

## Bölüm 4: İnterstisyel ve İmmunolojik Akciğer Hastalıkları (Parankimal Akciğer Hastalıkları)

**Bölüm Editörü:** Oğuzhan Okutan

İnterstisyel Akciğer Hastalıklarına Genel Yaklaşım <i>Özge Aydın Güçlü, Esra Uzaslan</i> .....	Ç1-Ç13
İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler <i>Gamze Kırkıl</i> .....	Ç14-Ç33
İdiyopatik Pulmoner Fibrozis <i>Aylin Çapraz, Oğuzhan Okutan</i> .....	Ç34-63
Eozinofilik Pnömoniler <i>Murat Yalçınsoy</i> .....	Ç64-Ç98
Hipersensitivite Pnömonisi <i>Ebru Çakır Edis</i> .....	Ç99-Ç110
Kollajen Vasküler Hastalıklarının Akciğer Tutulumu <i>Ceyda Anar</i> .....	Ç111-Ç133
Akciğerin Depo Hastalıklarına Yaklaşım <i>Onur Yazıcı</i> .....	Ç134-Ç143
Pulmoner Alveoler Proteinozis <i>Onur Yazıcı</i> .....	Ç144-Ç156
Pulmoner Alveoler Mikrolitiazis <i>Onur Yazıcı</i> .....	Ç157-Ç165
Alveoler Hemoraji Sendromları <i>Dilaver Taş</i> .....	Ç166-Ç184

Benign Metastatik Leiomyom	
<i>Halil İbrahim Yakar</i> .....	Ç185-Ç187
Pulmoner Lenfanjiyomiyomatozis	
<i>Halil İbrahim Yakar</i> .....	Ç188-Ç199
Sarkoidoz	
<i>Zafer Kartaloğlu</i> .....	Ç200-Ç227
İlaç İlişkili Akciğer Hastalıkları	
<i>Onur Yazıcı</i> .....	Ç228-Ç246

# İnterstisyel Akciğer Hastalıklarına Genel Yaklaşım

Özge Aydın Güçlü  
Esra Uzaslan

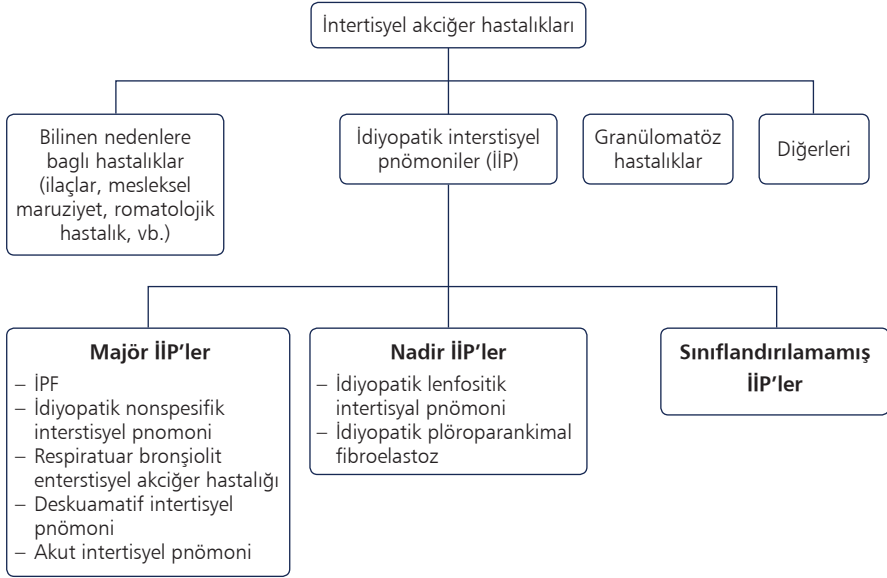
## Giriş

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH); benzer klinik, radyolojik, fizyolojik ve patolojik ortak özelliklerin birlikte sınıflandırıldığı, 150-200 kadar farklı histolojik özelliğin bulunduğu, heterojen bir grup hastalık grubudur. İnterstisyum, alveoler epitelyal ve kapiller endotelyal hücreleri ayıran alveoler duvarın bulunduğu bölgedir. İAH'da; alveoller, alveoler septa, respiratuvar bronşiyol, damarlar, lenfatikler ile akciğer parankimi etkilenebilmektedir (1,2). Bu yüzden bu hastalık grubu "Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları" (DPAH) olarak da isimlendirilmektedir. Etkilenen akciğer alanında inflamasyon bazen geçici değişikliklere neden olurken bazen de fibrozis, traksiyon bronşektazileri gibi kalıcı değişiklikler görülebilmektedir.

İAH; ilaçlar, inorganik (asbest, silika vb.) veya organik (kuş proteinleri, termofilik bakteriler vb.) tozlara maruziyet ile kollajen vasküler hastalıklar sonucu gelişebileceği gibi idiyopatik de olabilmektedir (**Şekil 1**).

Radyolojik ve patolojik bulgular tanıda yol göstermekle birlikte öncelikle ayrıntılı anamnez alınarak altta yatan hastalığın dışlanması, idiyopatik ya da sekonder hastalık kararının verilmesi gerekmektedir (3,4). Anamnez ile fizik muayene bulguları, rutin laboratuvar testleri, eski ve güncel akciğer grafileri, solunum fonksiyon testleri birlikte değerlendirilmelidir. İAH'na tanısal yaklaşım **Şekil 2**'de özetlenmiştir (5).

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



**Şekil 1:** İnterstiyel Akciğer Hastalıkları Sınıflaması (3). İİP: İdiyopatik interstiyel pnömoni.

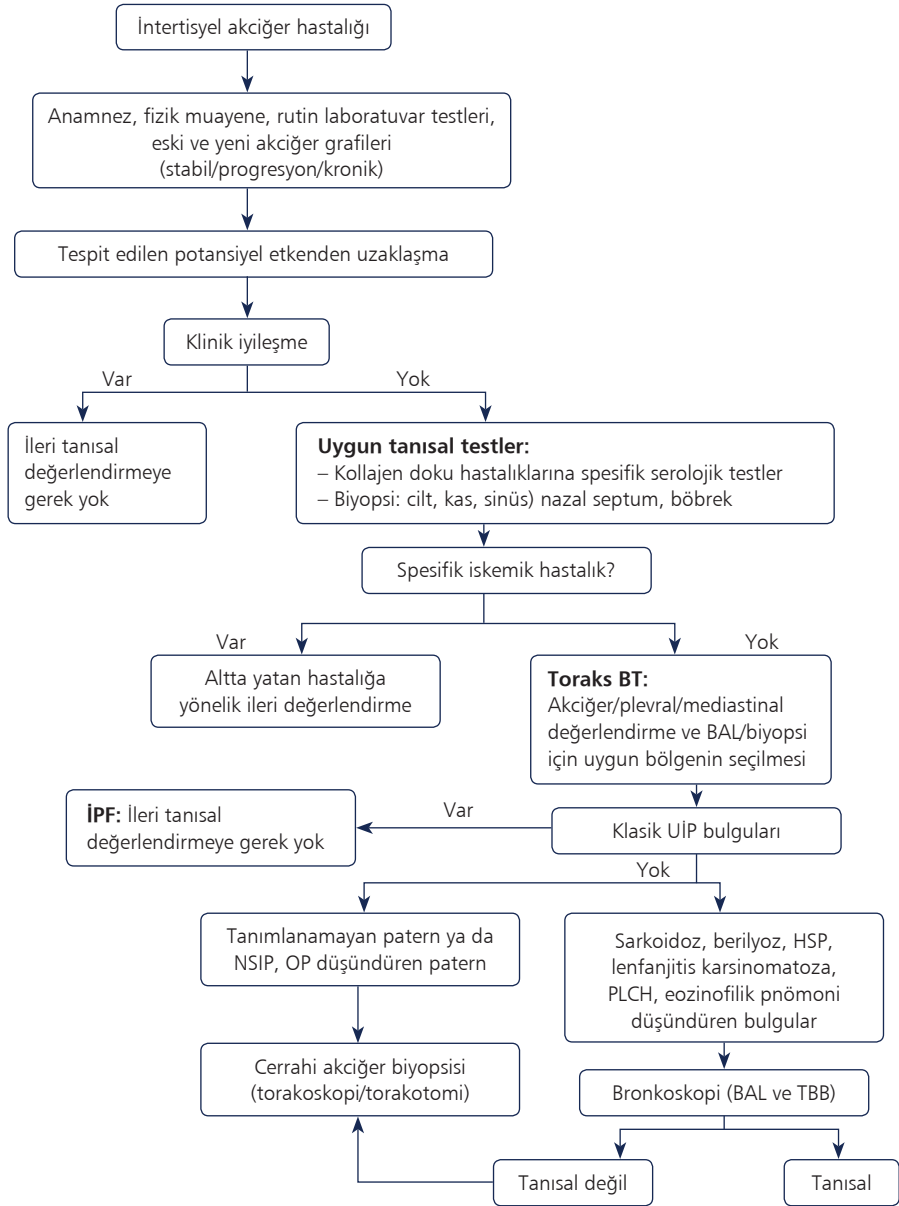
## Tıbbi Öykü

### Yaş ve Cinsiyet

Bazı İAH belirli yaş gruplarında daha yaygındır veya bazıları bir cinsiyette diğerine göre baskınlık göstermektedir. Sarkoidoz, kollajen doku hastalıkları ile ilişkili İAH, lenfanjiyoleiyomiyomatozis (LAM), Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis (PLHH) ve ailesel İAH (ailesel İPF, Gaucher's hastalığı, Hermansky-Pudlak Sendromu) 20-40 yaş aralığında sık görülmekte iken idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) sıklıkla 50 yaş üzerinde görülmektedir (6). Postmenapozal kadınlarda LAM ve tüberoskleroz akciğer tutulumu sıktır. Mesleki maruziyetin daha fazla olması nedeniyle pnömokonyozlar daha çok erkeklerde görülmektedir. Romatoid artrit ile ilişkili İAH erkeklerde sık görülmekte iken diğer kollajen doku hastalıklarına bağlı İAH ve lenfositik interstiyel pnömoni (LİP) kadınlarda biraz daha sıktır (5,7,8).

## Semptomlar

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



Şekil 2:

İnterstiyel akciğer hastalıklarına tanısal yaklaşım. İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis, BAL: Bronkoalveoler lavaj, UIP: Usual interstiyel pnömoni, NSIP: Nonspesifik interstiyel pnömoni, OP: Organize pnömoni, HSP: Hipersensivite pnömonisi, PLCH: Pulmoner langerhans hücreli histiyositozis, TBB: Transbronşiyal biyopsi.

### **Nefes Darlığı**

Başlangıçta dispne özellikle ağır egzersiz sırasında görülmekle birlikte hastalık ilerledikçe istirahatte de görülebilmektedir. Hastalar çoğu kez nefes darlığını yaş, kilo almı, hareketsizlik ya da yeni geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkilendirme eğilimindedirler. Genellikle aktivitelerini kısıtlamaları sonucunda semptomlarında azalma olması ile hastalar nefes darlığı şikayetlerini göz ardı edebilmektedir. Nefes darlığı göreceli bir yakınma olması nedeniyle hastalığın şiddetini ölçmek ve seyrini takip etmek için dispne düzeyini derecelendirmek önemli bir yöntemdir. Nefes darlığında ani bir artış ve eşlik eden plöretik ağrının varlığı spontan pnömotoraksı düşündürmektedir. PLHH, LAM ve nörofibratozis gibi kistik akciğer hastalıklarında spontan pnömotoraks görülebilmektedir (5,7,8).

### **Öksürük**

Kuru öksürük 2. sık görülen yakınmadır; özellikle solunum yollarını tutan hastalıklarda (sarkoidoz, bronşiyolit obliterated pnömoni (BOOP), respiratuvar bronşiyolit-interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH), lenfanjitis karsinomatosa, lipoid pnömoni, hipersensitivite pnömonisi (HSP) ve PLHH görülmektedir. Balgamlı öksürük genellikle nadirdir, kronik eozinofilik pnömoni ve alerjik bronkopulmoner aspergillozda görülebilmektedir. Kömür işçisi pnömokonyozunda siyah renkli balgam, pulmoner alveoler proteinoziste beyaz renkli yapışkan balgam izlenmektedir (5,7,8).

### **Hemoptizi**

Diffüz alveoler hemoraji sendromları, LAM, tüberoskleroz, pulmoner veno-oklüziv hastalık, uzun süredir devam eden mitral kapak hastalığı ve granümatöz vaskülitlerde kan tükürme veya kanla karışık balgam görülebilmektedir. Bazı hastalarda, hemoptizi olmaksızın dispne, akciğerlerde yaygın infiltrasyonlar ve demir eksikliği anemisi ile seyreden diffüz alveoler hemoraji mevcut olabilmektedir. Bilinen İAH'si olan bir hastada yeni başlayan hemoptizi, malignite varlığını düşündürülebilir (5,7,8).

### **Hırıltı**

İAH'da nadir görülen bir semptomdur. Lenjanjitis karsinomatosa, kronik eozinofilik pnömoni, Churg Straus Sendromu ve respiratuvar bronşiolitte görülebilir (5,7,8).

### **Göğüs Ağrısı**

İAH'da sık görülmemekle birlikte plöretik göğüs ağrısı romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, mikst konnektif doku hastalığı ile bazı ilaç ilişkili İAH'da görüle-

bilmektedir. Akut başlangıçlı göğüs ağrısı pnömotoraksı düşündürebilir. Sarkoidoz olgularında retrosternal baskı hissi ya da ağrı yaygın görülebilmektedir (5,7,8).

### Akciğer Dışı Semptomlar

Kas-iskelet ağrısı, halsizlik, yorgunluk, ateş, eklemlerde şişlik ve ağrı, fotosensivite, Reynaud fenomeni, ağız ve göz kuruluğu gibi yakınmalar altta yatan kollajen doku hastalığını düşündürmektedir. Bu yakınmalar özellikle romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus ve polimiyozit/dermatomyozitin akciğer tutulumundan aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkabileceği için semptomların yokluğu kollajen doku hastalığını dışlamamaktadır (5,7,8).

### Yakınmaların Başlangıcı

Yakınmaların ne kadar süredir devam ettiği ayırıcı tanı için yardımcı olabilmektedir (**Tablo 1**). Akut ve subakut seyirli İAH, genellikle hızlı başlangıçlı semptomlar, yaygın parankimal opasiteler ve ateş gibi atipik enfeksiyöz pnömoni özellikleri taşımaktadır. Kronik seyirli İAH'ları (İPF, sarkoidoz, pnömokonyoz) kendi aralarında ayırıcı tanısı yapılmalı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile kalp yetmezliği gibi hastalıklardan da ayırt edilmelidir. HSP ve sarkoidoz gibi bazı İAH'ları akut, subakut veya kronik seyirli olabilmektedir (5,7,8).

## Özgeçmiş

### Sigara

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

**Tablo 1:** Başvuru öncesi semptomların süresine göre İAH'nın değerlendirilmesi (5):

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

Sigaranın alveoler duvarı hasarlaması, böylelikle dolaşımdaki anti-basal membran antikorlarının alveoler bazal memrandan daha kolay geçmesi nedeniyle Goodpasture sendromu olgularında, alveoler hemoraji sigara içenler arasında daha sık görülmektedir (9). Asbest işçilerinden sigara içenlerde asbestoz gelişme riski içemeyenlere göre 13 kat daha fazla bulunmuştur (10,11).

### **Eşlik Eden Hastalıklar**

Kollajen doku hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı veya malignite öyküsü ile altta yatan hastalığı tedavi etmek için kullanılan ilaçlar İAH ayırıcı tanısında ipucu sağlamaktadır. Öyküde astım ve nazal semptomların varlığı kronik eozinofilik pnömoni ya da Churg Strauss Sendromunu düşündürmektedir. Bağışıklığı baskılanmış olgularda İAH enfeksiyöz nedenlere bağlı olabilmektedir (12).

### **İlaçlar ve Radyasyon**

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

Radyasyona bağlı akciğer hasarı, ışınlanmış akciğer hacmi ve kümülatif ışınlama dozu ile doğrudan ilişkilidir. Akut radyasyon pnömonisi ile ilişkili semptomlar genellikle ışınlamayı takiben yaklaşık 4-12 hafta sonra gelişmekte iken geç veya fibrotik radyasyon pnömonisi ilişkili yakınmalar 6-12 ay sonra görülmektedir. Önceden radyoterapi uygulanmış olan olgulara adriamisin, etoposid, gemsitabin ve paklitaksel gibi antineoplastik ajanlar uygulandıktan aylar ya da yıllar sonra radyasyon pnömonisi gelişebilmektedir (13,14).

### **Meslek ve Çevre**

Ev ve iş ortamının, eş ve çocuklar dahil, temas açısından gözden geçirilmesi önem taşımaktadır. Kronolojik olarak bireyin hayatı boyunca çalışmış olduğu tüm işler, temas ettiği toz, duman ve kimyasallar, maruziyetin süresi, yakınmalar nedeniyle işin bırakılma durumu, çalışmış olduğu iş yerinde benzer yakınmaları olan çalışanların varlığı sorgulanmalıdır. Hipersensitivite pnömonisinde solunum semptomları, ateş ve anormal bir göğüs radyografisi gelişimi genellikle iş yeri (çiftçi akciğeri) veya bir hobi (güvercin yetiştiricisi hastalığı) ile ilişkilidir. Semptomlar kişinin etkenden uzaklaşması ile birlikte günler içinde azalır hatta yok olabilirken etkene tekrar maruziyet ile yeniden ortaya çıkabilmektedir. Mesleği çiftçi olarak bildirilen HSP olgularında



buğday, arpa tarımı ve ürünlerin depolanma sırasında küflenme durumları sorgulanmalıdır. Hobi olarak evcil hayvan (özellikle güvercin) besleyen bireyler, organik toz teması ile HSP gelişimi için risk altındadırlar (15). Madencilik, tünel açma, kazı çalışmaları, taş ocakları, dökümcülük, seramik yapımı, cam imalatı ve kumlamaçılık yapılan sektörler silikozis gelişimi için riskli iş kollarıdır. Silikozis, parankimal nodül ve pulmoner fibrozisle seyreden kronik bir akciğer hastalığına sebep olmaktadır. Asbest, inşaat ve izolasyon amaçlı kullanılabilen çevresel ve mesleki olarak maruziyetin olabileceği bir etkidir (16,17). Ülkemizde özellikle kırsal alanlardaki asbest maruziyeti, ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir (18). Asbestin toksik etkileri toplam maruz kalınan doza ve ilk maruziyetten sonra geçen zamana bağlıdır. Kömür işçisi pnömokonyozu kömür tozu, grafit ve diğer karbon formlarına uzun süreli maruziyet sonrası oluşmaktadır. Berilyum; ısı kalkanı, motor pervanesi, radyografi tüpleri, mikrodalga ekipmanları ve nükleer reaktörlerde kullanılan ender bulunan hafif bir metaldir (16,17). Akut berilyum pnömonitisi yüksek düzeyde berilyum partiküllerinin akut inhalasyonu sonucu gelişen akut akciğer hasarına bağlı olarak oluşmaktadır (16).

Aile bireylerinin de mevcut etkenlere pasif maruziyeti ile risk grubuna girebilmeleri söz konusu olabilmektedir.

### **Soy Geçmiş**

İPF, NSİP, sarkoidoz gibi bazı hastalıkların aile bireyleri arasında sık görüldüğü ve ailesel İPF, tüberoskleroz, nörofibromatozis gibi bazı İAH'ların otozomal dominant kalıtım ile ailesel geçişinin olduğu bildirilmiştir. Sigara öyküsü olan bireylerin çevresel ve genetik etkileşim ile birlikte pulmoner fibrozise sebep olduğu ve İPF patogenezinde katkısı bulunduğu bildirilmiştir. Hermansky Pudlak Sendromu, Niemann Pick Hastalığı ve Gaucher Hastalığı'nda otozomal resesif kalıtım geçerlidir (19).

### **Fizik Muayene**

#### **Solunum Sistemi Muayenesi**

Akciğer muayenesi İAH'de sıklıkla anormaldir, ancak bulgular genellikle nonspesifiktir. Granülomatöz akciğer hastalıklarında, özellikle sarkoidozda daha az duyulmalarına rağmen, İAH'nın birçok formunda akciğer oskültasyonunda inspiryum sonunda velcro raller (selofan raller) işitilmektedir. Velcro raller arka koltuk altı çizgisinde, akciğerlerin bazallerinde, radyolojik olarak henüz patolojik bulgu tespit edilmeden erken dönemde işitilebilir. İPF'li olguların %90'ında, asbestozisli olguların %50'sinde bu bulgu saptanabilmektedir. Sarkoidoz ve Wegener granülomatozisi gibi ha-

vayolu duvarında granülom oluşması ile seyreden hastalıklarda genellikle ronküs işitilmektedir. İnspiratuvar ronküs şeklindeki martı sesi (squake) HSP ve bronşiyolitte duyulan ancak traksiyon bronşektazileri nedeniyle İPF’de de işitilebilen bir solunum sesidir (20).

Akciğerlerin bazallerinde ileri derecede fibrozis gelişimi nedeniyle İAH olgularında yatarken nefes darlığının geçip, oturur pozisyonda nefes darlığının tekrar başlaması (platipne) ile oturur pozisyonda oksijen satürasyonunda düşme (ortodeoksi) görülebilir (21).

### **Kardiyak Değerlendirme**

İleri derecede pulmoner fibrozisi olan olgularda uzun süreli hipoksemik solunum yetmezliğine bağlı olarak pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişebilmektedir; kardiyak muayene bulgusu olarak S2 pulmoner bileşeninde sertleşme, sağ kalp kaynaklı gallop ritmi işitilebilmektedir. Skleroderma’da pulmoner arterit tutulumuna bağlı olarak da pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir (22). Kor pulmonale İAH’da ileri dönem hastalığa işaret etmektedir. Ayırıcı tanıda oskültasyonda yaygın raller, radyolojik olarak yaygın interstisyel görünüm saptanan sol kalp yetmezliğinin kardiyak değerlendirme ile İAH’dan ayırt edilmesi gerekmektedir.

### **Cilt Bulguları**

Sarkoidozda, eritema nodozum, lupus pernio, küçük plak ve nodüller lezyonlar görülebilir. Sklerodermada deri atrofiktir ve balmumu görünümü almıştır. Skleroderma ve Sjögrende soğukta ellerde görülen ağrı ve duyu kaybı ile birlikte solukluk, morarma ve ardından kızarma şeklinde renk değişikliği şeklinde izlenen Raynaud fenomeni gelişebilmektedir. Sistemik lupus eritematoziste yüzde kelebek raş görülebilir. Tüberosklerozda yüzde, burun kanatlarının yan tarafında ve yanaklarda adenoma sebaceum izlenebilir. Nörofibromatoziste ciltte çok sayıda nörofibromlar, cafe au lait (sütlü kahve renginde lekeler) bulunabilir. Wegener granülomatosisinde deride nekroz ve ülserler görülebilir (23).

### **Göz Bulguları**

Sarkoidoz ve bazı vaskülitlerde üveit ve sklerit görülebilmektedir (23).

### **Bağ Doku Hastalıkları İle İlişkili Bulgular**

Kollajen doku hastalığına bağlı İAH olgularında artrit, artralji, Raynaud fenomeni, keratokonjunktivitis sikka görülebilmektedir (23).

### Periferik Lenfadenopati, Hepatomegali, Splenomegali

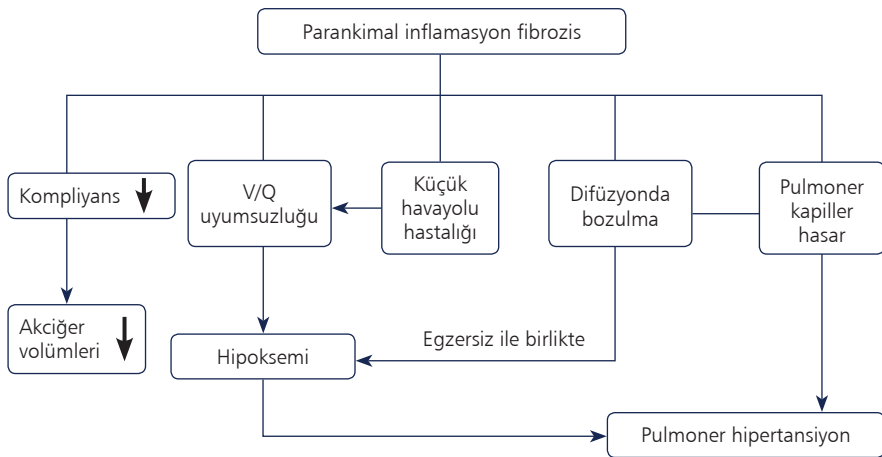
Sarkoidozda görülebilmektedir (24).

### Spirometri ve Difüzyon Kapasitesi

İAH'da patolojik ve fizyolojik özellikler arasındaki ilişkiler **Şekil 3**'te özetlenmiştir (25).

Solunum fonksiyon testleri (SFT), İAH tanısında, hastalık ağırlığı ve prognozun belirlenmesinde, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılır. Karakteristik olarak İAH'da zorlu vital kapasite (FVC), tidal volüm (TV), total akciğer kapasitesi (TLC) ve difüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma ile normal hava akımı ile istirahatte artan hipoksemi görülmektedir. Statik akciğer volümlerinden vital kapasite (VC), fonksiyonel rezidüel kapasiteye (FRC) göre daha fazla azalmaktadır. Çoğunlukla hastalarda rezidüel volüm (RV) hastalığın ileri evrelerine kadar korunduğu için rezidüel volümün total akciğer kapasitesine oranı (RV/TLC) genellikle artmış olarak saptanır. Ağır sigara içicilerinde İAH olmasına rağmen VC ve TLC azalmayıp; VC normal değerlerde ve TLC artmış olarak bulunabilmektedir. İAH'da en belirgin özellik restriksiyon olmakla birlikte restriksiyon ve obstrüksiyonun birlikte görüldüğü olgularda sarkoidoz, LAM, PLHH, BO gibi hastalıklar ile kombine pulmoner fibrozis ve amfizem tanıları akla gelmelidir (26,27).

İAH'da akciğer volümlerinde görülen restriktif paternin yanısıra gaz değişiminin bozulması ile difüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma görülmektedir. DLCO'daki azalma İAH olgularında henüz solunum fonksiyonlarında değişikliklerin ortaya çık-



**Şekil 3:** İnterstiyel akciğer hastalığında görülen patolojik ve fizyolojik özellikler arasındaki ilişkiler.

madığı erken dönemde fizyolojik değişikliklerin saptanmasında en hassas yöntem olarak değerlendirilmektedir.

### Radyolojik Değerlendirme

Akciğer grafisinin duyarlılığı %80, özgüllüğü %82'dir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), İAH'nın varlığı ve parankim tutulumunun derecesini değeren-

**Tablo 2:** YÇBT'de yaygın görülen anormal parankim bulguları ile ilişkili hastalıklar

Akciğer Dansitesinde Artış		
Retiküler Opasiteler	Buzlu cam opasiteleri	Konsolidasyon
İPF NSIP Kollajen doku hastalıkları Asbestozis İlaç ile ilişkili İAH	NSIP Akut interstisyel pnömoni DİP RB-İAH LİP COP HSP İAH akut alevlenme	COP Polimiyozit/dermatomiyozit İAH akut alevlenme Akut interstisyel pnömoni HSP İlaçlar Sarkoidoz
Nodüler lezyonlar		
Sentrilobuler	Perilenfatik	Rastgele
HSP RB-İAH PLHH	Sarkoidoz Silikozis Kömür işçisi pnömokonyozu Berilyozis LİP	Silikozis Kömür işçisi pnömokonyozu Sarkoidoz Hematojen metastaz Miliyer tüberküloz/fungal enf.
Akciğer Dansitesinde Azalma		
Bal peteği	Kistik lezyonlar	
İPF Fibrotik NSIP İlaç ile ilişkili İAH Asbestozis Sarkoidoz (Evre 4) Kronik HSP Kollajen doku hastalıkları	PLHH Lenfanjiyoleomiyomatozis LİP DİP Birt-Hogg-Dubé Hafif zincir depo hastalıkları	
<p><i>İAH: İnterstiyel akciğer hastalığı, İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis, NSIP: Nonspesifik interstiyel pnömoni, DİP: Deskuamatif interstiyel pnömoni, RB-İAH: Respiratuvar bronşiyolit-İnterstiyel akciğer hastalığı, LİP: Lenfositik interstiyel pnömoni, COP: Kriptojenik organize pnömoni, HPS: Hipersensivite pnömonisi, PLHH: Pulmoner langerhans hücreli histiyositozis.</i></p>		

dirmede konvansiyonel akciğer grafisine üstündür. İlk kez 1982’de tanımlanan YÇBT tekniği ile interstiyel hastalığı tespit etmede duyarlılık %95’e, özgüllük %100’e yaklaşmıştır. YÇBT’de görüntü çözünürlüğünün optimum olabilmesi için mümkün olan en ince kesit kalınlığı (1-1.5 mm) kullanılmalıdır (28). İnterstiyel akciğer hastalığında YÇBT’de akciğer dansitesinde artış ve akciğer dansitesinde azalma varlığına göre parankim lezyonları değerlendirilmektedir. Akciğer dansitesinde artış bulguları çizgisel ve retiküler dansiteler, parankimal opasiteler (buzlu cam dansitesi, konsolidasyon ve nodüler dansitelerdir. Küçük nodüllerin dağılımı; sentrilobüler, perilenfatik ya da rastgele olabilir. Akciğer dansitesinde azalma bulguları kistik lezyonlar, amfizem ve bronşektazi, mozaik perfüzyon ve atenüasyon ile hava hapsidir (29). YÇBT’de yaygın görülen anormal parankim bulguları ile ilişkili hastalıklar **Tablo 2’**de özetlenmiştir (30).

### Bronkoscopi

Bronkoalveoler lavaj (BAL) noninvazif olarak güvenli bir şekilde solunumsal sekresyonların hücresel ve hücresel olmayan bileşenlerinin tanı ve araştırma amacıyla incelenmesine olanak sağlamaktadır. Akut olarak ortaya çıkan İAH’da BAL; akut eozinofilik pnömoni, alveoler hemoraji, malignite, atipik veya fırsatçı enfeksiyonların tanısında kullanılmaktadır. Ayrıca radyolojik bulgularla korele olarak sarkoidoz, HSP, PLHH veya enfeksiyon ön tanılarıyla veya klinik olarak hemoptizi varlığında da

**Tablo 3:** İAH tanısında BAL bulguları

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

tanı için kullanılmaktadır. Sağlıklı kişilerde BAL'da total hücre sayısı 13x10<sup>6</sup>, alveoler makrofaj %84, lenfosit %13, granülosit %3, nötrofil %0.5, eozinofil %0.5, mast hücresi %0.5, plazma hücresi %0.5 oranlarında bulunmaktadır. BAL bulgularının tanıda yol gösterici olduğu İAH'ları **Tablo 3**'te özetlenmiştir (31).

## Biyopsi

Akciğer biyopsisi hastalığın evresini ve etiyolojisini belirlemek için uygulanmaktadır. Sarkoidoz, lenfanjitis karsinomatoza, eozinofilik pnömoni, Goodpasture sendromu ve enfeksiyon şüphesinde ilk tercih bronkoskopik değerlendirme ile transbronşiyal biyopsi olmalıdır.

Toraskopik ya da torakotomik olarak cerrahi biyopsinin en uygun lokalizasyondan 3 cm'den büyük ve birden fazla lobdan alınması ile subplevral alandan, sağda orta ve solda linguladan örnek almaktan kaçınılması önerilmektedir (32).

## KAYNAKLAR

1. Harari S, Caminati A. Update on diffuse parenchymal lung disease. *European Respiratory Review* 2010; 19: 97-108.
2. Eickelberg O, Selman M. Update in diffuse parenchymal lung disease 2009. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010; 181: 883-8.
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King Jr TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013; 188: 733-48.
4. Reynolds HY. Diagnostic and management strategies for diffuse interstitial lung disease. *Chest* 1998; 113: 192-202.
5. King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H. Approach to the adult with interstitial lung disease: clinical evaluation. 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-interstitial-lung-disease-clinical-evaluation>
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2018; 198: e44-e68.
7. Raghu G, Brown KK. Interstitial lung disease: clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis. *Clinics in chest medicine* 2004; 25: 409-19.
8. Tabak L, Akciğer Parankimal Hastalıkları. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, editors. *Solumun Sistemi ve Hastalıkları*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2010: 1053-62.
9. Donaghy M, Rees A. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *The Lancet* 1983; 322: 1390-3.
10. Vassallo R, Ryu JH. Smoking-related interstitial lung diseases. *Clinics in chest medicine* 2012; 33: 165-78.
11. Nagai S, Hoshino Y, Hayashi M, Ito I. Smoking-related interstitial lung diseases. *Current opinion in pulmonary medicine* 2000; 6: 415-9.
12. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated

- interstitial lung disease: a call for clarification. Chest* 2010; 138: 251-6.
13. Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clinics in chest medicine* 2004; 25: 479-519.
  14. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71: 301-26.
  15. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017; 196: 680-9.
  16. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS. Pneumoconiosis: comparison of imaging and pathologic findings. *Radiographics* 2006; 26: 59-77.
  17. Seaman DM, Meyer CA, Kanne JP. Occupational and environmental lung disease. *Clinics in chest medicine* 2015; 36: 249-68.
  18. Metintaş S, Batirel HF, Bayram H, Yılmaz Ü, Karadağ M, Ak G, et al. Turkey National Mesothelioma Surveillance and Environmental Asbestos Exposure Control Program. *International journal of environmental research and public health* 2017; 14: 1293.
  19. Grutters J, Du Bois R. Genetics of fibrosing lung diseases. *European Respiratory Journal* 2005; 25: 915-27.
  20. Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. Fundamentals of lung auscultation. *New England Journal of Medicine* 2014; 370: 744-51.
  21. Gadre A, Highland KB, Mehta A. Reversible Platypnea–Orthodeoxia Syndrome from Ventilation–Perfusion Mismatch in Interstitial Lung Disease: A Novel Etiology. *Annals of the American Thoracic Society* 2016; 13: 137-8.
  22. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393-99.
  23. Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a review. *Current respiratory care reports* 2012; 1: 224-32.
  24. Hunninghake G, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier J, Du Bois R, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American thoracic society/European respiratory society/world association of sarcoidosis and other granulomatous disorders. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG* 1999; 16: 149.
  25. Weinberger SE, Cockrill BA, Mandel J. *Principles of Pulmonary Medicine E-Book. Elsevier Health Sciences; 2017.*
  26. O'Donnell DE, Fitzpatrick MF. Physiology of interstitial lung disease. In: Swartz M, King T, editors. *Interstitial Lung Disease. 4th ed. B.C. Decker; 1998. p. 51-70.*
  27. Xaubet A, Agustí C, Luburich P, Roca J, Montón C, Ayuso MC, et al. Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998; 158: 431-6.
  28. Müller N. Clinical value of high-resolution CT in chronic diffuse lung disease. *AJR American journal of roentgenology* 1991; 157: 1163-70.
  29. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Elicker BM, Leung JW. High-resolution CT of the lung: patterns of disease and differential diagnoses. *Radiologic Clinics* 2005; 43: 513-42.
  30. Jawad H, Chung JH, Lynch DA, Newell JD. Radiological approach to interstitial lung disease: a guide for the nonradiologist. *Clinics in chest medicine* 2012; 33: 11-26.
  31. Meyer KC, Raghu G. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: is it clinically useful? *European Respiratory Journal* 2011: erj00695-02009.
  32. Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL, Mulligan CR, Shorr AF. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 1600-5.

# İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

Gamze Kırkıl

## Giriş

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

## Sınıflandırma

İdiyopatik interstisyel pnömonilerin sınıflandırması ile ilgili son rehber 2013 yılında yayınlanmıştır (1). Bu rehberde göre İİP'ler majör, nadir ve sınıflandırılmayan İİP olarak 3 gruba ayrılmıştır (**Tablo 1**) (1).

Majör İİP'ler de kendi aralarında; kronik fibrozan İİP, sigara ilişkili İİP ve akut/subakut İİP olarak gruplandırılmıştır (**Tablo 2**) (1).

İİP'ler hastalık seyrine göre de sınıflandırılmaktadır, hastalık seyrine göre tedavinin amacı ve takibin nasıl yapılması gerektiği **Tablo 3**'te sunulmuştur.

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) bu kitapta başka bir bölümde anlatılacağı için burada değinilmeyecektir. Diğer İİP'lerden sırayla bahsedilecektir.



**Tablo 1:** Revize ATS/ERS İİP Sınıflandırması

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

**Tablo 2:** Majör İİP'lerin Gruplandırılması

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

## Majör İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

### Kronik Fibrozan İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

#### 1) İdiyopatik Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni

Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) terimi ilk kez 1994 yılında, belirgin bir İİP alt tipine uymayan olguları tanımlamada kullanılmıştır (2). Tüm İİP hastalarının %14-36'sını NSİP oluşturmaktadır (3). Prevalansı 1-9/100000'dir (4,5). Katzenstein ve Fiorelli, NSİP'i üç alt tipe ayırmışlardır; selüler, fibrotik veya miks tip (2). Son iki grup, klinik sonuçların benzer olması nedeniyle birçok seride "fibrotik NSİP" olarak tanımlanmıştır. Selüler NSİP olgularının tedavi yanıtı çok iyi olmasına rağmen sadece az sayıda NSİP hastasında bu patern saptanır.

ATS 2008 çalıştayında NSİP tanı kriterleri tekrar tanımlanmıştır ve sonrasında NSİP, kronik fibrozan İİP'lerin spesifik bir alt tipi olarak kabul edilmiştir. Ancak, nadi-

**Tablo 3: Hastalık Seyrine İİP Sınıflandırması**

Klinik seyir	Tedavi hedefi	Monitörizasyon
Reverzibl ve kendiliğinden sınırlanan (RB-İAH) Progresyon riski olan reverzibl hastalık (NSİP, DİP, KOP) Stabil fibrozis (fibrotik NSİP) Stabilizasyon sağlanma ihtimali olan progresif irreverzibl hastalık (bazı fibrotik NSİP) Tedaviye rağmen ilerleyen irreverzibl fibrozis (İPF, bazı fibrotik NSİP)	Olası etkenin uzaklaştırılması Hastalığın gerilediğini görmek için kısa süreli gözlem (3-6 ay) Öncelikle yanıt elde edilmesi, daha sonra tedavinin uzatılması düşünülebilir Mevcut durumun korunması Stabilize edilmesi Progresyonun yavaşlatılması	Tedavi yanıtını kanıtlamak için kısa süreli gözlem. Kazançların korunduğunu görmek için uzun süreli gözlem Hastalık gidişatını değerlendirmek için uzun süreli gözlem Hastalık gidişatını değerlendirmek için uzun süreli gözlem Hastalık gidişatını, transplantasyon veya efektif palyasyon ihtiyacını değerlendirmek için uzun süreli gözlem

ren de olsa akut/subakut klinikle seyreden ve histolojik olarak NSİP paternine sahip hastalar da mevcuttur (6,7). ATS raporuna göre NSİP; orta yaşlı, hiç sigara içmemiş kadınlarda, restriktif solunum fonksiyon bozukluğu, YRBT'de alt loblarda bilateral simetrik retiküler opasitelerin eşlik ettiği volüm kaybı, histopatolojik olarak uniform olarak selüler/fibrotik interstisyel tutulum ile karakterizedir (5). Hastalar genellikle İPF hastalarına göre bir dekad daha gençtir. YRBT'de en sık saptanan bulgu bilateral yamasal buzlu cam alanları olsa da, NSİP hastalarının ancak %22'sinde bu bulgu saptanmaktadır, %32 hastada olağan interstisyel pnömoni (UIP) paterni görülebilmektedir, geri kalan hastalarda da radyolojik bulgular non-diagnostiktir (8,9).

Histolojik bulguları; uniform dağılım gösteren değişen derecelerde interstisyel inflamasyon ve fibrozistir. Fibrozis orijinal alveol duvarlarından gelişir, bu nedenle anlamlı yapısal distorsiyona neden olmaz (2). NSİP akut ataklarında ise organize pnömoni, alveoler hemoraji, fibroblastik odaklar ve fokal hyalen membranlar görülür (10). NSİP olgularının çoğu baskın olarak fibrotik paterne (%84) sahiptir, izole selüler (%16) NSİP olguları nadirdir (5). İzole selüler NSİP olguları tedavi ile tamamen iyileşebilir (2). Selüler ve fibrotik patern ayırımında lenfosit alt tipleri faydalı olabilir. Folliküler CD20+ lenfosit sayısının fibrotik NSİP hastalarında daha yüksek olduğu saptanmıştır (11).

Her ne kadar sigara içmeyenlerde görüldüğü ifade edilse de, sigara içiminin NSİP hastaları üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Sigara içen ve içmeyen NSİP hastala-

rının karşılaştırıldığı çalışmada, sigara içenlerde karbon monoksit difüzyon kapasitesinin (DLCO) belirgin düşük olduğu ancak prognoz açısından fark olmadığı bildirilmiştir (12). Ayrıca, sıklıkla amfizemin eşlik ettiği sigara ilişkili İAH'lerde nadiren NSİP paterninin varlığı saptanmıştır (13). Ayrıca, fibrotik NSİP tanısı olan yaşlı bir erkek hastada tedavi almaksızın sadece sigaranın bırakılması ile semptomların gerilediği ve YRBT bulgularının düzeldiği bildirilmiştir (14).

Hastaların solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern saptanır, DLCO değeri düşer. Son dönemlerde yapılan bir çalışmada, fibrotik değişiklikleri değerlendirmede nitrik oksit difüzyon kapasitesi ölçümünün DLCO ölçümünden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (15).

NSİP paterni sadece idiyopatik olarak görülmez; KDH, hipersensitivite pnömonisi (HP), IgG4-ilişkili hastalık, ilaç toksisiteleri ve bazı hastalarda ailesel pulmoner fibrozis ile ilişkili olabilir. Ayrıca diffüz alveoler hasar atağı geçirdikten sonra yaşayanlarda da histolojik olarak NSİP varlığı tespit edilmiştir (2). İdiyopatik NSİP tanısı için multidisipliner konsey kararı çok önemlidir (5). İdiyopatik NSİP tanısı alan 35 hastanın  $5.5 \pm 5.0$  yıl takip sonrasında %17.1'inde KDH geliştiği bildirilmiştir (16).

En sık saptanan toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT) bulgusu bilateral yerleşimli buzlu cam alanlarıdır. Olguların yaklaşık %75'inde düzensiz retiküler opasiteler, traksiyon bronşektazileri ve bronşiolektaziler saptanır (8). NSİP'te saptanan buzlu cam alanları bronşektaziler eşlik etse bile, bal peteği görünümüne ilerlemez. Subplevral alanda tutulum olmaması UIP'den ayırım yapmada önemlidir. Konsolidasyon varlığı organize pnömoni (OP)'yi düşündürür ve KDH varlığını akla getirmelidir. Başvuru sırasında bal peteği seyrek veya yoktur ancak takip sırasında ortaya çıkabilir (17). NSİP'te saptanan bal peteği görünümü mikrokistlerden oluşur (İPF'de makrokistlerden oluşur) ve parankimin <%5'ini etkiler. Bulgular genellikle simetrik dağılım göstermekle birlikte fibrotik NSİP'te alt lob tutulumu baskındır (18). NSİP'te sıklıkla akciğer bazallerinde lokalize fibrozis saptanır ve kraniokaudal düzlemde akciğer laterale uzanmayan keskin sınır gösterir, bu bulgu "keskin kenar" bulgusu olarak adlandırılır. "Keskin kenar" bulgusu, NSİP'i UIP'den ayırt etmede faydalı olabilir (19).

Nonspesifik interstisyel pnömoniyi İPF'den ayırt etmede faydalanabileceği immünohistokimyasal parametreler de tanımlanmıştır. Akciğer doku örnekleri alınan 47 İİP hastasının dahil edildiği çalışmada, CD163+ makrofaj dansitesinin NSİP ve kriptojenik organize pnömoni (KOP)'de İPF'ye göre yüksek olduğu, CD68+ makrofaj dansitesinin ise her 3 tip İİP'de kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir (20).

Bazı İAH'de lezyon alanlarında PET-CT'de artmış FDG tutulumu olduğu bilinmektedir (21). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, 18 NSİP hastasına PET/CT çekilmiş

ve hem inflamatuvar hem de fibrotik lezyonlarda hipermetabolik alanlar tespit edilmiştir. Tutulumun konsolidasyon alanlarında %90, buzlu cam opasitelerinde %89, bal peteği alanlarında %85, retikülasyon alanlarında %76 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca FDG tutulum oranınınin tedavi altında solunum fonksiyonlarında iyileşme ile ilişkili olduğu saptanmıştır (22).

Tedavide kortikosteroid ve immünsüpresifler (azatiyopürin, siklofosfamid, siklosporin, mikofelonat mofetil) kullanılmaktadır ve hastaların bu tedavilerden fayda gördüğü bildirilmektedir (23). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, 261 idiyopatik NSİP hastası iki gruba ayrılmış, 86 hastaya kortikosteroid tedavisi uygulanmıştır. Bir yıldan uzun süreli takip sonrasında, tedavi alan grupta akciğer fonksiyonlarında belirgin iyileşme olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, antinükleer antikor negatif olanlarda ve tanı anında semptom süresi kısa olanlarda tedavi yanıtının daha iyi olduğu belirtilmiştir (24). NSİP akut ataklarında ise tedaviye rekombinan insan soluble trombomodulin (rhTM)'i eklenebilir. Yirmi iki hastanın (16 İPF akut atak, 6 NSİP akut atak) dahil edildiği çalışmada, 11 hastaya rhTM verilmiştir. Doksanıncı günde mortalite rhTM verilen grupta anlamlı derecede düşük (%36'ya karşı %90) bulunmuştur ve önemli bir yan etki saptanmamıştır (25).

Genel olarak prognozu İPF'den daha iyidir. Beş yıllık mortalite oranı %17.7'dir (5). Klinik seyri değişkendir; bazıları tedavi ile iyileşir, bazıları stabil kalır, bazıları ise son dönem fibrozise ilerleyip ölebilirler (26). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, 51 İNSİP hastasının survey oranlarının (5 yıllık survey %61, 10 yıllık survey %36) KDH ilişkili NSİP olgularından daha düşük olduğu belirtilmiştir (27). En yüksek mortalitenin kronik HP-ilişkili NSİP olgularında görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca, başka bir çalışmada platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) düzeyi düşük olan idiyopatik NSİP hastalarında surveyin daha iyi olduğu bildirilmiştir (28).

## **Sigara İlişkili İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler**

### **1) Respiratuvar Bronşiyolit- İnterstisyel Akciğer Hastalığı**

Sigara içenlerde histolojik olarak her zaman respiratuvar bronşit (RB) mevcuttur ancak az sayıda bireyde İAH geliştirecek kadar yaygın hale gelir (29). Sigara içimi, inhale edilen partikülleri uzaklaştırma görevi olan alveoler makrofajların sayısında artışa ve inflamasyonun azaltılması için makrofajların fenotipinin değişmesine neden olur (30). Respiratuvar-bronşiyolit-İnterstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH) Myers ve ark. (31) 1987 yılında tanımlanmıştır. Bu araştırmacılar, klinik ve radyolojik özellikleri kronik İAH düşündüren, açık akciğer biyopsisinde RB ve peribronşioler alandan başlayıp komşu alveoler septalara uzanan fibrozisin görüldüğü altı hasta tanımlamışlardır. RB-İAH, tanı anında 30 paket/yıl sigara öyküsü olan 3-6. dekattaki ağır sigara

içicilerinde tespit edilir (32). Ancak literatürde aktif sigara içme öyküsü olmayan on bir yaşında RB-İAH tanısı alan olguya da rastlanmaktadır (33). Her iki cinsi eşit etkileyen bu hastalıkta sık semptomlar öksürük ve dispnedir. Solunum fonksiyon testlerinde (SFT) miks obstrüktif-restriktif defekt, DLCO değerinde azalma saptanır. SFT parametrelerindeki bozulmanın şiddeti RB-İAH'yi RB'den ayırt ettiren özelliktir (34).

RB-İAH'de akciğer grafisi hastaların %20-30'unda normaldir. En sık saptanan patolojik bulgular; bronş duvar kalınlaşması ve buzlu cam dansitelerdir (35). Karakteristik YRBT bulguları, üst loblarda sınırları net izlenmeyen sentrilobüler nodüller, yamasal buzlu cam alanlarıdır (36). Sigara içimine bağlı olarak amfizem ve bronş duvar kalınlaşması da saptanabilir. Bal peteği ve traksiyon bronşektazileri olmaksızın retiküler patern görülebilir. Paraseptal amfizemin görüldüğü olgular da mevcuttur (37). Buzlu cam dansitelerinin yoğunluğu deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP) ile karşılaştırıldığında daha azdır. Ayırıcı tanıda subakut HP de düşünülmelidir; sigara öyküsü ve BT'de amfizem varlığı RB-İAH'yi destekleyen bulgulardır.

Klinik pratikte, sigara içen bireylerde yukarıda bahsedilen YRBT bulguları varsa ve BAL'da sigara içenlerin makrofajları tespit edilirken lenfositoz yoksa cerrahi biyopsi yapmaksızın RB-İAH tanısı konabilir (38).

Cerrahi biyopsi yapıldığında; histopatolojik olarak 2 temel özellik saptanır, respiratuvar bronşiol lümeninde (distal alveol kanallarında hatta alveollerde) sigara içenlerin makrofajlarının (ince, granüler, sarı-kahverengi sitoplazmik pigment içeren makrofajlar) birikimi ve respiratuvar bronşiol duvarında fibrozis. Terminal hava yolları çevresinde inflamasyon minimaldir. Çok nadiren fibroblastik odaklar görülebilir (39). Lezyonlar NSİP veya DİP'ten farklı olarak tek veya birkaç akciğer alanına sınırlıdır (40).

Akciğer fonksiyonları bozulan hastalarda kortikosteroid ve immünsüpresif tedavi endikedir, ancak etkinlikleri net gösterilememiştir. Hastalığın seyri heterojendir, az sayıda hastada sigara bırakılmasına rağmen progresyon görülebilir (41).

## 2) Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni

Deskuamatif interstisyel pnömoni, erişkinlerde ilk olarak 1965 yılında Liebow ve ark. tarafından tanımlanmış nadir görülen bir İAH'dir (42). DİP tipik olarak aktif sigara içenlerde görülür, hastaların %40-90'ında sigara öyküsü vardır ancak pasif içicilerde, iş ortamında toza maruz kalanlarda, ilaç reaksiyonlarında, KDH, lösemi ve enfeksiyon varlığında da saptanabilir (43). Sigara içmeyenlerde saptanan DİP'in, çocukluk çağında sürfaktan protein gen mutasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir (44). Ancak literatürde, 30 aylık bir kız çocuğunda saptanan idiyopatik DİP olgusu da mevcuttur (45).

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

Akciğer grafilerininin DİP tanısında duyarlılığı düşüktür ve olguların %3-22'sinde normal olarak raporlanmaktadır. YRBT bulguları; alt loblarda subplevral yerleşimli, bilateral ve simetrik yaygın, yamasal buzlu cam alanları, küçük lüensilerin eşlik ettiği retikülasyonlardır. Buzlu cam alanları içindeki küçük kistler veya lüensiler, dilate alveol keselerini, bronşioelleri veya sentrilobüler amfizem varlığını düşündürür. Traksiyon bronşektazileri, retikülasyon ve yapısal distorsiyona daha az rastlanır. Bal peteği nadirdir, akciğerlerin <%10'unu kapsar ve sadece periferik alt zonlarda tespit edilir (46). Bazen bronşiyolit ve küçük hava yolu obstrüksiyonunu yansıtan mozaik perfüzyon saptanabilir.

Histopatolojik değerlendirmede; alveollerde sigara içenlerin makrofajlarının birikimi ve mononükleer interstisyel inflamasyon saptanır (47). İnterstisyel fibrozis olabilir veya olmayabilir. Kronik eozinofilik pnömoniden ayırım yapılmalıdır, çünkü DİP'te de hava boşluklarında ve interstisyumda az sayıda eozinofil saptanabilir. Dev hücreler ve lenfoid agregatlar sıklıkla görülür. Progresyon olan olgular fibrotik NSİP'i taklit edebilir, bal peteği gelişebilir (48,49).

On yıllık survey yaklaşık %70'dir. Spontan iyileşme nadirdir. Tedavinin temeli sigaranın bırakılmasıdır. Birçok hastada steroid ve immünsüpresif tedaviye iyi yanıt alınır. Hastaların %25'i tedaviye rağmen progresyon gösterir (50). Bazı hastalarda akciğer transplantasyonu gerekebilir. Steroide dirençli olgularda makrolid tedavisinin etkili olabileceği bildirilmiştir (51).

## **Akut/Subakut İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler**

### *1) Kriptojenik Organize Pnömoni*

Kriptojenik organize pnömoni (KOP) subakut başlangıçlı (semptom başlangıcı <3 ay) bir İİP tipidir. Hastalık her iki cinsiyeti eşit etkiler, başlangıç yaşı genellikle 50-60'lı yaşlardır. Ancak çocuklarda da nadiren bildirilmiştir (52). Klinik bulguları; öksürük, ateş, progresif egzersiz dispnesi, terleme, kilo kaybıdır. Akciğer grafisinde sıklıkla bilateral gezici opasitelere rastlanır. YRBT'de tipik olarak özellikle alt loblarda subplevral, peribronşiyal yerleşimli, yamasal ve sıklıkla gezici konsolidasyon ve buzlu cam alanları saptanır (53). Hastaların çoğunda akciğer volümleri korunmuştur. Bazı olgularda subplevral alan korunmuştur. Perilobüler opasiteler ve ters halo bulgusu tanıyı koymada yardımcı olabilir (54,55). Saptanabilecek diğer bulgular; küçük, sı-

nırları net izlenemeyen, peribronşioler dağılım gösteren nodüller, büyük soliter veya multipl nodüller, kitleler, bronşiyal duvar kalınlaşması veya dilatasyondur. Saptanması beklenmeyen bulgular ise; düzensiz lineer dansiteler, hava bronkogramlarının eşlik ettiği bandlar ve kaviter nodüllerdir (56). Hastaların %10-30'unda tek veya iki taraflı plevral effüzyon saptanabilir (53). Mikronodüler patern, hastaların %9.5-24'ünde saptanır (53,57). Mikronodüler patern saptanan hastaların klasik KOP bulguları olan hastalara göre daha genç oldukları, erkeklerin daha fazla etkilendiği, klinik seyrin hızla progresyon gösterdiği bildirilmiştir (58,59).

Tanı için cerrahi akciğer biyopsisi önerilse de, mortalite ve morbidite oranlarının artması, genel anestezi riski nedeniyle çok az hastada invaziv yöntem tercih edilmektedir. Alternatif olarak BT eşliğinde transtorasik akciğer biyopsisi yapılabilir, bu tetkikin KOP hastalarında tanısal doğruluğu %87.96'dır (60). Yakın dönemde yapılan bir araştırmada, KOP hastalarında EBUS'un tanıya katkısı araştırılmıştır. Klinik ve radyolojik olarak KOP düşünülen 6 hastaya radyal prob-EBUS uygulanmış ve tümüne KOP tanısı konmuştur, 1 hastada pnömotoraks gelişmiştir (61).

Histopatolojik değerlendirmede, alveolleri dolduran ve alveol kanalları ile terminal bronşiyollere yayılan endoluminal tomurcuklar ile karakterize granülasyon dokusu (Masson cisimleri) saptanır. UIP'nin aksine homojen bir tutulum söz konusudur. KOP, diğer İAH (NSİP, HP vb.) ile birlikte görülebilir, bu durumda baskın olan patolojiye göre tanı konur.

Hastalığın standart tedavisi kortikosteroidlerdir. Başlangıç dozu genellikle 0.75-1.5 mg/kg/gündür, haftalar içerisinde doz azaltılır. Tedavi süresi ile ilgili kesin bir veri olmasa da genellikle 1 yıllık tedavi süresi tercih edilmektedir (62). Hastaların çoğu oral kortikosteroid kullanımı ile tamamen iyileşir, ancak relapslar sıktır (63). BAL sıvısında nötrofil yüzdesi yüksek olanlarda ve akciğer doku örneğinde fibrin birikimi fazla olan hastalarda relapsların daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (64).

Uzun süreli tedaviye rağmen bir grup OP hastasında tam iyileşme görülmediği bildirilmiştir, bu hastaların bir kısmında rekürren atakların eşlik edebileceği progresif interstisyel fibrozis saptanmıştır (65). Fibrozis gelişen KOP hastalarında YRBT'de baskın olarak retiküler anomalilerin eşlik ettiği konsolidasyon saptanır. Fibrozis ve OP saptanan bu hastaların bazılarında polimiyozit veya antisentetaz sendromunun alta yatan patoloji olduğu gösterilmiştir (66). Literatürde hızlı ilerleyen progresif KOP olgularına da rastlanmaktadır. Cohen ve ark. KOP nedeniyle hızlı progresif solunum yetmezliği gelişen ve ölümlü sonlanan hastalar bildirmişlerdir (67).

Standart tedavisi kortikosteroidler olsa da diğer immünsüpresif tedavilerin (siklofosfamid, siklosporin) ve makrolidlerin de etkili olduğu bildirilmiştir (62). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, KOP hastalarında makrolid tedavisinin etkinliği

araştırılmıştır. Bir gruba 3 ay süre ile günde 2 kez 500 mg klaritromisin, diğer gruba ortalama başlangıç dozu  $0.67 \pm 0.24$  mg/kg/gün olacak şekilde steroid verilmiştir. Klaritromisin ile tedavi edilen grupta tam yanıt oranı %88, steroid grubunda %100 saptanmıştır. Ancak relaps oranı steroid grubunda daha fazla bulunmuştur (%54.5'e karşı %10). Yazarlar, SFT parametreleri normal sınırlarda olan hastaların tedavisinde klaritromisinin kullanılabileceğini ifade etmişlerdir (68). Başka bir çalışmada da, 26 KOP hastasına klaritromisin başlanmış, 22'sinde tam yanıt elde edilmiş ve hastaların serum IL-6, IL-8 ve TGF- $\beta$  ve BAL IL-6 düzeylerinde tedavi sonrası belirgin düşme olduğu gözlenmiştir (69).

## 2) Akut İnterstisyel Pnömoni

Akut interstisyel pnömoni (AİP) (Hamman-Rich sendromu olarak da bilinir), semptom başlangıcı hızlı, nedeni bilinmeyen, akciğerlerin histopatolojik incelemesinde diffüz alveoler hasar (DAD) ile karakterize, nadir görülen ağır bir hastalıktır. Histolojik ve klinik olarak farklı bulguların gözleendiği 3 fazdan oluşur; 1) Akut/eksudatif faz: Hasar sonrası ilk 1-6 günü kapsar, 2) Organizasyon/proliferatif faz: Hasar sonrası 2-3.günde başlayıp birkaç haftaya uzar, 3) Fibrotik faz: Hasardan haftalar sonra ortaya çıkar (70,71).

AİP ile ilgili en eski veri Hamman ve Rich tarafından 1935 yılında hastalığın fulminan diffüz interstisyel fibrozis olarak tanımlandığı rapordur (72). Bu rapordan sonra hastalık Hamman-Rich sendromu olarak adlandırılmıştır. Katzenstein ve Myers 1986'da akut solunum yetmezliği ve organize DAD bulguları ile başvuran sekiz hasta bildirmişler ve bu durumu AİP olarak tanımlamışlardır (71). Olson ve Colby 1990 yılında Hamman-Rich sendromunu tekrar değerlendirmişler ve AİP ile aynı patoloji olduğunu bildirmişlerdir (73). İki bin yılında ATS, AİP'i idiyopatik pulmoner fibrozisten farklı bir patoloji olarak tanımlamıştır (74). Eğer mevcut fibrozis olağan interstisyel pnömoni (UIP) özelliklerine sahipse AİP tanısı dışlanmalı ve mevcut durum İPF akut atağı olarak yorumlanmalıdır. AİP, altta yatan bir kollajenoz varlığında da ortaya çıkabilir, literatürde Sjögren sendromu varlığında gelişen AİP olgusu mevcuttur (75).

AİP görülme yaşı ortalama 50'dir, kadın erkek oranı eşit kabul edilebilir. Hastalık genellikle daha önce tamamen sağlıklı olan bireylerde viral üst solunum enfeksiyonuna benzer şekilde başlar, hipoksemi gelişir ve hızla solunum yetmezliğine ilerler. Sigara içimi hastalığın gelişme riskini artırmaz. SFT'de restriktif patern ve DLCO değerinde azalma tespit edilir. AİP, mortalitesi  $>50$  olan bir hastalıktır ancak yaşayanlar tamamen iyileşebilir ve uzun dönem prognozları iyidir. Bazı hastalarda rekürrens olabilir veya kronik progresif interstisyel pnömoni gelişebilir (76). Antemortem



tanı için akciğer biyopsisi gereklidir ancak pratikte uygulanması zor bir yöntemdir. Biyopsi yapıldığında, ARDS'den ayırımı yapılamayan akut ve/veya organize DAD saptanır. Organizasyon döneminde, hyalen membranlar yoktur veya tespit edilemeyecek kadar azdır, temel bulgu alveoler duvar kalınlaşmasına neden olan gevşek organize konnektif doku varlığı ve belirgin pnömosit hiperplazisidir. AİP, fibrotik NSİP'e benzer bir paterne veya bal peteğine benzer ağır fibrozise ilerleyebilir (2,77). AİP önceleri idiyopatik ARDS olarak kabul edilmiştir. ARDS tanısı için başlangıç döneminin <1 hafta olması gerekirken, AİP birkaç hafta içinde gelişebilir.

Akciğer grafisinde, genellikle kostofrenik açıların korunduğu, hava bronkogramlarının eşlik ettiği konsolidasyon alanları saptanır. Akciğer volümleri azalmış olabilir. Organizasyon döneminde irregüler lineer dansiteler ile birlikte buzlu cam alanları görülür. AİP'in erken, eksüdatif döneminde YRBT'de bilateral yamalı buzlu cam alanları ve dependant akciğerde konsolidasyon görülür (78). Yamalı konsolidasyon alanları periferik yerleşimlidir ve zaman içinde birbiri ile birleşme eğilimi gösterir. Plevral effüzyon sık rastlanan bir bulgu değildir. Daha sonraki evrede, organizasyon döneminde bronkovasküler yapılar da distorsiyon ve traksiyon bronşektazileri saptanır. Yaşayanlarda buzlu cam alanları ve konsolidasyon tamamen kaybolabilir ancak takiplerde hipoattenuasyon, mozaik atenüasyon, retiküler patern, bronkovasküler distorsiyon, lineer dansiteler ve kistler görülebilir. Fibrotik değişiklikler anterior üst lobda tanımlanmıştır (79). Fibrozis ilerleyince bal peteği görünümü baskın hale gelir. Radyolojik olarak ARDS'den ayırımı çok güçtür, ancak simetrik alt lob tutulumu ve bal peteğini taklit eden kistlerin yoğunluğu AİP'de daha fazladır (80). YRBT'deki bulguların yaygınlığı mortalite ile bağımsız ilişkilidir (81).

Ayırıcı tanıda; Pneumocystis carinii pnömonisi, DIP, hidrostatik ödem, hemoraji, alveoler proteinozis, bronkoalveolar hücreli karsinoma düşünülmelidir (82). AİP tedavisi genellikle destek tedavi şeklindedir. Bir çalışmada, erken dönemde steroid tedavisine başlanırsa prognozun daha iyi olacağı bildirilmiştir (83). Prognozu kötüdür, hastalık başlangıcından 1-2 ay sonra hastaların %50'si kaybedilir. Akut fazı atlatabilen hastalarda da fibrozis gelişir (84).

Akut/subakut İİP hastalarının çoğu ateş, grip benzeri semptomlar ile başvurdukları için, hastaların çoğunda tedaviye ampirik antibiyotikler eklenir. Antiinflamatuvar ve antifibrotik etkileri bilinen makrolidlerin akut akciğer hasarı varlığında etkili oldukları saptanmıştır (85). Kronik fibrozan interstisyel pnömoni akut atağı olan olguların tedavisi için azitromisin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı prospektif, açık etiketli çalışmada, azitromisin verilen grupta 60. günde mortalitenin belirgin düşük olduğu saptanmıştır (HR: 0.17, %95 CI: 0.05–0.61) (86).

Hızlı ilerleyen İİP (AİP, diğer İİP'lerin akut atakları) varlığında tek başına yüksek doz kortikosteroid veya kortikosteroid ile birlikte immünsüpresif tedavi (siklofosfa-

mid, siklosporin) kullanımı önerilmektedir. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, 77 hızlı ilerleyen İİP hastası (İPF, NSİP, AİP) iki gruba ayrılmıştır, bir gruba konvansiyonel tedavi verilirken, diğerine ek olarak polymyxin B-immobilized fiber column ile direkt hemoperfüzyon (PMX-DHP) uygulanmıştır. PMX-DHP grubunda 90 günlük mortalitenin belirgin düşük olduğu saptanmıştır (%41.5'e karşı %66.7) (87).

Akut/subakut İİP olgularının tedavisinde IMV yerine NIV kullanımı daha uygun bir seçenek olabilir, çünkü entübe edilen bu olgularda ventilatör ilişkili pnömoni insidansı yüksektir (88). NIV'in etkili olduğuna dair randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen, bazı çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir (89,90). Ayrıca NIV'e erken başlanması surveyi iyileştirmiştir (89).

## Nadir İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

### İdiyopatik Lenfoid İnterstisyel Pnömoni

Lenfoid İnterstisyel Pnömoni (LİP), benign pulmoner lenfoproliferatif hastalıklar içinde yer alır ve interstisyel alanda lenfosit, plazma hücresi ve bazı histiyositlerin yoğun birikimi ile karakterizedir. Genellikle Sjögren sendromu, otoimmün hastalıklar, disproteinemi, kazanılmış immün yetmezlik sendromu, allojenik kemik iliği transplantasyonu, ilaç reaksiyonları ile birliktelik gösterir. Nadiren idiyopatik olgular da saptanmaktadır (91). Daha önceden LİP tanısı alan olguların aslında selüler NSİP olduğu vurgulanmıştır (5).

Benign bir hastalık olmasına rağmen olguların %30'unda lenfoma gelişebilir (92). 5 yıllık survey %50-60'tır (93). Hastaların %75'inde IgG, IgM düzeylerinde artış ile birlikte disproteinemi görülebilir (91).

Sıklıkla 5. dekaddaki kadınları etkilemektedir ancak herhangi bir yaşta da görülebilir. Tipik semptomlar; yavaş gelişen progresif dispne, persistan kuru öksürük ve yorgunluktur. Ateş, artralji, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar görülebilir. Fizik muayenede, bilateral bazallerde raller duyulabilir. Akciğer grafisinde, nonspesifik bibaziler retikülonodüler infiltrasyonlar görülür. YRBT'de bilateral diffüz buzlu cam opasiteleri, sınırları net izlenmeyen sentrilobüler nodüller, kalınlaşmış septal çizgiler saptanır. Olguların %68'inde orta ve alt zonlarda ince duvarlı kistler tespit edilir (94). Kistlerin vasküler obstrüksiyona bağlı iskemi, postobstrüktif alveoler dilatasyon veya lenfoid dokunun bronşiyollere bası yapması sonucu check-valve mekanizması ile oluştuğu düşünülmektedir. Kistler genellikle 30 mm çapında, ince duvarlı, farklı şekillerde, özellikle alt zonlarda, peribronkovasküler alanlarda diffüz dağılım gösterirler. Hastalığın geç evresinde pulmoner hipertansiyonun radyolojik bulguları ve bal peteğine rastlanır (95). BAL'da lenfositoz vardır. SFT'de restriktif patern sapta-

nır. Kesin tanısı genellikle histopatolojik olarak konur; lenfosit, plazma hücresi ve histiyositlerden oluşan yoğun ve diffüz interstisyel lenfoid infiltrasyon tespit edilir. Non-nekrotizan granülomlar ve bal peteği görülebilir.

Ayırıcı tanıda; NSİP, HP, UIP, KOP, lenfoma, diffüz lenfoid hiperplazi, P. Jirovecii pnömonisi, fungal ve mikobakteriyel enfeksiyonlar düşünülmelidir (1).

Klinik seyri oldukça değişkendir; az sayıda hasta tedavisiz iyileşir, bazıları kortikosteroid tedavisi ile iyileşir, 1/3 hastada ise son dönem fibrozis ve solunum yetmezliği gelişir. LİP steroid tedavisine yanıt veren bir hastalıktır ancak bazen immünsüpresif tedavi (metotreksat, azatiyopürin, klorambusil) gerekebilir. Yaygın değişken immün yetmezlik varlığında gelişen LİP tedavisinde immünglobulinlerin etkili olduğu bildirilmiştir (96). İdiyopatik LİP olgularında mikofenolat mofetil ile de iyi yanıt alındığı bildiren çalışma mevcuttur (97).

### **İdiyopatik Plöroparankimal Fibroelastoz**

Plöroparankimal Fibroelastoz (PPFE); plevrada, subplevral akciğer parankiminde özellikle de üst loblarda fibrozisle seyreden nadir görülen bir İİP'dir. İlk olarak Amintani ve ark.'nın "üst lob fibrozisi" olarak tanımladıkları bu patolojiyi, 2004 yılında Frankel "İdiyopatik PPFE" olarak yeniden adlandırmıştır (98,99). Her ne kadar fibrozisin üst loblarda baskın olduğu bildirilse de, tüm akciğerde uniform fibrozis saptanan PPFE hastaları da mevcuttur (100).

Hastalık genellikle sigara içmeyenlerde görülür. Genç hastalarda kadınlarda daha fazla görülürken, genel olarak erkeklerde 2 kat fazla görülür (101). Görülme yaşı ortalama 53 olarak bildirilmekle birlikte literatürde 16 yaşında saptanan PPFE olgusu da mevcuttur (102). Üç ve altıncı dekatlarda pik yaptığı bilinmektedir. Her ne kadar etiyojisi bilinmese de birçok hastada kollajen doku hastalığı, ankilozan spondilit, kemik iliği ve akciğer transplantasyonu, özellikle siklofosamid olmakla birlikte ilaç ilişkili akciğer hastalığı, hipersensitivite pnömonisi, asbestoz ilişkili akciğer hastalığı varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca hastaların yarısında rekürren enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir, en sık saptanan etkenler Mycobacterium avium-intracellulare ve Aspergillus'tur (103-111). İPPFE'nin otoimmün bir hastalık olabileceği de hipotezler arasındadır, bu hastalarda otoantikör düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır (112). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada da İPPFE'li hastaların %53,8'inde hipotiroidi varlığı tespit edilmiştir (113).

Sık rastlanan semptomlar; kilo kaybı, egzersiz dispnesi, kuru öksürük ve plöretik göğüs ağrısıdır (114). Pnömotoraks hastaların %30'unda görülür (115). Bu hastalarda saptanan pnömotoraks nadiren spontan düzelir, genellikle persistan hava kaçağı gelişir. İPPFE'li hastalar genellikle düşük vücut kitle indeksine sahiptir. Fizik

muayenede inspiratuar raller nadiren duyulur ve eş zamanlı UIP/NSIP paterninin varlığını düşündürür. Çomak parmak genellikle yoktur. Solunum fonksiyonlarında restriktif patern saptanır, alt loblarda kompansatris hiperinflasyona bağlı olarak RV/TLC oranı yüksek tespit edilir. DLCO/VA oranı normal iken DLCO değeri azalır. Hastalık ilerledikçe hipoksemi ve hiperkapni görülebilir. Egzersiz sırasında oksijen desatürasyonu nadirdir. Az sayıda hastada ailesel interstisyel akciğer hastalığı vardır ve nonspesifik otoantikorlar saptanır. Akciğer grafisinde; bilateral apikal plevral kalınlaşma, apikal volüm kaybı, hiler yapılarda yukarı doğru yer değiştirme ve toraks anteroposterior çapında azalma saptanır. YRBT'de subplevral konsolidasyon, traksiyon bronşektazileri, yapısal distorsiyon ve üst loblarda volüm kaybı saptanır (108). Normal parankim ile arasındaki sınır net izlenir. Ayrıca geniş kistler, multipl büller tespit edilebilir.

Tanı için cerrahi akciğer biyopsisi gereklidir. Ancak cerrahi sonrası refrakter pnömotoraks gelişebilir (116). Bu nedenle, tanı koydurabilecek yeni noninvaziv tanısal tetkikler üzerinde çalışılmaktadır. İdrar desmozin (matür elastinin yıkım ürünü) ölçümü bunlardan biridir; biyopsi ile tanı konmuş 14 PPFE hastasında idrar desmozin düzeyinin İPF, KOAH ve kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu (PPFE hastalarında 48.4 ng/mg kreatinin, İPF hastalarında 28.6 ng/mg kreatinin, KOAH hastalarında 8.0 ng/mg kreatinin, kontrol grubunda 17.4 ng/mg kreatinin) tespit edilmiştir. Yazarlar, idrar desmozin düzeyinin yeni bir tanısal tetkik olabileceğini savunmuşlardır (117).

Histopatolojik incelemede; viseral plevrada belirgin kalınlaşma, subplevral alanda ve komşu akciğer parankiminde elastik liflerin birikimi ile karakterize subplevral fibrozis saptanır. Kronik inflamasyon ve granülomlar ya yoktur ya da nadiren rastlanabilir (101). Hastaların %25'inde UIP/İPF veya HP'nin bulguları saptanabilir Patolojik bulgular ile survey arasında ilişki vardır, eş zamanda granülomların tespit edildiği hastalarda mortalite oranı daha düşük bulunmuştur (118).

Genel olarak, özellikle aile öyküsü olan, genç, kadın hastalarda ve alt loblarda UIP paternine sahip hastalarda hızlı ve progresif seyirlidir. Ancak, uzun süre stabil kalan hastalar da vardır. Hastaların %60'ında progresyon izlenir, %40 hastada fatal seyredir (109). KL-6 düzeyi >600 U/ml olan hastalarda surveyin daha kısa olduğu bildirilmiştir (119).

İPPFE sıklıkla kortikosteroid ve diğer immünsüpresif ilaçlara refrakterdir. İlerlemiş vakalarda destek tedavi ve akciğer transplantasyonu temel tedavi seçenekleridir. Hastalığın patogenezi göz önünde tutulursa antifibrotiklerden fayda görülebileceği düşünülebilir. Sato ve ark.'nın olgu sunumunda, pirfenidon tedavisinin PPFE'li bir hastada solunum fonksiyonlarındaki azalmayı önlediği bildirilmiştir (120).

## Sınıflandırılmayan İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

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

Ryerson ve ark. 1370 İAH hastasını dahil ettikleri çalışmalarında, sınıflandırılmayan İAH insidansını %10 olarak bildirmişlerdir (121). Bu tanının en sık nedeni, cerrahi biyopsi riskinin yüksek olması veya hastanın istememesi nedeni ile histopatolojik değerlendirme yapılamamasıdır. Yakın dönemde yapılan ve 86 İİP hastasının dahil edildiği bir çalışmada, sınıflandırılmayan İİP oranı %38.4 olarak belirtilmiştir (122). Aynı çalışmada, 3 yıllık takip sonunda bu hastaların %27.3’ünde KDH geliştiği saptanmıştır.

Sınıflandırılmayan İİP’lerde akut atakların sık görülebileceği, bu nedenle hastaların solunum fonksiyon testlerini de içerecek şekilde 3-6 aylık intervaller ile takip edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (122).

Mortalite oranı İPF’den düşük, NSİP’ten yüksektir. Tanı anında ileri yaş, düşük DLCO değeri, YRBT’de yaygın fibrozis varlığı mortalitenin bağımsız belirteçleridir (123). Bu hastaların sıklıkla KDH veya ilaç ilişkili olduğu düşünülmektedir. Eğer İAH alt tipi net belirlenemiyorsa, tedavi en olası tanıya göre yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-48.
2. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 136-47.
3. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 285-92.
4. Flaherty KR, Martinez FJ. Nonspecific interstitial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 652-8.
5. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society Project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1338-47.
6. Park IN, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 214-20.
7. Suda T, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Naito T, et al. Interstitial lung diseases associated with amyopathic dermatomyositis. *Eur Respir J* 2006; 28: 1005-12.
8. Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM, Colby TV, Myers JL, Tazelaar HD, et al. Nonspecific intersti-

- tial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology* 2000; 217: 701-5.
9. Jeong YJ, Lee KS, Müller NL, ChungMP, ChungMJ, Han J, et al. Usual interstitial pneumonia and non-specific interstitial pneumonia: serial thin-section CT findings correlated with pulmonary function. *Korean J Radiol* 2005; 6: 143-52.
  10. Miyamoto A, Sharma A, Nishino M, Mino-Kenudson M, Matsubara O, Mark EJ. Expanded acceptance of acute exacerbation of nonspecific interstitial pneumonia, including 7 additional cases with detailed clinical pathologic correlation. *Pathol Int* 2018; 68: 401-8.
  11. Peng M, Wang W, Qin L, Liu H, Qin M, Zheng W, et al. Association between nonspecific interstitial pneumonia and presence of CD20+ B lymphocytes within pulmonary lymphoid follicles. *Sci Rep* 2017; 7: 16912.
  12. Sawata T, Bando M, Nakayama M, Mato N, Yamasawa H, Sugiyama Y. Influence of Smoking in Interstitial Pneumonia Presenting with a Non-Specific Interstitial Pneumonia Pattern. *Intern Med* 2016; 55: 2939-44.
  13. Marten K, Milne D, Antoniou KM, Nicholson AG, Tennant RC, Hansel TT, et al. Nonspecific interstitial pneumonia in cigarette smokers: a CT study. *Eur Radiol* 2009; 19: 1679-85.
  14. Shinohara T, Kadota N, Hino H, Naruse K, Ohtsuki Y, Ogushi F. Improvement in idiopathic non-specific interstitial pneumonia after smoking cessation. *Respir Med Case Rep* 2014; 14: 7-9.
  15. Barisione G, Brusasco C, Garlaschi A, Baroffio M, Brusasco V. Lung diffusing capacity for nitric oxide as a marker of fibrotic changes in idiopathic interstitial pneumonias. *J Appl Physiol* 2016; 120: 1029-38.
  16. Kono M, Nakamura Y, Yoshimura K, Enomoto Y, Oyama Y, Hozumi H, et al. Nonspecific interstitial pneumonia preceding diagnosis of collagen vascular disease. *Respir Med* 2016; 117: 40-7.
  17. Akira M, Inoue Y, Arai T, Okuma T, Kawata Y. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax* 2011; 66: 61-5.
  18. Batra K, Butt Y, Gokaslan T, Burguete D, Glazer C, Torrealba JR. Pathology and radiology correlation of idiopathic interstitial pneumonias. *Human Pathology* 2018; 72: 1-17.
  19. Zhan X, Koelsch T, Montner SM, Zhu A, Vij R, Swigris JJ, et al. Differentiating usual interstitial pneumonia from nonspecific interstitial pneumonia using high-resolution computed tomography: The "Straight-edge Sign". *J Thorac Imaging* 2018; 33: 266-70.
  20. Yamashita M, Saito R, Yasuhira S, Fukuda Y, Sasamo H, Sugai T, et al. Distinct profiles of CD163-positive macrophages in idiopathic interstitial pneumonias. *J Immunol Res* 2018; 2018: 1436236.
  21. Umeda Y, Demura Y, Ishizaki T, Ameshima S, Miyamori I, Saito Y, et al. Dual-time-point 18F-FDG PET imaging for diagnosis of disease type and disease activity in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1121-30.
  22. Jacquelin V, Mekinian A, Brillat PY, Nunes H, Fain O, Valeyre D, et al. FDG-PET/CT in the prediction of pulmonary function improvement in nonspecific interstitial pneumonia. A Pilot Study. *Eur J Radiol* 2016; 85: 2200-5.
  23. Lee JY, Jin SM, Lee BJ, Chung DH, Jang BG, Park HS, et al. Treatment response and long term follow-up results of nonspecific interstitial pneumonia. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 661-7.
  24. Lee SH, Park MS, Kim SY, Kim DS, Kim YW, Chung MP, et al. Factors affecting treatment outcome in patients with idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: a nationwide cohort study. *Respir Res* 2017; 18: 204.
  25. Abe M, Tsushima K, Matsumura T, Ishiwata T, Ichimura Y, Ikari J, et al. Efficacy of thrombomodulin for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia: a nonrandomized prospective study. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 5755-62.
  26. Park IN, Jegal Y, Kim DS, Do KH, Yoo B, Shim TS, et al. Clinical course and lung function change

- of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. Eur Respir J* 2009; 33: 68-76.
27. Nunes H, Schubel K, Piver D, Magois E, Feuillet S, Uzunhan Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: survival is influenced by the underlying cause. *Eur Respir J* 2015; 45: 746-55.
  28. Zhu X, Fang X, Chen W, Han F, Huang Z, Luo B, et al. Lower expression of platelet derived growth factor is associated with better overall survival rate of patients with idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *J Thorac Dis* 2017; 9: 519-28.
  29. Fraig M, Shreesha U, Savici D, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 647-53.
  30. Margaritopoulos GA, Vasarmidi E, Jacob J, Wells AU, Antoniou KM. Smoking and interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 428-45.
  31. Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 880-4.
  32. Sieminska A, Kuziemski K. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 106.
  33. Sismanlar T, Aslan AT, Turktas H, Memis L, Griese M. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease in childhood: new sequela of smoking. *Pediatrics* 2015; 136: 1026-9.
  34. Margaritopoulos GA, Harari S, Caminati A, Antoniou KM. Smoking related idiopathic interstitial pneumonia: a review. *Respirology* 2016; 21: 57-64.
  35. Park JS, Brown KK, Tuder RM, Hale VA, King TE Jr, Lynch DA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 13-20.
  36. Vassallo R, Jensen EA, Colby TV, Ryu JH, Douglas WW, Hartman TE, et al. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2003; 124: 1199-205.
  37. Zhou Y, He Z, Bai J, Zhong X. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease with obvious paraseptal emphysema. *Respirol Case Rep* 2016; 4: e00198.
  38. Vassallo R, Ryu JH. Tobacco smoke-related diffuse lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29: 643-50.
  39. Churg A, Müller NL. Usual interstitial pneumonia. In: Churg A, Müller NL, editors. *Atlas of interstitial lung disease pathology with high resolution CT correlations*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 38-54.
  40. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001; 17: 122-32.
  41. Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, Cool CD, Curran-Everett D, Cherniack RM, et al. Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease: long-term outcome. *Chest* 2007; 131: 664-71.
  42. Liebow AA, Steer A, Billingsley JG. Desquamative interstitial pneumonia. *Am J Med* 1965; 39: 369-404.
  43. Walsh SL, Nair A, Desai SR. Interstitial lung disease related to smoking: imaging considerations. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 407-16.
  44. Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, Dean M, Nogee LM. ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1026-31.
  45. Bressieux-Degueudre S, Rotman S, Hafen G, Aubert JD, Rochat I. Idiopathic desquamative interstitial pneumonia in a child: a case report. *BMC Res Notes* 2014; 7: 383.
  46. Hansell DM, Nicholson AG. Smoking-related diffuse parenchymal lung disease: HRCT-pathologic correlation. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 377-92.
  47. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated

- course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298: 801-9.
48. Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, Ogura T, Yamaguchi T, Kuriyama T, et al. Eosinophilia in bronchoalveolar lavage fluid and architectural destruction are features of desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology* 2008; 52: 194-202.
  49. Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, Sugita Y, Ogura T, Nagai S, et al. Desquamative interstitial pneumonia may progress to lung fibrosis as characterized radiologically. *Respirology* 2012; 17: 1214-21.
  50. Aubry MC, Wright JL, Myers JL. The pathology of smoking-related lung disease. *Clin Chest Med* 2000; 21: 11-35.
  51. Knyazhitskiy A, Masson RG, Corkey R, Joiner J. Beneficial response to macrolide antibiotic in a patient with desquamative interstitial pneumonia refractory to corticosteroid therapy. *Chest* 2008; 134: 185-7.
  52. Inoue T, Toyoshima K, Kikui M. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (idiopathic BOOP) in childhood. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 67-72.
  53. Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, Müller NL. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *Am J Roentgenol* 1994; 162: 54-6.
  54. Ujita M, Renzoni EA, Veeraraghavan S, Wells AU, Hansell DM. Organizing pneumonia: perilobular pattern at thin-section CT. *Radiology* 2004; 232: 757-61.
  55. Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, Yoon YC, Choe KO, Kim TS, et al. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 1251-4.
  56. Greenberg-Wolff I, Konen E, Ben Dov I, Simansky D, Perelman M, Rozenman J. Cryptogenic organizing pneumonia: variety of radiologic findings. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 568-70.
  57. Müller NL, Staples CA, Miller RR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: CT features in 14 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154: 983-7.
  58. Chang J, Han J, Kim DW, Lee I, Lee KY, Jung S, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: clinicopathologic review of a series of 45 Korean patients including rapidly progressive form. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 179-86.
  59. Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, Aswad B, Karagianidis N, Kastanakis E, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia. *Chest* 2011; 139: 893-900.
  60. Yuan DM, Lü YL, Yao YW, Liu HB, Wang Q, Xiao XW, et al. Diagnostic efficiency and complication rate of CT-guided lung biopsy: A single center experience of the procedures conducted over a 10-year period. *Chin Med J* 2011; 124: 3227-31.
  61. Ma M, Li Y, Cai HR, Ding JJ, Wang YS, Gao YJ, et al. Radial probe endobronchial ultrasound-guided lung biopsy for histopathological diagnosis of cryptogenic organizing pneumonia. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130: 236-8.
  62. Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28: 422-46.
  63. King TE Jr, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis: the North American experience. *Chest* 1992; 10: 8-13.
  64. Onishi Y, Kawamura T, Nakahara Y, Kagami R, Sasaki S, Takahashi S, et al. Factors associated with the relapse of cryptogenic and secondary organizing pneumonia. *Respir Investig* 2017; 55: 10-5.
  65. Lee JW, Lee KS, Lee HY, Chung MP, Yi CA, Kim TS, et al. Cryptogenic organizing pneumonia: serial high-resolution CT findings in 22 patients. *Am J Roentgenol* 2010; 195: 916-22.
  66. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, Lynch DA, Downey GP, Cosgrove GP, et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med* 2009; 103: 1719-24.



