaştırılan parametreler istatistik açıdan anlamlı sonuçlanmamıştır. Hemogloblin 1. Grupta $12,0 \pm 1,9$, 2. Grupta $13,7 \pm 2,1$ olarak sonuçlanmıştır. İstatiksel açıdan 1. Grupta hemogloblin anlamlı olarak daha düşük görüldü ($p=0,011$). CRP ortalaması her 2 grupta da istatistiksel açıdan benzer saptanmıştır. Birinci Grupta $19,41 \pm 42,9$ iken 2. Grupta $17,72 \pm 36,7$ dir. ESR (Eritrosit sedimentasyon hızı) birinci grupta $33,28 \pm 24,6$ iken ikinci grupta $27,86 \pm 22,5$ olarak görülmüştür. İki grup arasındaki ESR karşılaştırılması istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur ($p=0,082$). NLO (nötrofil lenfosit oranı) ortalama 1. Grupta medyan değeri 3,0, 2. Grupta medyan değer 2,5 olarak görüldü. MLO (monosit lenfosit oranı) her iki grupta da 0,3 olarak görüldü. PLO (platelet lenfosit oranı) 1. Grupta medyan

138,6, 2. Grupta medyan 125,1 olarak görüldü. Her iki grubun NLO, MLO, PLO değerleri istatistiksel açıdan anlamsız bulunmuştur. SORH ilişkili interstisyel akciğer hastalığı olan grubun medyan Sİİ değeri 732,8 (IQR (Inter Quantile Range): 589,5), SORH ilişkili olmayan grupta ise medyan Sİİ 621,9 (IQR: 622,2) saptandı. Sİİ değeri SORH ilişkili interstisyel akciğer hastalığı olan grupta istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0,024). SORH ilişkili olan ve olmayan grupların medyan PİV değerleri ise sırasıyla 428,7 (IQR:443,2) ve 443,4 (507,4) saptandı. Gruplar PİV değerleri açısından birbirine benzer bulundu (p=0,509). İki grubun hemogram parametrelerinin karşılaştırılması tablo 6 da gösterilmiştir.

Tablo 6. SORH-İAH ve SORH-İAH dışında 2 grubun hemogram ve inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

	SORH-İAH grubu (1. grup)	SORH-İAH dışında grup (2.grup)	p
WBC (10 ⁹ /L)	9,1± 3,0	9,0± 3,0	0,956
Nötrofil (10 ⁹ /L)	6,0± 2,3	5,9± 2,8	0,759
Lenfosit (10 ⁹ /L)	2,1± 1,1	2,2± 1,0	0,402
Monosit (10 ⁹ /L)	0,7± 0,3	0,7± 0,3	0,316
Hemoglobin (g/dL)	12,0± 1,9	13,7± 2,1	0,011
Platelet (10 ⁹ /L)	282± 81,4	265± 79,8	0,100
NLO	3,0 (0,9-14,3)	2,5 (0,6-41)	0,143
MLO	0,3 (0,1-0,7)	0,3 (0,1-1,5)	0,741
PLO	138,6 (42,9-470,5)	125,1 (32,2-878,5)	0,063
Sİİ	732,8 (IQR: 589,5)	621,9 (IQR: 622,2)	0,024
PİV	428,7 (IQR:443,2)	443,4 (IQR:507,4)	0,509
CRP (mg/L)	19,41±42,9	17,72±36,7	0,746
ESR (mm/h)	33,28±24,6	27,86±22,5	0,082

CRP: C-Reaktif Protein, **ESR:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı, **WBC:** White Blood Cell [Beyaz Kan Hücresi], **SORH:** Sistemik otoimmün romatizmal hastalık ilişkili, **NLO:** Nötrofil lenfosit oranı, **MLO:** Monosit lenfosit oranı, **PLO:** Platelet lenfosit oranı, **Sİİ:** Sistemik immün-inflamasyon index, **PİV:** Pan immün-inflamasyon değeri, **IQR:** Inter Quantile Range

SORH-İAH (1. Grup) ve SORH-İAH dışında (2. Grup) grubun romatolojik panellerinin karşılaştırılmasında 1. Grup %70,1 (n=61) ANA pozitif olarak sonuçlanmıştır. İkinci Grupta %21,9 (n=35) ile pozitif olarak sonuçlanmıştır (p<0,001). SSA %5,7 (n=5) oranında 1. Grupta pozitif görülmüştür (p=0,046). Ro 52 %10,3 (n=9) oranında 1. Grupta pozitif gözlenmiştir (p=0,011). SCL 70 antikoru 1. Grupta %16,1 (n=14) oranında pozitif görülürken 2. Grupta pozitiflik görülmemiştir (p<0,001). ANCA 1.Grupta %8,0 (n=7) oranında pozitifliği görülmüştür (p=0,003). P ANCA 1. Grupta %8,0 (n=7) oranında pozitiflik görülmüştür (p=0,010). C ANCA %4,6 (n=4) oranında 1. Grupta pozitif görülürken 2. Grupta hiç pozitif değer görülmemiştir (p=0,015). Anti ds DNA antikoru 1. Grupta %10,3 (n=9) oranında pozitif görülmüştür (p=0,002). RF ve CCP laboratuvar değerleri 1. Grupta %61,0 (n=53) ve %28,7 (n=25) pozitiflik değerleriyle 2. Gruba göre anlamlı yüksek olarak sonuçlanmıştır. 2. Grupta CCP antikor pozitifliği görülmemiştir (p<0,001). SORH-İAH ve SORH-İAH dışı gruptaki hastaların ayrıntılı romatolojik otoantikörleri açısından karşılaştırılmaları Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. SORH ilişkili olan ve olmayan grupların ayrıntılı romatolojik otoantikörleri açısından karşılaştırılmaları

	SORH-İAH grubu (1. Grup) (n=87)	SORH-İAH dışında grup (2. Grup) (n=160)	p
ANA Pozitifliği, n(%)	61 (70,1)	35 (21,9)	<0,001
SSA, n(%)	5 (5,7)	1 (0,6)	0,046
RO 52, n(%)	9 (10,3)	4 (2,5)	0,011
SCL 70, n(%)	14 (16,1)	0 (0,0)	<0,001
ANCA, n(%)	7 (8,0)	1 (0,6)	0,003
P ANCA, n(%)	7 (8,0)	2 (1,2)	0,010
C ANCA, n(%)	4 (4,6)	0 (0,0)	0,015
Anti- dsDNA, n(%)	9 (10,3)	2 (1,3)	0,002
RF, n (%)	53 (61,0)	29 (18,1)	<0,001
CCP, n (%)	25 (28,7)	0 (0,0)	<0,001

ANA: Anti-nükleer antikörler, **SSA:** Anti-Sjögren sendromuyla ilişkili antijen A otoantikörleri, **SSB:** Anti-Sjögren sendromu antikoru, **ANCA:** Antinötrofil sitoplazmik antikörler, **Anti-Scl 70:** Antitopoizomeraz I, **Anti-dsDNA:** Anti double-stranded DNA, **RF:** Romatoid Faktör, **Anti- CCP:** Anti-siklik sitriline peptid, **SORH:** Sistemik otoimmün romatizmal hastalık ilişkili

SORH-İAH olan ve SORH-İAH dışı grupların romatolojik açıdan sorgulanmalarının karşılaştırılması Tablo 8’de gösterilmiştir. 1.Grup ve 2. Grubun romatolojik açıdan sorgulanmasının karşılaştırılmasında artrit/artralji şikâyeti 1.Grupta %85,1 (n=74) oranında en sık görülürken 2. Grupta %31,9 (n=51) oranında 2. Sıklıkta görülmektedir (p<0.001). Cilt lezyon varlığı 1. Grupta %44,8 (n=39) sıklığında görülmüş olup 2. Grupta %11,3 (n=18) sıklığında görülmektedir (p<0.001). İmmünsüpresan/immünmodülatör ilaç kullanım öyküsü, 1. Grupta %100 (n=87) oranında görülürken 2. Grupta %11,3 (n=18) oranında görülmektedir (p<0.001). Sicca semptomları %29,9 (n=26) oranında 1. Grupta görülürken 2. Grupta %16,3 (n=26) oranında görülmektedir (p=0,014). İAH Dışında bilinen akciğer hastalık öyküsünün bulunması 2. Grupta %33,1 (n=53) oranında 1. Grupta %23,0 (n=20) oranında benzer olarak bulunmuştur (p=0,109). Göz kuruluğu dışındaki göz tutulumu %3,8 (n=6) oranında 2. Grupta %2,3 (n=2) oranında 1. Grupta benzer görülmüştür (p=0,716).

