



**T.C.**  
**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI İLE YÖNLENDİRİLEN  
HASTALARIN ROMATOLOJİK DEĞERLENDİRME  
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

**Dr. Aynur KAMBUROĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa-2021**



**T.C.**  
**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI İLE YÖNLENDİRİLEN  
HASTALARIN ROMATOLOJİK DEĞERLENDİRME  
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

**Dr. Aynur KAMBUROĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Yavuz PEHLİVAN**

**Bursa-2021**

## İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	ii
Şekiller Listesi.....	v
Tablolar Listesi.....	vi
Özet.....	vii
İngilizce Özet.....	viii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	22
Bulgular.....	25
Tartışma ve Sonuç.....	35
Kaynaklar.....	41
Teşekkür.....	52
Özgeçmiş.....	53

## KISALTMALAR

- 6DYT:** 6 dakika yürüme testi  
**ACE:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim  
**ACR:** American Collage of Rheumatology  
**AİP:** Akut interstisyel pnömoni  
**ALAT:** Latin American Thoracic Association  
**ANA:** Antinükleer antikor  
**ANCA:** Antinötrofil sitoplazmik antikor  
**Anti-CCP:** Anti siklik sitrüllenmiş peptid  
**ATS:** American Thoracic Society  
**BAL:** Bronkoalveolar lavaj  
**BDH:** Bağ doku hastalıkları  
**BT:** Bilgisayarlı tomografi  
**c-TBB:** Transbronşiyal kriyobiyopsi  
**CAB:** Cerrahi akciğer biyopsisi  
**CD:** Cluster of differentiation  
**CRP:** C-reaktif protein  
**DAH:** Diffüz alveolar hasar  
**DİP:** Deskuamatif interstisyel pnömoni  
**DLCO:** Karbon monoksit difüzyon kapasitesi  
**DLCO adj:** Hemoglobin düzeyine göre düzeltilmiş DLCO  
**DLCO/VA:** Alveoler volümün her ünitesi için difüzyon kapasitesi  
**DM:** Dermatomiyozit  
**DPAH:** Diffüz parankimal akciğer hastalıkları  
**EGPA:** Eozinofilik granülomatoz polianjitis  
**ERS:** European Respiratory Society  
**ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı  
**EULAR:** Annual European Congress of Rheumatology  
**FEV1:** Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye  
**FM:** Fizik muayene

**FRC:** Fonksiyonel rezidüel kapasite  
**FVC:** Zorlu vital kapasite  
**GPA:** Granülomatoz polianjitis  
**HP:** Hipersensitivite pnömonisi  
**HRCT:** Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi  
**İAH:** İnterstisyel akciğer hastalıkları  
**İİP:** İdiyopatik interstisyel pnömoni  
**İPAF:** Otoimmün özelliğe sahip interstisyel pnömoni  
**İPF:** İdiyopatik pulmoner fibrozis  
**JCR:** Journal of Clinical Rheumatology  
**JRS:** Japanese respiratory society  
**KOP:** Kriptojenik organize pnömoni  
**LİP:** Lenfositik interstisyel pnömoni  
**m:** metre  
**MBDH:** Miks bağ doku hastalığı  
**mg:** Miligram  
**MMF:** Mikofenolat mofetil  
**MPA:** Mikroskopik polianjitis  
**MPO:** Miyeloperoksidaz  
**NSİP:** Nonspesifik interstisyel pnömoni  
**OİAH:** Otoimmün interstisyel akciğer hastalıkları  
**OP:** Organize pnömoni  
**PM:** Polimiyozit  
**PPFE:** Plöroparankimal fibroelastoz  
**PR-3:** Proteinaz-3  
**RB-İAH:** Respiratuvar bronşiolit-interstisyel akciğer hastalığı  
**RF:** Romatoid faktör  
**RH-İAH:** Romatolojik hastalık ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları  
**RV:** Rezidüel volüm  
**SFT:** Solunum fonksiyon testi  
**SjS:** Sjögren sendromu  
**SLE:** Sistemik lupus eritematozus

**SSk:** Sistemik skleroz / skleroderma  
**TBB:** Transbronşiyal biyopsi  
**Th1:** T lenfosit yardımcı hücresi-1  
**TLC:** Total akciğer kapasitesi  
**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekrozis faktör alfa  
**TV:** Tidal volüm  
**U1-RNP:** anti U1-ribonukleoprotein  
**UDBDH:** Undiferansiye bağ doku hastalığı  
**UIP:** Usual interstisyel pnömoni  
**VA:** Alveoler volüm  
**VATS:** Video yardımcı torakoskopik cerrahi

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil-1:** İnterstisyel akciğer hastalıklarının sınıflandırılması

**Şekil-2:** Otoimmün özelliklere sahip interstisyel pnömoninin sınıflandırma kriterleri

**Şekil-3:** Otoimmün özelliklere sahip interstisyel pnömoninin sürekliliği

**Şekil-4:** Hasta alımı akış şeması



## TABLolar LİSTESİ

- Tablo-1:** Majör idiyopatik interstisyel pnömonilerin kategorizasyonu
- Tablo-2:** Pulmoner sarkoidozda radyolojik sınıflama
- Tablo-3:** Romatolojik hastalık ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları dağılımı
- Tablo-4:** Göğüs hastalıkları polikliniği ilk başvuru değerlendirmesine göre hasta özelliklerinin dağılımı
- Tablo-5:** Romatoloji poliklinik değerlendirmesine göre dağılım
- Tablo-6:** Hasta grupları arasındaki klinik, laboratuvar, demografik nicel değişkenlerin karşılaştırılması
- Tablo-7:** Hasta gruplarına göre nitel değişkenlerin karşılaştırılması
- Tablo-8:** Hasta gruplarına göre yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi paternlerinin karşılaştırılması
- Tablo-9:** Romatolojik sorgu ve nitel bulguların hasta gruplarına göre karşılaştırılması
- Tablo-10:** Romatolojik serolojinin hasta gruplarına göre karşılaştırılması
- Tablo-11:** Otoimmün interstisyel akciğer hastalıkları grubunda immünsüpresif tedavi adaylarının belirlenmesinde bağımlı ve bağımsız etkenler



## ÖZET

Çalışmamızın amacı interstisyel akciğer hastalığı (İAH) tespit edilerek etioloji araştırılması için romatolojiye yönlendirilen hastalarda; romatolojik hastalık ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RH-İAH) ve otoimmün özelliklere sahip interstisyel pnömoni (İPAF) prevalansını araştırmak, sınıflandırmak ve ayırıcı tanıda klinik pratikte kullanılabilecek parametreleri belirlemektir.

Çalışmada, 2010 - 2020 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde İAH tespit edilen ve etioloji araştırılması için Romatoloji Bilim Dalı polikliniğe yönlendirilen 226 hastanın demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri, patoloji raporları, tanı ve tedavileri retrospektif olarak incelendi.

Hastalar; İAH etiolojisine göre romatoloji dışı İAH, İPAF, RH-İAH olarak 3 ana gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %49,1'i (n=111) romatoloji dışı İAH, %20,8'i (n=47) İPAF, %30,1'i (n=68) RH-İAH olarak değerlendirildi. RH-İAH grubunda; ilişkili hastalık olarak en sık %41,1 (n=28) Sjögren sendromu (SjS) görüldü. İPAF grubunun; %55'i kadın, yaş ortalaması  $68,47 \pm 11,93$  yıl bulundu. Hastaların %49'unda olağan interstisyel pnömoni (UİP) paterni görüldü. İPAF sınıflandırma kriterlerine göre; klinik bulgularda %25 eklem tutulumu, serolojik bulgularda %62 antinükleer antikor (ANA) pozitifliği, morfolojik bulgularda %21 nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) paterni en sık görüldü.

RH-İAH ve İPAF grubunu romatoloji dışı İAH grubundan ayırmada etkili beş bağımsız faktör belirlendi. Bunlar; komorbidite, cilt lezyonu, eklem tutulumu, tükürük bezi biyopsisi patoloji varlığı ve ANA pozitifliği idi. Bu etkenlerin romatolojik takip gerektiren, immünsüpresif tedavi adayı hastaları belirlemede klinik pratiğimize katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** İnterstisyel akciğer hastalıkları, otoimmün, otoimmün özelliklere sahip interstisyel pnömoni, romatolojik hastalık, sınıflandırma.

## SUMMARY

### **Retrospective Analysis of Rheumatologic Evaluation Results of the Patient Referred with Interstitial Lung Disease**

The aim of our study was in patients who were diagnosed with interstitial lung disease (ILD) and referred to rheumatology to investigate the etiology; To investigate and classify the prevalence of rheumatologic disease-associated interstitial lung disease (RD-ILD) and interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF), and to determine the parameters that can be used in clinical practice in differential diagnosis.

In the study, demographic and clinical characteristics, laboratory and imaging tests, pathology reports, diagnosis and treatment of 226 patients who were diagnosed with ILD in Bursa Uludag University Faculty of Medicine Hospital pulmonology outpatient clinic and referred to the Rheumatology Department for etiology investigation between 2010 and 2020 were retrospectively analyzed.