67. Cohen AJ, King TE Jr, Downey GP. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1670-5.
68. Radzikowska E, Wiatr E, Langfort R, Bestry I, Skoczylas A, Szczepulska-Wójcik E, et al. Cryptogenic organizing pneumonia-Results of treatment with clarithromycin versus corticosteroids-Observational study. *PLoS One* 2017; 12: e0184739.
69. Radzikowska E, RoĢy A, Jagus P, Polubiec-Kownacka M, Wiatr E, Chorostowska-Wynimko J, et al. Clarithromycin decreases IL-6 concentration in serum and BAL fluid in patients with cryptogenic organizing pneumonia. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25: 871-8.
70. Katzenstein A-LA, Askin FB. Acute lung injury patterns: diffuse alveolar damage and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. In: Katzenstein A-LA, editor. *Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 17-50.
71. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 256-67.
72. Hamman L, Rich AR. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1935; 51: 154-63.
73. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1538-48.
74. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
75. Khan A, Humayun M, Haider I, Ayub M, Shah Z, Ajmal F. Primary Sjogren's Syndrome Presenting as Acute Interstitial Pneumonitis/Hamman-Rich Syndrome. *Case Rep Med* 2016; 2016: 4136765.
76. Vourlekis JS, Brown KK, Cool CD, Young DA, Cherniack RM, King TE, et al. Acute interstitial pneumonitis: case series and review of the literature. *Med (Baltimore)* 2000; 79: 369-78.
77. Rice AJ, Wells AU, Bouros D, du Bois RM, Hansell DM, Polychronopoulos V, et al. Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias: an autopsy study. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 709-14.
78. Johkoh T, Müller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, Ichikado K, et al. Acute interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology* 1999; 211: 859-63.
79. Ichikado K. High-resolution computed tomography findings of acute respiratory distress syndrome, acute interstitial pneumonia, and acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin Ultrasound CT MR* 2014; 35: 39-46.
80. Tomiyama N, Muller NL, Johkoh T, Cleverley JR, Ellis SJ, Akira M, et al. Acute respiratory distress syndrome and acute interstitial pneumonia: comparison of thin-section CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25: 28-33.
81. Ichikado K, Suga M, Müller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, et al. Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and nonsurvivors. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1551-6.
82. Palmucci S, Roccasalva F, Puglisi S, Torrisi SE, Vindigni V, Mauro LA, et al. Clinical and radiological features of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs): a pictorial review. *Insights Imaging* 2014; 5: 347-64.
83. Suh GY, Kang EH, Chung MP, Lee KS, Han J, Kitaichi M, et al. Early intervention can improve clinical outcome of acute interstitial pneumonia. *Chest* 2006; 129: 753-61.
84. Ferguson EC, Berkowitz EA. Lung CT: Part 2, The interstitial pneumonias-clinical, histologic, and CT manifestations. *Am J Roentgenol* 2012; 199: 464-7.
85. Wuyts WA, Willems S, Vos R, Vanaudenaerde BM, De Vleeschauwer SI, Rinaldi M, et al. Azithromycin reduces pulmonary fibrosis in a bleomycin mouse model. *Exp Lung Res* 2010; 36: 602-14.

86. Kawamura K, Ichikado K, Suga M, Yoshioka M. Efficacy of azithromycin for treatment of acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia: a prospective, open-label study with historical controls. *Respiration* 2014; 87: 478-84.
87. Ichiyasu H, Horio Y, Masunaga A, Migiyama Y, Sakamoto Y, Jodai T, et al. Efficacy of direct hemoperfusion using polymyxin B-immobilized fiber column (PMX-DHP) in rapidly progressive interstitial pneumonias: results of a historical control study and a review of previous studies. *Ther Adv Respir Dis* 2017; 11: 261-75.
88. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, DuponM, Reiffers J, et al. Non-invasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 481-7.
89. Yokoyama T, Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Kato K, Nishiyama O, et al. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2010; 49: 1509-14.
90. Tomii K, Tachikawa R, Chin K, Murase K, Handa T, Mishima M, et al. Role of non-invasive ventilation in managing life threatening acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Intern Med* 2010; 49: 1341-7.
91. Cha SI, Fessler MB, Cool CD, Schwarz MI, Brown KK. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J* 2006; 28: 364-9.
92. Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, Kuschner WG. Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review. *Chest* 2002; 122: 2150-64.
93. Chitnis A, Vyas PK, Chaudhary P, Ghatavat G. Case-based discussion: Lymphocytic interstitial pneumonia a rare presentation in an immunocompetent adult male. *Lung India* 2015; 32: 500-4.
94. Silva CI, Flint JD, Levy RD, Muller NL. Diffuse lung cysts in lymphoid interstitial pneumonia: high-resolution CT and pathologic findings. *J Thorac Imaging* 2006; 21: 241-4.
95. Hare SS, Souza CA, Bain G, Seely JM, Gomes MM, Quigley M. The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. *Br J Radiol* 2012; 85: 848-64.
96. Arish N, Eldor R, Fellig Y, Bogot N, Laxer U, Izhar U, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia associated with common variable immunodeficiency resolved with intravenous immunoglobulins. *Thorax* 2006; 61: 1096-7.
97. Abdarbashi P, Abrudescu A. Rare case of idiopathic lymphocytic interstitial pneumonia exhibits good response to Mycophenolate Mofetil. *Respir Med Case Rep* 2013; 9: 27-9.
98. Amitani R, Niimi A, Kuze F. Idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. *Kokyu* 1992; 11: 693-9.
99. Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, Brown KK. Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest* 2004; 126: 2007-13.
100. Yoshida Y, Nagata N, Tsuruta N, Kitasato Y, Wakamatsu K, Yoshimi M, et al. Heterogeneous clinical features in patients with pulmonary fibrosis showing histology of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Respir Investig* 2015; 54: 162-9.
101. Von der Thusen JH. Pleuroparenchymal fibroelastosis: its pathological characteristics. *Curr Respir Med Rev* 2013; 9: 238-47.
102. Ataga E, Ikizoglu NB, Gokdemir Y, Eralp EE, Kiyani G, Yilmazbayhan D, et al. An adolescent with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. Case report. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116: 147-50.
103. Petrie GR, Bloomfield P, Grant IW, Crompton GK. Upper lobe fibrosis and cavitation in rheumatoid disease. *Br J Dis Chest* 1980; 74: 263-7.
104. Davies D. Lung fibrosis in ankylosing spondylitis. *Thorax* 1972; 27: 262.
105. Hirota T, Fujita M, Matsumoto T, Higuchi T, Shiraishi T, Minami M, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a manifestation of chronic lung rejection? *Eur Respir J* 2013; 41: 243-5.
106. Ofek E, Sato M, Saito T, Wagnetz U, Roberts HC, Chaparro C, et al. Restrictive allograft syn-

- drome post lung transplantation is characterized by pleuroparenchymal fibroelastosis. Mod Pathol* 2013; 26: 350-6.
107. Hamada K, Nagai S, Kitaichi M, Jin G, Shigematsu M, Nagao T, et al. Cyclophosphamide-induced late-onset lung disease. *Intern Med* 2003; 42: 82-7.
  108. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, von der Thusen J, Rassl D, Parfrey H, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J* 2012; 40: 377-85.
  109. Watanabe K, Nagata N, Kitasato Y, Wakamatsu K, Nabeshima K, Harada T, et al. Rapid decrease in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. *Respir Investig* 2012; 50: 88-97.
  110. Picucchi S, Tomassetti S, Casoni G, Sverzellati N, Carloni A, Dubini A, et al. High resolution CT and histological findings in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: features and differential diagnosis. *Respir Res* 2011; 12: 111.
  111. Wick MR, Kendall TJ, Ritter JH. Asbestosis: demonstration of distinctive interstitial fibroelastosis: a pilot study. *Ann Diagn Pathol* 2009; 13: 297-302.
  112. Sato S, Hanibuchi M, Fukuya A, Yabuki Y, Bando H, Yoshijima T, et al. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis is characterized by an elevated serum level of surfactant protein-D, but not Krebs von den Lungen 6. *Lung* 2014; 192: 711-7.
  113. Awanoa N, Izumoa T, Fukuda K, Tone M, Yamada D, Takemura T, et al. Is hypothyroidism in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis a novel lung-thyroid syndrome? *Respir Invest* 2018; 56: 48-56.
  114. Watanabe K. Pleuroparenchymal fibroelastosis: Its clinical characteristics. *Curr Respir Med Rev* 2013; 9: 229-37.
  115. English JC, Mayo JR, Levy R, Yee J, Leslie KO. Pleuroparenchymal Fibroelastosis: a rare interstitial lung disease. *Respirol Case Rep* 2015; 3: 82-4.
  116. Enomoto N, Kusagaya H, Oyama Y, Kono M, Kaida Y, Kuroishi S, et al. Quantitative analysis of lung elastic fibers in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (IPPFE): comparison of clinical, radiological, and pathological findings with those of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *BMC Pulm Med* 2014; 14: 91.
  117. Oyama Y, Enomoto N, Suzuki Y, Kono M, Fujisawa T, Inui N, et al. Evaluation of urinary desmosines as a noninvasive diagnostic biomarker in patients with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE). *Respir Med* 2017; 123: 63-70.
  118. Khirroya R, Macaluso C, Montero MA, Wells AU, Chua F, Kokosi M, et al. Pleuroparenchymal Fibroelastosis: A Review of Histopathologic Features and the Relationship Between Histologic Parameters and Survival. *Am J Surg Pathol* 2017; 41: 1683-9.
  119. Ishii H, Watanabe K, Kushima H, Baba T, Watanabe S, Yamada Y, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis diagnosed by multidisciplinary discussions in Japan. *Respir Med* 2018; 141: 190-7.
  120. Sato S, Hanibuchi M, Takayashi M, Fukuda Y, Morizumi S, Toyoda Y, et al. A patient with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis showing a sustained pulmonary function due to treatment with pirfenidone. *Intern Med* 2016; 55: 497-501.
  121. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013; 42: 750-7.
  122. Nakamura Y, Sugino K, Kitani M, Hebisawa A, Tochigi N, Homma S. Clinico-radio-pathological characteristics of unclassifiable idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Investig* 2018; 56: 40-7.
  123. Trailla D, Oancea C, Tudorache E, Mladinescu OF, Timar B, Tudorache V. Clinical profile of unclassifiable interstitial lung disease: Comparison with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *J Int Med Res* 2018; 46: 448-56.

# İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

Aylin Çapraz  
Oğuzhan Okutan

## Giriş

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF); etiyojisi bilinmeyen, sıklıkla yaşlı erişkinde ortaya çıkan, histopatolojik veya radyolojik olarak olağan interstisyel pnömoni (UIP) paterni ile karakterize, kronik progresif fibrotik bir akciğer hastalığıdır (1). İdiyopatik interstisyel pnömoniler içinde en sık görüleni ve en ağır seyreden tipidir.

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) İPF'in de içinde bulunduğu geniş bir hastalık grubudur. Günümüzde nedeni bilinen DPAH, idiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP), granülatöz DPAH ve diğerleri olmak üzere başlıca 4 ana gruba ayrılmaktadır (2).

İİP; radyolojik ve histopatolojik özellikleri dikkate alınarak 2002'de American Thoracic Society (ATS) ve European Respiratory Society (ERS) tarafından yayınlanan ortak konsensüste 7 başlık altında toplanmıştır. Bunlar İPF, nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP), respiratuvar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RBİAH), kriptojenik organize pnömoni (KOP), akut interstisyel pnömoni (AİP), lenfositik interstisyel pnömoni (LİP), deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)'dir. Ancak 2013'de yapılan güncelleme ile bu sınıflama; majör interstisyel pnömoniler, nadir idiyopatik interstisyel pnömoniler ve sınıflandırılmayan idiyopatik interstisyel pnömoniler olmak üzere 3 ana grupta toplanarak son halini almıştır (**Tablo 1**).

**Tablo 1: ATS/ERS 2013 İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni Sınıflaması (3)**

Majör İİP	İdiyopatik pulmoner fibrozis İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni Respiratuvar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı Deskuamatif interstisyel pnömoni Kriptojenik organize pnömoni Akut interstisyel pnömoni
Nadir İİP	İdiyopatik lenfositik interstisyel pnömoni İdiyopatik pleroparankimal fibroelastozis
Sınıflandırılmayan İİP	

## Epidemiyoloji

İPF idiyopatik interstisyel pnömoniler içinde en sık görülen formudur (3). Türkiye’de DPAH derlendiği bir çalışmada İPF oranı %19.9 olarak bulunmuştur (4). Literatürde bu oran %17-37 arasındadır (5).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda metodolojik farklılıklar olması nedeni ile veriler birbirinden farklıdır. Bu çalışmalarda insidans 100000’de 0.48-11.7 arasında saptanmış olup Kuzey Amerika ve Avrupa çalışmalarında (100000’de 1.3-11.7) Güney Amerika ve Uzak Doğu Çalışmalarına (100000’de 0.48-1.4) göre daha yüksektir. Yılda 100000’de 2.8-9.3 İPF insidansı tahmin edilmektedir ve bu oran zaman içerisinde artmaktadır (6,7). Japonya’da yapılan çalışmada prevalansı 100000’de 10, insidansı ise 100000’de 2,23 olarak bulunmuştur. İPF’in erkeklerde daha sık görüldüğü ve yaşla birlikte arttığını tespit etmişlerdir (8). Amerika’da yapılan çalışmada ise 10 yıllık sürede insidansı plato çizirken prevalansının arttığı, 75 yaş üzerinde yüksek olduğu bulunmuştur. Yıllık kümülatif prevalansı 2005’de 100000’de 13.4 iken 2010’da 100000’de 18,2’dir (9,10). Türkiye’de yapılan çalışmada yaş ortalaması 65’tir ve İPF 50 yaş üzerinde erkeklerde en sık saptanan interstisyel akciğer hastalığıdır (4).

İPF prognozu kötü bir hastalıktır, ortalama yaşam süresi 2-5 yıldır (1). Mortalite oranı 13.36/100000 olarak bulunmuştur (6).

## Risk Faktörleri ve Patogenez

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

Sigaranın 20 pğ/yıl'dan fazla içilmesi; İPF (hem sporodik hem de ailesel) için en güçlü çevresel risk faktörüdür (1,11). Hastaların %60-75'de sigara öyküsü mevcuttur (12). Türkiye'de UIP kayıt çalışmasında ise bu oran %79.8 olarak saptanmıştır (13). Bleomisin uygulanarak yapılan deneysel fibrozis çalışmalarında da sigaranın miyofibroblast sayısında ve fibrotik lezyon boyutlarında artışa sebep olduğu gösterilmiştir (14).

Bazı mesleksel ve çevresel olarak maruz kalınan organik tozlar, metal ve mineral tozları, talaş, asbest İPF patogenezinde katkıda bulunmaktadır (15-22). Amerika'da yapılan vaka-kontrol çalışmasında İPF ile ilişkili; tarım, hayvancılık, kuaförlük, kuş yetiştiriciliği, taş kesme-parlatma gibi metal tozu ile bitkisel toza maruz kalınan çeşitli meslekler tanımlanmıştır. Bu çalışmada çok değişkenli lojistik regresyon analizinde kuş besleme (odds ratio, 4.7; 95% confidence interval, 1.6-14.1), bitkisel ve hayvansal tozlar (odds ratio, 4.7; 95% confidence interval, 2.1-10.4) ile İPF arasında güçlü ilişki bulunmuştur (23). Son yıllarda yapılan bir derlemede; alüminyum, arsenik, kadmiyum, bakır, molibden, tungsten ve kobalt, uranyum ve vanadyum gibi mesleki ve çevresel olarak çok sayıda metale maruziyetin pulmoner fibrozis ile ilişki gösterdiği görülmüştür (24). İngiltere'de başlanan ve halen devam etmekte olan İPF-JES (The İPF Job Exposure Study) vaka-kontrol çalışması İPF ve asbest arasındaki ilişki konusunda katkı sağlayacaktır (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03211507>). Fibrotik akciğer hastalığının altında yatan nedenlerin doğru tanımlanması hastalık yönetimi ve prognoz için oldukça önemlidir (15).

Viral enfeksiyonlardan özellikle Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, Kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virüs ve human herpes virüs 7'nin; İPF patogenezinde ve akut atak gelişiminde rolü oynadığı düşünülmüştür (25,26). Son yıllarda yapılan bir çalışmada akciğer mikrobiyomunun bozulması ile İPF progresyonu arasında ilişki saptanmıştır (27). Yine başka bir çalışmada akciğer mikrobiyomunun hastalık ilerlemesi ile korele olduğu ve bu konuda biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür (28).

Gastroözefageal reflüye (GÖR) bağlı mikroaspirasyonlar İPF için bir risk faktörüdür. İPF'li hastalarda yapılan bir çalışmada (27) asit reflü %87 olarak saptanmıştır (bunların sadece %47'de GÖR semptomları mevcut). Son yıllarda yapılan metaanalizde (28) ve derlemede (29) İPF ile GÖR arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Familyal İPF; primer biyolojik aile üyesinin en az ikisinde İPF bulunması ile tanımlanmıştır. İPF olgularının 0.5-2.2'sini oluşturmaktadır (32). Daha erken yaşta ortaya çıkmakta klinik özellikleri sporodik İPF'ye benzemektedir. Otozomal dominant vertikal geçişlidir (33). Özellikle familyal İPF'de sporodik İPF'ye göre sürfaktan protein gen mutasyonu (34) ve hTERT (human telomerase reverse transcriptase) veya human telomerase RNA mutasyonları (35,36) daha fazla olarak bulunmuştur.

Sporodik İPF'de çeşitli gen polimorfizmlerinin sıklığının arttığı bildirilmiştir (1,37). Bunlar matrix metalloproteinaz 1, sürfaktan protein A-B, immünmodülatör genler, sitokinler (İL-1 (interlökin), İL-4, İL-6, İL-8, İL-12, tümör nekrotizan faktör  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), enzimler ( $\alpha_1$  antitripsin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), profibrotik moleküller (transforming growth factor (TGF) ve koagülasyon yolağındaki enzimleri (plazminojen aktivatör inhibitörleri 1-2) içeren genlerdir. **Tablo 2'**de genler ve patogenez ilişkisi özetlenmiştir (37).

Konak savunmasında değişiklikler (MUC5B, ATP11A, TOLLİP), telomer devamlılığının (TERT, TERC, OBFC1) ve epitel bariyer fonksiyonunun (DSP, DPP9) İPF gelişimindeki rolü tanımlanmıştır (38,39). DNA'da epigenetik değişiklikler de (DNA metilasyonunun ve histon modifikasyonu) patogeneizde rol alır (11). MUCB5 taşıyanlarda İPF riski artsa da daha iyi prognoza sahip olduğu tespit edilmiştir (41,42). Günümüzde klinik pratikte erken İPF tespitinde rutin olarak genetik testlerin kullanımı önerilmemektedir ancak seçilmiş olgularda yapılabilir (43).

İPF heterojen bir hastalıktır. Genetik ve moleküler alt tiplerinin tanımlanması; patogenez, prognoz, tedavi ve sağkalım için temel ipuçları sağlayacaktır (44).

Genetik olarak yatkın bireyde endojen veya eksojen ajanların neden olduğu tekrarlayan mikro yaralanmalar; alveol ve bazal membranda hasara yol açar. Zarar gören bazal membrana tutunamayan tip 1 alveoler pnömositler hiperplastik ve hipertrofik epitelyal hücre yanıtını oluşturur. Proinflamatuvar sitokin ve kemokin-

**Tablo 2:** Pulmoner Fibrozis Gelişiminde Genlerin Rolü

Alveol epitel hasarı	ELMOD2 (antiviral cevap) HLA (immunogenetik ) TERC ve TERT (telomeraz disfonksiyonu) MUCB5 (mukozal konak defansının bozulması) SP-C (konak defansı) ABCA3 (sürfaktan metabolizması için önemli)
Fibroblast aktivasyonu / myofibroblastik farklılaşma / epitelyal-mezankimal geçiş	TGF- $\beta$ 1 (fibroblastın myofibroblastta dönüşümü) ACE (fibroblast and makrofaj aktivasyonu)
İnflamasyon	CR 1 (immün kompleks klirensi) IgG receptor Fc $\gamma$ RIIa (lökositlerden proinflamatuvar sitokin salınımı) İnterlökinler (sitokin ve kemokin)
Koagülasyon kaskadının bozulması/kontrol mekanizmasının yetersizliği	PAI-1 (fibrinolizis inhibisyonu) MMPs ve TIMPs (Ekstraselüler matris subsratlarının ayrışması)

lerin salınımı ile başta fibroblastlar olmak üzere bölgeye göç eden hücreler aktive olur. TGF  $\beta$ , PDGF (platelet derived growth factor), FGF (fibroblast growth factor) ve VEGF (vasculer endothelial growth factor) gibi profibrinojenik moleküller salınır. Sonuçta fibroblastlar artar, miyofibroblastlara dönüşerek kollajen sentezler. Ekstraselüler matrix proteinleri artmıştır, yapım ve yıkım arasında dengesizlik vardır. Yeni sentezlenen kollajen ve mezankimal hücreler bir araya gelerek fibroblastik odakları oluşturur. Anormal kollajen birikimi gaz değişim ünitesi ve kapiller yüzey bozularak bal peteği akciğer gelişir (11,26,44,45,46,47). Yaşlanma ile genomik instabilite, telomer koruyucu fonksiyonların kaybı, epigenetik değişiklikler, proteostaz kaybı, mitokondriyal disfonksiyon kaybı, hücre yaşlanma, kök hücre tükenmesi ve değişen hücre içi iletişim sonucu pulmoner fibrozis indüklenir (11).

## Klinik Bulgular

İPF kronik progresif bir hastalık olup semptomlar zaman içerisinde gelişir. En sık efor dispnesi ve kuru öksürük görülür. Yaklaşık 6 aydan daha fazla süredir nefes darlığı mevcuttur. Hastalık progresyonunu ve mortaliteye işaret eden önemli bir semptomdur. 50 yaş üzerinde dispne ile gelen hastada ayırıcı tanıda İPF mutlaka düşünülmelidir. Orta yaş ve genç hastalarda sarkoidoz, lenfanjiyomyomatosis (LAM), pulmoner langerhans hücreli histiyositoz (PLHH) gibi interstisyel akciğer hastalıkları (IAH) daha yaygındır. Öksürük inatçıdır ve oldukça rahatsız eder. Kilo kaybı, ateş, artralji, miyalji, yorgunluk gibi sistemik semptomlar yaygın değildir, varlığında alternatif tanılar düşünülmelidir (48).

Hastanın sigara öyküsü, hobileri, çevresel ve mesleki maruziyetleri, ilaç kullanımını ayrıntılı sorgulanmalıdır. Sigara öyküsü İPF, RİAH, DİP ve PLHH'de ön planda iken hipersensitivite pnömonisinde (HP) nadirdir. Organik tozlar özellikle kuş ve küf maruziyeti HP açısından önemli ipucudur. Özellikle bağ doku hastalıkları yönünden sistemik inceleme yapılmalıdır. Eklem tutulumu, deri tutulumu, reynaud fenomeni varlığı önemli bulgu olabilir (48,49,50).

Fizik muayenede; bibaziller İspiratuvar ince raller (velcro raller), çomak parmak (clubbing), siyanoz, pulmoner hipertansiyon (PHT) ve alternatif tanıyı düşündüren bulgular dikkatlice değerlendirilmelidir. İnce raller hastalık ilerledikçe akciğerlerin üst alanlarında da duyulabilir. Çomak parmak hastaların %50'de mevcuttur (48,50).

## Labaratuvar İncelemeleri

Rutin laboratuvar testleri İPF'yi diğer DPAH'dan ayırt edilmesi konusunda yardımcı değildir. Tam kan sayımı, C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı, ka-



raciğer ve böbrek fonksiyon testleri, bağ dokusu antikorlarından romatoid faktör, antinükleer antikor (ANA) ve anti-cyclic citrullinated peptide antikorları (anti-CCP) yapılmalıdır. Kronik hipoksemiye sekonder nadiren polisitemi olabilir. Sistemik inflamatuvar testlerden, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı artmış olabilir, hipergamaglobülinemi görülebilir, laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyi yükselebilir. Ancak bunlar nonspesifiktir. Hastaların %30'da antinükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) pozitifdir, yüksek titrede pozitiflik bağ dokusu hastalığını düşündürmelidir. Bağ dokusu hastalığı şüphesi varsa mikst BDH için anti-U1 ribonükleoprotein antikorları, Sjögren sendromu için anti-SSA ve anti-SSB antikorları, sistemik lupus eritematozis için Sm, dsDNA, idiyopatik inflamatuvar miyopatiler için anti-Jo-1, anti-PL7, anti-PL12, sistemik skleroz için anti-sentromer, antitopoizomeraz ve anti-U3RNP, vaskülitler için ise ANCA' lar istenmelidir (1,4,48,52).

### Biyobelirteçler

İPF'de biyobelirteçler ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen rutin kullanıma henüz girmemiştir. Hastalık riskinin saptanması, prognozun ve tedaviye yanıtın takibinde bize yön verecek noninvaziv, kolay ulaşılabilir, güvenilir ve geçerli testlere ihtiyaç vardır. İPF hastalarında daha kapsamlı, büyük hasta sayıları ile yapılacak çalışmalar sayesinde tespit edilecek çoklu biyobelirteçlerin kombinasyonu gelecekte ümit vadeci görünmektedir (53). **Tablo 3'**de biyobelirteçler özetlenmiştir.

### Fonksiyonel Değerlendirme

Erken dönemde solunum fonksiyon testleri (SFT) normal iken hastalık ilerledikçe restriktif bozukluk ortaya çıkar. Total akciğer kapasitesinde, fonksiyonel rezidüel kapasitede ve rezidüel volümde azalma saptanır. Bunun sonucunda kompliyansı bozulur. Zorlu vital kapasitede (FVC) azalma ve birlikte zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniyede (FEV1)'de azalma ile FEV1/FVC oranı (Tiffenau oranı) sabit kalır. Eşlik eden hava yolu hastalığı varsa hem restriktif hem de obstrüktif patern görülebilir. Gaz değişim bozukluğunun göstergesi olan difüzyon kapasitesi (DLCO) azalmıştır ve en erken bozulan parametredir. DLCO/VA (her 1 litre akciğer volümüne düşen difüzyon kapasitesi) oranı sabit iken DLCO'nun azalması obstrüktif hastalıklardan ayıran önemli bir bulgudur. Arter kan gazı hastalığın başlangıcında genellikle normal olabilir veya hafif hipoksemi ve respiratuvar alkaloz görülebilir. Hastalarda solunum iş yükünün artmasına bağlı takipne ve hiperventilasyon olabilir. Hipoksemnin nedeni ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğudur (48). Kardiyopulmoner egzersiz testinde; alveole-arteryel oksijen gradyenti (P(A-a)O<sub>2</sub>) artar, arteryel oksijen basıncı ve saturasyon düşer. Oksijen tüketiminde (Vo<sub>2</sub>) azalma, ölü boşlukta (V<sub>D</sub>/T<sub>I</sub>) artma,

<b>Tablo 3: İPF'de Biyobelirteçler ve Özellikleri (53)</b>				
<b>Biyomarker</b>	<b>İPF Hastalık Duyarlılığı Tanısı</b>	<b>Diğer İLD'lerden Ayırıcı Tanı</b>	<b>Hastalık Prognozu</b>	<b>Tedavi Cevabı</b>
<b>Alveoler epitel hücre disfonksiyonu ile ilişkili</b>				
KL-6	+	-	+	-
SPA	+	+	+	-
SP-A genetik varyantları (SFTPA2)	+	-	-	-
SP-C genetik değişkenler (SFTPC)	+	-	-	-
SP-D	+	+	+	-
CA 19-9	+	-	+	-
CA-125	+	-	+	-
Mucin5B genetik çeşitleri (MUC5B)	+	-	+	-
CCK-18	+	+	-	-
Telomer uzunluğu ve telomeraz mutasyonları (TERT, TERC)	+	-	+	-
<b>ECM remodeling ve fibroproliferasyon ile ilişkili</b>				
MMP-7	+	+	+	-
MMP-1	+	+	-	-
LOXL2	+	-	+	-
Fibrocytes	+	-	+	-
Periostin	+	+	+	-
Osteopontin	+	+	-	-
<b>İmmün disfonksiyon ile ilişkili</b>				
CCL-18	+	-	+	-
YKL-40	+	-	+	-
TLR3 genetik değişkenleri	-	-	+	-
Toll interacting protein genetic variants (TOLLIP)	+	-	+	+
S100A12	-	-	+	-
Anti-ISP70	+	-	+	-
a-Defensinler	+	-	+	-
CXCL13	+	-	+	-
Anti-vimentin Abs	+	-	+	-
CD4 + CD28 +	-	-	+	-
Treg'ler	+	-	+	-
Mikrobiyom	+	-	+	-
mtDNA	+	-	+	+
52 gen signature	+	+	+	+
<small>CCL-18: CC chemokine ligand 18, CK-18: cytokeratin 18, CXCL: CXC-motif ligand, ECM: extracellular matrix, HSP: heat shock protein, KL-6: Krebs von den Lungen-6, LOXL2: lysyl oxidase like-protein-2, MMP: matrix metalloproteinase, MUC: mucin, SP: surfactant protein, mtDNA: mitochondrial DNA, TOLLIP: Toll-interacting protein, TLR: Toll-like receptor, Tregs: T-regulatory cells.</small>				

solunum frekansı ve dakika ventilasyonunda artma izlenir. Altı dakika yürüme testi (6DYT) noninvaziv kolay uygulanabilir, güvenilir bir testtir ve fonksiyonel egzersiz kapasitesini gösterir. 6DYT sırasında ölçülen değişkenler, örneğin yürünen mesafe ve desatürasyon, İPF'li hastalarda güçlü mortalite belirleyicileridir (54,55).

### Radyolojik Değerlendirme

Konvansiyonel akciğer grafisinde en sık bilateral alt loblarda asimetrik retiküler ve lineer dansiteler izlenir. %10 hastada normal olabilir. İlerlemiş hastalıkta tutulum yaygınlaşır ve kötü prognoz göstergesi bal Peteği izlenebilir. Bu bulgular İPF için tanı koydurucu değildir (48).

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

YRBT'de UIP özellikleri; periferik subplevral bibasiller retiküler opasiteler, bal Peteği, traksiyon bronşektazileri ve interseptal kalınlaşmalardır. Kraniokaudal yerleşim gösterir. Bal Peteği 3-10 mm çapında (nadiren daha büyük) kalın duvarlı subplevral kistik lezyonlardır, sıklıkla retiküler patern ve traksiyon bronşektazilerine eşlik eder. Kistler birbiri üzerine yaslanarak çok tabakalı yerleşim gösterir, bu özellik amfizem büllelerinden ayırımını sağlar. Buzlu cam opasiteleri yaygın değildir ve ince retiküler patern ile superimpozedir. Yaygın buzlu cam dansitesi İPF için tipik olmayıp akut atak durumunda izlenebilir (1,48,56,57). 2018 yılında ortak konsensüs ile ATS/ERS/JRS/ALAT (Japanese respiratory society (JRS), Latin american thoracic association (ALAT)); 2013 de revize edilen rehberi (58) son yıllardaki çalışmalar eşliğinde gözden geçirilerek yenilemişlerdir. Bu rehbere göre **Tablo 4**'de UIP için YRBT kriterleri özetlenmiştir (56).

UIP paterni subplevral ve bazal baskın olmasına rağmen üst lobda da yerleşebilir, hastaların yaklaşık %25'de asimetrik tutulum saptanmıştır (59). Birkaç çalışmada radyolojik UIP paterninin pozitif prediktif değerinin %90-100 arasında olduğu bulunmuştur (56). UIP paterninde mediastinal lenf nodu olabilir. Buzlu cam dansitesi daha çok retiküler patern ile süperimpozedir ve baskın özellik değildir. YRBT bulgularından örnekler **Şekil 1-3**'de izlenmektedir.

Olası UIP; 2011 rehberinde bal Peteği olmayan subplevral, bazal baskın retiküler anormalliklerden oluşan bir YRBT paterni olarak tanımlanmıştır (1). 2011'den bu yana birçok çalışma, 2011 rehberine göre YRBT'de "olası bir UIP" paterni olan seçilmiş hastaların, radyolojik bal Peteğinin olmamasına rağmen, histopatolojik UIP'ye sahip olma ihtimalinin yüksek olduğunu bildirmiştir (60). Klinik bulguları İPF ile uyumlu; YRBT'de periferik traksiyon bronşektazisi veya bronşioektazisi olan olası UIP biyopside histopatolojik UIP'yi temsil eder (61-63). Bu nedenle, periferik

**Tablo 4: UIP için YRBT Kriterleri (2018 Rehber)**

Kesin UIP paterni	Olası UIP paterni	Belirsiz UIP paterni	Alternatif tanı
Subplevral ve bazal predominant, heterojen dağılım	Subplevral ve bazal predominant, heterojen dağılım	Subplevral ve bazal predominant	BT özellikleri;
Bal Peteği birlikte/ birlikte olmayan periferik traksiyon bronşektazi veya bronşiolektazi	Retiküler patern birlikte periferik traksiyon bronşektazi veya bronşiolektazi	İnce retikülasyon; hafif buzlu cam veya distorsiyon (erken UIP patern)	Kist
	Hafif buzlu cam olabilir	BT özellikleri ve / veya akciğer fibrozunun dağılımı özel bir etiyolojiyi düşündürmüyor (UIP için belirsiz)	Mozaik perfüzyon
			Buzlu cam
			predominant
			Mikronodüller
			Sentrilobüler nodüller
			Nodüller
			Konsolidasyon
			Predominant Dağılım
			Peribronkovasküler
			Perilenfatik
			Üst ve orta akciğer
			Diğer
			Plevral plaklar (asbesti düşünün)
			Dilate özefagus (BDH düşünün)
			Distal klaviküler erozyonlar (RA'yı düşünün)
			Geniş lenf nodu büyümesi (diğer etiyolojileri düşünün)
			Plevral efüzyonlar, plevral kalınlaşma (BDH/ilaçları düşünün)

UIP: Olağan interstisyel pnömoni, BT: Bilgisayarlı tomografi, BDH: Bağı dokusu hastalığı, RA: Romatoid artrit.

traksiyon bronşektazisi veya bronşiolektazisi olan subplevral, bazal baskın retiküler anormallikler "olası UIP" olarak kabul edilmelidir (56).

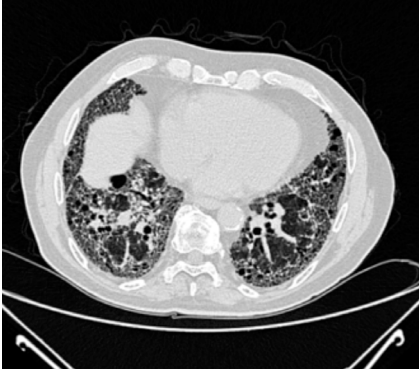
Belirsiz UIP; erken UIP veya olası UIP'nin şüphesi olan, fibrozisin bariz BT özellikleri olmadan çok sınırlı bir subplevral buzlu cam dansitesi veya retikülasyonu olan hasta grubunu içerir. Bu hastalarda subplevral opasitelerin dependen ateletaziden ayırt etmek için pron pozisyonda YRBT çekilebilir (56).



**Şekil 1:** Subpleval retiküler dansiteler, traksiyon bronşektazileri izlenmektedir.



**Şekil 2:** Subpleval retiküler dansiteler, traksiyon bronşektazileri izlenmektedir.



**Şekil 3:** Heterojen dağılım gösteren bal peteği kistleri izlenmektedir.

Alternatif tanılar düşündürülen YRBT bulguları varlığında klinik İPF şüphesi olsa da diğer tanılar dışlanmalıdır. NSİP'de düzensiz, çizgisel veya retiküler dansiteler, yamalı buzlu cam dansiteleri ve dağınık mikro nodüller görülür, sıklıkla orta ve alt lob tutulumu olur. Subpleval alanın tutulmaması ve apikobazal gradyentin olmaması NSİP'i düşündürür. Ayrıca retikülasyonun eşlik etmediği buzlu cam alanlarının akciğerin %15'den fazlasını etkilemesi durumu da NSİP lehinedir ve buzlu cam alanları bal peteği bölgesine ilerlemez. Son dönem NSİP'de subpleval kistler görülmekle birlikte hem daha küçük çapta hem de daha az sayıdadır. NSİP'deki tutulum UİP'e göre daha homojendir (56,64,65). DİP'de buzlu cam dansitesi olguların tümünde vardır ve tedaviye cevap verir. Bazal ve periferel dağılım İPF'ye benzer, traksiyon bronşektazisi, retiküler dansite, bal peteği İPF'ye göre daha azdır. UİP paterni İPF dı-

şında bağı doku hastalıkları (BDH), kronik hipersensitivite pnömonisi, asbestozisde de izlenebilir. BDH'de özefagus genişlemesi, pulmoner arteriyel genişleme, plevral-perikardiyal kalınlaşma ve effüzyon olabilir, baskın bulgu fibrozis yerine buzlu cam dansitesidir. Kronik hipersensitivite pnömonisinde ise üst ve orta zon hâkimiyeti, daha yaygın buzlu cam dansitesi, mikronodüller, mozaik atenüasyon ve hava hapsi mevcuttur, bal peteği nispeten azdır. Plevral plaklar, parankime uzanan bantlar, subplevral kurvilineer çizgilerin olması asbestozis lehine bulgulardır. Sarkoidozda üst lob ve parahiler bölgede traksiyon bronşektazileri, bal peteği ve konglomere kitleler ve perilenfatik nodüller görülebilir (65,66).

İPF akut alevlenmesinde YRBT'de ÜİP paterni üzerinde yeni gelişen bilateral buzlu cam dansiteleri ve/veya konsolidasyon izlenir (57).

### İnvaziv Tanı Yöntemleri

İnterstisyel akciğer hastalıkları tanısında kullanılan invaziv tanı yöntemleri; bronkoalveoler lavaj, transbronşiyal biyopsi, transbronşiyal kriyobiyopsi, transtorasik biyopsi, endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA), video eşliğinde torakoskopik cerrahi (VATS) ve cerrahi biyopsidir.

Bronkoalveoler lavajın (BAL) İPF'de tanısal değeri yoktur. Nötrofil ve eozinofil artışı izlenebilir (akut ataklarda ve eozinofil genellikle %10 altında). Ancak ayırıcı tanıda BAL bulguları yol gösterici olabilir. **Tablo 5'**de BAL bulguları özetlenmiştir (67).

İPF'de transbronşiyal biyopsinin tanı değeri; alınan örneğinin küçük boyutta olması ve ezilme artefaktlarının yüksek olması nedeni ile düşüktür. Sarkoidoz, HP, eozinofilik pnömoni, PLHH, KOP, lenfanjit karsinoması, diffüz alveoler hasarı, amiloidoz, pulmoner alveoler proteinozis (PAP), alveolar mikrolitiazis ve kronik berilyum hastalığında tanısal olabilir (67).

Transbronşiyal kriyobiyopsi İPF tanısında umut verici görünmektedir. Standart prosedür ve yaklaşım olmaması, literatürdeki heterojen komplikasyon oranına rağmen deneyimli merkezlerde yapıldığında güvenli bir yöntemdir ve tanı için yeterli doku örneği sağlamaktadır. Kanama, pnömotoraks ve solunum yetmezliği komplikasyon olarak gelişebilir. Gelecekte yapılacak cerrahi akciğer biyopsisi ve transbronşiyal kriyobiyopsinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalar sonucunda transbronşiyal kriyobiyopsinin standartizasyon ve güvenlik profili netleşecektir (68,69,70,71).

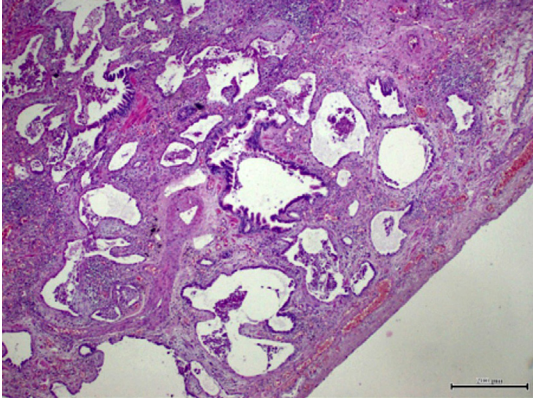
Günümüzde İPF tanısında biyopsiye gerek duyuluyorsa altın standart yöntem açık akciğer biyopsisidir. En az 2 veya 3 farklı lobdan multipl biyopsi alınmalıdır. Hastanede yatış süresi ve komplikasyon oranının daha az olması nedeni ile VATS açık akciğer biyopsisine alternatif bir yöntemdir (56).

<b>Tablo 5: BAL Bulguları ve Ayırıcı Tanı</b>	
<b>BAL bulguları</b>	<b>Tanı</b>
Lenfositöz: %25 üzerinde	Granülomatöz hastalıklar: Sarkoidoz Hipersensitivite pnömonisi Kronik berilyum hastalığı
Nötrofil yüksekliği: %50 üzerinde	Akut akciğer hasarı Pnömoni
Eozinofil: %25 üzerinde	Akut veya kronik eozinofilik pnömoni
Mast hücreleri %1 üzerinde Lenfosit %50 üzerinde Nötrofil %3 üzerinde	Akut hipersensitivite pnömonisi
İnklüzyon içeren makrofaj	Sigara ile ilişkili İAH (DİP, RBİLD veya PLHH)
CD4 / CD8 >4	Sarkoidoz
CD1a pozitif hücreler %5 üzerinde Makrofajlarda Birbeck granülleri (elektron mikroskopu)	PLHH
Ferruginous cisimcikleri	Asbest
Spesifik berilyum antijenine karşı pozitif lenfosit transformasyon testi	Kronik berilyum hastalığı
Polarize mikroskop ile toz partikülleri	Silikoz
Lipid yüklü makrofajlar	Lipoid pnömoni / kronik mikroaspirasyon

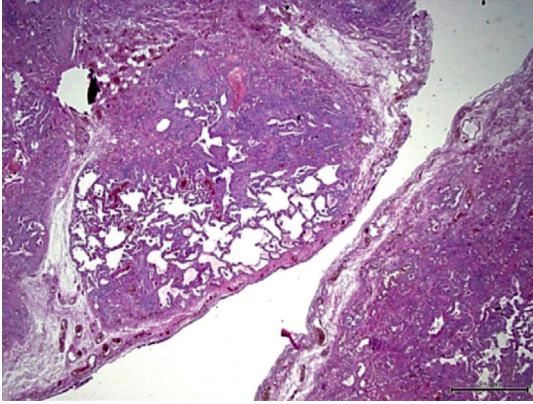
## Histopatoloji

İPF'nin histopatolojik tanısı; akciğerde çatı hasarı oluşturan yamasal interstisyel fibrozis, bal Peteği ve fibroblastik odaktan oluşan UIP'dir. Küçük büyütmede; remodeling, bal Peteği ve heterojen tutulum nedeni ile yamasal fibrozis izlenir. Tipik olarak bu değişiklikler normal parankime komşu subplevral ve paraseptal interstisyumunda daha yoğundur (mekansal heterojenite). Bronş epitel ve tip 2 pnömositlerin hiperplazisi sonucunda oluşan inflamasyon hafif düzeydedir. İnterstisyum yamasal olarak lenfosit ve plazma hücreleri ile infiltredir. Fibrotik zon yoğun kollajenden oluşur ve periferindeki aktif fibroblastların proliferasyon ile fibroblastik odakları meydana getirir (temporal heterojenite). Bal Peteği sıklıkla mukus ve inflamatuvar hücreler ile dolu kistik fibrotik hava alanları ile karakterizedir. İnterstisyumdaki düz kas metaplazisi genellikle fibrozis ve bal Peteği alanlarında görülür (56).

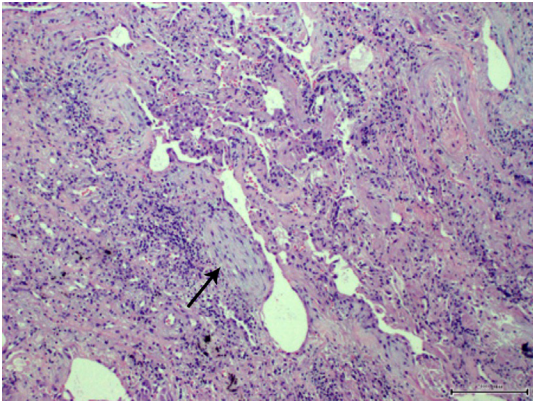
Şekil 4, 5 ve 6'da patolojik bulgular gösterilmiştir (Doç. Dr. Halide Nur Ürer izni doğrultusunda arşivinden örnekler).



**Şekil 4:** Subplevral alanda fibrozis ile çevrili çok sayıda bal peteği kistler (H&E, 40).



**Şekil 5:** Mikroskopik küçük büyütmeye subplevral ve paraseptal yamalı interstisyel fibrozis (H&E, 40).



**Şekil 6:** Fibroblastik odak (H&E, 200).



2018 İPF rehberinde patolojik tanı kriterleri tekrar gözden geçirilmiştir. **Tablo 6'** da bu kriterler özetlenmiştir.

Histopatolojik olarak UIP yapan NSİP, bağ doku hastalıkları, kronik HP, asbestozis, fibronodüler sarkoidoz, Hermansky-Pudlak sendromu, nörofibromatozis ve toksik ilaç reaksiyonu ayırıcı tanıda düşünülmelidir (48,73).

NSİP'de interstisyel tutulum homojendir, bal peteği kistler ve fibroblastik odak İPF'ye göre daha azdır, çatı hasarı belirgin değildir. HP lehine bulgular ise sentri-lobüler fibrozis, köprüleşme fibrozisi, organize pnömoni, granülom ve dev hücre varlığıdır. Fibroblastik odak baskın değildir ve daha çok respiratuvar bronşiol çevresindedir. Bağ dokusu hastalıklarında ise UIP e eşlik eden kronik plörit, organize pnömoni, bronşiyolit, lenfoid agregat, belirgin plazmositik infiltrasyon ve perivasküler fibrozis mevcuttur (73-75).

## Tanı

### İPF 2018 Rehberine Göre Tanı Kriterleri (56)

- Diğer İİA yapan nedenlerin dışlanması
- YRBT'de UIP patern varlığı (**Tablo 4**)
- Radyolojik UIP patern ve histopatolojik paternlerin spesifik kombinasyonu (**Tablo 7**).

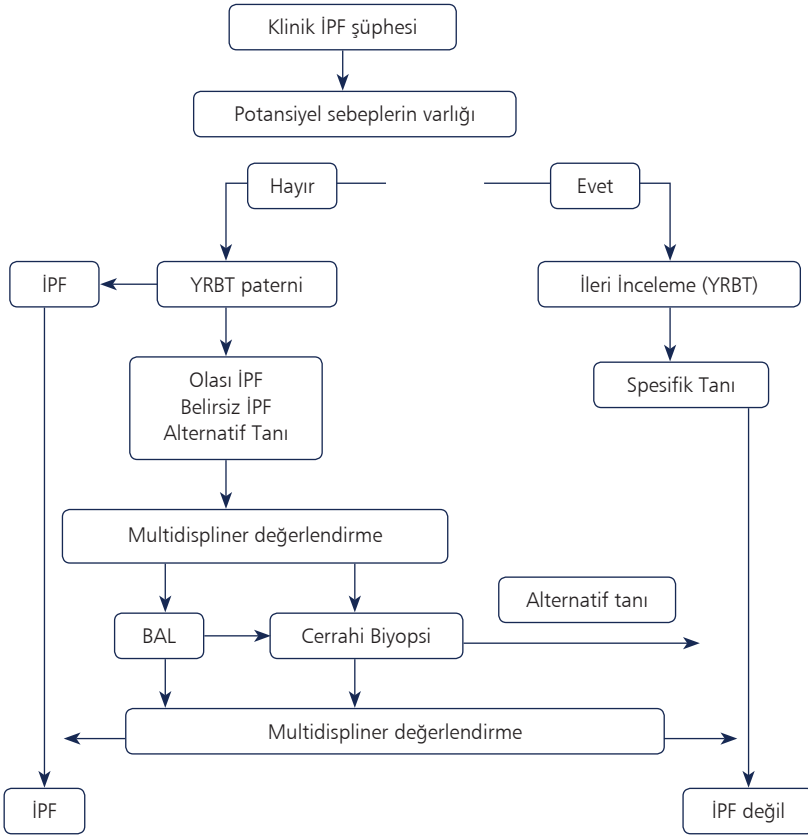
<b>Tablo 6: İPF Histopatolojik Tanı Kriterleri</b>			
<b>UIP</b>	<b>Olası UIP</b>	<b>Belirsiz UIP</b>	<b>Alternatif Tanı</b>
Çatı hasarına neden olan yoğun fibrozis (destrüktif skar ve/veya bal peteği) Fibrozisin subplevral ve / veya paraseptal baskın dağılımı Akciğer parankiminin fibrozis ile heterojen tutulumu Fibroblast odakları Alternatif tanı bulgularının olmaması	UIP paterni özelliklerinden bazıları mevcut ancak UIP tanısı koyduracak ölçüde değil Ve alternatif tanı bulgularının olmaması Veya sadece bal peteği	Çatı hasarına neden olan/olmayan fibrozis UIP dışı patern ya da sekonder nedenlere bağlı UIP özellikleri* UIP paterni özelliklerinden bazıları mevcut ve alternatif tanıyı düşündüren bulgular mevcut**	Tüm biyopsilerde İİP'lerin diğer histolojik paternleri (örneğin, fibroblast odaklarının veya gevşek fibrozun olmaması) Diğer hastalıklara işaret eden histolojik bulgular (örneğin, HP, PLHH, sarkoidoz, LAM)

**Tablo 7:** Radyolojik ve Histopatolojik Paterne Göre İPF Tanısı

İPF şüphesi*		Histopatolojik Patern			
		UİP	Olası UİP	Belirsiz UİP	Alternatif Tanı
YRBT paterni	UİP	İPF	İPF	İPF	İPF değil
	Olası UİP	İPF	İPF	İPF (olası)**	İPF değil
	Belirsiz UİP	İPF	İPF (olası)**	Belirsiz İPF***	İPF değil
	Alternatif tanı	İPF (olası)** / İPF değil	İPF değil	İPF değil	İPF değil

**İPF 2018 Rehberine Göre Tanı Algoritması (Şekil 7)****Yeni Saptanan İAH, Klinik Olarak İPF Şüphesi İçin Öneriler (56)**

- Detaylı hikâye alınması ile potansiyel İAH yapan nedenlerin dışlanması; ilaç kullanımı, çevresel maruziyet (ev, iş, diğer ziyaret ettiği alanlar)
- Serolojik testler ile bağ doku hastalıkları dışlanması; CRP, sedimentasyon, ANA, RF, miyozit paneli, anti-CCP (diğer testlerin semptom ve bulgulara göre yapılması)
- YRBT paterni olası UİP, belirsiz UİP ve alternatif tanı ile uyumlu ise BAL ile hücre analizi yapılması
- YRBT paterni UİP ile uyumlu ise BAL yapılmaması
- YRBT paterni olası UİP, belirsiz UİP ve alternatif tanı ile uyumlu ise cerrahi akciğer biyopsisi yapılması
- YRBT paterni UİP ile uyumlu ise cerrahi akciğer biyopsisi yapılmaması
- YRBT paterni olası UİP, belirsiz UİP ve alternatif tanı ile uyumlu ise transbronşiyal biyopsi için lehinde veya aleyhinde öneri yok
- YRBT paterni UİP ile uyumlu ise transbronşiyal biyopsi yapılmaması
- YRBT paterni olası UİP, belirsiz UİP ve alternatif tanı ile uyumlu ise transbronşiyal kriyobiyopsi ilgili öneri yok (randomize kontrollü çalışma yapılması sonucunda)
- YRBT paterni UİP ile uyumlu ise transbronşiyal kriyobiyopsi yapılmaması
- Yeni saptanan İAH, klinik olarak İPF şüphesi varsa multidisipliner değerlendirme yapılması
- İPF'yi diğer İAH'dan ayırmak amacıyla serum MMP-7, SPD, CCL-18 veya KL-6'yı ölçülmemesi



**Şekil 7:** Tanısal algoritma (56).

## Tedavi

İPF kronik progresif fibrotik bir hastalıktır. Tarihsel seyirinde inflamatuvar ve otoimmün bir hastalık olduğu düşünüldüğünden kortikosteroidler, immünsuprese ve sitotoksik ilaçlar tedavide kullanılmıştır. Ancak immünsuprese ilaçlar (prednizon, azatiyopürin, siklofosamid), antioksidanlar (glutatyon, N-asetilsistein (NAC)), interferon gama, etanersept, imanitinib, varfarin tedavilerinin ve kortikosteroid- N-asetilsistein- azatiyopürin kombinasyonunun tedavide etkisiz hatta zarar verici olduğu bulunmuştur. Son yıllarda antifibrotik tedavinin kullanıma girmesi ile hastalığın progresyona kadar geçen sürede ve sağkalım süresinde iyileşme gözlenmiştir (76). 2011'deki İPF rehberi tedavi konusunda 2015'de tekrar gözden geçirilmiş ve bazı değişiklikler yapılmıştır. Antiasid ve N-asetilsistein konusunda öneri aynen devam etmektedir (77).

### İPF 2015 Rehberinin Tedavi Önerileri (77)

- Warfarin antikoagülan kullanılmaması (güçlü öneri, etki tahminlerinde düşük güvenilirlik)
- Tirozin Kinaz İnhibitörü Imatinib kullanılmaması (güçlü öneri, etki tahminlerinde orta derecede güven)
- N- asetilsistein, azatiyopürin ve prednizon kombinasyonu kullanılmaması (güçlü öneri, etki tahminlerinde düşük güvenilirlik)
- PHT varlığında ya da yokluğundan bağımsız olarak Endotelin Reseptör Antagonisti Ambrisentan kullanılmaması (güçlü öneri, etki tahminlerinde düşük güvenilirlik)
- Tirozin Kinaz İnhibitörü olan Nintedanib kullanılması (şartlı öneri, etki tahminlerinde orta derecede güvenilirlik)
- Pirfenidon kullanılması (şartlı öneri, etki tahminlerinde orta derecede güvenilirlik)
- Düzenli anti-asit tedavisi kullanılması (şartlı öneri, etki tahminlerinde çok düşük güven)
- Fosfodiesteraz-5 İnhibitörü Sildenafil kullanılmaması (şartlı öneri, etki tahminlerinde orta derecede güvenilirlik)
- Bosentan veya Macitentan, Çift Endotelin Reseptör Antagonistleri (ER-A ve ER-B) kullanılmaması (şartlı öneri, etki tahminlerinde düşük güvenilirlik).
- N- asetilsistein monoterapisi kullanılmaması (şartlı öneri, etki tahminlerinde düşük güven).
- Tek ve bilateral akciğer transplantasyonu ile ilgili öneride bulunmadı (yeni çalışmalar gerekli)
- PHT tedavisine ilişkin bir öneride bulunmadı (yeni çalışmalar gerekli)

## Antifibrotik Tedavi

### Pirfenidon

Antienflamatuar, antifibrotik antioksidan özelliktedir (sitokinler ve TGF üzerinde etki göstererek fibroblast proliferasyonu ve kollajen üretimini azaltır) (77). Yapılan randomize kontrollü çalışmalardan Japon faz II çalışmasında; plaseboya göre hasta grubunda oksijen saturasyonu iyileşmiş, vital kapasite kaybı azalmış ve İPF atak gelişimi olmamıştır (78). Japon faz III çalışmasında, progresyon olmaksızın yaşam süresinde plasebo grubuna göre anlamlı fark saptanmıştır (79). İki Japon çalışması CAPACITY (004/006) ve ASCEND çalışması havuz analiz sonuçlarında pirfenidon 1

yıllık mortaliteyi %48 (HR 0.52, %95 CI 0.31-0.87; p=0.01), İPF'ye bağlı mortaliteyi %68 (HR 0.32, %95 CI 0.14-0.76; p= 0.006) oranında azalttığı görülmüştür (80,81). Yine başka bir derlemede ilk 1 yılda pirfenidonun FVC'de %10'dan fazla kayıp riskini plaseboya göre azalttığı saptanmıştır (82).

Pirfenidon ülkemizde FVC %50 ve üzerinde, DLCO %30 ve üzerinde hafif ve orta düzey hastalarda 2400-2403 mg/gün dozunda kullanılmaktadır (267 mg kapsül ve 200 mg'lık tablet formu ülkemizde bulunmaktadır). Tedaviye düşük dozla (600-800 mg/gün) başlanır. Haftalık aralıklarla karaciğer fonksiyon testleri ve hemogram takibi ile her öğün bir kapsül veya tablet arttırılarak, tolere edilebilen doza çıkılır. Etkili minimum doz 1200 mg/gün olduğundan bunun üzerinde kalmak gerekir (13,83). Yan etkileri; hafif-orta düzeyde gastrointestinal (GİS) intolerans (bulantı, kusma, dispepsi, ishal) ve fotosensitivitedir. GİS etkileri için, yemeklerle birlikte alınması, proton pompa inhibitörleri ve prokinetik ajanlar kullanılabilir. Fotosensitivite için koruyucu önlemler alınması önerilir (83-85). Kontrendikasyonları; kreatin klirensi 30ml/dakika altında olan ve karaciğer yetmezliği olan hastalardır. Takibinde karaciğer fonksiyon testlerine tedaviye başlamadan önce bakılmalı, ilk altı ay boyunca her ay ve daha sonra üç ayda bir tekrarlanmalıdır. ALT ve/veya AST'deki yükselmeler, dozun azaltılması veya kesilmesini gerektirebilir. Kuvvetli veya orta derecede CYP1A2 inhibitörlerinin (örneğin; fluvoxamin, siprofloksasin) kullanımında pirfenidon dozu azaltılmalıdır, ciddi yan etki durumunda ilaç kesilerek nintedanibe geçilmelidir (83-86).

### **Nintedanib**

Fibrogenetik büyüme faktörlerinin gelişimine aracılık eden çoklu tirozin kinazlar için bir reseptör blokeridir, fibroblast proliferasyonunu ve ekstrasellüler matriks yapımını önler. Yapılan randomize çalışmalardan faz II TOMORROW çalışmasında FVC kaybını azaltmış, yaşam kalitesini düzeltmiş, akut atak gelişimini önlemiştir (87). Faz III çalışmalarından INPULSIS I ve INPULSIS II'de nintedanibin FVC'deki yıllık düşmeyi %50, akut alevlenmeleri ise %68 oranında yavaşlattığı saptanırken, iki araştırmanın havuz analizinde ise sağkalım üzerine anlamlı bir etki gösterilememiştir ancak alevlenmeye kadar geçen süreyi uzatmıştır (88).

Ülkemizde ilacın hem geri ödemesi hem de onayı vardır. Pozolojisi günde 2 kez 15 mg'dır. Yan etkileri hafif-orta düzey GİS intoleransıdır (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı). Tedaviye loperamid eklenebilir. Eğer kontrol altına alınamazsa doz günde 2 kez 100 mg'a azaltılabilir. Takibinde; ilaca başladıktan sonra, ilk üç ay için her ay, daha sonra üç ayda bir karaciğer fonksiyon testi kontrolü yapılmalıdır. Karaciğer enzim yüksekliklerinde doz azaltılması veya kesilmesi gerekebilir. Orta derecede veya şiddetli karaciğer hasarı olan ve ağır böbrek yetmezliği olan hastalara nintedanib

verilmemelidir. VEGFR inhibisyonu yaptığından antikoagülan ilaç kullananlarda verilmemelidir (13,83,89,90).

Antifibrotik tedavi alan hastaların takibinde her 6 ayda bir FVC değeri değerlendirilerek başlangıca göre FVC'de artış olan, stabil kalan ya da %10 altında FVC düşüşü olan hastalarda tedavi başarılı kabul edilerek tedaviye devam edilir. Eğer %10 üzerinde düşüş varsa tedavi yanıtızlığı kabul edilerek ilaç kesilir ve diğer antifibrotik ilaca geçilir (13). Her iki ilacın kombine kullanımı ile ilgili çalışmalar henüz tamamlanmamıştır.

### **Nonfarmakolojik Tedaviler**

2011 ve 2015 İPF rehberindeki öneriler dikkate alınarak hazırlanmıştır.

#### **Oksijen**

2011 İPF rehberinde klinik olarak anlamlı istirahat hipoksemili hastalara uzun süreli oksijen tedavisi (güçlü öneri, çok düşük kaliteli kanıt) ile tedavi edilmeleri önerilir. Yalnızca efor esnasında hipoksemi olan hastalarda ek uzun süreli oksijen tedavisinin sağkalımı iyileştirip iyileştirmediği bilinmemektedir. Bununla birlikte, sınırlı veri bu hastalarda ek oksijen ile yürüme mesafesinin arttığını göstermektedir (1,90).

#### **Mekanik Ventilasyon**

İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda mortalite çok yüksektir. İPF nedeniyle solunum yetmezliği olan hastaların çoğunluğuna mekanik ventilasyon uygulanmamalıdır (1) (zayıf öneri, düşük kaliteli kanıt). Solunum yetmezliği gelişen hastalarda önce noninvaziv mekanik ventilasyon (NİMV) uygulanmalıdır. Klinisyen entübasyon kararını yüksek mortalite riskini göz önünde bulundurarak hastayı dikkate değerlendirdikten sonra hasta ve yakınları ile birlikte karar vermelidir.

#### **Pulmoner Rehabilitasyon**

İPF'li hastaların çoğunluğu pulmoner rehabilitasyon ile tedavi edilmelidir (1) (zayıf öneri, düşük kaliteli kanıt). Pulmoner rehabilitasyon, psikososyal yardım, hastalık hakkında bilgilendirme eğitim ve beslenme önerileri, İPF hastalarının yaşam kalitesini arttıran destek yaklaşımlarıdır (92).

#### **Transplantasyon**

2015 İPF rehberinde İPF'li hastalarda tek ve bilateral akciğer transplantasyonu ile ilgili; bu konuda ek kanıtlar sunacak randomize kontrollü çalışmalar sonrasında de-

ğerlendirilmek kaydı ile öneride bulunulmamıştır (77). Ancak ek hastalığı ve mutlak kontrendikasyonu olmayan her orta-ağır İPF hastasına transplantasyon tedavi seçeneği olarak sunulmalıdır (13). Transplantasyon kriterleri; altı aydan daha uzun bir sürede FVC'de  $\geq\%10$  ya da DLCO  $\geq\%15$  azalma, O<sub>2</sub> desatürasyonu (SaO<sub>2</sub> <%88), 6DYM <250 m, altı aydan daha uzun bir sürede yürüme mesafesinin >50 m azalması, pulmoner hipertansiyonun eklenmesi, akut alevlenme, fonksiyonel kötüleşme ya da pnömotoraks nedeniyle hastaneye yatırılır (93). Hastalar uzun bekleme listesi nedeni ile en erken sürede nakil merkezine sevk edilmelidir. Transplantasyon öncesi ve sonrası döneminde antifibrotik ilaçların etkinliğini ve güvenliğini tespit edilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (94). İPF'li hastalarda antifibrotik tedavi, ekstrakorporeal yaşam desteğinde (ECMO) teknolojik gelişmeler, hastalığın genetiğinin anlaşılmasındaki ilerlemeler ve tedaviye bütünsel multidisipliner bir yaklaşım daha önemli hale gelmiştir. Klinisyen ve transplantasyon ekibi birlikte çalışmalı; preoperatif dönemde bekleme listesindeki hastaların pulmoner rehabilitasyon, oksijen tedavisi, ECMO desteği, komorbidite ve postoperatif komplikasyonları birlikte yönetmelidir (95).

## İPF Akut Alevlenme (İPF-AA)

Yüksek mortaliteye sahip olan İPF'nin klinik seyri değişkendir. Hangi hastanın ne zaman kötüleşeceğini önceden tahmin etmek güçtür. İPF akut atak sıklığı çalışmalardaki standart bir tanımın olmaması, çalışma popülasyonu ve tasarımındaki farklılıklar nedeniyle değişken olup %10-20 arasındadır (8,96). Önemli derecede mortalite ve morbidite nedenidir. Hastaların yaklaşık yarısı alevlenmede kaybedilmektedir. İPF akut alevlenme tanımı; yeni yaygın alveoler anormallik ile karakterize akut, klinik olarak anlamlı solunum bozukluğu olmasıdır.

Tanı kriterleri: bir ay içinde dispnede kötüleşme, gaz değişim bozukluğu (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> azalması) veya hipoksi, radyolojik yeni infiltrasyon, akut alevlenme yapacak diğer nedenlerin (pnömotoraks, plevral effüzyon, pulmoner emboli, enfeksiyon) dışlanmasıdır (96).

Bazı hastalarda tetikleyici faktörler olabilir. Bunlar enfeksiyon, aspirasyon, yeni ilaç kullanımı, BAL ve akciğer biyopsisi dahil girişimsel işlemler, toraks ya da toraks dışı cerrahi geçirmedir. Risk faktörleri; hastanın genç yaşta olması, eşlik eden koroner arter hastalığı, yüksek vücut kitle indeksi, daha önce akut alevlenme geçirmesi, başlangıçtaki yüksek KL-6 düzeyi ve eşlik eden akciğer kanseri için kemo-radyoterapi almasıdır (96). Radyolojide fibrozis ve bal peteği alanlarında yeni gelişen buzlu cam dansiteleri ve konsolidasyonlar izlenir. Histopatolojik olarak UIP zemininde yaygın alveoler hasar tespit edilir (97,98).

İPF-AA tedavisi ile ilgili spesifik olarak yapılmış randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. 2011 İPF rehberine göre destek tedavi ve düşük kanıt düzeyinde kortikosteroidler önerilmektedir. Rehberin 2015 güncellemesinde ise bu konuda herhangi bir güncelleme yapılmamıştır. Son on yılda yayınlanmış çok sayıda potansiyel tedavileri tanımlayan birçok makale bulunmaktadır ancak bu çalışmalar çoğunlukla küçük ve kontrolsüzdür (96). Kortikosteroid önce yüksek doz (pulse), ardından azalan dozlarda oral verilmesi önerilir (100). Stabil İPF tedavisinde kortikoterapiye immünsüpresif ajan eklemenin yeri olmasa da siklosporin A, takrolimus, siklofosamid (IV bolus, henüz destekleyen pek kanıt yok), azatiyopürin veya sivelestat uygulanmaktadır. Takrolimusun immün düzenleyici etkisi azalmadan yan etki riskini azaltmak amacıyla nanopartikül teknolojisi ile hazırlanan inhalasyona uygun formu hayvan modellerinde olumlu sonuçlar vermektedir. Polimiksin B eklenmiş fiber kolon ile direkt hemoperfüzyon, İPF-AE tedavisinde yeni çalışılmaya başlanan bir tedavi yöntemidir. Rekombinan İnsan Trombomodulini (rhTM)'nin siklosporin A ve/veya pulse ve idame oral kortikoterapiye eklenmesi İPF-akut alevlenmesinde düşük mortalite ilişkili olarak bulunmuştur. Prokalsitonin düzeyine bakılarak antibiyotik başlanmasına karar verilebilir. Destek tedavisi olarak oksijen, NİMV (ventilatör desteğinin akciğer koruyucu strateji ile uygulanması) gerektiğinde ECMO uygulanmalıdır (13,96-100).

## İPF'de Yeni Tedavi Ajanları

Son yıllarda İPF'nin patofizyolojisi hakkındaki bilgilerimiz arttıkça bazı yeni tedavi yaklaşımları ile ilgili çalışmalar da giderek artmaktadır. İmmün hücre regülasyonu, immünmodülasyon, anormal doku tamiri, kombinasyon tedavisi (pirfenidon-nintedanib, antifibrotik-sildenafil, NAC-pirfenidon), mikrobiyom modülasyonu çalışma konusudur (101).

## İzlem ve Prognoz

İPF hastaları bu konuda deneyimli merkezlerce düzenli takip edilmelidir. Klinik, morfolojik ve fonksiyonel parametreler ile kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Hastada kötü prognoz göstergeleri **Tablo 8'**de gösterilmiştir. Bunlar (13,102).

Takipte hastanın fonksiyonel durumu değerlendirilmelidir. Bunun için FVC, DLCO, 6DKYT, pulseoksimetre ile oksijen saturasyonu ölçümleri yapılmalıdır. YRBT ve ekokardiyografi (EKO) takibi ile ilgili net bir aralık yoktur. Erken hastalık evrelerinde, hasta takibi genellikle üç ila altı aylık aralıklarla yapılır. Bununla birlikte, daha ileri veya hızlı ilerleyen hastalığı olan hastalarda, her üç ayda veya daha kısa bir sürede



<b>Tablo 8: Kötü Prognoz Göstergeleri (13)</b>		
<b>Klinik</b>	<b>Morfolojik</b>	<b>Fizyolojik</b>
Demografik özellikler <ul style="list-style-type: none"> <li>• İleri yaş (&gt;50 yaş)</li> <li>• Erkek cinsiyet</li> </ul>	HRCT <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrotik bulguların geniş ölçekte olması</li> </ul>	Solunum fonksiyon testi <ul style="list-style-type: none"> <li>• Düşük FVC (özellikle &lt;%50)</li> <li>• Düşük DLCO (özellikle &lt;%35)</li> <li>• FVC'de 6-12 ayda %10 veya daha fazla düşüş</li> <li>• DLCO'da 6-12 ayda %15 veya fazla düşüş</li> <li>• Komposit fizyolojik indeks (FEV<sub>1</sub>, FVC ve DLCO'yu içeren karma skorlama sistemi)</li> </ul>
Semptomlar <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefes darlığının şiddeti</li> <li>• Öksürük</li> </ul>	Cerrahi akciğer biyopsisi <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibroblastik odakların yaygınlığı</li> </ul>	Altı dakika yürüme testi <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kısa yürüme mesafesi (özellikle &lt;250 m)</li> <li>• Yürüme mesafesinde altı ayda 50 m veya fazla azalma</li> <li>• Desatüre olma (SpO<sub>2</sub> &lt;%90)</li> </ul>
Fizik Muayene <ul style="list-style-type: none"> <li>• Düşük beden kitle indeksi (&lt;25 kg/m<sup>2</sup>)</li> </ul>		
Komorbiditeler <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akciğer kanseri</li> <li>• Kardiyak hastalık</li> <li>• Pulmoner hipertansiyon</li> </ul>		
Akut solunumsal kötüleşme <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akut alevlenme</li> <li>• Solunumsal nedenlerle Hastane yatışı</li> </ul>		

daha yakından izlenir (102). **Tablo 9'**da başlangıçta ve takip esnasında mortalite prediktörleri özetlenmiştir.

Biyobelirteçlerden MUC5B polimorfizm daha iyi sağkalım, TOLLİP varyantı yüksek mortalite ile ilişkilidir. MUC5B polimorfizmi ve MMP7, İPF'de hastalık progres-

**Tablo 9: Mortalite Prediktörleri (102)**

Başlangıç	6-12 aylık takipte
Erkek cinsiyeti; yaş >70 yıl	Artan dispne derecesi
Tanı gecikmesi	Ataklar
Dispne derecesi	% FVC >%10 düşüş
Kardiyovasküler komorbiditeler	% DLCO >%15 düşüş
DLCO $\leq$ %40	6 DYT'de >50 m düşüş
SpO <sub>2</sub> <6 DYT içinde %88	% FVC'de minimal klinik önemli farklılık
6 DYT <250 mesafe	%2-6
YRBT'de fibrozisin artması	6 DYT 24-45 m'de minimal klinik önemli farklılık
Pulmoner hipertansiyon	YRBT'de fibrozis artması
Biyobelirteçler*	Komplikasyonlar
Cerrahi akciğer biyopsisinde fibroblastik odakların artışı	Biyobelirteçler*
Çok boyutlu ölççekler*	Boyuna çok boyutlu ölççekler*

\*Güvenilir sonuçlar için doğrulama bekleniyor.

yonunu belirlemede potansiyel biyobelirteçler olarak kabul edilmektedir ancak klinik pratikte rutin kullanımını destekleyecek yeterli çalışma yoktur (52).

Mortalite belirlenmesi amacıyla çok boyutlu skalalar geliştirilmiştir. Bunlar Du-Bois prognostik index, GAP indeks, modifiye GAP indeks, longitudinal GAP ve ROSE skorlamasıdır. GAP indeksinde; cinsiyet, yaş, FVC ve DLCO değerlendirilir. Modifiye GAP'ta ise DLCO yerine radyolojik değişkenleri içermiştir ve HRCT'deki fibrozis ölçüsünü dikkate alınarak nicel bir skorlama sistemi vasıtasıyla retikülasyon ve bal peteği şekillerini değerlendirilir. Longitudinal GAP skorlamasında GAP indeksine; solunum nedenleri nedeniyle hastaneye yatış ve 24. haftada % FVC'deki değişiklikleri ilave edilmiştir. Tanı sırasındaki GAP kullanımı ve hastanın takibindeki longitudinal GAP ile birlikte İPF'de mortalite risk tahminini birleştirmek için çok yararlı olduğu düşünülmektedir. Kompozit fizyolojik indeks (CPI); FEV<sub>1</sub>, FVC, DLCO ve YRBT'deki yaygınlık değerlendirilir, yapılan çalışmalarda mortaliteyi gösteren bir indekstir. Son yıllarda yapılan histograma dayalı kantitatif HRCT değişkenleri İPF'de sağkalım değerlendirmesinde prognostik değer göstermiştir. Ancak şu anda, bu ölççeklerin hiçbirini güvenilir bir şekilde destekleyecek yeterli bilimsel kanıt yoktur; bu nedenle, bugüne kadar, hiçbir İPF yönetiminde ve terapötik kararlar için sistematik kullanımlarını içeren herhangi bir klinik kılavuz bulunmamaktadır (102-104).

## Komorbiditeler

İPF hastalarında komorbiditelerin varlığı sağkalımı ve yaşam kalitesini düşürebilir ayrıca progresyona neden olabilir. Bazı komorbiditeler (akciğer kanseri, amfizem) ortak bir risk faktörü İPF'de sık görülür veya İPF'in kendisinin bir sonucu olabilir (PHT). Komorbiditelerin erken teşhisi ve tedavisinin, İPF kendisinin tedavisi kadar önemli olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (105). Bunlar pulmoner hipertansiyon, akciğer kanseri, amfizem, venöz tromboemboli, GÖR, uyku ile ilişkili hastalıklar, kardiyak problemler, diyabetes mellitus, depresyon ve anksiyetedir.

Pulmoner hipertansiyon; sıklığı %36-86 (106,107) olup özellikle presenkop/senkop, radyoloji ve SFT ile uyumsuz dispne, DLCO <%30, kısa yürüme mesafesi, oksijen saturasyonu <%85, BNP (brain natriüretik peptid) yüksekliği, tomografide PA/Aort >1 olması, EKO'da sağ ventrikül sistolik basıncının artması, sağ kalp boşluklarında genişleme ve sağ ventrikül disfonksiyonu durumlarında düşünülmelidir. İPF'de PHT'e yönelik spesifik ilaç tedavisinin yeri yoktur (106-109).

Kombine pulmoner fibroz ve amfizem; üst alanlarda amfizem, alt alanlarda subplevral fibrozis ile karakterizedir. İPF'de sıklığı yaklaşık %8-33 olup sigara, çevresel maruziyet ve genetik yatkınlık etiolojide suçlanmaktadır. SFT'de akciğer volümleri amfizemdeki hiperinflasyondan dolayı normal, DLCO düşüktür. Akciğer kanseri ve PHT (prognoz daha kötü) daha sıktır. Tedavide sigaranın bırakılması, bronkodilatör, oksijen, pulmoner rehabilitasyon ve İPF komponenti daha ağırsa antifibrotik tedavi önerilmektedir (104,109-111).

Akciğer kanseri; normal popülasyona göre 5-7 kat fazla, prevalansı %1-48 arasıdır. İPF için kanser sigaradan bağımsız bir risk faktörüdür. En sık epidermoid karsinom, daha sonra adenokarsinom görülmektedir, genellikle alt loblarda ve periferik alanlarda izlenmektedir. İPF ve eşlik eden akciğer kanserli hastalarda sağkalım kısadır ve ölüm sıklıkla malignitenin neden olduğu klinik bozulma ile ilişkilidir. Operatif mortalite, postoperatif morbidite-mortalite ve akut atak riski yüksektir (104,112-115).

Uyku ile ilişkili hastalıklar; İPF'de uyku kalitesi bozulması, REM uykusu sırasında uyku mimarisinin bozulması, solunum paterni ve nokturnal desatürasyon nedeni ile sıktır. Tedavide CPAP (sürekli pozitif hava yolu basıncı) ve gerektiğinde oksijen uygulanmalıdır (104).

## KAYNAKLAR

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and

- management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
2. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
  3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-48.
  4. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, et al; Turkish Interstitial Lung Diseases Group. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J* 2013; 8: 55-62.
  5. Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in flanders. *Acta Clin Belg* 2001; 56: 163-72.
  6. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J* 2015; 46: 795-806.
  7. Sauleda J, Núñez B, Sala E, Soriano JB. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Natural History, Phenotypes. *Med Sci (Basel)* 2018; 6: pii: E110.
  8. Natsuzaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 773-9.
  9. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee Y, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: Incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 566-72.
  10. Raghu G, Chen SY, Hou Q, Yeh WS, Collard HR. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. *Eur Respir J* 2016; 48: 179-86.
  11. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res* 2018; 19: 32.
  12. Ohno S, Nakaya T, Bando M, Sugiyama Y. Idiopathic pulmonary fibrosis--results from a Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records. *Respirology* 2008; 13: 926-8.
  13. Türk Toraks Derneği. Türk Toraks Derneği İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) Tanı Ve Uzlaşı Raporu. Ankara; Bilimsel Tıp Yayınevi, 2018.
  14. Cisneros-Lira J, Gaxiola M, Ramos C, Selman M, Pardo A. Cigarette smoke exposure potentiates bleomycin-induced lung fibrosis in guinea pigs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: 949-56.
  15. Trethewey SP, Walters G. The Role of Occupational and Environmental Exposures in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Narrative Literature Review. *Medicina (Kaunas)* 2018; 54: 108.
  16. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 293-8.
  17. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 670-5.
  18. Mullen J, Hodgson MJ, DeGraff CA, Godar T. Case-control study of idiopathic pulmonary fibrosis and environmental exposures. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 363-7.
  19. Hubbard R. Occupational dust exposure and the aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Eur Respir J Suppl* 2001; 32: 119s-21s.
  20. Barber CM, Fishwick D. Importance of past occupational exposures in the rising incidence of

- idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. Thorax* 2012; 67: 264.
21. Raghu G, Collins BF, Xia D, Schmidt R, Abraham JL. Pulmonary fibrosis associated with aluminum trihydrate (Corian) dust. *N Engl J Med* 2014; 370: 2154-6.
  22. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *BMJ* 1990; 301: 1015-7.
  23. Paolucci G, Folletti I, Toren K, Ekstrom M, Dell'Omo M, Muzi G, et al. Occupational risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Southern Europe: A case-control study. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 75.
  24. Assad N, Sood A, Campen MJ, Zychowski KE. Metal-Induced Pulmonary Fibrosis. *Curr Environ Health Rep* 2018; 5: 486-98.
  25. Molyneux PL, Maher TM. The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 376-81.
  26. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, Cruz-Gervis RA, Davis A, Graham BS, et al. Herpes virus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2633-40.
  27. O'Dwyer DN, Ashley SL, Gurczynski SJ, Xia M, Wilke C, Falkowski NR, et al. Lung Microbiota Contribute to Pulmonary Inflammation and Disease Progression in Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1127-38.
  28. Han MLK, Zhou Y, Murray S, Tayob N, Noth I, Lama VN, et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 548-56.
  29. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 136-42.
  30. Bédard Méthot D, Leblanc É, Lacasse Y. Meta-analysis of Gastroesophageal Reflux Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis *Chest* 2019; 155: 33-43.
  31. Wang Z, Bonella F, Li W, Boerner EB, Guo Q, Kong X, Zhang X, et al. Gastroesophageal Reflux Disease in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Uncertainties and Controversies. *Respiration* 2018; 96: 571-87.
  32. Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO, Laurent GJ. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax* 2000; 55: 143-6.
  33. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1146-52.
  34. Thomas AQ, Lane K, Phillips J 3rd, Prince M, Markin C, Speer M, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1322-8.
  35. Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1317-26.
  36. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, Chin KM, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 729-37.
  37. Santangelo S, Scarlata S, Zito A, Chiurco D, Pedone C, Incalzi RA. Genetic background of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2013; 13: 389-406.
  38. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1503-12.
  39. Noth I, Zhang Y, Ma S, Flores C, Barber M, Huang Y, et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study.

- Lancet Respir Med* 2013; 1: 309-17.
40. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, Ma SF, Garcia JG, Richards TJ, et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Jama* 2013; 309: 2232-9.
  41. Stock CJ, Sato H, Fonseca C, Banya WA, Molyneaux PL, Adamali H, et al. Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis. *Thorax* 2013; 68: 436-41.
  42. Putman RK, Rosas IO, Hunninghake GM. Genetics and early detection in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 770-8.
  43. Schwartz DA. Idiopathic pulmonary fibrosis is a complex genetic disorder. *Trans Am Clin Clim Assoc* 2016; 127: 34-45.
  44. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 157-79.
  45. Funke M, Geiser T. Idiopathic pulmonary fibrosis: the turning point is now. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: 1-13
  46. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 378: 1949-61.
  47. Barratt SL, Creamer A, Hayton C, Chaudhuri N. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): An Overview. *J Clin Med* 2018; 7: pii: E201.
  48. Tighe RM, Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: Grippi M, Elias J, Fishman J, Kotloff R, Pack A, Senior R, editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 5th edition. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 842-58.
  49. Martinez F, Chisholm A, Collard HR, Flaherty KR, Myers J, Raghu G, et al. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 61-71.
  50. Wells AU, Hirani N, British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group. *Interstitial Lung Disease Guideline*. *Thorax* 2008; 63: v1-v58.
  51. Richeldi L, Collard HR, Jones M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2017; 389: 1941-52.
  52. Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D, Barazzzone-Argiroffo C, Benden C, Boehler A, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Switzerland: Diagnosis and Treatment Position Paper of the Swiss Working Group for Interstitial and Rare Lung Diseases of the Swiss Respiratory Society. *Respiration* 2017; 93: 363-78.
  53. Drakopanagiotakis F, Wujak L, Wygrecka M, Markart P. Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis *Matrix Biol* 2018; 68-69: 404-21.
  54. Lynch JP, Saggar R, Weigt SS, Zisman DA, White ES. Usual interstitial pneumonia *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 634-51.
  55. Lancaster LH. Utility of the six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Multidiscip Respir Med* 2018; 13: 45.
  56. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e44-e68.
  57. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 372-78.
  58. Wells AU. The revised ATS/ERS/JRS/ALAT diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) practical implications. *Respir Res* 2013; 14: S2.
  59. Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, Freynet O, Naggara N, Carton Z, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax* 2011; 66: 226-31.
  60. Chung JH, Chawla A, Peljto AL, Cool CD, Groshong SD, Talbert JL, et al. CT scan findings of

probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest* 2015; 147: 450-9.

61. Gruden JF, Panse PM, Leslie KO, Tazelaar HD, Colby TV. UIP diagnosed at surgical lung biopsy, 2000-2009: HRCT patterns and proposed classification system. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: W458-67.
62. Salisbury ML, Xia M, Murray S, Bartholmai BJ, Kazerooni EA, Meldrum CA, et al. Predictors of idiopathic pulmonary fibrosis in absence of radiologic honeycombing: a cross sectional analysis in ILD patients undergoing lung tissue sampling. *Respir Med* 2016; 118: 88-95.
63. Brownell R, Moua T, Henry TS, Elicker BM, White D, Vittinghoff E, et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2017; 72: 424-9.
64. Mueller-Mang C, Grosse C, Schmid K, Stiebellehner L, Bankier AA. What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics* 2007; 27: 595-615.
65. Misumi S1, Lynch DA. Idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia: imaging diagnosis, spectrum of abnormalities, and temporal progression. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 307-14.
66. Patterson KC, Streck ME. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. Clinical features and outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10: 362-70.
67. Kebbe J, Abdo T. Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy. *J Thorac Dis* 2017; 9: 996-1010.
68. Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Gurioli C, Dubini A, et al. Diagnostic yield and risk/benefit analysis of trans-bronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients. *BMC Pulm Med* 2019; 19: 16.
69. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, Wells AU, Colby TV, Tomassetti S, et al. Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure. *Respiration* 2018; 95: 188-200.
70. Colella S, Haentschel M, Shah P, Poletti V, Hetzel J. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Interstitial Lung Diseases: Best Practice. *Respiration* 2018; 95: 383-91.
71. Sethi J, Ali MS, Mohananey D, Nanchal R, Maldonado F, Musani A. Are Transbronchial Cryobiopsies Ready for Prime Time? : A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2019; 26: 22-32.
72. Tabaj GC, Fernandez CF, Sabbagh E, Leslie KO. Histopathology of the idiopathic interstitial pneumonias (IIP): A review. *Respirology* 2015; 20: 873-83.
73. Aburto M, Herráez I, Iturbe D, Jiménez-Romero A. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Differential Diagnosis. *Med Sci (Basel)* 2018; 6: pii: E73.
74. Smith ML. Update on pulmonary fibrosis: Not all fibrosis is created equally. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 221-9.
75. Omote N, Taniguchi H, Kondoh Y, Watanabe N, Sakamoto K, Kimura T, et al. Lung-dominant connective tissue disease: Clinical, radiologic, and histologic features. *Chest* 2015; 148: 1438-46.
76. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J* 2017;50: pii: 1701209.
77. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3-19
78. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled

- trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-7.
79. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 821-9.
  80. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016; 47: 243-53.
  81. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 33-41.
  82. Fleetwood K, McCool R, Glanville J, Edwards SC, Gsteiger S, Daigl M, et al. Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J Manag Care Spec Pharm* 2017; 23: S5-S16.
  83. Hayton C, Chaudhuri N. Managing Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Which Drug for Which Patient? *Drugs Aging* 2017; 34: 647-53.
  84. Spagnolo P, Tzouveleki A, Bonella F. The Management of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5: 148.
  85. Pirfenidone. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. US National Library of Medicine. Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm>.
  86. Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, King TE Jr, Leff JA, et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2014; 19: 740-7.
  87. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079-87.
  88. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-82.
  89. King CS, Nathan SD. Practical considerations in the pharmacologic treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 479-89.
  90. Nintedanib. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. US National Library of Medicine. Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=da1c9f37-779e-4682-816f-93d0faa4fc9>.
  91. Raghu G, Richeldi L. Current approaches to the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2017; 129: 24-30.
  92. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, Hilling L, Rigler J, Farrell S, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009; 135: 442-7.
  93. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2015; 34: 1-15.
  94. Kumar A, Kapnadak SG, Girgis RE, Raghu G. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12: 375-85.
  95. George PM, Patterson CM, Reed AK, Thillai M. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 271-82.
  96. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: an international working group report. *Am J Respir Crit Care Med*



- Med* 2016; 194: 265-75.
97. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-43.
  98. Agarwal R, Jindal SK. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 227-35.
  99. Condoluci C, Inchingolo R, Mastrobattista A, et al. İPF: treatment and prevention of pulmonary exacerbations. In: Burgel P-R, Contoli M, López-Campos JL, editors. *Acute Exacerbations of Pulmonary Diseases (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2017. p. 199-223.
  100. Juarez MM, Chan AL, Norris AG, Morrissey BM, Albertson TE. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis-a review of current and novel pharmacotherapies. *J Thorac Dis* 2015; 7: 499-519.
  101. Ahmad K, Nathan SD. Novel management strategies for idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12: 831-42.
  102. Fernández Fabrellas E, Peris Sánchez R, Sabater Abad C, Juan Samper G. Prognosis and Follow-Up of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med Sci (Basel)* 2018; 6: pii: E51.
  103. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NS, Cramer D, Nicholson AG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 962-9.
  104. Torrisi SE, Palmucci S, Stefano A, Russo G, Torcitto AG, Falsaperla D, et al. Assessment of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis using quantitative HRCT indexes. *Multidiscip Respir Med* 2018; 13: 43.
  105. Cano-Jiménez E, Hernández González F, Peloche GB. Comorbidities and Complications in Idiopathic Pulmonary Fibrosis *Med Sci (Basel)* 2018; 6: 71.
  106. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Koch J, Barnett SD, Ad N, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2008; 76: 288-394.
  107. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2008; 31: 1357-67.
  108. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, Saggar R, Lynch JP 3rd, Ardehali A, et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007; 101: 2153-9.
  109. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-93.
  110. Suzuki A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Investigation* 2017; 55: 94-103.
  111. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, Abbritti M, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013; 144: 234-40.
  112. Lee T, Park JY, Lee HY, Cho YJ, Yoon HI, Lee JH, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: clinical characteristics and impact on survival. *Respir Med* 2014; 108: 1549-55.
  113. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015; 46: 1113-30.
  114. Jafari Nezhad A, Yekta Kooshali MH. Lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13: e0202360.
  115. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 5-8.