Tablo 8. SORH ilişkili olan ve olmayan grupların romatolojik sorgulama açısından karşılaştırılmaları

	SORH İlişkili (1. Grup) (n:87)	SORH İlişkili Olmayan (2. Grup) (n:160)	p
Artrit/Artralji, n (%)	74 (85,1)	51 (31,9)	<0,001
Cilt lezyonu*, n (%)	39 (44,8)	18 (11,3)	<0,001
Sicca semptomları, n (%)	26 (29,9)	26 (16,3)	0,014
İAH dışında bilinen akciğer hastalığı, n (%)	20 (23,0)	53 (33,1)	0,109
Göz kuruluğu dışındaki göz tutulumları**, n (%)	2 (2,3)	6 (3,8)	0,716
İmmünsüpresan/immünmodülatör ilaç kullanım öyküsü, n (%)	87 (100)	18 (11,3)	<0,001

İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı

***Cilt lezyonu:** Cilt kuruluğu, digital ülser, puffy ödem, pitting skar, sklerodaktili, cilt sertliği, kalsinozis, cutanöz romatoid nodül gibi

****Göz tutulumu:** Üveit, sklerit, retinal vaskülit gibi romatolojik hastalıklarda görülen göz tutulumu

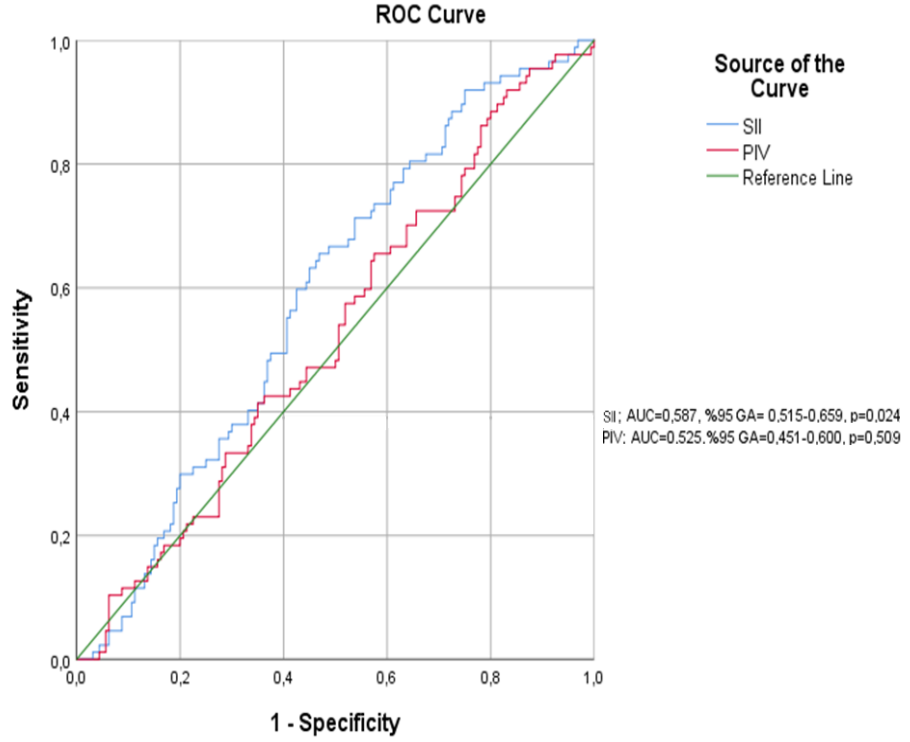
SORH-İAH ve SORH-İAH dışı grupların HRCT paternlerinin karşılaştırılması Tablo 9’da gösterilmiştir. 1. Grup ve 2. Grubun HRCT paternlerinin karşılaştırılmasında 1. Grupta en sık NSİP paterni %47,1 (n=41) oranında, UİP paterni %25,3 (n=22) oranında, Fibrotik NSİP %16,1 (n=14) oranında, LİP %6,9 (n=6) oranında, KOP %2,3 (n=2) oranında muhtemel/alternatif tanı UİP ve sınıflandırılmamış interstisyel pnömoni paterni %2,3 (n=2) oranında görülmüştür. İkinci grupta en sık UİP paterni %45,0 (n=72) oranında görülürken azalan sıklıkla muhtemel/alternatif tanı UİP ve sınıflandırılmamış interstisyel pnömoni paterni %32,5 (n=52), Fibrotik NSİP paterni %12,5 (n=20), NSİP paterni %5,0 (n=8), KOP paterni %5,0 (n=8) oranında görülürken LİP paterni görülmemiştir (p <0,001).

Tablo 9. SORH ilişkili olan ve olmayan grupların HRCT paternlerinin karşılaştırılması

HRCT Paterni	SORH İlişkili (1. Grup)	SORH İlişkili Olmayan (2. Grup)	p
UİP, n(%)	22 (25,3)	72 (45,0)	<0,001
FİBROTİK NSİP, n(%)	14 (16,1)	20 (12,5)	
NSİP, n(%)	41 (47,1)	8 (5,0)	
LİP, n(%)	6 (6,9)	0 (0,0)	
KOP, n(%)	2 (2,3)	8 (5,0)	
Muhtemel/Alternatif Tanı Uip Ve Sınıflandırılmamış İP, n(%)	2 (2,3)	52 (32,5)	
TOPLAM, n(%)	87 (100)	160 (100)	

UİP: Olağan interstisyel pnömoni, **NSİP:** Non spesifik interstisyel pnömoni, **LİP:** Lenfositik interstisyel pnömoni, **KOP:** Kriptojenize organize pnömoni, **HRCT:** Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, **İP:** İnterstisyel Pnömoni

Şekil 6’da Sİİ ve PİV’in SORH-İAH öngörücü gücünü gösteren ROC eğrisini sunulmuştur. Sİİ ve PİV’in SORH-İAH öngörmedeki gücünü araştıran ROC analizinde Sİİ için eğri altında kalan alan 0,587, %95 güven aralığı 0,515-0,659 ve p=0,024 saptandı. PİV için ise eğri altında kalan alan 0,525, %95 güven aralığı 0,451-0,600 ve p=0,509 tespit edildi.



Şekil 6. SORH-İAH olan ve SORH-İAH olması muhtemel hastaları ayırt etmek için Sİİ ve PİV indekslerinin ROC eğrileri

732,8’lik bir Sİİ değerinin %65,5 sensitivite ve %52,5 spesifisite ile SORH-İAH öngörebileceği tespit edildi. Yine bu Sİİ değerinin SORH-İAH için pozitif prediktif değerinin %57 negatif prediktif değerinin ise %60 olduğu tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada SORH-İAH (1. Grup) ve SORH-İAH olmayan grubun (2. Grup) klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirilmiştir.

İnterstisyel akciğer hastalıklarının genel prevalansı 100.000'de 60-80, insidansı ise 100.000'de 30 civarındadır. Dominique Valeyre ve ark.'ın çalışmasında İPF ve sarkoidoz en sık görülen 2 İAH nedenidir. Tüm vakaların %50'sinden fazlasını oluşturmuştur. Bunları SORH-İAH takip eder [8]. Çalışmamıza toplam 247 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 160'ı (%64,8) SORH-İAH olmayan gruptur. Bu grupta en sık görülen hastalıklar 68 (%42,5) hasta İPF ve 54 (%33,8) hasta ile Sarkoidoz olmuştur. SORH-İAH grubunda ise 87 (%35,2) hasta vardır. Çalışmamızdaki hastalıkların dağılımı literatürdeki çalışmayla benzer olarak görülmüştür.

Sesé Lucile ve ark. çalışmasında İAH hastalarının ortalama yaşı 50 ila 69 arasında değişmektedir. Erkek/kadın oranı 0,7 ile 1,3 arasında değişmektedir [223]. Çalışmamızda tüm grupların yaş ortalaması $60,4 \pm 13,6$ yılı literatürdeki çalışma ile benzerlik göstermekte olup yaş farkının hastaların SORH-İAH tanısını daha erken yaşta ve SORH-İAH dışı tanısını daha geç yaşlarda almış olmasından kaynaklandığı düşünüldü [224, 225]. Her iki grubun istatistiksel açıdan yaş ortalamalarının karşılaştırılmasında benzer olarak görülmüştür. Bu benzerlik SORH-İAH dışı grubun alt tanılarında sarkoidoz tanıları hastaların sayısı olarak fazla olmasından kaynaklı olduğu düşünüldü. Her iki gruptaki hastaların 136'sı (%55,1) kadın, 111'i (%44,9) ise erkekti. Çalışmamızda erkek/kadın oranı 0.8 olarak hesaplanmış olup Lucile Sesé ve ark. çalışması ile benzer olarak görüldü.

Yoo Hongseok ve ark. çalışmasında belirgin semptomları olmayan akciğer HRCT taramasında tesadüfen anormallikler bulunan SORH hastalarıyla karşılaştırılabilir. Bu anormallikler sıklıkla subklinik İAH olarak adlandırılır. Bu tür vakaların yaygınlığı ve insidansı, kesin olarak bilinmemektedir; ancak oldukça yaygındır [226]. Gochuico ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada pulmoner semptomları olmayan RA hastalarının %33'ünün (64 hastanın 21'i) HRCT taramalarında subklinik İAH'si vardı. Yirmibir hastadan 12'si (%57) RA-İAH'ye ilerlemiştir [227]. Bernadette R. Gochuico ve ark çalışmasında 103 RA hastasından 61'inde (%59) RA-İAH vardı ve bunların 57'sinde (%90) solunum semptomları yoktu

normal SFT'si olan yedi hastada HRCT anormallikleri bulunmuştur [228]. Çalışmamızda SORH-İAH grubunda semptom süresinin SORH-İAH dışı gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun bulunmasının sebebi semptomların daha uzun sürede açığa çıkması ve subklinik seyretmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür [226-228].

Maher Toby M. ve ark. 'ın çalışmasında dispne, İAH'nin en sık görülen semptomudur ve tipik olarak ilk olarak efor sırasında ortaya çıkar. İAH ilerledikçe, hastalar egzersiz kapasitelerinde azalma olduğunu bildirmektedir. İlerleyen hastalıkta, istirahat hipoksemisi yaygındır. Dispnenin başlangıcı ve ilerlemesi İAH'nin alt tiplerine göre değişir [21]. Çalışmamızda %60,7 (n=150) oranında en sık ilk başvuru semptomu dispne idi. Çalışmamızın bu bulgusu literatürdeki çalışma ile benzerlik göstermiştir.

Sesé Lucile ve ark. 'ın Çalışmasına göre maruziyete bağlı İAH sıklığı veriler ülkelere göre son derece değişkendir ortalama tüm İAH vakalarının %13,9'una kadar görülebilmektedir [223]. Çalışmamızda maruziyet öyküsü olan hastalar 21 (%8,5) olup literatürdeki çalışma ile uyumlu olarak görülmüştür.