Patients included in the study; they were divided into 3 main groups as non-rheumatic ILD, IPAF, and rheumatological disease-associated ILD (RD-ILD).

49,1% (n=111) of the patients were evaluated as non-rheumatological ILD, 20,8% (n=47) as IPAF, and 30,1% (n=68) as RD-ILD. In patients in the RD-ILD group; Sjögren's syndrome (SjS) was the most common associated disease at a rate of 41,1% (n=28). The patients who included IPAF group 55% were detected female; however, median age was found 68,47±11,93 years. A typical pattern of usual interstitial pneumonia (UIP) was seen in 49% of patients. In addition to these, according to IPAF classification criteria, in the patients participating in the study, 25% joint involvement in the clinical area, 62% antinuclear antibody (ANA) positivity in the serological area, and nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) pattern in the morphological area 21% were most common.

Five independent factors were determined to distinguish the RD-ILD and IPAF group from the non-rheumatic ILD group. These independent factors that we detected in our study were comorbidity, skin lesion, joint involvement, presence of salivary gland biopsy pathology and ANA positivity. It is thought that these factors will contribute to our clinical practice in identifying patients who need rheumatological follow-up and who are candidates for immunosuppressive therapy.

**Keywords:** Interstitial lung diseases, autoimmune, interstitial pneumonia with autoimmune features, rheumatological disease, classification.



## GİRİŞ

İnterstisyel Akciğer Hastalıkları (İAH), pulmoner interstisyumun değişen derecelerde inflamasyonu ve/veya fibrozu ile karakterize ve nihayetinde parankimal hasara neden olan, akut ya da kronik seyirli heterojen bir grup hastalıktır (1).

İAH, tanımlanabilir bir etiolojisi olanlar ve olmayanlar (İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni (İİP)) olarak sınıflandırılır. İAH'nin en yaygın olarak tanımlanan nedenleri; organik veya inorganik tozlara çevresel veya mesleki maruziyetler, ilaç veya radyasyona bağlı akciğer hasarı, bağ doku hastalıkları (BDH) ve sarkoidozdur (2).

İAH, bir BDH'nin ilk bulgusu olabilir (3). Sıklıkla sistemik skleroz (SSk), romatoid artrit (RA), sjögren sendromu (SjS), miks bağ doku hastalığı (MBDH), polimiyozit (PM), dermatomiyozit (DM), sistemik lupus eritematozus (SLE) ile ilgilidir (4).

Avrupa Solunum Derneği (ERS) ile Amerikan Toraks Derneği (ATS) 'nin 2015'de ortak yayınladığı bildiri; ilk defa otoimmün özelliklere sahip interstisyel pnömoni (İPAF) terimi kullanılmıştır. İnterstisyel pnömoni varlığında, alternatif etiolojilerin dışlandığı, herhangi bir BDH kriterinin karşılanamadığı ancak klinik, serolojik, morfolojik bir özelliğin olması durumu İPAF olarak tanımlanmıştır.

İAH farklı nedenleri arasında prognoz ve tedavi seçenekleri değiştiğinden, doğru tanının tespiti oldukça önemlidir. Bu amaçla hastalar; klinik öykü, fizik muayene (FM), sigara içme durumu, maruziyetler, laboratuvar bulguları, solunum fonksiyon testi (SFT), karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), 6 dakika yürüme testi (6DYT), toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT), gerekli durumlarda cerrahi akciğer biyopsisi ile değerlendirilmelidir. İİP'yi, tanımlanabilir etiolojili İAH'den ayırıp doğru teşhisi koyabilmek için; klinisyenler, radyologlar ve patoloğlardan oluşan multidisipliner bir ekip tarafından hastaların değerlendirilmesi gerekmektedir (5).

İAH morbidite ve mortalite nedenidir. Doğru tanı koyabilmek prognozu belirlemede, hasta yönetiminde ve tedavide önem taşımaktadır. Ancak literatürde İAH ayırıcı tanısına yönelik sınırlı sayıda çalışma (6–8) bulunmakla birlikte, ülkemizde yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı; İAH tespit edilip etiyoloji araştırmak için romatolojiye yönlendirilen hastaları, klinik, labaratuvar, görüntüleme tetkikleri sonuçlarına göre değerlendirilerek romatolojik hastalık ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RH-İAH) ve İPAF prevalansını araştırmak, sınıflandırmak ve daha doğru tanı koyabilmek için klinik pratiğimize katkı sağlayacak etkenleri saptamaktır.

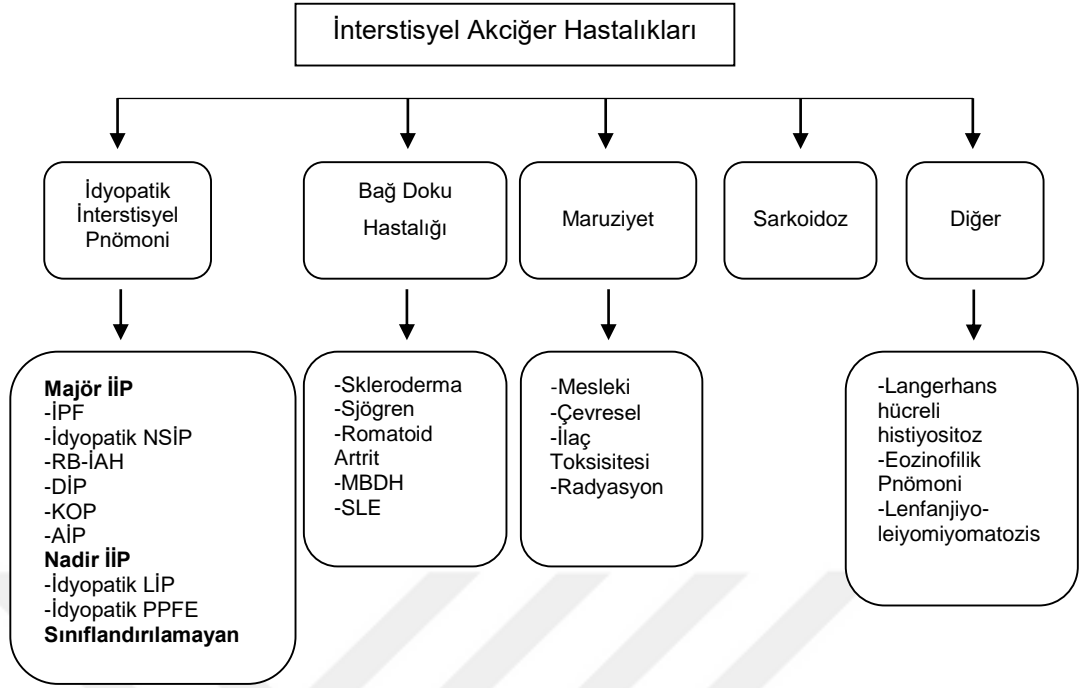
## 1. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

İAH, pulmoner interstisyumun değişen derecelerde inflamasyonu ve/veya fibrozu ile karakterize ve nihayetinde parankimal hasara neden olan akut ya da kronik seyirli heterojen bir grup hastalıktır. Bu hastalık grubu “Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları” (DPAH) olarak da isimlendirilmektedir (1). İAH, tüm pulmoner hastalıkların %15’ini oluşturur (9).

İAH, prevalansı 60-80/100.000 ve görülme sıklığı 30/100.000 civarındadır (10). Ülkemizde 2007-2009 yılları arasında Türk Toraks Derneği tarafından yapılan, 2245 hastanın dahil edildiği araştırmada İAH insidansı 100.000’de 25,8 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada sarkoidoz tüm olguların yaklaşık 1/3’ü ile en sık görülen hastalıktır. BDH ise %9,2’dir (%4,3 RA, %3,2 SSK, %0,9 SJS, %0,4 SLE, %0,3 PM/DM). İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) olguları ise olguların yaklaşık 1/5’ini oluşturur (11).

Kronolojik olarak bireyin hayatı boyunca çalışmış olduğu tüm işler sorgulanmalıdır. Ev ve iş ortamının, eş ve çocuklar dahil, temas açısından gözden geçirilmesi önem taşımaktadır. Sigara kullanım öyküsü İAH ayırıcı tanısında önemlidir. Bazı İAH’ların otozomal dominant kalıtım ile ailesel geçişinin olduğu bildirilmiştir.

İAH sınıflandırılması **Şekil 1**’de gösterilmiştir (12).



**Şekil-1:** İnterstisyel akciğer hastalıklarının sınıflandırılması

**İİP:**İdyopatik interstisyel pnömoni, **İPF:** İdiyopatik pulmoner fibrozis, **NSİP:** Nonspesifik interstisyel pnömoni, **KOP:** kriptojenik organize pnömoni, **AİP:** akut interstisyel pnömoni, **DİP:** deskuamatif interstisyel pnömoni, **RB-İAH:** Respiratuar bronşiyolit-interstisyel akciğer hastalığı,**LİP:** Lenfositik interstisyel pnömoni, **PPFE:**Plöroparankimal fibroelastoz **MBDH:**miks bağ doku hastalığı **SLE:**sistemik lupus eritematozus

En sık görülen yakınmalar ilerleyici nefes darlığı ve inatçı kuru öksürüktür. Akciğerlerin bazallerinde ileri derecede fibrozis gelişimi nedeniyle yatarken nefes darlığının geçip, oturur pozisyonda nefes darlığının tekrar başlaması (platipne) ile oturur pozisyonda oksijen saturasyonunda düşme (ortodeoksi) görülebilir (13).