# Eozinofilik Pnömoniler

Murat Yalçınsoy

## Giriş

Eozinofilik pnömoniler, akciğer dokusunda veya bronkoalveoler lavaj sıvısında eozinofillerde artış ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Eozinofilik pnömonilerin çoğu periferik kan eozinofili ile ilişkilidir. Eozinofilik akciğer hastalığının etiyojisi çok çeşitlidir ve paraziter enfeksiyonları, ilaçları veya diğer toksinleri, otoimmün ve inflamatuvar hastalıkları ve maligniteleri içerir. Kanıtlanan bir nedeni veya predispozisyonu saptanamayan eozinofilik pnömoniler idiyopatik olarak sınıflandırılır. Tanının bazen zor olduğu bir hastalık grubudur. Genellikle ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile birlikte seyahat ve ilaç öyküsü, laboratuvar ve radyografik değerlendirme ve bazı durumlarda bronkoskopik ve histolojik değerlendirme yapılmalıdır. Akut eozinofilik pnömoni gibi bazı hastalıklarda erken ve kesin tanı zorunludur. Çünkü gecikmiş tanı ve tedavi ölümcül akciğer hastalığına yol açabilir. Kortikosteroidler, pek çok eozinofilik pnömoninin, özellikle de akut ve kronik eozinofilik pnömonilerin tedavisinin temelini oluşturur. Kortikosteroid tedavisine yanıt genellikle çok iyidir (1).

Periferik kanda  $500/\text{mm}^3$  eozinofil bulunması eozinofili olarak tanımlanır. Eozinofil hücrelerinin  $500-1500/\text{mm}^3$  olması hafif,  $1500-5000/\text{mm}^3$  olması orta,  $5000$ 'nin üzerinde ağır eozinofili olarak tanımlanır. Alveoler eozinofili ise bronkoalveoler lavajda (BAL) hücre sayımında en az %25 eozinofilin bulunması ve %40'ın üzerinde olmasıyla tanımlanır (2).

## Löffler Sendromu (Basit Pulmoner Eozinofili)

İdiyopatik eozinofilik pnömoniler üçe ayrılır: Löffler sendromu (basit pulmoner eozinofili), kronik eozinofilik pnömoni (KEP) ve akut eozinofilik pnömoni (AEP) (**Tablo 1**) (3).

Löffler sendromu; akciğer grafisinde yamalı, gezici ve geçici pulmoner infiltratlar ve eozinofili ile karakterizedir. Solunum semptomları azdır veya yoktur. Genellikle tesadüfen çekilen akciğer grafisi ve kan sayımı bulguları ile şüphelenilir. Basit pulmoner eozinofili nadiren idiyopatik olabilir de sıklıkla paraziter enfeksiyon veya ilaç reaksiyonlarından kaynaklanır. Kronik eozinofilik pnömoni ve akut eozinofilik pnömoniden kendini sınırlayan infiltrasyonlar ve asemptomatik olması ile ayrılır. Akciğer grafisinde interstisyel ve alveoler paterni olan, farklı boyutlarda tek taraflı veya iki taraflı, gezici ve geçici, bölgesel olmayan yoğunluklar görülür (**Şekil 1**). Genellikle periferiktir ve plevral kaynaklı gibi görünebilir. Kortikosteroid kullanımı nadiren gereklidir.

## Kronik Eozinofilik Pnömoni

İlk kez 1960'ta Christoforidis ve Molnar tarafından tanımlanmış (4), 1969'da ise Carrington ve arkadaşları ilk hasta serisini yayımlamıştır. KEP, birkaç hafta süren öksürük, nefes darlığı, halsizlik ve yaygın pulmoner infiltrasyonlarla birlikte kilo kaybı ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır (5).

**Tablo 1:** Eozinofilik Pnömonilerin Özellikleri (3 nolu referanstan alınmıştır)

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



**Şekil 1:** Kliniğimizde takip ettiğimiz basit pulmoner eozinofili olgusu, periferik infiltrasyon.

### Epidemioloji ve Risk Faktörleri

İnsidans (kişi başına yıllık 0.23-7/100.000) ve prevalans (kişi başına yıllık 1-42/100.000) geniş bir dağılım göstermektedir. Bu durum çalışma tasarımları ve popülasyonlarındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (6-8). Bilinen genetik bir risk faktörü bulunamamıştır. KEP’de, AEP’e benzer şekilde 30 ve 40 yaşlarında görülür. Kadınlarda daha baskın olduğu bildirilmiştir (kadın/erkek oranı: 2/1) ve AEP’nin aksine hastaların çoğu sigara içmemektedir (9-11). Risk faktörleri bilinmemekle birlikte çoğu hasta, hastalığın seyri boyunca görülebilen altta yatan astım ve atopi öyküsüne sahiptir. KEP’li hastaların üçte ikisinde astım, ilaç alerjisi, nazal polipozis, ürtiker ve/veya egzema gibi bir atopi öyküsü bulunur (9,11,12).

### Klinik

KEP’nin başlangıcı ilerleyici ve subakuttur. Semptomların başlangıcı ve tanı arasında birkaç hafta veya ay vardır. Tipik klinik özellik astımlı bir hastada enfeksiyonu taklit eden tablo olmasıdır ve bu hastalar başlangıçta antibiyotik tedavisi alırlar. Antibiyotik tedavisi ile düzelmeyen bilateral periferik infiltrasyon varlığında kanda eozinofili saptanması ile akla gelmelidir. Daha tipik özellik ise streoid tedavisine alınan dramatik yanıttır. Nefes darlığı genellikle orta derecede olup, hastaların %60-90’ında mevcut olan en belirgin klinikidir. Öksürük (%90), rinit veya sinüzit (%20) ve nadiren göğüs ağrısı veya hemoptizi (%10 veya daha az) mevcut olabilir (9,11). Oskültasyonda hastaların üçte birinde wheezing veya raller bulunur. Mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, AEP’nin aksine nadir görülür (13,14).

KEP’li hastaların yaklaşık %75’inde hastalığın herhangi bir döneminde astım görülür. Sıklıkla KEP tanısı konmadan önce hastalar astım tanısı almıştır. Ancak hasta-

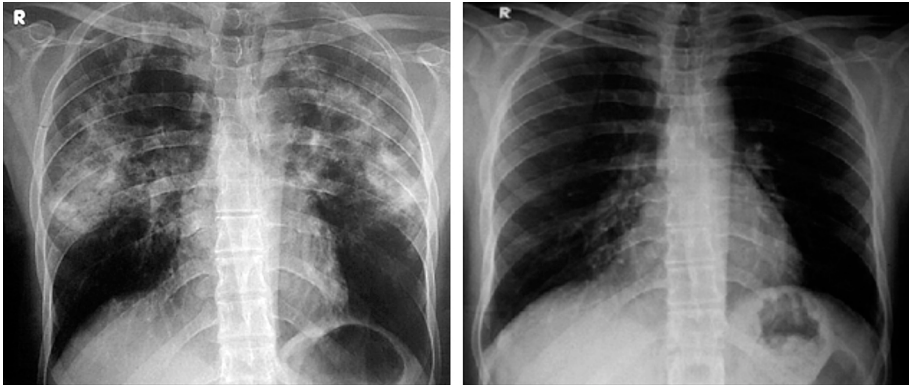
ların %15'inde KEP ile birlikte astım tanısı konulur. KEP'e astım eşlik ettiğinde, astım şiddetli seyreder. Bu hastaların yaklaşık %10'unda oral ve inhale kortikosteroid tedavisine rağmen kalıcı hava akımı obstrüksiyonu gelişir (15). Bu nedenle hastaların bu açıdan yakın takibi gereklidir.

Sistemik semptomlar arasında yorgunluk, halsizlik, ateş, iştahsızlık, gece terlemesi ve kilo kaybı (zaman zaman şiddetli) yer alır. Perikardiyal effüzyon, eklem ağrıları, spesifik olmayan cilt belirtileri ve değişmiş karaciğer fonksiyon testleri dahil sınırlı ekstrapulmoner bulgulara rastlanabilir. Herhangi bir önemli ekstrapulmoner tutulum varlığında, Eozinofilik Granümatöz polianjitis (EGPA) mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

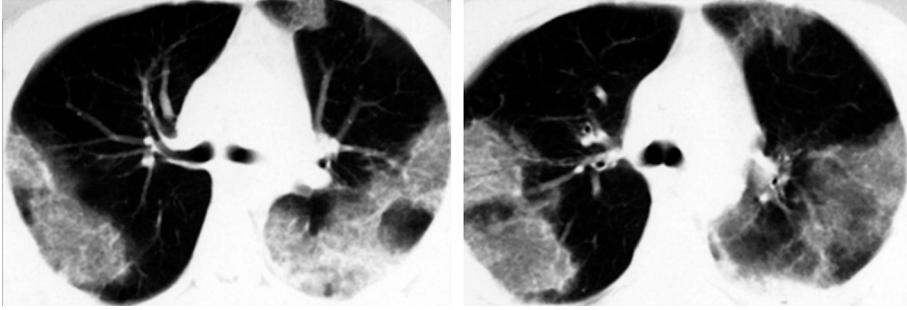
### Radyoloji

KEP'nin görüntüleme bulguları çok değişken olmakla birlikte buzlu cam ve konsolidasyon ile karakterizedir. Akciğer grafisinde gezici, geçici, yama tarzında, periferik yerleşimli infiltrasyonlar görülür. Üst loblar ve periferik yerleşim tipiktir. Hastaların yaklaşık ¼'ünde klasik santral pulmoner ödemin fotoğrafik negatif görünümü olarak tarif edilen periferik yerleşimli simetrik alveoler infiltrasyonlara rastlanır. Bu radyolojik bulgu KEP'i düşündürecek klinik bulgulara sahip hastalarda tanısaldır (16). Az sayıda vakada lenfadenopati ve plevral effüzyonda tespit edilebilir.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT) tipik olarak, bilateral, üst loblarda ve periferik subplevral alanlarda baskın olan konsolidasyonlar ve buzlu cam opasitelerine rastlanır. Radyolojik bulgular, kortikosteroid tedavisi ile hızla geriler (**Şekil 2, 3**). Septal kalınlaşma, lineer opasiteler, mediastinal lenf nodu genişlemesi veya plevral effüzyon bulunabilir, ancak kaviter lezyonlar oldukça nadirdir (11,17,18).



**Şekil 2:** Özellikle üst ve orta zonları tutan heterojen infiltrasyon görülen KEP hastamız (solda), sistemik kortikosteroid tedavisinden 1 hafta sonra radyolojik bulgular tamamen düzeldi (sağda).



**Şekil 3:** Bilateral, üst loblarda ve periferik subpleval alanlarda baskın olan konsolidasyonlar ve buzlu cam opasiteleri görülen KEP olgusu.

### Laboratuvar Bulguları

Sistemik kortikosteroid almayan hastalarda periferik eozinofili (ortalama 5-6000/mm<sup>3</sup>, lökositlerinin %20 ile %30'u) tanı için esastır (9,11). Tedavi öncesinde hemen hemen hastaların tümünde BAL'da %25'in üzerinde eozinofili saptanır. Ancak hastaların büyük bölümünde bu oran %40'ın üzerindedir. Bazı büyük serilerde %58 gibi yüksek oranlar bildirilmiştir. Balgamda eozinofili mevcut olabilir, ancak tanı değeri sınırlıdır. Kandaki C-reaktif protein ve total immünoglobülin (Ig) E seviyesindeki artış yaygındır ancak özgüllüğü düşüktür.

### Solunum Fonksiyon Testleri

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

### Patoloji

Tanı için akciğer biyopsisi gerekmez. Patolojik incelemede akciğer yapısının korunması ile birlikte fibrinöz bir eksüdanın eşlik ettiği interstisyel ve alveoler alanda eozinofilik infiltrasyon tipiktir (5,9). Eozinofilik mikro apseler, nekrotizan olmayan granülomatöz vaskülit ve seyrek çok çekirdekli dev hücreler (ancak granülom içermeyen) de bulunabilir. Bazı histolojik bulgular sıklıkla organize pnömoni ile aynıdır (19).

### Tanı

Tanı için gerekli kriterler **Tablo 2**'de belirtilmektedir (2,20). KEP'e idiyopatik diyebilme için ilaç kullanımı, parazit veya mantar enfeksiyonları, toksinler, yasadışı ilaç

**Tablo 2: İdiyopatik Kronik Eozinofilik Pnömonide Tanı Kriterleri**

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

kullanımı gibi eozinofili nedenlerinin ekarte edilmesi gereklidir. Uygun klinik ve radyolojik bulgular varlığında, BAL'da belirgin eozinofili varlığı (en az %25 ancak genellikle BAL hücrelerinin %40'ı) veya eozinofillerin nötrofiller ve lenfositlerden daha fazla olduğu saptandığında eozinofilik pnömoni tanısını doğrulanır (20).

Her ne kadar eozinofilik pnömoniden şüphelenilen hastalarda BAL yapmak yararlı olsa da, uygun klinik ve radyolojik bulguları olan hastalarda yüksek kan eozinofili varlığında KEP tanısı kuvvetle önerilir. Kortikosteroid kullanmış hastalarda kanda veya BAL'da eozinofili saptanmayacağı için tanı zor olabilir.

## Tedavi

Kendiliğinden düzelme nadir görülmekle birlikte kortikosteroidler tedavinin temelini oluşturur (11,21). Tedavinin amacı, remisyon sağlamak, nüks riskini azaltmak ve aynı zamanda kortikosteroidin yan etkilerini en aza indirip tedavi etkinliğini koruyacak dengeyi sağlamaktır.

Kortikosteroidlere alınan klinik cevap genellikle çok çarpıcıdır ve AEP dışında, başka hiçbir eozinofilik akciğer hastalığı bu kadar hızlı ve tam olarak yanıt vermez. Hastaların çoğunda 48 saat içinde semptomlarda dramatik bir iyileşme ve 1 hafta içinde radyolojik değişiklikler görülür. Kortikosteroidlere verilen cevap o kadar karakteristiktir ki, uygun klinik ve radyografik bulgular gösteren hastalarda kortikosteroidlere "tedavi denemesine" hızlı yanıt alınması tanısız olabilir ve biyopsiye gerek kalmaz (5,11).

Kortikosteroidlerin dozu ve süresi ile ilgili kesin belirlenmiş bir tedavi rejimi yoktur. tedaviye 2 hafta süreyle 0.5-1 mg/kg/gün oral prednizon dozuyla başlanıp, ardından klinik yanıt ve eozinofil seviyesine göre 2 hafta 0.25-0.5 mg/kg/gün ile devam edip, 6-12 ay içinde doz azaltılarak tedavinin sonlandırılması önerilir. Genelde 6-18 ay süre ile kortikosteroid tedavisi yeterli görülmektedir. İdame de önerilen doz 5-20 mg/gün, ortalama 10 mg/gün prednizolondur (19, 20). Bununla birlikte, yakın tarihli bir çalışmada 3 ay ile 6 ay tedavi rejimi arasında nüks oranı açısından

fark bulunmadığı gösterilmiştir (22). İn hale kortikosteroidlerin, astım eşlik etmeyen hastalarda faydalı olup olmadığı bilinmemektedir.

Relaps, hastaların yarısından fazlasında görülür. Genellikle kortikosteroid dozu azaltılırken veya tedavi kesildikten sonra meydana gelir. Ancak devam ettirilen kortikosteroid tedavisine çok iyi yanıt alınır. Relapslar 20 mg/gün prednizolon dozunda tedavi edilebilir. Hastalar tedavinin doz azaltma ve kesme döneminde nüks görülebileceği hakkında bilgilendirilmelidir. Böylece hastanın uzun süreli kortikosteroide maruz kalması önenebilir (23).

KEP'nin uzun dönemde görülen bir sekeli yoktur. Ama hastalar asemptomatik olana kadar klinik ve fonksiyonel takip gereklidir (11). Morbidite, oral kortikosteroidin yan etkilerine bağlıdır. Ayrıca etkin tedaviye rağmen kalıcı hava akımı obstrüksiyonu görülebilir (24).

KEP tedavisi süresince kortikosteroide bağlı birçok yan etkiye olabileceğinden, alternatif tedaviler aranmıştır. Sistemik kortikosteroid tedavisinin dozunu veya süresini azaltmada inhaler steroidlerin rolü olabilir. Kortikosteroid bazal dozunu arttırmadan 1500 mcg/gün inhale beklometazon kullanılabilir (25). Ayrıca, şiddetli astımda kullanılan FDA onaylı monoklonal antikolar, yani IL-5 inhibitörleri benralizumab, mepolizumab ve reslizumab ve anti-IgE ajanı omalizumab, özellikle beraberinde astım ve pozitif alerji testleri olan hastalarda kullanılabilir (2,26).

## Akut Eozinofilik Pnömoni

AEP ilk olarak 1989'da solunum yetmezliğinin reversibl ve nonenfeksiyon nedeni olarak tarif edilmiştir (27,28). Bilinen hastalığı olmayan kişilerde ani ortaya çıkan solunum yetmezliğidir. Eozinofilik pnömonilerin en sık yanlış tanı konulan formudur. Çünkü sağlıklı bireylerde enfeksiyöz pnömoni veya akut solunum sıkıntısı sendromunu taklit eder. KEP'den ayıran özellikleri akut başlangıç olması, ciddi hipoksemi görülmesi, hastalığın başlangıcında artmış kan eozinofillerinin olmaması ve nüksün görülmemesidir.

## Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

İlk raporlarda idiyopatik akut solunum yolu hastalığı tarif edilmiştir (27-30). Daha sonra, en önemlisinin tütün dumanı olduğu inhalanlar, ilaçlar ve enfeksiyonlar gibi birçok neden saptanmıştır (**Tablo 3**).

AEP'nin en sık rastlanan tetikleyicisi tütün kullanımınıdır. 2004 yılında Shorr ve meslektaşları Irak'ta görev yapan Amerikan askeri personeli arasında meydana gelen 18 AEP vakasını bildirmiş ve tütün kullanımıyla ilişkili olduğunu belirtmiştir (31).



**Tablo 3:** Belirlenmiş Akut Eozinofilik Pnömoni Etkenleri (41)

İnhalasyon Maruziyetleri	İlaçlar	Enfeksiyonlar
Sigara İlk kez sigaraya başlama Sigara miktarının artması Sigara markasını değiştirme Sigaraya yeniden başlama Pasif maruziyet Elektronik sigara Isıyla yakılmayan sigara Aromalı puro Tütün hasatı yapma	Antimikrobiyal Seftarolin Klaritromisin Daptomisin Dapson İmipenem/silastatin İnhale kolistin Levofloksasin Roksitromisin Meflokin Proguanil	Paraziter Askariz Miyazis Toxocara Mantar Aspergillus niger Candida albicans Koksidiyoidomikoz Virüs HIV İnfluenza A H1N1 İnfluenza aşısı
İnhale ilaçlar Kokain Amfetamin Mariuana Eroin	Antidepresanlar Amitriptilin Duloksetin Venlafaksin	
Diğerleri Havai fişek tozu Dünya ticaret merkezi tozu Havadaki kum veya toz Kapalı alanda onarım Benzin deposu temizliği Göz yaşartıcı bomba maruziyeti Bitki saksılama Odun yığını taşıma	Nonkortikosteroid antiinflamatuvarlar Balsalazid İndometazin Mesalazin Sulfasalazin Kemoteropatikler Azasitidin Sisplatin Fludarabin Gemsitabin Talidomid Diğerleri Amiodaron Camostat mezilat İntramuskuler progesteron Meksiletin Pirfenidone Risperidon	

Özellikle son zamanlarda sigara içmeye başlanması, sigara içme alışkanlıklarında değişiklik, yoğun sigara (veya puro) içmek, sigaraya yeniden başlanması, hatta kısa süreli pasif sigara maruziyeti bile AEP'i tetikleyebilir (31-36). Sigara içmeye başlama ya da devam etme ile AEP başlangıcı arasındaki ortalama süre genellikle 1 aydan daha azdır (30,35,37,38).

Solomon ve Schwarz, ilaca veya toksine bağlı eozinofilik pnömونيye teşhis etmek için beş kriter önermiştir: 1) tanı kriterlerine göre basit, akut veya kronik eozinofilik pnömوني varlığı 2) uygun zaman aralığında potansiyel bir aday ilacın veya toksinin varlığı 3) fungal veya paraziter pnömوني gibi diğer eozinofilik pnömوني nedenlerinin dışlanması 4) ilacın veya toksinin kesilmesinden sonra klinik iyileşme ve 5) ilaca veya toksine yeniden alım ile nüks. Şüpheli maddeye maruz kalmanın sona ermesinden sonraki klinik iyileşme tanı için yeterlidir (39).

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

AEP'nin görülme sıklığında mevsimsel değişiklik bildirilmiştir. Vaka sayısı yaz aylarında diğer mevsimlerden daha sık görülmekle birlikte, hastalığında daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (31,40). Bu mevsimsel değişimin önemi bilinmemektedir. Bazı yazarlar, akciğer inflamasyonuna yol açacak henüz tanımlanmadığımız antijenlerin solunmasının sıcak aylarda arttırdığını öne sürmüşlerdir (40).

## Klinik

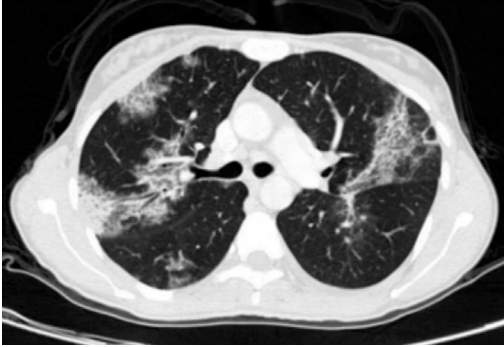
AEP klinik olarak, akut başlangıçlı dispne (hastaların %100'ü), hafif ateş (%100), öksürük (%80-%100), plöretik göğüs ağrısı (%50-%70), miyalji (%30-%50) ve gastrointestinal şikayetler (%25) ile karakterizedir (29-31,34,36). Akut başlangıç, tanı için önemli bir kriterdir. İlk semptomlar ile hastane başvurusu arasındaki süre 1 aydan az hatta genelde 7 günden azdır. Solunum sıkıntısı hızlı bir şekilde hızlı solunum yetmezliğine ilerleyerek sıklıkla entübasyon ve mekanik ventilasyon desteği gerekebilir (42). Fizik muayene de vital bulgularda ateş, taşipne ve hipoksi görülürken, oskültasyonda çoğu hastada raller mevcuttur.

## Radyoloji

Akciğer grafisinde spesifik bulgu yoktur. Bilateral alveoler, interstisyel veya mik infiltrasyonlar görülür. Erken dönemde Kerley B çizgileri görülmektedir. YÇBT'de buzlu cam dansitesinde kötü sınırlı nodüller (%100), interlobüler septal kalınlaşma (%90), bilateral plevral effüzyon (%76) ve konsolidasyon (%55) görülür. Daha nadir olarak lenfadenopati, sentrilobüler nodüller ve bronşektazi bulunabilir (**Şekil 4, 5**).



**Şekil 4:** Bilateral dağınık parankimal opasiteleri olan akut eozinofilik pnömoni olgusu. (case courtesy of Dr Abdallah Al Khateeb, rID 48211, Radyopedia.org)



**Şekil 5:** Bilateral periferik ve subpleval buzlu cam konsolidasyonu ve opasiteleri görülen akut eozinofilik pnömoni olgusu (case courtesy of Dr Abdallah Al Khateeb, rID 48211, Radyopedia.org).

### Laboratuvar

AEP' de, diğer eozinofilik pnömonilerin aksine kan eozinofil sayısı normaldir. Bu nedenle hastalar genellikle enfeksiyöz pnömoninin neden olduğu solunum yetmezliği olarak değerlendirilirler. Ama antibiyotik tedavisine yanıt alınmaz. Günler içinde eozinofil sayısında artış olması AEP'yi düşündürmelidir. Bu hastalarda BAL yapıp eozinofili gösterilirse tanı koydurucu olabilir (30,31,34). BAL'da eozinofili genellikle %37-54 gibi yüksek değerlerdedir ve BAL bakteriyel kültüründe üreme olmaz. BAL eozinofilisi kortikosteroid tedavisi ile birkaç haftada düzelir (43). Biyobelirteçlerden özellikle serum CCL17/TARC ve KL6 seviyelerinin (Krebs von den Lungen-6) AEP'i akut akciğer hasarının eozinofilik olmayan nedenlerinden ayırabileceği öne sürülmüştür (44). Plevral sıvı varsa torasentezde plevral eozinofili gösterilebilir.

Solunum fonksiyon testleri genellikle yapılamaz. Kliniği hafif olan hastalarda azalmış karbon monoksit difüzyonu ve artmış alveoler-arteriyel oksijen gradiyenti görülür. Şant nedeni ile arter kan gazında hipoksemi ( $PaO_2 / FiO_2 < 300$  mmHg) görülür (23).

## Patoloji

Tanı için akciğer biyopsisi gerekli değildir. Hastaların kliniği genellikle açık akciğer biyopsisini tolere edemeyecek kadar kötüdür. Biyopsi yapılırsa, diffüz alveoler hasar, intra-alveoler eozinofiller ile bronşiyoler infiltrasyon ve interstisyel ödem görülür (45,46).

## Tanı

Günler ile birkaç hafta içinde kötüleşen solunum semptomları ve akciğer grafisinde parankimal infiltrasyonları olan her hastada AEP düşünülmelidir. Ayrıca toplumda edinilmiş pnömoni veya ARDS'yi düşünülen durumlarda da AEP tanısını akılda tutulmalıdır. İlk başvuruda periferik kan eozinofili yokluğu AEP tanısını dışlamaz. Bu gibi durumlarda en yararlı tetkik BAL yapmaktır. BAL ile hem alveoler eozinofili varlığını tespit edebilir hem de enfeksiyon dışlanabilir. BAL sıvında %25'ten fazla eozinofilinin saptanması tanı için önemlidir. AEP için mevcut tanı kriterleri **Tablo 4**'de belirtilmiştir. Kliniği hafif olan bazı hastalar kriterlere uymayabilir.

## Ayırıcı Tanı

Akut başlangıçlı ve hızlı ilerleyen solunum yetmezliği, yaygın radyografik opasiteler ve BAL eozinofili klinik sendromu AEP'e özgü değildir. EGPA, fulminan fungal/ paraziter enfeksiyonlar ve ilaçlar veya toksinler nedeniyle oluşan eozinofilik pnömoni AEP kliniği ile benzer şekilde görülebilir. AEP'yi akut solunum yetmezliğinin diğer nedenlerinden ayırt etmek zor olabilir. Ama hiçbirinde BAL eozinofilisi görülmez. ARDS'de, pnömoni, sepsis veya aspirasyon gibi akciğerlere doğrudan veya dolaylı bir şekilde hasar verecek bir hastalık öyküsü vardır ve BAL 'da nötrofil hakimiyeti görülür. Goodpasture sendromu ve granülomatözisli polianjiit (eski adıyla Wegener granülomatozu) hastaları AEP'e benzer klinik ile başvurabilirler. Bununla birlikte, bu

**Tablo 4: İdiyopatik Akut Eozinofilik Pnömonide Tanı Kriterleri**

1. Akut başlangıçlı ateşle birlikte solunum semptomları olması (başvurudan 1 ay önce özellikle 7 günden önce olan).
2. Akciğer grafisinde bilateral diffüz infiltrasyon.
3. Oda havasında  $PaO_2 \leq 60$  mmHg (8 kPa) veya  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  mmHg (40 kPa) veya oksijen saturasyonu  $< \%90$  olması.
4. Akut eozinofilik pnömoniyeye neden olabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi (enfeksiyon, ilaç kullanımı gibi). Yakın zamanda sigara içimine başlanması veya inhaler tozlara maruziyet olabilir.

hastalıklar BAL'da eozinofili olmadan BAL'da alveoler kanama varlığı ile AEP'den ayrılabilir. Ayrıca, böbrek yetmezliği gibi sistemik bulgular görülür.

### Tedavi

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

Kortikosteroid tedavisinin optimal dozu ve süresi konusunda net bir fikir birliği yoktur. Doz genellikle hastalığın şiddetine bağlıdır. Mekanik ventilasyon gerektiren ciddi hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda, her 6 saatte bir 60-125 mg intravenöz metilprednizolon başlanmalıdır. Solunum yetmezliği düzeldiğinde ve hasta başarıyla ekstübe edildiğinde (genellikle 1 ila 3 gün içinde), günde 40-60 mg oral prednizon ile devam edilir. Oksijen satürasyonu, radyolojik bulgular ve semptomlardaki düzelmeye bağlı olarak 2-6 hafta içinde kademeli olarak azaltılır. KEP'nin aksine, AEP nüksetmez. Son zamanlarda, Rhee ve meslektaşları 2 haftalık ve 4 haftalık bir kortikosteroid kullanımının semptom, radyolojik olarak düzelmeye ve tekrarlamaya riski açısından eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir (34-36,40). Ekstrapulmoner organ yetmezliği veya şok nadir görülür ve sadece birkaç ölümcül vaka bildirilmiştir. Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) tedaviye cevap vermeyen hipokside kullanılabilir (31,47,48).

### Eozinofilik Granulomatöz Polianjitis

EGPA (eski adıyla Churg-Strauss sendromu), nadir görülen astım, kan ve doku eozinofili ile ilişkili vaskülitir. İlk kez 1951'de astım, eozinofili, solunum yolunda ve küçük damarlarda eozinofilden zengin granülomatöz inflamasyon, küçük ve orta boy damarlarda nekrotizan vaskülit ile seyreden sistemik bir hastalık olarak tanımlanmıştır (49). Sistemik vaskülitlerin isimlendirilmesi 2012'de uluslararası Chapel Hill uzlaşısı konferansında revize edildi ve Churg-Strauss sendromunun terminolojisi EGPA ile değiştirildi (50). EGPA vakalarının yaklaşık %40'ında antineutrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) bulunur bu nedenle pulmoner ANCA ile ilişkili vaskülitlerin bir üyesidir.

### Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Nadir görülen bir durumdur. İnsidansı milyonda 0.5-3.7 vaka/yıl, prevalansı ise milyonda 10.7-13.0 vakadır (51-53). Ortalama tanı yaşı 50'dir ve her iki cinsten de eşit

görülür (54). Genetik yatkınlık DRB4 kompleks aleline bağlanmıştır ve ailesel EGPA vakaları bildirilmiştir (55,56).

Alerji öyküsü nadirdir. Perineal alerjenler özellikle Dermatophagoideslere karşı oluşabilir. EGPA'nın patogenezi büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, enfektif ajanlar (Aspergillus, Candida, Ascaris, Actinomyces), kuş maruziyeti, kokain ve ilaçlar (anti-serum, diflunisal, makrolitler, sülfonamidler, difenilhidantoin, omalizumab), ayrıca alerjik hiposensitizasyon ve aşılar gibi birçok tetikleyici veya adjuvan faktör tanımlanmış veya şüphelenilmiştir (57-59).

Lökotrien reseptör antagonistleri (montelukast, zafirlukast, pranlukast) ve EGPA gelişimi arasındaki olası bağlantı tartışmalıdır. Oral veya inhaler kortikosteroidin ve lökotrien reseptör antagonistlerinin vaskülit patogenezi üzerine doğrudan bir etki yapmaktan ziyade, zaten var olan ama tanı konulmamış hastalığın alevlenmesine neden olabileceği öne sürülmüştür. Ancak, montelukastın doğrudan etkisi dışlanamaz ve eozinofili ve/veya EGPA ile uyumlu ekstrapulmoner semptomları olan astımlı hastalarda lökotrien reseptör antagonistlerinin bu ilişkisi akılda tutulmalıdır (60-62).

## Klinik

EGPA multisistemik bir hastalıktır ve heterojen olabilir. Karakteristik olarak 3 evresidir: alerjik (prodromal), eozinofilik ve vaskülit evreler. Alerjik evre astım, alerjik rinit ve sinüzitin görüldüğü prodromal dönemdir. Eozinofilik evrede periferik ve doku eozinofili görülür. Vaskülitik evrede ise, periferik nöropati, purpura ve glomerülo-nefrit vardır. Hastalık evreleri art arda görülmeyebilir (63).

En sık solunum sistemi tutulumu görülür. Astım hastaların %90-95'inde vardır. Vaskülit astım tanısından 9-12 yıl sonra gelişir. Bazı olgularda astım, vaskülit ile birlikte ortaya çıkabilir. Astım, vaskülit başlamadan önce sıklıkla daha şiddetli ve kortikosteroid bağımlı hale gelir. Eozinofilik pnömoni, astım dışındaki en sık tutulumdur. Genellikle KEP'e benzer, ancak başlangıcı akut olabilir. Diğer belirtileri plevral effüzyon, gezici infiltrasyonlar, nodüller veya buzlu cam opasiteleri ve alveoler kanamadır. Akciğer biyopsisi tanıda yardımcı olabilir (54).

Üst solunum yolları tutulumu sıktır. Paranasal sinüzit, hastaların yaklaşık %70-80'inde görülür, ancak özgülüğü yoktur. Rinit, burun tıkanıklığı ve nazal polipozis görülebilir. Granümatöz Polianjitis'den (GPA) daha fazla nazal polip, daha az septal perforasyon ve eğer burun deformitesi görülür. Nazal sitolojide hipereozinofili görülür. Oküler tutulum nadir görülür (64,65).

Kardiyak bulgular oldukça değişkendir. Hastaların %27-47'sinde ortaya çıkar. En sık perikardit ve kardiyomyopati görülür. Aritmi koroner vaskülit ve valvüler defektler de görülebilir. Kardiyak tutulum mortalite ve uzun süreli morbiditenin ana

belirleyicisidir. Subklinik seyri nedeniyle, bu patolojilerin varlığı atlanabilir. Bu yüzden EGPA tanısı alan her hastada elektrokardiyogram, ekokardiyografi, N-terminal pro-beyin natriüretik peptidi ve troponin I serum seviyesi ile sistematik bir kardiyak değerlendirme yapılmalıdır. Şu an için önerilen en hassas tetkik kardiyak MR'dır. Bununla birlikte, MR veya ekokardiyografi ile saptanan subklinik anormalliklerin klinik önemi bilinmemektedir. Endomiyokardiyal biyopsi, eozinofilik endomiyokarditi gösterebilir. Ayrıca bu hastalarda venöz tromboemboli riski yüksektir (54,64,66).

Periferik nöropati, vaskülitik evrenin belirgin bir özelliğidir. Hastaların %50-75'inde görülür. Mononöritis multipleks en karakteristik bulgudur ve genellikle tek taraflı veya asimetriktir. Deri lezyonları bu evrenin diğer önemli bir özelliğidir. Prevalansı %40 ile %50 arasındadır. Peteşi ve purpura en yaygın görülen lezyonlardır. Ayrıca nodüller, papüller ve ürtikeryal lezyonlar, livedo reticularis görülebilir. Purpurik bir lezyonun biyopsisi genellikle lökositoklastik vaskülit gösterir (54,64).

Böbrek tutulumu diğer ANCA vaskülitlerine göre daha az (%16-27) görülür. İzole idrar anormalliklerinden RPGN'ye kadar değişebilir. Karakteristik renal lezyonu pauci-immün nekroz ve kresentik glomerülo nefrittir. Böbrek tutulumu EGPA'da kötü prognoz göstergesidir. Diğer sistemik bulgular ateş, kilo kaybı, eklem ağrısı, kas ağrısı, karın ağrısı, diyare, gastrointestinal kanama ve merkezi sinir sistemi tutulumudur (54,67).

Hastaların yaklaşık %40'ında ANCA pozitifdir. MPO-ANCA, PR3-ANCA'dan çok daha yaygındır. ANCA pozitifliği, glomerülo nefrit, alveoler kapillerit, purpura ve mononörit multipleks olan hastalarda daha yaygındır. Ayrıca, KBB tutulumu ANCA pozitif hastalarda daha sık görülür. ANCA negatif hastalarda ise kardiyomyopati, pulmoner infiltratlar, plevral effüzyon ve ateş daha sık görülür (54,67).

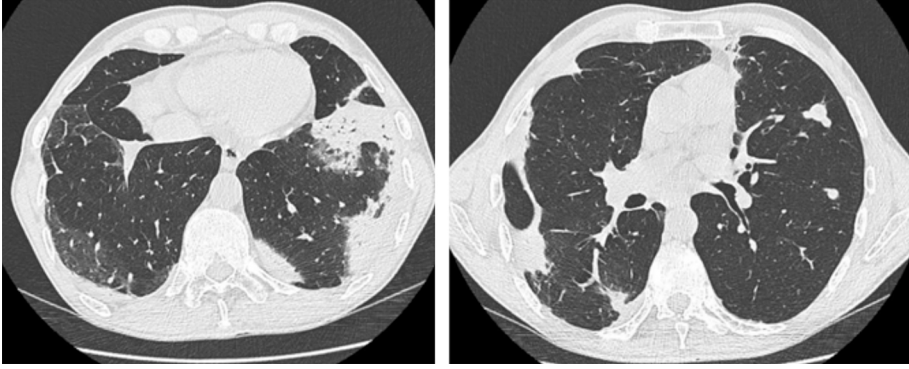
## Görüntüleme

EGPA hastalarında göğüs görüntüleme anomalileri iki şekildedir:

1- Eozinofilik pnömoni ile ilişkili pulmoner infiltrasyonlar (%50-70). Periferik yerleşimli veya rastgele dağılıma sahip, gezici, dansitesi buzlu cam opasitelerinden hava-bronkograma kadar değişen düzensiz sınırlı opasiteler şeklindedir. Bu anormallikler kortikosteroid tedavisi ile hızlıca kaybolur.

2- Sentrilobüler nodüller, bronş duvarı kalınlaşması ve bronşektazi gibi solunum yolları anormallikleri (**Şekil 6**).

Ayrıca interlobüler septal kalınlaşma, hiler veya mediastinal lenfadenopati, plevral effüzyon veya perikardiyal effüzyon da görülebilir. Plevral effüzyon, eozinofilik plevral effüzyon veya kardiyomyopatinin neden olduğu bir transuda şeklinde olabilir (59,63,68).



**Şekil 6:** EGPA hastasında periferik konsolidasyon, buzlu cam opasiteler ve sentrilobüler nodül. (case courtesy of Dr Fabien Ho, rID 63621, Radyopedia.org).

### Laboratuvar

Kan eozinofili (tanıda genellikle  $5-20.000/mm^3$ ) EGPA'nın ana bir özelliğidir. BAL'da eozinofil genellikle %40'dan büyük değerlerdedir. Serum IgE ve C-reaktif protein seviyelerindeki artış spesifik değildir. EGPA, ANCA ile ilişkili pulmoner vaskülitlerden biri olmasına rağmen hastaların sadece %40'ında bulunur. Bunlar miyeloperoksidaz özgüllüğü ile perinükleer-ANCA'dır. ANCA, EGPA tanısını destekler ama titreleri hastalığın aktivitesi ile ilişkili değildir. ANCA-pozitif ve ANCA negatif hastalarda muhtemelen genetik bir korelasyon ile farklı hastalık fenotipleri bildirilmiştir (54,59,63).

### Solunum Fonksiyon Testleri

Astım nedeni ile inhale bronkodilatöre ve yüksek dozda inhale kortikosteroid tedavisine rağmen, tanı alan hastaların %70'inde hava akımı kısıtlanması vardır. Akciğer fonksiyonu oral kortikosteroid tedavisi ile iyileşir. Bununla birlikte hafif hava akımı kısıtlanması devam edebilir. Düşük dozda uzun süreli oral kortikosteroid, çoğu hastada inhale tedaviye ek olarak astım için gereklidir. Bu da önemli morbidite ve enfeksiyonlara yatkınlığa neden olur. Uzun süreli izlem olan hastaların %30-40'ında kalıcı hava akımı kısıtlanması olabilir (69,70).

### Patoloji

Tanı genellikle klinik ve belirgin eozinofili ile konulur. Akciğer biyopsisi nadiren gereklidir. Deri, sinir veya kas gibi daha erişilebilir dokuların biyopsisi daha güvenlidir ve tanıya yardımcı olabilir. Tek bir doku örneği nadiren 3 tanımlayıcı özelliği içerir; vaskülit (esas olarak orta ölçekli pulmoner arterleri içeren nekrotizan veya olmayan), granülom ve eozinofilik doku infiltrasyonu (palisading histiyositler ve dev hücreler) (71,72).



## Tanı

Tanı için kabul görmüş kesin kriterler yoktur. 1984 yılında Lanham ve arkadaşları astım, eozinofili ve 2 veya daha fazla organda vaskülit tutulumunu tanı ölçütleri olarak önerdi. Daha sonra Amerikan Romatoloji derneği vaskülitleri ayırt etmek bir sınıflandırma önerdi ve EGPA için 6 kriter belirledi. 1994 yılında, Uluslararası CHCC uzmanları, önerilen isimlendirme ve daha yaygın vaskülitlerin tanımlarını yayınladı. 2012 yılında Chapel Hill konsensusunda 1994'de ki sınıflama ve tanımlama revize edildi (**Tablo 5**). 2012 yılındaki revizyon tanı kriterleri olarak tasarlanmamış olmasına rağmen, tanı için sıklıkla kullanılmaktadır (50,63,73,74).

Sınıflandırmada ki zorluk yanında vaskülit gösterilmeden veya ANCA varlığında tanı konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Tanım nekrotizan vaskülitin varlığına dayanır. Ama sınırlı hastalık formları da görülebilir. Bu nedenle nekrotizan vaskülit olmadan astım, hipereozinofili ve eozinofil bakımından zengin bir granümatöz inflamasyon olan bir hastalara EGPA tanısı konulabilir. Ama vaskülit kanıtı olmadan EGPA ile diğer hipereozinofilik hastalıkların ayırıcı tanısı çok zorlaşır.

Ayrıcı tanıda diğer vaskülitleri ve eozinofilik bozuklukları ilk sırada yer alır. Eozinofili olan her hastada paraziter enfeksiyonlar ve ilaç kullanımları dışlanmalıdır. Hipereozinofilik sendrom ayırıcı tanıda en zorlanılan durumdur. Astım, vaskülit ve

**Tablo 5:** EGPA'nın Tanı, Sınıflama Kriterleri ve Tanımı (75)

ELanham tanı kriterleri (1984)\*

Astım

Kan eozinofili ( $> 1500/\text{mm}^3$ ) veya toplam WBC'nin %10'undan fazla

2 veya daha fazla organı içeren vaskülit

Amerikan Romatoloji Koleji sınıflandırma kriterleri (1990)\*\*

Astım

Eozinofili  $>$  toplam WBC'nin %10'u

Nöropati

Pulmoner infiltrasyon

Paranasal sinüs anomalileri

Ekstravasküler eozinofiller

Chapel Hill Konsensüs Konferansı Revizyonu (2012)

Sıklıkla solunum yolunu tutan, küçük-orta damarları tutan nekrotizan vaskülit ve sıklıkla solunum yolunu tutan eozinofilden zengin nekrotizan granülo-masyon. Glomerülo-nefrit mevcutsa ANCA daha sık görülür

EGPA: Eozinofilik granülo-matöz Polianjitis, ANCA: Antinötrofil sitoplazmik antikor.

\*3 kriterinde olması gerekir. \*\*6 kriterden en az 4'ünün bulunması gerekir.

ANCA pozitifliği hipereozinofilik sendromda bulunmaz. EGPA genellikle atopi, astım öyküsü ve eozinofili varlığı ile ayırt edilebilir.

### Tedavi ve prognoz

Kortikosteroid tedavinin temelini oluşturur. Oral prednizon 3-4 hafta 1 mg/kg/gün dozunda başlanır. Daha sonra 5-10 mg/gün dozuna kadar azaltılarak tedavi 1 yıla tamamlanır. Ağır vakalarda metilprednizolon bolus (1-3 gün boyunca günde 15 mg/kg) başlanılabilir (76). Siklofosamid (1, 15 ve 30. günlerde intravenöz olarak 0.6-0.7 g/m<sup>2</sup>, sonra her 3 haftada bir) özellikle remisyonu sağlamak ve kötü prognostik kriterler sahip hastalarda (kalp yetmezliği, 65 yaşından büyükler, gastrointestinal tutulum, böbrek yetmezliği, KBB belirtilerinin olmaması) mortalite ve morbiditeyi önlemek için steroid tedavisine eklenmelidir (64,77,78). subkutan interferon- $\gamma$ , yüksek dozda intravenöz immünoglobülinler, plazma değişimi, siklosporin ve rituksimab, kortikosteroide direnç gösteren birkaç vakalarda kullanılabilir. Rituximab ile deneyim sınırlıdır ve bronkospazm bildirilmiştir. Bu nedenle rituximab EGPA'da rutin olarak kullanılmamalıdır. Anti-IL-5 antikoru mepolizumab ile de iyi sonuçlar alınmıştır (79-81).

### Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis

#### Epidemiyoloji ve Patogenez

Allerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), neredeyse yalnızca kronik bronşiyal hastalık öyküsü bulunan kişilerde oluşur. Astımlı hastaların %1-2, kistik fibrozlu hastaların %7-10'unda görülür (82,83). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan ve şeker kamışı değirmenlerinde küspeye maruz kalanlarda da bildirilmiştir (84).

Kronik bronşiyal hastalık, mantar sporlarına maruz kalmanın neden olduğu vizköz mukus ile ilişkilidir. Astımlı hastaların hava yollarında oluşan mukoza tıkaçlarındaki Aspergillus karşı, bronşlarda ve çevresindeki akciğer parankimi içinde kronik immün ve inflamatuvar reaksiyonlar gelişir. Buda mukosiliyer klirensde lokal hasara ve bozulmaya neden olur. IgE antikorlarının aracılık ettiği tip I aşırı duyarlılık ve tip III aşırı duyarlılık yanıtları (IgG ve IgA antikorlarının ve abartılı Th2 CD41 T hücresi aracılı immün yanıtın katılımıyla) immünolojik süreçte yer alır. Aşırı B hücre cevabı, immünoglobülin üretimi ve dolaşımdaki yüksek IL-4 seviyeleri bu inflamasyonun önemli mediyatörleridir (85).

ABPA astımı olan tüm hastalarda gelişmediğinden, genetik yatkınlığın çevresel maruziyet ile birlikte bir rolü olabilir (85). ABPA, alerjik Aspergillus sinüzit ile ilişkili olabilir ve bu durum sinobronşiyal alerjik aspergilloz denilen bir sendromla sonuçlanır (86).

## Klinik

Kronik öksürük, dispne, kahverengimsi balgam, subfebril ateş ve kronik rinit görülür (85,87). Hastalık tekrarlayan alevlenmelerle seyredir. Mutlaka ABPA'nın 5 klasik evresini (akut, remisyon, tekrarlayan alevlenmeler-atak, kortikosteroidağımlı astım ve fibrotik son evre) takip etmez. Pulmoner infiltratlar veya periferik kan eozinofili, yalnızca hastalığın akut fazı veya tekrarlayan alevlenmeleri sırasında görülür. ABPA nadiren oksijen desteği gerektiren kronik solunum yetmezliğine ilerler.

Balgam üretimi, bronşektazili hastalarda bol miktarda olabilir. Balgam kültürlerinde genellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus fumigatus* ve/veya non-tüberküloz mikobakteri pozitifdir (88).

## Radyoloji

Genellikle radyolojik görüntü tanıyı düşündürür (89). HRCT'de bronşiyal anormallikler belirgindir ve merkezi silindirik bronşektazi (üst loblar dahil), bronşiyal duvar kalınlaşması, mukus tıkaçları (eldiven parmağı görünümü), buzlu cam ve yama tarzı infiltrasyonlar görülür (**Şekil 7**) (90,91). Hastaların yaklaşık %25'inde mevcut olan "eldiven parmağı" işareti, hilusdan çevreye yayılan bronşiyal mukus plaklarının görünümüdür (**Şekil 8**) (92). Bronşiyolit; yaygın, sentrilobüler nodüller ve tomurcuklanmış ağaç şeklinde görülür (90,91). Eozinofilik pnömoni hastalığının erken seyri sırasında ortaya çıkabilir. Ama yama tarzındaki infiltrasyonlar mukus tıkaçlarının neden olduğu segmental veya lobar atalektazilerden ayrılmalıdır (87).

## Laboratuvar

Kan eozinofilleri, tedavi almamış hastalarda  $1000/\text{mm}^3$ 'ten büyüktür (85). Serum



**Şekil 7:**

ABPA'lı olgunun üst bölgeden geçen tek kesit görüntüsünde solda bronşektazi, sağda ise mukus ile dolmuş bronşlar görülmektedir (case courtesy of A.Prof Frank Gaillard, rID 15388, Rad-yopedia.org).

**Şekil 8:**

ABPA'lı olgunun PA Akciğer grafisinde sağ üst lobda tübüler dallanma opasiteleri yani balgamla tıkalı bronşektazi görünümü (eldiven parmağı görünümü) (case courtesy of A.Prof Frank Gaillard, rID 15388, Radyopedia.org).

total IgE seviyeleri yüksek olabilir. Astımlı hastalarda saptandığında ABPA düşünülmemelidir. Deri prick testi ve *Aspergillus fumigatus*a spesifik (özellikle Asp f4 ve Asp f6) presipitan serum IgE ve IgG tanısı doğrudur. Astımlı ABPA hastalarının taramasında *A. fumigatus*a karşı spesifik IgE kullanılabilir (93,94). Total ve *Aspergillus*'a özgü IgE seviyeleri genellikle ABPA alevlenmeleri sırasında artar (95). Mukus tıkaçlarının direk incelemesinde mantar hifleri bulunabilir.

### Patoloji

ABPA hastalarında akciğer biyopsisi nadiren gereklidir. Akciğer biyopsisinde mantar hifleri, bronşiyoler duvarın granümatöz inflamasyonu, eozinofilik pnömoni alanları içeren peribronşiyal kronik eozinofilik infiltrasyonlar, eksudatif bronşiyolit ve bronş mukus tıkaçları içeren bronşektazi görülür (96).

### Tanı

En son önerilen ve şimdiye kadar tanımlanan tanı kriterleri **Tablo 5**'te özetlenmiştir. Hastalık daha iyi bilindikçe tanı kriterleri de değişmektedir. 1952'de Hinson ve ark. "önceden tanınmayan bir tür" olarak 3 hasta bildirmiştir (97). Bu hastalar tekrarlayan ateş, balgamlı öksürük, hırıltılı nefes darlığı ve ara sıra göğüs ağrısı şikayeti ile başvurmuştu. Akut ataklar sırasında eozinofili, göğüs grafisinde farklı alanlarda pulmoner infiltratlar ve pürülan balgamın mikroskopik incelemesinde *Aspergillus* bulundu. İki olguda sakküler bronşektazi saptandı. Genellikle pulmoner eozinofili hastalarında görülmeyen bazı tuhaf özellikler nedeniyle, yazarlar 3 hastalarını ayrı bir tanı olarak sınıflandırmayı önerdiler. Hastalık 1968'de Amerika Birleşik Devletleri'nde ve ardından küresel olarak tanındıktan sonra, temel teşhis özellikleri stan-

dardize edilmiştir (98,99). Klinik, radyolojik ve laboratuvar özelliklerine dayanarak, 1977'de Rosenberg ve Patterson tarafından en iyi bilinen kriterler olmaya devam eden 8 majör ve 3 minör kriter tanımlandı (**Tablo 5**). Bir dizi kriter gerekli olsa da, yine de ABPA'nın patognomonik olduğu düşünülen bir özellik olan normal konik bronşlarla birlikte merkezi bronşektazi (CB) gösterimi dışında tanısız bir test yaktır (100). Bununla birlikte, CB'nin bazı bölümlerde çevreye uzandığı da bulunmuştur (101).

Sekiz ana kriterin tümü her zaman bulunamayabilir. Özelliklerin bazıları sadece akut (evre 1) veya alevlenme (evre 3) durumlarında mevcut olabilir. Ayrıca, CB ve Aspergillus tip-1 aşırı duyarlılık dışında, diğer parametreler prednisolon ile yapılan tedaviden etkilenir. Bu, ABPA hastalarında tüm kriterlerin her zaman yerine getirilmesini zorlaştırır. 2002'de Greenberger minimum düzeyde temel kriterleri önermiştir (102). Yine aynı yazar grubu 2013 yılında "gerçek minimal" tanı ölçütlerini önermiştir (103).

Periferik bronşların normal olduğu merkezi veya proksimal bronşektazi, ABPA'nın tanısı için olmazsa olmaz bir faktör olarak görülmeye devam etmektedir. Bununla birlikte, santral bronşektazinin olmadığı bir hasta grubu da mevcuttur. Kalan diğer kriterleri karşılayan ve serolojik olarak pozitif olan bu subgrub ABPA-S ya da seropozitif ABPA olarak adlandırılmaktadır (104). Bu hastalarda akciğer hasarını önlemek için tedaviye derhal başlanmalıdır. Daha sonra santral bronşektazi geliştiğinde hastalar bronşektazi ile birlikte ABPA (ABPA-CB) olarak sınıflandırılır (105).

Bugün bile, ABPA'yı teşhis etmek için gereken asgari kriter sayısı konusunda bir anlaşma yoktur. ISHAM Çalışma Grubu "zorunlu" ve "diğer" olarak ayırdığı bir dizi gözden geçirilmiş kriter önermiştir (**Tablo 6**). Çalışma Grubu bu yeni önerilen kriterlerin validasyonunun da gerektirdiğini belirtmiştir (93).

### **Astım Olmadan ABPA**

ABPA baskın olarak astım hastalarında görülüyor olsa da, astımı olmayan hastalarda da teşhis edilmiştir. İlk kez 1981'de tanımlanmış, sonrasında birçok olgu bildirilmiştir (107). Bu hasta grubunun dikkat çekici bir yönü, yarım fazlasının bronkojenik karsinoma için tetkik edilmiş olmasıdır. Ayrıca, akciğer tüberkülozu ile belirgin radyolojik benzerliği nedeniyle, yüksek tüberküloz prevalansı olan bölgelerde, 'çoklu ilaca dirençli tüberküloz' olarak tetkik edilebilir (108). ABPA'da astım olmadan bronkolitiazis varlığı da tarif edilmiştir (109).

### **Evreleme**

ABPA'da beş aşama tanımlanmıştır (**Tablo 6**) (110,111). Tanı konulduğunda hastalığın evreleme yapılmalıdır. Hasta iyileştiğinde, kötüleştiğinde ve kontrollerde ye-

**Tablo 6:** ABPA'da Tanı Kriterlerinin Gelişimi (106)

Rosenberg-Patterson Kriterleri	Minimum Temel Kriterler	Gerçek Minimum Kriterler	ISHAM Çalışma Grubu	KF ve ABPA
<p><b>Majör kriterler</b></p> <p>1- Astım</p> <p>2- Akciğer grafisinde geçici infiltratlar</p> <p>3- Af'e karşı erken cilt reaksiyonu</p> <p>4- Yüksek total IgE seviyesi (&gt;1000 IU/ml)</p> <p>5- periferik kanda eozinofili</p> <p>6- Af'e karşı presipitan antikorlar</p> <p>7- Af'e spesifik serum IgE ve IgG yüksekliği</p> <p>8- Santral bronşektazi</p> <p><b>Minör Kriterler</b></p> <p>1- kahverengimsi balgam plaklarının ekspektorasyonu</p> <p>2- balgam kültüründe Aspergillus pozitifliği</p> <p>3- Af'e karşı geç deri reaksiyonu</p>	<p>1- Astım</p> <p>2- Af'e karşı erken cilt reaksiyonu</p> <p>3- Yüksek total IgE seviyesi (&gt;1000 IU/ml)</p> <p>4- Af'e spesifik serum IgE ve IgG yüksekliği</p> <p>5- Santral bronşektazi</p>	<p>1- Astım</p> <p>2- Af'e karşı erken cilt reaksiyonu</p> <p>3- Yüksek total IgE seviyesi (&gt;1000 IU/ml)</p> <p>4- Santral bronşektazi</p>	<p><b>Presipoze durumlar</b></p> <p>1- Astım</p> <p>2- KF</p> <p><b>Zorunlu Kriterler (ikisi de olmalı)</b></p> <p>1- Af'e karşı erken cilt reaksiyonu veya Af'e spesifik serum IgE yüksekliği</p> <p>2- Yüksek total IgE seviyesi (&gt;1000 IU/ml)*</p> <p><b>Diğer kriterler (en az 2'si bulunmalı)</b></p> <p>1- Af'e karşı presipitan antikorlar veya IgG yüksekliği</p> <p>2- Pulmoner opasiteler</p> <p>3- Kortikosteroid kullanmayan hastalarda eozinofili &gt;500/mL</p> <p>*eğer diğer tüm kriterler tutuyorsa IgE seviyesi &lt;1000 IU/mL kabul edilebilir</p>	<p><b>Aşağıdaki 3 kriterden 2'si bulunmalı</b></p> <p>1- Af'e karşı erken cilt reaksiyonu</p> <p>2- Af'e karşı presipitan antikorlar</p> <p>3- Yüksek total IgE seviyesi (&gt;1000 IU/ml)</p> <p><b>Ve aşağıdaki 6 kriterden en az 2'si bulunmalı</b></p> <p>1- Bronkokonstriksiyon</p> <p>2- periferik kanda eozinofili &gt;1000/mL</p> <p>3- pulmoner infiltrat</p> <p>4- Af'e spesifik serum IgE ve IgG yüksekliği</p> <p>5- balgam kültüründe Aspergillus</p> <p>6- Kortikosteroide klinik cevap</p>

Af: *Aspergillus Fumigatus*, IgE: *Immunglobulin E*, IgG: *Immunglobulin G*, ISHAM: *International Society for Human and Animal Mycology*.

niden değerlendirilmelidir. Alevlenmeler vakaların yaklaşık üçte birinde tamamen asemptomatiktir veya remisyon IgE değerlerinin iki katına çıkması veya yaygın radyolojik opasitelerin görülmesi ile tespit edilir. Prednizolon tedavisi hastalığın karakteristik özelliklerini maskeleyebildiğinden, evre IV ABPA klinik olarak kortikosteroid bağımlı astımdan ayırt edilemez (112).

Bu aşamaları daha iyi tanımak için, ISHAM Çalışma Grubu astımda yeni bir ABPA klinik evrelemesi önermiştir (**Tablo 7**) (93). ABPA tanısı alan asemptomatik hastalar, evre 0 olarak sınıflandırılmıştır. Bu, sınıflama hastalığı mümkün olduğu kadar erken tanımak için yapıldı. Böylece akut başlangıçtan (evre 1) bile önce uygun tedavinin başlaması, son evre fibrozise ilerlemeyi engelleyebilir. Evre 2 (iyileşme), klinik, radyolojik ve serolojik iyileşme olduğunda başlar. Ancak, bu yeni önerilen evreleme prospektif çalışmalarla akredite edilmektedir.

### Radyolojik Evreleme

ISHAM Çalışma Grubu toraks BT bulgularına göre yeni bir radyolojik sınıflandırma da yapmıştır (93). Bu yeni sınıflama, ABPA'nın immünojenik şiddetini çeşitli BT özellikleri ile ilişkilendiren 4 kategoriye sahiptir: (1) serolojik ABPA (ABPA-S), (2) bronşektazili ABPA (ABPA-B), (3) mukus plakları ile olan ABPA (ABPA-HAM) ve (4) kronik plöropulmoner fibrozisli ABPA (ABPA-CPF). ABPA-CPF grubu bronşektazi ve mukus plakları dışında şu radyolojik bulgulardan en az 2'sini içermelidir; pulmoner fibrozis, parankimal skar, fibrokaviter lezyonlar, aspergilloma ve plevral kalınlaşma.

### Tedavi

Tedavinin amaçları; astım veya KF semptomlarını kontrol etmek, alevlenmeleri önlemek ve son dönem fibrotik veya kaviter hastalığa ilerlemeyi önlemektir (113). Bu hedefleri sağlamak için, hastalığın erken aşamalarında agresif bir şekilde tedavi edilmesi önemlidir. Oral kortikosteroid ABPA tedavisinin temelini oluşturmaktadır. En iyi yardımcı ilaçlar antifungallardır. ABPA'nın aile üyelerinde dışlanması ve mantar için potansiyel çevresel kaynakların belirlenmesi tedavi aşamasında önemlidir. Hastalığın ilerlemesi veya gerilemesini işaret edecek kesin prognostik göstergeler tanımlanmamıştır. Uzun dönem prognozu iyidir.

### Kortikosteroid

Oral kortikosteroidler için doz ve süre yeterince tanımlanmamıştır. Evre I (akut) ve III (alevlenme) için, en yaygın olarak kabul edilen protokol, ilk 2 hafta sabah tek doz olarak verilen 0.5 mg/kg/gün prednizolondur ve ardından 6-8 hafta günde bir devam

**Tablo 7: ABPA Evreleme (106)**

<b>Geleneksel Evreleme</b>		
Evre 1	Akut	Hastanın ilk ABPA tanısı aldığı zamandır. Aspergillus'a özgü IgE, radyolojik anormallikler, kan eozinofili ve Aspergillus'a spesifik presipitan Ab'lar vardır.
Evre 2	Remisyon	Hastanın genellikle iyi kontrol altında astımı vardır. Ayrıca, en az 6 ay total IgE'de yükselme olmaması ve radyolojik lezyonlar olmamalıdır.
Evre 3	Atak	Yeni pulmoner infiltrasyonlar Total IgE seviyesinin remisyon değerinin iki katına çıkması Kan eozinofili
Evre 4	Kortikosteroid bağımlı astım	Hastalar kortikosteroid bağımlı hale gelir Oral kortikosteroid tamamen azaltılamaz.
Evre 5	Fibrotik akciğer hastalığı	Geri dönüşü olmayan fibroz ve kronik kavitasyon şeklindeki radyografik anormallikler vardır. Serolojik markerlar genellikle negatiftir.
<b>ISHAM Çalışma Grubunun Klinik Evrelemesi</b>		
Evre 0		ABPA'yı düşündüren herhangi bir belirti ve semptomu olmayan klinik olarak stabil ve iyi kontrol edilen astımlı ancak kriterlere göre rutin olarak araştırıldığında ABPA tanısı almış hastalar
Evre 1	Akut	BT ve / veya bronkoskopik bulgulara göre: 1a: mukoid görünüm ile 1b: mukoid görünüm olmadan
Evre 2	İyileşme	8 haftalık tedavi sonunda Klinik ve radyolojik iyileşme Serum IgE seviyesinde en az %25 düşüş
Evre 3	Atak	IgE seviyesinin bazal değerinin >%50 artması ve Herhangi bir klinik ve/veya radyolojik kötüleşme
Evre 4	Remisyon	Tedavisiz en az 6 ay IgE değerleri görülmesi (veya %50'den az artış) Klinik ve radyolojik iyileşme
Evre 5	5a: tedavi bağımlı ABPA 5b: Kortikosteroid bağımlı astım	Tedaviyi kesildikten sonra 6 ay içinde art arda iki veya daha fazla atakla relaps olması veya tedavi azaltılırken klinik, radyolojik veya immünojenik parametrelerin kötüleşmesi ABPA aktivitesi kontrol altında iken astım kontrolü için sistemik kortikosteroidler gerekmesi
Evre 6	İleri ABPA	Fibrozisin radyolojik özellikleri ile birlikte kor pulmonale ve Tip-2 solunum yetmezliğinin klinik bulguları



edilir. Toplam serum IgE düzeyinin en az %35 oranında azalması ve radyolojik infiltrasyonların gerilemesi beklenir. Daha sonra her 2 haftada bir 2.5-5 mg azaltılarak tedavi sonlandırılır (95,102). Hastalar tedavi sonrası her 6-8 haftada bir izlenmelidir. Nüks düşünülen durumlarda tedavi mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Evre IV (kortikosteroid bağımlı astım) olan hastalarda semptom kontrolü için genellikle çok uzun süre gün aşırı prednizolon 10-40 mg kullanmak gerekebilir. Son evre akciğer hastalığı (evre V) olan hastalarda kor pulmonale ve arteriyel hipokseminin tedavisi ile birlikte günlük prednizolon gerekir.

### Antifungal

İtrakonazol, mantar yükünü azaltarak, antijenik uyarıyı kontrol etmeye yardımcı olur ve böylece inflamatuvar yanıtı azaltır. Daha eski antifungal molekülleri ile yapılan çalışmalarda (natamisin, hamisin, amfoterisin B, mikonazol, klotrimazol ve ketokonazol) başarılı sonuçlar alınamamışken, itrakonazol'un başarılı olduğu gösterilmiştir. İtrakonazol dozu 4-6 ay boyunca günde iki kez 200 mg, daha sonra sonraki 4-6 ay boyunca tek doz 200 mg şeklindedir.

### Omelizumab

IgE'ye karşı monoklonal bir antikor olan Omalizumab da ABPA'nın tedavisinde denenmiştir. Altta yatan KF'li hastalarda yapılan ilk çalışmalar, hastanede yatış ve alevlenmelerde azalma ile belirgin bir klinik iyileşme göstermiş, oral kortikosteroid kullanımını da azalmıştır. IL-4Ra (dupilumab), IL5 (mepolizumab) ve IL 13'e (lebrikizumab) karşı başka antikorlarla olgu bildirimleri yapılmaktadır (114-116). Bu ilaçlar özellikle ABPA'da zor astımı olan kişilerde faydalı olabilir.

## Diğer Eozinofilik Akciğer Hastalıkları

### İdiyopatik Hipereozinofilik Sendrom

İdiyopatik hipereozinofilik sendrom (HES), an az 6 ay 1500/ $\mu$ L'den yüksek, paraziter ve diğer nedenlere bağlı olmayan eozinofili görülmesidir (117). Ayrıca organ hasarı ve işlev bozukluğu mutlaka olmalıdır. Eozinofil Bozuklukları ve Sendromları Çalışma Konferansı 2011'de HES'in tanım ve sınıflandırmasını güncelledi. Buna göre, HES, organ hasarı veya işlev bozukluğu ile birlikte 1 aydan uzun süre kan ve/veya doku hipereozinofili olarak tanımlandı (118). Organ hasarı belirgin olmadığında HES yerine hipereozinofili terimi tercih edilmelidir. HES, primer (neoplastik/klonal), sekonder (reaktif), idiyopatik (IHES) olarak sınıflandırılır. Primer HES'de eozinofillerin

klonal proliferasyonu altta yatan bir kök hücre, miyeloid veya eozinofilik neoplazmanın ortamında meydana gelir. En sık görülen genetik değişiklik, kromozom 4q12 üzerindeki delesyon ile oluşan FIP1L1-PDGFR $\alpha$  füzyon genidir. Tanı, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri kullanılarak ayrıca sınıflandırılan akut veya kronik miyeloid veya lenfoproliferatif hastalıkların histolojik veya klonal kanıtlarına dayanmaktadır (119). Kan ve kemik iliğinin tanısız değerlendirilmesini yapmak, hastalık prognozunu belirlemek ve hedeflenen tirozin kinaz inhibitörlerine yanıtı tahmin etmek için HES ile ilişkili hematolojik bozuklukları tanımlamak ve alt sınıflamak için moleküler değişiklikleri tanımlamak önemlidir. Sekonder HES, parazit ve mantar enfeksiyonu, aşırı duyarlılık reaksiyonları, kollajen vasküler hastalıklar Hodgkin lenfoma maligniteler zemininde gelişir. IHES, sekonder ve neoplastik nedenler dışlandıktan sonra bir dışlama teşhisidir. IHES, vakaların yaklaşık %50'sini kapsayan en büyük kategoridir. IHES vakasında birçok somatik mutasyonlar tespit edilmiştir.

Sıklıkla 30 yaş üstünde erkek olgularda (E/K: 9/1) daha baskın görülüp, görülme oranları yaşla birlikte artar (120). Multi-organ tutulumu tipiktir ve en sık cilt (%37-69), akciğer (%25-67) ve gastrointestinal sistem (%38) tutulur. Ayrıca kalp, böbrek, eklem, kas, vasküler sistem tutulumları da görülebilir. En sık görülen bulgu ve semptomlar halsizlik (%26), öksürük (%24), nefes darlığı (%16), miyalji veya anjiyoödem (%14), döküntü veya ateş (%12) ve rinit (%10)'dir (121). Solunum sisteminde astım semptomları, sinüzit, rinit, öksürük, nefes darlığı, tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, pulmoner infiltrasyonlar ve plevral effüzyon görülür. Akciğer tutulumu radyolojik olarak interstisyel infiltrasyonlar, küçük nodüller ve/veya buzlu cam opasiteleri ile karakterizedir. Lenfadenopati ve plevral effüzyon da görülebilir (122). Klinik ve radyolojik belirtiler spesifik olmadığından, tanı koymak ve organ hasarının ana nedeni olarak diğer faktörleri dışlamak için sıklıkla histopatolojik değerlendirme gereklidir.

HES tedavisinin amacı eozinofil aracılı organ hasarını azaltmaktır. Kardiyak veya nörolojik tutulum gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlarla başvuran hastalarda hızlıca yüksek doz kortikosteroid başlanmalıdır (123). İmatinib FDA tarafından ikinci tercih ilaç ve sekonder HES de ilk tercih olarak onaylanmıştır. Ayrıca IL-5'e (mepolizumab ve reslizumab), IL-5 reseptörüne (benralizumab), IgE'ye (omalizumab) ve IL-4/13 reseptör alt ünitesine (dupilumab) karşı monoklonal antikoları içeren biyolojik ajanlarda FDA onayı almıştır. Daha birçok biyolojik ajan çalışılmaktadır (alemtuzumab, tezepelumab) (124-126). Tedavi gibi prognoz da altta yatan neden ve ilgili organlara bağlıdır. En önemli ölüm nedenleri kalp hastalığı, enfeksiyon, tromboembolik olaylar ve vasküler hastalıktır. Kötü prognostik göstergeler, kardiyak tutulum, periferik kan hücre aşırı artmaları, 100.000/mm<sup>3</sup>'ten büyük beyaz kan hücre sayısı, eşzamanlı miyeloproliferatif sendrom ve primer neoplastik HES'dir.

### **Bronkosentrik Granulomatozis**

İlk olarak 1973 yılında Liebow tarafından tanımlanmış olup, klinikten ziyade heterojen bir hastalık grubunun ortak bir patolojik sonucunu temsil eder (127). Cerrahi biyopsi, tanı için bir gerekliliktir. Hava yolu tıkanıklığı nedeniyle en sık nefes darlığı ve wheezing görülür.

### **Radyoloji**

Radyolojik bulgular olgu serilerinde bildirilmiştir. Klinikle korelasyonu yoktur. Bulgular değişken olmakla birlikte sıklıkla üst loblarda ve tek taraflı olarak soliter nodül/kitle (%60) ve infiltrasyon (%20) görülür. BT'de atalektazi, kitle veya lobar konsolidasyon görülebilir (128,129).

### **Patoloji**

Bronş epitelinde granülatöz ve nekrotizan lezyonlar vardır. Çevredeki akciğer parankiminde ise granülom içermeyen ve eozinofili, Charcot-Leyden kristallerinden oluşan inflamasyon görülür. Bronşların granülatöz inflamasyonu, mikobakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, aspirasyon, Wegener granülatozisi ve romatoid akciğer hastalığı gibi birçok sebeple oluşabilir. Bu nedenle bronkosentrik granülatozis bir dışlama teşhisidir. Ekstrabronşiyal granülatöz inflamasyon görülmesi bu hastalıklardan ayırımı sağlar. Bronkosentrik granülatoziste ekstrabronşiyal granülasyon görülmez (96).

### **Tedavi**

Kortikosteroidler birçok hastada etkili tedavidir; Ancak, bronkosentrik granülatozun invaziv mikobakteriyel ve fungal enfeksiyonlara benzerliği nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Nadir durumlarda, bronkosentrik granülatozis sistemik bir hastalığın parçası olarak ortaya çıkabilir ve hem kortikosteroid hem de siklofosamid ile tedavi gerektirebilir (130).

### **Fungal Enfeksiyonlar**

Primer koksidioidomikoz vakalarının çoğunda hem kanda hem de akciğer biyopsisi ve BAL ile pulmoner eozinofili görülür. Koksidioidomikoz için endemik alanlara yapılan seyahat öyküsü, eozinofili ve pulmoner infiltrasyonlarla başvuran hastada çok önemlidir. Çünkü eozinofili erken dönemde enfeksiyonun tek bulgusu olabilir. Bu aşamada hastalara kortikosteroid verilmesi, enfeksiyonun hızla yayılmasına ve ölümcül sonuçlara neden olabilir.

Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarında görülen *Pneumocystis jirovecii* pnömonisinde BAL'da eozinofili saptanır. BAL eozinofili genellikle periferik kan eozinofili ile ilişkili değildir. Ama hipoksemi derecesi ile ilişkilidir.

Kronik granülomatöz hastalık, fagositik hücrelerde anormal NADPH (nikotinamid adenin dinükleotit fosfat) oksidaz alt birimlerinin bulunmamasından kaynaklanan kalıtsal bir immün yetmezlik sendromudur. Bu reaktif oksijen türlerinin üretimini etkiler ve tekrarlayan *Aspergillus* enfeksiyonlarına sebep olur. Enfeksiyon dönemlerinde pulmoner eozinofili olur ve akut eozinofilik pnömoni ile karışabilir. Eozinofilik pnömoni düşünülen hastalarda pulmoner aspergillozlu kronik granülomatöz hastalık şüphesi düşünülmeli ve akciğer biyopsisi yapılmalıdır.

### Parazitik Enfeksiyonlar

Birçok parazit, pulmoner infiltrasyonlarla birlikte periferik ve alveolar eozinofiliye neden olabilir (131). Bu hastaların değerlendirmesinde seyahat geçmişi önemlidir. *Strongyloides*, *Ascaris*, *Toxocara* ve *Ancylostoma* Amerika Birleşik Devletleri'nde eozinofilik akciğer hastalığının en yaygın nedenleridir. Bir parazit ile enfekte olan hastalar, çoklu parazitler için risk altındadır. Bu nedenle, pulmoner semptomların veya eozinofilinin tedaviye rağmen düzelmemesi durumunda eşlik eden diğer parazitler hastalıklar araştırılmalıdır. Etken farklı olmakla birlikte klinik ve radyolojik bulgular benzerdir. Genellikle solunumsal semptomlar ortaya çıktığında parazitin erişkin formu oluşmadığı için dışkı incelemesinde parazit görülmez.

*Strongyloides stercoralis* enfeksiyonu asemptomatik olabileceği gibi kan eozinofili, döküntü ve geçici pulmoner infiltrasyonlar eşlik edebilir. Pulmoner infiltratlar, yetişkin kurtçuklar gelişmeden önce ve sonuç olarak dışkıda yumurta bulunmadan önce oluşabilir. Doğrudan dışkı muayenelerinde, birden fazla örnek alındığında bile, *Strongyloides* görülmeyebilir. Serolojik çalışmalar daha hassastır ancak mutlaka aktif enfeksiyon anlamına gelmez. *Strongyloides*, vücutta süresiz olarak üreme yeteneğine sahiptir; Böylece hastalar, ilk enfeksiyondan on yıllar sonra bile semptomlar gösterebilir. Kortikosteroid alan veya başka bir şekilde bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar *Strongyloides* enfeksiyonu için risk altındadır. Komplike olmamış strongiloidiyazis tedavisi 2 gün boyunca günde 200 µg/kg ivermektindir ve 2 hafta sonra tekrar edilir, ancak hiperinfestasyon sendromu için tedaviye en az 2 hafta boyunca günlük devam edilmelidir. İkinci tercih ivermektin kadar etkili olmasa da albendazoldür. Bir hafta günde iki kez 400 mg kullanılmalıdır. Thiabendazole, yan etkileri nedeni ile ivermektin kadar etkili olmasına rağmen ilk tercih olarak kullanılmaz (3).

*Ascaris lumbricoides*, dünya nüfusunun %25'ini etkiler. Gelişmekte olan birçok ülkede periferik eozinofili ve pulmoner infiltrasyonların en sık nedenidir. Oral yol-

la yumurtası alındıktan sonra ince bağırsakta larva haline gelir ve bağırsak duvarından geçip kan yoluyla akciğerlere gidip erişkin formunu alır. Daha sonra hava yoluyla yukarı gelip tekrar yutularak bağırsaklara gelir. Pulmoner sendrom yetişkin kurtçuklar olgunlaşmadan önce meydana geldiğinden, dışkı muayenesi, solunum semptomlarının başlamasından sonraki 8 hafta boyunca genellikle negatiftir. Ascaris pnömonisinde en sık görülen semptomlar, ateş, öksürük ve göğüs ağrısıdır. Tüm hastalarda orta veya ağır eozinofili vardır ve cilt döküntüleri sık görülür. Grafi bulguları tipik olarak, bilateral, farklı yoğunlukta ve büyüklükte, perihiler bölgededir. Akciğer bulguları tedavisiz 1 haftada düzelir, ancak bağırsak enfeksiyonu 3 gün boyunca günde iki kez 100 mg oral mebendazol veya bir kez 400 mg albendazol ile tedavi edilmelidir (132).

Toxocara canis, visseral larva migrans nedenidir. Olgun solucanlar insanlarda gelişmez. Bu nedenle dışkı muayenesi negatiftir. Visseral larva migransı olan hastaların %80'inde akciğer tutulumu görülür. Semptomlar öksürük ve wheezingdir. Tanı serolojik olarak konur. Genellikle kendi kendine sınırlı olmasına rağmen, tiyabendazol, mebendazol veya albendazol semptomları hafifletebilir.

Tropikal pulmoner eozinofili (TPE), filaryal solucanlar Wuchereria bancrofti ve Brugia malayi'den kaynaklanır. Çoğu vaka Hindistan, Afrika, Güney Amerika ve Güneydoğu Asya'dan bildirilmiştir. Filarialar sivrisinekler tarafından insanlara bulaşır. Hastalarda genellikle noktürnal öksürük, nefes darlığı, wheezing, ateş, kilo kaybı ve halsizlik bir arada görülür. Laboratuvar bulguları yüksek seviyede serum IgE, kan eozinofilleri ve BAL eozinofilleri içerir. Mikrofilaryalar akciğerde, karaciğerde ve lenf nodlarında gösterilebilir ancak etkilenen hastaların kanında gösterilmez. TPE teşhisi dört ana kriter ile belirlenir: gece daha kötü öksürük, filariyal endemik bölgede kalma, yüksek eozinofil sayımı (genellikle 3300'den büyük) ve dietilkarbamazin uygulanmasından sonra iyileşme (günde 3 kez 6-12 mg/kg/gün, 1-3 hafta). Tanı akciğer grafilerinde pulmoner infiltratlar ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ile desteklenir (133,134).

Pulmoner eozinofiliye neden olan diğer parazitler arasında Schistosoma, Clonorchis sinensis, Opisthorchiasis, Trichinella spiralis, Paragonimus westermani, etobur tenyası Echinococcus granulosus ve köpek yemi solucanı Dirofilaria immitis bulunur.

## KAYNAKLAR

1. Allen J, Wert M. Eosinophilic pneumonias. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2018.
2. Cottin V CJ. Eosinophilic pneumonia. In: Mason RJ EJ, King TE Jr, editors. *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 1221-42.*

3. Bhatt NY, Allen JN. Update on eosinophilic lung diseases. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2012; 33: 555-71.
4. Christoforidis AJ, Molnar W. Eosinophilic pneumonia: report of two cases with pulmonary biopsy. *Journal of the American Medical Association* 1960; 173: 157-61.
5. Carrington CB, Addington WW, Goff AM, Madoff IM, Marks A, Schwaber JR, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. *The New England journal of medicine* 1969; 280: 787-98.
6. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994; 150: 967-72.
7. Thomeer M, Costabel U, Rizzato G, Poletti V, Demedts M. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *European Respiratory Journal* 2001; 18: 114s-8s.
8. Sveinsson O, Isaksson H, Gudmundsson G. Chronic eosinophilic pneumonia in Iceland: clinical features, epidemiology and review. *Laeknabladid* 2007; 93: 111-6.
9. Jederlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA. Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature. *Medicine* 1988; 67: 154-62.
10. Naughton M, Fahy J, FitzGerald MX. Chronic eosinophilic pneumonia: a long-term follow-up of 12 patients. *Chest* 1993; 103: 162-5.
11. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel A-B, Cordier J-F. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. *The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM "O" P)*. *Medicine* 1998; 77: 299-312.
12. Cottin V, Frogner R, Monnot H, Levy A, DeVuyst P, Cordier J-F. Chronic eosinophilic pneumonia after radiation therapy for breast cancer. *European Respiratory Journal* 2004; 23: 9-13.
13. Libby DM, Murphy TF, Edwards A, Gray G, King TK. Chronic eosinophilic pneumonia: an unusual cause of acute respiratory failure. *American Review of Respiratory Disease* 1980; 122: 497-500.
14. Ivanick MJ, Donohue JF. Chronic eosinophilic pneumonia: a cause of adult respiratory distress syndrome. *Southern medical journal* 1986; 79: 686-90.
15. Marchand E, Etienne-Mastroianni B, Chanez P, Lauque D, Leclerc P, Cordier J, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they influence each other? *European Respiratory Journal* 2003; 22: 8-13.
16. Gaensler EA, Carrington CB. Peripheral opacities in chronic eosinophilic pneumonia: the photographic negative of pulmonary edema. *American Journal of Roentgenology* 1977; 128: 1-13.
17. Ebara H, Ikezoe J, Johkoh T, Kohno N, Takeuchi N, Kozuka T, et al. Chronic eosinophilic pneumonia: evolution of chest radiograms and CT features. *Journal of computer assisted tomography* 1994; 18: 737-44.
18. Arakawa H, Kurihara Y, Niimi H, Nakajima Y, Johkoh T, Nakamura H. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia versus chronic eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 81 patients. *American Journal of Roentgenology* 2001; 176: 1053-8.
19. Cordier JF, Cottin V. Eosinophilic pneumonias. In: Schwarz MI, King Jr. TE, editors. *Interstitial Lung Disease*. 5th ed. Shelton: People's Medical Publishing House-USA; 2011. p. 833-93.
20. Cottin V CJ. Eosinophilic pneumonia. In: Cottin V CJ, Richeldi L, editors. *Orphan lung diseases: a clinical guide to rare lung disease*. London: Springer-Verlag; 2015. p. 277-51.
21. Fox B, Seed WA. Chronic eosinophilic pneumonia. *Thorax* 1980; 35: 570-80.
22. Oyama Y, Fujisawa T, Hashimoto D, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, et al. Efficacy of short-term prednisolone treatment in patients with chronic eosinophilic pneumonia. *European Respiratory Journal* 2015; 45: 1624-31.

23. Cottin V. Eosinophilic lung diseases. *Clinics in chest medicine* 2016; 37: 535-56.
24. Durieu J, Wallaert B, Tonnel A. Long-term follow-up of pulmonary function in chronic eosinophilic pneumonia. *Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle de la Societe de Pathologie Thoracique du Nord. European Respiratory Journal* 1997; 10: 286-91.
25. Lavandier M, Carré P. Effectiveness of inhaled high-dose corticosteroid therapy in chronic eosinophilic pneumonia. *Chest* 1994; 105: 1913-4.
26. Kaya H, Gümüş S, Uçar E, Aydoğan M, Muşabak U, Tozkoparan E, et al. Omalizumab as a steroid-sparing agent in chronic eosinophilic pneumonia. *Chest* 2012; 142: 513-6.
27. Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *New England journal of medicine* 1989; 321: 569-74.
28. Badesch DB, King TE, Schwarz MI. Acute eosinophilic pneumonia: a hypersensitivity phenomenon. *The American review of respiratory disease* 1989; 139: 249-52.
29. Hayakawa H, Sato A, Toyoshima M, Imokawa S, Taniguchi M. A clinical study of idiopathic eosinophilic pneumonia. *Chest* 1994; 105: 1462-6.
30. Pope-Harman AL, Davis WB, Allen ED, Christoforidis AJ, Allen JN. Acute eosinophilic pneumonia. A summary of 15 cases and review of the literature. *Medicine* 1996; 75: 334-42.
31. Shorr AF, Scoville SL, Cersovsky SB, Shanks GD, Ockenhouse CF, Smoak BL, et al. Acute eosinophilic pneumonia among US Military personnel deployed in or near Iraq. *Jama* 2004; 292: 2997-3005.
32. Al-Saieg N, Moammar O, Kartan R. Flavored cigar smoking induces acute eosinophilic pneumonia. *Chest* 2007; 131: 1234-7.
33. Komiya K, Teramoto S, Kawashima M, Kurosaki Y, Shoji S, Hebisawa A. A case of acute eosinophilic pneumonia following short-term passive smoking: an evidence of very high level of urinary cotinine. *Allergology International* 2010; 59: 421-3.
34. Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, Guérin C, Robert D, Cordier J-Fo. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002; 166: 1235-9.
35. Rhee CK, Min KH, Yim NY, Lee JE, Lee NR, Chung MP, et al. Clinical characteristics and corticosteroid treatment of acute eosinophilic pneumonia. *European Respiratory Journal* 2013; 41: 402-9.
36. Uchiyama H, Suda T, Nakamura Y, Shirai M, Gemma H, Shirai T, et al. Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia. *Chest* 2008; 133: 1174-80.
37. De Giacomo F, Decker PA, Vassallo R, Ryu JH. Acute eosinophilic pneumonia: correlation of clinical characteristics with underlying cause. *Chest* 2017; 152: 379-85.
38. Watanabe K, Fujimura M, Kasahara K, Yasui M, Myou S, KITA T, et al. Acute eosinophilic pneumonia following cigarette smoking: a case report including cigarette-smoking challenge test. *Internal medicine* 2002; 41: 1016-20.
39. Solomon J, Schwarz M. Drug-, toxin-, and radiation therapy-induced eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 192-7.
40. Yoon C-g, Kim SJ, Kim K, Lee JE, Jhun BW. Clinical characteristics and factors influencing the occurrence of acute eosinophilic pneumonia in Korean military personnel. *Journal of Korean medical science* 2016; 31: 247-53.
41. De Giacomo F, Vassallo R, Yi ES, Ryu JH. Acute Eosinophilic Pneumonia. Causes, Diagnosis, and Management. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2018; 197: 728-36.
42. Thompson BT, Moss M. A new definition for the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 441-7.