Sverzellati N ve ark. çalışmasına göre sigara kullanımı, interstisyel akciğer hastalığının (İAH) gelişimi için bilinen bir risk faktörüdür. Sigara kullanımı, görünüşte sağlıklı kişiler arasında bile BT'de görüntülemeyle tespit edilebilen İAH ile uyumlu subklinik parankimal akciğer hastalığına neden olabilir [229]. Douglas ve ark. 'ın İAH hastalarında sigara kullanım sıklığı isimli retrospektif çalışmasında kullanım oranı %56 olarak görülmüştür [230]. Çalışmamızda sigara kullanım öyküsü 93 (%37,7) hastada görülmüş olup farkın sebebinin hastaların anamnezde sigara kullanım öyküsünü belirtmek istememesi veya sigara kullanımını bırakmasından dolayı maruziyet öyküsü anamnezinde eksikliklerden kaynaklandığı düşünülmüştür.

McDermott Gregory C ve ark. 'ın çalışmasında RA ilişkili ve RA dışında İAH tanılı hastaların sigara kullanımının karşılaştırıldığı çalışmada RA ilişkili grubun %33,7 si RA dışında grubun %53,2 sinde sigara kullanımı mevcuttu [231]. Kumar Anupam MD ve ark. 'ın yaptığı sigarayla ilişkili akciğer hastalıkları çalışmasında İPF tanılı hastalarda sigara kullanımının yaygınlığı %41 ile %83 arasında görülmüştür [232]. SORH-İAH ve SORH-İAH dışı grubun karşılaştırıldığı çalışma

literatürde olmayıp bizim çalışmamız bu anlamda ilk olma özelliği taşımaktadır. Çalışmamızda sigara kullanımı SORH-İAH grubunda 21 (%24,1) hastada görülürken SORH-İAH ilişkili olmayan grupta 72 (%45) hastada görülmüştür. SORH-İAH ilişkili olmayan grupta en sık görülen alt tanı grubu İPF olup bu gruptaki hastaların sigara kullanım öyküsü Kumar Anupam MD ve ark. çalışmasıyla benzerlik göstermektedir [232]. RA ilişkili grubun ve RA dışı grubun karşılaştırıldığı McDermott Gregory C ve ark. 'ın çalışmasında RA dışı grupta daha az sıklıkta sigara kullanımı görülmüş olup [231] çalışmamızda SORH-İAH grubunda daha az sigara kullanımı olması yönünden bu çalışmamızın benzer sonuçlar görülmüştür.

Mendoza ve ark. 'ın İAH kliniğine sevk edilen 290 hastanın değerlendirildiği çalışmasına göre ilk başvuruda, İPF'li hastaların %93'ü ve İPF'siz İAH'li hastaların %73'ünde oskültasyonda ral muayene bulgusu vardır [233]. Çalışmamızda hastaların 109 (%44,1) unda ral, 7 (%2,8) inde ral+ronküs oskülte edilmiştir. Farklılık İAH'ın alt tipine göre değiştiği ve yavaş seyirli kronik vasıfta İAH'ın muayene bulgusunun daha geç ortaya çıkmasından dolayı kaynaklandığı düşünülmüştür. Buna ilaveten muayene eden farklı hekimlerden kaynaklanan subjektif muayene farkları da olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Lorenzis ve ark. çalışmasında SORH-İAH açısından şüpheli hastaların romatolojik değerlendirilmesinde en sık olarak hastaların %48,1'inde artrit/artralji şikayeti, %28,4'ünde cilt bulguları, %22,2'sinde sikka semptomları mevcuttu [234]. Çalışmamızda hastaların %50,6 sında artrit/artralji şikâyeti, %23,1 inde cilt bulguları, %21,1 inde sikka semptomu görüldü. Çalışmamızdaki hastaların bulgu ve semptomlarının romatolojik açıdan değerlendirilmesi literatürdeki çalışma ile benzerlik göstermektedir. Semptomların dağılımsal farkı SORH-İAH gruptaki hastaların alt tanılarının dağılımından kaynaklandığı düşünüldü.

Demoruelle M Kristen ve ark. çalışmasında SORH-İAH dağılımında, sıklık açısından en sık; sistemik skleroz (SSc), romatoid artrit (RA) ve polimiyozit/dermatomiyozit (PM/DM) görülmüştür [235]. Çalışmamızda en sık %40,3 SSc, %36,8 RA, %12,6 vaskülit ilişkili olarak görülmüştür. Diğer alt grup tanılarımızın sıklığı literatürdeki çalışma ile benzer olarak görüldü.

Brent ve ark. 'ın yaptığı SORH ilişkili ve SORH dışı İAH hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırıldığı, 75 hastanın dahil edildiği retrospektif kohort çalışmasında SORH-İAH hastaların %68'i kadinken, SORH-İAH dışındaki grubun %23'ü kadındı. Hastalığın başlangıç yaşının ortalaması SORH-İAH ilişkili hastalar için 50 yıl, SORH-İAH dışı grup için ise 65 yıldır. SORH-İAH hastaların %43'ü ve SORH-İAH dışı gruptaki hastaların %75'i hiç sigara içmiyordu. Her 2 gruptaki hastaların tamamında akciğer semptomları arasında en sık dispne (%100) görülmüş bunu takiben 2 grupta da en sık 2. sırada öksürük şikâyeti görülmüştür (SORH %82, SORH dışı %98). SORH-İAH grupta en sık görülen sistemik semptomlar artrit/artralji şikayetleri (%64) ve raynaud fenomeni (%61). SORH-İAH dışı grupta raynaud fenomeni görülmemiştir. Diğer bulgular arasında cilt semptomları (%25) vardı. Buna karşın akciğer muayene bulgusunda ral her iki grupta da yaygındı (%89 ve %96, sırasıyla). ANA pozitifliği, SORH-İAH gruptaki hastalarda en sık görülen serolojik anormallikti (%64) [236]. Çalışmamızda SORH-İAH grupta %68,8 oranında en sık kadın cinsiyet görülürken SORH-İAH dışı grupta %51,9 oranında erkek cinsiyet daha fazla görülmüştür. Hastalık başlangıç yaşı ortalaması SORH-İAH grupta 52,75 yıl iken SORH-İAH dışı grupta 55,66 yıl olarak görülmüştür. SORH-İAH grupta %24,1 oranında sigara maruziyet öyküsü bulunmaktayken SORH-İAH dışı grupta %45,0 sıklığında sigara maruziyeti görülmüştür. SORH-İAH grupta %48,3 oranıyla dispneden sonra en sık sistemik semptom %31 artrit/artralji şikâyeti olarak görüldü. Raynaud fenomeni sadece SORH-İAH grupta görüldü. Cilt semptomları %21,8 oranında SORH-İAH grupta görüldü. Her 2 grupta da en sık akciğer muayene bulgusu ral olarak görüldü (SORH-İAH %40,2 SORH-İAH dışı %46,3). ANA pozitifliği en sık SORH-İAH grupta görüldü. SORH-İAH grupta ve SORH-İAH dışı grupta demografik, klinik ve serolojik değerlendirmeler, çalışmanın en sık SORH-İAH dan oluşması literatürdeki çalışma ile benzer görülmüştür [236]. Çalışmamızın bulgularıyla literatürdeki çalışma arasındaki sigara öyküsü, dispne, akciğer semptom oranlarının farkı literatürdeki çalışmada hasta popülasyon sayısının daha az olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Fischer Aryeh ve ark. çalışmasında SORH-İAH düşündüren bulgular arasında genç yaş (İPF ile karşılaştırıldığında) ve kadın cinsiyet, Raynaud fenomeni veya inflamatuvar artrit öyküsü veya mekanik eller gibi fizik muayene bulguları yer almıştır [237]. Çalışmamızda SORH-İAH grubunun başlangıç yaşının düşük olması, kadın

cinsiyetin daha sık görülmesi, artrit/artralji şikayetlerinin sık bulunması literatürdeki çalışma ile benzer görülmüştür [237].

Fischer Aryeh ve ark. çalışmasında RA, İİM, SSc ve SjS dahil diğer SORH-İAH hastalıkların en az %50'sinde ANA pozitifliği görülmüştür [237]. Çalışmamızda SORH-İAH grupta %70,1 oranında ANA pozitifliği görülmüş olup literatürdeki çalışma ile benzer görüldü [237].

Peredo Ruben A ve ark. ile Desai Sujal R ve ark çalışmasında RA dışındaki SORH-İAH'da en sık Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) görülmüştür, İPF'de klasik görüntüleme bulgusu olan olağan interstisyel pnömoni (UİP) en sık görülmüştür [238, 239]. Çalışmamızda SORH-İAH de en sık %47,1 oranında en sık HRCT paterni NSİP görülmüştür. SORH-İAH dışı grupta en sık %45,0 oranında UİP paterni görülmüş olup çalışmamızda literatürdeki çalışma ile benzer sonuçlar görülmüştür [238, 239].

Lu Mingjie ve ark. çalışmasında SORH-İAH tanılı genç ve yaşlı hastaların karşılaştırıldığı 161 hastanın katıldığı çalışmada hemogram parametreleri karşılaştırılmıştır. Hemogram parametrelerinden WBC, nötrofil, lenfosit, platelet düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Hemogloblin düzeyi ise genç popülasyondan oluşan grupta yaşlı popülasyona kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek görülmüştür [240].