Akciğer muayenesi İAH'de sıklıkla anormaldir, ancak bulgular genellikle nonspesifiktir. Birçok formunda akciğer oskültasyonunda inspiyum sonunda velcro raller (selofan raller) duyulmaktadır.

SFT tanıda, 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 DLCO'da azalma ile normal hava akımı ile istirahatte artan hipoksemi görülmektedir. İAH'da en belirgin özellik restriksiyon olmakla birlikte restriksiyon ve obstrüksiyon birlikte de görülebilmektedir. İAH'da akciğer

volümlerinde görülen restriktif paternin yanısıra gaz değişiminin bozulması ile DLCO'da azalma görülmektedir. Alveoler volümün her ünitesi için difüzyon kapasitesi (DLCO/VA) oranı sabit iken DLCO'nun azalması obstrüktif hastalıklardan ayıran önemli bir bulgudur. DLCO'daki azalma İAH olgularında henüz solunum fonksiyonlarında değişikliklerin ortaya çıkmadığı erken dönemde fizyolojik değişikliklerin saptanmasında en hassas yöntem olarak değerlendirilmektedir (14).

6DYT noninvaziv kolay uygulanabilir, güvenilir bir testtir ve fonksiyonel egzersiz kapasitesini gösterir. 6DYT sırasında ölçülen değişkenler, örneğin yürünen mesafe ve desatürasyonun İPF hastalarında güçlü mortalite belirleyicileri olduğu gösterilmiştir (15).

Akciğer grafisinin duyarlılığı %80, özgüllüğü %82'dir. İAH'nın varlığı ve parankim tutulumunun derecesini değerlendirmede HRCT üstündür. HRCT ile interstisyel hastalığı tespit etme duyarlılığı %95, özgüllüğü %100'dür (16). İAH'da HRCT'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 (17).

Bronkoalveoler lavaj (BAL) noninvazif olarak güvenli bir şekilde solunumsal sekresyonların hücresel ve hücresel olmayan bileşenlerinin tanı ve araştırma amacıyla incelenmesine olanak sağlamaktadır.

Akciğer biyopsisi hastalığın evresini ve etiyolojisini belirlemek için uygulanmaktadır.

### **1.1. İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler**

İİP; etiyolojisi bilinmeyen, değişen derecelerde inflamasyon ve fibrozisin görüldüğü, akut/subakut ve kronik hastalıkların oluşturduğu, benzer radyolojik ve patolojik özelliklere sahip heterojen bir hastalık grubudur. İİP tanısı için İAH'nin sekonder nedenleri özellikle de BDH dışlanmalıdır (1).

İİP; klinik, radyolojik, patolojik olarak göreceli sıklık sırasına göre İİPF, NSİP, kriptojenik organize pnömoni (KOP), akut interstisyel pnömoni (AİP), solunum bronşiolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH), desquamatif interstisyel pnömoni (DİP) ve lenfoid interstisyel pnömoni (LİP) olarak tanımlanır (1).

### 1.1.1. Majör İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

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

**Tablo-1:** Majör idiyopatik interstisyel pnömonilerin kategorizasyonu

	Klinik- Radyolojik-Patolojik Tanılar	İlişkili Radyolojik ve/veya Patolojik-Morfolojik Kalıplar
<b>Kronik fibrozis</b>	İİPF İdiyopatik NSİP	UİP NSİP
<b>Sigaraya bağlı</b>	RB-İAH DİP	Respiratuvar Bronşiolit DİP
<b>Akut/Subakut</b>	KOP AİP	Organize Pnömoni DAH

*İİP:İdiyopatik interstisyel pnömoni, İİPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis,UİP:Olağan interstisyel pnömoni , NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni, KOP: kriptojenik organize pnömoni, AİP: akut interstisyel pnömoni, DİP: deskuamatif interstisyel pnömoni, RB-İAH: Respiratuvar bronşiolit-interstisyel akciğer hastalığı,UİP:Olağan İnterstisyel Pnömoni, DAH:Diffüz alveolar hasar*

#### 1.1.1.1. Kronik Fibrozan İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

##### 1.1.1.1.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

İİPF; etiolojisi bilinmeyen, histopatolojik veya radyolojik olarak UİP paterni ile karakterize, sıklıkla yaşlı erişkinde ortaya çıkan, kronik progresif fibrotik bir akciğer hastalığıdır (18). İİPF, İİP'ler içinde en sık görülen formdur (2). Literatürde İAH içinde İİPF oranı %17-37 arasında gösterilmiştir (19). Ülkemizde yapılan çalışmada ise %19,9 olarak bulunmuştur (20). Erkeklerde daha sık görüldüğü ve yaşla birlikte arttığını tespit etmişlerdir (21). Ortalama yaşam süresi 2-5 yıl olup prognozu kötü bir hastalıktır (18).



Hastalardan mutlaka detaylı hikaye alınması gereklidir. Yaş, sigara içilmesi, erkek cinsiyet, genetik faktörler, çevresel ve mesleki faktörler, kronik mikroaspirasyon, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar İPF gelişiminde rol oynayan risk faktörleridir. En güçlü çevresel risk faktörü 20 paket/yıldan fazla sigara içilmesidir (18).

İPF kronik progresif bir hastalık olup semptomlar zaman içerisinde gelişir. 50 yaş üzerinde dispne ile gelen hastada ayırıcı tanıda İPF mutlaka düşünülmelidir. FM'de, bibaziller inspiratuvar ince raller (velcro raller) duyulabilir. Çomak parmak (clubbing), hastaların %50'sinde mevcuttur (22). Yeni saptanan İAH, klinik olarak İPF şüphesi varsa multidisipliner değerlendirme yapılması önerilir (5).

Rutin laboratuvar testleri İPF'yi diğer İAH'dan ayırt etme konusunda spesifik değildir. BDH'nı dışlamak için c-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), romatoid faktör (RF), anti siklik sitrillenmiş peptid (Anti-CCP), ANA ve gerekli görülürse ANA profili ile romatolojik serolojik tetkiklerin yapılması önerilir (5). Erken İPF tespitinde günümüzde klinik pratikte rutin olarak genetik testlerin kullanımı önerilmemektedir ancak seçilmiş olgularda yapılabilir (23).

Erken dönemde SFT normal iken hastalık ilerledikçe restriktif bozukluk ortaya çıkar. TLC'de, fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC) ve rezidüel volümde (RV) azalma saptanır. Bunun sonucunda kompliyans bozulur. FVC'de azalma ve birlikte zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniyede (FEV1) azalma ile FEV1/FVC oranı (Tiffenau oranı) sabit kalır. Gaz değişim bozukluğunun göstergesi olan DLCO azalmıştır ve en erken bozulan parametredir (24).

Konvansiyonel akciğer grafisinde bulgular İPF için tanı koydurucu değildir. %10 hastada normal olabilir. HRCT bulguları İPF tanısının temelini oluşturur. İPF'de UİP paterni görülür (18).

#### **1.1.1.1.1. Olağan İnterstisyel Pnömoni**

2018 yılında ortak konsensüs ile son yıllardaki çalışmalar eşliğinde UİP için radyolojik ve histopatolojik kriterler belirlenmiştir (18).

UİP radyolojik kriterleri, kesin UIP paterni, olası UIP paterni, belirsiz UIP paterni ve alternatif tanıları şeklindedir. Kesin UİP paterni subplevral ve bazal baskın, heterojen dağılım, bal Peteği ile birlikte olan ya da birlikte olmayan periferik traksiyon bronşektazi veya bronşiolektazi olmasıdır. Olası UİP paterni subplevral ve bazal baskın, heterojen dağılım, periferik traksiyon bronşektazisi veya bronşiolektazisi olan retiküler anormallikler ve hafif buzlu cam olmasıdır. Radyolojik bal Peteğinin olmamasına rağmen, biyopside histopatolojik UİP'yi temsil edebilir. Belirsiz UİP paterni erken UİP veya olası UİP'nin şüphesi olan, fibrozisin belirgin radyolojik özellikleri olmadan çok sınırlı bir subplevral buzlu cam dansitesi veya retikülasyonu olan hasta grubunu içerir. Alternatif tanıları düşündüren HRCT bulguları varlığında klinik İPF şüphesi olsa da diğer tanıları dışlanmalıdır.