43. Taniguchi H, Kadota J, Fujii T, Matsubara Y, Katoh S, Mukae H, et al. Activation of lymphocytes and increased interleukin-5 levels in bronchoalveolar lavage fluid in acute eosinophilic pneumonia. *European Respiratory Journal* 1999; 13: 217-20.
44. Miyazaki E, Nureki S-i, Ono E, Ando M, Matsuno O, Fukami T, et al. Circulating thymus-and activation-regulated chemokine/CCL17 is a useful biomarker for discriminating acute eosinophilic pneumonia from other causes of acute lung injury. *Chest* 2007; 131: 1726-34.
45. Mochimaru H, Kawamoto M, Fukuda Y, Kudoh S. Clinicopathological differences between acute and chronic eosinophilic pneumonia. *Respirology* 2005; 10: 76-85.
46. Tazelaar HD, Linz LJ, Colby TV, Myers JL, Limper AH. Acute eosinophilic pneumonia: histopathologic findings in nine patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997; 155: 296-302.
47. Kawayama T, Fujiki R, Morimitsu Y, Rikimaru T, Aizawa H. Fatal idiopathic acute eosinophilic pneumonia with acute lung injury. *Respirology* 2002; 7: 373-5.
48. Sauvaget E, Dellamonica J, Arlaud K, Sanfiorenzo C, Bernardin G, Padovani B, et al. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia requiring ECMO in a teenager smoking tobacco and cannabis. *Pediatric pulmonology* 2010; 45: 1246-9.
49. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *The American journal of pathology* 1951; 27: 277.
50. Jennette JC, Falk R, Bacon P, Basu N, Cid M, Ferrario F, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis & Rheumatism* 2013; 65: 1-11.
51. Lane SE, Watts R, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis. *Current rheumatology reports* 2005; 7: 270-5.
52. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg–Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology* 2009; 48: 1560-5.
53. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg–Strauss syndrome in a French urban multi-ethnic population in 2000: a capture–recapture estimate. *Arthritis Care & Research* 2004; 51: 92-9.
54. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): clinical characteristics and long-term follow-up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis & Rheumatism* 2013; 65: 270-81.
55. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, Grasselli C, Zanetti A, Pesci A, et al. HLA–DRB4 as a genetic risk factor for Churg–Strauss syndrome. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2007; 56: 3159-66.
56. Tsurikisawa N, Morita S, Tsuburai T, Oshikata C, Ono E, Taniguchi M, et al. Familial Churg–Strauss syndrome in two sisters. *Chest* 2007; 131: 592-4.
57. Bottero P, Bonini M, Vecchio F, Grittini A, Patrino G, Colombo B, et al. The common allergens in the Churg–Strauss syndrome. *Allergy* 2007; 62: 1288-94.
58. Cottin V, Bonniaud P. Drug-induced infiltrative lung disease. *Eur Respir Mon* 2009; 46: 287-318.
59. Guillevin L, Guittard T, Bletry O, Godeau P, Rosenthal P. Systemic necrotizing angiitis with asthma: causes and precipitating factors in 43 cases. *Lung* 1987; 165: 165-72.
60. Nathani N, Little MA, Kunst H, Wilson D, Thickett DR. Churg Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. *Thorax* 2008.



61. Harrold LR, Patterson MK, Andrade SE, Dube T, Go AS, Buist AS, et al. Asthma drug use and the development of Churg–Strauss syndrome (CSS). *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2007; 16: 620-6.
62. Bibby S, Healy B, Steele R, Kumareswaran K, Nelson H, Beasley R. Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg–Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database. *Thorax* 2010; 65: 132-8.
63. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg–Strauss syndrome. *Medicine* 1984; 63: 65-81.
64. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg–Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Annals of the rheumatic diseases* 2013; 72: 1011-7.
65. Seccia V, Baldini C, Latorre M, Gelardi M, Dallan I, Cristofani-Mencacci L, et al. Focus on the involvement of the nose and paranasal sinuses in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome): nasal cytology reveals infiltration of eosinophils as a very common feature. *International archives of allergy and immunology* 2018; 175: 61-9.
66. Hazebroek M, Kemna M, Schalla S, Sanders-van Wijk S, Gerretsen S, Dennert R, et al. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *International Journal of Cardiology* 2015; 199: 170-9.
67. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Tosoni C, Bottero P, Sabadini E, et al. Renal involvement in Churg–Strauss syndrome. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006; 47: 770-9.
68. Choi YH, Im J-G, Han BK, Kim J-H, Lee KY, Myoung NH. Thoracic manifestation of Churg–Strauss syndrome: radiologic and clinical findings. *Chest* 2000; 117: 117-24.
69. Szczeklik W, Sokołowska BM, Ćuk J, Mastalerz L, Szczeklik A, Musiał J. The course of asthma in Churg–Strauss syndrome. *Journal of Asthma* 2011; 48: 183-7.
70. Cottin V, Khouatra C, Dubost R, Glérant JC, Cordier JF. Persistent airflow obstruction in asthma of patients with Churg–Strauss syndrome and long-term follow-up. *Allergy* 2009; 64: 589-95.
71. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg–Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999; 78: 26-37.
72. Churg A. Recent advances in the diagnosis of Churg–Strauss syndrome. *Modern Pathology* 2001; 14: 1284.
73. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg–Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis & Rheumatism* 1990; 33: 1094-100.
74. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1994; 37: 187-92.
75. Wu EY, Hernandez ML, Jennette JC, Falk RJ. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Clinical Pathology Conference and Review. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2018; 6: 1496-504.
76. Dunogué B, Pagnoux C, Guillevin L, editors. Churg-strauss syndrome: clinical symptoms, complementary investigations, prognosis and outcome, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32: 298-309.
77. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French

- Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine* 2011; 90: 19-27.
78. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Stern M, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *Journal of autoimmunity* 2013; 43: 60-9.
  79. Dønvik KK, Omdal R. Churg–Strauss syndrome successfully treated with rituximab. *Rheumatology international* 2011; 31: 89-91.
  80. Bouldouyre M, Cohen P, Guillevin L. Severe bronchospasm associated with rituximab for refractory Churg–Strauss syndrome. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68: 606.
  81. Kahn J-E, Grandpeix-Guyodo C, Marroun I, Catherinot E, Mellot F, Roufousse F, et al. Sustained response to mepolizumab in refractory Churg–Strauss syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125:267.
  82. Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, Colin AA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. *Chest* 1999; 116: 639-46.
  83. Mastella G, Rainisio M, Harms H, Hodson M, Koch C, Navarro J, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. European Respiratory Journal* 2000; 16: 464-71.
  84. Mehta SK, Sandhu RS. Immunological significance of *Aspergillus fumigatus* in cane-sugar mills. *Archives of Environmental Health: An International Journal* 1983; 38:41-6.
  85. Bains SN, Judson MA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clinics in chest medicine* 2012; 33: 265-81.
  86. Leonard CT, Berry GJ, Ruoss SJ. Nasal-pulmonary relations in allergic fungal sinusitis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2001; 21: 5-15.
  87. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2009; 135: 805-26.
  88. Mussaffi H, Rivlin J, Shalit I, Ephros M, Blau H. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis and steroid therapy. *European Respiratory Journal* 2005; 25: 324-8.
  89. Johkoh T, Müller NL, Akira M, Ichikado K, Suga M, Ando M, et al. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients. *Radiology* 2000; 216: 773-80.
  90. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Behera D, Jindal SK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons from 126 patients attending a chest clinic in north India. *Chest* 2006; 130: 442-8.
  91. Ward S, Heyneman L, Lee MJ, Leung AN, Hansell DM, Müller NL. Accuracy of CT in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients. *AJR American journal of roentgenology* 1999; 173: 937-42.
  92. Martinez S, Heyneman LE, McAdams HP, Rossi SE, Restrepo CS, Eraso A. Mucoid impactions: finger-in-glove sign and other CT and radiographic features. *Radiographics* 2008; 28: 1369-82.
  93. Agarwal R, Maskey D, Aggarwal AN, Saikia B, Garg M, Gupta D, et al. Diagnostic performance of various tests and criteria employed in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a latent class analysis. *PloS one* 2013; 8: e61105.
  94. Sehgal IS, Agarwal R. Specific IgE is better than skin testing for detecting *Aspergillus* sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma. *Chest* 2015; 147: e194.
  95. Rosenberg M, Patterson R, Roberts M, Wang J. The assessment of immunologic and clinical changes occurring during corticosteroid therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis. *The American journal of medicine* 1978; 64: 599-606.
  96. Bosken CH, Myers JL, Greenberger PA, Katzenstein A. Pathologic features of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *The American journal of surgical pathology* 1988; 12: 216-22.

97. Hinson K, Moon A, Plummer N. Broncho-pulmonary aspergillosis: a review and a report of eight new cases. *Thorax* 1952; 7: 317.
98. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Annals of internal medicine* 1977; 86: 405-14.
99. Wang JL, Patterson R, Rosenberg M, Roberts M, Cooper BJ. Serum IgE and IgG antibody activity against *Aspergillus fumigatus* as a diagnostic aid in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *American Review of Respiratory Disease* 1978; 117: 917-27.
100. Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: an emerging disease in India. *The Indian journal of chest diseases & allied sciences* 1994; 36: 169-72.
101. Panchal N, Bhagat R, Pant C, Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: the spectrum of computed tomography appearances. *Respiratory medicine* 1997; 91: 213-9.
102. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2002; 110: 685-92.
103. Greenberger PA. When to suspect and work up allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2013; 111: 1-4.
104. Patterson R, Greenberger PA, Halwig JM, Liotta JL, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: natural history and classification of early disease by serologic and roentgenographic studies. *Archives of internal medicine* 1986; 146: 916-8.
105. Greenberger P, Miller T, Roberts M, Smith L. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. *Annals of allergy* 1993; 70: 333-8.
106. Shah A, Panjabi C. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a perplexing clinical entity. *Allergy, asthma & immunology research* 2016; 8: 282-97.
107. Glancy JJ, Elder JL, McAleer R. Allergic bronchopulmonary fungal disease without clinical asthma. *Thorax* 1981; 36: 345-9.
108. Shah A, Maurya V, Panjabi C, Khanna P. Allergic bronchopulmonary aspergillosis without clinical asthma caused by *Aspergillus niger*. *Allergy* 2004; 59: 236-7.
109. Koh W-J, Han J, Kim TS, Lee KS, Jang HW, Kwon OJ. Allergic bronchopulmonary aspergillosis coupled with broncholithiasis in a non-asthmatic patient. *Journal of Korean medical science* 2007; 22: 365-8.
110. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Annals of internal medicine* 1982; 96: 286-91.
111. Greenberger P. Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy* 1986; 56: 444-8.
112. Ramachandran S, Shah A, Pant K, Bhagat R, Jaggl O. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis and *Candida albicans* Colonization of the Respiratory Tract in Corticosteroid- Dependent Asthma. *Asian Pacific journal of allergy and immunology* 1990; 8: 123.
113. Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, Luong A, Slavin RG, Knutsen AP. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *The journal of allergy and clinical immunology in practice* 2014; 2: 703-8.
114. van der Ent CK, Hoekstra H, Rijkers GT. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody. *Thorax* 2007; 62: 276-7.
115. Terashima T, Shinozaki T, Iwami E, Nakajima T, Matsuzaki T. A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with mepolizumab. *BMC pulmonary medicine* 2018; 18: 53.
116. Perisson C, Destruys L, Grenet D, Bassinet L, Derelle J, Sermet-Gaudelus I, et al. Omalizumab treatment for allergic bronchopulmonary aspergillosis in young patients with cystic fibrosis. *Respiratory medicine* 2017; 133: 12-5.

117. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine* 1975; 54: 1-27.
118. Valent P, Klion AD, Horny H-P, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 130: 607-12.e9.
119. Swerdlow SH, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri SA, Stein H, et al. *WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
120. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010; 126: 179.
121. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American journal of hematology* 2017; 92: 1243-59.
122. Dulohery MM, Patel RR, Schneider F, Ryu JH. Lung involvement in hypereosinophilic syndromes. *Respiratory medicine* 2011; 105: 114-21.
123. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood* 2009; 114: 3736-41.
124. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon H-U, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 1215-28.
125. Strati P, Cortes J, Faderl S, Kantarjian H, Verstovsek S. Long-term follow-up of patients with hypereosinophilic syndrome treated with Alemtuzumab, an anti-CD52 antibody. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2013; 13: 287-91.
126. Legrand F, Klion AD. Biologic therapies targeting eosinophils: current status and future prospects. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2015; 3: 167-74.
127. Liebow AA. The J. Burns Amberson lecture—pulmonary angiitis and granulomatosis. *American Review of Respiratory Disease* 1973; 108: 1-18.
128. Ward S, Heyneman LE, Flint J, Leung A, Kazerooni E, Muller N. Bronchocentric granulomatosis: computed tomographic findings in five patients. *Clinical radiology* 2000; 55: 296-300.
129. Robinson RG, Wehunt WD, Tsou E, Koss M, Hochholzer L. Bronchocentric granulomatosis: roentgenographic manifestations. *American Review of Respiratory Disease* 1982; 125: 751-6.
130. Li H, He J, Gu Y, Zhong N. Corticosteroid monotherapy in a case of bronchocentric granulomatosis with a two-year follow-up. *Journal of thoracic disease* 2013; 5: E207.
131. Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1994; 150: 1423-38.
132. Gelpi AP, Mustafa A. *Ascaris pneumonia*. *The American journal of medicine* 1968; 44: 377-89.
133. Ong RK, Doyle RL. Tropical pulmonary eosinophilia. *Chest* 1998; 113: 1673-9.
134. Cooray JH, Ismail MM. Re-examination of the diagnostic criteria of tropical pulmonary eosinophilia. *Respiratory medicine* 1999; 93: 655-9.

# Hipersensitivite Pnömonisi

Ebru Çakır Edis

## Giriş

Hipersensitivite pnömonisi (HP), inhale ajanlara (özellikle organik antijenlere) karşı akciğer parankiminde gelişen immünolojik bir reaksiyondur. HP, klinik prezantasyonu, etkenleri farklı olabilen, tek bir hastalıktan ziyade kompleks bir sendromdur. Birçok farklı antijen tanımlanmasına rağmen halen bilinmeyen pek çok ajana karşı da gelişebilmektedir. En sık tarımsal tozlar, biyoaerosoller, kimyasal maddelere karşı gelişebilmektedir (1).

## Epidemiyoloji

Prevalans ve insidans verileri beklenildiğinden düşüktür. Yapılan bir çalışmada insidansın 0.9/100000 olduğu saptanmıştır (2). Morell ve ark (3) yaptıkları çalışmada idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) tanısı alan hastaların yaklaşık yarısının takipleri sırasında kronik HP tanısı aldığı ve bu iki klinik tablonun karışabileceğini vurgulanmışlardır. Hafif veya subklinik formları gözden kaçabilir veya viral enfeksiyon, astım gibi düşünülüp yanlış yorumlanabilir. Görülme sıklığı maruz kalınan antijenin yoğunluğuna, konağın risk faktörlerine, endüstri bölgesine yakınlığına, lokal geleneklere ve yaşam tarzına, coğrafi faktörlere ve mevsimlere göre değişebilir (4). Yakın zamanda yayınlanmış bir cohort analizinde 2004-2013 7498 vaka (3902'si kronik HP) identifiye edilmiştir. Bir yıllık prevalans oranları 1.67-2.71/100000 kişi iken yaşla bu oranın arttığı saptanmıştır (5).

Kuş besleyicileri (meraklıları) hastalığı ve çiftçi akciğeri en sık görülen HP formlarıdır. Sigara içiminin HP riskini azalttığı düşünülmektedir. Bu gözlemler maruz kalınan

benzer derecelere rağmen sigara içenler arasında inhale antijenlere azalmış antikor yanıtının olmasından kaynaklanabilir. Nikotin makrofaj aktivasyonunu ve lenfosit proliferasyonu inhibe eder. HP sigara içmeyenlerde daha sık görülmesine rağmen sigara içenlerde daha ciddi ve mortalitesi daha yüksektir (6).

### **Etiyolojik Ajanlar**

Üç yüzden fazla HP etiyojisi rapor edilmiştir. Çiftçi akciğeri bunların içinde en önemlileridir. Farklı antijenlerin etken olduğu düşünülmektedir. Tahıl işçileri, silo çalışanları, şeker kamışı küfleri, mantar, çay, kahve, şarap, peynir yıkayıcıları gibi mesleklerde görülebilir. Bu antijenlerin ana kaynağı termofilik aktinomiçeslerdir (1).

Ventilasyon ve suların kontaminasyonu ile ilişkili antijenler sıklıkla görülebilir. Nemlendiricilere ve havalandırması olmayan duşlarla, sıcak küvetlerle maruziyeti olanlarda; sauna çalışanları, cankurtaranlar ve kanalizasyon çalışanlarında görülebilir. *Thermoactinomyces spp*, *Cladosporium spp*, *Mycobacterium avium complex* gibi antijenler sorumlu olabilir (7,8).

*Mycobacterium avium complex* (MAC) altta yatan akciğer hastalığı olan kişilerde HP etkeni olabilir. Etkilenen kişilerde sıcak küvet veya suya maruziyet anamnezi olduğu için 'sıcak küvet, Jakuzi akciğeri' olarak refere edilir (9).

Kuş ve kümes hayvanı besleyicilerde, nakliyecilerde bunların dışkıları, tüyleri veya proteinöz materyalleri ile temasa bağlı HP gelişebilir. Ayrıca veterinerlerde, hayvan nakliyesi yapan taşıyıcılarda idrar, serum, tüy gibi antijenlere maruziyet ile mesleksel temasa bağlı HP gelişebilir. Tahıl ve un işleme işinde çalışanlarda kolonize mikroorganizmalar (*Sporobolomyces*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus clavatus*, *Sitophilus granarius* gibi) ile HP oluşabilir (1).

Kereste doğrama işi yapanlarda, dış çephe kaplama yapanlarda ve kağıt sanayi işinde çalışanlarda çeşitli mikroorganizmalarla kolonizasyona bağlı mesleksel olarak çeşitli HP tipleri görülebilir. Plastik madde, elektronik endüstrisinde çalışanlarda gaz fazında kimyasallara mesleki maruziyet sonucu HP gelişebilir. Tekstil işçilerinde bisinozis görülebilir. Döşeme fabrikalarında çalışanlarda aflotoksin üreten funguslara bağlı HP gelişebilir. Bu maruziyetler akciğerde diffüz alveoler hasar, deskuamatif interstisyel pnömoni ve diğer pulmoner patolojilere de yol açabilir (1).

### **Patogenezis**

HP'nin immünopatogenezi komplekstir. Neden aynı etkene maruz kalan herkeste değil de bazılarında bu hastalığın geliştiği halen net açıklanamamaktadır. Sorumlu antijenlere maruz kalan pek çok kişide immün tolerans gelişir, bunun sonucunda

antijen inhalasyonu klinik belirti vermeksizin hafif lokal lenfosit artışı ile sonuçlanır. Bazı kişilerde ise genetik ve/veya çevresel faktörlerin etkisi ile antijenlere karşı aşırı immün reaksiyon gelişir ve bu da belirgin inflamasyon ile sonuçlanır (4). İmmün tolerans gelişiminde T-regulator hücrelerin (Treg) rol oynadığı düşünülmektedir. Treg hücre fonksiyonlarında azalma potansiyel olarak IL-17 üretimine neden olmakta, bu da HP'de görülen karakteristik immün yanıtı tetiklemektedir (10).

Akut HP'de antijenlere karşı oluşan spesifik IG ile immün kompleksler oluşuyor iken, subakut ve kronik HP granülom formasyonuna neden olan T lenfosit aracılı gecikmiş tip hipersensitiviteye neden olur (6).

Sorumlu etkenlere maruz kalan kişilerin yalnızca bir kısmında HP gelişiyor olması genetik yatkınlığı desteklemektedir. Bu konuda major histocompatibility complex (MHC) II'nin rolü üzerinde durulmaktadır (4).

## Sınıflama

Hastalığın süresi, maruziyetin yoğunluğu ve sıklığına bağlı olarak HP akut, subakut, kronik olarak sınıflandırılırdı (11). Bu sınıflandırma çeşitli sınırlamalarına rağmen güncelliğini devam ettirmektedir. Bazı otörler ise HP'yi akut/inflamatuvar ya da kronik/fibrotik olarak ikiye ayırmaktadır (12). Bu sınıflama akut/inflamatuvar tip HP'de semptomların 6 aydan az, hastalığın geri dönüşümlü, görüntülemelerde de buzlu cam opasitelerin baskın olduğu tiptir. Kronik/fibrotik HP'de semptomlar 6 aydan uzun süredir vardır, daha az geri dönüşümlüdür. Genellikle progresif seyirlidir ve görüntülemelerde bal peteği ve retiküler opasiteler izlenir.

## Klinik

Akut HP daha kolay tanı koyulabilmesine karşın bazen viral/bakteriyel enfeksiyon ile karışır. Ani başlangıçlı (genellikle maruziyetten 4-6 saat içinde) ateş, titreme, öksürük, göğüs ağrısı, dispne görülür. Sorumlu antijenden uzaklaşınca semptomlar 12 saat içinde gerilemeye başlar, birkaç gün sürebilir. Klinik ve radyolojik bulguların tamamen kaybolması birkaç haftayı bulabilir. Tekrar maruziyet gerçekleşirse bulgular yeniden ortaya çıkar. Fizik bakıda taşipne ve diffüz ince raller izlenir. Wheezing nadiren görülür. Akciğer grafisinde orta ve alt zonda mikronodüler patern izlenir ama grafi tamamen normal olabilir (13).

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

Kronik HP'de sinsi başlangıçlı öksürük, dispne, iştahsızlık, kilo kaybı gözlenebilir. Çomak parmak izlenebilir. Geri dönüşümsüz pulmoner bulgular ve fibrozis izlenebilir. Bu evrede maruziyetin sonlandırılması kısmen düzelme sağlayabilir (13).

## Başlangıç Değerlendirme

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

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

Maruziyetin detaylı olarak sorgulanması: HP'den şüphelenildiğinde hastadan ilk olarak ayrıntılı anamnez alınmalı, çevresel, mesleki maruziyetler ve hobileri sorgulanmalıdır. Bazen bu amaçla hazırlanmış standardize soru kartları kullanılabilir. HP tanısında faydalı olabilecek klinik parametrelerin kullanıldığı bazı çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan biri de Lacasse ve ark (14) yaptığı modellemedir (**Tablo 1**).

**Laboratuvar Testleri:** Sorumlu antijenlerin tespitine yönelik yapılabilecek laboratuvar testler vardır. Bu testler hastalık bulgusu yokken antijen teması olanlarda da yüksek çıkabileceği gibi HP düşünülen kişilerde negatif çıkabilir ve bu tanıyı ekarte ettirmez. Çeşitli serolojik tetkikler (enzyme immunoassay, fluoroenzyme immunoassay) HP'de sorumlu antijenlerin tespitinde kullanılabilir (4). Sensitivite ve spesifikliği düşük testler olması nedeniyle kullanımları tartışmalıdır.

Belli süre antijenden uzak kaldıktan sonra tekrar temas edildiğinde HP bulgularının ortaya çıkması (inhalasyon challenge test) gibi teknikler de kullanılmaktadır. Ancak standardize değildir ve oluşabilecek reaksiyon ön görülemeyeceği için

**Tablo 1:** Hipersensitivite Pnömonisi Tanısı İçin Klinik Belirleyiciler (14)

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



hastalar en az 24 saat izlenmelidir. Bu nedenlerle rutin kullanımından ziyade seçilmiş hastalarda kullanılabileceği belirtilmektedir (6).

Deri testleri IgE aracılı reaksiyonlar olduğu için HP tanısında kullanışlı değildir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) kantitatif immunglobulinler, immün kompleks ölçümü gibi testlerin tanıya ek katkıları yoktur.

**Solunum Fonksiyon Testleri (SFT):** SFT hastalığın ciddiyetini ortaya koymada ve izlemde faydalıdır ancak tanısız değildir. Akut HP'de normal olabilir. Genellikle restriktif tip bozukluk beklenir ancak obstrüktif tip patern de izlenebilir. Özellikle egzersiz sırasında oksijen satürasyonunda düşme olabilir. Özellikle kronik HP'de DLCO azalma olabilir (1).

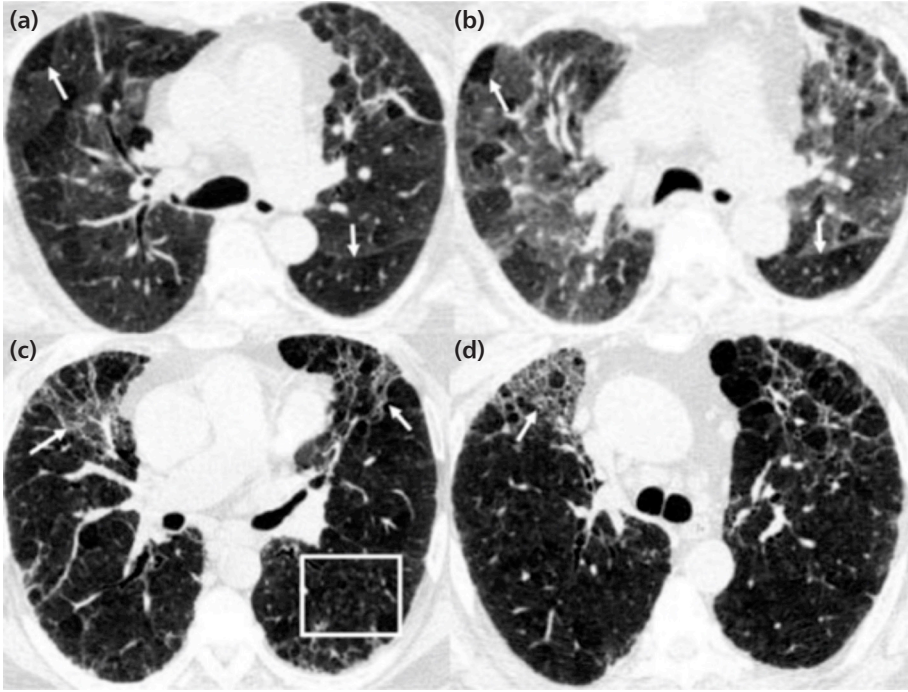
**High Resolution CT (HRCT):** HP'nin tanısında ilk yapılacak tanısal yöntemlerden biri HRCT'dir. Akut HP'li hastalarda normal olabilir. Anormal HRCT bulguları özellikle üst-orta zonlarda izlenen sentrilobüler buzlu cam opasiteleri, hava hapsi bulguları veya sınırları çok net olmayan küçük nodüllerdir (15).

Subakut HP'de akut HP'deki bulgulara benzer. Kronik HP'de de bu bulgular izlenebilirken fibrotik HP'de septal kalınlaşmalar, traksiyon bronşektazi veya bal peteği görülebilir ve IPF ile karışabilir. IPF'den farkı bilateral bazal tutulumu daha nadirdir (16) (**Şekil 1**).

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

**BAL:** HP şüphelenilen hastalarda alveolitisi tespit etmekte en duyarlı yöntem BAL'dır. BAL radyolojik olarak daha belirgin tutulum olan alanlardan alınmalı ve hücre sayımı, mikrobiyolojik tetkikler ve sitoloji değerlendirilmelidir. BAL'da belirgin lenfositoz (%20'den fazla) klinik ve radyolojik HP bulguları olan hastalarda nonspesifik ama faydalı bir bulgudur (17). BAL'da lenfositoz organize pnömoni ve nonspesifik interstisyel pnömonili hastalarda da olabilir. CD8'in artışı ve CD4/CD8 oranının HP'de düşük olmasına rağmen bu bulgular nonspesifiktir ve ATS rehberi BAL'da CD4, CD8 T hücre subgrup analizlerinin yapılmasını rutinde önermemektedir (18).

**Transbronşiyal Biyopsi (TBB) ve Kriyobiyopsi:** HP'nin sentrilobüler dağılımından dolayı TBB'nin verimi diğer interstisyel hastalıklara göre daha iyi olabilir. Buna karşın alınan örneğin küçük olması tanı yetersizliğine neden olabilir. HP'li seçilmiş hasta-



**Şekil 1:** (a) Hipersensivite pnömonisi (HP) olan bir hastanın inspiratuvar ve (b) Ekspiratuvar HRCT görüntüleri. A'da, oklar, farklı yama tarzı infiltrasyonları ve mozaik paterni işaretlemekte, ekspirasyon sırasında hava hapsi alanlarını işaretler. (c, d) Fibrotik HP'yi düşündüren, sentrilobüler nodüller (işaretli alan) ile birlikte, volüm kaybı (oklar) ile karışık retiküler ve buzlu cam zemininde fibrotik alanlar (16).

larda vaka bazlı değerlendirilerek ve gerekirse multidisipliner değerlendirilerek karar verilmesi gerekir. TBB tanı oranı %10-40 arası değişir (19, 20). TBB'nin negatif olması tanıyı ekarte ettirmez. Kriyobiopsi ile ilgili veriler sınırlıdır ancak cerrahi akciğer biyopsi ile karşılaştırıldığında kabul edilebilir güvenlik ve doğruluk paternine sahip olduğu iddia edilmiştir (21)

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

**Histopatoloji:** Vaka serilerinin %70'de akut/subakut HP'de saptanan bir triad vardır (22).

1. Lenfositlerin peribronşiyal infiltrasyonları ile kronik sellüler bronşiyolit
2. Terminal bronşiyollerin yakınında lokalize küçük, düzensiz sınırlı nonkazeifiye

granülomlar, multinükleer dev hücreler ile ilişkili epitelioid makrofaj agregatları olabilir.

3. Alveoler duvarların mononükleer hücre infiltrasyonu ile kronik interstisyel pnömonitis, köpüksü makrofajlar alveollerin ve interstisyumda bulunabilirler.

Kronik (fibrotik) HP'de histopatoloji UIP'ye ya da fibrotik NSIP'ye benzer bulgular içerebilir. Bazen subakut HP'nin histopatolojik bulguları (lenfosit infiltratlar, düzensiz sınırlı granülomlar, multinükleer dev hücreler) kronik HP'de de görülebilir. Kronik HP'li bazı vakalarda (özellikle kuş besleyicilerde) organize pnömoni veya selüler NSIP alanları görülebilir. Multinükleer dev hücreler veya Schaumann cisimcikleri (fragmente, irregüler, kalsifiye, bazofilik yapılar) kronik HP tanısını destekler (23).

## Tanı

HP tanısı yüksek klinik şüphe ve maruziyet anamnezine dayanır. Klinik değerlendirilmeden sonra HRCT ile hastalar değerlendirilir. HRCT ve klinik şüpheye göre tanı için farklı algoritmalar geliştirilmiştir (**Tablo 2**).

## Tedavi

Semptomatik HP'de tedavinin ana unsuru antijenden kaçınmaktır ve genellikle hastalıkta regresyon ile sonuçlanır (4,16). Ciddi ve progresif hastalıklarda ek tedavi gerekebilir.

**Antijenden Kaçınma:** HP'li hastalar provokatif ajanlara maruz kaldıkları ortamlardan uzaklaşmaları konusunda uyarılmalıdır. Rekürrens riski net değildir. Çiftçi akciğerinde ortam ve iş değişikliği yapmak emosyonel ve finansal olarak daha da güçtür. Minimal semptomu olan akut HP'li hastalarda antijenden kaçınma (tüylü yatak ve yastıkları uzaklaştırma, nemlendiricileri ve ortamı temizleme, iş ortamında değişiklik gibi önlemler) genellikle yeterli olmakta ve ek tedaviye ihtiyaç duyulmamaktadır. Persiste eden semptomları olan akut/subakut HP'li hastalarda antijenden kaçınmaya ek olarak glukokortikoidler gerekebilir (24).

**Glukokortikoidler:** Semptomatik ve persiste semptom (dispne, öksürük, kilo kaybı) varlığında veya SFT'de bozulma, hipoksi varlığı, yaygın infiltrasyonu olan hastalarda kısa süreli oral steroid tedavisi önerilir (25) Doz 0.5 mg/kg/gün prednisone olarak sabahları tek doz başlamak önerilir. Bu doz 1-2 hafta devam ettikten sonra 2-4 haftada bir azaltılır (24).

**Tablo 2: Hipersensitivite Pnömonisi Tanı Kriterleri (13)****1. Sorumlu, bilinen bir antijene maruziyet varlığı**

- A. Maruziyet hikayesi
- B. Çevre incelemeleri ile aerobiyolojik veya mikrobiyolojik olarak antijenin doğrulanması
- C. Sorumlu antijene karşı serumda spesifik Ig G antikorlarının varlığı

**2. Uyumlu klinik, radyolojik veya fizyolojik bulgular**

- A. Solunumsal ( $\pm$ konstitüsyonel) semptom ve bulgular (öksürük, nefes darlığı, ateş, wheezing, kilo kaybı, iştahsızlık, fizik bakıda rallerin varlığı). Özellikle antijen maruziyetinden birkaç saat sonra oluşuyorsa daha önemlidir
- B. HRCT'de retiküler, nodüler veya buzlu cam varlığı
- C. Anormal spirometre ve/veya akciğer volümleri (restriktif, obstrüktif veya miks olabilir), azalmış DLCO, istirahat veya egzersizde gaz alışverişinde değişiklik

**3. BAL'da lenfositoz**

- A. Lenfositoz  $>$ %20, sıklıkla  $>$ %50
- B. Lenfosit transformasyon testlerinde antijene spesifik pozitif immün yanıt (birçok merkezde yapılamamakta)

**4. Pozitif inhalasyon challenge test**

- A. Aynı çevreye tekrar maruziyet

**5. Histopatoloji**

- A. Düzensiz sınırlı nonkazeifiye granülomlar
- B. Mononükleer hücre infiltratları

**Kesin HP**

- A. Kriter 1, 2, 3 varlığında histopatolojiye gerek kalmaksızın tanı doğrulanır.
- B. Kriter 1, 2, 4A varlığında BAL veya histopatolojik tanı olmaksızın vakaların çoğuna tanı konabilir fakat yönetimi rehberlere göre yapmak önemli olabilir
- C. Kriter 1, 2A, 3 ve 5 varlığında tanı konabilir. Bu hastalar genellikle vaka topluluklarının bir parçası olabilir. Genellikle indeks vaka daha ciddidir.
- D. Kriter 2, 3 ve 5 varlığında tanı konabilir. Bu vakalarda sorumlu antijen iyi araştırılmalıdır

*Olası HP: Kriter 1, 2A ve 3 varlığı. Subklinik HP: Kriter 1 ve 3A varlığı. Sensitizasyon: Kriter 1 A, B, C hepsinin varlığı.*

Glukokortikoidlerin etkinliğini araştıran 93 hastayı içeren ve çiftçi hastalarda yapılan bir çalışmada yalnızca antijenden uzaklaştırılan hastalar kontrol grubu olarak planlanmıştır. Semptomlar steroid kullananlarda daha hızlı düzelmiş ancak akciğer fonksiyonlarında fark saptanmamıştır. Süre olarak 4 hafta ile 12 hafta arasında fark saptanmamıştır. Çalışmanın limitasyonu olarak kontrol grubunun daha az ciddi hastalardan oluştuğu bildirilmiştir (26).

Yan etkiler olarak hiperglisemi, adrenal süpresyon, fırsatçı enfeksiyon, katarakt, osteoporoz görülebilir, hastalar yan etkiler açısından uyarılmalı ve takip edilmelidir.

**Kronik fibrotik HP'de tedavi:** Kronik HP'de tedavi ile ilgili klinik çalışmaların yetersizliğinden dolayı optimal tedavi net değildir. Destek tedavi olarak sigaranın bırakılması, influenza ve pnömokok aşılı, pulmoner rehabilitasyon ve gerekli ise oksijen tedavisi önerilir (24). Kronik/fibroitik HP'de de antijenden kaçınmanın sağ kalımda düzelmeye sağladığına dair yayınlar mevcuttur (27). Gözlemsel çalışmalar baz alınarak kronik HP'de de steroid kullanımı önerilmektedir (28). Doz yine 0.5 mg/kg/gün dozunda başlanıp daha yavaş doz azaltımı şeklinde 10 mg ile 3 ay şeklinde önerilmektedir (24). Özellikle inflamatuvar tablonun daha yaygın olduğu hastaların (HRCT'de buzlu cam opasite, BAL'da %20'den fazla lenfositoz, histopatolojik olarak sellüler interstisyel pnömoni veya granülomlar) steroid tedavisinden daha fazla fayda görmesi muhtemeldir (16). Semptomlarda düzelmeye sağlanamaz ise 2. bir immünsüpresif ajan eklenebilir.

**Diğer İmmünsüpresif Tedaviler:** Azatiyopürin (AZA) ve mycofenolat mofetil (MMF) kronik HP'de steroide yanıtız hastalarda kullanılabilir. Gözlemsel çalışmalar steroidin tek başına kullanıldığı hastalar ile karşılaştırıldığında bu ajanlar ile daha az yan etki ile DLCO'da düzelmeye saptanmıştır (29). Retrospektif bir çalışmada 51 hasta MMF ile 19 hasta AZA ile tedavi edilmiş ve 11 ay izlenmiştir. FEV1'de düzelmeye olmazken DLCO'da her iki grupta düzelmeye saptanmıştır (30).

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

Rituximab'ı refrakter HP'li vakalarda kullanan çalışmalar vardır (32). Antifibrotik tedavilerden Pirfenidonun fibrotik HP'li hastalarda kullanımı konusunda yürüyen çalışmalar mevcuttur (33).

**Prognoz:** HP'de mortalite ile ilgili birkaç tane popülasyon bazlı çalışma vardır. Ulusal Sağlık İstatistiklerinin 1980-2002 yılları arasında yaptığı bildirimine göre mortalite 0.09 /1000000'dan 0.29/1000000 yükselmiştir (34). Buna karşın İngiltere'de yapılan çalışmada 1968-2008 arasında mortalite stabil kalmıştır (35).

Bilgilerimiz daha çok güvercin besleyiciler ya da çiftçilerle ilgili olmakla birlikte diğer HP türlerinde aynı seyredip seyretmeyeceği net değildir. Erken tanı konulup

tedavi edilirse sonuçlar iyidir. Buna karşın subakut/fibrotik HP'de sıklıkla irreversibil pulmoner fibrozis gelişebilir. Pulmoner hipertansiyon hastalarının %20'sinde gelişir ve mortalite için artmış risk faktörü kabul edilir (36).

Sonuç olarak HP pek çok hastalıkla karışabilen ve sorumlu bir ajan sorgulanmadığında genellikle tanı konulamayan bir hastalıktır. Uygun klinik, radyolojik bulguları olan hastalarda mutlaka ayrıntılı temas hikayesi sorgulanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. King TE. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis): Epidemiology, causes and pathogenesis. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/hypersensitivity-pneumonitis-extrinsic-allergic-alveolitis-epidemiology-causes-and-pathogenesis>. Accessed Mar 2, 2019.
2. Soleymani-Dodaran M, West J, Smith C, Hubbard R. Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population. *QJM* 2007; 100: 233-7.
3. Morell F, Villar A, Montero MA, Munoz X, Colby TV, Pipyath S, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 685-94.
4. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insight in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 314-24.
5. Fernandez Perez ER, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: A claims-based cohort analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 460-9.
6. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, Bonifazi M, Paladini I, Bonella F, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A comprehensive review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25: 237-50.
7. Utsugi H, Usui Y, Nishihara F, Kanazawa M, Nagata M. Mycobacterium gordonae-induced humidifier lung. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 108.
8. Jacobs RL, Thorner RE, Holcomb JR, Schwietz LA, Jacobs FO. Hypersensitivity pneumonitis caused by Cladosporium in an enclosed hot-tub area. *Ann Intern Med* 1986; 105: 204-6.
9. Cappelluti E, Fraire AE, Schaefer OP. A case of "hot tub lung" due to Mycobacterium avium complex in an immunocompetent host. *Arch Intern Med* 2003; 163: 845-8.
10. Girard M, Israel-Assayag E, Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cell in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2011; 37: 632-9.
11. Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, Hunninghake GW, Novey HS, Reed CE, et al. Guidelines for the Clinical Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis report of the subcommittee on hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 839-44.
12. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: Perspective in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 680-9.
13. King TE. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis): Clinical manifestations and diagnosis. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/hypersensitivity-pneumonitis-extrinsic-allergic-alveolitis-clinical-manifestations-and-diagnosis>. Accessed Mar 2, 2019.
14. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 952-8.
15. Silva CIS, Chung A, Müller NL. Hypersensitivity Pneumonitis: Spectrum of High-Resolution CT and Pathologic Findings. *AJR* 2007; 188: 334-44.

16. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnostics and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. Where we stand and where we need to go. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 690-9.
17. Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Munoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 110-30.
18. Meyer C, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al. An Official American Thoracic Society clinical practice guideline: The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1004-14.
19. Adams TN, Newton CA, Batra K, Abu-Hijleh M, Barbera T, Torrealba J, et al. Utility of bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in patient with hypersensitivity pneumonitis. *Lung* 2018; 196: 617-22.
20. Sheth JS, Belperio JA, Fishbein MC, Kazerooni EA, Lagstein A, Murray S, et al. Utility of transbronchial vs surgical lung biopsy in the diagnosis of suspected fibrotic interstitial lung disease. *Chest* 2017; 151: 389-99.
21. İftikhar IH, Alghothani L, Sardi A, Berkowitz D, Musani AI. Transbronchial lung cryobiopsy and video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. A meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 1197-211.
22. Castonguay MC, Ryu JH, Yi ES, Tazelaar HD. Granulomas and giant cells in hypersensitivity pneumonitis. *Hum Pathol* 2015; 46: 607-13.
23. Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 201-8.
24. King TE. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis): Treatment, prognosis and prevention. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/hypersensitivity-pneumonitis-extrinsic-allergic-alveolitis-treatment-prognosis-and-prevention>. Accessed Mar 2, 2019.
25. Xu JF, Shen L, Zhang Y, Zhang P, Qu JM, Li HP. Lung biopsy-proved hypersensitivity pneumonitis without known offending antigen: characteristics and follow-up. *Clin Respir J* 2014; 8: 297-304.
26. Mönkäre S. Influence of corticosteroid treatment on the course of farmer's lung. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 283-93.
27. Tsutsui T, Miyazaki Y, Kuramochi J, Uchida K, Eishi Y, Inase N. The amount of avian antigen in household dust predicts the prognosis of chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1013-21.
28. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 3-5.
29. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernandez Perez ER, Hamblin M, Patel N, Tener M, et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res* 2017; 3: pii: 00016-2017.
30. Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, et al. Use of Mycophenolate mofetil or azothioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2017; 151: 619-25.
31. Kern RM, Singer JP, Koth L, Mooney J, Golden J, Hays S, et al. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2015; 147: 1558-65.
32. Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickremasinghe M, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology* 2014; 19: 353-9.
33. Behr J, Neuser P, Prasse A, Kreuter M, Rabe K, Schade-Brittinger C, et al. Exploring efficacy and safety of oral Pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF) -a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, phase II trial. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 122.

34. Bang KM, Weissman DN, Pinheiro GA, Antao VC, Wood JM, Syamlal G. Twenty- three years of hypersensitivity pneumonitis mortality surveillance in the United States. *Am J Ind Med* 2006; 49: 997-1004.
35. Hanley A, Hubbard RB, Navaratnam V. Mortality trends in asbestosis, extrinsic allergic alveolitis and sarcoidosis in England and Wales. *Respir Med* 2011; 105: 1373-9.
36. Koschel DS, Cardoso C, Wiedemann B, Hoffken G, Halank M. Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Lung* 2012; 190: 295-302.

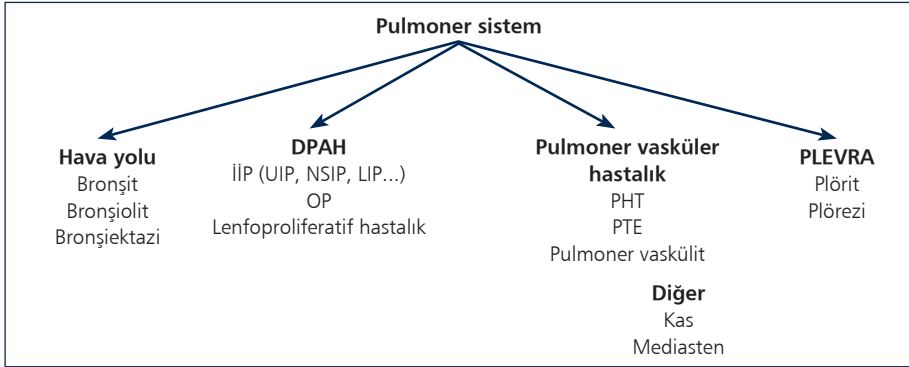


# Kollajen Vasküler Hastalıklarının Akciğer Tutulumu

Ceyda Anar

## Giriş

Kollajen doku hastalıkları (KDH), sıklıkla akciğerde çeşitli değişikliklere yol açan immünolojik olarak gelişen sistemik hastalıklardır. Akciğeri en sık tutan KDH'ları romatoid artrit (RA), sistemik skleroz (SSk), sistemik lupus eritematozus (SLE), polimiyozit (PM) ve dermatomiyozit (DM), miks bağ doku hastalığı (MBDH) ve sjögren sendromu (SS) dur. İnterstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner arteriyel hipertansiyon, KDH'da mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir (1). Solunum sisteminin hava yolları, damarları, parankim, plevra ve solunum kasları gibi tüm bileşenleri etkilenebilir (**Şekil 1**). Sıklık, klinik bulgular, prognoz ve tedaviye cevap hem histolojik patern (usual interstisyel pnömoni, deskuamatif interstisyel pnömoni, organize pnömoni, diffüz alveoler hasar, nodüler lezyonlar vb.) hem de altta yatan KDH'na bağlı olarak değişmektedir. Bu hastalıkların tanısı belirli kriterlere göre konmaktadır; bunların birçoğunda ne yazık ki akciğer tutulumu tanı kriterlerinin içerisinde yer almamaktadır. Ayrıca bu hastalıklar birlikte (overlap) olabilmektedir. Akciğer tutulumu kollajen doku hastalıklarının seyrinde sık görülse de mevcut patolojik görünüm enfeksiyonlar, ilaç toksisitesi ve diğer nedenlere de bağlı olabilir (2,3). Her ne kadar akciğer grafisi pulmoner tutulumun araştırılması ve takibinde kullanılıyor olsa bile, yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi (YÇBT) KDH'da akciğer tutulumu hakkında ek bilgiler sağlayabilir ve akciğerdeki tutulumunun ayırıcı tanısında özellikle yararlı olmaktadır. KDH'da akciğer tutulumunun yeterince araştırılması hastalığın tedavisi ve prognozunu değerlendirmek için oldukça önemlidir. Çünkü erken tedavinin düzelmesine yol açabilir.



**Şekil 1:** Kollajen doku hastalıklarında akciğer tutulumu. (DPAH: Diffüz parenkimal akciğer hastalığı, İP: İnterstitial pnömoni, UIP: Usual İnterstitial Pnömoni, NSIP: Nonspesifik İnterstitial Pnömoni, LIP: Lenfositik interstitial pnömoni, OP: Organize Pnömoni, PHT: Pulmoner Hipertansiyon, PTE: Pulmoner tromboemboli).

KDH'nın klinik ve patolojik pulmoner tutulum bulguları **Tablo 1**'de görülmektedir (4). İnterstitial akciğer hastalığı (İAH), KDH spektrumu içinde doğal bir klinik sonuç olarak ortaya çıkmaktadır ve genel insidansın %15 olduğu tahmin edilmektedir (**Tablo 2**). KDH'lar arasında İAH oranları değişir. KDH'ı olan hasta kohortlarında İAH'nı saptamak için YÇBT kullanıldığında prevalans RA'de %19, MBDH ve SSK'de sırasıyla %67 ve %85 arasında değişir. SLE ve DM/PM'de %23-38 arasında orta dereceli bir prevalans oranı bulunmaktadır (5-8).

KDH değişik paternde İAH ile birlikte olabilir. Bunlar; Usual interstitial pnömoni (UIP), nonspesifik interstitial pnömoni (NSIP), kriptojenik organize pnömoni (COP), diffüz alveoler hasar (DAH) ve lenfositik interstitial pnömoni (LIP)'dir. Kollajen doku hastalıklarında görülen interstitial tutulumlar **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

KDH'da otoantikordardan Anti-nükleer antikorun (ANA), spesifitesi %50-%63 arasında değişmekte olduğundan daha çok tanıdan ziyade tarama testi olarak kullanılır (9) (**Tablo 3**). Spesifik antikorların ise spesifitesi %94-%100 arasında değişmektedir. Bu da gösteriyor ki testin negatif olması hastalığı ekarte ettirmez ancak pozitif olması durumunda ise hastalığın tanısını koymada bize yardımcı olmaktadır (**Tablo 4**).

KDH'na bağlı İAH'nda bir tanı yöntemi olarak BAL rutin olarak kullanılmamaktadır. BAL'ın temel değeri, komplike olan enfeksiyonları ve maligniteyi ekarte etmek, yandaş hastalık olasılığını gösteren bir veya daha fazla hücre tipinin sayısındaki aşırı artışı belirlemektir (mesela belirgin eozinofili olması, uygun klinik bağlamda ilaç reaksiyonunu gösterebilir). İAH ile birlikte olan ve olmayan KDH'da BAL sıvısı sitolojik bulguları **Tablo 5**'te görülmektedir (4).

**Tablo 1:** Konnektif doku hastalıklarının klinik ve patolojik pulmoner bulguları

Bulgular	Romatoid Artrit	SLE	PSS	PM± DM	Sjögren	MKDH	Anklizon spondilit
Plevral enflamasyon, sıvı	+	+	+				
Havayolu inflamasyonu, lenfoid hiperplazi	+	+	+		+		
İnterstiyel hastalık	+	+	+	+	+	+	
Diffüz alveoler hasar		+		+		+	
Kapillerit, diffüz alveoller hemoraji		+				+	
BOOP	+	+	+	+	+		
Pulmoner hipertansiyon	+	+	+		+	+	
Parankimal nodüller	+						
Apikal fibrobüllöz hastalık	+						+
Respiratuvar kas disfonksiyonu		+		+		+	
Aspirasyon pnömonisi			+	+		+	

*SLE: Sistemik lupus eritematoz, PSS: Progresif sistemik skleroz PM: polimiyozit DM: Dermatomyozit, BOOP: Bronşiyolit obliterans organize pnömoni.*

**Tablo 2:** Kollajen doku hastalıklarında görülen interstiyel akciğer hastalıkları

KDH	UIP	NSIP	COP	LIP	DAD	Hemoraji	Havayolu
RA	+++	++	++	+	+	-	+++
SSc	+	+++	+	-	+	-	-
PM/DM	+	+++	+++	-	++	-	-
SS	+	++	-	++	-	-	++
MBDH	+	++	+	-	-	-	-
SLE	+	++	+	+	++	+++	-

*RA: Romatoid artrit, SSc: Sistemik skleroz (SSk), SLE: Sistemik lupus eritematozus, PM: Polimiyozit, DM: Dermatomyozit, MBDH: Miks bağ doku hastalığı, SS: Sjögren sendromu, UIP: Usual interstiyel pnömoni, NSIP: Nonspesifik interstiyel pnömoni, COP: Kriptojenik organize pnömoni, DAH: Diffüz alveoler hasar, LIP: Lenfositik interstiyel pnömoni.*

**Tablo 3:** Anti nükleer antikor testinin sensitivite ve spesifitesi

	Sensivite %	Spesifite %
Sistemik Lupus Eritematoz	93	57
Romatoit Artrit	41	56
Sistemik Skleroz	48	52
Skleroderma	85	54
Polimiyozit/ Dermatomyozit	61	63

**Tablo 4:** Kollajen doku hastalarında spesifik antikorlar

	Hastalık	Sensitivite	Spesifite
Anti-dsDNA	SLE	57	97
Anti-Sm	SLE	25	Yüksek
Anti-RO (ss-a)	SS	8-70	87
Anti-LA (ss-b)	SS	16-40	94
Scl 70 (antitoperamaz)	SCL	20	100
Antisentromer	SCL	65	99
Anti RNAP3	SCL	10-20	99
Anti u1-RNP	MKBDK	-	100
Anti jo 1	PM	18-40	100

*SLE: Sistemik Lupus Eritematoz, RA: Romatoid Artrit, SS: Sistemik Skleroz, SCL: Skleroderma, PM: Polimiyozit, MKBDH: Mikst Konnektif Bağ doku Hastalığı.*

**Tablo 5:** Interstisyel akciğer hastalığı ile birlikte olan ve olmayan konnektif doku hastalıklarında bronkovasküler lavaj sitolojisi

Hastalık	IAH ile birlikte	IAH ile birlikte olmayan
Sistemik skleroz	Nötrofiller, eozinofiller	Nötrofiller, eozinofiller
Romatoid artrit	Nötrofiller, lenfositler	Lenfositler (CD4+)
Primer Sjögren Sendromu	Nötrofiller, lenfositler (CD 8+)	Lenfositler (CD4+)
Sistemik lupus eritematozis	Nötrofiller, lenfositler	Lenfositler
Dermatopolimiyozit	Nötrofiller	Nötrofiller
Mikst Konnektif Doku Hastalığı	Nötrofiller	Nötrofiller
Sekonder Sjögren Sendromu	Nötrofiller, lenfositler (CD 8+)	Nötrofiller, lenfositler (CD 8+)

Akciğer tutulumu, KDH'nın belirlenen ilk veya tek bulgusu olabilir. KDH'larının klinik özelliklerinin belirsiz olabilmesi nedeniyle, İAH'ı olan bir kişide altta yatan KDH'nı belirlemek klinisyenler için sıklıkla zordur. KDH bulguları zayıf olan hastaları belirleyebilmek özellikle zor olabilir. Ancak bazı hastalarda akciğer tutulumu diğer sistemik semptomlardan önce görülmektedir ve tanı sırasında idiyopatik NSİP ile KDH'nın akciğer tutulumu arasında ayırım yapmayı olanaksız kılmaktadır. İdiyopatik NSİP'nin önemli bir kısmının, KDH'nın semptom ve/veya bulgularını gösteren ancak herhangi bir spesifik tanının sınıflandırma kriterlerine uymayan KDH olması olasıdır (10). Bu durumda, pulmoner tutulumlu pek çok KDH da rutin biyopsi gerekli değildir. Biyopsi de BAL gibi diğer nedenleri ekarte etmek için uygulanır. Tipik olmayan YRBT bulguları olduğunda torakoskopik biyopsi hesaba katılmalıdır. Akciğer tutulumu ile gelen ve tanısı olmayan hastalarda bazen tanıya gitmek için açık akciğer biyopsisine gereksinim olabilir (8).

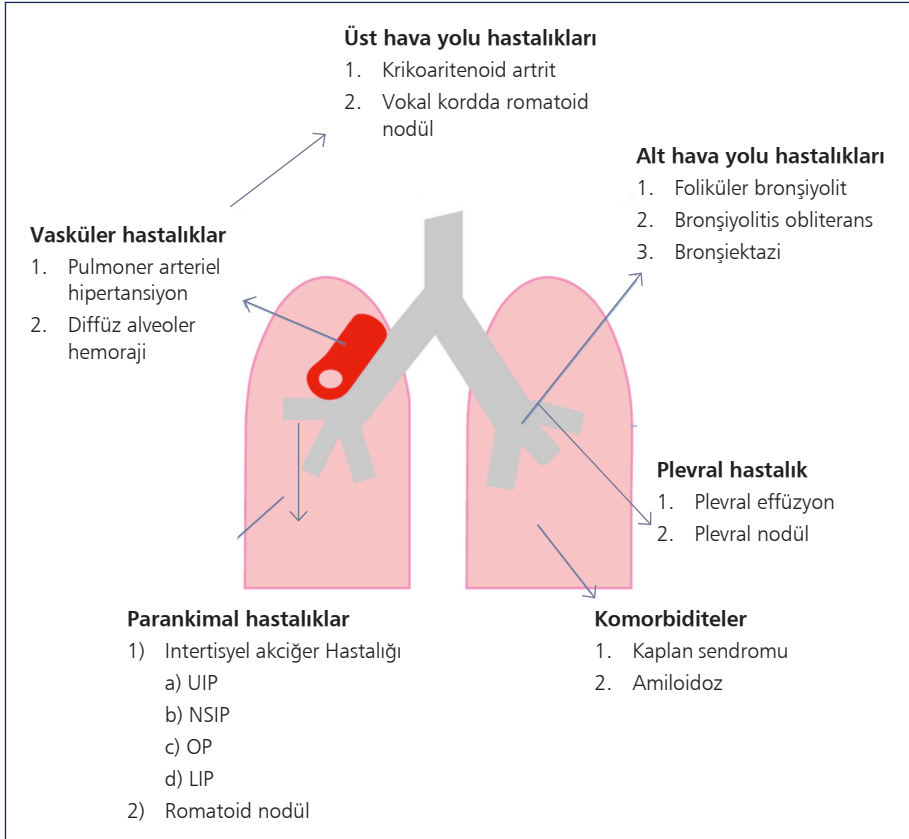
Elli yaşından genç, özellikle de kadın, ipucu olacak klinik özellikleri olan (eklem ağrıları, malar rash, fotosensitivite...), romatolojik markerları pozitif, el kemik grafileri tipik, radyolojik olarak genellikle NSİP paterni olan ve histopatolojik olarak NSİP, OP, yaygın plörit, perivasküler yoğun kollajen, germinal merkezli lenfoid folliküller, plazmosit infiltrasyonu gözlenen hastalarda KDH ile ilişkili İAH'ı olabileceği düşünülmelidir.

KDH'nda gözlenen akciğer tutulumlarına kısaca aşağıda değinilmiştir.

## Romatoid Artrit

Sıklıkla periferik eklemleri simetrik olarak tutan kronik, progressif, inflamatuvar ve etiyolojisi bilinmeyen kronik sistemik bir hastalıktır. RA toplumun %1-2'sini etkileyen ve en sık görülen KDH'dır. Kadınlarda 3 kat daha siktir. En sık 25-50 yaşlar arasında görülür. RA'li hastaların yarısından fazlasında eklem dışı tutulum vardır. Akciğer tutulumu RA'lı hastaların enfeksiyondan sonra en sık ikinci (%18) ölüm nedenidir (7). Genelde RA semptomları akciğer tutulumundan önce başlar. Eklem tutulumu öncesi tek başına akciğer tutulumu da olabilir. Aktif RA olgularında akciğer tutulumu daha siktir. En yaygın plevral tutulum ve İAH görülür. Sıklıkla tanı sonrası ilk 5 yılda ortaya çıkar ve erkeklerde daha fazla görülür. Pulmoner fibrozis gelişen RA olguları idiyopatik UIP olgularından daha gençtir ve sigara kullanımı bağımsız risk faktörüdür. Pulmoner tutulum, RA de ortalama mortalitenin %10-20'sinden sorumludur (11,12).

RA'de çeşitli plevra pulmoner lezyonlar görülebilir, bunlar **Şekil 2**'de özetlenmiştir (13).



**Şekil 2:** Romatoid artritte Akciğer tutulumları (14 nolu kaynaktan alınmıştır. Alessia Alunno, Roberto Gerli, Roberto Giacomelli, and Francesco Carubbi. Clinical, Epidemiological, and Histopathological Features of Respiratory Involvement in Rheumatoid Arthritis Epub 2015 Jul 9. Hindawi BioMed Research International Volume 2017, Article ID 7915340, 8 pages <https://doi.org/10.1155/2017/7915340>).

Plevral tutulum, en sık görülen pulmoner tutulum şeklidir ve otopsi çalışmalarında %50 oranında olduğu belirtilmektedir. Artritin ağır seyrettiği, subkütan nodül ve yüksek titrede romatoid faktör (RF)'ün bulunduğu olgularda ve perikardit varlığında plörezi daha sık görülmektedir (14). Bazı hastalarda plöretik tipte göğüs ağrısı ve ateş olabilir ancak hastalar genellikle asemptomattır. Plevral efüzyon genellikle tek taraflı, az miktarda ve eksüda vasfındadır. Plevral sıvının pH ve glikoz konsantrasyonu düşük (20-25 mg/dL), protein düzeyi yüksektir. Kronik sıvılar psödoşilöz özellikte olabilir. Sıvıda RF düzeyi, serum RF düzeyinden düşüktür ancak tanısız değeri yoktur. Plevral sıvıda çoğunlukla lenfositöz, nadir olgularda ise nötrofil hakimiyeti mevcuttur ve plevral biyopside kronik nonspesi-

fik inflamasyon ve fibrozis görülür. Kuru plörezi de nonsteroid antiinflamatuar ajanlar (aspirin veya ibuprofen) kullanılabilir. Sıvı hızla topluyorsa kortikosteroid tedavisi uygulanır.

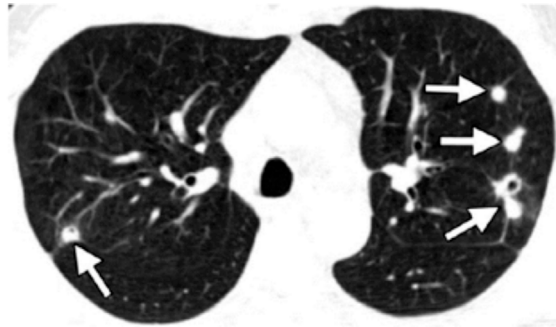
RA'lı hastalar arasında klinik olarak interstisyel akciğer hastalığının prevalansı yaklaşık %5'dir. İnterstisyel akciğer hastalığı paterni NSIP, UIP, COP ve folliküler bronşiolit gibi farklı şekillerde olabilir. RA'lı hastalarda diğer KDH'lı hastalardan farklı olarak UIP daha sıktır (15).

RA olgularında YRBT de %20 oranında romatoid nodüllere rastlanır. Romatoid nodüller genelde çok sayıdadır ve %50 santral kavitasyon içerir (**Şekil 3**). Genelde asemptomatik olmakla birlikte az sayıda olguda pnömotoraks, hidropnömotoraks ve hemoptizi gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir (16). Caplan sendromu da denilen romatoid pnömokonyoz; pulmoner nekrobiyotik nodüller, RA ve kömür işçisi pnömokonyozundan oluşan bir triaddir.

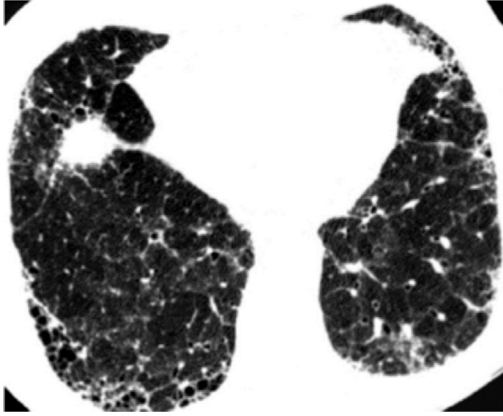
Akciğer grafisinin değerlendirilmesiyle akciğer tutulumu hastaların (%1-5) oranında tespit edilebilmektedir (16,17). Buna karşılık SFT, spirometri ve CO diffüzyon testi birlikte değerlendirildiği zaman hastaların %40'ında restriktif değişiklikler tespit edilmektedir (18). HRCT çektirilmesi akciğer tutulumunun tanı ihtimalini arttırabilir. YRBT'de ayrıca büyük çoğunlukla bilateral alt loblarda, subplevral bal peteği ve retiküler opasiteler, traksiyon bronşiektazisi görülebilir (**Şekil 4**). Biopside en yaygın patern UIP'dir. Diğer tutulumlar NSIP, OP, LIP, DSIP ve DAH şeklindedir.

RA'lı pulmoner fibrozisli hastaların SFT'lerinde azalmış akciğer volümü, artmış FEV1/FVC ve azalmış CO diffüzyonu ile restriktif bir patern saptanır.

RA bağlı gelişen UIP'nin prognozu idiopatik İP'ye oranla daha iyidir. İlk basamak tedavi seçeneği 0.5-1 mg/kg prednison. En iyi cevap RA bağlı OP de bildirilmiştir. Siklofosamid, azotiopurin ve metotreksat (MTX) steroidle birlikte kullanılabilir veya steroide dirençli olgularda denenebilir. RA de MTX kullanımına bağlı %0.5-12 ora-



**Şekil 3:** RA hastasında kavitasyon gösteren nodüller.



**Şekil 4:** YRBT’de romatoid artritli 70 yaşında erkek hastada UIP paterni (alt loblarda traksiyon bronşiektazi ve bal peteğinin eşlik ettiği retiküler dansiteler).

nında pnömonitis gelişebilir., HRCT de mikronodül ve lenfadenopati ile birlikte yama tarzı buzlu cam görünümü MTX pnömonitis ile ilişkili olabilir (19-21).

Bronşiyolit organizasyon pnömoni (BOOP), En sık RA’da olmak üzere birçok KDH’de görülür (22). Ateş ve gripal yakınmaların olduğu, akciğer grafisinde yamalı infiltrasyonların izlendiği ve antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan hastalarda BOOP düşünülmelidir. RA’da görülen BOOP’da prognoz interstisyel akciğer hastalığından daha iyidir. SFT’de restriktif patern izlenir. Steroid tedavisine cevap genellikle iyidir.

Obliteratif Bronşiyolit, Kollajen doku hastalıkları içerisinde en sık RA’da görülmektedir (4). Hastaların çoğu seropozitif artritli olan, orta yaşta kadın hastalardır. Hastalarda nonproduktif öksürük ve progresif tarzda nefes darlığı şikayetlerinin olduğu hava yolu obstrüksiyonu görülür (4). Akciğer grafisi normaldir veya hiperinflasyon saptanır. SFT’de ileri derecede obstrüktif patern ile DLCO’da azalma gözlenir. Histolojik olarak, bronşiyollerin submukozasında lenfoplazmositer infiltrasyon, bronşiyoller duvarda granülasyon dokusuna bağlı destrüksiyon, lümeninde silinme ve bu sahaların fibrozis ile obliterasyonu görülür.

Foliküler Bronşiyolit RA’lı hastalarda nefes darlığı, ateş ve öksürükle akciğer grafisinde retiküler veya nodüler opasitelerin izlendiği, histolojik olarak bronşiyoller duvarda lenfositik infiltrasyon ve hiperplastik lenfoid foliküllerin bronşiyollere dıştan basısı ile karakterize bir hastalıktır (4,23). RF, sıklıkla yüksek titrede (1/640 ile 1/2560) pozitifdir. SFT’de restriksiyon ve obstrüksiyon birarada görülebilir. Foliküler bronşiyolit, interstisyel lenfoid pnömoni veya psödolenfomanın öncüsü olduğu iddia edilmektedir (4). Obliteratif bronşiyolite göre steroid tedavisine cevap daha iyidir.

Göğüs radyografisi normal olan RA’lı hastaların %30-50’sinde yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)’de bronşiektazi olduğu görülmüştür (24). Genel-



likle kliniği sessizdir. Balgam çıkarma yakınması az olur ve idiyopatik bronşektaziye göre daha az progresyon ve atak gösterir.

## Sistemik Skleroz

Sistemik skleroz (SSk) inflamasyon, vasküler hasar ve fibrozisten oluşan patofizyolojik bulgularla karakterize etiyojisi bilinmeyen kronik multisistemik otoimmün bir hastalıktır. Kadınlarda daha sık görülür (K/E=4-8/1). Görülme sıklığı 45-64 yaşlar arasında pik yapar (25). SSK'lı hastalar cilt tutulumunun yaygınlığına göre iki alt gruba ayrılır. Bu hastalarda organ tutulumu, otoantikör profili ve yaşam süreleri de değişmektedir. Pulmoner tutulum SSK'lı hastalarda sıktır ve en sık olarak İAH ve pulmoner arteryel hipertansiyona yol açan pulmoner vasküler hastalık görülür. Pulmoner tutulumun klinik bulguları nefes darlığı olup önce egzersiz daha sonra da istirahat dispnesi şeklinde gelişir. Hastalarda kuru öksürük, atipik göğüs ağrısı, halsizlik de görülebilir (26).

SSk cilt tutulumunun genişliği esas alınarak 'Difüz kutanöz' ve 'sınırlı kutanöz' olmak üzere iki tipe ayrılır. Sınırlı form (%60), sıklıkla CREST sendromu (Kalsinozis, raynould fenomeni, özafagus dismotilitesi, sklerodaktili, telenjektazi), diffüz form (%40) ise erken visseral hastalıkla kendini gösterir (27).

Akciğer tutulumunu gösteren klinik ve /veya radyolojik bulgulara sistemik sklerozlu hastaların çoğunda rastlanır (**Tablo 6**). Akciğerler, deri, periferik damar ve özafagustan sonra 4. Sıklıkla tutulan organdır (27).

İAH sistemik sklerozda (SSc) en sık görülen akciğer tutulumudur. İAH hem yaygın cilt tutulumlu hem de sınırlı cilt tutulumlu sistemik sklerozda gelişebilir. Pulmoner fibrozisin hızlı seyretmesi nadirdir. Pulmoner semptomlar nadiren sistemik sklerozdan önce de görülebilir. Hastaların büyük çoğunluğunda semptomlar yavaş ilerlemektedir. Bununla birlikte dispne, pulmoner fibrozis bulguları olmasa da gö-

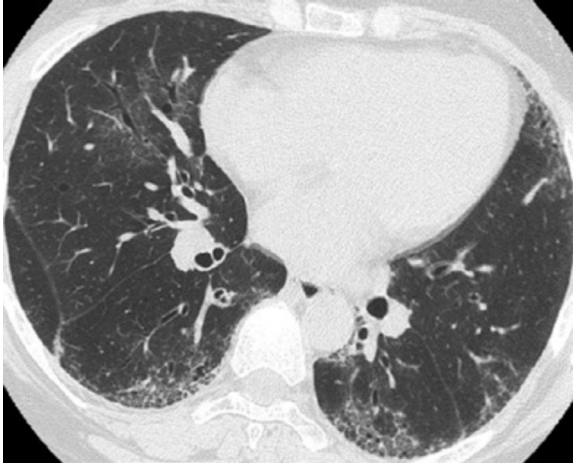
**Tablo 6:** Sistemik skleroz ile birlikte izlenen akciğer tutulumları

Diffüz interstiyel fibroz
Plörit ve plevral sıvı
Pulmoner hipertansiyon
Aspirasyon pnömonisi
Obstrüktif akciğer hastalığı
Diğerleri (spontan pnömotoraks, pulmoner hemoraji, diffüz alveolar hasar)

rülebilir. Fizik muayenede en sık tespit edilen bulgu her iki akciğer bazallerinde duyulan krepitan rallerdir. SSK'da İAH insidansı %25-65 arasında değişmektedir. Yakın zamanda HRCT ile yapılan çalışmalarda akciğer grafisi normal olan birçok hastada HRCT'de İAH varlığı tespit edilmiştir (28). SSK'da en sık görülen radyolojik bulgular; subplevral çizgilenmeler, parankimal bantlar, septa kalınlaşması, subplavral kistler ve balpeteği akciğerdir. İnterstiyel pnömonin en sık karşılaşılan paterni NSIP ve UIP'dir (**Şekil 5**). NSIP'li hastalar genellikle UIP'den daha iyi prognoza sahip olmakla beraber fibrotik NSIP'in UIP'den ayırt edilmesi zor olabilir.

Akciğer tutulumu olan hastaların %30-60'ında restriktif solunum paterni saptanır. Total akciğer kapasitesi, vital kapasite ve zorlu vital kapasite düşer. Sık izlenen bulgu da karbonmonoksit diffüzyon kapasitesinde (DLCO) azalmadır. Düşük DLCO, SSK'lu hastalarda en erken ortaya çıkan solunum fonksiyon bozukluğudur ve pulmoner hastalığın en duyarlı belirleyicisidir (29).

Spesifik BAL bulgusu yoktur. Sistemik sklerozda görülen pulmoner fibrozis morfolojik olarak İPF'den ayırt edilemez. Erken değişiklikler interstisyel ödem ve genişleme ve alveol duvarında inflamatuvar reaksiyon ve birlikte fibroblast proliferasyonuna bağlı olarak mononükleer hücre ve nötrofillerin birikiminden oluşur. SSK'da alveolit aktif alveolar makrofaj, lenfosit, nötrofil ve eozinofillerin birikimiyle karakterizedir. İAH'li SSK'lı hastalarda kontrollere oranla daha fazla oranda nötrofil ve eozinofil vardır (30).



**Şekil 5:** Sistemik sklerozlu olan kadın hastanın YR-BT'sinde periferik retiküler, buzlu cam dancitesi ve traksiyon bronşiektazileri mevcut olup NSIP paterni ile uyumlu.

SSK'un prognozu visseral hastalığın yaygınlığına bağlıdır. Solunum fonksiyon bozuklukları prognozu etkiler. Zorlu vital kapasite ve DLCO SSK'da yaşam süresinde önemli prognostik belirleyicidir. DLCO beklenenin %40'ın altında ise 5 yıllık yaşam süresi %9 iken, %40'ın üstünde bu oran %75'lere çıkmaktadır (24). İAH olan sistemik sklerozlu hastalar İPF'lilere göre daha iyi bir yaşam süresine sahiptirler (5 yılda %85 & %50) (31).

SSK'lı hastalarda İAH tedavisinde oral siklofosamid ve düşük doz prednizolon kombinasyonu ile tedavinin etkili olduğuna dair veriler vardır. Fakat uzun süre kullanıldığında hemorajik sistit ve malign hastalık gibi riskleri bulunmaktadır (26,32). Son zamanlarda İPF tedavisinde kullanılan antifibrotik ilaçlardan pirfenidon ve nintedanip'in sistemik sklerozda ortaya çıkan interstisyel akciğer hastalığında kullanımı ile ilgili çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmaların sonuçları antifibrotik ajanların sistemik skleroza bağlı İAH'da tolere edilebilir yan etkileri ile etkili olabileceği konusunda geleceğe ışık tutmuştur (33,34). Aynı zamanda olgu serisi bazında yayınlanan makalede skleroderma ile ilişkili İAH'da kullanılan pirfenidonun vital kapasitede artışa yol açtığı bildirilmiştir (35).

SSK KDH olan hastalar arasında en yüksek mortalite oranına sahiptir ve İAH ile birlikte pulmoner arteriyel hipertansiyon en önemli ölüm sebebidir (36). Parankim tutulum olmaksızın izole vasküler tutulum, özellikle sınırlı form sklerodermada görülür. Antisentromer antikoru pozitif olanlarda gelişme oranı daha yüksektir. "End-stage" akciğer hastalığında tek akciğer transplantasyonu yapılabilir. Terminal dönemdeki hastalara düzenli oksijen tedavisi ve sağ kalp yetmezliğine yönelik tedavi verilir.

Özafagus tutulumu varsa tekrarlayan aspirasyon pnömonisi görülür. Skar zemininde adenokarsinom gelişime riski artmıştır.

## Sistemik Lupus Eritamatoz

Sistemik lupus eritematozus (SLE) etiyolojisi bilinmeyen özellikle eklem, seröz zarlar, deri, börek ve beyni etkileyen sistemik otoimmün bir hastalıktır. Hastaların %90'ı kadın olup siyahlarda daha sıktır (37). Anti- nükleer antikor (ANA), Anti-dsDNA ve Anti-Smith başta olmak üzere otoantikolar hastalığın tanısında önemli yere sahiptirler (38). SLE'de solunum sistemi diğer konnektif doku hastalıklarından daha sık etkilenir ve pulmoner komplikasyonlar çok çeşitlidir (**Tablo 7**).

SLE'de en sık görülen torasik tutulum, plevral tutulumdur . Hastaların %45-60'ında plöretik göğüs ağrısı vardır. Plevral tutulum, kuru plörit veya plevral efüzyon şeklindedir. Klinik olarak plevral efüzyon hastaların %50'den fazlasında sap-

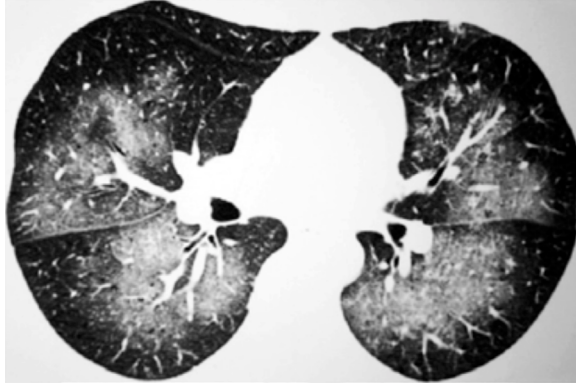
<b>Tablo 7: SLE’de plevra pulmoner hastalıklar</b>	
Plevral Hastalık	Effüzyonlu veya effüzyonsuz plörit
Parankimal hastalık	Akut Lupus Pnömonisi Intertisyel pnömoni ve fibroz Pulmoner hemoraji
Vasküler hastalık	Pulmoner arteriel tromboz Pulmoner tromboemboli Pulmoner hipertansiyon
Hava yolu hastalığı	Obliteratif bronşiolit Bronşiyolit obliterans organize pnömoni
Nöromusküler hastalık	Diyafragmatik disfonksiyon

tanmaktadır, çoğunlukla bilateral ve eksüda özelliğindedir. SLE’de meydana gelen plevral efüzyonda glikoz seviyesi ve pH düzeyinin normal sınırlarda olması, romatoid artrite bağlı efüzyondan ayırmaya yardımcı olur (39). Plevral sıvı antinükleer antikor (ANA) titresinin 1/320’nin üzerinde olması, lupus plöritini yüksek oranda düşündürür. Ayrıca, sıvıda lupus eritematozis hücreleri saptanabilir. Plevral biyopsi bulguları nonspesifiktir; yoğun plazma hücresi ve lenfosit infiltrasyonu ile fibrozis izlenir (39).

SLE’de diğer bir sık olan akciğer bulgusu alveolokapiller ünitenin akut hasarı sonucu gelişen akut lupus pnömonitisi (ALP) ve/veya alveolar hemorajidir. ALP %1-4 oranında görülür. Takipne, dispne, siyanoz, yüksek ateş ve taşikardi ile seyreden ağır bir klinik tablodur. Klinik olarak bakteriyel pnömoniyi taklit edebilir (22,40). Akciğer grafisinde yer değiştiren yama tarzında infiltrasyon, yaygın difüz alveoler konsolidasyon veya bazalleri tutma eğilimi gösteren infiltrasyon izlenebilir, Akciğer hasarı yaygın olup, klinik ve histolojik olarak akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)’nu taklit edebilir. Hastalarda bu bulgularla birlikte plevral efüzyon veya atelektazi olabilir.

Alveoler hemoraji nadir fakat yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur (**Şekil 6**). Ani başlayan dispne, öksürük, ateş ve akciğer grafisinde bilateral yamasal tarzda asiner infiltrasyon izlenir.

Başlangıçta hemoptizi olabilir ancak nadiren masiftir. Hemoptizinin miktarı hemorajinin şiddeti ile orantılı değildir. Hemoptizi yokluğunda, açıklanamayan hematokrit düşüşünün olması ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin artmış olması önemlidir. Balgamda ya da bronşiyal lavajda hemosiderin yüklü makrofajların bulunması tanıyı destekler. Diffüz alveoler hemoraji tanısı yaklaşık %50 mortalite oranıyla kötü prognozu gösterir.



**Şekil 6:** Sistemik lupus eritematozlu hastada diffüz alveoler hemoraji.

SLE'li hastalarda bir diğer tutulum pulmoner hipertansiyondur. SLE'de pulmoner hipertansiyon nedenleri; vaskülit, hipoksemiye bağlı vazokonstrüksiyon, tromboemboli ve primer pulmoner hipertansiyondur. Pulmoner hipertansiyonu olan hastaların %75'inde Raynaud fenomeni pozitiftir. Lupus antikoagülanı varlığında intravasküler tromboz riski artmaktadır. Antikardiyolipin antikoru olanlarda akut ve kronik pulmoner emboli komplikasyonları görülmektedir

Tedavide kortikosteroidler (1-2 mg/kg/gün) ile birlikte azotioprin ve/veya siklofosfamid kullanılması faydalıdır (22). Plazmaferez kortikosteroid ve sitotoksik ajanlara dirençli alveolar hemoraji olgularda kullanılmalıdır (39).

## Sjögren Sendromu

Sjögren sendromu (SS) primer ve sekonder olmak üzere iki grupta incelenir. Sekonder SS başta RA, SLE ve SSK olmak üzere KDH hastalıklarıyla birlikte görülür. Primer Sjögren sendromu (SS) genel popülasyonun %0.1'ini ve yaşlı nüfusun %3'ünü etkiler. K/E oranı 9/1 olup 40-50 yaşlarında görülür (41). Hastalarda göz kuruluğu, ağız kuruluğu ve 1/3 vakada tubulo-interstisyel, nörolojik ve vaskülit-Raynaud fenomeni gibi vasküler bozukluklarla karakterize ekstra-glandüler bulgular görülür (42). Bu hastalık en sık tükrük ve gözyaşı bezlerinde ve solunum yollarında olmak üzere değişik organlarda B lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Alt solunum yollarında kuruluğa bağlı kronik öksürük, efor dispnesi ve rekürren bronşit görülür (41).

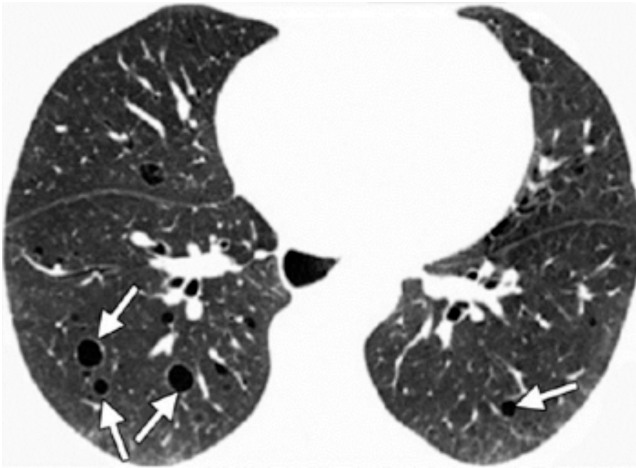
Primer SS'da pulmoner tutulumunun en yaygın görünümü interstisyel pulmoner fibroz ve trakeabronşiyal kuruluktur. Daha az sıklıkla pulmoner arteriel hipertansiyon

yon, psödolenfoma, pulmoner lenfoma, lenfositik intertisyel pnömoni (LIP), amiloidoz ve plörezi görülebilmektedir (4,43).

Hava yollarındaki sekresyonların azalmasına bağlı kuru öksürük ve bronş hiperaktivitesi sıktır. Bronş biyopsisinde; bronşiyal mukoz bezlerin lenfoplazmositik infiltrasyonu görülür. Sekresyonların kuruması ve temizleme mekanizmalarının bozulması nedeniyle bronşektazi, bronşit, bronşiyolit, pnömoni ve küçük hava yolu obstrüksiyonu insidansı artar. Tedavide hava yolu nemlendiricileri önerilmektedir (4).

Hastaların çoğunluğu asemptomatik olmakla birlikte egzersiz dispnesi ve öksürük olabilir. Göğüs radyografisinde retiküler veya retikülonodüler dansite artışı izlenebilir. SFT'de restriktif patern vardır. BAL'da lenfosit ve nötrofil yüzdesinde artış görülür (44). YRBT'de saptanan en yaygın anormallik intertisyel akciğer hastalığı ve bronşiyoler inflamasyondur. Lenfositik intertisyel pnömoni ve intertisyel fibrozis şeklinde iki ayrı histolojik görünümü vardır (**Şekil 7**). Lenfositik intertisyel pnömoni; peribronşiyal, perivasküler ve intertisyel alanda lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Lenfositik intertisyel pnömoni, psödolenfoma ve pulmoner lenfomaya gidiş gösterebilir (44).

Tedavide steroidler ve sitotoksik ilaçlar ekstraplandüler tutulumlu hastalarda kullanılabilir ve hastaların yaklaşık yarısında etkilidir. Klorambusil bazı hastalarda dramatik ve tam cevap sağladığı rapor edilmiştir. Buna karşılık lenfositik pnömonitis veya psödolenfomalı bazı hastalar yoğun kemoterapiye rağmen lenfomaya dönüşebilir (22,44).



**Şekil 7:** Shögren hastasında lenfositik intertisyel pnömoni.

## Polimiyozit/Dermatomiyozi

Polimiyozit/Dermatomiyozi (PM/DM) heterojen bir grup olan kas hastalıkları içerisinde en sık görülen inflamatuvar miyopatilerdir. PM haftalar/aylar içerisinde proksimal kaslarda güçsüzlükle ortaya çıkan subakut miyopati şeklinde gelişir. DM miyopatiden önce veya birlikte görülen karakteristik deri bulgularıyla PM'den ayırt edilebilir (45).

Akciğer PM/DM'de en sık tutulan organdır. Pulmoner tutulum hastaların %40'dan fazlasında görülür ve önemli morbidite ve mortaliteye neden olur (46). Pulmoner tutulum belirgin kas tutulumu olmayan hastalarda da görülebilir. Parankimal akciğer tutulumuna ek olarak pulmoner arteriyel hipertansiyon ve nadir fakat ölümcül olabilen pulmoner kapillaritis ile beraber diffüz alveoler hemoraji de görülebilir (47). Pulmoner bulgular inflamatuvar miyopatiden önce, sonar ya da aynı zamanda görülebilir. Pulmoner bulgular **Tablo 8**'de gösterilmiştir. Aspirasyon Pnömonisi PM/DM'li hastalarda en yaygın pulmoner komplikasyondur ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. PM/DM'li hastalarda yumuşak damak, farenks ve üst özafagus çşzgili kasların güösüzlüğü sonucunda öksürük refleksi bozulur. Bu nedenle disfaji ve aspirasyonu olan hastalarda havayolunun korunması önemlidir.

Diyafragma disfonksiyonuna bağlı solunum yetmezliği %10 oranında görülür. Subklinik düzeydeki solunum kas zayıflığı alveoler hipoventilasyona yol açmayabilir ancak öksürük refleksinin azalmasına sebep olur. PM/DM'li hastaların akciğer grafisinde sıklıkla bilateral diyafragmada yükselme, akciğer volümünde azalma ve bazallerde bilateral lineer tarzda atelektazi görülür. SFT'de restriktif tip bozukluk vardır. Maksimum inspiratuvar basıncın düşük olması ve difüzyon kapasitesinin göreceli olarak normal bulunması; restriktif bozukluğun interstisyel fibrozisten ziyade solunum kaslarının zayıflığına bağlı olduğunu düşündürür (4,48).