Şi Şenyun ve ark. SORH-İAH tanılı ve SORH tanılı olup İAH tanısı olmayan 310 hastanın katıldığı çalışmada hemogram parametreleri karşılaştırılmıştır. Hemogram parametrelerinden WBC, hemogloblin düzeyleri karşılaştırıldığında İAH tanılı grupta WBC düzeyinin istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Hemogloblin düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [241]. Çalışmamızda SORH-İAH ve SORH-İAH dışı gruptaki hastaların hemogram parametrelerinin karşılaştırılmasından WBC, nötrofil, lenfosit, monosit, platelet düzeyleri istatistiksel açıdan benzer olarak görülmektedir. Hemogloblin düzeyi ise SORH-İAH grupta istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük olarak görüldü [241]. Hemogloblin düzeyinin SORH-İAH grubunda daha düşük saptanması SORH-İAH dışı gruba göre daha uzun süren inflamatuvar aktiviteye bağlı kronik hastalık anemisinin daha sık görülmesiyle ilişkili olabileceği düşünüldü. SORH-İAH dışında gruptaki

hastaların %33,1 inde İAH dışında bilinen akciğer hastalığı tanısı mevcuttu. Kronik hipoksiye sekonder hemoglobin artışına bağlı istatistiksel anlamlı fark bulunduğu düşünüldü. Literatürdeki Şi Şenyun ve ark. çalışması ile bulgu farkının nedeni SORH-İAH tanılı grup ile sistemik otoimmün ilişkili romatolojik hastalığı olan ve İAH tanısı bulunmayan 2 grup arasında karşılaştırma yapılmasına bağlı olarak düşünüldü. Literatürde SORH-İAH ve SORH-İAH dışı iki grubun hemogram parametrelerinin karşılaştırıldığı çalışma görülmedi. Bu anlamda çalışmamız literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır.

Mueller Alex N. ve ark. 'ın yaptığı 53 hasta ile yaptığı çalışmada İPF'yi SORH-İAH'tan laboratuvar değerleri kullanılarak ayırt edilmesi amaçlamıştır. İPF'de hemoglobin daha yüksek görülmüş, artan hemoglobin kötüleşen akciğer fonksiyonuyla ilişkilendirilmiş. İPF hastalarda trombositler daha düşük görülmüştür. Nötrofiller İPF'de daha düşük ve lenfositler İPF'de SORH-İAH'a kıyasla daha yüksek görülmüştür [242]. Çalışmamızda SORH-İAH ilişkili olmayan grupta SORH-İAH gruba göre hemoglobin istatistiksel açıdan daha yüksek görülmüştür. Lenfosit sayısı medyan değeri 1. Gruba göre daha yüksek olarak görülmüştür. İstatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. SORH-İAH ilişkili olmayan grupta trombosit ve nötrofil medyan değerleri daha düşük olarak görüldü. İstatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Literatürdeki çalışmayla aradaki farklılığın komorbid hastalıklar ve immünsüpresan/immünmodülatör ilaç kullanımı, popülasyonun ırk özellikleri, yaş ortalamasından kaynaklandığı düşünülmüştür [242].

Ertürk A ve ark. 'ın yaptığı Behçet tanılı ve idiyopatik rekürren aftöz stomatit tanıları olan toplam 271 hasta popülasyonu, 90 sağlıklı popülasyondan oluşan, hemogram ve inflamatuvar parametrelerin karşılaştırıldığı çalışmada, NLO sadece sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken MLO, PLO, CRP, ESR sağlıklı popülasyon, Behçet hastalığı ve tekrarlayan oral aftı olan hastalar gruplarında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır [243].

Çalışmamızda NLO, MLO, PLO, CRP, ESR değerleri SORH-İAH ilişkili ve SORH-İAH ilişkili olmayan gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bu açıdan çalışmamız literatürdeki çalışma ile benzer olarak görüldü [243]. NLO değerinin literatürle farklılık göstermesinin nedeni, çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun bulunmamasına bağlı olduğu düşünüldü. CRP, ESR

değerlerinin benzer sonuçlanması ise hastaların komorbid tanılarının bulunması, immünsüpresan/immünmodölan ilaç kullanım öyküsü bulunmasına sekonder düşünülmüştür. Literatürde SORH-İAH ve SORH-İAH ilişkili olmayan grupların hemogram parametrelerinin karşılaştırıldığı çalışma görülmemiştir. Bu anlamda çalışmamız literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır.

Zhang Yi ve ark. çalışmasında yeni bir inflamasyonla ilişkili indeks olan sistemik immün-inflamasyon (Sİİ) indeksi, periferik lenfosit, nötrofil ve trombosit sayılarına dayalı kapsamlı bir kombinasyon olarak görülmüştür. Sİİ, hepatosellüler karsinom, mide kanseri, germ hücreli tümör ve prostat kanseri gibi çeşitli tümörlerde kanser sağ kalımını tahmin etmek için bir belirteç olarak araştırılmıştır. Akciğer kanseri ile ilgili olarak, Sİİ'nin prognostik değeri çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir ve bunların çoğu, Sİİ indeksinin akciğer kanseri için biyolojik bir prognostik biyobelirteç olabileceğini göstermiştir [221].

Liu Jinping ve ark. çalışmasına göre inflamasyon pulmoner fibrozun patogeneğinde ve ilerlemesinde rol oynar. Ancak, İPF ve nonspesifik pulmoner fibrozla ilişkili mekanizmalar iyi karakterize edilmemiş ve ayırt edilmemiştir. Bununla birlikte, son veriler İPF patofizyolojisinin kalıcı inflamasyondan ziyade fibroblast disfonksiyonunun bir ürünü olduğunu göstermektedir. Hastalığın patogeneindeki inflamasyon atipik hastalara ve hastalığın alevlenmeleri sırasında elde edilen biyolojik örneklerle bağlı olduğu düşünülmektedir. Patofizyolojik olarak, inflamasyon nötrofil ve trombosit sayısında artışa neden olur, buna lenfosit sayısında azalma eşlik eder. Üç tip inflamatuvar hücreyi (lenfositler, nötrofiller ve trombositler) birleştiren bir parametre olan Sİİ ümit verici olduğunu kanıtlanmıştır [244].

Daha yüksek bir Sİİ genellikle daha güçlü bir inflamatuvar yanıtı ve hastaların daha zayıf bir bağışıklık yanıtını gösterir. Değerlerdeki artış, kanser gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak yorumlanır. Bununla birlikte, bir Sİİ ≥ 330 siroz ve dolaylı olarak karaciğer fibrozu ile ilişkilendirilmiştir [245]. Bu sonuçlar, Sİİ'nin inflamatuvar yanıt durumu ile konak bağışıklığı arasındaki dengeyi yansıtan daha nesnel bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir [246] .

Victoria ve ark. yaptığı SORH ilişkili İAH ve İPF tanılı hastalar arasında Sİİ değerlerinin karşılaştırılması çalışmasında 2 grup olarak ele alınmış olup gruplar 42

hastadan oluşmuştur. 1. Grup İAH tanılı hastalardan oluşmaktayken 2. Grup hastalar tamamen sağlıklı bireylerden oluşmuştur. Birinci grupta 24 (%57,14) hasta İPF'li ve 18 hasta SORH-İAH'li (%42,86) hasta vardı. İki İAH hasta grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur: İPF grubunda ortalama yaş 65,79 yıl olup minimum 50 ve maksimum 83 yaşındaydı, SORH-İAH grubunda ise ortalama yaş 57,61 yıldır ve en genç hasta 31 yaşında olup, en yaşlı hasta ise 79 yaşındaydı. İPF'li ve SORH-İAH'li hastalarda yapılan bir alt grup analizinde, Sİİ'de klinik olarak istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Ancak, İAH'li hastaların lenfosit değerlerinde sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur. İnterstisyel akciğer hastalığı olan ve alevlenme olmayan hastalarda ortalama 600'ün üzerinde Sİİ değeri görülmüştür. Bu değer subklinik inflamasyonun bir belirteci olarak düşünülmüş ve sağlıklı bireylerde Sİİ değeri daha düşük olarak gözlenmiştir [246]. İAH tanılı gruplar arasında dağılımın tanı sıklığı açısından SORH-İAH'ın daha sıklıkta görülmesi, yaş ortalamasının İPF tanılı grupta daha yüksek olup SORH-İAH grupta daha düşük olması açısından çalışmamız literatürdeki çalışma ile uyumlu olarak görülmüştür [246]. Çalışmamızda SORH-İAH grup ve SORH-İAH dışı grup olarak 2 grupta karşılaştırma yapılmış olup literatürden farklı olarak bu iki grup arasında 637,72'lik bir Sİİ değerinin %65,5 sensitivite ve %52,5 spesifisite ile SORH-İAH öngörebileceği tespit edildi ($p=0,024$). Yapılan literatür taramasında SORH-İAH ve SORH-İAH dışı olarak 2 grup halinde İAH alt gruplarının karşılaştırılması ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Bu anlamda çalışmamız literatürde ilk olma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızda SORH-İAH gruptaki anlamlı fark inflamatuvar kaskadların daha ön planda ve daha uzun sürede patogeneizde rol oynamasıyla alakalı olabileceği düşünüldü. Sensitivite ve spesifisitenin düşük olma sebebi ise SORH-İAH grupta yer alan hastaların ilk romatolojik hastalık tanısı aldıktan sonra İAH gelişimine kadar olan takip süreçlerinde başlanan immünsüpresan/immünmodülasyon tedavileriyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Başaran ve ark. çalışmasında RA tanılı hastaların aktif hastalık remisyonunda hastalık ve sağlıklı grup olarak 3 farklı gruba ayırarak gruplar arasında Sİİ PİV CRP sedimentasyon değerlerini karşılaştırmıştır. Çalışmaya 116 katılımcı dahil edilmiştir. Kontrol grubunda 49, remisyon grubunda 32 ve aktif RA grubunda 35 hastadan oluşmuştur. Aktif RA'da Sİİ, PİV değerinin remisyonunda RA ve sağlıklı gruptan farklı olarak anlamlı olarak yüksek olarak görülmüştür. CRP, remisyon RA ve kontrol

grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bulunmamıştır, PİV ve Sİİ anlamlı bulunmuştur ve PİV, RA'daki remisyon grubunda Sİİ'den daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür. Yüksek hastalık aktivitesi olan RA hastalarında, CRP, PİV ve Sİİ, sağlıklı kontroller ve RA remisyon grubuyla karşılaştırıldığında hastalık aktivitesini göstermede etkili olduğu görülmüştür [247]. PİV ve Sİİ, immünoterapi alan malign melanomlu hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur ve PİV, metastazlı hastaları evre 1-2 malign melanomlu hastalardan ayırt etmede daha az başarı göstermiştir [248]. İdiyopatik membranöz nefropatili hastalarda yürütülen başka bir çalışmada, PİV ve Sİİ düşük ve orta dereceli nefropatiyi ayırt etmede başarılı olmuştur [249].