UİP histopatolojik kriterleri, UİP, olası UİP, belirsiz UIP, alternatif tanıları şeklindedir. UİP subplevral ve / veya paraseptal baskın dağılımlı, çatı hasarı oluşturan yamasal interstisyel fibrozis, bal Peteği, fibroblastik odakların olup alternatif tanı bulgularının olmamasıdır. Olası UİP'de ise UİP paterni özelliklerinden bazıları mevcuttur (sadece bal Peteği olması) fakat UİP tanısı koyduracak ölçüde değildir. Alternatif tanı bulguları yoktur. Belirsiz UİP çatı hasarına neden olan ya da olmayan fibrozis vardır. UİP paterni özelliklerinden bazılarının mevcut olup alternatif tanıyı düşündüren bulgular da vardır. Alternatif tanı; Diğer hastalıklara işaret eden histolojik bulgular vardır.

İPF'de BAL'ın tanısal değeri yoktur. Ancak ayırıcı tanıda BAL bulguları yol gösterici olabilir. Transbronşiyal biyopsinin (TBB) tanı değeri; alınan örneğinin küçük boyutta olması ve ezilme artefaktlarının yüksek olması nedeni ile düşüktür. Günümüzde İPF tanısında biyopsiye gerek duyuluyorsa altın standart yöntem cerrahi akciğer biyopsisidir (CAB). En az 2 veya 3 farklı lobdan multipl biyopsi alınmalıdır. Hastanede yatış süresi ve komplikasyon oranının daha az olması nedeni ile video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) açık akciğer biyopsisine alternatif bir yöntemdir. Transbronşiyal kriyobiyopsi (c-TBB) İPF tanısında umut verici görünmektedir.

HRCT paterni; olası ÜİP, belirsiz ÜİP ve alternatif tanı ile uyumlu ise BAL ile hücre analizi yapılması ve CAB yapılması önerilirken, HRCT paterni ÜİP ile uyumluysa BAL, CAB, c-TBB yapılmaması önerilir.

İPF tedavisinde son yıllarda antifibrotik tedavinin (pirfenidon ve nintedanib) kullanıma girmesi ile hastalığın progresyona kadar geçen sürede ve sağkalım süresinde iyileşme gözlenmiştir (25). İPF'li hastaların çoğunluğu pulmoner rehabilitasyon ile tedavi edilmelidir. İmmünsuprese ilaçların (prednizon, azatiyopürin, siklofosamid) tedavide etkisiz hatta zarar verici olduğu bulunmuştur (26).

#### **1.1.1.1.2. İdiyopatik Nonspesifik İnterstisyel Pnömoniler**

Tüm İİP hastalarının %14- 36'sını NSİP oluşturmaktadır (27). Hastalar genellikle İPF hastalarına daha gençtir. Genel olarak prognozu İPF'den daha iyidir. Orta yaşlı, hiç sigara içmemiş kadınlarda daha sıktır. Hastaların SFT'de restriktif patern ve DLCO değerinde azalma saptanır (28). HRCT'de en sık saptanan bulgu bilateral yamasal buzlu cam alanlarıdır (29). Histopatolojik olarak; uniform dağılım gösteren değişen derecelerde interstisyel inflamasyon ve fibrozis görülür. Baskın olarak fibrotik patern (%84) görülürken, izole selüler patern (%16) daha nadirdir. NSİP paterni sadece idiyopatik olarak görülmez; BDH, hipersensitivite pnömonisi (HP), IgG4-ilişkili hastalık, ilaç toksisiteleri ve bazı hastalarda ailesel pulmoner fibrozis ile ilişkili olabilir. İdiyopatik NSİP tanısı alan 35 hastanın 5,5±5,0 yıl takip sonrasında %17,1'inde BDH geliştiği bildirilmiştir (30). İdiyopatik NSİP tanısı için multidisipliner konsey kararı çok önemlidir (31). Tedavide kortikosteroid ve immünsüpresifler (azatiyopürin, siklofosamid, siklosporin, mikofelonat mofetil (MMF)) kullanılmaktadır (32).

#### **1.1.1.2. Sigara İlişkili İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler**

##### **1.1.1.2.1. Respiratuvar Bronşiolit-İnterstisyel Akciğer Hastalığı**

RB-İAH, sigara içenlerde histolojik olarak her zaman respiratuvar mevcuttur ancak az sayıda bireyde İAH geliştirecek kadar yaygın hale gelir (33). Tanı anında 30 paket/yıl sigara öyküsü olan 3-6. dekattaki ağır sigara içicilerinde tespit edilir (34). Her iki cinsi eşit etkiler. Solunum fonksiyon SFT'de miks obstrüktif-restriktif defekt vardır. DLCO değerinde azalma saptanır. HRCT'de üst loblarda sınırları net izlenmeyen sentrilobüler nodüller, yamasal

buzlu cam alanları görülür (35). Lezyonlar NSİP veya DİP'ten farklı olarak tek veya birkaç akciğer alanına sınırlıdır (36). BAL'da lenfositöz olmaksızın sigara içenlerin makrofajları tespit edilir (37). Hastalığın seyri heterojendir. Tedavisi sigaranın bırakılmasıdır. Akciğer fonksiyonları bozulan hastalarda kortikosteroid ve immünsüpresif tedavi endikedir, ancak etkinlikleri net gösterilememiştir. (38).

#### **1.1.1.2.2. Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni**

DİP, sıklıkla aktif sigara içen, 4-6. dekadlardaki erkeklerde görülür. Hastaların %40-90'ında sigara öyküsü olmasına rağmen pasif içicilerde, toza maruz kalanlarda, ilaç reaksiyonlarında, BDH ve enfeksiyon varlığında da saptanabilir (39). SFT'de restriktif patern, akciğer volümlerinde ve DLCO'da azalma saptanır. HRCT bulguları; alt loblarda subplevral yerleşimli, bilateral ve simetrik yaygın, yamasal buzlu cam alanları, küçük lüsensilerin eşlik ettiği retikülasyonlardır. Buzlu cam alanları içindeki küçük kistler veya lüsensiler, dilate alveol keselerini, bronşioelleri veya sentrilobüler amfizem varlığını düşündürür. Histopatolojik değerlendirmede; alveollerde sigara içenlerin makrofajlarının birikimi ve mononükleer interstisyel inflamasyon saptanır (40). On yıllık survey yaklaşık %70'dir. Tedavinin temeli sigaranın bırakılmasıdır. Birçok hastada steroid ve immünsüpresif tedaviye iyi yanıt alınır. (41).

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

##### **1.1.1.3.1. Kriptojenik Organize Pnömoni**

KOP, subakut başlangıçlı (semptom başlangıcı < 3 ay) bir İİP tipidir. Başlangıç yaşı 50-60' lı yaşlardır. Her iki cinsiyeti eşit etkiler. HRCT bulguları; tipik olarak özellikle alt loblarda subplevral, peribronşiyal yerleşimli, yamasal ve sıklıkla gezici konsolidasyon ve buzlu cam alanları saptanır. Hastaların %9-24'ünde ise mikronodüler patern saptanır (42). Bu hastaların klasik KOP bulguları olan hastalara göre daha genç, erkeklerin daha sık, klinik seyrin hızla progresyon gösterdiği bildirilmiştir (43). Histopatolojik bulgular ise, alveoelleri dolduran ve alveol kanalları ile terminal bronşiyollere yayılan endoluminal tomurcuklar ile karakterize (Masson cisimleri) granülasyon dokusudur. Hastalığın standart tedavisi kortikosteroidlerdir. Genellikle 1 yıllık tedavi süresi tercih edilmektedir. Oral kortikosteroid kullanımı ile %80 hasta iyileşir fakat

relapslar sıktır. Diğer immünsüpresif tedavilerin (siklofosfamid, siklosporin) ve makrolidlerin de etkili olduğu bildirilmiştir (44).

#### **1.1.1.3.2. Akut İnterstisyel Pnömoni**

AİP, nedeni bilinmeyen, hızlı başlangıçlı, akciğerlerin histopatolojik incelemesinde DAH ile karakterize, nadir görülen ağır bir hastalıktır. Hamman-Rich sendromu olarak da bilinir. Kadın erkek oranı eşittir. Ortalama görülme yaşı 50'dir. Histolojik ve klinik olarak farklı bulguların gözleendiği 3 dönemden oluşur; 1) Akut/eksudatif dönem: Hasar sonrası ilk 1-6 günü kapsar, 2) Organizasyon/proliferatif dönem: Hasar sonrası 2-3.günde başlayıp birkaç haftaya uzar, 3) Fibrotik dönem: Hasardan haftalar sonra ortaya çıkar (45). Hastalık genellikle daha önce tamamen sağlıklı olan bireylerde viral üst solunum yolu enfeksiyonuna benzer şekilde başlayıp hipoksemi gelişir ve hızlı solunum yetmezliğine ilerler. SFT'de restriktif patern ve DLCO değerinde azalma görülür. HRCT'de erken eksüdatif dönemde, bilateral yamalı buzlu cam alanları ve dependant akciğerde konsolidasyon görülürken, organizasyon döneminde bronkovasküler yapılarda distorsiyon ve traksiyon bronşektazileri saptanır. Fibrozis ilerleyince bal peteği görünümü baskın hale gelir (46). AİP'in esas tedavisi destek tedavisidir (47).