**Tablo 8:** Polimiyozit/Dermatomiyozi

Idiyopatik pulmoner fibroz
Diffüz alveolar hasar
Bronşiyolitisi organize pnömoni
Farenks ve özafagus hastalıklarına seconder aspirasyon pnömonisi
Respiratuvar kas disfonksiyonu ve hipoventilasyona seconder respiratuvar yetmezlik
Tedavi komplşkasyonları (şlaca bağlı pnömoni, fırsatçı enfeksiyonlar)
Diğerleri (pulmoner hipertansiyon, spontan pnömotoraks, plevral hastalıklar, malignite..)

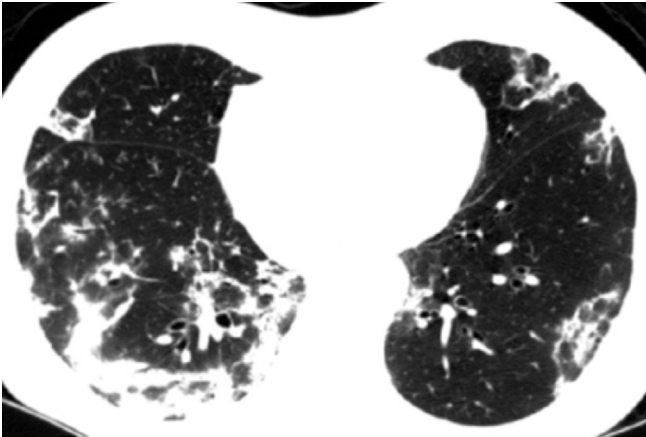
Dermatomyozit/Polimiyozit'de (DM/PM) akciğer fibrozisinin klinik, radyolojik veya fonksiyonel bulguları sıklıkla görülür. DM/ PM'de akciğer tutulumu olguların %33'ünde kas veya deri bulgularından önce gelişebilmektedir. Kas ve deri tutulumunun yaygınlık ve şiddetiyle İAH gelişmesi arasında hiç bir korelasyon yoktur. Klinik bulgu 3 kısma ayrılabilir:

- 1) İAH nadiren hızlı bir şekilde akut ateş, dispne ve Hamman-Rich sendromuna benzer akciğerde infiltratlarla hızlı bir ilerleme gösterebilir.
- 2) Hastaların akciğerde radyolojik değişikliklerle yavaş ilerleyen dispnesi olabilir.
- 3) Bazı hastalarda hiç bir semptom olmamakla beraber anormal radyografi ve/veya SFT bulguları vardır.

Akciğer grafisinde en sık bilateral bazallerde diffüz retiküler veya nodüller opasiteler izlenir. Akciğer tutulumunun erken evresinde intertisyel opasiteler ve mikst alveolar patern görülürken şleri evrede son dönem bal peteği akciğer gelişebilir (22). YRBT'de subplevral konsolidasyon, buzlu cam görünümü, lineer opasite, irregüler ara yüz bulgusu, parenkimal mikronodül, bal peteği akciğer görülür (49).

Kreatinin kinaz artışı veya kas hastalığının şiddeti ile İAH gelişimi arasında hiçbir ilişki yoktur. Her ne kadar bazı hastalarda anti-Jo-1 negatif olup İAH olsa da Jo-1 antijeni DM/PM'de İAH ilişkili bir marker olarak bildirilmiştir (50).

PM/DM'li hastalarda İAH görülme sıklığı kullanılan metoda ve Anti-J0-1 antikor pozitifliğine bağlı olarak %5-30 arasında değişmektedir (51). PM/DM'li hastalarda dört majör hastalık paterni olabilir; Kriptojenik organize pnömoni (COP), UIP, NSIP ve diffüz alveolar hasar (**Şekil 8**). En sık görüleni NSIP ve COP'dur; her iki patern



**Şekil 8:** Dermatmyozitli hastada görülen bilateral konsolide alanlar ve buzlu cam dansiteleri (Organize Pnömoni).



sıklıkla aynı hastada görülür. Diğer kollajen doku hastalıklarında olduğu gibi İAH miyozitten önce gelişebilir. COP'un tipik radyografik bulgusu genellikle çift taraflı görülen alveoler opasitelerdir. HRCT'de özellikle alt zonlarda çift taraflı yama tarzında konsolidasyon alanları, sıklıkla triangüler veya polygonal şekilde olan genellikle periferde subplevral bölgede görülürler (52).

Tedavide kortikosteroidler akciğer tutulumunun özellikle de akut başlayan ateş, dispne ve akut inflamatuvar İAH seyrini değiştirmede etkili olduğu düşünülmektedir (53). DM/PM'de BAL alveoler inflamasyonu değerlendirmede uygun bir yöntemdir. Buna göre BAL'da alveolit tespit edilmesi alt solunum yollarının akut inflamasyonu ve ilerlemiş İAH ile birliktedir (54). Nötrofil/eozinofil alveolitli hastalarda yüksek oranda İAH gelişmesi riski taşıdığı gösterilmiştir. Bu hastalar erken tedavi ve dikkatli takip edilmelidir. İAH tedavisinde immünsüpressif ilaçların etkili olduğuna dair çok az bilgi mevcuttur. Sıklıkla kullanılanlar azotioprin, metotreksat, siklofosamid, hidrosiklokindir. Kötü prognostik faktörler arasında yaşlılık, kısa hastalık süresi, disfaji ve tedavinin etkili olmaması sayılabilir (55,56).

### **Mikst Konnektif Doku Hastalığı**

SLE, skleroderma, Sjögren sendromu ve PM/DM'ye ait klinik belirtilerin olduğu ve yüksek titrede (1/1600) U1-RNP antikorunun pozitif olduğu hastalıktır (22). MBDH'nin tanısı için ön koşul, üridinden zengin RNA-küçük nükleer RNP'ye karşı (anti-RNP) yüksek titrede antikorların bulunmasıdır. Kadınlarda erkeklere oranla 10 kat daha fazla görülmektedir. Pulmoner komplikasyonlar hastaların %20-%85'inde görülür. En sık akciğer komplikasyonu, difüz interstisyel akciğer hastalığıdır. Difüz interstisyel akciğer hastalığı, U1-RNP antikor pozitifliği ile birlikte ise sağkalım daha iyidir. Temel solunum bulguları İAH ve pulmoner fibrozis (%20-65), plevra sıvısı (%50) ve pulmoner hipertansiyondan (%10-45) oluşmaktadır. Diğer akciğer bozuklukları pulmoner vaskülit, pulmoner tromboembolizm, pulmoner enfeksiyonlar (özofageal motilitedeki değişiklikler nedeniyle oluşan aspirasyon pnömonisine ve immünosüpresyona sekonder), alveoler hemoraji, pulmoner nodüller, pulmoner kistler, mediastinal lenfadenopati ve solunum kasları disfonksiyonudur.

MBDH'da HRCT'de en sık görülen patern NSIP'dir. Bal peteği, konsolidasyon ve sentrilobüler nodüller daha az görülmektedir. Buzlu cam görüntüsü en sık görülen parankim tutulumudur.

CO diffüzyon testi MBDH'da pulmoner fonksiyon bozukluğunu değerlendirmede en sensitif parametredir.

Kortikosteroidler ve klorambusil ve siklofosamid gibi sitotoksik ilaçların akut inflamatuvar durumlarda etkili olduğu düşünülmektedir (22).

**Tablo 9:** Anklizon spondilitte görülen pulmoner tutulumlar

Üst lob fibrokistik hastalığı

Plevral hastalık

Rekküren pnömoniler, aspirasyon

İnfeksiyöz komplikasyonlar (Tipik veya atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar)

Anormal göğüs duvarı hareketi

Diğerleri (bronkojenik granülomatoz, skar karsinomu, mediastinal fibroz, krikoaritenoid artrit)

## Anklizon Spondilit

Anklizon Spondilit (AS), kolumnar vertebra ve sakroiliyak eklemleri tutan seroneгатif spondiloartrit (48). HLA B27 ile ilişkilidir.

Pulmoner tutulum genellikle asemptomatiktir. Pulmoner bulgular esas olarak göğüs kafesi tutulumuna ve üst lob fibrozisine bağlı olarak gelişir (57).

AS'de görülen pulmoner tutulumlar **Tablo 9**'da gösterilmiştir.

Apikal fibrobüllöz hastalık, AS'in pulmoner tutulumunun en sık görülen şeklidir. Her iki apekte yamalı konsolidasyon şeklinde başladıktan sonra apikal plevra kalınlaşması ve bilateral fibrozis gelişir. Histolojik olarak nonspesifik kronik inflamasyon ve fibrozis izlenir. Radyolojik olarak lezyonlar sıklıkla tüberkülozu taklit eder. Oluşan kaviter lezyonlarda *Aspergillus* kolonize olup, masif hemoptiziye neden olabilir (**Şekil 9**). Bül rüptürüne bağlı spontan pnömotoraks gelişebilir (4).

**Şekil 9:**

Anklizon spondilitli hastada YRBT'de sol akciğer üst lob apekte rektikuler fibrozis ve aspergillomanın eşlik ettiği kaviter lezyon.

AS'de fibrobüllöz akciğer tutulumu için tedavi gerekmez. Aspergillozda antifungal ajanlar kullanılır. Masif hemoptizinin kontrolü için rezeksiyon ya da embolizasyon gerekebilir (4).

KDH'ı tanısı olan hastalarda pulmoner tutulumunu ve derecesini araştırmak KDH'ı tanısı olmayanlara göre her zaman daha kolaydır. Bazen tek bulgu akciğer tutulumu olmakta ve tanıya gitmek zor olmaktadır. KDH'ı kriterlerin hepsini de karşılayamayabilir. Bu durumda yeni tanımlanan otoimmün özellikli intertisyel pnömoni kriterleri göz önünde bulundurulmalı (58).

Bunlar:

1. HRCT ve/veya cerrahi akciğer biyopsisinde intertisyel pnömoni varlığı
2. İntertisyel Pnömonin bilinen nedenleri yok
3. KDH tanı kriterleri yok
4. Klinik , serolojik ve morfolojik özelliklerin ikisinden en az 1 tane olması (**Tablo 10**).

Bu kriterlere uyan hastalara otoimmün özellikli intertisyel pnömoni olup yıllar sonra KDH'ı tanısı alabilir (58).

Sonuçta KDH'larında akciğer tutulumu yaygındır ve yaşamı tehdit edebilir. KDH'ı olan her hasta için, akciğer tutulumunun mevcut olup olmadığı ve varsa derecesinin araştırılması için ayrıntılı bir inceleme yapılmalıdır. Rutin kontrollerde klinik değerlendirme, akciğer fonksiyonu ve klinik egzersiz testleri, görüntüleme yöntemleri, gereğinde BAL, akciğer biyopsisi ve bazı serum biyobelirteçleri yapılmalıdır.

**Tablo 10:** Klinik, serolojik ve morfolojik özellikler

A) Klinik özellikler	B) Serolojik özellikler	C. Morfolojik Özellikler
1) Distal Digital Fissuring (Mekanik El)	ANA $\geq$ 1/320	1.HRCT Bulguları (NSIP, OIP, NSIP, LIP)
2) Parmak ucunda ülser	RF $\geq$ 2X Normalin Üst Sınırı	2.Cerrahi akciğer biyopsilerinde NSIP, OP, LIP
3) İnflamatuvar artrit	ANTI ccp	3. Multikompartımanları tutan plevral, perikardial effüzyon.
4) Palmar telenjektazi	Anti dsDNA	
5) Reynaud fenomenini	Anti Ro	
6) Açıklanamayan digital ödem	Anti La	
7) Digital ekstensör yüzeylerde rash (gottrons işareti)	Anti ribonükleoprotein	
	Anti smith	
	ANTI TOPOİZOMERAZ	
	Anti RNA sentetaz	
	Anti PM –scl	
	Anti Mda 5	

Hastalık boyutunun YÇBT ile değerlendirilmesi faydalı olabilir ancak bazı olgularda lezyonlar çok belirgin olabileceği gibi bazılarında ise çok sınırlı olabilir. Ancak olguların geri kalanında hastalığın derecesine karar vermek için akciğer fonksiyonları (özellikle DLCO) değerlendirilmelidir.

KDH'nda enfeksiyonlar, ilaç reaksiyonları ve kapillarit ile difüz alveoler hemoraji gibi parankim tutulumunun diğer nedenlerini dışlamadaki rolü nedeniyle, BAL uygulaması savunulmaktadır. Bu nedenle tedavi uygulama kararı zor bir karar olup, hastalık şiddetinin (BT'deki hastalık boyutuna ve akciğer fonksiyonuna dayanarak) ve hastalık davranışının değerlendirilmesine dayandırılmalıdır.

Sonuç olarak, kollajen vasküler hastalığı olan her hastanın akciğer tutulumu açısından ayrıntılı şekilde değerlendirilmelidir. Ayrıca bunun tersi de doğrudur, yani her difüz interstisyel akciğer hastalığı paterninde bir bağ dokusu bozukluğu araştırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Woodhead F, Wells AU, Desai SR. Pulmonary complications of connective tissue diseases. *Clin Chest Med* 2008; 29: 149-64.
2. Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 471-503.
3. Eisenberg H. The interstitial lung diseases associated with the collagen vascular disorders. *Clin Chest Med* 1982; 3: 565-78.
4. King TE. Connective tissue Disease. In: Schwarz MI, King TE, editors. *Interstitial Lung disease*. 3rd ed. London: BC; Decker Inc, 1998. p. 451-505.
5. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy* 2005; 60: 715-34.
6. American Thoracic Society/European Respiratory Society. *International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias*. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
7. Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 346-53.
8. Antoniou KM, Margaritopoulos f, Economidio F, Siafakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009; 33: 882-96.
9. Shmerling RH. Diagnostic tests for rheumatic disease: clinical utility revisited. *South Med J* 2005; 98: 704-11; quiz 712-3, 728.
10. Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 691-7.
11. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis rheum* 1996; 39: 1711-9.
12. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in

- rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum 2005; 52: 722-32.*
13. Alunno A, Gerli R, Giacomelli R, Carubbi F. *Clinical, Epidemiological, and Histopathological Features of Respiratory Involvement in Rheumatoid Arthritis. Biomed Res Int 2017; 2017: 7915340.*
  14. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, et al. *Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1995; 24: 242-54.*
  15. Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby TV, et al. *Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Chest 2005; 127: 2019-27.*
  16. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. *Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 1338-4.*
  17. Jurik AG, Davidsen D, Graudal H. *Prevalence of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to some characteristics of the patients. Scand J Rheumatol 1982; 11: 217-24.*
  18. Roschmann RA, Rothenberg RJ. *Pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis: a review of clinical features and therapy. Semin Arthritis Rheum 1987; 16: 174-85.*
  19. Olson AL, Brown KK. *Connective tissue disease –associated lung disorders. Eur Respir Mon 2009; 46: 225-50.*
  20. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. *Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 705-11.*
  21. Zisman DA, McCune WJ, Tino G, Lyn ch JP III. *Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate. Sarcoidosis Vasc Lung Dis 2001; 18: 243-52.*
  22. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. *Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. Eur Respir J suppl 2001; 32: 69-80.*
  23. Wells AU. *Lung disease in association with connective tissue diseases. Eur Respir Mon 2000; 14: 137-64.*
  24. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. *Airways involvement in rheumatoid arthritis: Clinical, functional, and HRCT findings. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1658-65.*
  25. Coral-Alvarado P, Pardo AL, Casta-o-Rodriguez N, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. *Systemic sclerosis: a world wide global analysis. Clin Rheumatol 2009; 28: 757-65.*
  26. Wells AU, Steen V, Valentini G. *Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford) 2009; 48: iii40-4.*
  27. Minai OA, Dweik RA, Arroliga AC. *Manifestations of scleroderma pulmonary disease. Clin Chest Med 1998; 19: 713-31.*
  28. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Bataille D, Hatron PY. *Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: Sequential evaluation with high resolution CT, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage. Radiology 1993; 188: 499-506.*
  29. Fujita J, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Tokuda M, Yang Y, Yamadori I, et al. *Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2001; 60: 281-3.*
  30. Harrison NK, Myers AR, Corin B, Soosay G, Dewar A, Black CM, et al. *Structural features of interstitial lung disease in systemic sclerosis. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 706-13.*
  31. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, Rubens MB, Black CM, Newman-Taylor AJ, et al. *Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1583-90.*
  32. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I, et al. *Cyclo-*

- phosphamide induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 477-84.
33. Khanna D, Albera C, Fischer A, Khalidi N, Raghu G, Chung L, et al. An Open-label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma-associated Interstitial Lung Disease: the LOTUSS Trial. *J Rheumatol* 2016; 43: 1672-9.
  34. Distler O, Brown KK, Distler JHW, Assassi S, Maher TM, Cottin V, et al; SENSCLIS™ trial investigators. Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCLIS™). *Clin Exp Rheumatol* 2017; 106: 75-81.
  35. Miura Y, Saito T, Fujita K, Tsunoda Y, Tanaka T, Takoi H, et al. Clinical experience with pirfenidone in five patients with scleroderma-related interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014 ; 31: 235-8.
  36. McLaughlin V, Humbert M, Coghlan G, Nash P, Steen V. Pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complication of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: iii25-31.
  37. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 257-68.
  38. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus Medicine (Baltimore) 1993; 72: 113-24.
  39. Michael PK, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000; 55: 159-66.
  40. Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. *Clin Chest Med* 1989; 10: 677-722.
  41. Cain HC, Noble PW, Matthay RA. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Clin Chest Med* 1998; 19: 687-99.
  42. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-8.
  43. Quismorio FP. Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2: 424-8.
  44. Wallaert B, Lamblin C, Perez T. Systemic diseases and collagen vascular disorders. In: Grassi C, editors. *Pulmonary Diseases*. London: McGraw-Hill Clinical Medicine Series, 1999. p. 463-71.
  45. Capobianco J, Grimberg A, Thompson BM, Antunes VB, Jasnowodolinski D, Meirelles GS. Thoracic Manifestations of Collagen Vascular Diseases. *RadioGraphics* 2012; 32: 33-50.
  46. Torres C, Belmonte R, Carmona L, Gómez-Reino FJ, Galindo M, Ramos B, et al. Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006; 39: 205-15.
  47. Schwarz MI, Sutarik JM, Nick JA, Leff JA, Emlen JW, Tuder RM. Pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage. A primary manifestation of polymyositis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 2037-40.
  48. Çöplü L, Kısacık G. Kollajen vasküler hastalıkların pulmoner bulguları. In: Barış İ, editor. *Solumun Hastalıkları Temel Yaklaşım*. 3. Baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık, 1998. p. 286-93.
  49. Akira M, Hara H, Sakatani M. Interstitial Lung Disease in association with polymyositis Dermatomyositis: Long term follow up CT evaluation in seven patients. *Radiology* 1999; 210: 3333-8.
  50. Yoshida S, Akizuki M, Mimori T, Yamagata H, Inada S, Homma M. The precipitating antibody to an acidic nuclear protein antigen, the JO-1, in connective tissue disease. A marker for a subset

- of polymyositis with interstitial pulmonary fibrosis. Arthritis Rheum 1983; 26: 604-11.*
51. Bernstein RM, Morgan SH, Chapman J, Bunn CC, Mathews MB, Turner-Warwick M, et al. Anti-Jo-1 antibody: a marker for myositis with interstitial lung disease. *Br Med J (Clin Res Ed) 1984; 289: 151-2.*
  52. Yang Y, Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, Ishida T. Chronological evaluation of the onset of histologically confirmed interstitial pneumonia associated with polymyositis/ dermatomyositis. *Intern Med 2002; 41: 1135-41.*
  53. Schwarz MI. The lung in polymyositis. *Clin Chest Med 1998; 19: 701-12.*
  54. Wallaert B, Hatron PY, Devulder B, Voisin C. Atteinte pulmonaire des dermatomyosites. *Inte ´re ´t du lavage bronchoalve ´olaire. (Letter). Presse Me ´d 1986; 15: 1247.*
  55. Rowen AJ, Reichel J. Dermatomyositis with lung involvement, successfully treated with azathioprine. *Respiration 1983; 44: 143-6.*
  56. Benbassat J, Gefel D, Larholt K, Sukenik S, Morgenstern V, Zlotnick A. Prognostic factors in polymyositis/dermatomyositis. A computer-assisted analysis of ninety-two cases. *Arthritis Rheum 1985; 28: 249-55.*
  57. Lee –Chiong TL Jr. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis and relapsing polychondritis. *Clin Chest Med 1998; 14: 747-58.*
  58. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al; ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J 2015; 46: 976-87.*

# Akciğerin Depo Hastalıklarına Yaklaşım

Onur Yazıcı

Akciğerin depo hastalıkları, çeşitli organik veya inorganik bileşiklerin akciğer parankiminde birikmesiyle karakterize ve nadir görülen bir grup heterojen hastalığı içermektedir. Bu bölümde akciğerin depo hastalıklarından; amiloidoz, pulmoner alveoler proteinozis ve alveoler mikrolitiazis ele alınacaktır.

## Amiloidoz

Amiloidoz, fibriler yapıda anormal bir protein olan amiloidin çeşitli organ ve dokularda Ekstraselüler birikimi ve bunun sonucunda ortaya çıkan organ disfonksiyonuyla karakterize heterojen bir hastalık grubudur (1). İlk kez 1842'de Rokitsky tarafınca bu protein depozitleri tanımlanmış olsa da amiloid terimi ilk olarak 1854 yılında Virchow tarafınca kullanılmıştır (2). Amiloidoz tahmini insidansı yıllık 10/1000000 olması nedeniyle nadir görülen hastalıklar içinde yer almaktadır. Sınıflandırma, amiloid fibrillerin yerleşim yerine ve amiloid fibrilleri oluşturan öncü proteinlerin türlerine göre yapılmaktadır. En sık görülen formları sistemik immünoglobülin hafif zincir (AA), sistemik amiloid protein A (AA), sistemik vahşi tip ATTR, sistemik kalıtsal ATTR ve b2-mikroglobulin amiloidozudur (3-5). Akciğer tutulumu sistemik amiloidozun bir parçası olarak görülebileceği gibi lokalize olarak da görülebilir. Sistemik amiloidoz alt tiplerinden en sık AL formunda akciğer tutulumu görülmektedir (6). Lokalize pulmoner amiloidozda solunum yolu tutulum paterni başlıca 3 şekilde olmaktadır. Bunlar; trakeobronşiyal, nodüler parankimal ve diffüz alveoler septal tutulumdur (7). Amiloidozda hastaların semptomları, klinik, fonksiyonel ve radyolojik bulguları



hastalığın lokalize veya sistemik olmasına ve alt tiplerine göre değişir. Tanı etkilenen bölgelerden alınan biyopsilerle konulmaktadır. Organ biyopsilerinde kanama riski arttığı için ilk aşamada minör tükürük bezi gibi daha kolay ulaşılabilen bölgelerden örnek alınması tercih edilir. Akciğer tutulumu varlığında endobronşiyal ve transbronşiyal biyopsi ile örnek alınabilir. Periferik lezyonlarda transtorasik akciğer biyopsileri güvenle kullanılan yöntemler arasındadır (8-14). Amiloidozda tedavi yaklaşımları amiloidoz alt tiplerine göre değişmektedir. Tedavide farklı öncül ve patojenik mekanizmalar hedef alındığı için amiloid fibril tipinin net olarak tanımlanması son derece önemlidir. Bunun için immün elektron mikroskopi, kütle spektrometre veya özel laboratuvarlarda immunokimyasal yöntemler kullanılmaktadır (8,15-17). Amiloid öncü proteinleri kodlayan genetik mutasyonlar ise DNA analiz yöntemi ile araştırılarak herediter formlar tanımlanabilir.

## Patogenez

Hücre dışı amiloid depoziti 3 ana bileşenden oluşur. Bunlar fibriler protein, serum amiloid P (SAP) ve glikozaminoglikanlardır. Fibriler protein, Ğ-katlantı tabaka yapısında dizilen 7-10  $\mu$  kalınlığında fibrillerden oluşur. SAP ve glikozaminoglikanlar ise tüm amiloidoz tiplerinde bulunur ve Ğ-katlantı tabaka yapısı oluşmasına katkıda bulunurlar (18). Amiloid depozitlerinin kıvrımlı Ğ katlantı tabaka yapısındaki konfigürasyonu proteolizden korunarak birikmesine ve Kongo kırmızı boyasıyla boyandığında karakteristik görünüm oluşmasına neden olur (19). Amiloid proteinler Kongo kırmızısı ile boyandığında polarize ışık mikroskobunda yeşil renkte çift kırma özelliği gösterirler ve bu boyanma paterni ile tanı konulur. Proteinlerin yanlış katlanması sonucu oluşan amiloid fibrillerinin dokulara hangi mekanizmalarla biriktiği net değildir. SAP gibi bazı kofaktörlerin bu birikimde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu kofaktörler fibril proteinlerinin sentezini artırır, fibril stabilizasyonunu sağlar ve oluşan fibrillerin proteolizini engeller. Bunun sonucunda da fibril proteinler dokularda birikirler (20-22). Amiloid proteinleri oluştuktan sonra parankimal ve mezenkimal dokulara ve kan damarlarının etrafında birikirler. Yerleştiği dokularda inflamatuvar yanıtı uyandırmaz ama bası yaparak yapısal bozukluğa ve organ disfonksiyonuna yol açabilirler (7).

## Sınıflandırma

Amiloidoz, amiloid fibrillerinin yerleşim yerine göre lokal veya sistemik olarak ve amiloid fibrilleri oluşturan öncü proteinlerin tiplerine göre sınıflandırılmaktadır. Bugüne kadar yaklaşık 36 öncü protein tanımlanmıştır. Amiloidoz alt tiplerinde isimlendirme yapılırken önce amiloidozun A'sı sonra öncü proteinin baş harfi yazılır.

Hastalığın lokalize veya sistemik olduğu da belirtilir. Daha önceki sınıflamalarda kullanılan primer, sekonder veya senil amiloidoz gibi terimler artık kullanılmamaktadır. Sistemik amiloidozda en sık görülen formlar; AL, AA, vahşi tip ATTR, kalıtsal ATTR ve b2-mikroglobulin amiloidozdur (3-5, 22-24).

## AL Amiloidoz

Eskiden primer amiloidoz olarak adlandırılan AL amiloidoz sistemik amiloidozun en sık görülen formudur. Amiloid fibriller monoklonal hafif zincir fragmanlarından oluşmaktadır. Hastalık diğer sistemik amiloidoz tiplerine göre daha hızlı progresyon gösterir ve tedavi edilmezse ölümcül seyreder. Tedavide hafif zincirleri üreten klonal plazma hücreleri hedef alınır (22).

## AA Amiloidoz

Önceleri sekonder amiloidoz olarak isimlendirilen AA amiloidoz kronik inflamatuvar durumlara bağlı olarak serum amiloid A'nın (SAA) proteolitik fragmanının amiloid fibrilleri oluşturması sonucu meydana gelmektedir. AA amiloidoza neden olan kronik inflamatuvar hastalıklar arasında romatoid artrit, ankilozan spondilit, Sjögren sendromu, ailesel Akdeniz ateşi (FMF), inflamatuvar barsak hastalıkları, osteomyelit, dermatomyozit, bronşektazi ve kistik fibrozis bulunmaktadır. Olguların büyük çoğunluğunda böbrek tutulumu vardır. Tedavi yaklaşımı altta yatan hastalığa yönelik olmaktadır (18,22).

## Vahşi tip ATTR Amiloidoz

Vahşi tip transtretinin dokularda birikmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Genellikle 60 yaşından sonra ve erkeklerde daha sık görülür. Vahşi tip transtretin genellikle myokarda birikerek kalp yetmezliği ve aritmiye neden olabilir. AL amiloidoza göre prognozu daha iyidir.

Tedavi yaklaşımı kalp yetmezliği gibi eşlik eden hastalıklara yönelik olmaktadır. Kemoterapi ve olog kök hücre nakli kontraendikedir (25-27).

## Kalıtsal ATTR Amiloidoz

Transtretin genindeki mutasyon ile oluşan mutant transtretinin çeşitli organ ve dokularda birikmesi sonucu ortaya çıkan formudur. Amerika ve İngiltere'de en sık

görülen mutasyon Thr60Ala'dır (T60A). Bu türde genellikle kalp yetmezliği veya periferik nöropati eşlik etmektedir. Tedavide karaciğer nakli ile hastalığın ilerlemesi yavaşlatılabilir veya durdurulabilir. Kemoterapi ve otolog kök hücre naklinin tedavide yeri yoktur (5,25,28-30).

### **Beta2- (Ğ2-M) Mikroglobulin Amiloidoz**

Kronik diyaliz hastalarında ciddi bir komplikasyon olarak görülebilir. Hastalarda karpal tünel sendromu veya osteoartrit gibi kas iskelet sistemi patolojileri görülmektedir. Renal transplantasyon hastalığın progresyonu engelleyen bir tedavi yöntemidir ve semptomatik düzelmeye neden olur (31).

Lokalize amiloidoz ise amiloidoz hastalarının %10-20'sinde görülür. Sistemik amiloidoza göre tanısı daha zordur çünkü sistemik amiloidozda tutulan bölgeler daha fazladır. Sistemik amiloidozda deri altı yağ dokusu, rektal mukoza, kemik iliği, kan ve serumda amiloid proteinleri gösterilerek tanı konulabilirken lokal amiloidozda sadece ilgili bölgeden yapılan biyopsi ile tanı konulabilir (19,32,33). Pulmoner amiloidozda solunum yolu tutulumu başlıca 3 şekilde olmaktadır. Bunlar trakeobronşiyal, nodüler parankimal ve diffüz alveoler septal tutulumdur.

### **Trakeobronşiyal Amiloidoz**

Trakeobronşiyal amiloidoz (TBA); amiloid proteinlerinin trakeobronşiyal ağaçta lokalize, diffüz veya multifokal birikimi ile karakterizedir. Çoğu hasta lokalize AL amiloidoz formunda görülürken nadiren sistemik AL ve AA amiloidoza bağlı trakeobronşiyal amiloidoz vakaları da bildirilmiştir (1,5,34-40). Hastalık erkeklerde daha sık görülmekte olup en sık 5. ve 6. dekadlarda görülür. Klinik bulgular tutulan bölgenin ve amiloid birikiminin yoğunluğuna göre değişir. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi öksürük, nefes darlığı, hırıltı, ses kısıklığı veya kan tükürme gibi yakınmalar tarifleyebilir (2,19,41). Trakeobronşiyal ağacın diffüz tutulumu hastalarda yanlılıkla astım tanısı konulmasına neden olabilir. Solunum fonksiyon testleri normal olabileceği gibi tutulumun şiddetine göre obstrüktif patern de saptanabilir (42). Akciğer grafisi olguların yarısında normalken bazı hastalarda trakea lümeninde daralma, lobar veya segmental atelektaziler görülebilir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YÇBT), bulguların saptanmasında daha duyarlıdır. Trakea ve ana bronş duvarlarında kalsifikasyonla birlikte kalınlaşma ve havayolu lümeninde daralma görülebilir (37,43). Ayırıcı tanıda trakeobronkopatia osteokondroplastika (TBO), tekrarlayan polikondrit, granülomatozisli polianjiit (GPA), sarkoidoz, trakeobronşiyal parakoksoidomikoz ve tüberküloz vardır (44-46). Tekrarlayan polikondrit ve

TBO'da trakeal ve bronşiyal posterior membran korunmuşken amiloidozda posterior membranda da tutulum vardır. Granülomatöz hastalıklarda amiloidozdaki gibi havayollarında sirküler mukozal kalınlaşma ve düzensizlik olabilir. Eşlik eden diğer klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların değerlendirilmesi amiloidozdan ayırımında önemli olsa da kesin ayırıcı tanı için doku örneklemesi gerekmektedir. GPA'de trakeobronşiyal ağaçta ülserasyon görülebilirken bu durum amiloidozda nadiren saptanır (47). TBA'da tanı için doku biyopsisi gereklidir. Bronkoskopik değerlendirmede submukozal plak ve nodüller veya lümeneye uzanan polipoid oluşumlar görülebilir ve bu bölgelerden alınan biyopsilerle tanı konulur (42). Tedavide asemptomatik olgular izlenirken semptomatik olgularda agresif tedaviler uygulanmaktadır (48). Üst ve şiddetli orta havayolu tutulumlarında havayolu açıklığını sağlamak için lazer veya forseps biyopsi ile debridman veya eksternal beam radyoterapi uygulanabilir. Lazer veya biyopsi ile debridman sonrası genellikle rekürrens görülür. Bunun için işlem sonrasında silikon stent yerleştirilebilir. Eksternal radyoterapiden sonra daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. İlerlemiş lokal hastalıkta havayolu açıklığını sağlamak için trakeotomi gerekebilir. Kolsişin ve sistemik kortikosteroidlerin tedavide yeri yoktur (37,49-52). TBA hastalarında prognoz değişkendir. Bir çalışmada tanı konulduktan 7-12 yıl sonra hastalıktan ölüm oranı %30 bildirilmişken diğer bir çalışmada 5 yıllık sürvinin %30-50 olduğu raporlanmıştır. Sistemik hastalık varlığında prognoz kötüdür ve hastalar genellikle tanı aldıktan sonraki iki 2 yıl içinde ölmektedir. Bu nedenle TBA tanısı konulan hastalar sistemik tutulum açısından değerlendirilmelidir. Takipte hastalar klinik, fonksiyonel ve radyolojik olarak izlenmeli, gereklilik halinde bronkoskopi ile havayolu yeniden değerlendirilmelidir (37,41).

## Nodüler Parankimal Amiloidoz

Nodüler parankimal amiloidoz, akciğer parankiminde genellikle tek veya multiple nodüllerle karakterize, sıklıkla lokalize AL formunda görülen nadir bir amiloidoz türüdür (1,33). Erkeklerde daha sık görülür ve ortalama görülme yaşı 67'dir (35,53). Hastalar genellikle asemptomatik olmakla beraber öksürük, nefes darlığı ve hemoptizi görülebilir (19). Radyolojik değerlendirmede akciğer grafisinde tek veya multiple düzgün sınırlı nodüler opasiteler görülürken YÇBT'de genellikle alt loblarda bazen bilateral ve subplevral lokalizasyonlarda düzgün sınırlı tek veya multiple nodüller görülür. Nodüllerde santral veya irregüler paternde kalsifikasyon veya kavitasyon olabilir. Nodüllerin şekli değişkendir ve boyutları 0,5-15 cm arasında olabilir. Nodüllerde büyüme çok yavaş seyirlidir (1,33,54,55).

Mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması ve Lenfoid interstisyel pnömoni (LIP) gibi lenfoproliferatif hastalıklarda veya Sjögren sendromunda multinodüler

parankimal amiloidoz görülebilir. Bu durumlarda amiloidoz akciğerlerle sınırlıdır ve radyolojik olarak bül veya ince duvarlı kistler görülebilir (33,56). YÇBT’de tek veya multiple nodüllerin görüldüğü durumlarda ayırıcı tanıda primer veya metastatik neoplaziler ve granülomatöz hastalıklar yer alırken multiple kist ve nodüllerin görüldüğü durumlarda ise Langerhans hücreli histiyositoz (LCH), lenfoid interstisyel pnömoni (LİP) ve lenfanjiomyomatozis (LAM) bulunur. LCH de nodüller genellikle 1cm altında ve sentrilobüler lokalizasyondadır. Kostofrenik açılar genellikle etkilenmemiştir. Amiloidozda ise nodül boyutları daha büyük ve dağılımı rastgeledir. LİP’deki nodüller de sentrilobüler yerleşimli ve genellikle 5 mm’den küçük çapta ve sınırları net değildir. LAM’da ise nodüller genellikle 1cm den küçük ve dağılımı üst ve periferik bölgelerde daha yoğundur. (19,33,57-59). Nodüler parankimal amiloidozda da tanı diğer amiloidoz türlerindeki gibi doku biyopsisi ile konulmaktadır. Lezyonlar genellikle periferik yerleşimli olduğundan transtorasik ince iğne biyopsisi tercih edilebilir. Histolojik incelemede amiloid, alveoler interstisyumda bulunur ve yoğun eozinofilik materyallerden oluşmaktadır. Nodülün içinde veya etrafında multinükleer dev hücreler, lenfositler, plazma hücreleri, kemik ve kırık alanları ve kalsifikasyonlar bulunabilir (5,33). Tedavide eksizyonel tedavilerle kür sağlanabilir ve uzun dönem sonuçları çok iyidir. Multiple nodüllerin varlığında ise cerrahi uygulanamasa bile hastalık progresyonu yavaş olduğu için prognoz iyi seyirlidir. Hastalar tanı konulduktan sonra sistemik amiloidoz açısından araştırılmalıdır.

## Diffüz Alveoler Septal Amiloidoz

Diffüz parankimal amiloidoz olarak da bilinen bu form amiloid depozitlerinin alveoler septa ve küçük damarların mediasında birikmesiyle karakterizedir. Genellikle sistemik amiloidozla beraber bulunur ama nadiren sistemik amiloidoza ait bulgusu olmayan vakalar da bildirilmiştir (34,60,61). En sık sistemik AL amiloidoz formunda görülmekle beraber sistemik AA, sistemik vahşi tip ATTR ve sistemik kalıtsal ATTR amiloidozda da raporlanmıştır. (6,35,62,63). Diffüz alveoler septal amiloidozda semptomlar eşlik eden sistemik amiloidoza bağlı gelişir. Pulmoner semptom genellikle olmadığı için diffüz alveoler septal amiloidoz tanısı genellikle post mortem olarak konulmaktadır (62,63). Radyolojik incelemede akciğer grafisinde her iki akciğerde retiküler veya retikülonodüler opasiteler ve bazen konsolide alanlar görülebilir. YÇBT’de görülebilecek bulgular arasında ise anormal retiküler opasiteler, interlobuler septal kalınlaşmalar, buzlu cam opasiteleri, multiple küçük iyi sınırlı 2-4 mm çapta nodüller ve subplevral bölgede konsolide alanlar vardır. Nodüller ve konsolidasyon alanları kalsifikasyon içerebilir. (33, 64,65). İnterlobuler septal kalınlaşmalar nodüler karakterde olabilir ve bu görünüm bronkovasküler yapılar ve

fissürler boyunca da görülebilir (66,67). Ayırıcı tanıda pnömoni, interstisyel akciğer hastalığı, lenfanjitik karsinomatoza, metastatik kalsifikasyon ve alveoler mikrolitiazis (ALM) vardır (19,57). Histolojik incelemede alveoler septaların eozinofilik materyalle kalınlaştığı ve damar duvarlarında amiloid fibrillerin biriktiği görülür. Pulmoner vas-küler yapılarda amiloid birikimi histolojik olarak yaygın görülse de genellikle klinik bulgulara yol açmaz. Nadir vakalarda endotel disfonksiyonuna yol açarak pulmoner hipertansiyon görülebilir (68). Tanı konulduktan sonra tedavinin belirlenmesi için amiloid alt tiplendirilmesi yapılmalıdır çünkü tedavi seçenekleri ve prognoz amiloid alt tiplerine göre değişmektedir. Örneğin sistemik AL amiloidoz varlığında kemo-terapi ve otolog kök hücre nakli uygulanırken sistemik AA amiloidozda alta yatan inflamatuvar hastalığa yönelik tedavi verilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Gillmore JD, Hawkins PN. Amyloidosis and respiratory tract. *Thorax* 1999; 54: 444-51.
2. Wang Q, Chen H, Wang S. Laryngo-tracheobronchial amyloidosis: a case report and review of literatüre. *Int. J. Clin. Exp. Pathol* 2014; 7: 7088-93.
3. Husby G. Nomenclature and classification of amyloid and amyloidoses. *J Intern Med* 1992; 232: 511-2.
4. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJ, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification. *International Society of Amyloidosis 2016 nomenclature guidelines. Amyloid* 2016; 23: 209-13.
5. Khor A, Colby TV. Amyloidosis of the Lung. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141: 247-54.
6. Cordier JF. Pulmonary amyloidosis in hematological disorders. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 502-13.
7. de Almeida RR, Zanetti G, Pereira E Silva JL, Neto CA, Gomes AC, Meirelles GS, et al. Respiratory Tract Amyloidosis. State-of-the-Art Review with a Focus on Pulmonary Involvement. *Lung* 2015; 193: 875-83.
8. Fernández de Larrea C, Verga L, Morbini P, Klersy C, Lavatelli F, Foli A, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *Blood* 2015; 125: 2239-44.
9. Foli A, Palladini G, Caporali R, Verga L, Morbini P, Obici L, et al. The role of minor salivary gland biopsy in the diagnosis of systemic amyloidosis: results of a prospective study in 62 patients. *Amyloid* 2011; 18: 80-2.
10. Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis (primary [AL], immunoglobulin light chain): the natural history in 80 patients. *Am J Med* 1988; 85: 73-80.
11. McPherson RA, Onstad JW, Ugoretz RJ, Wolf PL. Coagulopathy in amyloidosis: combined deficiency of factors IX and X. *Am J Hematol* 1977; 3: 225-35.
12. Mumford AD, O'Donnell J, Gillmore JD, Manning RA, Hawkins PN, Laffan M. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol* 2000; 110: 454-60.
13. Kaw YT, Esparza AR. Solitary pleural amyloid nodules occurring as coin lesions diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 1991; 7: 304-7.
14. Dahlgren SE, Lewenhaupt A, Ovenfors CO. Fine needle biopsy diagnosis in nodular pulmonary

- amyloidosis. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1970; 78: 1-5.
15. Schönland SO, Hegenbart U, Bochtler T, Mangatter A, Hansberg M, Ho AD, et al. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood* 2012; 119: 488-93.
  16. Brambilla F, Lavatelli F, Di Silvestre D, Valentini V, Rossi R, Palladini G, et al. Reliable typing of systemic amyloidoses through proteomic analysis of subcutaneous adipose tissue. *Blood* 2012; 119: 1844-7.
  17. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009; 114: 4957-9.
  18. Georgiades CS, Neyman EG, Barish MA, Fishman EK. Amyloidosis: review and CT manifestations. *Radiographics* 2004; 24: 405-16.
  19. Urban BA, Fishman EK, Goldman SM, Scott WW Jr, Jones B, Humphrey RL, et al. CT evaluation of amyloidosis: spectrum of disease. *Radiographics* 1993; 13:1295-308.
  20. Berlotti V, Nuvolone M, Giorgetti S. The workings of the amyloid diseases. *Ann Med* 2007; 39: 200-7.
  21. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007; 36: 411-23.
  22. Sayın B, Siren S. Amyloidosis and Kidney Involvement. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2013; 6: 39-44.
  23. Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story. *Br J Haematol* 2001; 114: 529-38.
  24. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the international society of amyloidosis. *Amyloid* 2010; 17: 101-4.
  25. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 31.
  26. Westermark P, Bergstrom J, Solomon A, Murphy C, Sletten K. Transthyretin-derived senile systemic amyloidosis: clinicopathologic and structural considerations. *Amyloid* 2003; 10: 48-54.
  27. Ng B, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 425-9.
  28. Zhen DB, Swiecicki PL, Zeldenrust SR, Dispenzieri A, Mauermann ML, Gertz MA. Frequencies and geographic distributions of genetic mutations in transthyretin- and non-transthyretin-related familial amyloidosis. *Clin Genet* 2015; 88: 396-400.
  29. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*. 2015; 22: 123-31.
  30. Sridharan M, Highsmith WE, Kurtin PJ, Zimmermann MT, Theis JD, Dasari S. A Patient With Hereditary ATTR and a Novel AGel p.Ala578Pro Amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 2018; 6196: 30496-8.
  31. Drüeke TB. Beta2-microglobulin and amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 1: 17-24.
  32. Pickford HA, Swensen SJ, Utz JP. Thoracic cross-sectional imaging of amyloidosis. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 351-5.
  33. Chung MJ, Lee KS, Franquet T, Müller NL, Han J, Kwon OJ. Metabolic lung disease: imaging and histopathologic findings. *Eur J Radiol* 2005; 54:233-45.

34. Hui AN, Koss MN, Hochholzer L, Wehunt WD. Amyloidosis presenting in the lower respiratory tract: clinicopathologic, radiologic, immunohistochemical, and histochemical studies on 48 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 212-8.
35. Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis: the Mayo Clinic experience from 1980 to 1993. *Ann Intern Med* 1996; 124: 407-13.
36. da Costa P, Corrin B. Amyloidosis localized to the lower respiratory tract: probable immuno-amyloid nature of the tracheobronchial and nodular pulmonary forms. *Histopathology* 1985; 9: 703-10.
37. O'Regan A, Fenlon HM, Beamis JF Jr, Steele MP, Skinner M, Berk JL. Tracheobronchial amyloidosis: the Boston University experience from 1984 to 1999. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 69-79.
38. Capizzi SA, Betancourt E, Prakash UB. Tracheobronchial amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1148-52.
39. Celli BR, Rubinow A, Cohen AS, Brody JS. Patterns of pulmonary involvement in systemic amyloidosis. *Chest* 1978; 74: 543-7.
40. Kirbas G, Dagli CE, Tanrikulu AC, Yildiz F, Bukte Y, Senyigit A, et al. Unusual combination of tracheobronchopathia osteochondroplastica and AA amyloidosis. *Yonsei Med J* 2009; 50: 721-4.
41. Ding L, Li W, Wang K, Chen Y, Xu H, Wang H. Primary tracheobronchial amyloidosis in China: analysis of 64 cases and a review of the literature. *J huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2010; 30: 599-603.
42. Saleiro S, Hespanhol V, Magalhaes A. Endobronchial amyloidosis. *J Bronchol* 2008; 15: 95-9.
43. Yamamoto T, Masayuki M, Mizuno S, Saga T, Itoh H. Primary diffuse tracheobronchial amyloidosis: Radiologic findings. *J Thor Imaging* 2001; 16: 177-80.
44. Azeredo F, Severo A, Zanetti G, Marchiori E. Floppy ears and tracheal wall narrowing. *Neth J Med* 20212; 70: 417-21.
45. Marchiori E, Escuissato DL, Souza AS Jr, Barillo JL, Warszawiak D, de Souza AS. Computed tomography findings in patients with tracheal paracoccidioidomycosis. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32: 788-91.
46. Marchiori E, Pozes AS, Souza AS Jr, Zanetti G. Diffuse abnormalities of the trachea: computed tomography findings. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 47-54.
47. Acar T, Bayraktaroglu S, Ceylan N, Savas R. Computed tomography findings of tracheobronchial system diseases: a pictorial essay. *Jpn J Radiol* 2014; 33: 51-8.
48. Weismann RE, Clagett OT, McDonald JR. Amyloid disease of the lung treated by pneumonectomy; report of a case. *J Thorac Surg* 1947; 16: 269-81.
49. Neben-Wittich MA, Foote RL, Kalra S. External beam radiation therapy for tracheobronchial amyloidosis. *Chest* 2007; 132: 262-7.
50. Fiorelli A, Accardo M, Galluccio G, Santini M. Tracheobronchial Amyloidosis treated by endobronchial laser resection and self expanding Y stent. *Arch Broncopneumol* 2013; 49: 303-5.
51. Alloubi I, Thumerel M, Begueret H, Baste JM, Velly JF, Jougon J. Outcomes after bronchoscopic procedures for primary tracheobronchial amyloidosis: retrospective study of 6 cases. *Pulm Med* 2012; 2012: 352719.
52. Piazza C, Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C, Bolzoni A, Peretti G. Endoscopic management of laryngo-tracheobronchial amyloidosis: a series of 32 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260: 349-54.
53. Chen KT. Amyloidosis presenting in the respiratory tract. *Pathol Annu* 1989; 24 pt 1: 253-73.



54. Howard S, Jagannathan J, Krajewski K, Giardino A, Zukotynski K, O'Regan K, et al. Multimodality imaging in amyloidosis. *Cancer Imaging* 2012; 12: 109-17.
55. Vieira IG, Marchiori E, Zanetti G, Cabral RF, Takayasu TC, Spilberg G, et al. Pulmonary amyloidosis with calcified nodules and masses—a six-year computed tomography follow-up: a case report. *Cases J* 2009; 8: 6540.
56. Ohdama S, Akagawa S, Matsubara O, Yoshizawa Y. Primary diffuse alveolar septal amyloidosis with multiple cysts and calcification. *Eur Respir J* 1996; 9: 1569-71.
57. Renapurkar RD, Kanne JP. Metabolic and storage lung diseases: spectrum of imaging appearances. *Insights Imaging* 2013; 4: 773-85.
58. Jeong YJ, Lee KS, Chung MP, Han J, Chung MJ, Kim KI, et al. Amyloidosis and lymphoproliferative disease in Sjögren syndrome: thin-section computed tomography findings and histopathologic comparisons. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28: 776-81.
59. Marchiori E, Zanetti G, Hochegger, Irion KL. Cystic amyloidosis or lymphoid interstitial pneumonia associated with amyloidosis? A diagnostic challenge. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1041-2.
60. BoydKing A, Sharma O, Stevenson K. Localized interstitial pulmonary amyloid: a case report and review of the literature. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 517-20.
61. Rajagopala S, Singh N, Gupta K, Gupta D. Pulmonary amyloidosis in Sjogren's syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Respirology* 2010; 15: 860-6.
62. Authier FJ, Lechapt-Zalcman E, Mussini JM, Plante-Bordeneuve V, Eizenbaum JF, Jacobson DR, et al. Marked systemic amyloid angiopathy in patients with val 107 transthyretin mutation. *J Clin Neuromuscul Dis.* 1999; 1: 82-5.
63. Ueda M, Ando Y, Haraoka K, Katsuragi S, Terasaki Y, Sugimoto M, et al. Aging and transthyretin-related amyloidosis: pathologic examinations in pulmonary amyloidosis. *Amyloid.* 2006; 13: 24-30.
64. Mekinian A, Jaccard A, Soussan M, Launay D, Berthier S, Federici L, et al. 18F-FDG PET/ CT in patients with amyloid light-chain amyloidosis: case-series and literature review. *Amyloid* 2012; 19: 94-8.
65. Marchiori E, Souza AS Jr, Franquet T, Müller NL. Diffuse highattenuation pulmonary abnormalities: a pattern-oriented diagnostic approach on high-resolution CT. *Am J Roentgenol* 2005; 184: 273-82.
66. Marchiori E, Souza AS, Ferreira A, Azevedo KC, Fialho SM, Crespo SJV. Pulmonary amyloidosis: computed tomography findings. *Radiol Bras* 2003; 36: 89-94.
67. Graham CM, Stern EJ, Finkbeiner WE, Webb WR. High-resolution CT appearance of diffuse alveolar septal amyloidosis. *Am J Roentgenol* 1992; 158: 265-7.
68. Eder L, Zisman D, Wolf R, Bitterman H. Pulmonary hypertension and amyloidosis—an uncommon association: a case report and review of the literature. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 416-9.

# Pulmoner Alveoler Proteinozis

Onur Yazıcı

Pulmoner alveoler proteinozis (PAP); alveoler makrofaj ve alveollerde surfaktan birikimi ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. İlk olarak Samuel H.Rosen ve arkadaşları tarafınca 1958 yılında tanımlanmıştır. Önceleri hastalığın çevresel iritan veya infeksiyöz ajanların inhalasyonu sonucu alveollerde aşırı miktarda surfaktan protein (SP)'inin üretimi sonucu geliştiği düşünülüyordu. Ancak hastalığın etyopatogenezi ile ilgili bilgiler arttıkça; alveollerde surfaktan birikiminin asıl nedeninin aşırı üretimden çok klirensindeki azalma olduğu anlaşılmıştır. Alveollerdeki surfaktan klirensinde bozulma; otoimmün, konjenital veya sekonder olmak üzere 3 ayrı yolla olabilmektedir (1-3).

## Epidemiyoloji

PAP nadir görülen bir akciğer hastalığıdır ve epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Ülkelere göre değişmekle birlikte prevalansın 3.7-40/1000000 ve insidansın yıllık 0.2/1000000 olduğu tahmin edilmektedir (2). Türkiyeden olgu sunumları bildirilmekle beraber epidemiyolojik verilerle ilgili net bilgi bulunmamaktadır. PAP alt tiplerinden otoimmün PAP'ın insidansı yaklaşık 0.2/1000000/yıl, prevalansı ise 3.7/1000000 olarak tahmin edilmektedir (4). Japon verilerine göre otoimmün PAP için tahmini insidans 0.49/1000000 iken tahmini prevalans 6.2/1000000 olarak belirtilmiştir. Yine Japonyada yapılan bir çalışmada premortem olarak 40 sekonder PAP olgusu tanımlanmış ve sekonder PAP için tahmini prevalansın 0.3/1000000 olduğu belirtilmiştir (5,6). Konjenital PAP için insidans ve prevalans verileri bilinmemektedir

(7). PAP genellikle 30-60 yaşlarda ve erkeklerde 2 kat fazla görülmektedir fakat kadınlarda erkeklere göre daha erken yaşta görülebilir. Otoimmün PAP 40-50 yaşlarda daha sık görülür ve erkek kadın oranı sigara içenlerde 1.3-2/1 ve sigara içmeyenlerde 1/1 olarak bildirilmiştir. Sekonder PAP'ta erkek kadın oranı ise 1.2/1 olarak bildirilmiştir (2,5,8,9). PAP'ta bilinen ırksal bir tercih yoktur. Hastalarının %53-85'de sigara içme öyküsü bulunmaktadır (2,3).

## Patogenez

PAP'ta asıl patogenez surfaktanın, klirensindeki azalmaya bağlı olarak alveoler boşluklarda birikmesidir. Pulmoner surfaktan tip 2 epitel hücrelerinden salgınır ve %90 fosfolipid (fosfolitidil kolin, fosfatidil protein) ve %10 proteinden (SP A, B, C, D) oluşmaktadır. Surfaktan sentez edildikten sonra alveoler boşluğa salgınır ve alveol duvarının iç yüzeyini döşer. Surfaktanın ana içeriği olan fosfolipid, hava sıvı arayüzeyindeki yüzey gerilimini azaltmada kritik öneme sahiptir. Bu sayede ekspiryum sonunda alveollerin kollapsı engellenir, boyutu sabitlenir ve elastik recoil azalır (10,11). SP A, B, C ve D hem surfaktanın organizasyonu için hem de doğal bağışıklık için önemlidir (12,13). Surfaktan tip 2 alveoler epitel hücrelerinde veya alveoler makrofajlarda katabolize edilir. İşte PAP'ta görülen asıl anormallik alveoler makrofajların maturasyonu veya fonksiyonundaki bozulmaya bağlı olarak surfaktanın klirensindeki bozulmadır. Alveoler makrofajların maturasyonu, metabolik ve immün fonksiyonlarının gelişimi için ise granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) önemlidir. GM-CSF, alveoler makrofajlardaki reseptörlere (GM-CSF reseptör  $\alpha$  veya  $\beta$  zincire) bağlanarak etkisini gösterir. GM-CSF'nin makrofajlardaki bu reseptörlere bağlanamaması durumunda alveoler makrofajların maturasyonu zayıflar ve fonksiyonu bozulur (14). GM-CSF geni devre dışı bırakılmış farelerde surfaktanın insan PAP fenotipine benzer şekilde alveollerde biriktiği gösterilmiştir (15,16). Yine GM-CSF reseptör  $\alpha$  zinciri defektli farelerde de GM-CSF defektli farelerdekine benzer akciğer fenotipi geliştiği gösterilmiştir (17). GM-CS defektli farelerde GM-CS genini değiştirerek ve aerolizer GM-CSF vererek pulmoner anormalliklerin düzeldiği gösterilmiştir (18,19). GM-CSF deki eksiklik PAP hastalarının küçük bir kısmında da görülebilen pulmoner fibrozis gelişimine de katkı sağlayabilir. Çalışmalarda bleomisinle indüklenmiş fibroziste, tip 2 alveoler epitel hücrelerinde azalmış GM-CSF mrna ekspresyonu gösterilmiştir. Bleomisinle tedavi edilen farelerde nötralize anti GM-CSF IgG uygulanması sonucu fibrosis arttığı raporlanmıştır (20). GM-CSF, surfaktan metabolizmasındaki rollerinin yanı sıra myeloid hücrelerin maturasyonu için de gereklidir (21). GM-CSF, transkripsiyon faktör PU.1 aracılığıyla alveoler makrofajlarca gerçekleştirilen fagositozu da artırır (22). İnsan çalışmalarında ayrıca GM-CSF tedavisinin PU.1 ekspresyo-

nunu arttırdığı ve doğal bağışıklık fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (23). GM-CSF defektli farelerde çok geniş spektrumda mikrobiyal patojenlere (bakteri, virüs, parazit ve mantar) yatkınlık artmıştır (24-27). Klinik gözlemlerde PAP hastalarında alışlagelmiş olmayan infeksiyonların (nokardiya ve mikobakteriyel infeksiyonlar gibi) görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir (28).

## Sınıflama

### Otoimmün PAP

Otoimmün PAP, GM-CSF'ye karşı gelişen otoantikorlar sonucu oluşur ve en sık görülen formudur. Erişkin PAP hastalarının çoğunu (yaklaşık %90) otoimmün PAP oluşturmaktadır. Otoimmün PAP'ta GM-CSF'ye karşı gelişen otoantikorlar, GM-CSF nin makrofajlar üzerindeki reseptörlere bağlanmasını engelleyerek makrofaj disfonksiyonuna ve bunun sonucunda surfaktan klirensinde bozulmaya neden olur. Otoimmün PAP'ta bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında GM-CSF düzeyleri normaldir ancak serum ve BAL sıvısında anti GM-CSF IgG düzeyleri artmıştır (2). Nakata ve ark. daha önce idiyopatik PAP olarak isimlendirilen hastaların serum ve BAL sıvılarında CM-CSF nötralize antikorları (Ab) tanımlamışlardır. Bu hastaların büyük çoğunluğu şu an otoimmün PAP olarak sınıflandırılan vakalardır. Otoimmün PAP'ta görülen nötralize Ab'lar konjenital veya sekonder PAP'ta gösterilememiştir (29-31). PAP hastalarından elde edilen GM-CSF Ab'ları sağlıklı insan dışı canlılara injekte edildikten sonra insanlarda görülen PAP'a benzer akciğer fenotipi olduğu gösterilmiştir. Bu durum otoimmün PAP'ın GM-CSF sinyalizasyonunu bozan otoantikorlardan kaynaklandığı hipotezini desteklemektedir (32,33).

### Sekonder PAP

Sekonder PAP, erişkin PAP hastalarında otoimmün PAP hastalarından sonra görülen en sık formdur. Erişkin PAP hastalarının yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır. Sekonder PAP, altta yatan hastalıklara veya toksik nedenlere bağlı olarak alveoler makrofajların sayı ve fonksiyonundaki azalmaya bağlı oluşur (4,34,35). Altta yatan hastalıklar arasında en sık hematolojik hastalıklar görülmekte olup, solid maligniteler, immun yetmezlik sendromları, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyon hastalıkları da görülebilmektedir. Toza mesleki maruziyet alveoler makrofajlara direk toksiktir ve fonksiyonel bozulmaya neden olarak sekonder PAP'a neden olabilir. PAP ile ilişkili ilk tanımlanan mesleki maruziyetler arasında silika çalışanları vardır. Aliminyum, titanyum ve indium tinoxide de PAP hastalarında mesleki maruziyetler açısından suçlanmıştır (36-38).

## Konjenital PAP

Konjenital PAP, GM-CSF reseptör proteini veya SP'de genetik mutasyon sonucu gelişir ve en az görülen şeklidir. Konjenital PAP birkaç farklı mekanizmayla ortaya çıkabilir. Bunlardan birisi GM-CSF reseptör  $\alpha$  ve  $\beta$  zincirini kodlayan SCF2RA ve SCF2RB deki mutasyondur. Bu reseptör granülosit ve makrofajların üretimini, farklılaşmasını ve fonksiyonunu düzenler. CSFR2A mutasyonu olan hastaların yenidoğandan 9 yaşına kadar ve CSFR2B mutasyonu olanların ise yenidoğandan 36 yaşına kadar görüldüğü bildirilmiştir (39-42). SP'de genetik bozukluk sonucu gelişen PAP ise genellikle yenidoğan döneminde görülür. Bu gruptaki hastalarda prognoz oldukça kötüdür ve genellikle erken dönemde ölümle sonuçlanır (43).

PAP sınıflandırmasında otoimmün, sekonder veya konjenital PAP sınıflamasına uymayanlar ise sınıflandırılmayan PAP olarak adlandırılır.

## Klinik

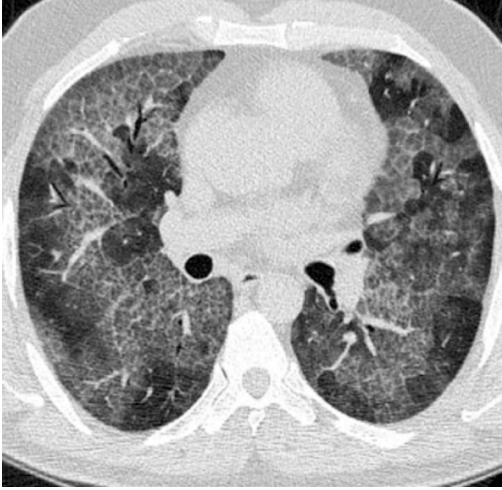
PAP'ta klinik süreç spontan rezolüsyondan solunum yetmezliğine kadar oldukça değişkendir. Hastaların 1/3'ü asemptomatiktir. En sık görülen semptom ise progresif nefes darlığıdır (44). Hastaların önemli bir kısmında öksürük yakınması da vardır ve bu balgamlı olabilmektedir. Hastalarda görülebilen diğer semptomlar ise; halsizlik, kilo kaybı, göğüs ağrısı ve eklem ağrısıdır. Ateş hastalığın kendisine ait bir bulgu olarak görülebileceği gibi, altta yatan hematolojik maligniteler veya infeksiyonlara bağlı da gelişebilir. Böyle bir durumda ileri değerlendirme yapılmalıdır (5,45). Fizik muayene bulguları non spesifiktir. Dinlemekle raller duyulabilir. Hastaların %25 de çomak parmak vardır. Bazı hastalarda siyanoz görülebilir (5,44,46).

## Görüntüleme Yöntemleri

Akciğer grafisinde başlangıçta santral bölgelerde baskın olan ancak zamanla artarak tüm zonları tutan alveoler infiltrasyonlar vardır (**Şekil 1**). Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YÇBT)'de her iki akciğer parenkiminde yamalı buzlu cam opasiteleri ve interlobuler ve intralobar septalarda kalınlaşma görüntüsü tipiktir. Bu görünüm kaldırım taşı (crazy paving) görüntüsü olarak da isimlendirilir ve otoimmün PAP hastalarının yaklaşık%83'de görülmektedir (**Şekil 2**). YRBT bulguları PAP alt tipleri hakkında da bilgi verebilir. Otoimmün PAP'ta buzlu cam infiltrasyonları genellikle akciğerin alt bölgelerinde yamalı coğrafik bir dağılım gösterirken sekonder PAP'ta diffüz bir yayılım vardır (47-50). PAP hastalarında görülen YRBT bulguları PAP için spesifik değildir. Benzer görüntüler; pulmoner ödem, alveoler hemoraji, organize



**Şekil 1:** PAP'lı bir hastanın PA akciğer grafisi; her iki hemitoraksta alveoler infiltrasyonlar.



**Şekil 2:** PAP'lı bir hastanın YR-BT'si; her iki akciğer parenkiminde yamalı buzlu cam opasiteleri ve interlobuler ve intralobar septalarda kalınlaşma (kaldırım taşı görünümü).

pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), Pneumocystis Jiroveci pnömonisi ve lipoid pnömonide de görülebilir (49,51).

## Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri PAP tanısında sınırlı fayda sağlamaktadır. Zorlu vital kapasite (FVC) ve birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) değerleri genellikle normal sınırlarda olmakla birlikte bazı hastalarda restriktif bozukluk görülebilir. Karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) sıklıkla azalmıştır ve hastalığın ağırlığı ile korelasyon

gösterir. Hastalığın şiddetini belirlemede ayrıca arteriyal kandaki parsiyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) ve alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti (p(A-a)O<sub>2</sub>) de kullanılabilir (5,52).

## Laboratuvar Analizi

PAP için bakılan rutin laboratuvar parametrelerinin çoğu normaldir. Laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi PAP hastalarında genellikle yüksektir ama bu bulgu nonspesifiktir. LDH düzeyi; PaO<sub>2</sub> ve p(A-a)O<sub>2</sub> ile korelasyon göstermektedir (8,44). PAP'ta rutin laboratuvar parametreleri dışında GM-CSF, anti GM-CSF Ab, SP A,B,C,D, Krebs von den lungen-6 (KL-6), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), sitokeratin 19, karsinoembriyjenik antijen, nöron spesifik enolaz (NSE), Cyfra 21-1 ve serum kitinaz 3- benzeri protein 1 (YKL-40) gibi birçok biyomarker çalışılmış ancak anti GM-CSF Ab'ları dışında hiçbirisi PAP için spesifik bulunmamıştır (2,6,52-54). Otoimmün PAP'ta serum GM-CSF Ab düzeyi yüksektir ve sensitivite ve spesifitesi %100 olarak bildirilmiştir. GM-CSF Ab düzeyi hastalık şiddeti ile korelasyon göstermemektedir.

Sekonder PAP'ta GM-CSF Ab'u yoktur. Altta yatan ek hastalığın ve GM-CSF Ab'unun olmaması ile tanı konulur. Konjenital PAP'ta serum GM-CSF düzeyleri artmıştır. Ancak serum GM-CSF konjenital hastalığa spesifik değildir. Altta yatan ek hastalığı olmayanlarda serum GM-CSF Ab'larının negatif olması ve serum GM-CSF düzeyinin yüksek olması durumunda genetik değerlendirme yapılmalıdır (5,55,56).

## Bronkoskopi

PAP tanısında bronkoskopi önemli yer tutmaktadır. BAL sırasında elde edilen süt görünümünde materyal önemli ölçüde PAP tanısını desteklemektedir. Süt benzeri görünümün nedeni alveoler boşluklarda biriken yüksek miktardaki lipoproteinöz materyaldir. Toplanan materyal karakteristik olarak periyodik asit schiff (PAS ) veya oil red O pozitif boyanmaktadır (8,57). BAL analizi ve serum GM-CSF Ab ölçümü, tipik radyolojik görünümü olan çoğu hastada doku örnekleme gereksinimini ortadan kaldırır. Transbronşiyal biyopsi (TBB) özellikle radyoloji ve BAL görünümü tipik olmayan hastalar için önerilir ve tanı olasılığını artırır. Tanı konulamayan bazı hastalarda açık akciğer biyopsisi gerekebilir (5,58,59).

## Tedavi

PAP tedavisi için uluslararası bir fikir birliği bulunmamaktadır. Tedavi kararı hastalığın ağırlığına ve PAP tipine göre değişmektedir. Asemptomatik veya hafif semptomu olan

hastalar ve önemli derecede fonksiyonel etkilenmesi olmayan hastalar klinik ve fonksiyonel takibe alınabilir. Orta ve ileri düzeyde semptomatik olan, solunum fonksiyon testleri bozuk olan ve hipoksemik olan hastalar tedavi için değerlendirilmelidir (2,3).

## Tüm Akciğer Lavajı

Tüm akciğer lavajı (TAL) otoimmün PAP hastalarında ilk tercih edilecek tedavi yöntemidir (60). TAL genel anestezi altında çift lümenli endotrakeal tüp kullanılarak yapılır. Bir akciğer ventile edilirken diğer akciğer 37 dereceye ısıtılmış serum fizyolojik ile yıkanır. Yıkama sırasında verilen sıvı her defasında geri aspire edilir ve sıvı rengi açılıncaya kadar işleme devam edilir. İşlem sırasında 20 litreye kadar serum fizyolojik kullanılır. İşlem sırasında manuel yöntemle veya Vest gibi aletlerle yapılan perküsyon proteinöz materyalin temizlenmesini kolaylaştırabilir. TAL'da genel yaklaşım birkaç gün veya birkaç hafta sonrasında diğer akciğerin yıkanması olmakla birlikte aynı seansta her iki akciğeri yıkayan merkezler de bulunmaktadır. TAL yapılamayan hastalarda segmental lavaj da düşünülebilir. TAL'da işlem prosedürü işlemi yapan hekime göre de değişiklik gösterebilir (2,3,8,53,58,61-64). TAL'dan sonra hastaların oksijenizasyonu ve solunum fonksiyon testinde düzelmeler olduğu gösterilmiştir. Seymour ve arkadaşları TAL'dan sonraki 3 aylık periyotta hastaların PaO<sub>2</sub> değerlerinde 20mmHg, FEV<sub>1</sub> değerlerinde ortalama 0,26 litre, FVC değerlerinde ortalama 0,5 litre ve DLCO'da 4,4 mL/mm Hg 5 dk artış olduğunu göstermiştir (8). TAL yapılan hastaların bir kısmında takip eden yıllar içerisinde yeniden işlemi tekrarlamak gerekebilir. Literatürde hastalığın relaps oranları %30-56 olarak belirtilmiştir. DLCO değeri %42'nin altında olan hastalarda relaps gelişme ihtimalinin arttığı ve yeniden TAL ihtiyacının olabileceği bildirilmektedir (65,66). TAL sonrası en sık görülen yan etki ateştir. Hastaların yaklaşık %18'de işlem sonrası ateş görülmektedir. TAL sonrasında hastaların %14'de hipoksemi ve %0.8'de de pnömotoraks görüldüğü bildirilmiştir (67).

## GM-CSF Replasman Tedavisi

Otoimmün PAP'ta asıl sorun GM-CSF biyoyararlanımının bozuk olması olduğu fikrinden yola çıkılarak rekombinan (rh) GM-CSF tedavide kullanılmaya başlanmıştır. 1996'da Seymour ve arkadaşları PAP tanısı olan bir hastaya subkutan yolla uyguladıkları GM-CSF sonrası hastanın klinik ve oksijenizasyonunun düzeldiğini raporlamış (68) ve bundan sonra yapılan çalışmalarda GM-CSF ile ilgili bilgiler artmıştır. Yapılan prospektif bir çalışmada 25 hastaya subkutan yolla uygulanan GM-CSF'nin hastaların %48'inde semptomları, oksijen değerlerini ve radyolojik bulguları iyileştirdiği gösterilmiştir. Uygulanan tedavi hastalar tarafından iyi tolere edilmiş ve lokal yan



etkiler dışında önemli bir yan etki görülmemiştir (69). 35 Japon hastaya uygulanan nebülize rhGM-CSF sonrasında ise hastaların %62'sinde nefes darlığında ve altı dakika yürüme testi (6 DYT)'inde düzelme görülmüş ve yine hastalarda önemli bir yan etki görülmemiştir. Bu çalışmada 30 aylık takip sonunda hastaların %66'nın ek tedaviye ihtiyacı olmamıştır (70,71). GM-CSF kullanımı ile ilgili randomize kontrollü çalışmaların olmaması ve yapılan çalışmalardaki örnek sayısının az olması ilacın kullanımını kısıtlamaktadır. Halihazırda inhale rhGM-CSF ile ilgili plasebo kontrollü 2 çalışma devam etmektedir (NCT02702180 ve NCT02835742).

## Kortikosteroid

PAP hastalarında kortikosteroid tedavisinin etkili olduğu ile ilgili kanıt yoktur. Yan etki görülme sıklığı da dikkate alındığında PAP hastalarında kortikosteroid tedavi önerilmemektedir (72).

## Rituximab

Anti GM-CSF Ab'lerinin neden olduğu otoimmün PAP'ta, B lenfositleri hedef alan tedaviler denenmiştir. Anti CD20 monoklonal Ab'u olan rituximab da bu amaçla otoimmün PAP hastalarına denenmiş bir ajandır. Kavuru ve ark. tarafınca yapılan bir çalışmada 10 otoimmün PAP hastasına uygulanan rituximab tedavisi sonrasında 7 hastanın gaz değişiminde düzelme görülmüştür (73). Veriler umut verici gibi görünse de rituximabın otoimmün PAP'ta rutin tedaviye girebilmesi için daha büyük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Halen rituximab ile ilgili devam eden bir çalışma bulunmaktadır (NCT01842386) (70).

## Plazmaferez

Otoantikörleri azaltmak için uygulanan plazma değişimi ile birkaç hastada başarılı sonuçlar alınsa da PAP hastalarında rutin tedavide kullanılacak şekilde tutarlı sonuçlar bulunmamıştır (74).

## Akciğer Nakli

Konvansiyonel tedaviye dirençli PAP hastaları için akciğer nakli düşünülebilir. Ancak PAP hastalarında akciğer nakli ile ilgili deneyim azdır. Akciğer nakli yapılırsa bile rekürrens görülebilmektedir (75-77).

Sekonder PAP için başlangıç tedavi yaklaşımı etyolojide sorumlu tutulan maruziyeti ortadan kaldırmak veya altta yatan hastalığın tedavisidir. Myelodisplastik sendrom hastalarında PAP gelişmesi kötü prognozla ilişkilidir. İleri solunum yetmezliği gelişenlerde TAL uygulanabilir. Bu hastalarda kemik iliği transplantasyonu düşünülebilir ama veriler olgu serileriyle kısıtlıdır (78-81).

Konjenital PAP'ta TAL fayda sağlayabilse de küratif değildir. GM-CSF replasman tedavisinin etkisi gösterilememiştir. Bu hasta grubunda akciğer nakli düşünülebilir (2,82).

## Prognoz

PAP'ta klinik süreç spontan rezolüsyondan ölüme kadar değişkenlik gösterebilir. Hangi hastalarda spontan rezolüsyon görüleceği belli değildir. Mortalitenin en sık nedeni solunum yetmezliği ve enfeksiyonlardır. Seymour ve ark. 231 PAP hastasında 5 yıllık survinin tedavisiz izlenen grupta %85 ve TAL uygulanan grupta %94 olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada ölümlerin %72'sinin solunum yetmezliği ve %18'inin ise kontrolsüz enfeksiyonlar nedeniyle görüldüğü bildirilmiştir (8). Japonya'da yapılan bir çalışmada PAP hastalarında 5 yıllık survinin %100 olduğu ve hastaların %4'ünde ciddi enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir (5). Sekonder PAP ta klinik süreç altta yatan hastalığa bağlıdır ve prognoz otoimmün PAP'tan daha kötüdür (78).

## KAYNAKLAR

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123-42.
2. Carrington JM, Hershberger DM. *Pulmonary Alveolar Proteinosis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.*
3. Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, Culver DA. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 554-65.
4. Borie R, Danel C, Debray MP, Taille C, Dombret MC, Aubier M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 98-107.
5. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 752-62.
6. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, Saraya T, Inoue Y, Hamano E, et al. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *Eur Respir J* 2011; 37: 465-8.
7. Trapnell BC, Suzuki T. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome. In: Gripp MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 5th ed. Mc Graw Hill Education; 2015. p. 1028-37.*
8. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-35.

9. Trapnell BC, Carey BC, Uchida K, Suzuki T. Pulmonary alveolar proteinosis, a primary immunodeficiency of impaired GM-CSF stimulation of macrophages. *Curr Opin Immunol* 2009; 21: 514-21.
10. Carey B, Trapnell BC. The molecular basis of pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol* 2010; 135: 223-35.
11. Serrano AG, Perez-Gil J. Protein-lipid interactions and surface activity in the pulmonary surfactant system. *Chem Phys Lipids* 2006; 141: 105-18.
12. Chiba H, Piboonpocanun S, Mitsuzawa H, Kuronuma K, Murphy RC, Voelker DR. Pulmonary surfactant proteins and lipids as modulators of inflammation and innate immunity. *Respirology* 2006; 11: 2-6.
13. Kingma PS, Whitsett JA. In defense of the lung: surfactant protein A and surfactant protein D. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 277-83.
14. Tanaka N, Watanabe J, Kitamura T, Yamada Y, Kanegasaki S, Nakata K. Lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis express a factor which neutralizes granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *FEBS Lett* 1999; 442: 246-50.
15. Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M, Ream B, Rashid A, Bronson RT, et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 1994; 264: 713-16.
16. Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, Metcalf D, Hodgson G, Gall JA, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5592-96.
17. Robb L, Drinkwater CC, Metcalf D, Li R, Köntgen F, Nicola NA, et al. Hematopoietic and lung abnormalities in mice with a null mutation of the common beta subunit of the receptors for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukins 3 and 5. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 9565-9.
18. Huffman JA, Hull WM, Dranoff G, Mulligan RC, Whitsett JA. Pulmonary epithelial cell expression of GM-CSF corrects the alveolar proteinosis in GM-CSF-deficient mice. *J Clin Invest* 1996; 97: 649-55.
19. Reed JA, Ikegami M, Cianciolo ER, Lu W, Cho PS, Hull W, et al. Aerosolized GM-CSF ameliorates pulmonary alveolar proteinosis in GM-CSF-deficient mice. *Am J Physiol* 1999; 276: L556-63.
20. Christensen PJ, Bailie MB, Goodman RE, O'Brien AD, Toews GB, Paine R 3rd. Role of diminished epithelial GM-CSF in the pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: 487-95.
21. Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, Berclaz PY, Abe S, Staudt MK, et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 567-79.
22. Shibata Y, Berclaz PY, Chronos ZC, Yoshida M, Whitsett JA, Trapnell BC. GM-CSF regulates alveolar macrophage differentiation and innate immunity in the lung through PU.1. *Immunity* 2001; 15: 557-67.
23. Bonfield TL, Raychaudhuri B, Malur A, Abraham S, Trapnell BC, Kavuru MS, et al. PU.1 regulation of human alveolar macrophage differentiation requires granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: L1132-6.
24. LeVine AM, Reed JA, Kurak KE, Cianciolo E, Whitsett JA. GM-CSF-deficient mice are susceptible to pulmonary group B streptococcal infection. *J Clin Invest* 1999; 103: 563-9.
25. Paine R 3rd, Preston AM, Wilcoxon S, Jin H, Siu BB, Morris SB, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the innate immune response to *Pneumocystis carinii* pneumonia in mice. *J Immunol* 2000; 164: 2602-9.
26. Carey B, Staudt MK, Bonaminio D, van der Loo JC, Trapnell BC. PU.1 redirects adenovirus to ly-

- sosomes in alveolar macrophages, uncoupling internalization from infection. *J Immunol* 2007; 178: 2440-7.
27. Riopel J, Tam M, Mohan K, Marino MW, Stevenson MM. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-deficient mice have impaired resistance to blood-stage malaria. *Infect Immun* 2001; 69: 129-36.
  28. Rosen LB, Rocha Pereira N, Figueiredo C, Fiske LC, Ressner RA, Hong JC, et al. Nocardia-induced granulocyte macrophage colony-stimulating factor is neutralized by autoantibodies in disseminated/extrapulmonary nocardiosis. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1017-25.
  29. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, Uchida K, Kanegasaki S, Yamada Y, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1999; 190: 875-80.
  30. Uchida K, Nakata K, Trapnell BC, Terakawa T, Hamano E, Mikami A, et al. High-affinity autoantibodies specifically eliminate granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activity in the lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Blood* 2004; 103: 1089-98.
  31. Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, Tsuchiya T, Watanabe J, Yamada Y, et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 658-62.
  32. Sakagami T, Beck D, Uchida K, Suzuki T, Carey BC, Nakata K, et al. Patient-derived granulocyte/macrophage colony-stimulating factor autoantibodies reproduce pulmonary alveolar proteinosis in nonhuman primates. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 49-61.
  33. Sakagami T, Uchida K, Suzuki T, Carey BC, Wood RE, Wert SE, et al. Human GM-CSF autoantibodies and reproduction of pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 2679-81.
  34. Khan A, Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Care* 2011; 56: 1016-28.
  35. Campo I, Kadja Z, Mariani F, Paracchini E, Rodi G, Mojoli F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: diagnostic and therapeutic challenges. *Multidiscip Respir Med* 2012; 7: 4.
  36. Xipell JM, Ham KN, Price CG, Thomas DP. Acute silicoproteinosis. *Thorax* 1977; 32: 104-11.
  37. Miller RR, Churg AM, Hutcheon M, Lom S. Pulmonary alveolar proteinosis and aluminum dust exposure. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 312-5.
  38. Cummings KJ, Nakano M, Omae K, Takeuchi K, Chonan T, Xiao YL, et al. Indium lung disease. *Chest* 2012; 141: 1512-21.
  39. Suzuki T, Maranda B, Sakagami T, Catellier P, Couture CY, Carey BC, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by recessive CSF2RB mutations. *Eur Respir J* 2011; 37: 201-4.
  40. Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, Tazawa R, Kaneko C, Nei T, et al. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J Med Genet* 2011; 48: 205-9.
  41. Hildebrandt J, Yalcin E, Bresser HG, Cinel G, Gappa M, Haghghi A, et al. Characterization of GSF2RA mutation related juvenile pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 171.
  42. Conti L, Cardone M, Varano B, Puddu P, Belardelli F, Gessani S. Role of the cytokine environment and cytokine receptor expression on the generation of functionally distinct dendritic cells from human monocytes. *Eur J Immunol* 2008; 38: 750-62.
  43. Kroner C, Reu S, Teusch V, Schams A, Grimmelt AC, Barker M, et al. Genotype alone does not predict the clinical course of SFTPC deficiency in paediatric patients. *Eur Respir J* 2015; 46: 197-206.
  44. Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome. *Clin Chest Med* 2016; 37: 431-40.
  45. Shah PL, Hansell D, Lawson PR, Reid KB, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax* 2000; 55: 67-77.

46. Briens E, Delaval P, Mairese MP, Valeyre D, Wallaert B, Lazor R, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Rev Mal Respir* 2002; 19: 166-82.
47. Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, Inoue Y, Akira M, Kogure Y, et al. Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2009; 136: 1348-55.
48. Holbert JM, Costello P, Li W, Hoffman RM, Rogers RM. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1287-94.
49. Rossi SE, Erasmus JJ, Volpacchio M, Franquet T, Castiglioni T, McAdams HP. "Crazy-paving" pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics* 2003; 23: 1509-19.
50. Mehrian P, Homayounfar N, Karimi MA, Jafarzadeh H. Features of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in high resolution computed tomography. *Pol J Radiol* 2014; 79: 65-9.
51. Frazier AA, Franks TJ, Cooke EO, Mohammed TL, Pugatch RD, Galvin JR. From the archives of the AFIP: pulmonary alveolar proteinosis. *Radiographics* 2008; 28: 883-99.
52. Presneill JJ, Nakata K, Inoue Y, Seymour JE. Pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 593-613.
53. Campo I, Mariani F, Rodi G, Paracchini E, Tsana E, Piloni D, et al. Assessment and management of pulmonary alveolar proteinosis in a reference center. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 40.
54. Bonella F, Long X, He X, Oshimo S, Griese M, Guzman J, et al. Serum YKL-40 is a reliable biomarker for pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology* 2017; 22: 1371-8.
55. Uchida K, Nakata K, Carey B, Chalk C, Suzuki T, Sakagami T, et al. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *J Immunol Methods* 2014; 402: 57-70.
56. Suzuki T, Sakagami T, Young LR, Carey BC, Wood RE, Luisetti M, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1292-304.
57. Burkhalter A, Silverman JF, Hopkins MB 3rd, Geisinger KR. Bronchoalveolar lavage cytology in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 504-10.
58. Bonella F, Bauer PC, Griese M, Ohshimo S, Guzman J, Costabel U. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir Med* 2011; 105: 1908-16.
59. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. *Chest* 1998; 114: 1357-62.
60. Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, Corsico A, Zoia MC, Colato S, et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2004; 23: 526-31.
61. Abdelmalak BB, Khanna AK, Culver DA, Popovich MJ. Therapeutic Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis: a procedural update. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2015; 22: 251-8.
62. Xu Z, Jing J, Wang H, Xu F, Wang J. Pulmonary alveolar proteinosis in China: a systematic review of 241 cases. *Respirology* 2009; 14: 761-6.
63. Cheng SL, Chang HT, Lau HP, Lee LN, Yang PC. Pulmonary alveolar proteinosis: treatment by bronchofiberscopic lobar lavage. *Chest* 2002; 122: 1480-5.
64. Michaud G, Reddy C, Ernst A. Whole lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2009; 136: 1678-81.
65. Zhao YY, Huang H, Liu YZ, Song XY, Li S, Xu ZJ. Whole lung lavage treatment of Chinese patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective long-term follow-up study. *Chin Med J* 2015; 128: 2714-9.

66. Gay P, Wallaert B, Nowak S, Yserbyt J, Anevlavis S, Hermant C, et al. Efficacy of whole-lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: a multicenter international study of GELF. *Respiration* 2017; 93: 198-206.
67. Campo I, Luisetti M, Griese M, Trapnell BC, Bonella F, Grutters J, et al. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 115.
68. Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, Presneill JJ, Pain MC. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1924-25.
69. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, Thomassen MJ, Meziane M, Czich C, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2006; 130: 227-37.
70. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1345-54.
71. Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, et al. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy. *Chest* 2014; 145: 729-37.
72. Akasaka K, Tanaka T, Kitamura N, Onkouchi S, Tazawa R, Takada T, et al. Outcome of corticosteroid administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 88.
73. Kavuru MS, Malur A, Marshall I, Barna BP, Meziane M, Huizar I, et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2011; 38: 1361-7.
74. Jezequel A, Kerjouan M, Lederlin M, Laine-Caroff C, Camus C, Delaval P, et al. Plasmapheresis failure in the treatment of auto-immune pulmonary alveolar proteinosis. *Rev Mal Respir* 2017; 34: 240-3.
75. Takaki M, Tanaka T, Komohara Y, Tsuchihashi Y, Mori D, Hayashi K, et al. Recurrence of pulmonary alveolar proteinosis after bilateral lung transplantation in a patient with a nonsense mutation in CSF2RB. *Respir Med Case Rep* 2016; 19: 89-93.
76. Santamaria F, Brancaccio G, Parenti G, Francalanci P, Squitieri C, Sebastio G, et al. Recurrent fatal pulmonary alveolar proteinosis after heart-lung transplantation in a child with lysinuric protein intolerance. *J Pediatr* 2004; 145: 268-72.
77. Parker LA, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. *Chest* 1997; 111: 1457-8.
78. Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, Inoue Y, Uchida N, Nishida A, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 37.
79. Chaulagain CP, Pilichowska M, Brinckerhoff L, Tappa M, Erban JK. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in hematologic malignancies. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2014; 7: 127-35.
80. Nishinakamura R, Wiler R, Dirksen U, Morikawa Y, Arai K, Miyajima A, et al. The pulmonary alveolar proteinosis in granulocyte macrophage colony-stimulating factor/interleukins 3/5 beta c receptor-deficient mice is reversed by bone marrow transplantation. *J Exp Med* 1996; 183: 2657-62.
81. Tabata S, Shimoji S, Murase K, Takahashi T. Successful allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome complicated by severe pulmonary alveolar proteinosis. *Int J Hematol* 2009; 90: 407-12.
82. Hamvas A, Nogee LM, Mallory GB Jr, Spray TL, Huddleston CB, August A, et al. Lung transplantation for treatment of infants with surfactant protein B deficiency. *J Pediatr* 1997; 130: 231-9.