Çalışmamızda SORH-İAH olan ve SORH-İAH dışı grupların medyan PİV değerleri ise sırasıyla 428,7 ve 443,4 saptandı. Gruplar PİV değerleri açısından birbirine benzer bulundu ($p= 0,509$). Literatürde İAH tanılı hastalarda PİV değerini karşılaştıran çalışma görülmemiştir. Bu açıdan çalışmamız literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır. PİV değerinin her 2 grup arasında benzer görülmesi sebebi öncelikle yoğun inflamasyon içeren patolojileri ön planda ayırt etmede zayıf güçte olabileceğinden kaynaklandığı düşünülmüştür [248]. Buna ilaveten SORH ilişkili İAH grubunda romatolojik takip boyunca İAH tanısı alma sürecinde uygulanan tedavilerde (immünsüpresan/immünmodülasyon) bu indexin sonucunu etkilemiş olabileceği düşünüldü.

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Çalışmamızda her 2 grupta da immünsüpresif/immünmodülatör tedavi öncesi ve ilk tanı anında hemogram, inflamatuvar parametre (CRP, sedimentasyon vb) tetkiklerinin tamamına ulaşamamıştır. Bu nedenle hemogram-inflamatuvar parametrelerinin immünsüpresif/immünmodülatör ilaçlardan etkilenip etkilenmediği çalışmamızda gösterilememiştir.

6. SONUÇ

Romatoloji pratiğinde interstisyel akciğer hastalığının romatolojik etiyolojiler açısından değerlendirilmesi amaçlı İAH tanısı olan hastalar romatoloji polikliniklerine sıklıkla gelmektedir. Bizim çalışmamızda, birçok çalışmada inflamatuvar hastalıklarla biyobelirteç olarak kullanılabilen Sİİ indexi, SORH-İAH grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. İAH olan hastalarda bu kolay, ulaşılabilir ve maliyet-etkin parametre günlük pratikte klinisyenlere İAH'nın ayırıcı tanısında SORH-İAH ilişkili olabileceği konusunda yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Bununla alakalı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKÇA

1. Wijsenbeek, M., A. Suzuki, and T.M. Maher, Interstitial lung diseases. *The Lancet*, 2022. 400(10354): p. 769-786.
2. Khanna, D., et al., Assessing disease activity and outcome in scleroderma. *Rheumatology*, 2011. 2: p. 1367-1371.
3. Spagnolo, P., et al., Early diagnosis of fibrotic interstitial lung disease: challenges and opportunities. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2021. 9(9): p. 1065-1076.
4. Cottin, V., et al., Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory Review*, 2018. 27(150).
5. Wijsenbeek, M. and V. Cottin, Spectrum of fibrotic lung diseases. *New England Journal of Medicine*, 2020. 383(10): p. 958-968.
6. Lederer, D.J. and F.J. Martinez, Idiopathic pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 2018. 378(19): p. 1811-1823.
7. George, P.M., et al., Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *The lancet Respiratory medicine*, 2020. 8(9): p. 925-934.
8. Valeyre, D., et al., Épidémiologie des pneumopathies infiltrantes diffuses. *La Presse Médicale*, 2010. 39(1): p. 53-59.
9. Çetinoğlu, E.D., Türkiye’de ve Dünyada İnterstisyel Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 2014. 2(3): p. 257-262.
10. Raghu, G., 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): p. e44-e68.
11. Pardo, A. and M. Selman, The Interplay of the Genetic Architecture, Aging, and Environmental Factors in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021. 64(2): p. 163-172.

12. Strunz, M., et al., Alveolar regeneration through a Krt8⁺ transitional stem cell state that persists in human lung fibrosis. *Nature Communications*, 2020. 11(1): p. 3559.
13. Selman, M. and A. Pardo, Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. an integral model. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014. 189(10): p. 1161-72.
14. Peljto, A.L., et al., Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is Associated with Common Genetic Variants and Limited Rare Variants. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023. 207(9): p. 1194-1202.
15. Allen, R.J., et al., Genome-Wide Association Study of Susceptibility to Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020. 201(5): p. 564-574.
16. Fingerlin, T.E., et al., Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nature Genetics*, 2013. 45(6): p. 613-620.
17. Chen, E.S. and D.R. Moller, Etiologies of Sarcoidosis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2015. 49(1): p. 6-18.
18. Su, R., et al., Longitudinal analysis of sarcoidosis blood transcriptomic signatures and disease outcomes. *European Respiratory Journal*, 2014. 44(4): p. 985-993.
19. Barnes, H., et al., Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergy*, 2022. 77(2): p. 442-453.
20. Selman, M., A. Pardo, and T.E. King, Jr., Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. 186(4): p. 314-24.
21. Maher, T.M., Interstitial Lung Disease: A Review. *JAMA*, 2024. 331(19): p. 1655-1665.
22. Kuwana, M., A. Gil-Vila, and A. Selva-O'Callaghan, Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 2021. 13: p. 1759720X211032457.

23. Juge, P.-A., et al., <i>MUC5B</i> Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine*, 2018. 379(23): p. 2209-2219.
24. Molyneaux, P.L. and T.M. Maher, The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Review*, 2013. 22(129): p. 376-381.
25. Skeoch, S., et al., Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 2018. 7(10): p. 356.
26. Stewart, I., et al., Residual Lung Abnormalities after COVID-19 Hospitalization: Interim Analysis of the UKILD Post-COVID-19 Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023. 207(6): p. 693-703.
27. Raghu, G., et al., Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022. 205(9): p. e18-e47.
28. Kim, D.S., H.R. Collard, and T.E. King, Jr., Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc*, 2006. 3(4): p. 285-92.
29. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 165(2): p. 277-304.
30. Travis, W.D., et al., An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013. 188(6): p. 733-48.
31. Nalysnyk, L., et al., Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *European Respiratory Review*, 2012. 21(126): p. 355-361.

32. Baumgartner, K.B., et al., Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997. 155(1): p. 242-8.
33. Raghu, G., et al., An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 183(6): p. 788-824.
34. Oldham, J.M., et al., Lung function trajectory in progressive fibrosing interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*, 2022. 59(6): p. 2101396.
35. Benan, M., et al., Evaluation of Patients with Fibrotic Interstitial Lung Disease: Preliminary results from the Turk-UIP Study. *Turk Thorac J*, 2021. 22(2): p. 102-109.
36. Musellim, B., et al., Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *The Clinical Respiratory Journal*, 2014. 8(1): p. 55-62.
37. Oldham, J.M. and I. Noth, Idiopathic pulmonary fibrosis: Early detection and referral. *Respiratory Medicine*, 2014. 108(6): p. 819-829.
38. Cottin, V. and J.-F. Cordier, Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *European Respiratory Journal*, 2012. 40(3): p. 519-521.
39. Schmidt, S.L., et al., Predicting Pulmonary Fibrosis Disease Course From Past Trends in Pulmonary Function. *Chest*, 2014. 145(3): p. 579-585.
40. Enomoto, N., et al., Clinical, radiological, and pathological evaluation of “NSIP with OP overlap” pattern compared with NSIP in patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Respiratory Medicine*, 2020. 174: p. 106201.
41. Kim, D.S., H.R. Collard, and T.E. King Jr, Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2006. 3(4): p. 285-292.
42. Kim, E.Y., et al., Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: serial high-resolution CT findings with functional correlation. *American Journal of Roentgenology*, 1999. 173(4): p. 949-953.

43. Travis, W.D., et al., Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. 177(12): p. 1338-47.
44. Latsi, P.I., et al., Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. 168(5): p. 531-7.
45. Kondoh, Y., et al., Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *European Respiratory Journal*, 2005. 25(3): p. 528-533.
46. Hidalgo, A., et al., Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. *European Radiology*, 2006. 16(11): p. 2463-2470.
47. Fraig, M., et al., Respiratory Bronchiolitis: A Clinicopathologic Study in Current Smokers, Ex-Smokers, and Never-Smokers. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2002. 26(5).
48. Heyneman, L., et al., Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? *AJR. American journal of roentgenology*, 1999. 173(6): p. 1617-1622.
49. Remy-Jardin, M., et al., Morphologic effects of cigarette smoking on airways and pulmonary parenchyma in healthy adult volunteers: CT evaluation and correlation with pulmonary function tests. *Radiology*, 1993. 186(1): p. 107-115.
50. Portnoy, J., et al., Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease. *Chest*, 2007. 131(3): p. 664-671.
51. Godbert, B., M.-P. Wissler, and J.-M. Vignaud, Desquamative interstitial pneumonia: an analytic review with an emphasis on aetiology. *European Respiratory Review*, 2013. 22(128): p. 117-123.
52. Hellemons, M.E., et al., Desquamative interstitial pneumonia: a systematic review of its features and outcomes. *European Respiratory Review*, 2020. 29(156).