#### **1.1.2. Nadir İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler**

##### **1.1.2.1. İdiyopatik Lenfositler İnterstisyel Pnömoni**

LİP, interstisyel alanda lenfosit, plazma hücresi ve bazı histiyositlerin yoğun birikimi ile karakterizedir. Sıklıkla 5. dekaddaki kadınları etkiler. İdiyopatik olgular nadiren görülür. Genellikle otoimmün hastalıklar, SjS, disproteinemi, kazanılmış immün yetmezlik sendromu, allojenik kemik iliği transplantasyonu, ilaç reaksiyonları ile birliktelik gösterir (48). SFT'de restriktif patern saptanır. HRCT'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 (49). BAL'da lenfositoz vardır. Histopatolojik bulgular; lenfosit, plazma hücresi ve histiyositlerden oluşan yoğun ve diffüz interstisyel lenfoid infiltrasyonlardır. LİP steroid tedavisine yanıt veren bir hastalıktır ancak bazen immünsüpresif tedavi (metotreksat, azatiyopürin, klorambusil) gerekebilir (50).

### **1.1.2.2. İdiyopatik Plöroparankimal Fibroelastoz**

Plöroparankimal Fibroelastoz (PPFE), plevrada, subplevral akciğer parankiminde özellikle de üst loblarda fibrozisle seyreden nadir görülen bir İİP'dir. 3. ve 6. dekatlarda pik yaptığı bilinmektedir. Genç yaşlarda kadınlarda daha sık görülürken, genel olarak erkeklerde sık görülür. Genellikle sigara içmeyenlerde saptanmaktadır (51). Hastalar sıklıkla düşük vücut kitle indeksine sahiptir. Hastaların %30'unda pnömotoraks görülür (52). Her ne kadar etiyojisi bilinmese de birçok hastada BDH, ankilozan spondilit, kemik iliği ve akciğer transplantasyonu, özellikle siklofosamid olmakla birlikte ilaç ilişkili akciğer hastalığı, HP, asbestoz ilişkili akciğer hastalığı varlığı tespit edilmiştir. Solunum fonksiyonlarında restriktif patern saptanır. HRCT'de subplevral konsolidasyon, traksiyon bronşektazileri, yapısal distorsiyon ve üst loblarda volüm kaybı görülür. Normal parankim ile arasındaki sınır net izlenir. Geniş kistler, multipl büller tespit edilebilir (53). 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 görülür (51). İPPFE sıklıkla kortikosteroid ve diğer immünsüpresif ilaçlara refrakterdir. Hastalığın patogenezi göz önünde tutulursa antifibrotiklerden fayda görülebileceği düşünülebilir. İlerlemiş vakalarda destek tedavi ve akciğer transplantasyonu temel tedavi seçenekleridir (54).

### **1.1.3. Sınıflandırılmayan İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler**

Sınıflandırılmayan İİP; klinik, radyolojik, patolojik verilerin yetersiz olduğu hastalar veya klinik, radyolojik, patolojik veriler arasında belirgin uyumsuzluk olan hastalardan oluşmaktadır. Multidisipliner konsey sonrası dahi kesin tanı konulamamıştır. Bu hastaların sıklıkla BDH veya ilaç ilişkili olduğu düşünülmektedir. Akut atakların sık görülebileceği, bu nedenle hastaların 3-6 aylık intervaller ile takip edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Eğer İAH alt tipi net belirlenemiyorsa, tedavi en olası tanıya göre yapılmalıdır (55).

## **1.2. Maruziyet ve İnterstisyel Akciğer Hastalıkları**

### **1.2.1. Mesleki ve Çevresel Maruziyet**

İAH saptanan hastanın ev ve iş ortamının, eş ve çocuklar dahil, temas açısından gözden geçirilmesi gerekmektedir. Kişinin 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.

Organik tozlara maruziyet; buğday, arpa gibi tahıllar, saman, pamuk, kuş ve kümes hayvanı besleme gibi nedenlerle karşımıza çıkar. İn hale edilen mantar ve bakterilerden köken alan antijenlere (organik tozlara) karşı dispne, öksürük, ateş semptomları gelişen immün aracılı bir klinik durum olan HP gelişebilir. Çiftçi akciğeri ve kuş besleyiciliği hastalığı HP ile ilişkilidir. Semptomlar kişinin etkenden uzaklaşması ile birlikte günler içinde azalır hatta yok olabilirken etkene tekrar maruziyet ile yeniden ortaya çıkabilmektedir (56).

İnorganik tozlara maruziyet; asbest, silika, kömür, metal, gümüş, demir, porselen, cam gibi maddelerin tozlarına bağlı karşımıza çıkar. Silikozis, asbestozis, antrakozis (kömür işçisi pnömokonyozu), berilyozis gibi meslek hastalıkları ile ilişkilidirler. Aile bireylerinin de mevcut etkenlere pasif maruziyeti ile risk grubuna girebilmeleri söz konusu olabilmektedir (57).

### **1.2.2. İlaç Maruziyeti**

Alınan reçeteli veya reçetesiz ilaçların, bitkisel ilaçların, takviye edici ürünlerin kullanımına bağlı akciğerde gelişen hasarlanmalardır. İlaçlar solunum sisteminde çok geniş bir yelpazede hastalık oluşturmaktadır. Bunlar içerisinde en sık İAH vardır ve İAH'ın tüm paternleri görülebilmektedir (58). İlaçlar içinde en sık kemoterapötik ajanlar (%52,4), anti romatizmal ilaçlar (%27,4), kan ürünleri (%6,8), amiodaron (%4,6), antibakteriyel ilaçlar (%4,3) ve analjezik-antipiretik ilaçlar (%2,2) suçlanır (59). Kemoterapötik ajanlarla tedavi edilen hastalarda gelişen yan etkilerin %10'unda akciğerlerin etkilendiği bildirilmiştir (60). RA'lı olgularda metotreksata bağlı akciğer toksisitesi gösterilmiştir (61). Bazı ilaçlar (karmustin) kesildikten sonra bile haftalar hatta yıllar sonra ilaca bağlı İAH'na neden olabilmektedir.

### **1.2.3. Radyasyon Maruziyeti**

Radyasyona bağlı akciğer hastalığı için terapötik ışınlamaya maruziyetin ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir. Radyasyona bağlı akciğer hasarı, ışınlanmış akciğer hacmi ve kümülatif ışınlama dozu ile doğrudan ilişkilidir. Akut radyasyon pnömonisi ile ilişkili semptomlar, ışınlamayı takiben yaklaşık 4-12 hafta sonra gelişir. Geç veya fibrotik radyasyon pnömonisi ilişkili semptomlar 6-12 ay sonra görölmektedir. Önceden radyoterapi uygulanmış olan olgulara adriamisin, etoposid, gemsitabin ve paklitaksel gibi antineoplastik ajanlar uygulandıktan aylar ya da yıllar sonra radyasyon pnömonisi geliştiğini gösteren çalışmalar vardır (62).

### **1.3. Sarkoidoz ve İnterstisyel Akciğer Hastalıkları**

Sarkoidoz etiyolojisi tam olarak bilinmeyen multisistemik granüloamatöz bir hastalıktır. Sıklıkla bilateral hilar lenfadenopati, akciğer parankim tutulumu, göz ve cilt lezyonları ile kendini gösterir. Tanı, klinik ve radyolojik bulguların histopatolojik olarak kazeifikasyon içermeyen (non-kazeifiye) granüloamların desteklemesi ile konur. 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 bulunduğunda fibroblast hücre aktivasyonu ile olay fibrozise dönüşmektedir (63).

Kadınlarda daha sık görölmektedir. Genellikle genç ve orta yaşlı erişkinlerde görülür. Erkeklerde daha erken yaşlarda görülürken, kadınlarda daha ileri yaşlarda görölmektedir.

Hastalarda en çok tutulan organ akciğerlerdir. Cilt (eritema nodozum, lupus pernio), göz (üveit, iridosiklit), kalp (kalp ileti bozuklukları, ventriküler aritmiler ve kardiyomiyopati), santral ve periferik sinir sistemi (nörosarkoidoz; leptomeningeal tutulum, kraniyal nöropatiler, hipotalamik ve pituitar lezyonlar, lokalize kitlesel lezyonlar, miyelopatiler, psikiyatrik ve kognitif bozukluk), kas iskelet sistemi (artralji, artrit, kemik lezyonları, miyozit), gastrointestinal sistem (hepatosplenomegali) , üriner sistem tutulabilir. Hastaların %95'inde akciğer tutulumu, %50'sinde ise akciğer dışı organ tutulumları olduğu görölmüştür



(64). Sarkoidozun en sık karıştığı hastalıklardan birisi olan tüberküloz ile mutlaka ayırımı yapılmalıdır.

Kilo kaybı, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık gibi nonspesifik semptomlar sık görülür. Öksürük ve nefes darlığı en sık rastlanan akciğer semptomlarıdır.