# Pulmoner Alveoler Mikrolitiazis

Onur Yazıcı

Pulmoner alveoler mikrolitiazis (PAM); alveollerde kalsiyum ve fosfat kristallerinin birikmesi ile karakterize nadir görülen bir akciğer hastalığıdır. Hastalık ilk kez 1918 yılında Harbitz tarafından tanımlanmış ve 1933 yılında Puhr tarafından PAM olarak isimlendirilmiştir (1,2). 1957 yılında Sosman'ın PAM'ın aynı aile bireylerinde daha sık görüldüğünü belirtmesinden sonra yapılan analizlerde hastalığın otozomal resesif geçişli olduğu ortaya konulmuş, daha sonra da hastalıktan sorumlu gen tanımlanmıştır (3-6). Bugün için hastalığın ailesel-otozomal resesif geçişli ya da sporadik olduğu kabul edilmektedir.

PAM'da klinik ve radyolojik bulgular uyumsuzdur. Çoğu hasta tanı öncesinde asemptomatiktir ve başka nedenlerle çekilen görüntüleme yöntemlerinde karakteristik bulguların saptanmasıyla tanı konulur. Hastalık genellikle yavaş seyirlidir ama yıllar içerisinde yavaş yavaş ilerleyerek solunum yetmezliği ve kor pulmonale gelişebilir.

## Epidemiyoloji

PAM, ilk tanımlandığından beri dünya üzerinde 1200'den fazla olgu bildirilmiştir (7). Olguların çoğu Türkiye, Japonya, İtalya ve Amerikadan bildirilmiştir. Dünya genelindeki sporadik olgularda İtalya hariç hafif bir erkek dominansı varken ailesel olgularda her iki cinste görülme sıklığı benzerdir. PAM tüm yaş gruplarında görülebilse de ilk tanı konulduğunda hastalar genellikle 40 yaşın altındadır. Mariotta ve ark. dünya genelindeki 576 hastanın %35.8'inin 20 yaş altında ve %88.2'sinin ise 50 yaş altında olduğunu belirtmişlerdir. Bugüne kadar bildirilen en genç vakalar doğumdan 12 saat sonra ölen prematüre ikizler ve en yaşlı vaka ise 80 yaşında

bir olgudur (8-11). Japonya, Türkiye, İtalya ve diğer ülkelerden bildirilen vakaların %35-50'sinde ailesel kalıtım olduğu gösterilmiştir (12-15).

## Etyopatogenez

1957'de Sosman'ın PAM'ın aynı aile bireylerinde daha sık görüldüğünü belirtmesi, hastalığın patogenezinde kalıtsal bir faktörün rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Ailesel vakalarda PAM'ın sıklıkla kardeşlerde görülmesi ve ebeveynlerinde akraba evliliklerinin sık görülmesi de hastalığın otozomal resesif geçişli olabileceğini destekliyordu. Ailesel vakalarda yapılan çalışmalarla hastalığın otozomal resesif geçiş gösterdiği bulunmuş ve yakın zamanda PAM'dan sorumlu gen tanımlanmıştır (3,4,6,14,16,17). Türkiye ve Japonyada yapılan çalışmalarla PAM'dan sorumlu olan genin SLC34A2 olduğu belirlenmiştir. SLC34A2 geni Npt2b adı verilen 690 amino asitli tip 2b sodyum bağımlı fosfat taşıyıcılarını kodlamaktadır. Bu proteinler surfaktan fosfolipidlerinin metabolizması sonucu oluşan fosfat kristallerini alveoler boşluktan tip 2 alveoler hücrelere taşır. Bu genin mutasyonunda fosfat kristalleri alveoler boşluktan uzaklaşamaz ve burda kalsiyum ile birleşerek mikrolitleri oluştururlar (4,6,18-20).

## Patoloji

PAM hastalarında yapılan otopsilerde akciğerlerin büyüdüğü, ağırlaştığı ve suda yüzmediği görülmüştür. Bildirilen vakalar içinde en ağır akciğerin 4880 g olduğu raporlanmıştır (9-21). Akciğer kesitlerinde diffüz kalsifiye ve pürüzlü bir görünüm vardır. Akciğerlerde görülen mikrolitlerin boyutu 50-5000  $\mu\text{m}$  arasında değişir ve mikroskop altında bu taşların lameller konsantrik bir görünümü vardır (22-26). Mikrolitler asıl olarak kalsiyum ve fosfattan az miktar da kalsiyum karbonat, magnezyum ve demirden oluşur (27). İlerlemiş PAP vakalarında yapılan otopsilerde mikrolitlerin subplevral alan, interlobuler septum ve bronkovasküler ağaç boyunca yoğunlaştığı görülmüştür (6-28). Pulmoner interstisyumda değişik derecede fibrozis bulguları vardır (22). PAM da görülen patolojik değişiklikler asıl olarak akciğerlere sınırlı olsa da bazen plevra, diyafram, lomber sempatik zincir ve testisler gibi ekstra pulmoner bölgelerde de kalsifikasyonlar olabilir (4,29-31).

## Klinik

Literatürde PAM ile ilgili yayınlar genellikle hastalığın belli bir özelliğini vurgulayan olgu raporları şeklinde olduğu için hastalıkla ilgili yeterli klinik bilgi bulunma-



maktadır. Erken evrelerde hastalar genellikle asemptomatiktir. Hastalık ilerledikçe nefes darlığı ve öksürük gelişebilir. Bunun dışında halsizlik, göğüs ağrısı ve hemoptizi de görülebilir. Fizik muyenede erken dönemde bulgu olmayabilir ama ilerleyen dönemlerde akciğerin alt bölgelerinde raller duyulabilir. Bazı hastalarda çomak parmak ve ileri dönemde siyanoz görülebilir. Hastalığın seyrinde bazı hastalarda klinik ve radyolojik olarak yavaş progresyon görülürken bazılarında ise daha hızlı bir progresyon gelişerek solunum yetmezliği ve kor pulmonale görülebilir. Ancak hızlı progresyon gösteren hastalar nadirdir. Hastalarda radyolojik bulguların şiddetine göre daha az yakınma vardır ve bu durum klinik radyolojik uyumsuzluk olarak belirtilir (22,31-34).

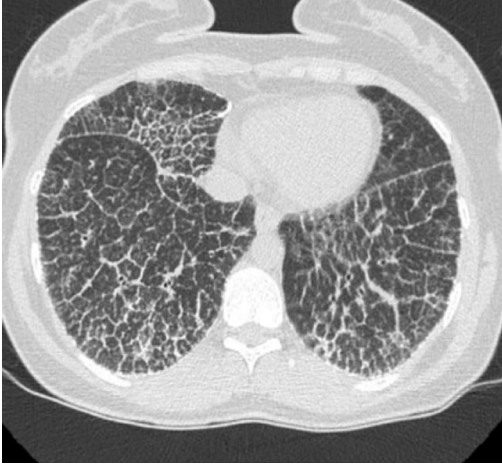
## Görüntüleme Yöntemleri

### PA Akciğer Grafisi

PAM'de akciğer grafi bulguları çok tipiktir. Her iki akciğerde orta ve alt zonlarda daha belirgin ince, kum tanesi şeklinde mikronodüller vardır. Bu görünüm kum fırtınası (sand storm) olarak adlandırılmaktadır ve özellikle ailesel vakalarda tanı için yeterli bir bulgu olarak kabul edilmektedir (3). Hastaların çoğunda mikronodüllerin yoğunluğu nedeniyle özellikle alt zonlarda konsolidasyon görülebilir. Konsolidasyon nedeniyle kalp, diyafram ve kosto- diyafragmatik sünüsler seçilmeyebilir (35,36). Akciğer grafisinde bazen kalsifiye nodüller ile kostalar arasında ince siyah bir hat görülebilir. Buna siyah plevra çizgisi denir ve subplevral kistlere bağlı olduğu düşünülmektedir (37). Bazı hastaların akciğer grafilerinde yaygın mikronodüler görünüm yerine retikülonodüler infiltrasyonlar görülebilir (**Şekil 1**).



**Şekil 1:** PAM'lı bir hastanın PA akciğer grafisi; her iki hemitoraksta orta ve alt zonlarda daha belirgin retikülonodüler infiltrasyonlar.



**Şekil 2:** PAM'lı bir hastanın YRBT'si; her iki akciğerde yaygın interlobuler septal kalınlaşmalar (kaldırım taşı görünümü) ve mikronodüller.

### Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

PAM hastalarında yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) bulguları çok geniş yelpazede olabilir. Hastaların çoğunda tüm akciğerler boyunca görülen yaygın ince mikrokalsifikasyonlar vardır. Mikronodüller tüm akciğer alanlarında görülmesine rağmen alt lobların arka kısımlarda daha fazla yoğunlaşmıştır. Hastalarda görülen diğer YRBT bulguları arasında buzlu cam opasiteleri, konsolidasyonlar, interlobuler septal kalınlaşmalar, subplevral kistler ve küçük apikal büller vardır. Konsolidasyonlar sıklıkla kalsifikasyon içerir ve bu kalsifikasyonlar mediastinel pencerede görülebilir. Interlobuler septal kalınlaşmalar kaldırım taşı (crazy paving) görünümüne neden olabilir (6,28,31,38) **Şekil 2**. 13 PAM hastası ile yapılan ve YRBT bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %90'undan fazlasında buzlu cam opasiteleri, küçük parenkimal nodüller ve küçük subplevral nodüller, %85'de subplevral kistler, %46-70'de ise subplevral lineer kalsifikasyonlar, kaldırım taşı görünümü, nodüler fissür, interlobuler septum boyunca kalsifikasyonlar ve konsolidasyon alanları görülmüştür (38).

### Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Teknezyum-99m metilen difosfonat ile yapılan kemik sintigrafisinde her iki akciğerde diffüz artmış aktivite tutulumu vardır. Ancak erken dönemde tutulum olmayabilir (40-42). Hastaların manyetik rezonans bulgularında T1 ağırlıklı imajlarda diffüz kalsifik mikronodüllerin özellikle alt ve arka zonlarda sinyal yoğunluğunun arttığı belirtilmiştir (43). Pozitron emisyon tomografisinde her iki akciğer alt zonlarda artmış FDG tutulumu gösterilmiş ve bu durumun inflamatuvar bir patolojiyi desteklediği ifade edilmiştir (44).

## Fonksiyonel Değerlendirme

### Solunum Fonksiyon Testleri

Erken evrelerde solunum fonksiyon testleri genellikle normal sınırlardadır. Hastalık ilerledikçe restriktif solunum bozukluğu ve/veya karbon monoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma görülebilir (10).

### Laboratuvar

PAM'da akciğerlerde kalsiyum ve fosfat içeren yaygın mikronodüller olmasına rağmen kalsiyum ve fosfat düzeyi ve diğer biyokimyasal ve hematolojik parametreler genellikle normaldir (12). Bazı hastalarda serum surfaktan protein (SP) A, D ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) düzeyi artmıştır (20,45). Bu durum; SP-A, D ve MCP-1'in hastalık aktivitesinde veya prognozunda biobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

### Tanı

PAM tanısında radyolojik değerlendirme çok önemli yer tutmaktadır. Klinik olarak belirgin yakınması olmayan hastalarda akciğer grafi veya YRBT'de tipik bulguların olması tanı için genellikle yeterlidir. Radyolojik bulguların tipik olgularda tanı için yeterli olmasına rağmen literatürde yayınlanan bir çalışmada 576 PAP hastasının %46.9'unda tanının akciğer biyopsisi ile konulduğu raporlanmıştır. Bu durum hastalığın yeterince tanınmıyor olması ile ilgili olabilir (10). Radyolojik bulguları uyumsuz olan hastalarda ileri inceleme yöntemleri gereklidir. Bu amaçla ilk tercih edilecek yöntem bronkoskopidir. BAL'da tipik lameller yapıdaki mikrolitlerin görülmesi tanıyı destekler. Bazı hastaların balgamında da mikrolitlerin görüldüğü bildirilmiştir (46). Doku tanısı PAM'da tanıyı kesinleştirir ama her hasta için gerekli değildir. Transbronşiyal biyopsi (TBB) açık akciğer biyopsisine göre daha güvenli ve daha kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Açık akciğer biyopsisi tipik radyolojik bulguları olmayan ve bronkoskopik yöntemlerle tanı konulamayan hastalarda yapılmalıdır. TBB veya açık akciğer biyopsisi ile alınan örneklerde intraalveoler lameller mikrolitlerin görülmesi tanıyı kesinleştirir (10). Genetik testler (SCL34A2) diğer aile bireylerinin taranmasında faydalı olabilir ama tanı için gerekli değildir.

### Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda benzer radyolojik görünüme neden olabilen miliyer tüberküloz, pul-

moner alveoler proteinozis (PAP), metastatik veya distrofik pulmoner kalsifikasyon, sarkoidoz, pnömokonyoz, pulmoner hemosiderozis veya amiloidoz yer almaktadır. Klinik öykü ve laboratuvar incelemeleri ayırıcı tanıda düşünülen nedenlerin dışlanması için genellikle yeterli olmaktadır. Örneğin tüberküloz hastasında daha gürültülü bir klinik ve pozitif laboratuvar bulguları vardır. Ancak tüberküloz hastalarında eş zamanlı PAM da görülebileceği bildirilmiştir (7). Kaldırım taşı görünümü ilk tanımlandığında PAP'e özgün olduğu düşünülmüş ama daha sonra benzer görünümün PAM, pulmoner ödem, alveoler hemoraji ve Pneumocystis Jiroveci pnömonisi gibi hastalıklarda da görülebileceği belirtilmiştir (47,48). PAM hastalarında YRBT'de mediastinel pencerede belirgin kalsifikasyonların görülmesi PAP'tan ayırımında faydalıdır (49). Metastatik veya distrofik pulmoner kalsifikasyon için hastanın öyküsünde kronik böbrek yetmezliği veya infeksiyonların sorgulanması önemlidir. Yine pnömokonyozda mesleki öykü ayırıcı tanı için gereklidir.

## Tedavi

Günümüzde PAM'de etkin bir tedavi bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda kortikosteroidlerin, kalsiyum bağlayıcı ajanların ve bronkopulmoner yıkamanın hastalığın progresyonunu azaltıcı bir etkisi gösterilememişir (50,51). Etidronat, kemik mineralizasyonunu ve osteoklast aracılı kemik erimesini önleyen bir ilaçtır. Birkaç vaka çalışmasında etidronatın akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği ve radyolojik bulguları geriletmediği gösterilmişken diğer çalışmalarda etkili olmadığı belirtilmiştir (14,31,52-54). Son dönem hastalarda akciğer nakli yapılabilir. Bugüne kadar 17 PAM hastasına tek veya çift taraflı akciğer nakli uygulanmış olmasına rağmen bu hastaların uzun dönem sonuçları henüz belli değildir (55-60).

## Prognoz

Hastalığın seyri değişkendir. Bazı hastalarda hastalık durağan seyrederken bazılarında ilerleyerek solunum yetmezliği ve kor pulmonale gelişebilir. Hangi hastalarda progresyon gelişeceği belli değildir. Genellikle sigara içenlerde içmeyenlere göre klinik bulgular daha ağırdır (6,61). Hastalığın doğal seyri ile ilgili yapılan az sayıda çalışma vardır. 13-30 yaşlarında tanı konulan 5 PAM hastasının 5-41 yıllık takip döneminde solunum yetmezliği gelişerek öldüğü, 13 yaşında tanı konulan bir PAM hastasının 22 yıllık takip dönemi sonrasında öldüğü, son olarak 53 PAM hastasının %34.1-42.9'unun 10-49 yıllık takip döneminde öldüğü ve ortalama yaşın 46.2 olduğu yayınlarda raporlanmıştır. Bu raporlarda ölümlerin en sık nedeni solunum yetmezliği olarak belirtilmiştir (12,22,31,62). Bu sonuçlar PAM hastalarında uzun süreli prognozun kötü olduğunu göstermektedir.

**KAYNAKLAR**

1. Harbitz F. Extensive calcifications of the lungs as distinct disease. *Arch Intern Med* 1918; 21: 139-46.
2. Puhr L. Microlithiasis alveolarus pulmonum. *Virchows Arch* 1933; 290: 156-60.
3. Sosman MC, Dodd GD, Jones WD, Pillmore GU. The familial occurrence of pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1957; 77: 947-1012.
4. Corut A, Senyigit A, Ugur SA, Altin S, Ozcelik U, Calisir H, et al. Mutations in SLC34A2 cause pulmonary alveolar microlithiasis and are associated with testicular microlithiasis. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 650-6.
5. Hagiwara K, Huqun, Izumi S, Miyazawa H, Uchiyama B, Ishida T, et al. The autozygous segments predicted by a genome-wide SNP typing revealed mutations in the type IIb sodium phosphate co-transporter (SLC34A2) causing pulmonary alveolar microlithiasis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: A102.
6. Huqun, Izumi S, Miyazawa H, Ishii K, Uchiyama B, Ishida T, et al. Mutations in the SLC34A2 gene are associated with pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 263-8.
7. Castellana G, Carone D, Castellana M. Microlithiasis of Seminal Vesicles and Severe Oligoasthenospermia in Pulmonary Alveolar Microlithiasis (PAM): Report of An Unusual Sporadic Case. *Int J Fertil Steril*. 2015; 9: 137-40.
8. Kashyap S, Mohapatra PR. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Lung India* 2013; 30: 143-7.
9. Castellana G, Lamorgese V. Pulmonary alveolar microlithiasis. World cases and review of the literature. *Respiration* 2003; 70: 549-55.
10. Mariotta S, Ricci A, Papale M, De Clementi F, Sposato B, Guidi L, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: report on 576 cases published in the literature. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 173-81.
11. Caffrey PR, Altman RS. Pulmonary Alveolar Microlitbiasis Occurring in Premature Twins. *J Pediatr* 1965; 66: 758-63.
12. Tachibana T, Hagiwara K, Johkoh T. Pulmonary alveolar microlithiasis: review and management. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 486-90.
13. Ucan ES, Keyf AI, Aydılek R, Yalcin Z, Sebit S, Kudu M, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: review of Turkish reports. *Thorax* 1993; 48: 171-3.
14. Mariotta S, Guidi L, Mattia P, Torrelli R, Pallone G, Pedicelli G, et al. Pulmonary microlithiasis. Report of two cases. *Respiration* 1997; 64: 1659.
15. Castellana G, Gentile M, Castellana R, Fiorente P, Lamorgese V. Pulmonary alveolar microlithiasis: clinical features, evolution of the phenotype, and review of the literature. *Am J Med Genet* 2002; 111: 220-4.
16. Volle E, Kaufmann HJ. Pulmonary alveolar microlithiasis in pediatric patients: Review of the world literature and two new observations. *Pediatr Radiol* 1987; 17: 439-42.
17. Senyigit A, Yaramis A, Gurkan F, Kirbaş G, Büyükbayram H, Nazaroğlu H, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: A rare familial inheritance with report of six cases in a family. Contribution of six new cases to the number of case reports in Turkey. *Respiration* 2001; 68: 204-9.
18. Hashimoto M, Wang DY, Kamo T, Zhu Y, Tsujiuchi T, Konishi Y, et al. Isolation and localization of type IIb Na/Pi cotransporter in the developing rat lung. *Am J Pathol* 2000; 157: 21-7.
19. Traebert M, Hattenhauer O, Murer H, Kaisling B, Biber J. Expression of type II Na-P(i) cotransporter in alveolar type II cells. *Am J Physiol* 1999; 277: 868-73.

20. Saito A, Nikolaidis NM, Amlal H, Uehara Y, Gardener JC, LaSance K, et al. Modeling pulmonary alveolar microlithiasis by epithelial deletion of the *Npt2b* sodium phosphate cotransporter reveals putative biomarkers and strategies for treatment. *Sci Transl Med* 2015; 7: 313ra181.
21. Chalmers AG, Wyatt J, Robinson PJ. Computed tomographic and pathological findings in pulmonary alveolar microlithiasis. *Br J Radiol* 1986; 59: 408-11.
22. Moran CA, Hochholzer L, Hasleton PS, Johnson FB, Koss MN. Pulmonary alveolar microlithiasis. A clinicopathologic and chemical analysis of seven cases. *Arch Pathol Lab Med.* 1997; 121: 607-11.
23. Portnoy LM, Amadeo B, Hennigar GR. Pulmonary Alveolar Microlithiasis. An Unusual Case (Associated with Milk-Alkali Syndrome). *Am J Clin Pathol* 1964; 41: 194-201.
24. Siddiqui NA, Fuhrman CR. Best cases from the AFIP: Pulmonary alveolar microlithiasis. *Radiographics* 2011; 31: 585-90.
25. Kawakami M, Sato S, Takishima T. Electron microscopic studies on pulmonary alveolar microlithiasis. *Tohoku J Exp Med* 1978; 126: 343-61.
26. Barnard NJ, Crocker PR, Blainey AD, Davies RJ, Ell SR, Levison DA. Pulmonary alveolar microlithiasis. A new analytical approach. *Histopathology* 1987; 11: 639-45.
27. Pracyk JB, Simonson SG, Young SL, Ghio AJ, Roggli VL, Piantadosi CA. Composition of lung lavage in pulmonary alveolar microlithiasis. *Respiration* 1996; 63: 254-60.
28. Sumikawa H, Johkoh T, Tomiyama N, Hamada S, Koyama M, Tsubamoto M, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: CT and pathologic findings in 10 patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005; 63: 59-64.
29. Malhotra B, Sabharwal R, Singh M, Singh A. Pulmonary alveolar microlithiasis with calcified pleural plaques. *Lung India* 2010; 27: 250-2.
30. Pant K, Shah A, Mathur RK, Jain SK. Pulmonary alveolar microlithiasis with pleural calcification and nephrolithiasis. *Chest* 1990; 98: 245-6.
31. Saito A, McCormack FX. Pulmonary Alveolar Microlithiasis. *Clin Chest Med* 2016; 37: 441-8.
32. Mascie-Taylor BH, Wardman AG, Madden CA, Page RL. A case of alveolar microlithiasis: Observation over 22 years and recovery of material by lavage. *Thorax* 1985; 40: 952-3.
33. Prakash UB, Barham SS, Rosenow EC 3rd, Brown ML, Payne WS. Pulmonary alveolar microlithiasis. A review including ultrastructural and pulmonary function studies. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 290-300.
34. Ferreira Francisco FA, Pereira e Silva JL, Hochhegger B, Zanetti G, Marchiori E. Pulmonary alveolar microlithiasis. State of the art review 2013; *Respir Med* 107: 1 9.
35. Castellana G, Castellana R, Fanelli C, Lamorgese V, Florio C. Pulmonary alveolar microlithiasis: clinical and radiological course of three cases according to conventional radiology and HRCT. A hypothesis for radiological classification. *Radiol Med (Torino)* 2003; 106: 160-8.
36. Deniz Ö. Pulmoner alveoler mikrolitiazis. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53: 293-8.
37. Felson B. Thoracic calcifications. *Dis Chest* 1969; 56: 330-43.
38. Cluzel P, Grenier P, Bernadac P, Laurent F, Picard JD. Pulmonary alveolar microlithiasis: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 938-42.
39. Francisco FA, Rodrigues RS, Barreto MM, Escuissato DL, Neto CA, Silva JL, et al. Can chest high-resolution computed tomography findings diagnose pulmonary alveolar microlithiasis? *Radiol Bras* 2015; 48: 205-10.
40. Shah TC, Talwar A, Shah RD, Margouleff D. Pulmonary alveolar microlithiasis: radiographic and scintigraphic correlation. *Clin Nucl Med* 2007; 32: 249-51.
41. Elboğa U, Kalender E, Dikensoy Ö, Demir HD, Çelen Z, Yılmaz M. The importance of the bone scintigraphy in the diagnosis of pulmonary alveolar microlithiasis. *Respir Case Rep* 2014; 3: 90-2.

42. Sahin U, Yildiz M, Bircan HA, Akkaya A, Candir O. Absence of pulmonary uptake of Tc-99m methylenediphosphonate in alveolar microlithiasis. *Ann Nucl Med* 2004; 18: 695-8.
43. Hoshino H, Koba H, Inomata S, Kurokawa K, Morita Y, Yoshida K, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: High-resolution CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22: 245-8.
44. Basu S, Shah M, Joshi JM, Lad S. Imaging calcific concretions of pulmonary alveolar microlithiasis with PET: Insight into disease pathophysiology. *Clin Nucl Med* 2012; 37: 707-8.
45. Takahashi H, Chiba H, Shiratori M, Tachibana T, Aber S. Elevated serum surfactant protein A and D in pulmonary alveolar microlithiasis. *Respirology* 2006; 11: 330-3.
46. Chatterji R, Gaude GS, Patil PV. Pulmonary alveolar microlithiasis: diagnosed by sputum examination and transbronchial biopsy. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1997; 39: 263-7.
47. Rossi SE, Erasmus JJ, Volpacchio M, Franquet T, Castiglioni T, McAdams HP. "Crazy-paving" pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics* 2003; 23: 1509-19.
48. Frazier AA, Franks TJ, Cooke EO, Mohammed TL, Pugatch RD, Galvin JR. From the archives of the AFIP: pulmonary alveolar proteinosis. *Radiographics* 2008; 28: 883-99.
49. Gasparetto EL, Tazoniero P, Escuissato DL, Marchiori E, Frare E Silva RL, Sakamoto D. Pulmonary alveolar microlithiasis presenting with crazy-paving pattern on high resolution CT. *Br J Radiol* 2004; 77: 974-6.
50. Castellana G, Castellana G, Gentile M, Castellana R, Resta O. Pulmonary alveolar microlithiasis: Review of the 1022 cases reported worldwide. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 607-20.
51. Yin X, Wang H, Wu D, Zhao G, Shao J, Dai Y. SLC34A2 Gene mutation of pulmonary alveolar microlithiasis: Report of four cases and review of literatures. *Respir Med* 2013; 107: 217-22.
52. Ozcelik U, Gulsun M, Gocmen A, Ariyürek M, Kiper N, Anadol D, et al. Treatment and follow-up of pulmonary alveolar microlithiasis with disodium editronate: radiological demonstration. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 380-3.
53. Ozcelik U, Yalcin E, Ariyurek M, Ersoz DD, Cinel G, Gulhan B. Long-term results of disodium etidronate treatment in pulmonary alveolar microlithiasis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 514-7.
54. Jankovic S, Pavlov N, Ivkovic A, Erceg I, Glavina Durdov M, Tocilj J, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis in childhood: Clinical and radiological follow up. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 384-7.
55. Bonnette P, Bisson A, el Kadi NB, Colchen A, Lerroy M, Fischler M, et al. Bilateral single lung transplantation. Complications and results in 14 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6: 550-4.
56. Stamatis G, Zerkowski HR, Doetsch N, Greschuchna D, Konietzko N, Reidemeister JC. Sequential bilateral lung transplantation for pulmonary alveolar microlithiasis. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 972-5.
57. Edelman JD, Bavaria J, Kaiser LR, Litzky LA, Palevsky HI, Kotloff RM. Bilateral sequential lung transplantation for pulmonary alveolar microlithiasis. *Chest* 1997; 112: 1140-4.
58. Jackson KB, Modry DL, Halenar J, L'abbe J, Winton TL, Lien DC. Single lung transplantation for pulmonary alveolar microlithiasis. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 226.
59. Borrelli R, Fossi A, Volterrani L, Voltolini L. Right single-lung transplantation for pulmonary alveolar microlithiasis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: e40.
60. Samano MN, Waisberg DR, Canzian M, Campos SV, Pego-Fernandes PM, Jatene FB. Lung transplantation for pulmonary alveolar microlithiasis: a case report. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65(2): 233-6.
61. Terada T. Pulmonary alveolar microlithiasis with cor pulmonale: an autopsy case demonstrating a marked decrease in pulmonary vascular beds. *Respir Med* 2009; 103: 1768-71.
62. Macie-Taylor BH, Wardman AG, Madden CA. A case of microlithiasis: observation over 22 years and recovery of material by lavage. *Thorax* 1985; 40: 952-4.

# Alveoler Hemoraji Sendromları

Dilaver Taş

## Giriş

Alveoler hemoraji sendromları (AHS); alveolo-kapiller bazal membran hasarına bağlı olarak alveoler boşluğa kanama sonucu ortaya çıkan klinik-patolojik bozuklukların bütünüdür. Alveoler boşluğa kanama, ilaçlar, enfeksiyonlar, otoimmün romatolojik hastalıklar ve vaskülit durumlarında veya kanamanın nedeninin identifiye edilemediği durumlarda gelişebilir. Arteriyol, venül ya da kapiller yapı ile birlikte alveoler yapının immün veya non-immün mekanizmalarla inflamasyonu ve/veya hasarı sonucu alveoler boşluğa kanama gelişir. Bu durumda hemoptizi az veya çok görülmele birlikte, şiddetli hemorajilerde bile hemoptizi görülmeyebilir (1,2).

Alveoler hemoraji, özellikle hemoptiziye yol açtığı durumlarda hem sağlık personeli hem de hastayı telaşlandırır. Hemoptizi minimal olabileceği gibi, hayatı tehdit eden masif hemoptiziye kadar farklı klinik durumlar gösterebilir. Bu nedenle hızlı tanı ve tedavisi gerekir. Hemoptizi, anemi ve akciğer grafisinde bilateral/unilateral infiltrasyon saptanması durumunda AHS akla gelmelidir.

## Etiyoloji

AHS, immün veya non-immün mekanizmalarla ortaya çıkabilir.

### A. Non-immun Mekanizmalar

1. Primer veya metastatik maligniteler
2. Arteriyovenöz malformasyon ya da anevrizma



3. Bronşektazi
4. Hemorajiye yol açan pnömoniler (leptospirozis)
5. Sol kalp yetmezliği/Mitral kapak darlığı
6. Trombositopeni, koagülopati
7. Pulmoner veno-oklüziv hastalık
8. Masif Pulmoner emboli
9. Lösemi
10. Toraks Travması

### ***B. İmmun/Toksik/İdiyopatik Mekanizmalar***

1. ANCA ilişkili vaskülitler
  - a. Granülomatöz polianjitis (GPA) (Wegener Granülomatozis)
  - b. Mikroskopik polianjiitis (MPA)
  - c. Eozinofilik granülomatöz polianjitis (EGPA) (Churg-Strauss Sendromu)
2. Kollajen Vasküler Hastalıklar
  - a. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)
  - b. Anti Glomeruler Bazal Membran Hastalığı (AGMBH) (Good Pasture's Hastalığı)
  - c. Antifosfolipid sendromu (AFS)
  - d. İzole Pulmoner Kapillaritis (İPK)
  - e. Romatoid Artrit (RA)
  - f. Sistemik Sklerozis (SS)
  - g. IgA vaskülit (Henoch-Schönlein)
  - h. Behçet Hastalığı
  - i. Cryoglobulinemia
  - j. Miks bağ doku hastalığı (MBDH)
3. Transplantasyonlar
  - a. Otolog hematopietik hücre transplantasyonu
  - b. Akut akciğer transplant rejeksiyonu
4. İlaçlar
  - a. Amiodaron
  - b. Karbimazol
  - c. Sirolimus
  - d. Fenitoin
  - e. İzosiyanatlar
  - f. D-Penisilamin
  - g. Nitrofurantoin
  - h. Propiltiyourasil

- i. Transretinoik Asit
- j. Azotiyopirin
- k. İnfliksimab
- l. Abciximab
- m. Trimellitik anhidrid
- n. Krak kokain

#### 5. İdiyopatik Pulmoner Hemosiderozis (IPH) (1-7)

Bu bölümde immün/toksik/ıdyopatik mekanizmalarla ortaya çıkan AHS'ler incelenecektir. Akciğerlerdeki hemoraji yaygın bir durum aldığıında diffüz alveoler hemoraji (DAH) olarak adlandırılır. İmmun/toksik/ıdyopatik özellikteki AHS'ler, genellikle diffüz alveoler hemorajiye yol açmaları nedeniyle DAH sendromları olarak da anılmaktadır. AHS etyolojik sınıflandırmasında A bölümündeki hastalıkların kendine özgü klinik patolojik görünümleri vardır ve ilgili bölümlerde ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

## Epidemiyoloji

AHS'nin önemli nedenleri arasında otoimmün hastalıklar gelir. Otoimmünite popülasyonun yaklaşık %8'ini etkiler (8). AHS'nin popülasyonda görülme sıklığı, heterojen hastalıklardan oluşması ve nispeten az görülmesi nedeniyle tam olarak bilinmemektedir. Yetişkinlerde daha sık görülür ve nadiren çocuklarda da görülmektedir (9,10). Kadın/Erkek oranı bilinmemekle birlikte erkeklerde daha sık görülmektedir (4,5).

AHS ile ilgili yapılmış çalışmalar daha ziyade bu sendromun etiolojisinde rol oynayan patolojik bozuklukların sıklıkları üzerine yapılmıştır. De Prost ve arkadaşlarının yaptığı 112 hastayı içeren bir çalışmada AHS triadını oluşturan hemoptizi/akciğer grafisinde infiltrasyon/anemi, hastaların yalnızca 38'inde (%33,9) saptanmıştır. Hemoptizi saptanan hasta sayısı ise 74 idi (%66,1) (4). Bu çalışmada 39'u immün kaynaklı AHS (MPA, GPA, EGPA, AGBMH, SLE, RA, MBDH) (%35) saptandı. 33 hastada konjestif kalp yetmezliği (sol ventrikül sistolik veya diyastolik disfonksiyonu, valvüler kalp hastalığı) (%29) vardı, 8 hastada enfeksiyon (Staphylococcus aureus, leptospirozis, anaerobik bakteriler ve Dirofilaria immitis), 6 hastada koagülasyon bozuklukları (trombositopeni ve antikoagülan kullanımı), 2 hastada kanser, 2 hastada toksik ajan/ilâç kullanımı (esrar ve klomifen), 1 hastada yağ embolisi mevcuttu. Geri kalan 14 hasta idiyopatik olarak değerlendirildi.

Rabe ve arkadaşlarının yaptığı, diffüz alveoler hemoraji nedeniyle solunum yetmezliği gelişen ve yoğun bakımda takip edilen 37 hastayı kapsayan çalışmada, hastaların yalnızca %3'ünde hemoptizi saptandı. Başvuru anında hastaların %9'unda diffüz alveoler hemoraji olabileceği düşünülmüştü. 7 hastada vaskülit (%19), 10 hastada

trombositopeni (%27), 2 hastada kök hücre transplantasyonu (%5), 4 hastada ilaç toksisitesi (%11), 8 hastada sepsis (%22) ve 6 hastada etiyoloji saptanmadı (%16) (5).

Quadrelli ve arkadaşlarının yaptığı, 39 hastayı kapsayan immün kaynaklı diffüz alveoler hemoraji tanısı konan hastaların %76,9'unda hemoptizi mevcuttu. 14 hastada GPA, 13 hasta MPA, 2 hasta EGPA iken 10 hasta SLE'li olarak tanı aldı (6).

Bu çalışmalardan görüldüğü üzere hemoptizi sıklığı çok değişken olup, %3'e kadar düşebilmektedir. AHS'li hastaların yaklaşık 2/3'ünde hemoptizi saptanırken; DAH triadı hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülmektedir (11,12).

## Klinik Bulgular

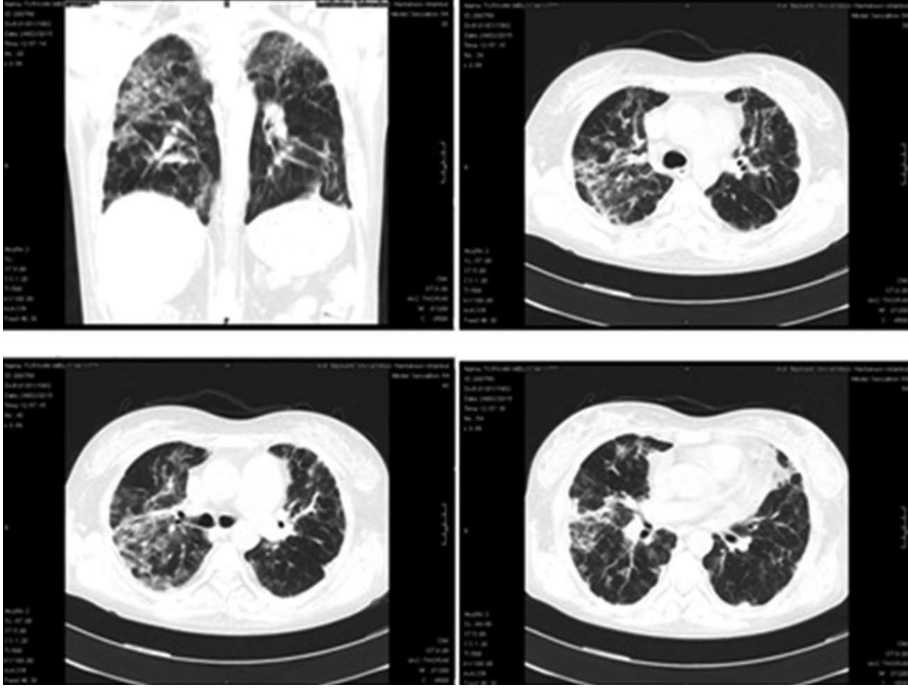
Klinik bulgular nonspesifiktir. AHS'li hastalarda başlangıçta öksürük, nefes darlığı ve hemoptizi görülmektedir. Ateş bazı hastalarda görülebilir. Hemoptizi her zaman görülmeyebilir. Nefes darlığı solunum yetmezliğine kadar gidebildiği gibi masif hemoptizi AHS'li hastalarda görülebilir.

Fizik muayenede alveoler boşluğun hemorajik materyalle dolması sonucu taşipne, taşikardi, ince raller ve bronşiyal solunum sesleri duyulur. AHS'ye yol açan hastalığa bağlı sistemik bulgular görülür. Başlıca bulgular peteşi, purpura, artrit, üveyit, nazal veya oral ülserler olarak sayılabilir (11).

## Radyolojik Bulgular

AHS'nin radyolojik görünümü nonspesifiktir. PA akciğer grafisinde yamalı görünümde akciğer opasiteleri yanında birbiri ile birleşme eğilimi gösteren diffüz opasiteler ve toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) hava bronkogramları içeren genellikle yaygın ve bilateral konsolidasyon alanları veya buzlu cam görünümü izlenebilir (13,14). Bu görünüm özellikle akciğer grafisinde orta alt zonlarda ve perihiler alanlarda daha belirgindir. Kostofrenik sinüsler ve apikal alanlar normal olarak izlenir (15). Plevral effüzyon nadiren görülür. Toraks bilgisayarlı tomografi, akciğer grafisine göre patolojik bozuklukları spesifiye etmede daha duyarlıdır (**Şekil 1**).

AHS'nin görüntüleme özellikleri, hastalığın süresine göre değişir. Akut durumlarda olguların %20-50'sinde akciğer görüntülemesinde anormallik saptanmaz. Akut AHS'nin radyolojik manifestasyonları ortaya çıktığında, santral ve alt zonlarda daha bariz olan ve kostofrenik sinüsleri tutmayan hava bronkogramı gösteren opasiteler ve bilgisayarlı tomografide ise interlobüler septal kalınlaşma göstermeyen yamalı buzlu cam görünümü saptanır. Subakut fazda, tipik olarak 48 saat içinde, interlobüler ve intralobüler interstisyel kalınlaşma gelişir. BT'de buzlu cam opasitesi devam ederken;



**Şekil 1:** Otuz üç yaşında kadın hasta, renal transplantasyon sonrası sirolimus kullanım öyküsü mevcut. Sirolimus kullanımı sonucu diffüz alveoler hemoraji gelişen hastanın bilgisayarlı toraks tomografisinde bilateral yamalı buzlu cam opasiteleri görülüyor (16). (Dr. Aylin Özsancağ Uğurlu'nun izniyle).

septal kalınlaşma kaldırım taşı görünümüne dönüşebilir. Genellikle hava bronkogramı gösteren opasiteler ve septal kalınlaşma iki hafta içinde kaybolur. Ancak hemoraji kronik ve rekürren olursa, septal kalınlaşma ve fibrozis zemininde yapısal distorsiyon alanları ile lobüler korunmuş alanların olduğu pulmoner fibrozis gelişir (13).

## Histopatoloji

AHS'ye yol açan hastalıkların farklı etiyolojik ve patogenetik mekanizmaları vardır. Bu nedenle histopatolojik görünümleri farklıdır. AHS'ye neden olan hastalıkların 3 histopatolojik görünümü vardır.

1. Pulmoner kapillaritis
2. İlimli pulmoner hemoraji
3. Diffüz alveoler hasar (17)

Pulmoner Kapillaritis, genellikle sistemik otoimmün bozukluklara sekonder olarak gelişir. Nadiren sistemik tutulum saptanmayan izole pulmoner kapillaritis saptanır. Pulmoner kapillaritiste, kapiller duvar etrafında inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcuttur. İnflamatuvar hücreler çoğunlukla nötrofiller olmakla birlikte eozinofiller ve monositler de olabilir. Alveol ve damar duvarlarında fibrinoid nekroz gelişir, sonuçta akciğer yapısında destrüksiyon oluşur. İnterstisyumda nötrofillerin apoptozisi sonucu piknotik hücreler ve nükleer fragmanlar görülür (18).

Pulmoner kapillaritis spesifik bir hastalığı işaret etmez. Ancak pulmoner kapillaritis gelişen hastalıklar ile sınırlanması ve uygun tanıya yönelmesi açısından anlamlıdır. Sistemik vaskülitler (GPA, HSP, MPA, Behçet Hastalığı, IgA nefropatisi, Kriyoglobulinemi, Pauciimmun glomerulonefrit), Romatolojik hastalıklar (RA, SLE, SS, Goodpasture Hastalığı, MBDH, izole pulmoner kapillaritis, Polimiyozi, Antifosfolipid antikor sendromu), ilaçlar (Karbimazol, diferentiation (retinoik asit sendromu), difenilhidantoin, Hydralazin, propilthiourasil ve anti TNF ilaçlar) yanında otolog hematopoietik hücre transplantasyonu, enfektif endokardit, Leptospirosis, akut akciğer transplant rejeksiyonu ve ülseratif kolit pulmoner kapillaritise yol açabilir (17). İlimli alveoler Hemorajide alveoler kapiller, venüller ve arteriollerde inflamasyon ya da destrüksiyon bulgusu olmaksızın alveoller içine eritrosit sızması görülür. Epiteyalezyonlar genellikle mikroskopiktir ve dağınık yerleşimlidir. Anti-GBM ve SLE hem pulmoner kapillarit hem de ilimli pulmoner hemorajiye yol açabilir (19).

Bu patterne sahip hastalıklar; Anti GBM hastalığı, SLE, ilaçlar (antikoagülan tedavi, platelet glikoprotein IIB/IIIA inhibitörleri), trombositopeniler (idiyopatik trombositopenik purpura, trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom), leptospirosis, mitral stenoz ve promiyelositik lösemidir (17).

Diffüz alveoler hasar, erişkin respiratuvar distres sendromunda (ARDS) görülen histopatolojik lezyon olup, alveoler hemorajiye yol açabilir. Alveoler septa (interstisyum) ödemi ve alveoler boşlukları dolduran hyalin membran oluşumu ile karakterizedir. ARDS'ye yol açan viral bakteriyel enfeksiyonlar, bağışıklığı baskılanmış hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar (SLE, Polimiyozi), ilaçlar ve toksinler (amiodaron, amfetamin, krak kokain, sitotoksik ilaçlar, izosiyanatlar, nitrofurantoin, penisilamin, propiltiyürasil, sirolimus trimellitik anhidrid), akut interstisyel pnömoni, organize pnömoni, pulmoner enfarkt ve radyoterapi diffüz alveoler hasara yol açabilir (17).

## Bronkoskopik Bulgular

AHS düşünülen hastalarda fiberoptik bronkoskopi (FOB) yapılması gereklidir ve tanı açısından değerli bilgiler verir. Hemoptizi olan veya olmayan bir hastada yaygın

hemoraji saptanması AHS tanısını koydurur. Bronkoalveoler lavaj (BAL) alınması sırasında, hemorajinin süreklilik göstermesi veya giderek artması AHS'yi destekler (20). AHS'li hastalardan alınan BAL'ın sitolojik incelemesinde karakteristik olarak hemosiderin yüklü makrofajlar görülür. AHS'li hastalarda BAL ile aynı zamanda AHS dışındaki patolojik bozuklukların tanısı konabilir. İnterstisyel akciğer hastalıklarında, pulmoner alveoler proteinozis, pulmoner alveoler mikrolitiyazis, malign durumlar, viral bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ve daha birçok hastalıkta FOB uygulaması değerli bir yöntemdir (21).

Hemorajiyi göstermesine rağmen AHS'ye neden olan hastalığın tanısını koymada yeterli olamayabilir. AHS'li hastalarda transbronşiyal biyopsi (TBB) yapılması tartışmalı bir yöntemdir. Alınan örneklerin nispeten küçük olması ve mekanik distrüpsiyon sonucu alveol yapısının bozulması nedeniyle TBB, AHS tanısında nadiren yararlıdır (19).

## Solunum Fonksiyon Testleri

AHS'li hastalarda alveoler dolun ve alveolokapiller membran difüzyon bozukluğu nedeniyle solunum fonksiyonları genellikle bozuktur. Solunum fonksiyon testinde total akciğer kapasitesi ve zorlu vital kapasite azalmıştır. 1. Saniye zorlu ekspiryum hacmi azalmakla birlikte; zorlu vital kapasiteye oranı korunmuş veya artmıştır.

Karbon monoksit difüzyon kapasitesi, inhale edilen karbon monoksitin alveol içi hemoglobine bağlanması nedeniyle artmıştır. Seri karbondioksit difüzyon kapasitesindeki artış, progressif alveoler hemorajiyi gösterir. Ancak bu çoğunlukla pratik değildir (22).

Klinik olarak solunum yetmezliği görülen hastalarda arter kan gazı alınarak, hipoksemi ve hiperkapni saptanabilir.

## Seroloji

Kollajen vasküler hastalıklarda serolojik testler yararlıdır. Anti glomeruler bazal membran antikor saptanması Anti GBM hastalığı tanısını koydurur. Anti nükleer antikor (ANA) pozitifliği SLE'li hastaların %90'ında görülür. Sitoplazmik anti nükleer sitoplazmik antikor (c-ANCA) pozitifliği GPA'da %90 pozitif saptanır ancak MPA, CSS ve daha düşük oranlarda Anti GBM hastalığı ve SLE'de de pozitif saptanabilir. p-ANCA testi GPA, MPA ve CSS'de pozitif saptanabilir. Ancak sensitivitesi düşüktür. MPA hastalığında %50-75 oranında pozitif saptanabilir. Eozinofili özellikle EGPA'li hastalarda sık saptanır. IPH düşünülen hastalarda çölyak hastalığının tanısında kul-

lanılan anti transglutaminaz antikor ve anti-endomysial IgA antikorları pozitifliği saptanabilir ancak bu testlerin sensitivitesi %50'nin altındadır (11,19,23). Anti-fosfolipid antikorları sadece AFS'da değil aynı zamanda SLE'de ve RA'da da pozitif saptanabilir. Endotelial hücrelere karşı gelişen antikorlar, kanda dolaşan immün komplekslerin endotelial hücrede birikmesi ve lupus antikoagülanı gibi koagülasyonu etkileyen faktörler sonucu, tromboz oluşur. Lupus antikoagülan, anti-kardiyolipin antikorlar, anti dsDNA, anti nükleer antikorlar, anti-Ro/SS-A, anti-ribonucleoprotein antikorlar ve anti-LA/SS-B, vaskülatürdeki trombotik fenomen olarak kendini gösterir. Bu durumda SLE, AFS, RA düşünülmelidir (24).

## Tanı

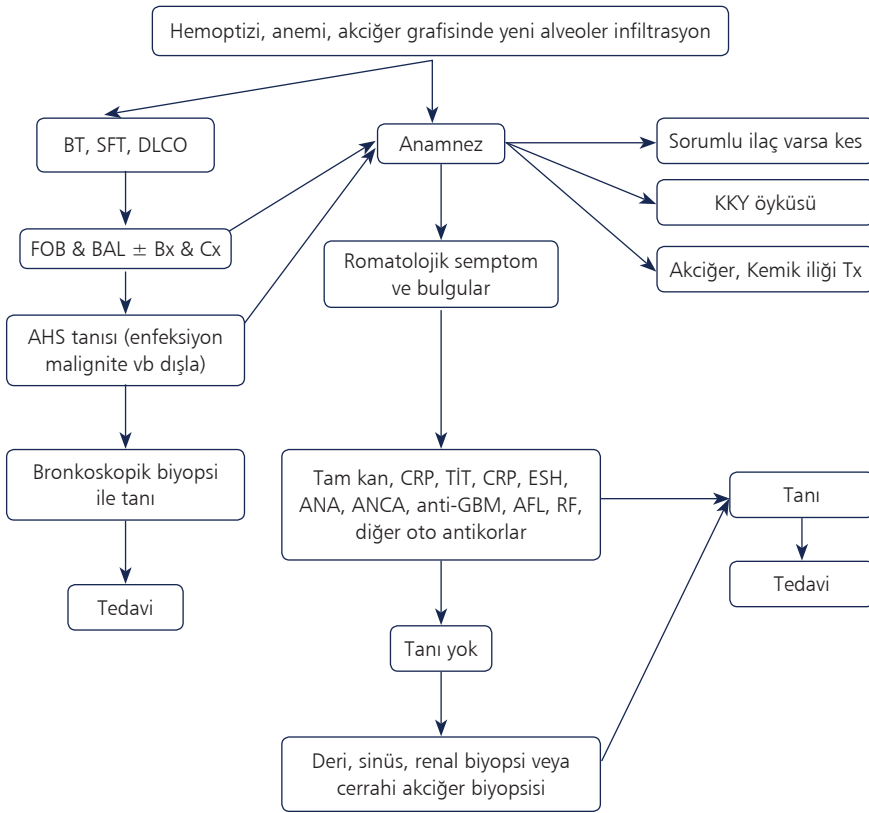
AHS tanısında semptomlar fizik muayene, radyolojik incelemeler, laboratuvar bulguları, serolojik ve patolojik sonuçlar belli bir algoritma eşliğinde yapılmalıdır. Öncelikli olarak hastalardan ayrıntılı anamnez almak genel kural olarak önemlidir. Önceki hastalıkların varlığı, ilaç kullanımları, mesleki maruziyetler sorgulanmalıdır. İmmün/toksik/idiyopatik AHS'li hastalarda en sık rastlanan semptomlar öksürük, nefes darlığı ve hemoptizidir. Hemoptizisi olan bir hastada anemi varlığı ve radyolojik olarak özellikle birbiri ile birleşme eğiliminde olan yamalı opasiteler saptanması durumunda AHS akla gelmelidir. Ancak burada hemoptizi, üst hava yollarından veya gastrointestinal sistemden gelen hemorajilerden ayırt edilmelidir. Bunu ayırt etmek amaçlı FOB yapılması gereklidir. BAL'da hemorajik sıvının görülmesi alveoler hemoraji tanısını kesinleştirir.

AHS tanısından sonra yapılması gereken altta yatan hastalığın ortaya çıkarılmasıdır. AHS'li hastalarda pulmoner tutulum dışında diğer organ tutulumları sık görülmesi nedeniyle sistemik muayene ve incelemeler gereklidir. Bu amaçla rutin laboratuvar testleri olan tam kan, tam idrar analizi, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP istenmelidir. Özellikle GPA, MPA, SLE ve Anti GBM hastalığında böbrek tutulumu sık görüldüğünden proteinüri ve/veya hematüri varlığı araştırılmalıdır. Vaskülitli hastalarda CRP ve ESH yüksekliği saptanır ancak spesifitesi son derece düşüktür. Vaskülitik tutulum açısından göz ve deri muayenesi, GPA'da görülen nazal septal erozyon ve eğer burun deformitesi gözden kaçırılmamalıdır.

Altta yatan hastalığın ortaya çıkarılmasında serolojik testler istenmelidir. Yine FOB ile alınan BAL sıvısının mikroskopik incelemesi, kültüre gönderilmesi ve sitolojik incelemesi ve gerekirse TBB ile patolojik incelenmesi gerekir.

İmmün AHS'li hastalarda, tüm bunlara rağmen tanı konulamayabilir. Bu durum-

da tanısal biyopsi yapılmalıdır. Bu amaçla etkilenmiş olan ve kolay erişilebilir dokular (deri ve üst havayolu lezyonları gibi) seçilmelidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu saptanması durumunda böbrek biyopsisi yapılarak ışık mikroskopisi ve immünfloresan inceleme yapılarak glomerülo nefrit varlığı yanında GPA, MPA, Anti GBM hastalığı ve SLE ayırıcı tanısı yapılabilir. Açık akciğer biyopsisi yapılması altta yatan hastalığı ortaya çıkarmada kullanılabilir. **Şekil 2**'de AHS'li hastalarda tanısal algoritma gösterilmiştir (19).



**Şekil 2:** AHS'li hastalarda tanısal algoritma. BT: Bilgisayarlı tomografi, SFT: Solunum fonksiyon testi, DLCO: Karbon monoksit difüzyon kapasitesi, FOB: fiberoptik bronkoskopi, BAL: Bronkoalveoler lavaj, Bx: Biyopsi, Cx: Kültür, ANA: anti-nükleer antikor, ANCA: anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, GBM: glomeruler bazal membran, AFL: anti-fosfolipid, RF: Romatoid faktör, anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide, oto ab: oto antikorlar. TİT: Tam idrar tetkiki. Kaynak 19'dan alınmıştır.



## Tedavi

AHS'li hastalarda öncelikli olarak hastanın stabil duruma getirilmesi amaçlanmalıdır. Oksijen destek tedavisinden mekanik ventilasyona kadar gereken solunum desteği sağlanmalıdır. Koagülasyon kaskadı değerlendirilmeli ve varsa koagülasyon bozukluğu düzeltilmelidir. Platelet sayısı  $>50,000$  ve INR  $<1,5$  olmalıdır. Koagülopati nedeniyle bağlı olarak, platelet transfüzyonu, K vitamini ve taze donmuş plazma kullanılır (25). Konjenital veya kazanılmış koagülopatilerde (warfarin kullanımına bağlı, K vitamini yetersizliği, karaciğer yetmezliği) rekombinant faktör VIIa intravenöz yoldan veya bronkoskopik olarak endobronşiyal yoldan verilebilir. Ancak tromboz riskinin artmış olacağı akılda tutulmalıdır.

AHS'li hastalarda altta yatan patolojiyi tespit ve tedavi etmek esastır. İmmün temelli AHS'na yol açan hastalıkların tedavisinin temeli immünsüpresif tedavidir. Tedavide başlıca kullanılan ilaçlar, glukokortikosteroidler (GCS) ve sitotoksik ilaçlar (azatiyopürin, siklofosamid, metotreksat, mikofenolat mofetil) ile bir monoklonal antikor olan rituksimabdır. Bunun yanında ağır klinik durumlarda, immün komplekslerin, proteine bağlı toksinlerin ve otoantikörlerin kandan uzaklaştırılması amacıyla plazmaferez tedaviye eklenmektedir. Deneysel ve klinik çalışmalar bazı romatolojik hastalıklarda intravenöz immüno globülin tedavisinin etkin olduğunu göstermiştir. Bunların arasında AHS'ye yol açabilen ANCA ilişkili vaskülitler, SLE, juvenil romatoid artrit, antifosfolipid antikor sendromu gelir (26).

Tedavi iki aşamalıdır. Öncelikli olarak indüksiyon tedavisi yapılır. Bu amaçla yüksek doz GCS (500 mg ve üstü metilprednizolon veya eşdeğeri) ortalama 3 gün süreyle verilir. Kademeli olarak doz azaltılır ve 1 mg/kg dozunda devam edilir. İndüksiyon tedavisine 3-6 ay devam edilir. Birden fazla organ tutulumu görülen klinik durumlarda sitotoksik ajanlar veya rituksimab eklenebilir. Eşlik eden zayıf prognoz faktörleri (renal yetmezlik gibi) yoksa sitotoksik ajanlarla tedavi endikasyonu yoktur. Bazı otörler alveoler hemorajiyi tek başına zayıf prognoz faktörü olarak kabul etmez. Ancak GPA'ya bağlı DAH varsa GCS'ye immünsüpresan (siklofosamid) eklenmelidir (27). Rölapsın önlenmesi amacıyla idame tedaviye 12-24 ay devam edilir. Siklofosamid alan hastalarda uzun süreli siklofosamid tedavisinin ağır toksik yan etkileri nedeniyle, idame tedavide azatiyopürin, metotreksat veya mikofenolat mofetil kullanılması yan etkileri azaltır.

Sistemik durumlarda siklofosamid, tek organ tutulumunda azatiyopürin tercih edilebilir. Rituksimab ANCA ilişkili vaskülitler ve SLE ilişkili DAH'da siklofosamid yerine alternatif olarak kullanılabilir. Ancak bu konuda yeterli araştırma yoktur. Hayatı tehdit eden durumlarda, vaskülit veya lupusta konvansiyonel tedavi sonrası DAH devam ederse, alternatif tedavi olarak rituksimab kullanımı doğru yaklaşım olacaktır (6).

Tedavi ile hastaların büyük çoğunluğunda remisyon sağlanmakla birlikte hastane mortalitesi %25'lerdedir (6).

## İmmün/Toksik/İdiyopatik Alveoler Hemorajiye Yol Açan Spesifik Hastalıklar

### ANCA İlişkili Vaskülitler

GPA, MPA ve EGPA, ANCA ilişkili küçük damar vaskülitleri olup, DAH ve rapidly progresif glomerulonefrit gelişimi sonucu pulmoner renal sendrom olarak karşımıza çıkar. ANCA ilişkili vaskülit (AİV) nadir görülen ancak hayatı tehdit eden bir durumdur. Genellikle 65 yaş üzerinde görülür. Avrupa'da bir yıl içinde milyonda 20 kişide görülür. Tedavi edilmeyen hastalarda mortalite yüksektir (28).

### Granülomatöz Polianjitis

GPA, genellikle üst ve alt havayollarını tutan, nekrotizan granülomatöz inflamasyonla karakterizedir ve küçük-orta çaplı damarları (kapiller, venül, arteriyol, arter ve venler) etkileyen nekrotizan vaskülit özelliği gösterir (29).

Avrupa'da GPA prevalansı 5/100,000 olup, kuzey Avrupa'da insidans daha yüksektir. Kadın/erkek oranı birbirine yakındır. Görülme yaşı geniş olmakla birlikte ortalama 40 yaşlarında sık görülür (10). DAH etiolojisinde rol oynayan hastalıkların rölatif sıklığı, prospektif olarak araştırılmamış olmakla birlikte, 34 DPH'yi kapsayan bir seride en sık sebep GPA saptanmıştır (13).

Tanı, klinik bulgular, c-ANCA pozitifliği ve nekrotizan vaskülit kombinasyonu ile yapılır. Nekrotizan glomerulonefritis veya deri, akciğer veya böbrekten alınan biyopside nekrotizan inflamasyon saptanması GPA lehinedir. 2011 yılında Amerikan Romatoloji Derneği GPA sınıflama kriterleri tanımlamıştır. Bu kriterler şunlardır:

- Nazal veya oral inflamasyon (Ağrılı veya ağrısız oral ülserler veya pürülan veya kanlı nazal akıntı)
- Anormal akciğer grafisi (Pulmoner nodüller, pulmoner infiltrasyonlar veya kaviteler)
- Anormal üriner sedimenti (Eritrosit silendiri olan veya olmayan mikroskopik hematüri)
- Granülomatöz inflamasyon (Granülomatöz inflamasyonu gösteren arter veya perivasküler biyopsi alanı)

Bu kriterlerden 2 veya daha fazlasının varlığı %88 duyarlılık ve %92 özgüllüğe sahiptir (30).

GPA standart tedavisi GCS ve siklofosamid kombinasyonundan oluşur. Genç hastalarda idame tedavide azatiyopürin, siklofosamid yerine kullanılabilir (31).

### **Mikroskopik Polianjiitis (MPA)**

İmmün depozit saptanmayan veya çok az saptanan nekrotizan vaskülit olup, ağırlıklı olarak küçük çaplı damarları (kapiller, venül, arteriyol) tutar. Küçük ve orta çaplı damarları tutan nekrotizan vaskülit görülebilir (29).

Prevalansı 2-5/1,000,000 olup, pulmoner kapillaritise bağlı AHS, hastaların %10-30'unda saptanır (32).

AHS'li bir hastada p-ANCA pozitifliği saptanması durumunda MPA akla gelmelidir. MPA tanısı için biyopsi gereklidir. Biyopsi örneğinde granülom ve immün depozit saptanmaması ve nekrotizan vaskülit görülmesi MPA'yı düşündürür (33).

Tedavide GCS ve siklofosamid standart tedavidir.

### **Eozinofilik Granülomatöz Polianjiitis (EGPA)**

EGPA; sıklıkla solunum yolunu tutan, eozinofilden zengin, nekrotizan granülomatöz inflamasyon saptanan, ağırlıklı olarak küçük ve orta çaplı damarları etkileyen nekrotizan vaskülitte yol açan, astım ve eozinofili ile birlikte görülmesiyle karakterize bir hastalıktır (29). İnsidansı 0,5-6,8/1,000,000 ve prevalansı 7-18/1,000,000 olup, genellikle 40-60 yaşlarında görülür. Erişkin EGPA'lı hastalarda etnik ve cinsiyet farkı yoktur (34). EGPA, karakteristik olarak 3 ardışık evrede gelişir: Allerjik, eozinofilik ve vaskülitik evre. Allerjik evre astım, alerjik rinit ve sinüzitin görüldüğü prodromal evredir. Eozinofilik evrede periferik kan eozinofilisi ve birçok organın eozinofilik doku infiltrasyonu vardır. Vaskülitik evrede küçük ve orta çaplı damar tutulumu vardır (35).

1984'de Lanham ve arkadaşları EGPA tanısı için;

- Astım
- Kan eozinofili yüksekliği (>1500/mm<sup>3</sup> veya total lökosit sayısının %10'undan fazla)
- İki ya da daha fazla organda vaskülitik tutulum bulgusu kriterlerini tanımlamışlardır.

Amerikan Romatoloji Derneği 1990 yılında EGPA için sınıflandırma kriterleri tanımlamıştır. Bunlar Astım

- Eozinofili (total lökosit sayısının %10'undan fazla)
- Nöropati
- Gezici pulmoner infiltrasyonlar

- Paranasal sinüs bozuklukları
- Ekstravasküler eozinofiller olarak belirtilmiştir.

2012'de Chapell Hill Uzlaşı Konferansı'nda, vaskülit terminolojisi yeniden gözden geçirilmiş ve diğer vaskülitlerde olduğu gibi EGPA'da da hastalığın klinikopatolojik özellikleri ilk paragrafta yazıldığı üzere tanımlanmıştır. Hastalıkta p-ANCA %35-75 oranında pozitif saptanır. C-ANCA pozitifliği görülebilir (19).

Tedavide genellikle GCS yeterli olup, birden fazla hayati organ tutulumu saptanması durumunda immünsüpresif tedavi gerekli olur.

## Kollajen Vasküler Hastalıklar

### Sistemik Lupus Eritematozus

SLE, multisistemik otoimmün hastalık olup, immün kompleks aracılı mikrovaskülit ile karakterizedir. SLE'nin en sık görüldüğü yaşlar 15-45 yaş arasındadır ve toplumda 40-200/100,000 oranında görülür (8). SLE kadınlarda erkeklerden daha çok görülür. Kadın/erkek oranı 9/1'dir (36). Alveoler hemoraji, SLE hastalarının yalnız %2-4'sinde görülmekle birlikte, DAH'nin en sık görüldüğü kollajen vasküler hastalıktır (13,19).

Tanımda serum ANA ve anti-dsDNA önemli diagnostik belirteçlerdir. 1997'de Amerikan Romatoloji Derneği SLE tanısı için klinik kriterler tanımlamıştır. Bunlar:

- Malar Raş (Yanak ve burun etrafında kelebek şeklinde raş)
- Diskoid Raş (deri üzerinde eritematöz yamalı görünüm)
- Fotosensitivite (güneş ışığına reaksiyon sonucu deri üzerinde raş oluşması)
- Ağız ve burunda ülserler (genellikle ağrısız)
- Artrit (non-eroziv) (iki veya daha fazla eklemde hassasiyet, şişlik veya effüzyon)
- Kardiyopulmoner tutulum (perikardit ve/veya plörit)
- Nörolojik bozukluk (nöbet ve/veya psikoz)
- Renal bozukluk (proteinüri, idrarda hücre silindirler)
- Hematolojik bozukluk (hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni)
- İmmünolojik bozukluk (anti-ds DNA, anti Sm, kardiyolipin pozitifliği)
- Anti nükleer antikor pozitifliği

Dört ya da daha fazla kriterin bulunması SLE tanısını destekler. Özgüllük %95 ve duyarlılık %75 bulunmuştur (37). 2012 yılında Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterlere göre 4 veya daha fazla kriterin bulunması (en az 1 klinik ve 1 laboratuvar kriteri olması) ya da ANA veya anti-dsDNA pozitifliği ile birlikte biyopsi ile kanıtlı lupus nefriti olması SLE tanısı için gereklidir (38).

SLE tedavisi hayati organ tutulumuna göre yapılır. Hayati organ tutulumu olmayan (artrit serozit, rash, anemi, lökopeni vb) durumlarda GCS ve nonsteroid tedavi yeterli olurken hayati organ tutulumu (Kardiak, pulmoner, nörolojik, renal vb) bulunduğu GCS ve immünsüpressif (siklofosamid, azotiyopirin, mikofenolat) tedavi gerekir. SLE de tromboz riski artmış olması nedeniyle antikoagülasyon yapılması önerilir. Rituksimab SLE'de etkili bulunmuştur. Ağır veya tedaviye yanıtız hastalarda IVIG tedavisi önerilmektedir. Ayrıca SLE hastalarında anti-malaryal ilaçların alevlenmeyi ve hastalık şidetini azalttığı bulunmuştur (39).

### **Anti Glomeruler Bazal Membran Hastalığı (Good Pasture's Hastalığı)**

Ant-GBM hastalığı, anti bazal membran otoantikörlerinin (immün komplekslerin) bazal membranda birikimi ile karakterize, glomeruler kapillerleri, pulmoner kapillerleri veya her ikisini de etkileyen bir vaskülitir. Anti GBM hastalığı, anti GBM antikörlerinin sadece GBM'ye değil aynı zamanda pulmoner kapillerlere de reaktif olarak geliştiği için yanlış isimlendirme olmakla beraber kullanımı uygun görülmüştür (29).

Anti-GBM hastalığının insidansı 1/1,000,000 olup, 20-30 yaşları ile 60-70 yaşları arasında daha sık görülür. Genç yaş gruplarında erkeklerde, daha ileri yaşlarda kadınlarda daha yüksek saptanır (40).

Tanı, anti GBM antikör saptanması ve pulmoner biyopsi ile pulmoner kapillerde, renal biyopsi ile renal glomerülde immünoglobülin (IgG) lineer birikiminin immunfloresan yöntemle saptanması ile konur. Anti GBM bakılması, tanı koymada ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde değerlidir. IgG anti-GBM antikörlerinin hastalığı saptamada özgüllüğü ve duyarlılığı yüksektir (%97, %95) (24,40,41).

Yüksek doz GCS ve siklofosamid kombinasyonu standart tedaviyi oluşturur. Kandaki antikörlerin uzaklaştırılması amacıyla plazmaferez yararlıdır.

### **Antifosfolipid Sendromu**

Antifosfolipid sendromu (AFS), gebelikle ilişkili morbidite ve reküren tromboembolik bozukluklara yol açan, antifosfolipid antikörlerin (aFL) yüksekliği (antikardiyolipin, lupus antikoagülan ve anti-  $\beta_2$  glycoprotein I) ile birlikte görülen sistemik otoimmün bir hastalıktır. Katastrofik antifosfolipid sendromu (KAFFS), tromboz nedeniyle yaygın küçük damar oklüzyonu sonucu eşzamanlı multiple organ tutulumu ile karakterize bir durumdur (42).

Sağlıklı gençlerde aFL %1-5 oranında yüksek ve kronik hastalığı olan yaşlılarda %50 oranında yüksek saptanır. Ancak bu kişileri ne kadarında AFS geliştiği hakkında yeterli veri yoktur (43,44).

AFL tanısı, iki majör klinik manifestasyondan (tromboz veya gebelik morbiditesi-fetal mortalite, prematüre doğum, abortus) en az birinin saptanması yanı sıra bir veya birden fazla antifosfolipid antikorun (antikardiyolipin antikor, anti-  $\beta_2$  glycoprotein I ve lupus antikoagülan) saptanması ile konur (45).

AFS'li hastalarda venöz tromboz saptanmasında warfarin, arteriyel tromboz saptanmasında aspirin ve warfarin, obstetrik AFS'de aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin, KAFS'da ise unfraksiyone heparin ve yüksek doz GCS verilmektedir.

### İzole Pulmoner Kapillaritis

Eşlik eden diğer sistem bulguları olmaksızın alveoler hemoraji saptanan durumlarda, histopatolojik inceleme sonucunda kapillaritis görülebilir. İPK'e neden olabilecek durumlar:

- Akciğerle sınırlı Anti-GBM hastalığı,
- p-ANCA pozitif İPK
- Pauci-immun İPK olarak sınıflandırılır.

Akciğerle sınırlı anti-GBM hastalığında anti-GBM antikor pozitifliği nadiren saptanır ancak akciğer biyopsisinde immunfloresan boyama ile immün kompleks lineer depozisyonu görülür. All trans retinoik asit tedavisi sonrası İPK görülebilir. Tedavide GCS ve siklofosamid kullanılır (17,19).

### Transplantasyonlar

Kemik iliği transplanstasyonu (KİT) sonrası, %5 hastada DAH gelişir. Ortalama 30. günde (3-168. günler) görülür. Fizyopatolojisi anlaşılmamış olmakla birlikte; akciğer doku injurisi, inflamasyon ve sitokin salınmasına bağlı nedenlerle alveoler hemoraji gelişir (19,46). KİT sonrası gelişen alveoler hemorajiye bağlı mortalite oldukça yüksektir (%80) (13). Tedavide GCS, platelet transfüzyonu kullanılır.

### İlaçlar

İlaçlara bağlı alveoler hemoraji (İBAH); yalnızca reçeteli ilaçların değil, aynı zamanda reçetesiz satılan ilaçların, bitkisel ilaçların, takviye gıdaların ve illegal narkotiklerin kullanımına bağlı olarak gelişen alveoler hemoraji olarak tanımlanır (47). Hemostazı etkileyen ilaçların yanısıra, immün mekanizmayı etkileyen ve pulmoner kapillaritis gelişimine yolaçan birçok ilaç AHS'ye neden olur. Bunlar arasında özellikle, D-penisilamin, propiltiourasil, fenitoin ve transretinoik asit gelir. Nitrofurantoin, sirolimus ve sitotoksik ilaçlar, diffüz alveoler hasara yolaçarak AHS'ye neden olur (7). Kokain inhale eden kişilerde alveoler hemoraji sonucu hemoptizi, hipoksemi görülebilir (48).

Alveoler hemoraji saptanan hastalarda, İBAH tanısıl yaklaşımı aşağıdaki gibidir.

- Alveoler hemorajiye neden olduğu bilinen ilaç alımı öyküsü
- Alveoler hemorajinin diğer nedenlerinin ekarte edilmesi
- İlaç kesilmesi sonrası alveoler hemorajinin düzelmesi
- İlaç alımına başlanması sonrası alveoler hemorajinin nüksetmesi (47).

Tedavi, sorumlu ilacın kesilmesi ve GCS verilmesidir.

### İdiyopatik Pulmoner Hemosiderozis

İPH, öksürük, dispne ve hemoptiziye yolaçan akut alveoler hemoraji veya kilo kaybı, gelişme geriliği, demir eksikliği anemisi ve kronik solunum yetmezliğine yolaçan sinsi ve progressif bozukluk ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. İnsidansı 0,2-1,2/1,000,000 olup, olguların %80'i, hayatın ilk dekatı olan çocukluk çağında ve geri kalan %20'si 30 yaşından önce görülür (7).

Patognomonik özellik yokluğunda, İPH tanısı diğer AHS nedenlerinin dışlanması ile konulabilir. İPH'li hastalar altta yatan otoimmün etiyojijiyi destekleyen immün-süpresif tedaviye yanıt verir (13).

### Sonuç

AHS; alveoler boşluğa kanama olması sonucu ortaya çıkan, hayatı tehdit edebilen ve bu nedenle hızlı tanı ve tedavinin gerekli olduğu hastalıklardan oluşur. Bazı ilaçlar, enfeksiyonlar, otoimmün romatolojik hastalıklar ve vaskülit veya kanamanın nedeninin identifiye edilemediği durumlarda AHS gelişebilir. Anamnez, fizik muayene, radyolojik ve laboratuvar incelemeleri sonrası FOB yapılarak bronş lavajında hemorajik sıvı görülmesi veya sitolojik incelemede hemosiderin yüklü makrofaj saptanması diagnostiktir. AHS tanısı sonrası spesifik tanı için gerekli incelemeler yapılarak uygun tedavi başlanmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Schmidt GA, Durairaj L. Immunologic Lung Disease in the Critically Ill In: Parrillo JE, Dellinger RP, editors. *Critical Care Medicine: Principles of Diagnosis and Management in the Adult*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 812-22.
2. Frew AJ, Doffman SR, Hurt K, Buxton Thomas R. Respiratory Disease. In: Kumar P, Clark M, editors. *Kumar and Clark's Clinical Medicine*. 9th ed. Netherlands: Elsevier; 2017. p. 1057-137.
3. Markland A, Hansen G, Banks A, Chibbar R, Adamko D. A pediatric case of diffuse alveolar hemorrhage secondary to poststreptococcal glomerulonephritis. *Case Reports in Critical Care*. 2017; 2017: 1050284.

4. de Prost N, Parrot A, Cuquemelle E, Picard C, Antoine M, Fleury-Feith J, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: etiologies and prognosis revisited. *Respir Med* 2012; 106: 1021-32.
5. Rabe C, Appenrodt B, Hoff C, Ewig S, Klehr HU, Sauerbruch T, et al. Severe respiratory failure due to diffuse alveolar hemorrhage: Clinical characteristics and outcome of intensive care. *Journal of Critical Care* 2010; 25: 230-35.
6. Quadrelli S, Dubinsky D, Solis M, Yucra D, Hernandez M, Karlen H, et al. Immune diffuse alveolar hemorrhage: Clinical presentation and outcome. *Respir Med* 2017; 129: 59-62.
7. Lazor R. Alveolar haemorrhage syndromes In: Cordier JF, Welte T, editors. *Orphan Lung Diseases1* 1st ed. Plymouth, UK: Latimer Trend and Co; 2011. p. 15-32.
8. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358: 929-39.
9. Wang HP, Shi JH, Wang WZ, Zhang L. Pulmonary metastatic angiosarcoma presenting with diffuse alveolar hemorrhage: 9 case reports. *Chinese Journal of Internal Medicine* 2018; 57: 582-7.
10. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2016; 29: 151-9.
11. Collard HR, King TE, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and rare infiltrative disorders of the lung. In: Braddus VC, Mason RJ, Ernst JD, Lazarus SC, King TE, Murray JF, et al, editors. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 6th ed. New York: Elsevier; 2016. p. 1207-20.
12. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 192-202.
13. Lichtenberger JP, Digumarthy SR, Abbot GF, Shepard JAO, Sharma A. Diffuse alveolar hemorrhage: Clues to the diagnosis. *Current Problems in Diagnostic Radiology* 2014; 43: 128-39.
14. Kraus ML, Cartin-Ceba R, Specks U, Peikert T. Update on diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary vasculitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 32: 587-600.
15. Kantarcı M, Eren S. Alveoler Akciğer Hastalıkları. In: Collins J, Stern EJ, editors, *Karabulut N, çeviri editörü. Göğüs Radyolojisi*. 2. baskı. Ankara: Dünya Tıp Kitabevi; 2012. p. 51-63.
16. Balcan B, Simsek E, Ugurlu AO, Demiralay E, Sahin S. Sirolimus-induced diffuse alveolar hemorrhage: a case report. *American Journal of Therapeutics* 2016; 23: e1938-41.
17. Schwarz MI. The diffuse alveolar hemorrhage syndromes. <https://www.uptodate.com/contents/the-diffuse-alveolar-hemorrhage-syndromes>. Accessed Sep 18, 2018.
18. Lee AS, Specks U. Pulmonary capillaritis. *Seminars in Respiratory and Critical care Medicine* 2004; 25: 547-55.
19. Park MS. Diffuse alveolar hemorrhage. *Tuberc Respir Dis* 2013; 74: 151-62.
20. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2010; 137: 1164-71.
21. De Lassence A, Fleury-Feith J, Escudier E, Beaune J, Bernaudin JF, Cordonnier C. Alveolar hemorrhage. Diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 157-63.
22. Panikkath D, Gadwala S, Mills B, Panikkath R. Diffuse alveolar hemorrhage. *The Southwest Respiratory and Critical care Chronicles* 2015; 3: 19-27.
23. Silvester JA, Kurada S, Szwajcer A, Kelly CP, Leffler DA, Duerksen DR. Tests for serum transglutaminase and endomysial antibodies do not detect most patients with Celiac disease and persistent villous atrophy on gluten-free diets: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 153: 689-701.



24. Gomez Roman JJ. Diffuse alveolar hemorrhage. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 428-36.
25. Krause ML, Cartin-Ceba R, Specks U, Peikert T. Update on diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary vasculitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 32: 587-600.
26. Negi VS, Elluru S, Siberil S, Graff-Dubois S, Mouthon L, Kazatchkine MD, et al. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol* 2007; 27: 233-45.
27. Kostianovsky A, Hauser T, Pagnoux C, Cohen P, Daugas E, Mouthon L. Frenc vasculitis study group (FVSG alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitides: 80 patients' features and prognostic factors. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 577-82.
28. West S, Arulkumaran N, Ind PW, Pusey CD. Diffuse alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis. *Intern Med* 2013; 52: 5-13.
29. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis & Rheumatism* 2013; 65: 1-11.
30. Sproson E, Jones N, Al-Deiri M, Lanyon P. Lessons learnt in the management of Wegener's Granulomatosis: long-term follow-up of 60 patients. *Rhinology* 2007; 45: 63-7.
31. Gross WL. Wegener's granulomatosis new aspects of the disease course, immunodiagnosics procedures, and stage adapted treatment. *Sarcoidosis* 1989; 6: 15-29.
32. Özkan GZ. Mikroskopik polianjitis. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2016; 9: 41-2.
33. Lynch JP, Fishbein MC, Wang T, Alveolar hemorrhage syndromes. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, editors. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. 5th ed. Philadelphia: Mc Graw Hill; 2015. p. 1004-8.
34. Wu EY, Hernandez ML, Jennette JC, Falk RJ. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: Clinical pathology conference and review. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018; 6: 1496-504.
35. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984; 63: 65-81.
36. Zharkova O, Celhar T, Cravens PD, Satterthwaite AB, Fairhurst AM, Davis LS. Pathways leading to an immunological disease: systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2017; 56: i55-66.
37. Rekvig OP. Systemic Lupus Erythematosus: Definitions, Contexts, Conflicts, Enigmas. *Frontiers in Immunology* 2018; 9: 387.
38. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-86.
39. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Carvera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:195-205.
40. Fijolek J, Wiatr E, Jakubowska L, Polubiec-Kownacka M, Kuca P, Roszkowski-Sliz K. Diffuse alveolar haemorrhage complicated by pulmonary embolism-problems with treatment. *Adv Respir Med* 2017; 85: 328-32.
41. Fernandes R, Freitas S, Cunha P, Gloria Alves G, Cotter J. Goodpasture' syndroem with absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibodies: a case report. *J Med Case Rep* 2016; 10: 205.
42. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Cervera R. Role of Infectious Diseases in the Antiphospholipid Syndrome (Including Its Catastrophic Variant). *Current Rheumatology Reports* 2018; 20: 62.
43. Juby AG, Davis P. Prevalence and disease associations of certain autoantibodies in elderly pa-

- tients. *Clin Invest Med* 1998; 21:4-11.
44. Shi W, Krilis SA, Chong BH, Gordon S, Chesterman CN. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust NZ J Med* 1990; 20: 231-6.
  45. Chaturvedi S, McCra KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Reviews* 2017; 31: 406-17.
  46. Keklik F, Alrawi EB, Cao Q, Bejanyan N, Rashidi A, Lazaryan A. Diffuse alveolar hemorrhage is most often fatal and is affected by graft source, conditioning regimen toxicity, and engraftment kinetics. *Haematologica* 2018 [Epub ahead of print], doi: doi: 10.3324/haematol.2018.189134.
  47. Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, Kameda H, Kusumoto M, Genma A, et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respiratory Investigation* 2013; 51: 260-77.
  48. Taylor AC, Verma N, Slater R, Mohammed TL, Bad for breathing: A pictorial of drug-induced pulmonary disease. *Current Problems in Diagnostic Radiology* 2016; 45: 429-32.

# Benign Metastatik Leiomyom

Halil İbrahim Yakar

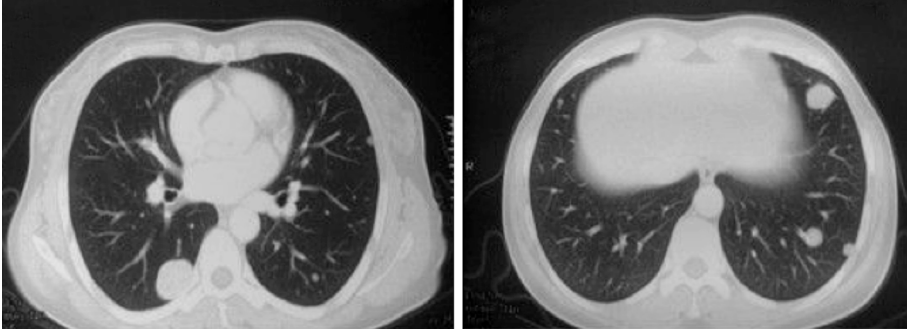
Benign Metastatik Leiomyom (BML), sıklıkla akciğerde görülen düz kas hücrelerinden kaynaklanan, leiomyom benzeri düşük grade'li soliter tümörlerdir (**Şekil 1**) (1). BML genellikle üreme çağındaki kadınlarda ortaya çıkar ve uterustan köken aldığı düşünülmektedir (2). BML hakkında literatürde yaklaşık 150 vaka bildirimini yayınlanmıştır (3,4). Hastalık genellikle asemptomatiktir ve sıklıkla akciğer grafisinde rastlantısal olarak keşfedilir. Bazı hastalarda göğüs ağrısı, nefes darlığı veya öksürük şikayeti ile prezente olabilir.

Tümörün düz kas dokusundan akciğere venöz yolla ulaştığı düşünülmektedir (2,3). Bildirilen olguların çoğu pelvik cerrahi öyküsü olan kadın hastalar olduğu için, iyatrojenik olarak yayıldığı düşünülmekle birlikte, opere olmayan hastalarda da uterus tümörleri ile eş zamanlı keşfedildiği durumlar da vardır (5).

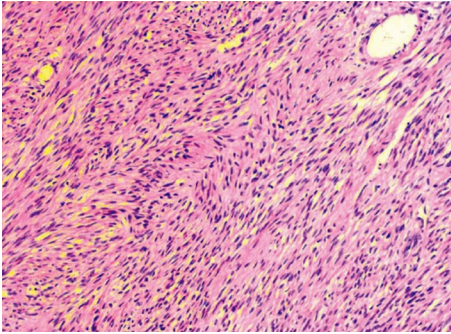
BML, düşük mitotik indeksi olan, zayıf pleomorfizm gösteren bir tümördür (2,3). Moleküler çalışmalar, BML'nin normal leiomyomlara benzer şekilde monoklonal bir süreç gösterdiğini bildirmektedir (6).

BML histopatolojik tanısı, leiomyomların karakteristik özelliklerinin akciğerden alınan biyopsi materyalinde mikroskopik olarak gösterilmesiyle konulur (**Şekil 2**). BML, histolojik olarak benzer akciğer lezyonları yaptığı için lenfanjiyomiyozitozis (LAM)'den ayrt edilmelidir. LAM, akciğer parankiminde daha küçük ve daha çok sayıda kistler ile karakterizedir. BML vakalarının ise çoğunun akciğerde uterus cerrahisi sonrası gelişmesi ve histopatolojik olarak uterin leiomyomla aynı olması ile LAM'dan ayrt edilir (6).

Asemptomatik hastalar için takip önerilmektedir. BML lezyonlarında östrojen ve progesteron reseptörleri bulunduğu için, ooforektomi ile cerrahi tedavinin yanında



**Şekil 1:** BML, Toraks BT kesitlerinde, bilateral, çok sayıda ve farklı çaplarda izlenmektedir (World Journal of Surgical Oncology 2013 11:163 doi.org/10.1186/1477-7819-11-163'dan alınmıştır).



**Şekil 2:** BML histolojisi: Atipi veya nekrozu olmayan düz kas liflerinin fasikülleri (H ve E, Ğ 100) (Fatima S, Ahmed Z, Azam M. Benign metastasizing leiomyoma. Indian J Pathol Microbiol 2010;53:802-4' den alınmıştır).

medikal olarak, gonadotropin-releasing hormon agonistleri, selektif östrojen reseptör modülatörleri, aromataz inhibitörleri veya progesterinler ile medikal tedavi önerilmektedir (5,7).

## KAYNAKLAR

1. Jautzke G, Müller-Ruchholtz E, Thalmann U. Immunohistological detection of estrogen and progesterone receptors in multiple and well differentiated leiomyomatous lung tumors in women with uterine leiomyomas (so-called benign metastasizing leiomyomas). A report on 5 cases. *Pathol Res Pract* 1996; 192: 215-23.
2. Vaquero ME, Magrina JF, Leslie KO. Uterine smooth-muscle tumors with unusual growth patterns. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 263-8.
3. Awonuga AO, Shavell VI, Imudia AN, Rotas M, Diamond MP, Puscheck EE. Pathogenesis of benign metastasizing leiomyoma: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2010; 65:189-95.
4. Miller J, Shoni M, Siegert C, Lebenthal A, Godleski J, McNamee C. Benign Metastasizing Leiomyomas to the Lungs: An Institutional Case Series and a Review of the Recent Literature. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 253-8.

5. Rivera JA, Christopoulos S, Small D, Trifiro M. Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyomas: report of two cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3183-8.
6. Patton KT, Cheng L, Papavero V, Blum MG, Yeldandi AV, Adley BP, et al. Benign metastasizing leiomyoma: clonality, telomere length and clinicopathologic analysis. *Mod Pathol* 2006; 19:130-40.
7. Motegi M, Takayanagi N, Sando Y, Ubukata M, Imai S, Suzuki T, et al. A case of so-called benign metastasizing leiomyoma responsive to progesterone. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993; 31: 890.