53. Travis, W.D., et al., An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2013. 188(6): p. 733-748.
54. Carrington, C.B., et al., Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 1978. 298(15): p. 801-809.
55. Flaherty, K.R., et al., Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *New England Journal of Medicine*, 2019. 381(18): p. 1718-1727.
56. Cordier, J.-F., Cryptogenic organizing pneumonia. *Clinics in Chest Medicine*, 2004. 25(4): p. 727-738.
57. Inoue, T., K. Toyoshima, and M. Kikui, Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (idiopathic BOOP) in childhood. *Pediatric pulmonology*, 1996. 22(1): p. 67-72.
58. Raghu, G. and K.C. Meyer, Cryptogenic organising pneumonia: current understanding of an enigmatic lung disease. *European Respiratory Review*, 2021. 30(161).
59. Robertson, B.J. and D.M. Hansell, Organizing pneumonia: a kaleidoscope of concepts and morphologies. *European Radiology*, 2011. 21(11): p. 2244-2254.
60. Lazor, R., et al., Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in a series of 48 patients. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 162(2 Pt 1): p. 571-7.
61. Radzikowska, E. and J. Fijolek, Update on cryptogenic organizing pneumonia. *Front Med (Lausanne)*, 2023. 10: p. 1146782.
62. Bouros, D., et al., Acute interstitial pneumonia. *European Respiratory Journal*, 2000. 15(2): p. 412-418.
63. Katzenstein, A.L. and J.L. Myers, Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. 157(4 Pt 1): p. 1301-15.

64. Avnon, L.S., et al., Acute Interstitial Pneumonia–Hamman-Rich Syndrome: Clinical Characteristics and Diagnostic and Therapeutic Considerations. *Anesthesia & Analgesia*, 2009. 108(1).
65. Katzenstein, A.-L.A., J.L. Myers, and M.T. Mazur, Acute Interstitial Pneumonia: A Clinicopathologic, Ultrastructural, and Cell Kinetic Study. *The American Journal of Surgical Pathology*, 1986. 10(4).
66. Taylor, M.S., et al., A Conserved Distal Lung Regenerative Pathway in Acute Lung Injury. *The American Journal of Pathology*, 2018. 188(5): p. 1149-1160.
67. Ichikado, K., et al., Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and nonsurvivors. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 165(11): p. 1551-6.
68. OLSON, J., T.V. Colby, and C.G. ELLIOTT. Hamman-Rich syndrome revisited. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1990. Elsevier.
69. Suh, G.Y., et al., Early Intervention Can Improve Clinical Outcome of Acute Interstitial Pneumonia. *Chest*, 2006. 129(3): p. 753-761.
70. Liebow, A., The interstitial pneumonias. *Frontiers of pulmonary radiology*, 1969: p. 102-141.
71. Strimlan, C.V., et al., Lymphocytic Interstitial Pneumonitis. *Annals of Internal Medicine*, 1978. 88(5): p. 616-621.
72. DeCoteau, W.E., et al., Lymphoid Interstitial Pneumonia and Autoerythrocyte Sensitization Syndrome: A Case With Deposition of Immunoglobulins on the Alveolar Basement Membrane. *Archives of Internal Medicine*, 1974. 134(3): p. 519-522.
73. Liebow, A.A. and C.B. Carrington, Diffuse Pulmonary Lymphoreticular Infiltrations Associated with Dysproteinemia. *Medical Clinics of North America*, 1973. 57(3): p. 809-843.
74. Strimlan, C.V., et al., Pulmonary Manifestations of Sjögren's Syndrome. *Chest*, 1976. 70(3): p. 354-361.

75. Julsrud, P.R., et al., Pulmonary processes of mature-appearing lymphocytes: pseudolymphoma, well-differentiated lymphocytic lymphoma, and lymphocytic interstitial pneumonitis. *Radiology*, 1978. 127(2): p. 289-296.
76. Levinson, A.I., et al., Coexistent Lymphoid Interstitial Pneumonia, Pernicious Anemia, and Agammaglobulinemia: Comment on Autoimmune Pathogenesis. *Archives of Internal Medicine*, 1976. 136(2): p. 213-216.
77. Helman, C., G. Keeton, and S. Benatar, Lymphoid interstitial pneumonia with associated chronic active hepatitis and renal tubular acidosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1977. 115(1): p. 161-164.
78. Yood, R., D. Steigman, and L. Gill, Lymphocytic interstitial pneumonitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1995. 4(2): p. 161-163.
79. Grieco, M.H. and P. Chinoy-Acharya, Lymphocytic interstitial pneumonia associated with the acquired immune deficiency syndrome. *American Review of Respiratory Disease*, 1985. 131(6): p. 952-955.
80. Morris, J.C., et al., Lymphocytic Interstitial Pneumonia in Patients at Risk for the Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Chest*, 1987. 91(1): p. 63-67.
81. Solal-Celigny, P., et al., Lymphoid interstitial pneumonitis in acquired immunodeficiency syndrome-related complex. *American Review of Respiratory Disease*, 1985. 131(6): p. 956-960.
82. Panchabhai, T.S., C. Farver, and K.B. Highland, Lymphocytic interstitial pneumonia. *Clinics in Chest Medicine*, 2016. 37(3): p. 463-474.
83. Ichikawa, Y., et al., Lung Cyst Formation in Lymphocytic Interstitial Pneumonia: CT Features. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 1994. 18(5).
84. Johkoh, T., et al., Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology*, 1999. 212(2): p. 567-572.
85. Cha, S.I., et al., Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J*, 2006. 28(2): p. 364-9.

86. Reddy, T.L., et al., Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *European Respiratory Journal*, 2012. 40(2): p. 377-385.
87. Reddy, T.L., et al., Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *European Respiratory Journal*, 2012. 40(2): p. 377-385.
88. Iwasaki, K., et al., Home high-flow nasal therapy in a patient with pleuroparenchymal fibroelastosis: A case report. *Respiratory Investigation*, 2023. 61(6): p. 729-732.
89. Capaccione, K.M., et al., Establishing quantitative radiographic criteria for the diagnosis of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Clinical Imaging*, 2023. 103: p. 109982.
90. Skolnik, K. and C.J. Ryerson, Unclassifiable interstitial lung disease: a review. *Respirology*, 2016. 21(1): p. 51-56.
91. Scadding, J.G. and D.N. Mitchell, *Sarcoidosis*. 2013: Springer.
92. Bernardinello, N., et al., Pulmonary Sarcoidosis: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Diagnostics*, 2021. 11(9): p. 1558.
93. Baughman, R.P., et al., Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2001. 164(10): p. 1885-1889.
94. Polverino, F., E. Balestro, and P. Spagnolo, Clinical presentations, pathogenesis, and therapy of sarcoidosis: state of the art. *Journal of clinical medicine*, 2020. 9(8): p. 2363.
95. Lacomis, D., Neurosarcoidosis. *Current neuropharmacology*, 2011. 9(3): p. 429-436.
96. Danila, E., L. Jurgauskiene, and R. Malickaite, BAL fluid cells and pulmonary function in different radiographic stages of newly diagnosed sarcoidosis. *Advances in medical sciences*, 2008. 53(2): p. 228.
97. Lynch III, J.P., E.A. Kazerooni, and S.E. Gay, Pulmonary sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*, 1997. 18(4): p. 755-785.

98. Scadding, J., Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. *British medical journal*, 1961. 2(5261): p. 1165.
99. Danila, E., et al., BAL fluid cells in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis with different clinical activity. *Upsala journal of medical sciences*, 2009. 114(1): p. 26-31.
100. Sheffield, E.A., Pathology of sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*, 1997. 18(4): p. 741-754.
101. Soussan, M., et al., Functional imaging in extrapulmonary sarcoidosis: FDG-PET/CT and MR features. *Clinical Nuclear Medicine*, 2014. 39(2): p. e146-e159.
102. Baughman, R.P. and E.E. Lower, Treatment of Sarcoidosis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2015. 49(1): p. 79-92.
103. Fischer, A. and R. Du Bois, Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *The lancet*, 2012. 380(9842): p. 689-698.
104. Liossis, S.-N.C. and C.A. Bounia, Treating autoimmune-related interstitial lung disease with b cell depletion. *Frontiers in Medicine*, 2022. 9: p. 937561.
105. Du Bois, R. and A. Wells, The lungs and connective tissue diseases. *Textbook of Respiratory Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000: p. 1691-715.
106. Gabrielli, A., E.V. Avvedimento, and T. Krieg, Scleroderma. *N Engl J Med*, 2009. 360(19): p. 1989-2003.
107. Solomon, J.J., et al., Scleroderma lung disease. *European Respiratory Review*, 2013. 22(127): p. 6-19.
108. D'Angelo, W.A., et al., Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *The American Journal of Medicine*, 1969. 46(3): p. 428-440.
109. Weaver, A.L., M.B. Divertie, and J.L. Titus, Pulmonary Scleroderma. *Diseases of the Chest*, 1968. 54(6): p. 490-498.

110. Schurawitzki, H., et al., Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology*, 1990. 176(3): p. 755-759.
111. Steen, V.D., et al., Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1994. 37(9): p. 1283-1289.
112. Steen, V.D., et al., Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1985. 28(7): p. 759-767.
113. Mcnearney, T.A., et al., Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Care & Research*, 2007. 57(2): p. 318-326.
114. Steele, R., et al., Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis care & research*, 2012. 64(4): p. 519-524.
115. Briggs, D.C., et al., Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *The Lancet*, 1991. 338(8768): p. 661-662.
116. Greidinger, E.L., et al., African-American Race and Antibodies to Topoisomerase I Are Associated With Increased Severity of Scleroderma Lung Disease. *Chest*, 1998. 114(3): p. 801-807.
117. Lewandowska, K., et al. Antiendothelial cells antibodies in patients with systemic sclerosis in relation to pulmonary hypertension and lung fibrosis. in *Respiratory Regulation-The Molecular Approach*. 2013. Springer.
118. Desai, S.R., et al., CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology*, 2004. 232(2): p. 560-567.
119. Goldin, J.G., et al., High-Resolution CT Scan Findings in Patients With Symptomatic Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Chest*, 2008. 134(2): p. 358-367.