Laboratuvar tetkiklerinde; kronik hastalık anemisi, lenfopeni, hiperkalsemi, hiperkalsiüri, karaciğer enzim yüksekliği, ESH ve CRP yüksekliğine rastlanabilir (45). Serum anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) hastaların %40-90'ında yüksek bulunmaktadır. ACE, bu hastalığın aktivitesi ile korelasyon gösterir ve başarılı bir tedavi sonrası normale döner. Ancak serum ACE düzeyi sarkoidoz için spesifik değildir. Tüberküloz cilt testi, aktif hastalarda anerji nedeniyle negatif bulunur.

Solunum fonksiyon testlerinde restriktif tipte bulgular görülebildiği gibi obstrüktif veya miks tip fonksiyonel bozukluklar da görülebilir (65).

1961 yılında tanımlanan ve halen geçerliliğini koruyan pulmoner sarkoidozun radyolojik sınıflaması **Tablo 2'**de gösterilmiştir.

**Tablo-2:** Pulmoner sarkoidozda radyolojik sınıflama

<b>Evre 0:</b>	Radyolojik anormallik yok
<b>Evre I:</b>	Bilateral hiler ve mediastinal lenfadenopati. Parankim normal
<b>Evre II:</b>	Bilateral hiler ve mediastinal lenfadenopati ve parankimal tutulum var
<b>Evre III:</b>	Diffüz parankimal tutulum var, lenf bezi büyümesi yok
<b>Evre IV:</b>	Üst loblarda fibrozis, hiler çekilme ve bal peteği görünüm

BAL sıvısında; CD4/CD8 (Cluster of Differentiation) oranı hastaların %50-60'ında artmıştır. CD4+Th1'den (T yardımcı hücre-1) zengin lenfositik alveolit görülmesi sarkoidoza özgüdür. TBB ile sarkoidoz granülomları yüksek oranda (%80) saptanmaktadır. Bronkoskopik incelemeler sırasında, mukozal, parankimal ve lenf bezi biyopsileri yapılabilmektedir. Pulmoner sarkoidoz tanısı için bronkoskopik incelemeler özellikle ayırıcı tanıda başka hastalıkların ekarte edilmesi için yapılmalıdır. Birden fazla organda hastalık bulunduğu durumlarda tek organ biyopsisinde elde edilen veri tanı için yeterli olup diğer organlardan biyopsi gerekmemektedir.

Tedavide ana ilaç steroidlerdir (66). Antimetabolitler, sitotoksik ilaçlar ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibitörleri steroid dışı ilaçlardır. Bunlar içerisinde en çok kullanılan metotreksattır.

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 (67).

#### **1.4. Romatolojik Hastalıklar ve İnterstisyel Akciğer Hastalıkları**

Romatolojik hastalıklarda en sık tutulan organlardan biri akciğerdir. Akciğerin tüm dokuları; parankim, alveoller, trakeobronşial sistem, vasküler sistem, lenfatikler ve plevra tutulabilmekle beraber özellikle interstisyum tutularak İAH olarak prezente olur (68).

İAH'nın yaklaşık %30'u BDH'na bağlıdır(6). Sıklıkla SSk, RA, Sjs, MBDH, PM, DM, SLE gibi BDH ile ilişkilidir (4). BDH ilişkili İAH en sık SSk görülürken, en nadir SLE'de görülür (69). İAH bir BDH'nın ilk bulgusu olabilir (3). Bu yüzden BDH tanısı konan tüm hastaların akciğer tutulumu açısından kontrol edilmesi önerilmektedir (70). Daha nadir de olsa antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili İAH'ı da gösterilmiştir. Hedefe yönelik tedavinin başlatılması için akciğer tutulumunun erken saptanması önemlidir.

##### **1.4.1. Sistemik Skleroz (Skleroderma)**

SSk, cilt ve iç organlarda ilerleyici fibrozise yol açan kronik seyirli, prognozu kötü bir bağ doku hastalığıdır. Akciğer tutulumu sık görülür ve genellikle pulmoner hipertansiyon ve İAH olarak karşımıza çıkar. Akciğer tutulumu tüm sistemik sklerozlu hastalarda yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (71). BDH içinde en sık İAH'na neden olan hastalık SSk'dir. İAH olması, SSk tanı kriterleri içinde yer almaktadır (72). Genellikle hastalığın ilk 5 yılı içinde ortaya çıkar. Persistan öksürük fibrotik hastalığı akla getirmelidir. Anti-Sci70 antikorları İAH ile güçlü şekilde ilişkilidir. Histolojik ve radyolojik olarak en sık NSİP paterni saptanır (73) . HRCT'de %20'den fazla akciğer tutulumu olan ve öngörülen FVC'nin <%70 olan hastaların mutlaka tedavi edilmesi önerilmektedir (74). BAL'da nötrofil, eozinofil, aktive makrofaj sayısında artış görülür. Skar zemininde akciğer karsinomu geliştiği bildirilen ilk İAH SSk'dir ve en sık histolojik alt tip adenokarsinomadır. Malignite gelişimi

mutlaka akılda tutulmalıdır. Tedavide kortikosteroidler ve siklofosfomid gibi immünsüprese ilaçlar kullanılmaktadır (75)

#### **1.4.2. Romatoid Artrit**

RA, en sık görülen BDH'dir. Simetrik ve poliartiküler eklem tutulumu olan kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. RA'da yaklaşık %40 oranında ekstraartiküler tutulum izlenmektedir. Ekstraartiküler tutulum artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. En sık ekstraartiküler tutulum akciğerde görülmektedir. Akciğer hastalığı büyük oranda tanıdan sonraki ilk 5 yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır. Hastaların %10-20'sinde ilk başvuru bulgusu olabilir. Akciğer bulguları sıklıkla plevra değişiklikleri (plörezi, plevral effüzyon), İAH, romatoid nodüller, ilaca bağlı pnömonitis olarak karşımıza çıkar. Sigara kullanımı, erkek cinsiyet, 50 yaş üstünde olmak, yüksek RF düzeyleri, yüksek eklem hastalık aktivite skoru, uzun hastalık süresi akciğer tutulumunda tanımlanan risk faktörleridir (76). RA' da tanı yöntemlerine bağlı olarak %4-68 arasında değişen oranlarda İAH görülür (77). RA, kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülürken, RA ile ilişkili İAH, erkeklerde daha sık rastlanmaktadır (78). Diğer BDH'dan farklı olarak İAH'nin çoğunda UIP paterni saptanır. RA ilişkili UIP, İPF ile karşılaştırıldığında daha iyi prognoza sahiptir (79). BAL rutin tanı yöntemi olarak kullanılmamakla beraber değişik derecelerde nötrofili ve lenfositoz bulunabilir. BDH içinde en sık akut alevlenme RA hastalarında görülür ve mortaldir (80). RA tedavisinde kullanılan metotreksat, leflunomid gibi ilaçlar pulmoner toksisiteyle ilişkilendirilmiştir (81). RA ilişkili İAH ile ilaca bağlı İAH ayırımının yapılması önem taşımaktadır (61). RA ilişkili İAH tedavisinde kortikosteroidler, azatiyopürin, siklofosfomid, infliximab gibi immünsüpresif ilaçlar kullanılmaktadır (70).

#### **1.4.3. Sjögren Sendromu**

SjS, sikka sendromuna yol açan, ekzokrin bezlerde lenfositik infiltrasyonla karakterize olan inflamatuvar bir bağ doku hastalığıdır. SjS'de akciğer tutulumu gibi ekstrapulmoner tutulumlar olabilir. Akciğer tutulumunun sıklığı kullanılan tanı yöntemine göre değişmekle birlikte %9-75 arasında değişmektedir ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (82). Akciğer tutulumu en sık İAH olarak karşımıza çıkar. Hastalarda restriksiyon ve düşük DLCO

değerleri bulunmasına rağmen, klinik olarak anlamlı İAH nadirdir (83). Çoğu durumda Sjs ilişkili İAH hafif ve kendi kendini sınırlayan bir seyir izler (84). SS-A pozitifliği olanlarda daha sık İAH gelişimi gösterilmiştir (85). Önceki çalışmalarda hastalarda en sık görülen histopatolojik patern LİP olarak bildirilirken, son çalışmalarda NSİP paterni daha yüksek oranlarda bildirilmiştir (86). BAL'da %55 oranında subklinik alveolit (%70 lenfositik, %30 nötrofilik) bildirilmiştir. Sjs ilişkili İAH hastalarında, HRCT ve histopatolojik bulgular birbiriyle iyi korelasyon gösterir ve bu nedenle CAB genellikle tavsiye edilmez (87). Bununla birlikte, pulmoner lenfomayı düşündüren özellikler kapsamlı araştırılmalıdır (88). Tedavide kortikosteroidler birinci basamak olarak yaygın kullanılır (70).