# Pulmoner Lenfanjiyomiyomatozis

Halil İbrahim Yakar

## Giriş

Pulmoner Lenfanjiomyomiyozitozis (LAM), daha çok genç kadınlarda ve tüberoskleroz ile ilişkili olarak (TSC-LAM) görülen akciğerin kistik hastalığıdır (1,2). LAM, sıklıkla tüberoskleroz ile ilişkili olup olmamasına göre tüberoskleroz ile ilişkili ve sporadik LAM olarak 2 grupta incelenir.

Tüberoz skleroz kompleksi (TSC), benign ve malign tümörlerin eşlik ettiği ve hastaların yarısından çoğunda akciğerde LAM'in görüldüğü bir hastalıktır (1,2). TSC, TSC1 veya TSC2 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve vakaların üçte birinde otozomal dominant bir özellik olarak iletilirken, ailevi olmayan vakaların spontan mutasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir.

## Epidemiyoloji

Sporadik LAM milyonda 8 oranında görülürken, genetik bir hastalık olan TSC, 10 binde 1 oranında görülür. LAM'lı hastalar çoğunlukla premenopozal kadınlardır (3). Prepubertal LAM nadirdir (4). Östrojen replasman tedavisi alırken (örn; oral kontrasepsiyon, fertilitte tedavisi) veya hamileyken de görüldüğü bildirilmiştir (17-28). LAM'ın tüm ırklarda görüldüğü bildirilse de bir çalışmada LAM'ın sosyoekonomik durumu daha yüksek olan toplumlarda daha yaygın olduğu öne sürülmüştür (3).

## Patogenez

LAM patogenezini tam olarak aydınlatılmamıştır. Düz kas hücre proliferasyonunda görev alan TSC1 ve TSC 2 genlerinin mutasyonu nedenli anormal çoğalan düz kas benzeri hücreler (LAM hücresi) LAM patogenezinde önemli rol oynar. Özellikle TSC2 genindeki mutasyonun TSC-LAM oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5).

## Klinik Bulgular

Spontan pnömotoraks tanısıyla gelen ya da açıklanamayan dispne şikayeti olan üreme çağındaki kadınlarda, mutlaka LAM'dan şüphelenilmelidir. Ayrıca, tüberoskleroz kompleksi (TSC) olan ya da şilöz plevral efüzyon olan hastalarda da akla mutlaka LAM gelmelidir.

LAM hastaları en sık akciğer ile ilgili semptom ve bulgulara sahiptir ancak renal anjiyomiyolipomlar (AML) ve lenfatik hastalıklardan kaynaklanan semptomatoloji ile de başvuruabilirler (6,7). Sporadik LAM'da TSC kompleksi (anjyofibromlar, Shagreen yamaları, kortikal tüberler, kognitif bozukluklar, vb.) için tipik olan nörokutanöz bulgular ve hastalık belirtileri yoktur. TSC-LAM ve sporadik-LAM'ın solunumsal belirtileri benzerdir (8). Hafif TSC hastalarında pulmoner LAM belirtileri genellikle yaşamın dördüncü on yılında gelişir. Ağır TSC hastalarında puberte döneminde bulgu verebilir. Amerikada yapılan ve 230 hastayı içeren bir çalışmada hastalarda en sık görülen semptomlar:

- Yorgunluk (yaklaşık üçte ikisi)
- Progresif dispne (yaklaşık üçte ikisi)
- Spontan pnömotoraks (yaklaşık üçte biri)
- Plevral efüzyon (yaklaşık dörtte biri) görülürken, daha az sıklıkla;
- Göğüs ağrısı (<%15)
- Öksürük veya balgam (<%15)
- Pulmoner hipertansiyon (<%7)
- Hemoptizi (<%5) görüldüğü bulunmuştur (3).

Hastalarda en sık semptom eforla nefes darlığıdır. Bu hastalar LAM tanısı konulmadan önce sıklıkla Astım, KOAH tanısıyla tedavi alırlar. Ayrıca LAM hastalarının üçte birinde SFT'de reversibilite pozitif olduğu için diğer obstruktif akciğer hastalıkları ile karışabilir (9).

Hastaların üçte birinde pnömotoraks görülmektedir, hastalığın tüm seyri boyunca ise hastaların üçte ikisinde pnömotoraks ortaya çıkar (3,10,11). Nüks sıktır. Gözlemsel çalışmada, tekrarlayan pnömotoraks olanlarda, hasta başına ortalama

toplam pnömotoraks sayısı dört (ipsilateral, kontralateral veya bilateral) bulunmuştur (3). Pnömotoraks ile başvuran hastaların, dispne ile başvuran hastalardan daha iyi huylu seyrettiği ileri sürülmüştür (12), ancak bu durum pnömotoraks nedeniyle LAM hastalığının erken saptanmasını sağladığı için de olabilir.

Plevral efüzyonların tipik olarak tek taraflı (%76), şilöz mahiyette ve daha çok sağ tarafta olduğu bildirmiştir (13). Biyokimyasal parametreler (trigliserit >110 mg/dl, kolesterol/trigliserit <1) ile şilotoraks tanısı konulmaktadır. Aksiyal lenfatiklerden pulmoner lenfatiklere reflü akımı olması, pulmoner konjesyona ve şilotoraksa neden olup nefes darlığını kötüleştirebilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT)'de buzlu cam görünümü ve septal kalınlaşmanın eşlik ettiği interstisyel pulmoner ödem paterni de görülebilmektedir (14,15).

Istirahat pulmoner hipertansiyon (PH), LAM'de nadir (<%7) görülmele birlikte, hipoksik vazokonstriksiyona bağlı olarak pulmoner basınçlarda artışa ve egzersiz dispnesine yol açmaktadır (16,17). LAM'lı 120 hastada yapılan bir çalışmada eko-kardiyografide %7 oranında PH görülmüş ve bu hastaların yaklaşık yarısında pulmoner arter basıncındaki (PAP) artışla ilişkili olan efor dispnesi görülmüştür (16).

LAM'lı hastalarda yapılan fizik muayene genellikle normaldir ancak hiperinflasyona bağlı solunum seslerinde azalma azalma veya plevral efüzyona bağlı raller duyulabilmektedir. Assit ve karın içi veya adneksiyal kitleler ve çomak parmak görülebilmektedir (18,19).

Sporadik LAM'da TSC'nin karakteristik özellikleri (örn; subungual fibromlar, fasiyal anjiyomlar, hipomelanotik maküller) yoktur. Renal anjiyomiyolipomlar (AML), TSC-LAM'de (>%80) daha sık görülür ve sporadik LAM'la (%30) karşılaştırıldığında genellikle bilateraldir (20) (**Şekil 1**). Ancak TSC-LAM'lı hastalarda, şilotoraks, şilöz asit ve lenfanjiyolipomiyomlar gibi lenfatik komplikasyonlar sporadik LAM'a göre daha az görülür (21).



**Şekil 1:** Abdomen BT: Sol böbrekte renal anjiomiyolipoma. (Courtesy of Jonathan Kruskal, M.D.).



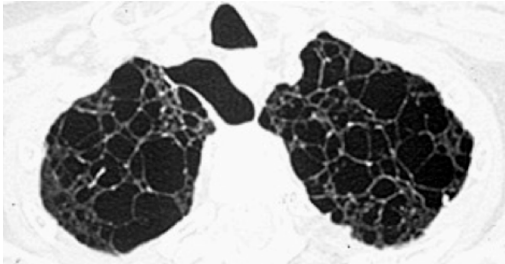
## Tanısal Yaklaşım

TSC-LAM tanısı tipik olarak, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) bulgularıyla konulur (22). Ayrıca vasküler endotel büyüme faktörü-D (VEGF-D > pg800 pg/mL olması, cerrahi biopsiye gerek kalmadan LAM tanısını kesinleştirir. Anjiyomiyolipom (AML) olması, şilöz efüzyon veya lenfanjiyoliyomiyom gibi diğer LAM özellikleri varlığı, TSC ilişkili LAM teşhisini doğrular ancak onların yokluğu LAM teşhisini dışlamaz. TSC-LAM'ın histopatolojisi, sporadik-LAM ile aynıdır, ancak kesin histopatolojik tanı genellikle gerekli değildir.

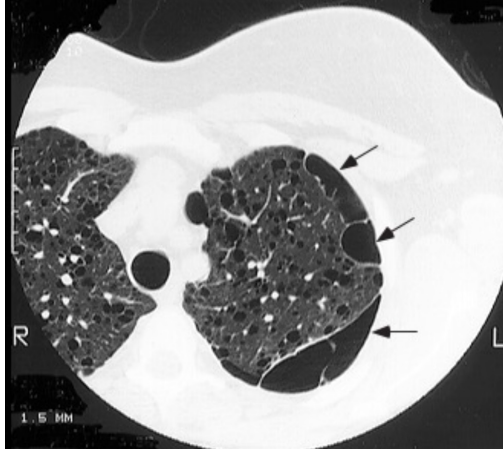
**HRCT:** TSC tanısı konulan ve solunum semptomları olan her yaştaki kadın ve erkeklerde, kistler, rutin akciğer grafisinde sıklıkla saptanamayacağı için HRCT çekilmesi önerilir. Aynı anda elde edilen abdominal kesitleri var olan anjiyomiyolipomları da saptayabilmektedir. Pulmoner kistler, TSK-LAM'da, sporadik-LAM'a benzer olduğunu bildirmiştir (22). Kistler ince duvarlı, değişik boyutlarda, çoklu ( $\geq 10$ ), yaygın, yuvarlak ve düzgün kenarlıdır (Şekil 2 ve 3). TSC'li kadınlarda TSC'li erkeklerden daha büyük ve daha fazla sayıda kist görülür (8). Pnömotoraks, LAM'lı hastaların üçte ikisinde zaman içinde ortaya çıkabilmektedir (Şekil 4). Lenfatik tıkanmaya bağlı septal kalınlaşma, buzlu cam opasitesi, tek taraflı ya da bilateral şilotoraks görünümüne yol açabilir. TSC-LAM'lı hastaların HRCT'sinde (sporadik LAM'da nadir görülen bir



**Şekil 2:** Pulmoner LAM-HRCT: Akciğer parankiminde değişen çaplarda yaygın küçük kistler (Courtesy of Paul Stark, MD.).



**Şekil 3:** HRCT: Ağır parankim hasarı gösteren ileri evre LAM hastası (Courtesy of Paul Stark, MD.).



**Şekil 4:** LAM, HRCT Kesiti. Yaygın kistik görünüme ek olarak solda loküle pnömotoraks alanları (Courtesy of Robert S Crausman, M.D. and Talmadge E King Jr, M.D.).

özelliğ olan) “multifokal mikronodüler pnömosit hiperplazisi” (MMPH) de görülebilmektedir. TSC tanılı 133 kadın hastada yapılan toraks BT taramasında, hastaların %50’sinde akciğerde LAM ile uyumlu kistler olduğu görülmüştür (23). Eğer HRCT atipik kistler, az sayıda kist (örn. <10) ortaya çıkarsa VEGF-D düzeyi, alternatif bir tanı bulgularının olup olmaması, HRCT takibi ve (nadiren) akciğer biyopsisi kombine edilerek tanı konulur.

**Solunum fonksiyon testleri:** LAM şüphesi olan hastalar, spirometri, karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ve altı dakikalık yürüme testi ile değerlendirilmelidir. Tanı için bulgular non-spesifik olsa da hastalığın ağırlığını saptamada ve tedavi takibinde bu testler kullanılmaktadır. Hastaların %30-60’ında spirometri normal iken, %25-66’sında obstruktif patern izlenir. DLCO hastaların %60-90’ında düşük bulunur (24-26). LAM tanısı konulduktan sonra, hastalığın ağırlık derecesinin değerlendirilmesi, solunum semptomlarına, HRCT bulgularına, solunum fonksiyon testi sonuçlarına ve ekstrapulmoner komplikasyonlar gözönüne alınarak yapılır. LAM’da zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) %70-80 arası olursa hafif akciğer fonksiyon bozukluğu, FEV1 <70% olursa orta ila şiddetli akciğer fonksiyon bozukluğu olarak kabul edilir.

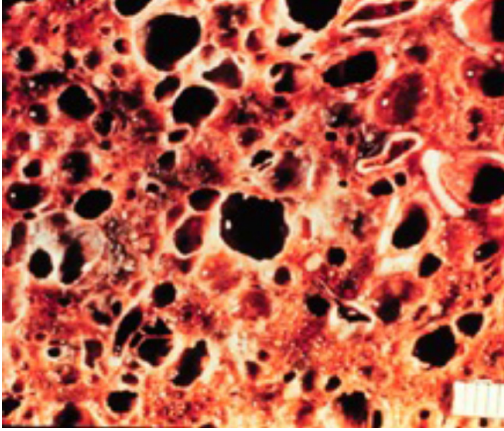
**Vasküler endotel büyüme faktörü-D:** Bir lenfanjiyojenik büyüme faktörü olan serum VEGF-D, TSC-LAM tanısının doğrulanmasında yararlıdır (22). VEGF-D düzeyi > pg800 pg/mL olması, uygun radyoloji ile LAM’in (TSC veya sporadik) tanısını kesinleştirmektedir (22).

## Histopatoloji

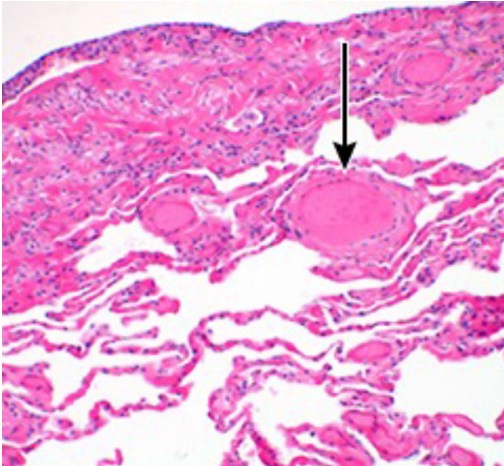
Sporadik LAM ve TSC-LAM formları histopatolojik olarak aynıdır (3). Pulmoner LAM'ın iki belirgin histopatolojik özelliği; akciğer kistleri ve düz kas benzeri LAM hücreleridir. Akciğer parankimi, histopatolojik olarak 0,1 cm ile birkaç santimetre çapı arasında değişen çok sayıda küçük kist tarafından bozulmuştur (**Şekil 5**). LAM hücreleri, vasküller düz kas hücrelerine benzeyen, iç şeklinde proliferatif hücrelerdir (**Şekil 6**).

## LAM Tedavisi

TSC-LAM tedavisi, sporadik LAM ile aynıdır.



**Şekil 5:** İleri evre LAM- Otopsi piyesi (Courtesy of Jeffrey L Myers, MD.).



**Şekil 6:** Etrafı kistler ile çevrili LAM hücresi (Kathryn A Wikenheiser-Brokamp MD., Cincinnati, OH.).

LAM tedavisinde, sigara içmekten kaçınma, hipoksik solunum yetmezliği varsa oksijen tedavisi, pulmoner rehabilitasyon ve bronkodilatörlerin kullanımı önerilmektedir. Östrojen içeren ilaçlar kullanılmamalıdır ve hastalar, pnömotoraks, şilotoraks, akciğer hastalığının ilerlemesi ve anjiyomiyolipomlara bağlı kanama gibi hamilelikle ilişkili riskler konusunda bilgilendirilmelidir. Pnömotoraks riski nedeni uzun süreli ve sık uçak yolculuğundan kaçınılması önerilmektedir.

LAM'li hastalarda, normal veya hafif derecede bozulmuş solunum fonksiyonuna sahipse aralıklı klinik değerlendirme ve solunum fonksiyon testi ile izlem önerilmektedir. Solunum fonksiyon testleri yapamayan hastalar için, vasküler endotel büyüme faktörü-D (VEGF-D) seviyeleri ile HRCT kombinasyonu kullanılmaktadır.

**mTOR inhibitörleri:** Sirolimus, orta ila şiddetli LAM hastaları için birinci basamak tedavidir. Bu yaklaşım, sirolimusun, %9'u TSC-LAM olan pulmoner LAM'lı hastalarda akciğer fonksiyonundaki düşüşü (plaseboya göre) yavaşlattığı randomize bir çalışmaya dayanmaktadır (27). Bir başka mTOR inhibitörü olan everolimus, genellikle ikinci tercih olarak kullanılabilir ve sirolimusa kıyasla benzer etkinlik ve güvenlik profili bildirilmiştir (28). Ayrıca everolimus, TSC ile ilişkili anjiyomiyolipomların (AML'ler) ve merkezi sinir sistemi tümörlerinin (subependymal dev hücreli astrositomlar) tedavisi için de onaylanmıştır (29,30). Sirolimus, ayrıca semptomatik şilöz efüzyonu olanlarda ve lenfanjiyolipomları olanlar için medikal tedavi olarak tercih edilmektedir.

**Akciğer nakli:** İleri evre LAM'li hastalar için veya mTOR inhibitörlerine direnç gösteren hastalar için akciğer nakli ana terapötik seçenektir (31).

## LAM Ayırıcı Tanı

LAM, astım, amfizem veya pulmoner hipertansiyon (PH) gibi diğer hastalıklarla benzer klinik semptom nedeniyle karıştırılabilir. Kistik akciğer hastalıkları arasında LAM'ı en çok taklit eden hastalıklar, amfizem, pulmoner langerhans hücreli histiositoz (PLHH), lenfositik interstisyel pnömoni (LIP) ve Birt-Hogg-Dubé sendromu (BHD)'dur. Amfizemde obstrüktif fizyoloji, inhaler kullanım öyküsü ve sigara içme öyküsü sorgulanmalıdır. Birt-Hogg-Dubé Sendromu, bir tümör baskılayıcı gen olan folikülün (FLCN) genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır. Renal kistler eşlik eder. Patojenik FLCN gen mutasyonunun tanımlanmasıyla tanı konur. PLHH'da (ayrıca eozinofilik granülom olarak da bilinir), HRCT'de tipik olarak üst lob baskındır. Hastaların %90'ı sigara içmektedir. Bronkoalveolar lavajda Langerhans hücrelerinin %5'inden fazlasının CD-1a pozitif bulunması ile LAM'dan ayrılır. LIP hastalarının üçte ikisinde kistik değişiklikler gö-

rülebilir ancak çoğunlukla otoimmün bir bozuklukla (örneğin, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus) veya immün yetmezlik durumu (örn. İnsan immün yetmezliği virüsü, ortak değişken immün yetmezliği) ile birlikte görülür. LIP ile ilişkili kistlerin karakteristik özellikleri, değişken boyutlu ve akciğer alt bölgele- rinde yoğun olmalarıdır. Ayırıcı tanı zorluğu olduğu durumlarda akciğer biopsisi önerilmektedir.

## Klinik Seyir

LAM, progresif bir hastalıktır. Hastalar, akciğer fonksiyonlarının azalması ve komp- likasyonların gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir. Genellikle üç ile dört aylık ara- lıklarla spirometri (BD öncesi ve sonrası) ve altı dakikalık yürüme testi (oksimetre- li) ile klinik değerlendirme yapılması ve pulmoner fonksiyon testleri sonuçlarında kötüleşme varsa ancak o zaman HRCT görüntülemesi önerilmektedir. Yetişkin TSC hastalarında, LAM, böbrek hastalığı ile birlikte önemli bir ölüm nedenidir (32). TSC ile ilişkili LAM, sporadik LAM'a göre daha iyi prognozlidir.

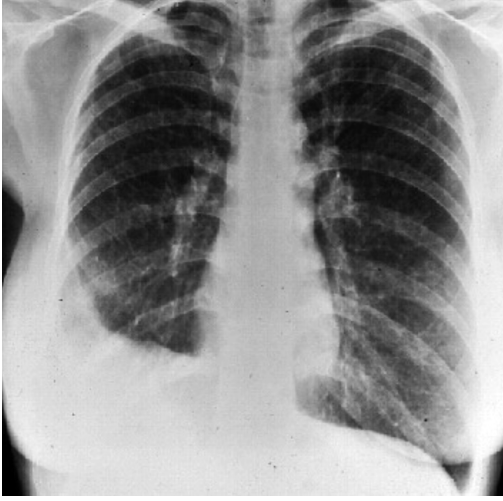
## Pulmoner LAM'a Eşlik Eden Patolojiler

Renal anjiyomiyolipom (AML), kan damarları, kas dokusu ve yağ içeren iyi huylu kit- lelerdir. (Tüberosklerozlu hastalarda %80-90 oranında görülürken, sporadik LAM'lı hastaların yaklaşık %30'unda görülürler (**Şekil 1**) (3,33). Renal AML'ler 4 cm altında çoğunlukla asemptomatik iken, 4 cm'den büyük lezyonları olan hastalar, özellikle anevrizma içerenler, kanama ve karın ağrısı yapabilmektedir. Eğer AML'ler büyük, iki taraflı veya çoklu ise, TSC'den şüphelenilmelidir.

Şilotoraks, LAM'nin en sık görülen lenfatik belirtisidir (%10-30) (**Şekil 7**) (7,34). Hastalar plevral efüzyon ya da şiloptizis ile başvurabilirler.

Lenfanjiyomiyomlar (lenfanjiyomiyom), özellikle retroperiton, pelvis ve medi- astende yerleşen ve LAM'lı hastaların %16-38'inde ortaya çıkan benign tümörlerdir (35,36). Genellikle asemptomatikler, ancak mide bulantısı, şişkinlik, karın ağrısı, alt ekstremitte ödemleri ve idrar semptomu da yapabilirler.

Lenfadenopati, pulmoner LAM'lı hastaların %25-77'si arasında görülmektedir ve sporadik LAM'da TSC-LAM'dan daha yaygındır (37,38). Retroperitoneal ve pelvik lenfadenopati, mediastinal ve hiler düğüm tutulumundan daha sık görülür (39). LAM, uterin veya yumurtalık kanserinin evrelemesi sırasında biyopsi yapılan lenf nodlarında da bildirilmiştir (40,41).



**Şekil 7:** PA Grafi: Sağ akciğerde şilotoraks ile prezente olan Pulmoner LAM hastası (Courtesy of Paul Stark, MD.).

## Özet

Lenfanjiyomyozitozis (LAM), daha çok genç kadınlarda ve tüberoskleroz ile ilişkili olarak görülen akciğerin kistik hastalığıdır. LAM, sporadik olarak (sporadik-LAM) oluşabilir veya TSC1 veya TSC2 genindeki mutasyonların neden olduğu kalıtsal bir hastalık olan tüberoz skleroz kompleksi (TSC-LAM) ile birlikte görülebilir. TSC-LAM ve sporadik-LAM'da, klinik, radyolojik ve patolojik olarak aynıdır.

- Sporadik-LAM, erkekleri neredeyse hiç etkilemeyen nadir bir hastalık olmasına rağmen, TSC ilişkili LAM, hem erkek hem de kadınları etkileyebilir. TSC-LAM genellikle, TSC2 mutasyonları olanlarda meydana gelir

- LAM, hafif TSC vakalarında tipik olarak dördüncü dekatta, ağır TSC vakalarında ikinci dekatta solunum semptomları ve belirtileri (örn; ilerleyici dispne, öksürük, pnömotoraks, şilotoraks) ile ortaya çıkar. TSC-LAM ve sporadik-LAM'da belirtiler benzerdir.

- Akciğer kistleri, LAM'ın yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (HRCT) en belirgin özelliğidir. LAM'ın karakteristik kistleri ince duvarlı, çoklu ( $\geq 10$ ), dağınık, iki taraflı, yuvarlak, düzgün sınırlı ve değişken boyutludur. Solunum fonksiyon testleri (SFT) tipik bulguları arasında obstrüksiyon ya da restriksiyon bulunur ancak normal SFT tanımı dışlamaz.

- Tipik HRCT bulguları ve VEGF-D düzeyi  $\geq 800$  pg/mL olan hastalarda akciğer biyopsisi gerekli değildir. Kesin bir patolojik tanı, bu popülasyonda atipik radyolojisi olan hastalarda alternatif bir tanı şüphesi olduğunda ya da hasta kesin tanı talep ettiğinde önerilmektedir.

• TSC ve LAM semptomları olan hastalar için SFT ve kontrastsız HRCT yapılmalıdır. TSC'li hastalarda, HRCT' de LAM ile uyumlu tipik kistlerin tanımlanması, LAM'ın klinik tanısını sağlar ve VEGF-D  $>800$  pg/mL bulunursa akciğer biyopsisi yapmadan kesin tanı konulur. Eğer atipik kistler varsa VEGF-D  $<800$  pg/mL bulunursa cerrahi biyopsi gerekir.

• TSC-LAM tedavisi ile sporadik LAM benzerdir. Tüm hastalarda destekleyici önlemler alınmalı ve ortaya çıkan komplikasyonların tedavisini yapılmalıdır. Sirolimus, orta ila şiddetli LAM hastaları için birinci basamak tedavidir. Bir başka mTOR inhibitörü olan everolimus, genellikle ikinci tercih olarak kullanılabilir ve sirolimusa kıyasla benzer etkinlik ve güvenlik profili bildirilmiştir (26). mTOR inhibisyonuna dirençli ileri LAM hastalığı olanlar, akciğer nakli sırasına alınmalıdır.

• LAM ilerleyici bir hastalıktır ve TSC ile ilişkili LAM, sporadik LAM'dan daha iyi prognozudur. Hastalar, SFT ve radyolojik olarak ilerleyici akciğer fonksiyonu azalması ve komplikasyon gelişimi açısından izlenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Kalassian KG, Doyle R, Kao P, Ruoss S, Raffin TA. *Lymphangioleiomyomatosis: new insights. Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1183.
2. Sullivan EJ. *Lymphangioleiomyomatosis: a review. Chest* 1998; 114: 1689.
3. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, Chapman JT, et al; NHLBI LAM Registry Group. *The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 105-11.
4. Ciftci AO, Sanlialp I, Tanyel FC, Buyukpamukcu N. *The association of pulmonary lymphangioleiomyomatosis with renal and hepatic angiomyolipomas in a prepubertal girl: a previously unreported entity. Respiration* 2007; 74: 335.
5. Muzykewicz DA, Sharma A, Muse V, Numis AL, Rajagopal J, Thiele EA. *TSC1 and TSC2 mutations in patients with lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. J Med Genet* 2009; 46: 465-8.
6. Matsui K, Tatsuguchi A, Valencia J, Yu Zx, Bechtle J, Beasley MB, et al. *Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases. Hum Pathol* 2000; 31: 1242-8.
7. Avila NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, Moss J. *Lymphangioleiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. Radiology* 2000; 216: 147-53.
8. Harris PC. *The TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome. Contrib Nephrol* 1997; 122: 76.
9. Crausman RS, Jennings CA, Mortenson RL, Ackerson LM, Irvin CG, King TE Jr. *Lymphangioleiomyomatosis: the pathophysiology of diminished exercise capacity. Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1368-76.
10. Johnson SR, Tattersfield AE. *Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. Thorax* 2000; 55: 1052.
11. Berkman N, Bloom A, Cohen P, Deviri E, Bar-Ziv Y, Shimon D, et al. *Bilateral spontaneous pneumothorax as the presenting feature in lymphangioleiomyomatosis. Respir Med* 1995; 89: 381-3.

12. Cohen MM, Pollock-BarZiv S, Johnson SR. Emerging clinical picture of lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2005; 60: 875.
13. Lama A, Ferreiro L, Golpe A, Gude F, Álvarez-Dobaño JM, González-Barcala FJ, et al. Characteristics of Patients with Lymphangioleiomyomatosis and Pleural Effusion: A Systematic Review. *Respiration* 2016; 91: 256-64.
14. Moua T, Olson EJ, Jean HC, Ryu JH. Resolution of chylous pulmonary congestion and respiratory failure in lymphangioleiomyomatosis with sirolimus therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 389.
15. Kinoshita Y, Sakamoto A, Hidaka K. Recovery of chylous pulmonary congestion in tuberous sclerosis complex-associated lymphangioleiomyomatosis. *BMJ Case Rep* 2014; 2014.
16. Taveira-DaSilva AM, Hathaway OM, Sachdev V, Shizukuda Y, Birdsall CW, Moss J. Pulmonary artery pressure in lymphangioleiomyomatosis: an echocardiographic study. *Chest* 2007; 132: 1573-8.
17. Zafar MA, McCormack FX, Rahman S, Tencza C, Wikenheiser-Brokamp KA, Young LR, et al. Pulmonary vascular shunts in exercise-intolerant patients with lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1167-70.
18. Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murriss M, Labrune S, Valeyre D, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P)*. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 321-37.
19. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 527.
20. Ryu JH, Sykes AM, Lee AS, Burger CD. Cystic lung disease is not uncommon in men with tuberous sclerosis complex. *Respir Med* 2012; 106: 1586.
21. Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Moss J. Sporadic lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangioleiomyomatosis: comparison of CT features. *Radiology* 2007; 242: 277.
22. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, et al; ATS/JRS Committee on Lymphangioleiomyomatosis. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 748-61.
23. Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS, Rattan MS, Krueger DA, Bissler JJ, et al. Lymphangioleiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest* 2013; 144: 578-85.
24. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis. *Clinical course in 32 patients*. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254.
25. Park HY, Nam HS, Chung MP, Jeong SH, Kim YJ, Cha SI, et al. A nationwide survey of lymphangioleiomyomatosis in Korea: recent increase in newly diagnosed patients. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1182-6.
26. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto K, Kubo K; Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare. The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology* 2007; 12: 523-30.
27. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al; National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1595-606.
28. Goldberg HJ, Harari S, Cottin V, Rosas IO, Peters E, Biswal S, et al. Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J* 2015; 46: 783-4.



29. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 111-9.
30. Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1801-11.
31. Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 255.
32. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 792.
33. Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD, et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1999; 115: 1041-52.
34. Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, Olson EJ, Sahn SA. Chylothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2003; 123: 623-7.
35. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al; Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 14-26.
36. Derweduwen AM, Verbeken E, Stas M, Verschakelen J, Coolen J, Verleden G, et al. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis: a wolf in sheep's clothing. *Thorax* 2013; 68: 111-3.
37. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 1052.
38. Seaman DM, Meyer CA, Gilman MD, McCormack FX. Diffuse cystic lung disease at high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 1305.
39. Tobino K, Johkoh T, Fujimoto K, Sakai F, Arakawa H, Kurihara M, et al. Computed tomographic features of lymphangioleiomyomatosis: evaluation in 138 patients. *Eur J Radiol* 2015; 84: 534-41.
40. Schoolmeester JK, Park KJ. Incidental Nodal Lymphangioleiomyomatosis Is Not a Harbinger of Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis: A Study of 19 Cases With Evaluation of Diagnostic Immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1404.
41. Rabban JT, Firetag B, Sangoi AR, Post MD, Zaloudek CJ. Incidental Pelvic and Para-aortic Lymph Node Lymphangioleiomyomatosis Detected During Surgical Staging of Pelvic Cancer in Women Without Symptomatic Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis or Tuberous Sclerosis Complex. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1015-25.

# Sarkoidoz

Zafer Kartaloğlu

## Giriş ve Tanım

Sarkoidoz etyolojisi tam olarak bilinmeyen, sistemik granümatöz bir hastalıktır. Sıklıkla solunum sistemini etkileyen ve bir antijenin etkisi sonucu ortaya çıkan anormal immün reaksiyon ile oluşan, kazeifikasyon içermeyen (non-kazeifiye) granülomlar ile karakterizedir (1). Sarkoidoz kelimesi 'sarkoid' teriminden türetilmiştir. İlk kez 1800'lü yılların sonlarına doğru Caeser Boeck, cilt lezyonlarını sarkoma benzetmiş ve bunları bening olmaları nedeniyle 'sarkoid' olarak tanımlamıştır (2). İlk sarkoidoz hastası Hutchinson tarafından tanımlanmış ve daha sonra cilt dışı organ tutulumları gösterilerek hastalığın multisistemik olduğu kabul edilmiştir (3).

Hastalığın, klinik, radyolojik, histopatolojik, biyokimyasal ve genetik özellikleri göz önüne alınarak ATS (American Thoracic Society), ERS (European Respiratory Society) ve WASOG (World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders) tarafından 1999 yılında şu şekilde tanımlanmıştır: "Sarkoidoz nedeni bilinmeyen multisistemik bir hastalıktır. Genellikle genç ve orta yaşlı erişkinlerde görülür. Sıklıkla bilateral hiler lenfadenopati, akciğer parankim tutulumu, göz ve cilt lezyonları ile kendini gösterir. Ayrıca, dalak, lenf nodları, salgı bezleri, karaciğer, kalp, sinir sistemi ve diğer sistem tutulumları olabilir. Tanı, klinik ve radyolojik bulguların histopatolojik olarak 'non-kazeifiye epitelooid hücre granülomu'nun desteklemesi ile konur. Nedeni bilinen granülomlar ve lokal sarkoid reaksiyonlar ekarte edilmelidir. Sıklıkla görülen immünolojik özellikler, ciltte gecikmiş tip hipersensitivite immün yanıtın baskılanması (anerji) ve hastalık bölgesinde artmış Th-1

(T-Helper cell type 1) immün yanıttır. B hücre hiperreaktivite bulguları ile birlikte dolaşımında immün kompleksler de bulunabilir. Prognoz ve seyir, hastalığın başlangıç şekli ve yaygınlığı ile korele olabilir. Eritema nodozum ya da asemptomatik bilateral hiler adenopati ile ortaya çıkan akut bir başlangıç, genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalığın habercisi iken, özellikle çok sayıda akciğer dışı tutulumlarla sinsi bir başlangıç ise akciğerlerde ve diğer organlarda ilerleyici fibrozise neden olabilmektedir (4).

## Epidemiyoloji

Hastalığın görülme sıklığı ülkeden ülkeye değişkenlik göstermesine rağmen, İskandinav ülkeleri (İsveç, Danimarka vb.) ile afro-amerikanlarda daha fazla görülmektedir. Asyalılarda ve Japonlarda ise daha az rastlanmaktadır. Etnik ve coğrafi özellikler hastalığın görülme sıklığını etkilemektedir. Genetik olarak yatkınlığı olanlarda çeşitli etiyolojik faktörlerin tetiklenmesi ile hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir (5).

Yıllık insidansın yüz binde 0,1 ile 81 ve prevalansının da yüz binde 0,1 ile 640 arasında değiştiği bildirilmiştir (6). Bu kadar geniş farklılığın hastalığın tanısının zor olması ve epidemiyolojik araştırmalarda farklı yöntemlerin kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ülkemizde hastalığın insidansı yüz binde 4 olarak saptanmış olup Avrupa ülkelerine yakın olarak bulunmuştur (7).

Hastalık her yaşta görülmekle beraber genç erişkin hastalığı olarak kabul edilmektedir. Erkeklerde daha erken yaşlarda görüldükçe, kadınlarda daha ileri yaşlarda görülmektedir. Ülkemizde erkeklerde 40'lı yaşlarda, kadınlarda da 50'li yaşlarda daha sık rastlanmaktadır (7). Dünya'da yapılan çeşitli çalışmalarda erkeklerde 40'lı yaşlardan 50'li yaşlara doğru, kadınlarda da 50'li yaşlardan 60'lı yaşlara doğru kaydığı belirlenmiştir (8,9). Kadın/erkek oranı ülkemizde 2 olarak saptanmıştır (7). Bu oran diğer ülkelerde de kadınlar lehine bulunmaktadır.

Sarkoidoz genelde benign bir hastalık olarak kabul edilmekle beraber, düşük oranda (%1-5) mortalite nedeni de olabilmektedir. Hastaların genel yaşam süreleri popülasyon ortalamasına göre daha kısadır (10). ABD'de yıllık mortalite oranı milyonda 2,8 olarak bildirilmiştir (11). Afro-amerikanlarda 12 kat daha fazla ölüm görülmekte ve kadınlarda %66 daha fazla oranda ölüm olmaktadır (11). Solunum yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyon hastalıkları ana ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Hastalığın kronikleşmesi, eşlik eden diğer hastalıklar ile çeşitli nedenlerle yaşlılarda kullanılan antimetabolitler, sitotoksik ilaçlar ve biyolojik ajanlar da mortaliteye katkıda bulunmaktadır (5).

## Etyopatogenez

Hastalığın etioloji ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik faktörler, mevsimsel ve çevresel faktörler önemli olmakla beraber, hastalardaki immünolojik bulgular, genetik duyarlılığı olan kişilerde bazı spesifik çevresel maddeler ile karşılaşması sonucunda hastalığın ortaya çıktığını düşündürmektedir (12).

Genetik ve konağa ilişkin faktörlerin hastalığın patogenezi içinde rolü önemlidir. Genetik faktörler hastalığa karşı korunmada etkili olan faktörler ya da hastalığın ortaya çıkmasına neden olan faktörler şeklinde tanımlanabilir. Hastalığın bazı formlarında klinik seyir daha iyi bir prognoz ile seyrederken bazılarında hastalık yaygın fibrozis ve kötü bir prognoz ile sonuçlanmaktadır. Genetik faktörler içerisinde en çok üzerinde durulan HLA doku antijenleri olmuştur. Kromozom 6p üzerindeki majör histokompatibilite kompleksinin HLA genleri ile güçlü ilişkisi olduğu belirlenmiştir (13). Bazı HLA doku antijenlerinin hastalıktan korunmada etkili olduğu, bazılarının da hastalığın ortaya çıkmasında rolü olduğu bildirilmiştir (14). Ayrıca HLA dışı genetik faktörlerin son yıllarda araştırılması ve insan genomu üzerindeki çalışmalar sonucunda başka genetik faktörlerin de bu hastalıkta rolü olabileceği görülmüştür (15). Özellikle parankimal akciğer hastalıklarında, mononükleer hücrelerin aktivasyonu ve toplanmasında rol oynayan kromozom 3 üzerinde çalışmalar yoğunlaşmış ve sarkoidozun ileri evrelere geçmesi ve fibrozis oluşmasında bunun ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. Fibrozis oluşmasının genetik yönü üzerinde yoğunlaşan araştırmalarda henüz tam bir sonuç alınamamıştır. Gelişen fibrozisin yüksek çözünürlüklü tomografide skorlanarak, hastaların fonksiyonel ölçümleri ile beraber değerlendirildiği yeni bir sınıflama ile belki fibrozisin genetik yönden daha iyi bir şekilde irdelenmesi mümkün olabilecektir (16).

Genetik olarak yatkınlığı olanlarda hastalığı başlatan etiyolojik faktör ya da faktörlerin ne olduğu konusu kesinlik kazanmamıştır. Önceleri çam polenleri, çeşitli mikroorganizmalar (*M. tuberculosis*, *Propionibacterium*, virüsler, vb.) üzerinde araştırmalar yapılmış, bir takım sonuçlar alınsa da hastaların tamamında kesin kanıtlar elde edilmemiştir. Geniş kapsamlı olarak hastalığın etiyolojisine yönelik olarak yapılan ACCESS (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis) isimli araştırmada hastalığa neden olan tek bir etiyolojik ajan ortaya konamamıştır (17). Ancak bu çalışmada bazı bazı çevresel/mesleki nedenlerin bu hastalığın görülme riskini artırdığını ve bazılarının da hastalığın görülme riskini azalttığını belirlemişlerdir (**Tablo 1**).

Etiyolojik nedenleri araştırmaya yönelik çalışmalarda, sigara içimi ile negatif korelasyon bulunurken, interferon-alfa ve interferon-beta kullanımı veya kuvvetli antiviral tedavilerin hastalığın ortaya çıkmasına ya da nüklere neden olduğu görülmüştür (18-20).

**Tablo 1: Sarkoidozda meslek ilişkisi**

Sarkoidoz riskini artıran mesleksi maruziyetler

- İlköğretim süresindeki maruziyetler
- Yapı malzemeleri
- Bahçe gereçleri
- Ev mobilyaları
- Hırdavat
- Endüstriyel organik tozlar

Sarkoidoz riskini azaltan meslekler

- Servis (hizmet) endüstrisi
- Çocuk bakımı
- Personel servisi
- Rehabilitasyon servisi
- Danışmanlık servisi
- Metal tozu ve duman maruziyeti

Akciğerlerde sarkoidozdaki, klinik, radyolojik ve histopatolojik tabloyu oluşturan "Berilyum"un neden olduğu 'beriliyozis' ayrı bir hastalık olarak düşünülmektedir. Berilyum maruziyeti sonrası oluşan immünolojik duyarlanma sonucu, kanda ve akciğerlerde berilyuma spesifik T hücreleri ortaya çıkmaktadır. Bu maruziyet sonrası %10-15 oranında duyarlılık gelişmekte ve duyarlılık gelişenlerin %10-60'ında hastalık (Beriliyozis) görülmektedir. Beriliyoziste sarkoidozdan farklı olarak akciğer dışı tutulum bulunmamaktadır (21).

Sarkoidozlu hastaların doku örneklerinde, başta *M. tuberculosis* olmak üzere bazı mikrobiyal ajanların DNA'ları tespit edilmiştir (22). Bu hastalarda, her ne kadar aktif bir hastalık tablosu bulunmasa da uygulanan antimikrobiyal tedavinin herhangi bir klinik yararı bulunmamıştır. Bu ajanların hastalarda granülom oluşumunu tetiklediği kabul edilmektedir. Konağın bu ajanlara karşı gösterdiği T Helper-1 aracılı immün cevabın, antijeni ortadan kaldırmayıp granülom içine hapsettiği ve kronik hastalığa yol açtığı düşünülmektedir (23).

T hücrelerinin akciğerlerde birikmesi için, tetikleyici antijenin makrofajlar veya dentritik hücrelerin içinde işlenmesine ihtiyaç vardır. Bu hücreler 'antijen sunan' hücreler olarak antijeni T hücrelerine sunar ve ondaki uyarıyı başlatmış olurlar. Bu süreçte ortama salınan sitokinler inflamatuvar cevabın oluşmasını sağlamaktadırlar. Bu sitokinler aynı zamanda T lenfosit aktivasyonuna da katkıda bulunurlar. Granülomatöz inflamasyon, inflamatuvar hücrelerden salınan pro-inflamatuvar sitokinler (TNF-alfa, interferon-gama gibi) ile düzenleyici sitokinler (IL-10, TNF-beta gibi) ve regülatuar T hücrelerin arasındaki dengelerden etkilenerek, ya kalıcı inflamasyona ya da fibrozise doğru gitmektedir. TNF-alfa ve IL-5 gibi bazı sitokinler T hücre apo-

pitozisini inhibe ederek inflamasyonun kalıcı olmasına katkıda bulunmaktadır. Hastalığın fibrozise gidişinde fibroblastları aktive eden başka mediyatörlerin de etkisi olduğu düşünülmektedir (24).

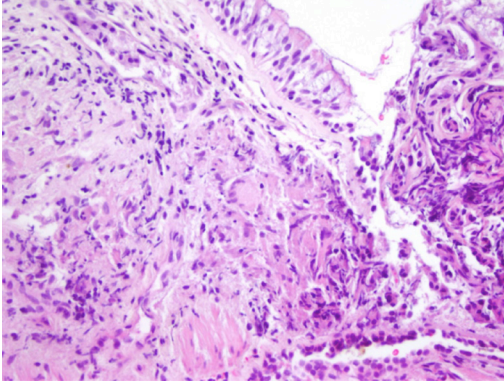
Sonuç olarak, spesifik antijenlere maruziyet sonrası makrofajlar ve inflamatuvar hücrelerin aktive olması ile inflamatuvar süreç başlamakta, antijenin sunulduğu T lenfositlerin aktive olmasıyla granüloamatöz inflamasyon oluşmaktadır. Fibrotik süreç gelişmesi için uygun mediyatörler ortamda bulunduğu fibroblast hücre aktivasyonu ile olay fibrozise dönüşmektedir.

## Patoloji

Sarkoidozda tipik patolojik bulgu 'granülom' olup ilk kez 1976 yılında "Adams" (25) tarafından makrofaj ve /veya epitelioid hücrelerin organize olarak bir araya gelmesi şeklinde tanımlanmıştır. Akciğerde granülomlar, plevral lenfatikler, interlobüler septalar ve bronkovasküler dallar boyunca görülmektedir (5). Granülomun merkezindeki multinükleer dev hücrelerin çevresi lenfositik infiltrasyon ile sarıdır. Granülomların hemen çoğunda nekroz bulunmaz (non-nekrotizan veya non-kazeifiye granülom). Ancak bazen çok küçük nekroz odakları görülebilir (26). Dev hücrelerin sitoplazmalarında asteroid cisimleri, Schauman cisimleri, ışığı çift kıran kalsiyum oksalat kristalleri gibi inklüzyon cisimleri bulunabilir. Granülomlar parankimden çok küçük hava yolları ve damar duvarlarında saptanmaktadır. Hastalık kronikleştikçe lenfosit infiltrasyonu gerilerken, eozinofilik, kollajenden zengin ve hiyalinize büyük fibrotik nodüllere dönüşüm olmaktadır. Son dönem sarkoidozda granülomlar "Unusal Interstitial Pnömonia" paterni göstererek idiyopatik pulmoner fibrozis ile karışabilmektedir (5).

Granülomların %20 kadarında pembe santral nekroz olabilir. Lameller fibrozisin içinde toz partiküllerinin bulunması da pnömokonyoz ile karıştırılmasına neden olabilir. Granülomların bronşial obstrüksiyonuna bağlı olarak hastalığın erken dönemlerinde organize pnömone odakları da görülebilir (27).

Bronkoalveoler lavaj sıvısının (BAL) sitolojik analizi hastalığa tanısal katkı sağlayabilmektedir. BAL sıvısının bazı özel boyalar ile boyanması (gümüş metanamine, EZN vb.) ile enfeksiyonların ayırıcı tanısı yapılabilmektedir. Hipersensitivite pnömoneisi ve bağ dokusu hastalıklarında lenfositten zengin BAL sıvısı bulunmasına rağmen, CD4+Th1'den zengin lenfositik alveolit sarkoidoza özgüdür. Ancak hastaların bir bölümünde (%10-15) bu durum görülmeyebilir (5). BAL sıvısı CD4/CD8 oranı hastaların %50-60'ında artmıştır. Hastalığın tanısında önemli oranda katkı sağlamaktadır. BAL sıvı verilerinin, hastalığın ileri dönemlerinde tanısal katkısı azalmaktadır. Lenfajitik dağılım yapan diğer interstisyel akciğer hastalıklarında olduğu gibi transbronşiy-



**Şekil 1:** Granülomun mikroskopik yapısı (H&E X400).

yal biyopsi ile sarkoidoz granülomları yüksek oranda (%80) saptanmaktadır. Çoklu biyopsiler ile mukozal granülomların yakalanma şansı artmaktadır. İğne aspirasyon biyopsilerinin mikroskopik incelemelerinde granülomlar yuvarlak veya oval düzgün sınırlı yapılar olarak görülmektedir (**Şekil 1**). Son yıllarda kullanıma giren kriyobiyopsiler ile granülomların lenfanjitik dağılımlarını da göstermek mümkün olmaktadır.

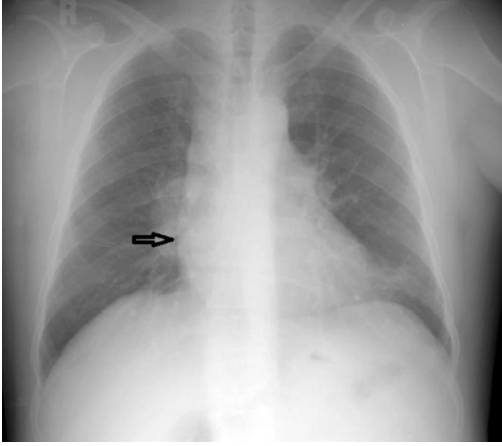
Lenf bezlerindeki granülomlar akciğerden histolojik olarak biraz farklı olabilir. Hastalığın başlangıcında parankimde olduğu gibi ayrı ayrı ve aktif olan granülomlar zamanla birleşerek yoğun fibrozise gitme eğilimindedirler ve ileri olgularda tamamen fibrotik nodüllere dönüşürler (28).

## Radyoloji

Hastaların %85'inden fazlasında akciğer grafisinde anormallikler bulunmaktadır (15). En sık bulgu 'bilateral hiler lenfadenopati' olup olguların %20-50'sinde de parankimal değişiklikler görülmektedir. Hastalığın prognozu ile yakın ilişkisi saptanan ve 1961 yılında tanımlanan radyolojik sınıflama **Tablo 2**'de görülmektedir. Bu sınıflama halen geçerliliğini korumaktadır.

**Tablo 2:** Pulmoner sarkoidozda radyolojik sınıflama

Evre 0: Radyolojik anormallik yok
Evre I: Bilateral hiler ve mediastinal lenfadenopati. Parankim normal.
Evre II: Bilateral hiler ve mediastinal lenfadenopati ve parankimal tutulum var.
Evre III: Diffüz parankimal tutulum var, lenf bezi büyümesi yok
Evre IV: Üst loblarda fibrozis, hiler çekilme ve bal peteği görünümü



**Şekil 2:** Hiler lenf bezi ile mediastinal yapılar arasında ince bir hat halinde akciğer parankim dokusu seçilmektedir.



**Şekil 3:** Evre III sarkoidoz akciğer parankim görünümü (Taymaz Z ve ark. Respir Case Reports 2018;7:118-22).

**Lenfadenopati:** Tipik olarak bilateral hiler lenf bezi büyümesi görülmektedir. Sağ hiler büyüme biraz daha fazla olabilmektedir. Hilusler dışında subkarinal, aortopulmoner ve interlobar lenf nodları da büyümektedir (15). Sağ alt paratrakeal lenf bezi büyümesi sarkoidozda siktir. Lenf bezlerinde kalsifikasyon uzun süren hastalıklarda %50 oranında gelişmektedir. Büyüyen lenf bezi nadiren bası oluşturmaktadır (29). Hiler lenf bezi ile mediastinal yapılar arasında ince bir hat halinde akciğer parankim dokusu seçilmektedir (**Şekil 2**). Bu görünüm lenfoma ve karsinomlardan ayırıcı tanıda önemlidir (30).

**Parankimal Tutulum:** Hastaların yarısında, akciğer parankiminde görülen değişiklikler çok fazla çeşitlilikte olmaktadır. Akciğerin üst ve orta zonlarında yoğunlaşan, bronkovasküler dallar, interlobar septalar, interlobar fissürler ve subpleval bölgelerde mikronodüler yapılar bu hastalıkta tipiktir (15). Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) parankimal bulguları ortaya koymada oldukça üstündür. Parankimde saptanan mikronodüller 2-5 mm boyutlarında düz ya da düzensiz sınırlıdır. Bu mikronodüller granülomların en çok yerleştiği bölgelerde saptanmaktadır (**Şekil 3**).



YÇBT'de görülen bu mikronodüler görünüm ve hiler lenfadenopatiler, uygun klinik bulgular ile birlikte bulunduğunda sarkoidoz için tanısaldır (5). Mikro nodüller yer yer buzlu cam görünümü de oluşturabilmektedirler. Hastalığın ileri evrelerinde, %20-25 hastada pulmoner fibrozis gelişmektedir (31). Bu fibrotik yapılanma, üst ve orta zonlarda, hiluslardan periferde doğru lineer opasiteler şeklinde ve hiluslarda yukarı doğru yer değiştirmeye neden olan (kartal kanadı görünümü) yer yer bal peteği görünümlerinin de bulunduğu şekildedir (5). YÇBT ile hafif traksiyon bronşektazileri ve volüm kayıpları daha belirgin olarak saptanabilir. Ana bronşlar ve trakeada submukozal granülomların etkisi ile duvar kalınlaşmaları ve lümen daralması görülebilir. Ayrıca büyüyen lenf bezlerinin trakea ve bronşlara basısı tespit edilebilir. Çok daha seyrek olarak mozaik perfüzyon, konsolidasyon ve büyük nodül/kitle görünümleri bulunabilmektedir (**Tablo 3**). Sarkoidozun en sık karıştığı hastalıklardan birisi olan tüberküloz ile radyolojik ayırımında önemli olan farklılıklar **Tablo 4**'de toplu olarak görülmektedir.

Hastaların çok azında (%2-7) plevral tutulum da olabilmektedir (33). Daha çok ileri eve hastalarda bulunur. Plevral biyopside non-kazeifiye granülom saptanabilir. Plevral sıvı 4-8 haftada kaybolma eğiliminde olup plevral kalınlaşmaya da neden olabilir. Sıvı olmadan da plevral fibrozis tek taraflı veya iki taraflı olarak gelişebilmektedir (34).

Kardiyak tutulumu ait radyolojik bulgular da toraks radyografi ve tomografilerinde görülebilir. Kardiyomiyopatilere bağlı olarak kardiyotorasik oran artışı, perikardiyal sıvı, kapak hastalığı, ventriküler anevrizma saptanabilir. Tomografik in-

<b>Tablo 3: Sarkoidoz hastalarında YÇBT'de görülen radyolojik bulgular</b>
Mikro nodüller
Nodül/kitle
Buzlu cam görünümü
Parankimal bant
Non-septal çizgilenme
Fibrotik kitleler
İnterlobüler septal kalınlaşma
Subplevral interstisyel kalınlaşma
Traksiyon bronşektazileri
Bronşial distorsiyonlar
Kavitasyon
Konsolidasyon

**Tablo 4:** Sarkoidoz ile tüberküloz arasında radyolojik farklar (32)

Parankimal Değişiklik	Sarkoidoz	Tüberküloz
1 Parankimal nodüller Perilenfatik Sentrilobüler Random (miliyer) Büyük nodüller	Çok sık Seyrek Seyrek Sık	Çok sık değil Çok sık Sık Sık
2 Konsolidasyon	Çok sık değil Üst ve orta zonlarda  Peribronkovasküler dağılım genellikle bilateral simetrik	Çok sık Üst lob apikoposterior ve alt lob superior  Genellikle tek taraflı, iki taraflı olduğunda asimetrik
3 Parahiler kitle benzeri lezyon	Çok sık Bilateral ve simetrik	Çok sık değil Bilateral olduğunda asimetrik
4 Fibrotik değişiklikler	Ana bronşlarda distorsiyon Periferik bal peteği görünümü Diffüz retiküler opasiteler	Sık ana bronş distorsiyonu Nadiren bal peteği görünümü Düzensiz septal kalınlaşmalar
5 Kaviter görünüm	Nadir	Sık  Çevresinde konsolidasyon bulunan kalın duvarlı kavite

celemelerde bu hastalarda görülebilen 'pulmoner hipertansiyon'a ait bulgular da ortaya konabilir. Bifurkasyon seviyesinde aort ile ana pulmoner arter çaplarının oranı 1/1'den büyük olması (pulmoner arter çapının büyümesi) pulmoner hipertansiyonun habercisi olabilir (16). Ayrıca kontrastlı tomografik incelemelerde pulmoner hipertansiyon bulunan sarkoidoz hastalarında, "veno-oklüsif hastalık" olduğu ve transplantasyona giden sarkoidozluların 4/5'inde histopatolojik olarak bu hastalığın varlığı gösterilmiştir (35).

## Sintigrafik İncelemeler

Sarkoidozda görüntüleme yöntemleri arasında sintigrafik incelemeler daha çok tamamlayıcı nükleer tıp yöntemleri olup bunlar:

- 1- Galyum sintigrafisi
- 2- Somatostatin reseptör sintigrafisi
- 3- Pozitron emisyon tomografisi(PET)'dir (36).

**Galyum Sintigrafisi:** Klinikte, enfeksiyon, inflamasyon, granüloamatöz hastalıklar ve lenfomalarda kullanılmaktadır. Sarkoidozda geçmiş yıllarda tanı ve hastalığın vücutta dağılımını araştırmak için kullanılmıştır. Hastalığı göstermedeki duyarlılığı %60-90 arasında bulunmuştur (37). Hiler lenf bezi ve lakrimal ve tükürük bezlerinin tutulması "lambda" ve "panda" işaretleri olarak tanımlanmıştır. Bu işaretler tanı için yeterli değildir. Ancak şüpheli olgularda galyum sintigrafisi ile hastalığın steroid tedavisi sonrası aktivitesini izlemek mümkündür (36). Fibrotik akciğer dokusu ile aktif granüloamatöz dokuyu ayırt etmede yararlı olduğu düşünülmektedir (37). Günümüzde galyum sintigrafisi sarkoidozda rutin olarak pek kullanılmamaktadır.

**Somatostatin Reseptör Sintigrafisi:** Nöroendokrin tümörlerde bulunan somatostatin reseptörleri sarkoidozda da gösterilmiştir (38). Bu yöntemin 'Oktreotid' görüntüleri galyum ile elde edilen görüntülerden daha yüksek kalitede olup hiler ve mediastinal bölgelerdeki lezyonların sınırları daha iyi görülmektedir. Serum ACE düzeyi ile korelasyon gösterdiği de bulunmuştur (39).

**Pozitron EmisyonTomografisi (PET):** Flor-18-deoksiglukoz (FDG) ile yapılan pozitron emisyon tomografileri (FDG-PET) özellikle malignitelerin tanı ve takibinde yoğun olarak kullanılmaktadır. Sarkoidozlularda da yüksek oranda pozitiflik vermektedir. Akciğer dışı tutulum olanlarda biyopsi yeri belirlenmesinde yardımcı olabilmektedir. Kardiyak tutulumu belirlemede manyetik rezonans görüntüleme ile beraber kullanılmaktadır. Sarkoidozlu hastalarda galyum sintigrafisine göre daha kullanışlı bir yöntem olarak kabul edilmektedir (36).

## Klinik

Sarkoidozlu hastalardaki klinik tablo asemptomatik tablodan ağır çoklu organ tutulumuna kadar değişen şekilde görülebilmektedir. Hastalarda en çok tutulan organ akciğerler olmasına karşın başlangıç semptomları hastaların bir kısmında (%30) akciğer dışı organlara ait olabilmektedir. ACCESS (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis) çalışmasında hastaların %95'inde akciğer tutulumu, %50'sinde ise akciğer dışı organ tutulumları olduğu görülmüştür (17). Az sayıda olguda (%2) ise akciğer tutulumu olmaksızın sadece diğer organ tutulumları olduğu saptanmıştır. Semptomlar ve organ tutulumları hastaların, ırk, yaş ve cinsiyetine göre de farklılıklar gösterebilmektedir (17). Semptomlar çoğu zaman silik ve sinsi olabilirler. Kilo kaybı, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık gibi nonspesifik semptomlar sık görülür. Ateş

%15-20'sinde bulunabilir. Hastalarda semptomlar başladıktan sonra tanı konulana kadar geçen sürenin ortalama 3 ay olduğu bildirilmiştir (40). Eritema nodosum, bilateral hiler adenopati ve poliartrit/artralji "Löfgren Sendromu" olarak tanımlanır. Bu tabloda semptomlar akut olarak başlar ama prognoz iyidir.

Sarkoidoz, romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozus ve progressif sistemik skleroz gibi bağ dokusu hastalıkları ile birlikte de görülebilmektedir (41).

**Solunum Sistemi Tutulumu (Pulmoner Sarkoidoz):** Solunum sistemine ait semptom ve bulgular hastaların yaklaşık 1/3'ünde ön plandadır (42). En sık rastlananlar, öksürük ve nefes darlığıdır. İlave olarak göğüs ağrısı ve daha az olarak da hemoptizi bulunabilir. Hastaların sadece %20'sinde oskültasyonda raller duyulmakla birlikte, fibrozisin oluşması ile raller daha yaygın olarak duyulur. Endobronşiyal tutulum olanlarda ronküs ve wheezing duyulabilir (43). Plevral tutulum oldukça azdır ve plevral sıvı, plevral fibrozis ve pnömotoraks nadirdir (44). Nefes darlığı yakınması olan hastaların yarısında pulmoner hipertansiyon bulunabilmektedir (45).

Üst solunum yolu tutulumu nadir olup en sık epiglottis tutulumu olmaktadır. Bazen ciddi hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilmektedir. Larinkste granülomlar %1-3 oranında saptanmaktadır. Öksürük, ses kısıklığı ve nefes darlığı gibi semptomlar görülebilir. Ses kısıklığı, lenf bezi inflamasyonunun rekürren siniri etkilemesi sonucu da oluşabilmektedir (46).

**Kardiovasküler Tutulum (Kardiyak Sarkoidoz):** Hastaların çok azında (%5) kardiyak semptomlarla beraber kardiyak tutulum görülmektedir. Oysa otopsi çalışmalarında kardiyak lezyonlar %20-60 oranında bulunmaktadır (47). Kardiyak tutulumda özellikle kalp ileti sistemi bozukluklarına, ventriküler aritmiler ve kardiyomiyopatiye rastlanmaktadır. Papiller kas disfonksiyonuna bağlı kapak patolojileri de gelişebilmektedir. Daha az olarak atriyal aritmiler, perikardit ve kor pulmonale ortaya çıkmaktadır. Kalp bloğu ve ventriküler aritmilere bağlı ani ölümler en çok korkulan komplikasyonlardır. Kardiyak semptomları bulunan hastalar, EKG ve ekokardiyografi ile yakın takibe alınmalıdırlar. Gerekirse 24 saatlik Holter monitörizasyonu yapılarak ileti bozuklukları ve aritmiler araştırılmalıdır. Kardiyak sarkoidozlu hastalarda, miyokardiyal granülatöz inflamasyon, sol ventrikül hipertrofisi ve diskineziler, restriktif kardiyomiyopatiler, papiller kas disfonksiyonuna bağlı kapak bozuklukları ve perikardiyal sıvı birikimi bulunabilmektedir. Gadolinium ile manyetik rezonans (MR) görüntülemesi ve FDG-PET kardiyak tutulum için yararlı tarama yöntemleridir. Endomiyokardiyal biyopsiler nadiren gerekir ve çoğu zaman da (%80) negatif bulunur. Granülomlar miyokard içinde heterojen bir dağılım göstermektedir. Ancak MR ile biyopsi yeri belirlendikten sonra biyopsi yapılmalıdır (29).

**Sinir Sistemi Tutulumu (Nörosarkoidoz):** Santral veya periferik sinir sisteminin semptomatik tutulumu %5-13 oranında olmasına karşın, otopsi serilerinde bunun üç katı oranında lezyonlar saptanmaktadır (48). Nörosarkoidoz tablosu beyin ağırlıklı olarak ve akciğer veya diğer organ tutulumları olmaksızın da (%10) ortaya çıkabilmektedir. Kranial sinirlerden 2'nci ve 7'inci kafa çiftlerini de tutmaktadır. "Heerfordt Sendromu"nda, ateş, paratiroid büyümesi, artrit, üveit ve fasiyal sinir paralizisi görülmektedir. Nörosarkoidozda leptomeningeal tutulum, diğer kranial nöropatiler, hipotalamik ve pituitar lezyonlar, lokalize kitlesel lezyonlar, miyelopatiler, psikiyatrik ve kognitif bozukluklar bulunabilir. Yüzde 15-20 oranında EMG ile periferik nöropatiler de saptanabilir. Kronik sensorimotor polinöropati en sık görülen tablodur. Daha az olarak mononöritis mültipleks, pür sensor nöropati, interkostal nörit ve akut Gullian-Barre sendromu görülebilir. MR görüntüleme nörosarkoidozda en iyi yöntem olup hem lezyonların saptanması hem de takibinde yararlıdır. Beyin omurilik sıvısı analizleri tanısız açıdan yardımcı olmaktadır. Beyin biyopsileri invazif yöntemler olup nadiren gerekir (49).

**Cilt Tutulumu:** Cilt tutulumu %30 oranında görülür ve lezyonlar spesifik ve spesifik olmayan şekilde iki gruba ayrılır (50). Spesifik olmayan en önemli lezyon 'eritema nodozum'dur. Tüm hastaların %10'unda rastlanır (51). En sık beyaz kadınlarda görülmekte olup akut bir tablonun ve iyi bir prognozun işaretidir. Her iki baldırlarda görülen yumuşak, çok sayıda, kırmızı ve bastırmakla ağrılı nodüllerdir (50). Diğer nedenlerle ortaya çıkanlardan farklı değildir. Spontan olarak iyileşir. Bu nodüllerin biyopsi incelemeleri tanısız olmayıp granülomatöz inflamasyon bulunmamaktadır. Spesifik cilt lezyonlarından yapılan biyopsilerde granülomatöz infiltrasyon saptanabilir. En sık spesifik cilt lezyonu hiperpigmente (kırmızı-kahve veya sarı-kahve renkli) makülopapüler döküntüler olup yüz, boyun, sırt ve önceden travma geçiren (Skar, dövme vb.) cilt bölgelerinde en sık görülür. Bunların dışında baş-boyun bölgesinde görülen plaklar ve 'annular' lezyonlar da vardır. Bunlar kronik hastalığın ve kötü prognozun işaretleridir. Lupus pernio özellikle siyah kadınlarda görülen sarkoidozun spesifik bir cilt lezyonudur. Genellikle yüz, boyun, omuzlar ve parmaklarda görülen ve burun kemiklerini de tutan morumsu nodüllerdir (**Şekil 4**) (50,52). Lupus pernio kronik hastalığın bir işareti olup üst solunum yolu tutulumu, pulmoner fibrozis ve kemik lezyonları ile beraber bulunabilmektedir (53).

**Göz Tutulumu:** Göz tutulumu %25 oranında olabilmektedir (54). Bazen ilk başlangıç tutulumu (%5) veya hastalığın seyrinde her hangi bir zamanda ortaya çıkabilmektedir. Hastalık asemptomatik olabildiği için tüm sarkoidoz hastaları mutlaka göz muayenesinden geçirilmelidir. Gözün her hangi bir bölgesinde tutulum olabilir. En sık anterior üveit görülmektedir (45). Üveit genellikle bilateraldir. İnterstisyel keratit, posterior üveit, pars planitis, skleral plaklar, lakrimal bez büyümesi, kuru göz,



**Şekil 4:** Lupus pernio (Zindacı İ ve ark. Respir Case Report 2014;3:145-8.).

optik nöropati, korneal veya konjunktival nodüller, göz kaslarının tutulumu saptanabilmektedir. Genellikle akut göz bulguları akut sarkoidozlularda, kronik bulgular ise birden fazla sistemin tutulduğu pulmoner fibrozisli hastalarda görülmektedir (54).

**Kas-iskelet Sistemi Tutulumu:** Sarkoidozlu hastaların %4-38'inde kas-iskelet sistemine ait (artrit, kemik lezyonları, kas tutulumu vb.) tutulum olmaktadır (45). Tüm sarkoidoz hastalarında artralji %70, artrit ise %25 oranında rastlanmaktadır (55). Artritler akut ya da kronik olarak iki şekilde görülür. Akut formu daha sık olup geçicidir ve romatizmal ateş veya romatoid artrit taklit edebilir. Ayak bileği eklemi en çok (%90) etkilenen eklemdir. Poliartritli hastalara eritema nodozum daha fazla eşlik etmektedir. Serum ACE düzeyi normal olan hastalarda artrit tam rezölüsyon ile iyileşir ve nöks görülmez. Kronik artrit daha az (%5) görülmekte, cilt lezyonları, akciğer parankim lezyonları ve yüksek ACE düzeyi ile birlikte olmaktadır (45).

Sarkoidozlu hastaların konvansiyonel radyografilerinde kemik tutulumuna %3-13 oranında rastlanmaktadır (45,55). Kemik lezyonları kronik hastalık tablosunda daha çok görülmektedir. Kemik tutulumu olanların yarısından fazlası asemptomatiktir. Kadınlarda erkeklere göre ve siyah ırkta diğer ırklara göre daha fazla kemik lezyonları bulunmaktadır. En sık el ve ayakların, proksimal ve orta falanks kemikleri etkilenmektedir. Lupus pernio olanlarda burun kemiği de etkilenmektedir. Kistik, litik ve 'zımba deliği' şeklinde, nadiren de sklerotik lezyonlar şeklinde görülmektedir (56). Konvansiyonel grafilerde saptanmayan kemik tutulumları sarkoidozlu hastaların %33'ünde teknisyum sintigrafisi, MR görüntüleme ve PET ile saptanabilmektedir (45). Bronşektazi ve pulmoner fibrozis gelişenlerde çomak parmak da görülebilir.

Kas tutulumu genelde asemptomatik (%20-80) olmakta, ancak miyopati semptomları olmayan sarkoidozlu hastalarda yapılan kas biyopsilerinde %80'lere kadar yüksek bir oranda granülomlar saptanabilmektedir (45,55,57). Kas tutulumu kronik miyopati, miyozit veya kas içi nodüller şeklinde olmaktadır. Tedavi için verilen steroidler de miyopatiye neden olabilmektedir.

**Gastrointestinal ve Üriner Sistem Tutulumları:** Özefagustan rektuma kadar gastrointestinal kanal boyunca granülatöz ülser veya nodüller, sarkoidozlu hastaların çok azında (%1) rastlanmaktadır. Peritoneal ve pankreatik sarkoidoz da çok nadirdir. Ancak karaciğer ve dalak biyopsilerinde %50-65 oranında granülomlar saptanmaktadır. Genellikle alkalin fosfataz yükselir. Hastaların çoğu asemptomattır. Hepatik hiler adenopati veya granülatöz kolanjit tablosu kolelitiazise neden olabilmektedir. Hepatosplenomegali %5-20 oranında bulunabilir. Portal veya hepatik venlerde granülatöz flebit gelişirse 'portal hipertansiyon' görülebilir. Karaciğer tutulumu bazen primer biliyer sirozu taklit edebilir (45,58).

Genito-üriner sistem tutulumu oldukça nadirdir. Ancak D vitamini ve kalsiyum metabolizması bozulabildiği için nefrolitiazis (%10) görülebilmektedir. Ayrıca hiperkalsüri (%40) ve hiperkalsemi (%10) de gelişebilir. Nadiren böbrek yetmezliği gelişmektedir (45).

**Diğer Organ/Sistem Tutulumları:** Periferik lenf adenopatiler oldukça sık görülmekte, özellikle servikal bölge başta olmak üzere aksilla ve inguinal bölgede de saptanmaktadır. Pulmoner tutulum olmaksızın tek başına periferik lenf adenopati de olabilmektedir. Ağız mukoza biyopsilerinde tükürük bezi tutulumu %60 oranında görülebilmekte ve Sjögren hastalığını taklit edebilmektedir. Tiroid de granülatöz infiltrasyon nadiren olabilmekte ancak tiroid fonksiyonları çoğu zaman etkilenmemektedir. Sarkoidoz pitüitar bezi etkileyerek hiperprolaktinemi, hipopitüitarizm ve diyabetes insipitusa neden olabilmektedir. Çok nadiren memede nodül şeklinde görülebilir, bunları maligniteden ayırt etmek için biyopsi gereklidir (59).

## Laboratuvar

Sarkoidozlu hastalarda laboratuvar, tanıyı desteklemek, tedaviye cevabı izlemek ve hastalığın prognozu hakkında fikir yürütebilmek için yararlıdır. Bu hastalarda bazı laboratuvar ölçümlerinde anormallikler saptanmaktadır. Hastaların çoğunda 'kronik hastalık anemisi' ve lenfopeni görülür. Bir kısmında (%25) eozinofili bulunur (60). Kemik iliği tutulması, hipersplenizm veya başka otoimmün bir hastalık yoksa lökosit ve trombosit sayıları genelde normaldir. Biyokimyasal testler özellikle nefrokalsinosisin neden olduğu böbrek yetmezliğini ve pitüiter tutulumun yol açabileceği diyabetes insipitusa saptamak için özellikle yapılmalıdır. Hiperkalsüri, hiperkalsemiden 3 kat daha fazla saptanabilir. Karaciğer enzimleri içerisinde gama-GT ve alkalin fosfataz diğerlerine (AST, ALT) göre daha kolay yükselebilir. Hastaların 1/3'ünde karaciğer enzim yüksekliğine rastlanabilir (45).

Eritrosit sedimentasyon hızı ve CPR yüksekliği ile hipergamaglobulinemi aktif hastalarda (%30-80) görülmektedir. Romatoid faktör ve ANA zayıf pozitiflik göster-

rebilir. Akciğer dışı tutulumlarda antifosfolipid antikor pozitifliği saptanabilir. Tüberküloz cilt testi, aktif hastalarda anerji nedeniyle negatif bulunur (45).

Serum ACE (Angiotensin Converting Enzyme) hastaların %40-90'ında yüksek bulunmaktadır. ACE inhibitörü ilaç kullananlarda serum ACE düzeyi baskılanabilir. ACE, bu hastalığın aktivitesi ile korelasyon gösterir ve başarılı bir tedavi sonrası normale döner. Ancak serum ACE düzeyi sarkoidoz için spesifik değildir ve hipertiroidi, Gaucher hastalığı, diyabetes mellitus, lepra, alfa-1 antitripsin eksikliği, Kaposi sarkomu, siroz, silikozis, hipersensitivite pnömonisi, tüberküloz, berilyozis ve asbestoziste de yükselir. Serum lizozim düzeyi aktif hastalarda yüksek olabilir. ACE normal iken serum lizozim yüksek bulunabilir. Ancak sarkoidoza spesifik değildir ve başka hastalıklarda da yükselir. Bu nedenle serum ACE ve lizozim düzeyleri tanısız olmayıp sadece tanıyı desteklemektedir. Aynı şekilde serum ADA (adenozin deaminaz) ve serum amiloid A (SAA) düzeyleri de yükselir, bunlar da sarkoidoza spesifik değildir (45,61).

### **Solunum Fonksiyon Testleri**

Sarkoidoz, interstisyum, büyük/küçük hava yolları, pulmoner damarlar ve solunum kaslarını etkileyebilen bir hastalık olduğu için fonksiyonel değişiklikler de çeşitlilik göstermektedir. Difüzyon kapasitesi (DLCO) dâhil olmak üzere solunum fonksiyon testleri hastalığın başlangıcında ve takibinde yapılmalıdır. Her ne kadar görüntüleme yöntemleri ile belirgin parankimal patolojiler görülse de solunum fonksiyonları normal olarak saptanabilir (62). Restriktif tipte solunum fonksiyon test bulguları görülebildiği gibi obstrüktif veya miks tip fonksiyonel bozukluklar da görülebilir (63). DLCO erken dönemde YÇBT'deki yaygınlık ile korele olarak düşebilmektedir. DLCO, pulmoner vasküler disfonksiyonun erken göstergesi olarak akciğer volümlerinden önce düşebilir. Bu durum hastalığın önemli komplikasyonlarından pulmoner hipertansiyonun öncü bir işareti olabilir. Obstrüktif bozukluklar parankimal hasarın fazla olduğu hastalarda saptanabilir ve küçük hava yollarının tutulduğunu düşündürür (63). Sarkoidozlularda hava yolu aşırı duyarlılığı (hiperreaktivite) da görülebilir (64).

Egzersiz testlerinde gaz değişimi bozulabilir (arter kan gazı bozuklukları) ve bu bulgular radyolojik bulgular ile de koreledir. Bu hastalarda görülen egzersiz ile ortaya çıkan nefes darlığı, PEF (Zirve ekspiratuvar akım) ile ilişkili olup ayrıca kardiyak sarkoidoz da ventrikül fonksiyonları ile de ilişkili olabilmektedir (65,66).

### **Bronskoskopi**

Sarkoidozda, bronkoskopik incelemelerde, büyüyen lenf bezlerinin bronşlara dıştan basısı görülebildiği gibi üst ve alt solunum yolu mukozasında granümatöz lez-



yonlar da saptanabilmektedir (15). Mukozada önce ödem, daha sonra granülom/nodül oluşmakta ve kaldırım taşı olarak tanımlanan görünüm ortaya çıkmaktadır. Mukozada beyaz sedefi görünümde nodüllere rastlanabilir. Bazen nodüller obstrüktif tümöral yapıları taklit edebilmektedir. İleri dönemlerde ise bronşial stenoza kadar giden değişimler olabilmektedir (67).

Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında, hücre, sitokin ve mediyatörler araştırılmış ve BAL'da lenfosit sayısında artış görülmüştür. BAL sıvısında lenfosit oranının %15'in üzerinde olması tipiktir. Aktif hastalarda lenfosit daha da yüksek bulunabilir. BAL sıvısında nötrofil artışı kötü prognozu göstermektedir. Lenfositlerden CD4/CD8 oranı hastaların %55'inde artmaktadır. Özellikle akut dönemde bu artış daha çok görülmekte ve tanıyı da desteklemektedir (68).

Bronkoskopik incelemeler sırasında, mukozal, parankimal ve lenf bezi biyopsileri yapılabilir. Mukozadan forseps biyopsiler ve parankimden transbronşial biyopsiler alınabilir. Mukozanın makroskopik olarak normal görüldüğü yerlerden de alınan biyopsilerde granülomlar saptanabilmektedir. Son yıllarda kullanım alanına giren endobronşial ultrasonografi (EBUS) yöntemi ile hilar ve mediastinal lenf bezlerinden alınan biyopsilerle tanı konabilmektedir. İnterstisyel akciğer hastalıklarının tanısında kullanılmak üzere geliştirilmiş olan yeni bir yöntem de "kriyobiyopsi"dir. Bu yöntem ile alınan biyopsilerde sarkoidoz hastalarında yüksek oranda tanısal başarı elde edilmektedir (69).

## Tanı

Sarkoidoz tanısı, klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularının karakteristik histopatolojik (non-kazeifiye granülom) veriler ile kombinasyonu ile konmaktadır. Löfgren sendromu (Evre I sarkoidoz) olarak ortaya çıkan tabloda histopatolojik incelemeye gerek kalmaz. Ancak immün süprese olan hastalarda tek organ tutulumu varsa biyopsi yapmak gerekir. Birden fazla organda hastalık bulunduğu durumlarda tek organ biyopsisinde elde edilen veri tanı için yeterli olup diğer organ(lar)dan biyopsi gerekmemektedir (45). Sarkoidozlu tüm hastalarda yapılması gereken incelemeler **Tablo 5'**de görülmektedir.

Pulmoner sarkoidoz tanısı için bronkoskopik incelemeler özellikle ayırıcı tanıda başka hastalıkların ekarte edilmesi için yapılmalıdır. Birden çok organ tutulumlarında ise en güvenli ve en az riskli yerden biyopsi yapılması uygundur. Bu nedenle FDG-PET ile tüm vücut taranarak en uygun biyopsi yeri belirlenmelidir (15).

Yüzeyel lenf bezi veya cilt lezyonları bulunmayan ve YÇBT'de tipik görüntüler olmasa bile sarkoidoz şüphesi varsa bronkoskopik yaklaşım ile BAL ve transbron-

**Tablo 5: Sarkoidoz tanısı alan hastalarda yapılması gerekenler (4)**

1- Anamnez (mesleksi, çevresel maruziyetler ve semptomları sorgula)
2- Fizik muayene
3- Posteroanterior akciğer grafisi
4- Solunum fonksiyon testleri (Spirometri ve DLCO)
5- Tam kan sayımı
6- Biyokimyasal tetkikler (Karaciğer enzimleri, kalsiyum, kreatinin, BUN, ACE, D vitamini düzeyi)
7- İdrar analizleri (idrari kalsiyum düzeyi)
8- EKG
9- Göz muayenesi
10- Tüberkülin Cilt Testi

şiyal veya kriyobiyopsiler yapılmalıdır. BAL ile özellikle ayırıcı tanıda yeri olan hastalıkların da ekarte edilmesi mümkün olmaktadır (15,70). BAL sıvısında CD4/CD8 oranının 3,5'den büyük olması diğer tetkikler ile beraber tanıyı desteklemektedir (71).

Bronkoskopik incelemelere ilave edilen EBUS uygulamaları ile tanısal verimlilik artmaktadır. Özellikle biyopsi işlemleri sırasında sitopatolojik bulunması ve alınan materyalin yeterliliği konusunda işlem sırasında değerlendirme yapması, tanısal işlemlerin ve sonuçlarının doğru olarak elde edilmesine katkısı olmaktadır (72).

Hastaların az bir kısmında atipik fibrotik değişikliklerin yanı sıra uygun lenf bezi, endobronşiyal lezyon veya peribronşiyal parankimal infiltrasyonlar bulunmayabilir. Böyle olgularda yeterli parankimal biyopsi için açık akciğer biyopsisine ihtiyaç duyulabilir (73). Ancak son yıllarda geliştirilen kriyobiyopsi yöntemi ile çoğu olguda açık akciğer biyopsisine gerek kalmamaktadır. Bu yöntemi uygulayan merkezlerde açık akciğer biyopsisi veya mediastinoskopi gibi invazif yöntemlere ihtiyaç azalmıştır (74).

## Ayırıcı Tanı

Klinik olarak sarkoidoza benzeyen ve biyopsilerde granülom saptanan hastalıklar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Akut artrit ve eritema nodosum birlikteliği, hiler adenopati olmaksızın; inflamatuvar barsak hastalıkları, fungal enfeksiyonlar, psittakozis ve ilaç reaksiyonlarında görülebilmektedir.

Kronik berilyozis, sadece akciğer ile sınırlı olarak pulmoner sarkoidozun tüm özelliklerini göstermektedir. Bu durumda maruziyet sorgulanmalı ve 'berilyum lenfosit

proliferasyon testi' yapılarak tanımlanmalıdır. Hipersensitivite pnömonisi de maruziyet sorgulanması ve serolojik/presipitan testler ile gösterilebilir. İlaç reaksiyonları için sorumlu olması olası olan ilaçlar (metotreksat, IFN-alfa, IFN-gama, anti-TNF ajanlar, IL-2 vb.) sorgulanmalıdır. Ayrıca inorganik ajanlar ve metaller (titanyum, alüminyum, zirkonyum vb.), silika ve talk maruziyetleri araştırılmalıdır (45).

Fungal enfeksiyonlar ve tüberküloz için direkt boyama, kültür ve serolojik incelemeler yapılmalıdır. Granülomatöz poliangitis (Wegener hastalığı) serum ANCA ölçümleri ve biyopsilerde vaskülit bulguları ile ayırt edilebilir. Eozinofilik granülomatöz ve poliangitis (Churg-strauss hastalığı) astım ve eozinofili özelliği ile tanımlanabilir. Lenfomalar ve eozinofilik granülom, biyopsik incelemelerde tanımlanmaktadır. Ciltte saptanan granülomlar, lepra, tularemi ve leişmanyazis ile ayırıcı tanıya girmekte ve kültür, serolojik tetkikler ile tanı konmaktadır (45).

Histopatolojik olarak en sık karıştırılan hastalık tüberkülozdur. Kazeifikasyon nekrozu bulunup bulunmaması tanıda önem kazanmaktadır.

Radyolojik ayırmada, lezyonların anatomik paterni ve YÇBT bulguları ile beraber değerlendirilmelidir (**Tablo 6**).

<b>Tablo 6: Sarkoidozda anatomik patern ile YÇBT bulgularının karşılaştırılması (5)</b>		
<b>Hastalık</b>	<b>Anatomik Patern</b>	<b>YÇBT Bulguları</b>
Sarkoidoz	Lenfanjitik	Perilenfatik düzgün sınırlı nodüller, konsolidasyon, kitle, buzlu cam, perihiler fibrozis, üst lob yerleşimi fazla
Enfeksiyonlar	Bronkosentrik veya bronşiolosentrik, rastgele dağılım	Tomurcuklu ağaç, konsolidasyon, kavitasyon, buzlu cam
Hipersensitivite pnömonisi	Bronşiolosentrik	Buzlu cam, kabarık sentrilobüler nodüller
Kronik aspirasyon	Bronşiolosentrik	Tomucuklu ağaç, konsolidasyon
Beriliyozis	Lenfanjitik	Sarkoidoz ile aynı
Lenfoproliferatif hastalıklar	Lenfanjitik	Asimetrik lenfadenopatiler, büyük nodüller, konsolidasyon
Lenfanjitis karsinomatoza	Lenfanjitik	İnterlobüler septal kalınlaşmalar
Pnömokonyoz	Lenfanjitik	Perilenfatik keskin sınırlı nodüller, subplevral yerleşim, yabancı plaklar
Common variable immunodeficiency	Diffüz alveoler	Bronşektazi, peribronşial konsolidasyon, septal çizgiler

Nekrotizan sarkoid granüloematizis, çok nadir görülen bir hastalık olup lenfatik dağılım gösterdiği için sarkoidoza benzerken, damarlarda yaygın nekroza neden olduğu için de Wegener hastalığı ile karışmaktadır. Bu tablonun sarkoidozun veya Wegener hastalığının bir varyantı olduğu konusunda tam ayırım yapılamamaktadır (75).

## Komplikasyonlar

Sarkoidozlu hastaların az bir kısmı (%5) ileri evreler ulaşır ve bunlarda komplikasyonlar görülür. İleri evre hastalarda rastlanan en sık komplikasyonlar, pulmoner hipertansiyon ve aspergillus enfeksiyonlarıdır (miçetomalar).

**Pulmoner Hipertansiyon:** Sarkoidoz hastalarının %5-79'unda pulmoner hipertansiyon gelişebildiği bildirilmiştir (5). Hastalığın ileri evrelerinde sıklıkla görülmekle beraber, erken evrelerde, solunum fonksiyonları normal veya parankim lezyonları çok az olanlarda bile gelişebilmektedir. Pulmoner hipertansiyonun ortaya çıkışında primer pulmoner nedenlerin yanı sıra kalp ve portal sistem üzerinden de etkili olan faktörler bulunmaktadır (76). Pulmoner fibrozisin ve pulmoner damarları etkileyen granüloematöz infiltrasyonun yanı sıra hipoksemi ve büyüyen lenf bezlerinin basısı da pulmoner basınçları etkilemektedir. Sarkoidozlularda erkek cinsiyet, ileri evre, hipoksemi, restriktif tip solunumsal bozukluk ve düşük DLCO, pulmoner hipertansiyon ile ilişkili olarak bulunmuştur (77). Ancak fibrozisin bulunmadığı erken evrelerde, egzersiz sonucu ortaya çıkan pulmoner hipertansiyon tabloları da bilinmektedir (76). Pulmoner hipertansiyon tedavisi bu hastalarda alta yatan hastalığa yönelik olmakla beraber, seçilmiş olgularda spesifik pulmoner hipertansiyon tedavileri (Bosentan, sildenafil vb.) denenebilir.

**Aspergillus Enfeksiyonları (Miçetomalar):** Sarkoidozlu hastalarda akciğerde ortaya çıkan fibrobülöz yapılar aspergillus enfeksiyonlarının gelişimine zemin hazırlamaktadır. Bu kaviter yapıların içerisinde 'fungus topu' adı verilen miçetomalar aspergillusun kolonize olmasıyla meydana gelmektedir. Bu nodüler/kitleli yapılar, yumuşak doku dansitesinde, hareketli ve yuvarlak oluşumlardır (5). Sarkoidozda %3-12 oranında görülmektedirler (78). Miçetoma gelişmesi konak savunmasının zayıfladığını düşündürmektedir. Miçetomalar çoğu zaman asemptomatik olabileceği gibi masif hemoptizilere de neden olabilirler. Ciddi kanamalarda arter embolizasyonu veya cerrahi girişim düşünülmelidir. Kavite içine amfoterisin-B uygulaması yapılabilir. Sistemik antifungal tedavi de yararlı olabilir (79). Aspergillus bazen 'kronik nekrotizan pulmoner aspergillozis' tablosuna da dönüşebilir. Bu durum tedavinin yetersiz kalmasına ve erken mortaliteye neden olabilir. Ciddi hemoptiziler, kilo kaybı ve fibrozisin progresyonu ile sonuçlanabilir. Böyle bir durum hastanın akciğer transplantasyonu şansının etkileyerek kontrendikasyona neden olur. Asper-

gillus tanısı, balgam veya BAL sıvısında galaktomannan test pozitifliği ve serumda presipitanların saptanması ile konabilir. Ancak optimum tedaviye rağmen 'kronik pulmoner aspergillozis'in ortalama sürvisi 5 yıl olarak bildirilmektedir (80).