120. Meyer, K.C. and G. Raghu, Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: is it clinically useful? *European Respiratory Journal*, 2011. 38(4): p. 761-769.
121. Tzouvelekis, A., et al., Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta-analysis. *Pulmonary medicine*, 2012. 2012(1): p. 143637.
122. Nihtyanova, S.I., et al., Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis—a retrospective analysis. *Rheumatology*, 2006. 46(3): p. 442-445.
123. Åkesson, A., et al., Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1994. 37(5): p. 729-735.
124. Steen, V.D., et al., Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1994. 37(9): p. 1290-1296.
125. Hoyles, R.K., et al., A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2006. 54(12): p. 3962-3970.
126. Nadashkevich, O., et al., A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clinical rheumatology*, 2006. 25: p. 205-212.
127. Choy, E., Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2012. 51(suppl_5): p. v3-v11.
128. Kacar, C., et al., Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clinical rheumatology*, 2005. 24: p. 212-214.
129. Zhao, J., et al., Classification criteria of early rheumatoid arthritis and validation of its performance in a multi-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol*, 2014. 32(5): p. 667-73.

130. Wilsher, M., et al., Prevalence of airway and parenchymal abnormalities in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Respiratory Medicine*, 2012. 106(10): p. 1441-1446.
131. Mikuls, T.R., et al., Autoimmunity of the lung and oral mucosa in a multisystem inflammatory disease: The spark that lights the fire in rheumatoid arthritis? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016. 137(1): p. 28-34.
132. Marcucci, E., et al., Extra-articular rheumatoid arthritis. 2018.
133. Mori, S., Y. Koga, and M. Sugimoto, Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respiratory Medicine*, 2012. 106(11): p. 1591-1599.
134. Kelly, C., et al., Lung involvement in inflammatory rheumatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2016. 30(5): p. 870-888.
135. Haarhaus, M.L. and L. Klareskog, The lung as a target and as an initiator of rheumatoid arthritis-associated immunity: Implications for interstitial lung disease. *Revista Colombiana de Reumatología (English Edition)*, 2024. 31: p. S74-S81.
136. Skare, T.L., et al., Pulmonary changes on high-resolution computed tomography of patients with rheumatoid arthritis and their association with clinical, demographic, serological and therapeutic variables. *Revista brasileira de reumatologia*, 2011. 51: p. 331-337.
137. Saevarsdottir, S., et al., Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis & Rheumatism*, 2011. 63(1): p. 26-36.
138. Bongartz, T., et al., Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis & Rheumatism*, 2010. 62(6): p. 1583-1591.
139. Koduri, G., et al., Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology*, 2010. 49(8): p. 1483-1489.

140. Juge, P.-A., et al., Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*, 2021. 57(2).
141. Rojas-Serrano, J., et al., Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clinical Rheumatology*, 2017. 36: p. 1493-1500.
142. Izuka, S., et al., Acute exacerbation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: clinical features and prognosis. *Rheumatology*, 2020. 60(5): p. 2348-2354.
143. Vadillo, C., et al., Efficacy of rituximab in slowing down progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: data from the NEREA Registry. *Rheumatology*, 2020. 59(8): p. 2099-2108.
144. Md Yusof, M.Y., et al., Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology*, 2017. 56(8): p. 1348-1357.
145. Kelly, C.A., et al., Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease—improving outcomes over 25 years: a large multicentre UK study. *Rheumatology*, 2021. 60(4): p. 1882-1890.
146. Mathai, S.C. and S.K. Danoff, Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Bmj*, 2016. 352.
147. Plotz, P.H., et al., Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy. *Annals of internal medicine*, 1995. 122(9): p. 715-724.
148. Furst, D.E., et al., Epidemiology of adult idiopathic inflammatory myopathies in a US managed care plan. *Muscle & nerve*, 2012. 45(5): p. 676-683.
149. Yu, K.-H., et al., Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 Chinese cases. *Clinical rheumatology*, 2011. 30: p. 1595-1601.
150. Yang, X., et al., Mortality of Chinese patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinical Rheumatology*, 2020. 39: p. 1569-1579.

151. Sugiyama, Y., et al., The predictive prognostic factors for polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Arthritis research & therapy*, 2018. 20: p. 1-10.
152. Ciancio, N., et al., Contribution of pulmonary function tests (PFTs) to the diagnosis and follow up of connective tissue diseases. *Multidisciplinary respiratory medicine*, 2019. 14: p. 1-11.
153. Palmucci, S., et al., Clinical and Radiological Features of Interstitial Lung Diseases Associated with Polymyositis and Dermatomyositis. *Medicina*, 2022. 58(12): p. 1757.
154. Shappley, C.L., J.J. Paik, and L.A. Saketkoo, Myositis-Related Interstitial Lung Diseases: Diagnostic Features, Treatment, and Complications. *Current Treatment Options in Rheumatology*, 2019. 5(1): p. 56-83.
155. Yang, S.-H., C. Chang, and Z.-X. Lian, Polymyositis and dermatomyositis – challenges in diagnosis and management. *Journal of Translational Autoimmunity*, 2019. 2: p. 100018.
156. Qudsiya, Z. and M. Waseem, *Dermatomyositis*. 2023: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
157. Vojinovic, T., et al., Predictive features and clinical presentation of interstitial lung disease in inflammatory myositis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2021. 60: p. 87-94.
158. Guglielmi, S., et al., Acute respiratory distress syndrome secondary to antisynthetase syndrome is reversible with tacrolimus. *European Respiratory Journal*, 2008. 31(1): p. 213-217.
159. Fathi, M., et al., Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: longitudinal evaluation by pulmonary function and radiology. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2008. 59(5): p. 677-685.
160. Clawson, K. and C.V. Oddis, Adult respiratory distress syndrome in polymyositis patients with the anti-Jo-1 antibody. *Arthritis & Rheumatism*, 1995. 38(10): p. 1519-1523.

161. Polosa, R., et al., A Patient With Antihistidyl-tRNA Synthetase Positive Polymyositis Presenting as Acute Respiratory Distress Syndrome. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2008. 14(4): p. 219-221.
162. Saketkoo, L.A., et al., Reconciling healthcare professional and patient perspectives in the development of disease activity and response criteria in connective tissue disease-related interstitial lung diseases. *The Journal of rheumatology*, 2014. 41(4): p. 792-798.
163. Richards, T.J., et al., Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2009. 60(7): p. 2183-2192.
164. Mittoo, S., et al., Patient perspectives in OMERACT provide an anchor for future metric development and improved approaches to healthcare delivery in connective tissue disease related interstitial lung disease (CTD-ILD). *Current respiratory medicine reviews*, 2015. 11(2): p. 175-183.
165. Satoh, M., et al., A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2017. 52(1): p. 1-19.
166. Yoo, I.S. and J. Kim, The role of autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies. *Journal of Rheumatic Diseases*, 2019. 26(3): p. 165-178.
167. Solomon, J., J.J. Swigris, and K.K. Brown, Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *Jornal brasileiro de pneumologia*, 2011. 37: p. 100-109.
168. Mehta, P., P.M. Machado, and L. Gupta, Understanding and managing anti-MDA 5 dermatomyositis, including potential COVID-19 mimicry. *Rheumatology International*, 2021. 41(6): p. 1021-1036.
169. Mehta, P., et al., Management of interstitial lung disease (ILD) in myositis syndromes: a practical guide for clinicians. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2022. 36(2): p. 101769.
170. Stojan, G. and M. Petri, Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Current Opinion in Rheumatology*, 2018. 30(2): p. 144-150.

171. Petri, M., et al., Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 2012. 64(8): p. 2677-2686.
172. Lopez Velazquez, M. and K.B. Highland, Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Current Opinion in Rheumatology*, 2018. 30(5): p. 449-464.
173. Torre, O. and S. Harari, Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *La Presse Médicale*, 2011. 40(1): p. e41-e51.
174. Jawad, H., S.R. McWilliams, and S. Bhalla, Cardiopulmonary manifestations of collagen vascular diseases. *Current rheumatology reports*, 2017. 19: p. 1-10.
175. Aguilera-Pickens, G. and C. Abud-Mendoza, Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: pleural involvement, acute pneumonitis, chronic interstitial lung disease and diffuse alveolar hemorrhage. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 2018. 14(5): p. 294-300.
176. Cheema, G.S. and F.P. Quismorio Jr, Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Current opinion in pulmonary medicine*, 2000. 6(5): p. 424-429.
177. Johnson, J.S., C. Zhang, and E. Littlejohn, Retrospective cohort study identifying pulmonary complications in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2024: p. 09612033241273071.
178. Cheema, G.S. and F.P.J. Quismorio, Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2000. 6(5): p. 424-429.
179. Bodolay, E., et al., Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatology*, 2005. 44(5): p. 656-661.
180. Sharp, G.C., et al., Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *The American Journal of Medicine*, 1972. 52(2): p. 148-159.

181. Prakash, U.B.S., RESPIRATORY COMPLICATIONS IN MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE. Clinics in Chest Medicine, 1998. 19(4): p. 733-746.
182. Sullivan, W.D., et al., A Prospective Evaluation Emphasizing Pulmonary Involvement in Patients with Mixed Connective Tissue Disease. Medicine, 1984. 63(2).
183. Kasukawa, R., Mixed connective tissue disease. Internal Medicine, 1999. 38(5): p. 386-393.
184. Gunnarsson, R., et al., Mixed connective tissue disease. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2016. 30(1): p. 95-111.
185. d'Alessandro, M., et al., Neutrophil Extracellular Traps in ANCA-Associated Vasculitis and Interstitial Lung Disease: A Scoping Review. Life, 2022. 12(2): p. 317.
186. Arulkumaran, N., et al., Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: a retrospective observational cohort study. Rheumatology, 2011. 50(11): p. 2035-2043.
187. Sebastiani, M., et al., Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis. Clinical and experimental rheumatology, 2020. 38(2): p. 221-231.
188. Foulon, G., et al., ANCA-associated lung fibrosis: Analysis of 17 patients. Respiratory Medicine, 2008. 102(10): p. 1392-1398.
189. Hervier, B., et al., Pulmonary fibrosis associated with ANCA-positive vasculitides. Retrospective study of 12 cases and review of the literature. Annals of the rheumatic diseases, 2009. 68(3): p. 404-407.
190. Alba, M.A., et al., Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. Autoimmunity Reviews, 2017. 16(7): p. 722-729.
191. Comarmond, C., et al., Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature. Medicine, 2014. 93(24): p. 340-349.