#### **1.4.4. Polimiyozit / Dermatomyozit**

PM ve DM, iskelet kasları ve diğer organları etkileyen sistemik inflamatuvar hastalıklardır. En çok etkilenen organlardan biri de akciğerlerdir. Diğer BDH aksine etkilenen primer alan havayolları olup plevra tutulumu beklenmez. Kas tutulumuna bağlı solunum kas disfonksiyonu, hipoventilasyon, aspirasyon pnömonisi görülebilir. Akciğer tutulumu hastalarda mortalitenin başta gelen nedenleri arasındadır (89). Hastaların %26-64'ünde İAH gelişir. İAH tüm tipleri kadınlarda daha sıktır. PM/DM ilişkili İAH'nın gelişimi için risk faktörleri arasında ileri yaş (> 45), eklem tutulumu ve özellikle aminoasil-tRNA sentetaz antikörlerinin varlığı yer alır (90). 4 temel klinik tipte ortaya çıkmaktadır; 1) Ateş, dispne, akciğer infiltrasyonları ile akut prezentasyon; 2) Sinsi başlangıçlı dispne, öksürük ve akciğer infiltrasyonları; 3) Solunum semptomları olmaksızın asemptomatik akciğer infiltrasyonları; 4) Normal göğüs radyografisi ile anormal SFT ve HRCT olmasıdır (70). BAL'ın tanıda yeri yoktur. En sık görülen histopatolojik alt tip NSİP'tir. PM/DM'de, akciğer kanseri riskinde artış tespit edilmiştir. Bu nedenle neoplazm taraması düşünülmelidir (91). Kortikosteroidler birinci basamak tedaviyi oluşturmaktadır. Siklosporin, takrolimus, MMF, siklofosfomid gibi immünsüpresif ajanlar da kullanılmaktadır (92).

#### **1.4.5. Sistemik Lupus Eritematozus**

SLE, etiyojisi belli olmayan, doğal ve adaptif immün mekanizmalardaki bozukluk ile karakterize, tüm organları tutabilen sistemik otoimmün bir hastalıktır. Otoantikorlar ve immün kompleks oluşumları doku hasarına ve disfonksiyonuna neden olmaktadır. Akciğer tutulumu %50 oranında görülmektedir. Pulmoner komplikasyon yaşayan hastalarda prognoz önemli ölçüde daha kötüdür (93). Akciğer tutulumu, plörezi, plevral effüzyon, pulmoner vaskülit, İAH olarak karşımıza çıkar. SLE ilişkili İAH, lupus popülasyonunun sadece %3-8'inde klinik olarak önem arz eder (94). Erkeklerde daha sık görülür. İAH için, uzun hastalık süresi, yüksek hastalık aktivite skoru, erkek cinsiyet olması risk faktörleridir. BDH ilişkili İAH'lerin çoğuna benzer şekilde, NSİP en sık gözlemlenen histopatolojik paterndir (95). BAL'da CD8+ T lenfositlerin arttığı gösterilmiştir. SLE'de enfeksiyon insidansının yüksek olması nedeniyle, muhtemel enfeksiyöz etkenler dışlanmalıdır (96). Standart bir tedavisi olmamakla birlikte kortikosteroidler en sık kullanılır. Siklofosomid ve rituksimab gibi immünsüprese tedaviler de kullanılmaktadır (97).

#### **1.4.6. Miks Bağ Doku Hastalığı**

MBDH; SLE, SSK, PM ve RA'da görülen klinik özelliklerin kombinasyonu ve yüksek titrede anti U1-ribonukleoprotein (U1-RNP) antikorlarının varlığı ile karakterize sistemik bir BDH'dır. Özellikle el eklemlerinde ağrılı şişlikler, ellerde yumuşak puffy şişlik, kas ağrıları, raynaud fenomeni, halsizlik, kilo kaybı, ateş kliniği görülür. Ortalama başlangıç yaşı 20-30 dur. Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür. Akciğer tutulumu yönünden erken dönem uyarıcı semptomları; kuru öksürük, nefes darlığı ve plöretik tipte göğüs ağrısıdır. MBDH tanılı hastaların %30-50'sinde İAH görülür. Erken dönemde akciğer fonksiyon testlerinde en sık görülen bulgu DLCO' da azalmadır. İAH varlığını saptamada HRCT kullanılır (98).

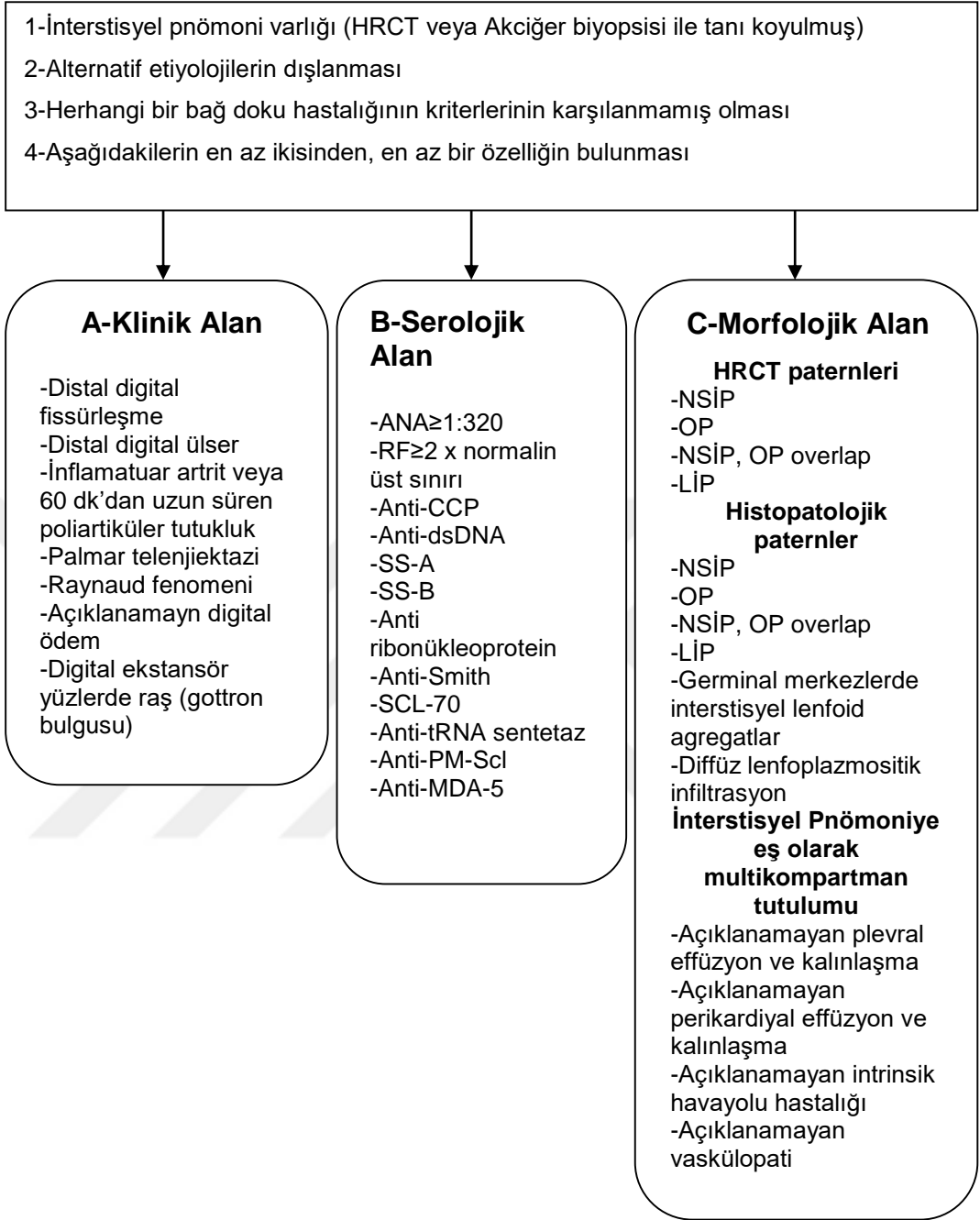
#### **1.4.7. ANCA İlişkili Vaskülitler**

ANCA ilişkili vaskülitler; granülomatoz polianjitis (GPA), mikroskopik polianjitis (MPA), eozinofilik granülomatoz polianjitis (EGPA) ağırlıklı olarak küçük damarları etkileyen multisistemik hastalıklardır (99). ANCA ile ilişkili

vaskülitler olarak kabul edilirler ancak ANCA testi bazı hastalarda negatif olabilir. Özellikle cilt, böbrek, nörolojik ve akciğer tutulumu görülür. Hem üst solunum yolu hem de alt solunum yolu tutulumu olabilir. Alt solunum yolları tutulumunda; trakeobronşiyal hastalık (subglottik stenoz) , pulmoner arter stenozu, akciğer parankim nodülleri, alveolar kanama ve İAH olarak karşımıza çıkar. Öksürük, hemoptizi, nefes darlığı ve plöretik ağrı görülür. ANCA ilişkili vaskülitlerin en belirgin ve mortal akciğer bulgusu alveolar kanamadır. İAH daha nadir olarak görülen akciğer tutulumudur. İAH olmasının prognozu kötü etkilediği gösterilmiştir. ANCA ilişkili İAH daha yaygın olarak MPA ile ilişkilidir (100). Bazen sistemik vaskülit ortaya çıkmadan önce İAH gelişebilir. Genellikle 65 yaşından büyük hastalarda görülür. İAH ile ilişkili ana antikor Anti-MPO antikorlarıdır (101). DLCO'da azalmış difüzyon kapasitesi görülür. HRCT' de UIP paterni daha sık görülür. BAL'da hemosiderin yüklü makrofajlar gösterilmiştir. Tanı için akciğer biyopsisi genellikle kullanılmaz. Akciğer biyopsisinin ana endikasyonu, özellikle akciğer dışı hastalık olmadığında veya biyopsi için erişilebilir olmadığında, tekli veya çoklu pulmoner nodüllerin değerlendirilmesi için yapılabilir. Tipik histopatolojik bulguları, alveolar duvarların ve interstisyum ve bal peteği görünümünün fibrozunu içerir. Vaskülit her zaman gösterilemez. ANCA ilişkili vaskülitler İİP ayırıcı tanısına mutlaka dahil edilmelidir (102). Tanımlanmış spesifik bir tedavisi yoktur ancak kortikosteroidler, siklosporin, siklofosfomid gibi immünsuprese tedavilerin kullanılması önerilmektedir (103).