## TEDAVİ

Sarkoidoz hastalığındaki klinik çeşitlilik ve hastalık seyrinde ortaya çıkabilen değişiklikler nedeniyle tedavi çok standardize edilememiştir. Tedavi kararı bazı faktörlerden etkilenmekte ve sarkoidoz tanısı tedaviye başlamak için yeterli olmamaktadır. Etiyolojik nedenler bilinmediği için etiyolojiye yönelik bir tedavisi de yoktur. Hastalık asemptomatik ve doğal seyri kendini sınırlayan iyi bir prognoz gösterdiği için tedavi endikasyonunun bulunmadığı tablolar da olmaktadır (5).

Sarkoidoz tedavisinde amaç, granülomatöz infiltrasyonu durdurarak fibrotik hastalık ve organ hasarını önlemeye yöneliktir. Bu nedenle tedavide ana ilaç steroidlerdir (81).

Pulmoner sarkoidozda steroid endikasyonları şunlardır:

- 1- Rahatsız edici pulmoner semptomlar (öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi vb.),
- 2- Kötüleşen solunum fonksiyonları (3-6 aylık takiplerde TLC'de %10 veya daha fazla, FVC'de %15 veya daha fazla ve DLCO'da %20 ve daha fazla azalma),
- 3- Progressif radyolojik değişiklikler; interstisyel opasitelerde kötüleşme, kavitelerde ilerleme, bal peteği görünümü ile ilerleyici fibrozis veya pulmoner hipertansiyon bulgularında ilerleme.

Pulmoner sarkoidozlu evre I, II ve III hastalar, fonksiyonel yönden 3-6 ay takip edilmeli eğer fonksiyonel bozulma olmaz ise steroid verilmemelidir (82). Sarkoidozlu hastalarda genel steroid endikasyonları **Tablo 7'**de görülmektedir.

Oral steroid tedavisine 40 mg/gün prednizolon (veya eşdeğeri steroid) ile başlanır ve 8-12 hafta devam edilir. Klinik ve fonksiyonel kontroller yapıldıktan sonra doz azaltılarak 5-10 mg/gün dozunda 9-12 ay tedavi sürdürülür (5,82). Bu tedavi süresi 24 aya kadar da uzatılabilir. Doz azaltılırken semptomlar nüks ederse doz, semptom kontrolünü sağlayan düzeye kadar yükseltilir ve o doz da sürdürülür. Bazı durumlarda steroid dışı tedaviler (ikinci seçenek ilaçlar) kullanılmaktadır. Bunlar:

- Yeterli steroid tedaviye rağmen (3 ay 15 mg/gün) hastalığın progresyonu,
- Tolere edilemeyen steroid yan etkileri (aşırı kilo alımı, miyopati, osteoporoz, diyabet vb.)
- İdame doz azaltımı yapılamayan (10-15 mg/gün dozuna düşülemeyen) ve steroid tedavisi altında en az bir kayıtlı problem yaşayan hastalar,
- Steroid tedaviyi kabul etmeyen hastalar (82).

<b>Tablo 7: Sarkoidozda steroid tedavi kullanım endikasyonları</b>	
<b>Tutulum</b>	<b>Tedavi</b>
Pulmoner Tutulum	Rahatsız edici solunumsal semptomlar, ilerleyici fonksiyonel ve radyolojik bozukluklar varsa oral steroid
Göz Tutulumu - Posterior üveit - İridosiklit	Oral steroid, steroidli göz damlaları
Üst Solunum Yolu Tutulumu	Nadiren I.V. steroid
Lupus Pernio	Oral steroid
Kardiyak Tutulum	Aritmi ve ileti bozukluğu varsa oral steroid
Santral Sinir Sistemi Tutulumu	Oral steroid
Kemik Kistleri	Semptomatik olanlarda oral steroid
Göz Yaşı/Tükürük Bezi Tutulumu	Fonksiyonel bozukluk varsa oral steroid

Steroid dışı ilaçlar, antimetabolitler ve sitotoksik ilaçlar ile anti-TNF-alfa ilaçlardır (**Tablo 8**). Bu ilaçlar, steroid doz azaltımı sırasında kullanılmaktadırlar. Düşük doz steroidler ile beraber de ya da tek başına da kullanılabilirler. Metotreksat bunlar içerisinde en çok kullanılanlardandır. Tek başına veya başka ilaçlarla beraber kullanılabilirler. Steroid dışı ilaçların kullanımları ve yeterlilikleri konusunda tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. **Tablo 8**'de gösterilen ilaçlar dışında üzerinde araştırmalar yapılan başka ilaçlar da (Pirfenidon, Canakinumab, Riociguat, antimikobakteriyel ilaçlar vb.) bulunmaktadır (5). Bunlar henüz rutin kullanımda önerilmemektedirler.

İlaç tedavisi dışında, sarkoidoz hastalarında özellikle nefes darlığı yakınmaları olanlarda pulmoner rehabilitasyon uygulamaları önerilmektedir. İleri evre ve akciğer transplantasyonu planlananlarda da pulmoner rehabilitasyon yararlı olmaktadır (5).

Pulmoner sarkoidozda akciğer transplantasyonu hastaların %2-5'inde gerekebilir. Transplantasyon endikasyonu diğer nedenlerle yapılan transplantasyonlar ile aynıdır. Miçetoma varlığı transplantasyon için mutlak kontra-endikasyon değildir. Bu hastalara transplantasyon öncesi yoğun anti-fungal tedavi önerilmektedir (83-85).

## Takip

Tedaviye cevap ve hastalığın aktivitesini değerlendirmek için pek çok test kullanılmaktadır. Serum ACE düzeyi de dahil olmak üzere çok spesifik bir belirteç bu hasta-

İlaç	Dozu	Öneriler	Yan Etki
Klorokin	250-500 mg/gün	–	Okuler toksisite, bulantı, raş
Hidroksiklorokin	200-400 mg/gün	Yaygın cilt tutulumunda etkili	Okuler toksisite, raş
Metotreksat	10-20 mg/hafta	6 ay içinde etkiler	Bulantı, lökopeni, karaciğer toksisitesi, pulmoner fibrozis
Azatiyopirin	50-200 mg/gün	Metotreksat'dan daha az hepatotoksik	Lökopeni, bulantı, enfeksiyon riskinde artış, karaciğer toksisitesi
Talidomid	50-200 mg/gün	Cilt tutulumunda etkili	Somnolans, kabızlık, periferik nöropati, teratojenik
İnfliksimab	3-5 mg /kg I.V. iki haftada bir ilk 2 doz sonra her 4-8 haftada bir	Kronik progressif ve diğer ilaçlara cevap vermeyen hastalar	Enfeksiyon riskinde artış, allerji, karsinojenite, teratojenite, kalp yetmezliğinde kullanılmaz
Mycophenolate mofetil	2-3 g/gün	Cilt, renal ve santral sinir sistemi tutulumunda etkili	Bulantı, kusma, nötropeni

lık için bulunmamaktadır. Semptomların 3-6 ay boyunca takibi ve sorgulanması en iyi takip parametresi olarak kabul edilmektedir. Tedaviye cevabın en iyi göstergesi; semptomlarda azalma, radyolojik düzelme ve fonksiyonel değişimdir (FVC ve TLC'de %10-15 artış, DLCO'da %20 artış). Akciğer dışı organlarda ise MR görüntüleme ile FDG-PET hastalığın aktivitesini takipte yararlı olmaktadır. Tedavinin kesilmesi sürecinde sarkoidozda nüks (%50'lere yakın) ve yeni organ tutulumları olasılığına karşı dikkatli olunmalıdır. Kötü prognoz işaretleri ve önemli organ tutulumu olanlar ömür boyu takipte olmalıdırlar (45).

## Doğal Seyir ve Prognoz

Sarkoidoz genellikle iyi seyirli ve erken evredeki hastaların çoğunlukla spontan remisyona girdiği bir hastalık olmakla beraber, hastalığın seyrinde, kronikleşme, nüks ve kötüleşme olabilmektedir (86).

Evre IV olgular dışında tüm olgularda spontan remisyon görülme olasılığı vardır (Tablo 9). Bilateral hiler adenopatiler çoğunlukla ilk 5 yıl içinde çok belirgin olarak küçülmekte ve on yılın sonunda hastaların %99'unda tamamen küçülmektedir (87).

**Tablo 9:** Spontan remisyon görülme oranları (88)

Hastalık - Durum	Oran
Löfgren Sendromu	%90
Evre I	%50-80
Evre II	%30-60
Evre III	%20-30

**Tablo 10:** Hastalığın kronikleşmenin kolaylaştıran nedenler (86)

- Siyah İrk
- Eritema Nodosum olmaması
- 40 yaş üstü
- Serum ACE yüksekliği
- Hiperglobülinemi
- FVC'nin %80'in altında olması
- Erkek cinsiyet

**Tablo 11:** Kötü prognoz göstergeleri (93)

- Siyah ırk
- 40 yaş üstü
- Altı aydan daha uzun süren semptomlar
- Üç veya daha fazla organ tutulumu
- Kronik üveit
- Nazal mukoza sarkoidozu
- Santral sinir sistemi tutulumu
- Kardiyak tutulum
- Kistik kemik lezyonları
- Evre III sarkoidoz
- Lupus Pernio
- Hiperkalsemi ve nefrokalsinozis
- Splenomegali

**Tablo 12:** Pulmoner sarkoidozda mortalite ile ilişkili faktörler (86)

- PaO <sub>2</sub> 'nin düşük olması (Hipoksemi)
- PaCO <sub>2</sub> 'nin yüksek olması (Hiperkarbi)
- Pulmoner arteriyel hipertansiyon
- Pulmoner arter wedge basınç yüksekliği
- Evre III – IV sarkoidoz

Hastalığıdaki remisyon çoğunlukla ilk iki yılda meydana geldiği için iki yılı aşan sürede remisyon olmaması 'kronikleşme' olarak kabul edilmektedir (88). Genelde hastalardaki kalıcı radyolojik bulgular ilk 5 yıl içinde oluşmakta ve daha sonra çok fazla radyolojik değişiklik meydana gelmemektedir. Kalıcı radyolojik bulgular; ileri yaş, akciğer dışı organ tutulumlarının da bulunması ve 'steroid tedavisi endikasyonu' varlığı olanlarda daha kolay olmaktadır. Ayrıca siyah ırkta daha sık kronikleşme olduğu bilinmektedir (89). Kronikleşmeyi kolaylaştıran nedenler **Tablo 10**'da görülmektedir.

Tedavi ile düzelen veya stabil hale gelen hastaların bir kısmında (%16-74) tedavi kesildikten bir süre sonra nüks görülmektedir (90). Hastalığın neden nüks ettiği konusu tam olarak bilinmemektedir (86).



Sarkoidozda kötüleşme kavramı; pulmoner fibrozisin ilerlemesi, kalp yetmezliğinin gelişmesi, görme keskinliğinde belirgin kayıp ve nöromusküler hastalığı olanlarda günlük aktivitenin bozulmasını ifade etmektedir (87). İleri evre hastalarda pulmoner fibrozisin de etkisi ile solunum yetmezliği gelişmektedir. Hastalığın doğal seyirinde kötüleşme ile ölüm arasındaki süre oldukça uzun olup bu sürede hastalarda fungal, mikobakteriyel veya psödomonal enfeksiyonlar gelişebilmektedir. Steroid tedavisi gerektiren akciğer lezyonları olanlarda solunum yolu enfeksiyon riski de artmaktadır (91).

Hastalığın genel prognozunu başlangıçtaki klinik tablo ve hastalığın yaygınlığı etkilemektedir. Akut başlangıçlı veya asemptomatik olanlarda genellikle iyi seyir görülürken, özellikle birden fazla organ tutulumu olanlarda daha progressif bir seyir olmaktadır. Kötü prognoz göstergeleri **Tablo 11**'de görülmektedir (92).

Sarkoidozun genel mortalite oranı düşük (%1-5) olarak bilinmektedir (10,87,93). Coğrafi bölgelere, ırka ve cinsiyete göre değişiklikler gösterebilmektedir. Pulmoner sarkoidozda mortalite ile ilişkili olduğu düşünülen faktörler **Tablo 12**'dedir. Hastaların ölümü genellikle solunum yetmezliği, nörolojik veya kardiyak tutulumlara bağlı komplikasyonlardan olmaktadır (87,90,94).

## KAYNAKLAR

1. Ramachandraiah V, Aronow W, Chandy D. Pulmonary sarcoidosis: an update. *Postgrad Med* 2017; 129: 149-58.
2. Sharma OP. Definition and history of sarcoidosis. *Eur Respir Monograph* 2005; 32: 1-12.
3. Okutan O, Taş D. Tanım ve Tarihçe. In: Kartaloğlu Z, Okutan O, editors. *Sarkoidoz, Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları*. İstanbul: Deomed; 2012. p. 3-5.
4. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS) and World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-55.
5. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 389-402.
6. Müsellim B. Dünya'da ve Türkiye'de Sarkoidoz. In: Kartaloğlu Z, Okutan O, editors. *Sarkoidoz, Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları*. İstanbul: Deomed; 2012. p. 6-8.
7. Müsellim B, Kumbasar ÖÖ, Öngen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2009; 103: 907-12.
8. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, Ryu JH, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of sarcoidosis 1946-2013: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 183-8.
9. Sawahata M, Sugiyama Y. An epidemiological perspective of the pathology and etiology of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2016; 33: 112-6.
10. Blackmon GM, Raghu G. Pulmonary sarcoidosis: A mimic of respiratory infection. *Semin Respir Infect* 1995; 10: 176-86.

11. Mirsaeidi M, Machado RF, Schraufnagel D, Sweiss NJ, Baughman RP. Racial difference in sarcoidosis mortality in the United States. *Chest* 2015; 147: 438-49.
12. Yamamoto M, Sharma OP, Hosoda Y. The 1991 descriptive definition of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992; 9: 33.
13. Schürmann M, Lympany PA, Reichel P, Müller-Myhsok B, Wurm K, Schlaak M, et al. Familial sarcoidosis is linked to the major histocompatibility complex region. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 861-4.
14. Anakkaya AN. Etiyoloji ve Genetik Faktörler. In: Kartaloğlu Z, Okutan O, editors. *Sarkoidoz, Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları*. İstanbul: Deomed; 2012. p. 9-17.
15. Bonifazi M, Gasparini S, Alfieri V, Renzoni EA. Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38: 437-49.
16. Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, Keir GJ, Calandriello L, Antoniou KM, et al. An integrated clinicroadiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case cohort study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 123-30.
17. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, et al. ACCESS Research Group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885-9.
18. Valeyre D, Soler P, Clerici C, Pré J, Battesti JP, Georges R, et al. Smoking and pulmonary sarcoidosis: effect of cigarette smoking on prevalence, clinical manifestations, alveolitis, and evolution of the disease. *Thorax* 1988; 43: 516-24.
19. Li SD, Yong S, Srinivas D, Van Thiel DH. Reactivation of sarcoidosis during interferon therapy. *J Gastroenterol* 2002; 37: 50-4.
20. Lenner R, Bregman Z, Teirstein AS, DePalo L. Recurrent pulmonary sarcoidosis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Chest* 2001; 119: 978-81.
21. Sackett HM, Maier LA, Silveira LJ, Mroz MM, Ogden LG, Murphy JR, et al. Beryllium medical surveillance at a former nuclear weapons facility during cleanup operations. *J Occup Environ Med* 2004; 46: 953-61.
22. Fité E, Fernández-Figueras MT, Prats R, Vaquero M, Morera J. High prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in biopsies from sarcoidosis patients from Catalonia, Spain. *Respiration* 2006; 73: 20-6.
23. Chen ES, Moller DR. Etiology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29: 365-77.
24. Xu X, Chen H, Zhu X, Ma Y, Liu Q, Xue Y, et al. S100A9 promotes human lung fibroblast cells activation through receptor for advanced glycation end-product-mediated extracellular-regulated kinase 1/2, mitogen-activated protein-kinase and nuclear factor- $\kappa$ B-dependent pathways. *Clin Exp Immunol* 2013; 173: 523-35.
25. Adams DO. The granulomatous inflammatory response. A review. *Am J Pathol* 1976; 84: 164-91.
26. Mitchell DN, Scadding JG, Heard BE, Hinson KF. Sarcoidosis: histopathological definition and clinical diagnosis. *J Clin Pathol* 1977; 30: 395-408.
27. Rossi G, Cavazza A, Colby TV. Pathology of sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 49: 36-44.
28. van Maarsseveen AC, Veldhuizen RW, Stam J, Alons CL, Mullink H. A quantitative histomorphologic analysis of lymph node granulomas in Sarcoidosis in relation to radiological stage I and II. *J Pathol* 1983; 139: 441-53.
29. Kouranos V, Hansell DM, Sharma R, Wells AU. Advances in imaging of cardiopulmonary involvement in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 538-45.
30. Osmo E. İnterstisyel ve İnflamatuvar Akciğer Hastalıkları. In: Osmo E, editor. *Solum Sistemleri*

- Radyolojisi. İzmir: Çağdaş Ofset; 2000. p. 207-18.
31. Abehsera M, Valeyre D, Grenier P, Jaillet H, Battesti JP, Brauner MW. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 1751-7.
  32. Bhalla AS, Das A, Naranje P, Goyal A, Guleria R, Khilnani GC. Dilemma of diagnosing thoracic sarcoidosis in tuberculosis endemic regions: An imaging-based approach. Part 1. *Indian J Radiol Imaging* 2017; 27: 369-79.
  33. Rockoff SD, Rohatgi PK. Unusual manifestations of thoracic sarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144: 513-28.
  34. Lum GH, Poropatich RK. Unilateral pleural thickening. *Chest* 1996; 110: 1348-50.
  35. Nunes H, Humbert M, Capron F, Brauner M, Sitbon O, Battesti JP, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006; 61: 68-74.
  36. Narin Y, Elboğa U. Sarkoidozda Nükleer Tıp Yöntemleri. In: Kartaloğlu Z, Okutan O, editors. *Sarkoidoz, Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları*. İstanbul: Deomed; 2012. p. 86-92.
  37. Mañá J. Magnetic resonance imaging and nuclear imaging in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 457-63.
  38. Ameri P, Gatto F, Arvigo M, Villa G, Resmini E, Minuto F, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in thoracic diseases. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 889-902.
  39. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Kho GS, Breeman WA, Van Hagen PM. Somatostatin receptor imaging in patients with sarcoidosis. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1284-92.
  40. Judson MA, Thompson BW, Rabin DL, Steimel J, Knattreud GL, Lackland DT, et al. The diagnostic pathway to sarcoidosis. *Chest* 2003; 123: 406-12.
  41. Enzenauer RJ, West SG. Sarcoidosis in autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22: 1-17.
  42. Brown JK. Pulmonary sarcoidosis: Clinical evaluation and management. *Semin Respir Med* 1991; 12: 215-28.
  43. Udvardia ZF, Pilling JR, Jenkins PF, Harrison BD. Bronchoscopic and bronchographic findings in 12 patients with sarcoidosis and severe or progressive airways obstruction. *Thorax* 1990; 45: 272-5.
  44. Soskel NT, Sharma OP. Pleural involvement in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 455-68.
  45. West SG. Sarcoidosis. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 1470-9.
  46. Chijimatsu Y, Tajima J, Washizaki M, Homma H. Hoarseness as an initial manifestation of sarcoidosis. *Chest* 1980; 78: 779-81.
  47. Dubrey SW, Sharma R, Underwood R, Mittal T. Cardiac sarcoidosis: diagnosis and management. *Postgrad Med J* 2015; 91: 384-94.
  48. Agnihotri SP, Singhal T, Stern BJ, Cho TA. Neurosarcoidosis. *Semin Neurol* 2014; 34: 386-94.
  49. Yılmaz A. Nörosarkoidoz. In: Kartaloğlu Z, Okutan O, editors. *Sarkoidoz, Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları*. İstanbul: Deomed; 2012. p. 101-5.
  50. Karabudak Ö, Doğan B. In: Kartaloğlu Z, Okutan O, editors. *Sarkoidoz, Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları*. İstanbul: Deomed; 2012. p. 106-11.
  51. Sheffield EA. Pathology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18: 741-54.
  52. Zindancı İ, Okur HK, Kavala M, Karadağ AS, Türkoğlu Z, Şimşek BÇ, et al. Akciğer Sarkoidozunun Kronik Döneminde Ortaya Çıkan Lupus Pernio Olgusu. *Respir Case Report* 2014; 3: 145-8.

53. Lodha S, Sanchez M, Prystowsky S. Sarcoidosis of the skin: a review for the pulmonologist *Chest* 2009; 136: 583-96.
54. Patel S. Ocular sacoidosis. *Int Ophthalmol Clin* 2015; 55: 15-24.
55. Sweiss NJ, Patterson K, Sawaqed R, Jabbar U, Korsten P, Hogarth K, et al. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 463-73.
56. James DG, Neville E, Carstairs LS. Bone and joint sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum* 1976; 6: 53-81.
57. Maeshima S, Koike H, Noda S, Noda T, Nakanishi H, Iijima M, et al. Clinicopathological features of sarcoidosis manifesting as generalized chronic myopathy. *J Neurol* 2015; 262: 1035-45.
58. Patel A, Sun JH, Kim I, Jones D, Richter S, Green J, et al. GI tract sarcoidosis: a review. *Pract Gastroenterol* 2013; 37: 25-38.
59. Uzun O. Sarkoidozda Diğer Nadir Görülen Organ Tutulumları. In: Kartaloğlu Z, Okutan O, editors. Sarkoidoz, Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. İstanbul: Deomed; 2012. p. 119-26.
60. Renston JP, Goldman ES, Hsu RM, Tomaszefski Jr JF. Peripheral blood eosinophilia in association with sarcoidosis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 586-90.
61. Judson MA. The clinical features of sarcoidosis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 49: 63-78.
62. Carmona EM, Kalra S, Ryu JH. Pulmonary sarcoidosis: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 946-54.
63. Harrison BD, Shaylor JM, Stokes TC, Wilkes AR. Airflow limitation in sarcoidosis--a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respir Med* 1991; 85: 59-64.
64. Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Chest* 2001; 120: 881-6.
65. Medinger AE, Khouri S, Rohatgi PK. Sarcoidosis: the value of exercise testing. *Chest* 2001; 120: 93-101.
66. Gibbons WJ, Levy RD, Nava S, Malcolm I, Marin JM, Tardif C, et al. Subclinical cardiac dysfunction in sarcoidosis. *Chest* 1991; 100: 44-50.
67. Polychronopoulos VS, Prakash UB. Airway involvement in sarcoidosis. *Chest* 2009; 136: 1371-80.
68. Erdoğan Y. Tanı yöntemleri. In: Kartaloğlu Z, Okutan O, editors. Sarkoidoz, Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. İstanbul: Deomed; 2012. p. 47-58.
69. Aragaki-Nagahodo AA, Baughman RP, Shipley RT, Benzaquen S. The complimentary role of transbronchial lung cryobiopsy and endobronchial ultrasound fine needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Respir Med* 2017; 131: 65-9.
70. Nagai S, Izumi T. Bronchoalveolar lavage. Still useful in diagnosing sarcoidosis? *Clin Chest Med* 1997; 18: 787-97.
71. Shen Y, Pang C, Wu Y, Li D, Wan C, Liao Z, et al. Diagnostic performance of bronchoalveolar lavage fluid CD4/CD8 ratio for sarcoidosis: a metaanalysis. *EBioMedicine* 2016; 8: 302-8.
72. Bonifazi M, Sediari M, Ferretti M, Poidomani G, Tramacere I, Mei F, et al. The role of the pulmonologist in rapid on-site cytologic evaluation of transbronchial needle aspiration: a prospective study. *Chest* 2014; 145: 60-5.
73. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
74. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic lung

- cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 745-52.
75. Lazzarini LC, de Fatima do Amparo Teixeira M, Souza Rodrigues R, Marcos Nunes Valiante P. Necrotizing sarcoid granulomatosis in a family of patients with sarcoidosis reinforces the association between both entities. *Respiration* 2008; 76: 356-60.
  76. Mirici A. Sarkoidozda Pulmoner Hipertansiyon. In: Kartaloğlu Z, Okutan O, editors. *Sarkoidoz, Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. İstanbul: Deomed; 2012. p. 67-72.*
  77. Handa T, Nagai S, Miki S, Fushimi Y, Ohta K, Mishima M, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006; 129: 1246-52.
  78. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013; 41: 621-26.
  79. Keir GJ, Garfield B, Hansell DM, Loebinger MR, Wilson R, Renzoni EA, et al. Cyclical caspofungin for chronic pulmonary aspergillosis in sarcoidosis. *Thorax* 2014; 69: 287-8.
  80. Nam HS, Jeon K, Um SW, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a review of 43 cases. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e479-e482.
  81. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD001114.
  82. Okutan O, Çalışkan T. Sarkoidozda standart tedavi. In: Kartaloğlu Z, Okutan O, editors. *Sarkoidoz, Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. İstanbul: Deomed; 2012. p. 135-44.*
  83. Hadjiliadis D, Sporn TA, Perfect JR, Tapson VF, Davis RD, Palmer SM. Outcome of lung transplantation in patients with mycetomas. *Chest* 2002; 121: 128-34.
  84. Shlobin OA, Nathan SD. Management of end-stage sarcoidosis: pulmonary hypertension and lung transplantation. *Eur Respir J* 2012; 39: 1520-33.
  85. Valeyre D, Nunes H, Bernaudin JF. Advanced pulmonary sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 488-95.
  86. Kartaloğlu Z. Sarkoidozda doğal seyir ve prognoz. In: Kartaloğlu Z, Okutan O, editors. *Sarkoidoz, Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. İstanbul: Deomed; 2012. p. 161-7.*
  87. Nagai S, Shigematsu M, Hamada K, Izumi T. Clinical courses and prognoses of pulmonary sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 293-8.
  88. Moller D. Sarcoidosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, editors. *Clinical Respiratory Medicine. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Inc; 2004. p. 565-81.*
  89. Lynch JP, Ma YL, Koss MN, White ES. Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 53-74.
  90. Takada K, Ina Y, Noda M, Sato T, Yamamoto M, Morishita M. The clinical course and prognosis of patients with severe, moderate, or mild sarcoidosis. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 359-66.
  91. Lewis NM, Mortelliti MP, Yeager Jr H, Tsou E. Clinical bronchiectasis complicating pulmonary sarcoidosis: case series of seven patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19: 154-9.
  92. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 2001; 18: 56s-68s.
  93. Westall GP, Stirling RG, Cullinan P, du Bois RM. Sarcoidosis. In: Schwarz MI, King TE, editors. *Interstitial Lung Disease. 4th ed. Ontario: BC Decker; 2003. p. 332-65.*
  94. Macfarlane JT. Prognosis in sarcoidosis. *BMJ* 1984; 288: 1557-8.

# İlaç İlişkili Akciğer Hastalıkları

Onur Yazıcı

## Giriş

İlaçlara bağlı akciğer hastalıkları (İBAH) reçeteli veya reçetesiz ilaçların, bitkisel ilaçların, takviye edici ürünlerin veya yasadışı ilaçların kullanımına bağlı solunum sisteminde gelişen hasarlanma olarak tanımlanmaktadır. Bu hasarlanma solunum sisteminde başlıca akciğer parankiminde olmak üzere hava yolları, pulmoner dolaşım, plevra ve mediastende görülür (1). Ancak İBAH terimi için tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. İBAH sıklıkla interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) şeklinde görüldüğü için İBAH yerine ilaca bağlı İAH terimi de kullanılmaktadır. Literatürde İBAH ile ilgili ilk bilgi 1880 yılında William Osler'in opiyatlara bağlı akciğer ödemi olgusunda belirtilmiştir (2). 1972 yılında Edward Rosenow İBAH ile ilgili yayınladığı makalede akciğer toksisitesine neden olan 19 ilaç bildirmiştir (3). 1982 yılında Cooper ve ark ise İBAH'a neden olan 37 ilaç tanımlamışlardır (4). Günümüzde 350'den fazla ilacın İBAH yaptığı ve 1300 den fazla ilacın da solunumsal problemlere yol açtığı bilinmektedir. Bu ilaçlara [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com) web sayfasından ulaşılabilir (5). İlaç sayıları ve tedavi seçenekleri arttıkça solunum sisteminde görülen etkilenmeler de artmaktadır. İlaçlar solunum sisteminde çok geniş bir yelpazede hastalık oluşturmaktadır. Bunlar içerisinde en sık İAH vardır ve İBAH'da İAH'ın tüm paternleri görülebilmektedir (6). İAH dışında astım, akciğer ödemi, pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner veno oklüzif hastalık (PVOH) ve plevral efüzyon görülebilir.

## Epidemiyoloji

Hastalıkların tedavisinde kullanılan yeni ilaçların geliştirilmesine bağlı olarak İBAH görülme sıklığı artmaktadır. Ancak İBAH sıklığı hastalığın tanısında spesifik bir test olmadığı için tam olarak bilinmemektedir. İlaçlara bağlı görülen reaksiyonlar tüm hastane başvurularının %2'sini ve hastanedeki ölümlerin %0.3'ünü oluşturmaktadır (7). İBAH sıklıkla İAH şeklinde görülmektedir ve tüm İAH'ın %2.5-3'ü ilaçlara bağlı olarak meydana gelmektedir (8). İBAH oluşturan ilaçlar arasında en sık kemoterapötik ajanlar (%52.4), anti romatizmal ilaçlar (%27.4), kan ürünleri (%6.8), anti aritmik amiodaron (%4.6), antibakteriyel ilaçlar (%4.3) ve analjezik-antipiretik ilaçlar (%2.2) vardır (1). Kemoterapötik ajanlarla tedavi edilen hastalarda gelişen yan etkilerin %10'unda akciğerlerin etkilendiği bildirilmiştir (4). Romatoid artrit (RA)'li olgularda metotreksata bağlı akciğer toksisitesi sıklığı %0,3-%11,6 arasında değişmektedir (9).

## Patogenez

İBAH gelişiminden sorumlu olduğu düşünülen başlıca mekanizmalar oksidan aracılı hasar, pulmoner vasküler hasar, fosfolipid birikimine bağlı hasar, immun sistem aracılı hasar, santral sinir sistemi depresyonu ve direkt toksik etkidir (10-12).

**1. Oksidan aracılı hasar:** Oksidan anti oksidan dengesindeki bozulma sonucu meydana gelen inflamatuvar ve fibrotik değişikliklere bağlı olarak akciğer hasarlanması görülür.

**2. Pulmoner vasküler hasar:** Mikrovasküler düzeyde hidrostatik basıncın artması, vasküler endotelial geçirgenliğin artması, inflamatuvar ve immun mekanizmaların aktivasyonuna bağlı gelişen vasküler oklüzyon ve homeostazın bozulması sonucu oluşur.

**3. Fosfolipid birikimine bağlı hasar:** Bazı ilaçlar fosfolipaz A inhibisyonu yaparak tip II pnömositlerde ve alveoler makrofajlarda fosfolipidlerin birikimine neden olmaktadır. Amiodaron bu mekanizma ile interstisyel pnömoniye neden olmaktadır.

**4. İmmun sistem aracılı hasar:** Antijen özelliği gösteren bazı ilaçlar inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir ve bunun sonucunda pulmoner ödem ve İAH'a neden olabilir.

**5. Santral sinir sistemi depresyonu:** Bazı ilaçlar sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile intrakraniyal basıncın artmasına neden olur. Bunun sonucunda medulladaki vazomotor merkezlerin ve hipotalamusun uyarılması nörojenik akciğer ödemeine yol açar.

**6. Direkt toksik etki:** Kemoterapötik ilaçlar gibi bazı ilaçlar inaktive edici enzimlerin yetersizliği nedeniyle hücre içerisinde birikerek hücrelere direkt toksik etki gösterirler. Beomisin kullanımı sonrasında bleomisin tip I pnömositlere direkt toksik etki göstererek pulmoner fibroze neden olmaktadır.

## Risk Faktörleri

**1. Yaş:** İleri yaş İBAH gelişimi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Özellikle be-lomisın, gemsitabin, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) inhibitörleri, lenflunamid, metotreksat, amiodaron ve nitrofurantoin kullanımında ileri yaşın akciğer toksisitesi gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (9,13-18). Bu ilaçların aksine rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi ( MTOR) inhibitörleri için yaşın risk faktörü oluşturmadığı bildirilmiştir (19).

**2. Cinsiyet:** Erkek cinsiyette EGFR inhibitörleri, pemetreksed, metotreksat ve amiodaron kullanımı sonrasında İBAH görülme sıklığının daha fazla olduğu raporlanmıştır (9,17,20).

**3. Sigara:** Sigara kullanımı özellikle gemsitabin, EGFR inhibitörleri ve metotreksat ile tedavi edilen hastalarda İBAH için artmış risk oluşturmaktadır (21-23).

**4. İlaç dozu:** Gemsitabin, lenflunamid, bleomisin, amiodaron ve nitrofurantoin gibi bazı ilaçlarda doz bağımlı pulmoner toksisite tanımlanmıştır (5,16,21).

**5. Altta yatan hastalığın ağırlığı:** Onkolojik hastalarda ilerlemiş hastalık veya metastatik evredeki hastalık İBAH gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Gemsitabinle tedavi edilen akciğer kanserinde gemsitabinle tedavi edilen diğer kanser türlerine göre İBAH gelişiminin 3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (14,15). Yüksek inflamatuvar markerları, düşük albümin düzeyi, ekstra eklem hastalığı ve ileri düzeyde engeli olan RA'lı hastalarda metotreksata bağlı İBAH görülme sıklığı artmıştır (24,25).

**6. Altta yatan akciğer hastalığı:** Önceden varolan İAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), bronşiektazi, asbestozis vb hastalıklar çok sayıda ajan için İBAH gelişiminde bağımsız risk faktörleridir (24,26-30). Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK)'nda önceden altta yatan İAH'ı varsa İBAH gelişme riskinin 3,9 kat fazla olduğu bildirilmiştir (31).

**7. Önceden alınan tedaviler:** Gemsitabin tedavisinden önce hastanın başka bir kemoterapötik ajanla tedavi edilmiş olması İBAH gelişimi için risk oluşturmaktadır (14). Benzer şekilde RA hastalarında önceden metotreksat tedavisi verilmesi lenflunamid ilişkili İBAH riskini arttırmaktadır (32).

**8. Kombine tedavi:** Sisplatin ve bleomisin tedavilerinin birlikte verilmesi bleomisine bağlı toksisite risini arttırmaktadır (12).

**9. Radyasyon:** Akciğer kanseri hastalarında göğüse uygulanan radyoterapi İBAH riskini arttırmaktadır. Ayrıca radyoterapinin kemoterapi ile birlikte uygulanması da sinerjistik etki nedeni ile pulmoner toksisiteyi arttırmaktadır (21,33).

**10. Hastanın performans durumu:** Özellikle gefitinib tedavisi alan hastalarda tedavi öncesinde kötü performansa sahip olmak İBAH gelişimi riskini arttırmaktadır (34,35).



**11. Oksijen tedavisi:** Bleomisin ve amiodaron tedavileri verilen hastalarda yüksek doz oksijen İBAH riskini arttırmaktadır (12).

**12. Sitokrom p450 polimorfizmi (CYP):** CYP genlerindeki polimorfizm bu enzimlerin aktivitelerini etkileyerek ilaç toksisitesine neden olabilmektedir (36,37).

**13. Diğer risk faktörleri:** İBAH için diğer potansiyel risk faktörleri içerisinde çevresel faktörler, genetik yatkınlık, yüksek miktarda alkol tüketimi, böbrek fonksiyon bozukluğu ve diabetes mellitus bulunmaktadır (31,38).

## Histolojik Paternler

İBAH'da çok çeşitli histolojik paternler görülebilir ancak bu paternlerin hiçbirisi İBAH'a özgün değildir. İBAH'da en sık görülen patern interstisyel paterndir ancak bağ doku hastalıklarına bağlı görülen İAH veya idiyopatik İAH'da görülen paternden ayırımı mümkün değildir (39). Birçok ilaç kullanımında benzer histolojik patern görülebildiği gibi birden fazla paterni aynı ilaca bağlı görmek de mümkündür (12,40,41).

## Hastalık Paternleri

İBAH'da görülen hastalık paternleri parankimal tutulum, hava yolu tutulumu, vasküler tutulum, plevral hastalıklar, mediastinel tutulum ve nöromusküler tutulum olarak sınıflandırılabilir (41).

**1. Parankimal tutulum:** İBAH'da en sık etkilenim akciğer parankiminde olmaktadır. Akciğer parankim tutulumu interstisyel akciğer hastalığı, hipersensitivite pnömonisi (HSP), organize pnömoni (OP), eozinofilik akciğer hastalığı veya pulmoner ödem şeklinde görülebilir.

*a. İnterstisyel akciğer hastalığı:* İBAH'da en sık görülen paterndir. İAH'ın bütün formları görülebilir (6). İlaç kullanımı sonrasında yeni gelişen öksürük ve nefes darlığı uyarıcı olmalıdır. Nefes darlığı progresif seyredebilir. Fizik muayenede her iki akciğerde özellikle alt zonlarda velcro ralleri duyulabilir. Akciğer grafisinde bilateral alt zonlara doğru gidildikçe belirginleşen retiküler infiltrasyonlar vardır. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YÇBT)'de erken dönemde buzlu cam alanları varken hastalık ilerledikçe traksiyon bronşiektazileri ve bal peteği gibi fibrozis bulguları gelişebilir. Solunum fonksiyon testi (SFT)'nde restriksiyon ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)'nde azalma mevcuttur. Bronkoalveoler lavaj (BAL)'da lenfosit veya nötrofil hakimiyeti saptanabilir ancak bu bulgular spesifik değildir. BAL enfeksiyon veya diğer nedenlerin dışlanmasında faydalı olabilir. Doku örnekleme ile elde edilen histopatolojik bulgular spesifik değildir bu yüzden tanı diğer nedenlerin dışlanması

ile birlikte klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların değerlendirilmesiyle konulur. Tedavide en önemli yaklaşım sorumlu ilacın kesilmesidir. Kortikosteroid tedavinin etkinliği net değildir. Fibroze ilerleyen hastalarda son seçenek olarak akciğer nakli düşünülmelidir (4, 41). İAH yapan ilaçlar arasında en sık amiodaron, bleomisin, busulfan, azatiopürin, klorambusil, siklofosamid, fludarabin, gemitabin, 6-markap-topürin, metotreksat, paklitaksel/dosetaksel, tirozin kinaz inhibitörleri, mitomisin C, kokain, altın, nitrofurantoin, penisilamin, fenitoin, sirolimus, statinler, sulfasalazin, tokainid vb bulunmaktadır.

*b. Hipersensivite pnömonisi:* Farmakolojik bir ajan ve immun sistemin etkileşimi sonucu meydana gelir. Semptomlar ilacın kullanılmasından günler ya da yıllar sonra başlayabilir. Klinik olarak öksürük, nefes darlığı, ateş ve kas ağrısı görülebilir. Klinik tablo hafif solunum semptomlarından solunum yetmezliğine kadar değişebilir. Periferik eozinofili görülebilir. Akciğer grafisinde bilateral homojen-heterojen opasite alanları, YÇBT’de yamalı tarzda veya diffüz buzlu cam alanları ve üst alanlarda daha fazla olan sınırları düzensiz sentrilobüler nodüller görülebilir. Kronik dönemde fibrozis bulguları görülebilir. SFT’de restriksiyon ve DLCO’da azalma mevcuttur. Tanı genellikle BAL ve/veya bronkoskopik biyopsi ve diğer nedenlerin dışlanması ile konulmaktadır. BAL özellikle altta yatan hastalığın akciğer tutulumu veya fırsatçı enfeksiyonların ayırıcı tanısında yararlıdır. BAL’da lenfosit hakimiyeti vardır ve CD4/CD8 oranı düşüktür. Doku tanısına gidilmişse histolojik olarak interstisyel boşlukların lenfositler ve plazma hücreleriyle infiltrasyonu ve değişken sayıda dev hücrelerin eşlik ettiği küçük interstisyel non kazeifiye granülomlar görülebilir (10). Erken tanı konulur ve sorumlu ilaç kesilirse prognoz genellikle iyi seyirlidir. Ağır klinik tablolar da kortikosteroid tedavisi verilmelidir. Amiodaron, bleomisin, azatiopurin, imitanib, metotreksat, nitrofurantoin, altın, busulfan, radyasyon, penisilamin, kolistin, mok-sifloksasin ve sülfasalazin en sık sorumlu ajanlardandır (42-45).

*c. Organize pnömoni:* Hava boşluklarını dolduran organize tıkaçlarla karakterizedir. Bu tıkaçlar özellikle küçük hava yollarını doldurarak alveoler duktuslara ve alveollere doğru uzanım gösterirler (41,46). OP ilaç kullanımına bağlı olarak görülebileceği gibi altta yatan hastalıklara bağlı da görülebilir. Bu durum ayırıcı tanıyı güçleştirmektedir. Etiyolojide OP’ye neden olabilecek herhangi bir neden bulunmadığında ise kriptojenik OP olarak adlandırılmaktadır (47). Organize pnömoniyeye yol açabilecek ilaçlar arasında amiodaron, bleomisin, amfoterisin B, sefalosporinler, kokain, siklofosamid, altın, lökovorin, metotreksat, mitomisin, dihidralazin, nitrofurantoin, simvastatin, sulfasalazin, tokainid, kromolin sodyum, penisilamin, fenitoin vb. sayılabilir (40,48-51). Klinik tablo ilaçların kullanımından birkaç hafta veya birkaç yıl sonra görülebilir. Hastalarda öksürük, nefes darlığı, hırıltı, ateş ve halsizlik gibi yakınmalar vardır. Fizik muayenede raller ve akciğer grafisinde bilateral, periferik

yerleşimli ve yer değiştirici infiltrasyonlar görülebilir (6,41). YÇBT'de görülen bilateral periferik yerleşimli konsolidasyonlar ve buzlu cam infiltrasyonları OP lehine bulgulardır. SFT'de obstrüktif veya restriktif patern görülebilir. BAL'da spesifik bulgular yoktur. Tanı için doku incelemesi gerekmektedir. Histopatolojik incelemede alveollerin içerisinde fibroblastlar, miyofibroblastlar ve gevşek bağ dokusundan oluşan granülasyon dokusu görülmesi tipiktir (52). Sorumlu ajanın tedaviden çıkarılması ve kortikosteroid tedavi ile genellikle klinik düzelme görülür.

*d. Eozinofilik akciğer hastalığı:* İlaçlara bağlı görülen eozinofilik akciğer hastalıkları alveollerde ve interstisyumda eozinofillerin birikimi ile karakterizedir. Genellikle kan eozinofil düzeyi artmıştır ancak bu bulgu tanı için kesin gerekli değildir. Eozinofilik akciğer hastalığına en sık neden olan ajanlar arasında non steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), asetaminofen, karbamazepin, penisilamin, nitrofurantoin, bleomisin, kaptopril, ampisilin, penisilin, etambutol, streptomisin, terasiklin, klorpropamid, kokain, sülfasalazin, montelukast, hidralazin vb vardır (53-61). Hastalarda öksürük, nefes darlığı yakınmalarına bazen ateş ve gece terlemesi de eşlik edebilir. Klinik bulgular silik olabileceği gibi şiddetli de olabilmektedir. Akciğer grafisinde bilateral bazen gezeği ve subplevral opasiteler izlenir. YÇBT'de genellikle bilateral subplevral yerleşimli konsolidasyonlar görülür. Kesin tanı için BAL'da veya akciğer dokusunda eozinofiliyi göstermek gerekmektedir. Tedavide sorumlu ajanın kesilmesi ve gereken olgularda kortikosteroid tedavi ile prognoz genellikle iyi seyirlidir (62).

*e. Non kardiyojenik akciğer ödemi:* Sol kalp yetmezliği olmadan gelişen nefes darlığı, radyolojik olarak bilateral alveoler infiltrasyonlar ve hipoksemi ile karakterizedir. Öksürük eşlik edebilir. Klinik tablonun ağırlığı değişkendir ve genellikle prognoz iyi seyirlidir. Fizik muayenede bilateral inspiratuar raller duyulur. Non kardiyojenik akciğer ödemi yapabilecek ilaçlar arasında albuterol, aspirin, haloperidol, buprenorfin, kokain, kodein, sitozin, amiodaron, arabinozid, epinefrin, klordiazepoksit, eroin, hidroklorotiyazid, metadon, metamfetamin, lidokain, metotreksat, mitomisin, nalokson, nifedipin, magnezyum sülfat, paraldehit, paraquat, penisilin, propoksifen, propranolol, radyokontrast ilaçlar, ritodrin, salbutamol, terbutalin, sulindak vb vardır (12, 40,45,63).

**2. Havayolu tutulumu:** İlaçlara bağlı hava yolu tutulumu basit öksürükten ileri derecede nefes darlığına kadar değişen klinik tablolar ile görülebilir. Altta yatan akciğer hastalığı olanlarda etkilenim daha fazla olmaktadır.

*a. Öksürük:* Genellikle havayolu etkilenimi sonucu oluşmaktadır ancak bazı ilaçlar İAH'a neden olarak öksürük yakınması oluşturabilir. Öksürük genellikle kuru vastsıftadır. Astımlı bireylerde ilaca bağlı öksürük daha sık görülür ve astım kontrolünde bozulmaya neden olabilir. Öksürüğe en sık neden olan ilaçların başında anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri gelmektedir. ACE inhibitörleri ile öksürük görül-

me sıklığı %5-35 olarak bildirilmektedir (64,65). ACE inhibitörleri sonrası öksürüğün tam olarak nedeni bilinmemekle birlikte bradikinin prostaglandin gibi mediatörlerin metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir. Genellikle ilaç alımını takiben birkaç hafta içinde görülsün bile aylar veya yıllar sonra da görülebilir. SFT'ler genellikle normaldir. İlacın kesilmesiyle genelde bir ay içerisinde şikayet ortadan kalkar. ACE inhibitörleri yerine ACE reseptör blokerleri tercih edilebilir. ACE inhibitörleri dışında öksürüğe neden olan ajanlar arasında asetil salisilik asit, beta bloker, asetilsistein, beklometozan, pentamidinin, sülfanamid vb vardır (41).

*b. Bronkospazm-astım:* Bazı ilaçlar hem büyük hem de küçük havayollarını etkileyerek bronkospazma yol açarlar. Altta yatan mekanizma tam olarak bilinmese de prostaglandin metabolizması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. İlaç kullanımı sonrası öksürük, nefes darlığı ve hırıltı olabilir. Astımlı hastalarda daha sık görülür ve astım kontrolünü zorlaştırır. Bronkospazma neden olabilecek ilaçlar arasında beta blokerler, asetil salisik asit, NSAİİ, adenozin, nitrofurantoin, penisilamin, pentamidin, sulfonamid, vinblastin, dipiridamol, kontrast ajanlar vb vardır.

*c. Bronşiolitis obliterans:* Bazı ilaçların kullanımı sonrasında küçük hava yollarında ilerleyici ve bazen irreversibl obstrüksiyon gelişebilir. Klinik olarak nefes darlığı ve non prodüktif öksürük görülebilir. Semptomlar genelde şiddetli ve ilerleyicidir. SFT'de bronkodilatör tedaviye yanıt vermeyen obstrüksiyon vardır. Akciğer grafisi normal veya hiperinflasyon bulguları vardır. YÇBT bulguları arasında en sık mozaik perfüzyon görülür. BO'ya neden olan ilaçlar arasında penisilamin, altın, sulfazalazin vb vardır. Romatolojik hastalarda özellikle RA'da görülebildiği ve RA'da kullanılan ilaçlara bağlı da görülebildiği için ilalara mı yoksa RA'ya mı bağlı olduğunu ayırmak zor olabilir (66,67).

**3. Pulmoner vasküler tutulum:** Bazı ilaçlar pulmoner dolaşımı etkileyerek pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH), pulmoner tromboembolizm (PTE), vaskülit veya PVOH'A hastalığa neden olabilir.

*a. Pulmoner arteryel hipertansiyon:* Bazı ilaçlar pulmoner arterlerde medial hipertrofi, intimada proliferasyon ve fibrozis, adventisyal kalınlaşma ve kompleks lezyonlar oluşturarak PH'ye neden olur. Bu ilaçlardan en bilinenleri başta iştah kesici özelliği olan aminoreks, fenfluramin ve deksfenfluramindir (68). Literatürde yaklaşık 36 ilacın PH ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (69,70). 6. Dünya pulmoner hipertansiyon sempozyumunda ilaçlara bağlı gelişen PAH'ta ilaçlar kesin ve olası olarak iki sınıfa ayrılmıştır. Kesin olan grupta; aminoreks, fenfluramin, deksfenfluramin, befluoreks, metamfetaminler, dasainib varken olası olan grupta; kokain, fenilpropanolamin, L-triptofan, sarı kantaron otu, amfetaminler, interferon -Ğ ve -Ğ, alkilleyici ajanlar, bosutinib, hepatit C virüsüne karşı doğrudan etkili antiviral ilaçlar, leflunomid ve indirubin vardır (71).

*b. Pulmoner tromboembolizm:* Oral kontraseptifler ve östrojen başta olmak üzere bazı ilaçlar PTE riskini arttırmaktadır. Prokainamid ve klorpromazin lupus benzeri sendroma neden olarak PTE'ye neden olabilir. PTE'ye neden olabilecek diğer ilaçlar arasında klozapin, darbepoetin, tamoksifen, desferoksamin, fenitoin, klomifen, mitomisin vb vardır (40,41,55,72)

*c. Vaskülit:* Çeşitli ilaçların kullanımına bağlı olarak vaküler yapılarda inflamasyon gelişebilir ve bu durum damar duvarlarında kalınlaşmaya, daralmaya ve skarlaşmaya neden olabilir. İnflamasyon kısa süreli (akut) veya uzun süreli (kronik) seyredebilir. Bazı olgularda klinik tablo şiddetlidir ve dolaşımın bozulmasıyla organ yetmezliği görülebilir. Pulmoner tutulumda genellikle küçük çaplı damarlar etkilenir. Klinik olarak öksürük ve nefes darlığı vardır ve ateş eşlik edebilir. Alveoler hemoraji görülebilir. İlaça bağlı vaskülit idiyoPATİK vaskülitlerden ayırmak zordur. Sorumlu tutulan ajanların kesilmesi semptomların gerilemesi için yeterli olabilir. Klinik yanıt alınmayan olgularda immunsupresif ve anti inflamatuvar tedaviler düşünülmelidir (73). İlaça bağlı vaskülit yapabilen ilaçlar arasında nitrofurantoin, allopurinol, triptofan, propiltiourasil, sülfasalazin, sülfanamid vb ilaçlar bulunmaktadır (41,74). Lökotrien reseptör antagonistleri ile tedavi sonrasında görülen vaskülitler bildirilmiştir (75).

*d. Pulmoner venoklüziv hastalık:* PVOH pulmoner ven ve venüllerde organize trombüsün ve fibrozisin damar endotelinde oluşturduğu hasalanma ile karakterizedir. Buna yol açan ajanlar arasında bleomisin, mitomisin, karmustin, busülfan, siklofosfamid, etoposid, vinka alkaloidleri vb vardır (12,40,41). Hastalarda efor dispnesi ve ileri evrelerde sağ kalp yetmezliği bulguları görülür. Radyolojide interstisyel ödem ile uyumlu bulgular vardır (76).

**4. Plevral hastalıklar:** İlaç ilişkili plevral hastalıklar izole akciğer etkilenimine bağlı veya sistemik etkilenmelere bağlı görülebilir. Plevral efüzyon plevral etkilenimde en sık karşımıza çıkan patolojidir. Bununla birlikte plevral efüzyonla birlikte olan veya olmayan plevral kalınlaşmalar, pnömotoraks veya hemotoraks da görülebilir. Altta yatan patogenez tam olarak bilinmese de hipersensitivite reaksiyonu, direkt toksik etki, serbest oksijen radikallerinin üretiminde artma, anti oksidan savunma mekanizmasında baskılanma ve kimyasal kaynaklı inflamasyon gibi nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir (77). Plevral efüzyon yapabilecek ilaçlar arasında proctolol, amiodaron ve minoksidil gibi kardiyovasküler ajanlar, metiserjid ve bromokriptin gibi ergo alkaloidleri, sodyum morrhuate ve alkol gibi skleroterapi ajanları ve bleomisin, mitomisin, prokarbazin, metotreksat ve siklofosfamid gibi kemoterapötik ajanlar vardır (78). Valproik asit, propiltiourasil, izoretinoid, nitrofurantoin, bromokriptin, dantrolen, sülfasalazin ve meselamin gibi ilaçlar eozinofilik plevral efüzyona yol açabilir. Hidralazin ve prokainamid başta olmak üzere klorpromazin, izoniazid, penisilamin, sulfasalazin meselamin, metildopa ve kinidin lupus benzeri plörite ne-

den olabilir. Bu tabloda klinik olarak artralji, artrit, miyalji ve ateş vardır. Antihiston antikorları genellikle pozitifdir. Suçlu ilacın kesilmesi ile bulgular genellikle 1-2 haftada geriler. İyileşme süreci nadiren 1 yıla kadar uzayabilir. Az sayıda hastada kısa süreli kortikosteroid tedavi gerekebilir (79). Bleomisin, trimipramin veya inhale pentamidin kullanan hastalarda pnömotoraks görülebilir. Oral antikoagülan sonrası hemotoraks bildirilmiştir. Asbest maruziyeti olan hastalarda bromokriptin kullanımına bağlı plevral fibrozis görülebilir (12,41,78,80).

**5. Mediastinel tutulum:** İlaçlara bağlı hipersensitivite reaksiyonları mediastinel veya hiler lenf nodu büyümesine neden olabilir. Antikonvülzanlar özellikle fenitoin psödolenfoma sendromuna neden olabilir. Bu tabloda büyümüş lenf bezlerinin yanı sıra ateş, cilt döküntüsü, eozinofili ve hepatosplenomegali görülebilir. Metotreksat, sulfonamid, penisilin, allopurinol, aspirin ve eritromisin de psödolenfoma sendromuna yol açabilir. Bu reaksiyonlar ilaç tedavisini takiben birkaç ay sürebilir ve ilacın kesilmesiyle geriler (81). Bleomisin, karbomazepin, fenbufen ve fenilbutazon hiler ve mediastinel lenf bezi büyümesi yapan diğer ajanlardandır (82). Metiserjid mediastinel fibroze neden olarak trakea ve vena kava superiorda basıya neden olabilir (41).

**6. Nöromusküler tutulum:** Bazı ilaçlar direk miyotoksik etki yaparak veya nöromusküler sinaps ve periferik nöronların işlevini bozarak myopati veya nöropatiye neden olabilir. Miyopati gelişen hastalarda simetrik ve proksimal kas güçsüzlüğü daha sık görülür. Kas ağrısı ve kramplar eşlik edebilir ve hastalık ilerleyici olabilir. Nöropati gelişen olgularda uyuşma ve karıncalanma yakınmaları uyarıcı olmalıdır. İlaçların oluşturduğu çoğu yan etki geri döndürülebilir. Myopati yapabilen ilaçlar arasında kortikosteroidler, lipid düşürücü ilaçlar (statinler, klofibrat, gemfibrozil), zidovudin, klorokin, kolsişin, amiodaron, siklosporin, d penisilamin, valproik asit vb vardır. Nöropatiye yol açan ilaçlar arasında amiodaron, sisplatin, paklitaksel, vinkristin, metranidazol, nitrofurantoin, fenitoin, nitroz oksit vb vardır (83). Myastenia graves hastalarında aminoglikozid kullanımı sonrasında kas paralizisi gelişebilir ve akut solunum yetmezliğine neden olabilir.

## Tanısal Yaklaşım

İBAH tanısı asıl olarak diğer tüm olası nedenlerin titiz bir şekilde değerlendirildiği bir dışlama tanısıdır. Ancak çoğu zaman tespit edilen pulmoner anormalliklerin altında yatan akciğer hastalığına mı yoksa kullanılan ilaçlara mı bağlı olduğunu belirlemek zordur. Sorumlu ajanın tedaviden çıkarılması genellikle spontan düzelme ile sonuçlanır ancak ilaç ve akciğer hastalığı arasındaki nedensel ilişkinin öngörülebilmesi hastalığın ilerlemesine, irreversibl akciğer hasarına veya ölüme yol açabilir. İBAH tanısı için bazı kriterler belirlenmiştir. Bunlar **Tablo 1**'de belirtilmiştir (53,84,85).

**Tablo 1:** İlaça bağlı akciğer hastalıklarında tanı kriterleri

1. İlaç kullanımının doğrulanması, dozu ve süresi
2. Daha önceden de aynı ilaçla gözlenen (tutarlı olan) klinik, görüntüleme ve histopatolojik bulgular
3. Diğer akciğer hastalıklarının dışlanması
4. Şüphelenilen ilacın kesilmesiyle düzelme görülmesi
5. İlacın yeniden verilmesiyle belirtilerin yeniden görülmesi

Tanı aşamasını ayrıntılı öykü ve fizik muayene, laboratuvar testleri, SFT'ler, akciğer grafisi, YÇBT ve eğer gerekliyse invaziv prosedürler (bronkoskopi, açık akciğer biyopsisi vb) içermelidir. Ekokardiyogram, balgam gram boyama, kültür ve immünojenik testler gibi diğer non invaziv testler tanıya yardımcı olabilir.

**1. Klinik belirtiler-bulgular ve fizik muayene:** İBAH'ın çoğu benzer klinik özelliklere sahiptir ve fizik muayenede kolayca ayırt edilemez. Semptomların başlama süresi ilaç kullanımını takiben birkaç günden birkaç yıla kadar değişebilir (39). İBAH'ta görülebilecek semptomlar arasında öksürük nefes darlığı, hırıltı, göğüs ağrısı, kanlı balgam gibi solunumsal yakınmalar ve halsizlik, kilo kaybı, ateş ve cilt döküntüsü gibi solunum dışı belirtiler vardır. Hastalık aniden solunumsal yakınmalarla başlayabileceği gibi başlangıçta sadece ateş olup haftalar içerisinde ilerleyerek solunumsal yakınmalar gelişebilir (10). Klinik tablo progresif seyredebilir ve solunum yetmezliği gelişebilir. Fizik muayene bulguları nonspesifik olup ral, ronküs veya solunum seslerinde azalma saptanabilir. İlaça bağlı interstisyel patern gelişen olgularda bilateral alt zonlarda velcro ralleri duyulabilir ve çomak parmak görülebilir. İleri dönemde juguler venöz dolgunluk, hepatomegali ve pretibial ödem gibi sağ ventriküler disfonksiyon bulguları saptanabilir ancak bunlar İBAH için spesifik bulgular değildir.

**2. Laboratuvar:** Laboratuvar tetkiklerinin tanıdaki yeri sınırlıdır. İlaç ilişkili pulmoner eozinofilide tam kan sayımında eozinofil sayısı artmış olabilir ancak periferik eozinofili olmaması tanıyı dışlamamaktadır. Hipersensitivite pnömonilerinde de periferik eozinofili görülebilir. Antinükleer antikor, antisitoplazmik antikor ve anti glomeruler bazal membran antikorları ilaç ilişkili vaskülit ve bağ dokusu hastalığı açısından yararlı olabilir (86). Kan gazı analizinde hafif klinik tablodaki İBAH'larda veya İBAH'ın erken dönemlerinde istirahathte hipoksemi görülmeyebilir. Bu nedenle İBAH kuşkusu varlığında hastaların egzersiz sırasında pulse oksimetre ile oksijen saturasyon (spO2) değerlerine bakılmalıdır (10,87).

**3. Serum Belirteçleri:** Krebs von den lungen 6 (KL-6) tip 2 alveoler pnömositlerden ve bronşiyal epitel hücrelerden hasarlanma ve rejenerasyon sırasında salınan

bir glikoproteindir. Yapılan prospektif bir çalışmada İBAH hastalarının %53'ünde KL6 düzeyinin artmış olduğu ve geniş akciğer tutulumu ile korele olduğu gösterilmiştir (88). Ancak İBAH da KL6'nın spesifitesi belli değildir. İnoma ve ark çalışmasında gefitinip tedavisi verilen hastalarda SP-A, SP-B ve KL-6 seviyelerinin yüksek olduğunu raporlamışlardır (89). İlaç ilişkili eozinofilik pnömoni hastalarında serum ADAM 8 proteininin yükseldiği gösterilmiştir (90). İBAH'da akut dönemde İAH akut alevlenme ile karşılaştırıldığında serum matris metaloproteinaz (MMP)-1 ve IL-2RĞ düzeyinin yükseldiği MMP-3/MMP-1 oranının ise düşük bulunduğu belirtilmiştir. İBAH'ın stabil döneminde MMP-3, eotaksin-2 ve metaloproteinaz doku inhibitörü (TIMP)-2 seviyesinin azaldığı, TIMP-1 ve IL-2RĞ düzeyinin ise yüksek olduğu gösterilmiştir (87,91).

**4. Solunum fonksiyon testleri:** İBAH tanısında SFT değerlendirilmesi önemlidir ancak YÇBT gibi spesifitesi düşüktür. Çoğu ilaç genellikle restriktif bozukluğa yol açar ve bu hastalarda total akciğer kapasitesi (TAK), rezidüel volüm (RV), zorlu vital kapasitesi (FVC) azalmıştır. Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV1)/FVC oranı normal veya artmış olabilir (92). BO'ya neden olan ilaçlar obstrüktif bozukluğa neden olurlar. Bu durumda FEV1/FVC oranında azalma, FEV1'de azalma, RV ve RV/TAK'de artma görülür. İBAH'da ventilasyon perfüzyon dengesizliği nedeniyle gaz değişimi bozulmuştur ve anormal interstisyumda difüzyon azalmıştır. Kanser hastalarında kemoterapi öncesi DLCO'nun ölçülmesi ilaç toksisitesinin erken belirlenmesi için önemlidir. Hastalarda semptomlar başlamadan bile DLCO'da azalma görülebilir. DLCO'nun %50'den fazla azaldığı durumlarda kemoterapinin kesilmesi düşünülmelidir (93).

**6. Radyoloji:** Radyolojik değerlendirmede ilk başvurulacak yöntem akciğer grafisi olmakla beraber tanıda yeri sınırlıdır. YÇBT akciğer grafisine göre radyolojik anormallikleri göstermede daha duyarlıdır (94,95). Yapılan bir çalışmada İBAH hastalarının tümünde YÇBT ile anormal bulgular saptanırken akciğer grafisinde %74 hastada anormallik saptanmıştır (96). Bir ilacın oluşturduğu radyolojik patern birden fazla olabildiği ve aynı radyolojik patern birçok ilaçla görülebildiği için YÇBT'de saptanan bulgular non spesifiktir. Ayrıca benzer bulgular akciğer enfeksiyonları ve bağ dokusu hastalığı gibi başka nedenlerle de görülebilmektedir. YÇBT'de radyolojik tutulum paternleri her zaman atta yatan histolojik bulgulara karşılık gelmez. Başlıca tutulum paternleri non spesifik interstisyel pnömoni, olağan interstisyel pnömoni, HP ve OP'dur.

**7. Bronkoskopi ve biyopsi:** İBAH'da BAL bulguları spesifik değildir. Artmış lenfosit, nötrofil ve eozinofil düzeyi saptanabilir ancak bu bulgular çeşitli inflamatuvar ve enfeksiyöz akciğer hastalıklarında da görülebilir (97-99). Bu yüzden BAL İBAH tanısında başta enfeksiyon olmak üzere diğer nedenlerin dışlanmasında faydalıdır.



BAL'da CD4/CD8 oranının tersine döndüğü bazı çalışmalarda rapor edilmiş olsa da bu bulgu da İBAH için spesifik değildir (100). Alveoler makrofajlarda serbest köpüksü intrasitoplazmik değişikliklerin görülmesi amiodarona bağlı pulmoner toksisite için anlamlıdır (10). Açık akciğer biyopsileri İBAH için patognomonik olmamasına rağmen altta yatan hastalığı veya enfeksiyonu dışlamaya ve akciğer hasarının paterininin dökümante edilmesine yardım ederek şüpheli İBAH'ı değerlendirmede bir araç olabilir (10). Cockerill ve arkadaşları diffüz infiltratları olan ve cerrahi akciğer biyopsisi yapılan hastaların %20'de ilaç reaksiyonunu düşündürecek patolojik bulguların görüldüğünü raporlamışlardır (101).

## Tedavi

Tedavi yaklaşımında asıl amaç ilaç kullanımına bağlı gelişen enflamatuvar yanıtı basılamak ve fibrozis gelişmesini önlemektir. Bu nedenle İBAH'da tedavide ilk yaklaşım sorumlu olduğu düşünülen ajanın kesilmesidir. İlaç kullanımına bağlı gelişen akut klinik tablolar genellikle ilacın kesilmesini takiben 24-48 saat sonra kaybolurken daha sinsi seyreden ve daha uzun sürede ortaya çıkan klinik tablolarda iyileşme daha uzun sürmektedir (10). İBAH'da sorumlu olduğu düşünülen ajan genellikle yeniden verilmez. Ancak bir hastada sorumlu ajanın yeniden başlanması durumunda semptomlar yeniden görülebilir veya görülmeyebilir. Bu durumda ilaca başlama kararı İBAH'ın şiddetine ve altta yatan hastalığın tedavisiz bırakıldığında karşılaşılabilecek morbidite riskine göre verilmelidir. Sorumlu ajan yerine alternatif bir tedavi varsa o tercih edilmelidir. Akut promyelositik lösemide kullanılan all-trans retinoik asitin (ATRA) neden olduğu ATRA sendromunda ilaç akut dönemde kesilmeli ve kortikosterid tedavisi başlanmalıdır. Akut bulgular kaybolduğunda tedaviye yeniden başlanmalıdır. Ancak ATRA sendromunda şiddetli solunum yetmezliği geliştiğinde ilaç tekrar verilmez (41,102). İBAH da klinik tablo başlangıçta şiddetliyse (solunum yetmezliği varsa) veya ilaç maruziyeti ortadan kalkmasına rağmen progresyon görülüyorsa kortikosteroid tedavi başlanması önerilir. OP, eozinofilik pnömoni ve HP gibi bazı İBAH da, kortikosteroidlerin semptomların düzelmesini hızlandırabileceğine dair kanıtlar vardır. İlaç ilişkili eozinofilik pnömoni genellikle ilaç kesilmesine ve kortikosteroid tedavisine iyi yanıt verir ancak sorumlu ajan yeniden başlanırsa veya kortikosteroid tedavi erken kesilirse relaps görülebilir. KS dozu genellikle 40-60 mg/gün prednizolon şeklinde başlanır ve klinik yanıt alınanlarda doz kademeli azaltılarak 1-2 ay içerisinde kesilir. Başlangıçta mekanik ventilatör gerektiren ağır solunum yetmezliği varlığında 3 gün süreyle 1gr/gün dozunda verilebilir. Amiodaron yağ dokusunda biriktiği ve yarılanma ömrü uzun olduğu için tedavi kesilse bile hastalık progresif seyredebilir. Bu durumda kortikosteroid tedavisi 2-6 ay gibi daha

uzun sürede verilir ve kademeli azaltılarak hastanın klinik durumu izlenir. Doz azaltılması sırasında klinik tablo kötüleşirse doz yeniden arttırılmalıdır. Yağ kütlesi fazla olan hastalarda tedavi 1 yıla uzatılabilir (103). İleri derece pulmoner fibrozis gelişen olgularda kortikosteroid tedavisinin yeri yoktur. Bu olgularda akciğer nakli düşünülmelidir (4). İBAH'da uygulanacak diğer tedavi yaklaşımları klinik tabloya göre değişmektedir. Hipoksemik hastalarda oksijen tedavisi ile  $spO_2$ 'nin %90'ın üzerinde olması hedeflenmektedir. Oksijen desteğine rağmen hipoksemik seyreden veya hiperkarbik solunum yetmezliği gelişen hastalarda mekanik ventilasyon uygulaması yapılmalıdır. İBAH'ı olan birçok hasta immunsupresif ajanlarla tedavi edildiği için enfeksiyon gelişimi açısından risk altındadır. Bu yüzden bu hastalar pnömokok aşısı ve yıllık influenza aşısı ile aşılanmalıdır (10).

## Prognoz

İBAH'da prognoz sorumlu ilaca ve altta yatan hastalığın ağırlığına göre değişmektedir. Sorumlu ajanın kesilmesi ve gerektiğinde kortikosteroid tedavisi ile bazı hastalarda tam düzelme görülürken bazılarında klinik tablo kötüleşebilir (27,28,31). Onkoloji hastalarında görülen İBAH'da mortalite %14-51 arasında değişirken (14,15,26,30,31,104) onkolojik olmayan hastalarda mortalite %0-14 arasında değişmektedir (38,105). İBAH'da prognoz tanı erken konulduğunda genellikle yüz güldürücüdür. İBAH'ın erken farkedilmemesi önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Akut amiodaron pulmoner toksisitesindeki mortalite, ilacın kesilmesine ve kortikosteroid tedavisine rağmen %40-50'ye yaklaşmaktadır. Genel olarak ayaktan başvuran hastalarda amiodarona bağlı pulmoner toksisitede mortalite %10'un altındadır ama hastane yatışı gereken olgularda veya tanının geç konulması durumunda mortalite %20-33'e yükselmektedir (55,106). Bir seride metotreksata bağlı pulmoner toksisitede mortalite oranının %15 olduğu bildirilmiştir (107).

## KAYNAKLAR

1. Nakamura H, Kanazawa M. Definition and Pathogenesis of Drug-Induced Lung Injury: What Is DLI?. In: Masayuki Hanaoka M, Nakamura H, Aoshiba K, editors. *Drug-Induced Lung Injury*. Singapore: Springer; 2018. p. 3-13.
2. Osler W. Oedema of the lung complicating morphine poisoning. *Montreal General Hospital Report 1880*; 1: 291-3.
3. Rosenow EC 3rd. The spectrum of drug-induced pulmonary disease. *Ann Int Med* 1972; 77: 977-91.
4. Kamp D. Drug-induced Lung Disease. *ACCP Pulmonary Medicine Board Review*: 2011; 319-33.
5. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, et al. *Drug-Induced Interstitial*

- Lung Disease: A Systematic Review. J Clin Med* 2018; 7.
6. Camus PH, Foucher P, Bonniaud PH, Ask K. Drug-induced infiltrative lung disease. *Eur Respir J* 2001; 32: 93-100
  7. Ellis SJ, Cleverley JR, Müller NL. Drug-induced lung disease: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 1019-24.
  8. Raissy HH, Harkins M, Marshik PL. Drug- induced pulmonary disease. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wels BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 7th ed. New York: Mcgraw-Hill; 2008. p. 521-34.
  9. Alarcon GS, Kremer JM, Macalusa M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 356-64.
  10. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Märkl B, Foerg W, Berghaus T. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J* 2012; 6: 63-74.
  11. Fagan NL, Foral PA, Malesker MA, Morrow LE. Therapeutic update on drug induced pulmonary disorders. *US Pharm* 2011; 36: HS3-HS8.
  12. Batur Ş, Oz B. İlaclara bağlı akciğer hastalıkları: Patogenez, patoloji. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2013; 6: 5-12.
  13. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, Nicholls J, Dearnaley DP, Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2003; 14: 91-6.
  14. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Matsui H, Fushimi K, et al. Interstitial lung disease associated with gemcitabine: A Japanese retrospective cohort study. *Respirology* 2016; 21: 338-43.
  15. Osawa M, Kudoh S, Sakai F, Endo M, Hamaguchi T, Ogino Y, et al. Clinical features and risk factors of panitumumab-induced interstitial lung disease: A postmarketing all-case surveillance study. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 1063-71.
  16. Sawada T, Inokuma S, Sato T, Otsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, et al. On Behalf of the Study Committee for Leflunomide-induced Lung Injury, Japan College of Rheumatology. Leflunomide-induced interstitial lung disease: Prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009; 48: 1069-72.
  17. Yamada Y, Shiga T, Matsuda N, Hagiwara N, Kasanuki H. Incidence and predictors of pulmonary toxicity in Japanese patients receiving low-dose amiodarone. *Circ J* 2007; 71: 1610-16.
  18. Hardak E, Berger G, Krivoy N, Solomonov A, Yigla M. Nitrofurantoin pulmonary toxicity: Neglected threat. *Curr Drug Saf* 2010; 5: 125-28
  19. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Mazzone P, Stevenson J, et al. Incidence of Pneumonitis with Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest* 2017; 152: 271-81.
  20. Tomii K, Kato T, Takahashi M, Noma S, Kobashi Y, Enatsu S, et al. Pemetrexed-related interstitial lung disease reported from post marketing surveillance (malignant pleural mesothelioma/non-small cell lung cancer). *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47: 350-6.
  21. Umemura S, Yamane H, Suwaki T, Katoh T, Yano T, Shiote Y, et al. Interstitial lung disease associated with gemcitabine treatment in patients with non-small-cell lung cancer and pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 1469-75.
  22. Ohnishi K, Sakai F, Kudoh S, Ohno R. Twenty-seven cases of drug-induced interstitial lung disease associated with imatinib mesylate. *Leukemia* 2006; 20: 1162-4.
  23. Drosos AA, Psychos D, Andonopoulos AP, Stefanaki-Nikou S, Tsianos EB, Moutsopoulos HM. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: A two year prospective follow-up. *Clin Rheuma-*

- tol 1990; 9: 333-41.
24. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDS and biologic agents in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Semin. Arthritis Rheum* 2014; 43: 613-26.
  25. Shidara K, Hoshi D, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, et al. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. *Mod Rheumatol* 2010, 20: 280-6.
  26. Tamura M, Saraya T, Fujiwara M, Hiraoka S, Yokoyama T, Yano K, et al. High-resolution computed tomography findings for patients with drug-induced pulmonary toxicity, with special reference to hypersensitivity pneumonitis-like patterns in gemcitabine-induced cases. *Oncologist* 2013; 18: 454-9.
  27. White DA, Camus P, Endo M, Escudier B, Calvo E, Akaza H, et al. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 396-403.
  28. Tirumani SH, Ramaïya NH, Keraliya A, Bailey ND, Ott PA, Hodi FS, et al. Radiographic Profiling of Immune-Related Adverse Events in Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 1185-92.
  29. Sakurada T, Kakiuchi S, Tajima S, Horinouchi Y, Okada N, Nishisako H, et al. Characteristics of and risk factors for interstitial lung disease induced by chemotherapy for lung cancer. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 398-404.
  30. Johkoh T, Sakai F, Kusumoto M, Arakawa H, Harada R, Ueda M, et al. Association between baseline pulmonary status and interstitial lung disease in patients with non-small-cell lung cancer treated with erlotinib—A cohort study. *Clin Lung Cancer* 2014; 15: 448-54.
  31. Gemma A, Kudoh S, Ando M, Ohe Y, Nakagawa K, Johkoh T, et al. Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10,708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci* 2014; 105: 1584-90.
  32. Suissa S, Hudson M, Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1435-9.
  33. Camus P, Kudoh S, Ebina M. Interstitial lung disease associated with drug therapy. *Br J Cancer* 2004; 91: 18-23.
  34. Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, Takeda K, Tamura K, Seto T, et al Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2549-56.
  35. Yoshida S. The results of gefitinib prospective investigation. *Med Drug J* 2005; 41: 772-89.
  36. Wijnen PA, Bekers O, Drent M. Relationship between drug-induced interstitial lung diseases and cytochrome P450 polymorphisms. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 496-502.
  37. Schwaiblmair M, Behr W, Foerg W, Berghaus T. Cytochrome P450 polymorphisms and drug-induced interstitial lung disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 1547-60.
  38. Sahin IH, Geyer AI, Kelly DW, O'Reilly EM. Gemcitabine-Related Pneumonitis in Pancreas Adenocarcinoma—An Infrequent Event: Elucidation of Risk Factors and Management Implications. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: 24-31.
  39. Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respiratory Research* 2012; 13: 39.
  40. Flieder D, Travis W. Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 37-45.
  41. Ozgur ES. İlaçlara bağlı hastalık yan etki hastalık paternleri. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2013; 6: 13-9.

42. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139: 683-93.
43. Leong KW, Ong S, Chee HL, Lee W, Kwa AL. Hypersensitivity pneumonitis due to high-dose colistin aerosol therapy. *Int J Infect Dis* 2010; 14: 1018-9.
44. Seo JY, Kim SY, Choi WC. Education and imaging. Hepatobiliary and pancreatic: hypersensitivity pneumonitis induced by penicillamine. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 700.
45. Son CH, Kim HI, Kim KN, Lee KN, Lee CU, Roh MS, et al. Moxifloxacin-associated drug hypersensitivity syndrome with drug-induced hypersensitivity pneumonitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 72-3.
46. Babu KS, Marshall BG. Drug-induced airway diseases. *Clin Chest Med* 2004; 25: 113-22.
47. Apaydın FD. İlaçlara bağlı akciğer hastalıklarında radyoloji. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Tropics* 2013; 6: 60-5.
48. Ruth-Sahd LA, White KA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Dimens Crit Care Nurs* 2009; 28: 204-8.
49. Garrido M, O'Brien A, González S, Clavero JM, Orellana E. Cryptogenic organizing pneumonitis during oxaliplatin chemotherapy for colorectal cancer: case report. *Chest* 2007; 132: 1997-9.
50. Hannan LM, Yoong J, Chong G, McDonald CF. Interstitial lung disease in a patient treated with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX) for metastatic colorectal cancer. *Radiol Oncol* 2012; 46: 360-2.
51. Cameron RJ, Kolbe J, Wilsher ML, Lambie N. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia associated with the use of nitrofurantoin. *Thorax* 2000; 55: 249-51.
52. Colby TV. Pathologic aspects of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992; 102: 38-43.
53. Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 479-519.
54. Goodwin SD, Glenn RW. Nonsteroidal antiinflammatory drug-associated pulmonary infiltrates with eosinophilia. Review of the literature and Food and Drug Administration Adverse Drug Reaction reports. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1521-4.
55. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71: 301-26.
56. Matsumo O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res* 2012; 13: 39.
57. Tolmie J, Steer CR, Edmunds AT. Pulmonary eosinophilia associated with carbamazepine. *Arch Dis Child* 1983; 58: 833-4.
58. Wong PC, Yew WW, Wong CF, Choi HY. Ethambutol-induced pulmonary infiltrates with eosinophilia and skin involvement. *Eur Respir J* 1995; 8: 866-8.
59. Kim JH, Lee JH, Koh ES, Park SW, Jang AS, Kim D, et al. Acute eosinophilic pneumonia related to a mesalazine suppository. *Asia Pac Allergy* 2013; 3: 136-9.
60. Franco J, Artés MJ. Pulmonary eosinophilia associated with montelukast. *Thorax* 1999; 54: 558-60.
61. Rossi G, Tironi A, Dore R, Nannini N, Mengoli MC, Bertolani M, et al. Pulmonary eosinophilic infiltrates. *Pathologica* 2010; 102: 537-46.
62. Takatani K, Miyazaki E, Nureki S, Ando M, Ueno T, Okubo T, et al. High-resolution computed tomography patterns and immunopathogenetic findings in drug-induced pneumonitis. *Respir Med* 2008; 102: 892-8.
63. Myers JL, Katzenstein AL. Beyond a consensus classification for idiopathic interstitial pneumonias: progress and controversies. *Histopathology* 2009; 54: 90-103.

64. Visser LE, Vlug AE, van der Lei J, Stricker BH. Cough due to ACE inhibitors: a case-control study using automated general practice data. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49: 439-44.
65. Dicipinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 169-73.
66. Colby T, Myers J. Clinical and histologic spectrum of bronchiolitis obliterans, including bronchiolitis obliterans organising pneumonia. *Semin Respir Med* 1992; 13: 119-32.
67. Epler GR, Snider GL, Gaensler EA, Cathcart ES, FitzGerald MX, Carrington CB. Bronchiolitis and bronchitis in connective tissue disease. A possible relationship to the use of penicillamine. *JAMA* 1979;10; 242: 528-32.
68. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-63.
69. Montani D, Seferian A, Savale L. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 244-50.
70. Seferian A, Chaumais MC, Savale L, Günther S, Tubert-Bitter P, Humbert M, et al. Drugs induced pulmonary arterial hypertension. *Presse Med* 2013; 42: 303-10.
71. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801913.
72. Blanco-Molina A, Monreal M. Venous thromboembolism in women taking hormonal contraceptives. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8: 211-5.
73. Radić M, Martinović Kaliterna D, Radić J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *Neth J Med* 2012; 70: 12-7.
74. Irani F, Elkambergy H, Naraharisetty K, Jamal R. Propylthiouracil-induced leucocytoclastic vasculitis with pulmonary hemorrhage treated with plasmapheresis. *Am J Med Sci* 2009; 337: 470-2.
75. Kaliterna DM, Perkovic D, Radić M. Churg- Strauss syndrome associated with montelukast therapy. *J Asthma* 2009; 46: 604-5.
76. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000; 20: 1245-59.
77. Antony VB. Drug-induced pleural disease. *Clin Chest Med* 1998; 19: 331-40.
78. Huggins JT, Sahn SA. Drug-induced pleural disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 141-53.
79. Yung R, Richardson B. Drug-induced rheumatic syndromes. *Bull Rheum Dis* 2002; 3: 51-7.
80. Hillerdal G, Lee J, Blomkvist A, Rask-Andersen A, Uddenfeldt M, Koyi H, et al. Pleural disease during treatment with bromocriptine in patients previously exposed to asbestos. *Eur Respir J* 1997; 10: 2711-5.
81. Nin CS, de Souza VV, do Amaral RH, Schuhmacher Neto R, Alves GR, Marchiori E, et al. Thoracic lymphadenopathy in benign diseases: a state of the art review. *Respir Med* 2016; 112: 10e7.
82. Chamberlain DW, Hyland RH, Ross DJ. Diphenylhydantoin-induced lymphocytic interstitial pneumonia. *Chest* 1986; 90:458-60.
83. Saleh FG, Seidman RJ. Drug-Induced Myopathy and Neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2003; 5: 81-92.
84. Camus P. Drug induced infiltrative lung diseases. In: Schwarz M, King T, editors. *Interstitial disease*, 4th ed. London: BC Decker 2003; p. 485-534.
85. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. *Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Aus-*

- tralia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63: v1-v58.
86. Choi H, Merkel P, Walker A, Niles J. Drug-associated antineutrophil cytoplasmatic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 405-13.
  87. Erel F, Sarıoğlu N. İlaç bağlı akciğer hastalıklarında klinik, laboratuvar bulguları ve tanısal yöntemler. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Tropics* 2013; 6: 66-70.
  88. Ohnishi H, Yokoyama A, Yasuhara Y, Watanabe A, Naka T, Hamada H, et al. Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. *Thorax* 2003; 58: 872-5
  89. Inomata S, Takahashi H, Nagata M, Yamada G, Shiratori M, Tanaka H, et al. Acute lung injury as an adverse event of gefitinib. *Anticancer Drugs* 2004; 15: 461-7.
  90. Matsuno O, Ono E, Ueno T, Takenaka R, Nishitake T, Hiroshige S, et al. Increased serum ADAM8 concentration in patients with drug-induced eosinophilic pneumonia -ADAM8 expression depends on the allergen route of entry. *Respir Med* 2010; 104: 34-9.
  91. Oka S, Furukawa H, Shimada K, Hayakawa H, Fukui H, Tsuchiya N, et al. Serum biomarker analysis of collagen disease patients with acute-onset diffuse interstitial lung disease. *BMC Immunol* 2013; 14: 9.
  92. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration* 2004; 71: 209-13.
  93. Leo F, Solli P, Spaggiari L, Veronesi G, de Braud F, Leon ME, et al. Respiratory function changes after chemotherapy: an additional risk for postoperative respiratory complications? *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 260-5
  94. Lindell R, Hartman T. Chest imaging in iatrogenic respiratory disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 15-24.
  95. Nishiyama O, Kondoh Y, Taniguchi H, Yamaki K, Suzuki R, Yokoi T, et al. Serial high resolution CT findings in nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 41-6.
  96. Padley S, Adler B, Hansell D, Müller N. High-resolution computed tomography of drug-induced lung disease. *Clin Radiol* 1992; 46: 232-6.
  97. Akoun GM, Cadranel JL, Milleron BJ, D'Ortho MP, Mayaud CM. Bronchoalveolar lavage cell data in 19 patients with drug-associated pneumonitis (except amiodarone). *Chest* 1991; 99: 98-104.
  98. Allen JN, Davis WB, Pacht ER. Diagnostic significance of increased bronchoalveolar lavage fluid eosinophils. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 642-7.
  99. White DA, Rankin JA, Stover DE, Gellene RA, Gupta S. Methotrexate pneumonitis. Bronchoalveolar lavage findings suggest an immunologic disorder. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 18-21.
  100. Fuhrman C, Parrot A, Wislez M, Prigent H, Boussaud V, Bernaudinet al. Spectrum of CD4 to CD8 T-cell ratios in lymphocytic alveolitis associated with methotrexate-induced pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1186-91.
  101. Cockerill FR 3rd, Wilson WR, Carpenter HA, Smith TF, Rosenow EC 3rd. Open lung biopsy in immunocompromised patients. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1398-404.
  102. Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, Rayón C, Parody R, de la Serna J, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with alltrans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood* 2009; 113: 775-83.
  103. Okayasu K, Takeda Y, Kojima J, Yoshizawa A, Kobayashi N, Sugiyama H, et al. Amiodarone pulmonary toxicity: a patient with three recurrences of pulmonary toxicity and consideration of the probable risk for relapse. *Intern Med* 2006; 45: 1303-7.

104. Liu CT, Chen MH, Chen JS, Chen LT, Shan YS, Lu CH, et al. The efficacy and safety of everolimus for the treatment of progressive gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A multi-institution observational study in Taiwan. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016; 12: 396-402.
105. Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology* 2009; 48: 1065-8.
106. Chabot F, Aymard B, Lesur O, Kheir A, Moreau L, Cornette A, et al. Drug-induced pulmonary diseases: diagnostic, therapeutic and prognostic aspects. Apropos of 10 personal case reports. *Rev Mal Resp* 1992; 9: 593-601.
107. Kremer J, Alarcon G, Weinblatt M, Kaymakcian MV, Macaluso M, Cannon GW, et al. Clinical, laboratory, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1829-37.