192. Homma, S., H. Matsushita, and K. Nakata, Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology*, 2004. 9(2): p. 190-196.
193. Ando, M., et al., Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*, 2013. 107(4): p. 608-615.
194. Mariette, X. and L.A. Criswell, Primary Sjögren's syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2018. 378(10): p. 931-939.
195. Egashira, R., et al., CT findings of thoracic manifestations of primary Sjögren syndrome: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, 2013. 33(7): p. 1933-1949.
196. Flament, T., et al., Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *European Respiratory Review*, 2016. 25(140): p. 110-123.
197. Sambataro, G., et al., Clinical, morphological features and prognostic factors associated with interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome: a systematic review from the Italian Society of Rheumatology. *Autoimmunity reviews*, 2020. 19(2): p. 102447.
198. Fischer, A., et al., Minor salivary gland biopsy to detect primary Sjögren syndrome in patients with interstitial lung disease. *Chest*, 2009. 136(4): p. 1072-1078.
199. Gao, H., et al., Interstitial lung disease in non-sicca onset primary Sjögren's syndrome: a large-scale case-control study. *International journal of rheumatic diseases*, 2018. 21(7): p. 1423-1429.
200. Ramos-Casals, M., et al., EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Annals of the rheumatic diseases*, 2020. 79(1): p. 3-18.
201. La Rocca, G., et al., Primary-Sjögren's-Syndrome-Related Interstitial Lung Disease: A Clinical Review Discussing Current Controversies. *Journal of Clinical Medicine*, 2023. 12(10): p. 3428.
202. Graney, B.A. and A. Fischer, Interstitial pneumonia with autoimmune features. *Annals of the American Thoracic Society*, 2019. 16(5): p. 525-533.

203. Fischer, A., et al., An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *European Respiratory Journal*, 2015. 46(4): p. 976-987.
204. Fernandes, L., et al., Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features (IPAF). *Frontiers in Medicine*, 2019. 6.
205. Ahmad, K., et al., Interstitial pneumonia with autoimmune features: clinical, radiologic, and histological characteristics and outcome in a series of 57 patients. *Respiratory medicine*, 2017. 123: p. 56-62.
206. Wiertz, I.A., et al., Cyclophosphamide in steroid refractory unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia and interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF). *European Respiratory Journal*, 2018. 51(4): p. 1702519.
207. Blanc, P.D., et al., The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019. 199(11): p. 1312-1334.
208. Britton, J. and R. Hubbard, Recent advances in the aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Histopathology*, 2000. 37(5): p. 387-392.
209. Spagnolo, P., et al., Occupational interstitial lung diseases. *Journal of internal medicine*, 2023. 294(6): p. 798-815.
210. Camus, P., S. Kudoh, and M. Ebina, Interstitial lung disease associated with drug therapy. *British Journal of Cancer*, 2004. 91(2): p. S18-S23.
211. Hanania, A.N., et al., Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management. *Chest*, 2019. 156(1): p. 150-162.
212. Abid, S.H., V. Malhotra, and M.C. Perry, Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Current Opinion in Oncology*, 2001. 13(4): p. 242-248.
213. Huang, C., et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020. 395(10223): p. 497-506.
214. Wu, Z. and J.M. McGoogan, Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a

- Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020. 323(13): p. 1239-1242.
215. Bao, C., et al., Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*, 2020. 17(6): p. 701-709.
 216. Udwadia, Z.F., P.A. Koul, and L. Richeldi, Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake. *Lung India*, 2021. 38(Supplement): p. S41-s47.
 217. Aquilina, G., et al., Cystic Interstitial Lung Diseases: A Pictorial Review and a Practical Guide for the Radiologist. *Diagnostics*, 2020. 10(6): p. 346.
 218. Basset, F., et al., Pulmonary histiocytosis X. *American Review of Respiratory Disease*, 1978. 118(5): p. 811-820.
 219. Xaubet, A., et al., Bronchoalveolar lavage analysis with anti-T6 monoclonal antibody in the evaluation of diffuse lung diseases. *Respiration*, 1989. 56(3-4): p. 161-166.
 220. Cottin, V., Eosinophilic Pneumonia, in *Orphan Lung Diseases: A Clinical Guide to Rare Lung Disease*, V. Cottin, et al., Editors. 2023, Springer International Publishing: Cham. p. 277-309.
 221. Zhang, Y., et al., Systemic immune-inflammation index is a promising noninvasive marker to predict survival of lung cancer: A meta-analysis. *Medicine*, 2019. 98(3): p. e13788.
 222. Fucà, G., et al., The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *British journal of cancer*, 2020. 123(3): p. 403-409.
 223. Sesé, L., et al., Adult interstitial lung diseases and their epidemiology. *La Presse Médicale*, 2020. 49(2): p. 104023.
 224. Kamiya, H. and O.M. Panlaqui, A systematic review of the incidence, risk factors and prognosis of acute exacerbation of systemic autoimmune disease-associated interstitial lung disease. *BMC Pulmonary Medicine*, 2021. 21(1): p. 150.

225. Henry, T.S., et al., The Spectrum of Interstitial Lung Disease in Connective Tissue Disease. *J Thorac Imaging*, 2016. 31(2): p. 65-77.
226. Yoo, H., et al., Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management. *European Journal of Radiology Open*, 2022. 9: p. 100419.
227. Gochuico, B.R., et al., Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Archives of internal medicine*, 2008. 168(2): p. 159-166.
228. Chen, J., et al., Asymptomatic preclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Journal of Immunology Research*, 2013. 2013(1): p. 406927.
229. Sverzellati, N., et al., Interstitial lung diseases in a lung cancer screening trial. *European Respiratory Journal*, 2011. 38(2): p. 392-400.
230. Douglas, D., et al., Tobacco smoking is associated with combined pulmonary fibrosis and emphysema and worse outcomes in interstitial lung disease. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2023. 325(2): p. L233-L243.
231. McDermott, G.C., et al., Prevalence and mortality associations of interstitial lung abnormalities in rheumatoid arthritis within a multicentre prospective cohort of smokers. *Rheumatology*, 2023. 62(SI3): p. SI286-SI295.
232. Kumar, A., et al., Current Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Smoking-Related Interstitial Lung Diseases. *Chest*, 2018. 154(2): p. 394-408.
233. Moran-Mendoza, O., T. Ritchie, and S. Aldhaheri, Fine crackles on chest auscultation in the early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective cohort study. *BMJ Open Respir Res*, 2021. 8(1).
234. De Lorenzis, E., et al., Multidisciplinary Evaluation of Interstitial Lung Diseases: New Opportunities Linked to Rheumatologist Involvement. *Diagnostics*, 2020. 10(9): p. 664.

235. Demoruelle, M.K., S. Mittoo, and J.J. Solomon, Connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2016. 30(1): p. 39-52.
236. Kinder, B.W., et al., Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2007. 176(7): p. 691-697.
237. Fischer, A. and L. Richeldi, Cross-disciplinary collaboration in connective tissue disease-related lung disease. *Semin Respir Crit Care Med*, 2014. 35(2): p. 159-65.
238. Peredo, R.A., V. Mehta, and S. Beegle, Interstitial Lung Disease Associated with Connective Tissue Diseases, in *Lung Inflammation in Health and Disease, Volume II*, Y.-X. Wang, Editor. 2021, Springer International Publishing: Cham. p. 73-94.
239. Desai, S.R., et al., CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology*, 2004. 232(2): p. 560-7.
240. Lu, M., et al., Analysis of Clinical Characteristics of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease in 161 Patients: A Retrospective Study. *Int J Gen Med*, 2022. 15: p. 8617-8625.
241. Shi, S., et al., Association of Red Blood Cell Distribution Width Levels with Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease (CTD-ILD). *Disease Markers*, 2021. 2021(1): p. 5536360.
242. Mueller, A.N., et al., Identification of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Prediction of Disease Severity via Machine Learning Analysis of Comprehensive Metabolic Panel and Complete Blood Count Data. *Lung*, 2024. 202(2): p. 139-150.
243. Erturk, A., et al., Platelet indices as a predictor in the differentiation of Behçet's disease from recurrent aphthous stomatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023. 27(18): p. 8494-8504.
244. Liu, J., et al., Advanced Role of Neutrophils in Common Respiratory Diseases. *Journal of Immunology Research*, 2017. 2017(1): p. 6710278.

245. Zhong, J.H., D.H. Huang, and Z.Y. Chen, Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017. 8(43): p. 75381-75388.
246. Ruta, V.M., et al., Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Immune-Inflammation Index—Biomarkers in Interstitial Lung Disease. *Medicina*, 2020. 56(8): p. 381.
247. Başaran, P.Ö. and M. Dogan, The relationship between disease activity with pan-immune-inflammatory value and systemic immune-inflammation index in rheumatoid arthritis. *Medicine*, 2024. 103(9): p. e37230.
248. Susok, L., et al., The pan-immune-inflammation value and systemic immune-inflammation index in advanced melanoma patients under immunotherapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2022. 148(11): p. 3103-3108.
249. Kazan, D. and S. Kazan, Systemic immune inflammation index and pan-immune inflammation value as prognostic markers in patients with idiopathic low and moderate risk membranous nephropathy. 2023.