### **1.5. Otoimmün Özelliklere Sahip İnterstisyel Pnömoni**

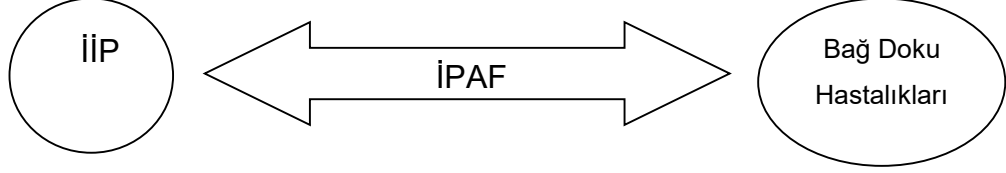
ERS ve ATS'nin Temmuz 2015'de ortak yayınladığı araştırma bildirisinde; interstisyel pnömoni varlığında alternatif etiyolojilerin dışlanıp, herhangi bir BDH kriterlerinin karşılanmaması ancak klinik, serolojik, morfolojik bir özelliğin olması durumunda İPAF terimi tanımlanmıştır. BDH olmaksızın otoimmünite özellikleri olan İİP'li hastaların isimlendirilmesi ve sınıflandırılması hakkında fikir birliği geliştirilmiştir. İPAF prevalansı %7,3-91 arasında değişmektedir ve muhtemelen taranan popülasyonların heterojenliğinden kaynaklanmaktadır (8). İPAF sınıflandırma kriterleri **Şekil 2**'de gösterilmiştir.



**Şekil-2:** Otoimmün özelliklere sahip interstisyel pnömoninin sınıflandırma kriterleri

*HRCT:* Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, *NSİP:* Nonspesifik interstisyel pnömoni, *OP:* Organize pnömoni, *LİP:* Lenfositik interstisyel pnömoni

İPAF; İİP ve BDH tanıları arasında süreklilik gösteren bir sınıflamadır (**Şekil-3**). İPAF'ı tanımlamanın bir parçası da diğer BDH'nı ekarte etmektir (104).



**Şekil-3:** Otoimmün özelliklere sahip interstisyel pnömoninin sürekliliği

*İİP:İdiyopatik interstisyel pnömoni, İPAF:Otoimmün özelliklere sahip interstisyel pnömoni*

İAH morbidite ve mortalite nedenidir. Doğru tanı koyabilmek prognozu belirlemede, hasta yönetiminde ve tedavide önem taşımaktadır. İPAF grubu için tedavi ve ilaç seçiminde tartışmalar devam etmektedir. Büyük popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalar, antifibrotik veya immünsüpresif tedavinin yararlılığını tanımlayarak bu hastalar için doğru tedavileri daha iyi tanımlayabilir (104).



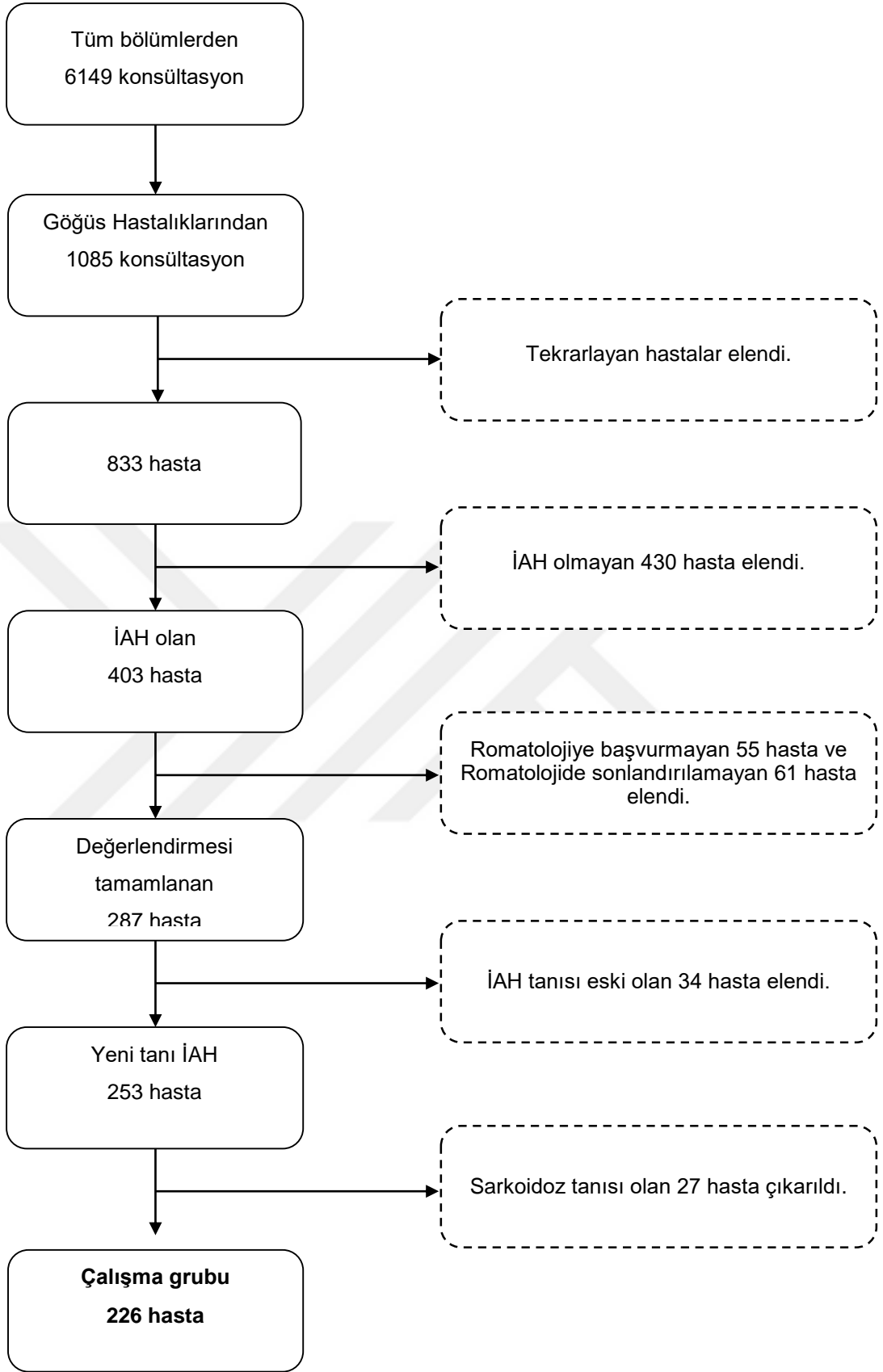
## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1. Çalışmanın Şekli

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapıldı. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22 Ocak 2020 tarih ve 2020-1/17 no'lu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı. Retrospektif olarak 833 hastanın dosyası incelendi.

### 2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

2010 - 2020 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinden, Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine yönlendirilen 1085 konsültasyon incelendi. Aynı hastaya ait birden fazla konsültasyon olduğundan 833 hasta verisi kayıt edildi. Çalışmaya 18 yaşından büyük, yeni tespit edilen İAH olan 226 hasta dahil edildi (Hasta alımı akış şeması **Şekil 4**'te gösterilmiştir.). Hastaların bilgileri arşiv kayıtlarından ve/veya hastane otomasyon sisteminde bulunan elektronik ortam dosyalarından geriye dönük incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, komorbidite varlığı, sigara kullanımı alışkanlığı, çevresel ve mesleki maruziyet durumu, göğüs hastalıkları polikliniğine ilk başvuru semptomu, akciğer FM bulgusu, SFT, DLCO, 6DYT, HRCT, akciğer biyopsisi, romatoloji poliklinik başvurusunda ağız kuruluğu, göz kuruluğu, eklem şikayeti, cilt lezyonu sorgusu, eklem tutulumu, cilt tutulumu, göz tutulumu bulguları, tükrük bezi biyopsisi, hemogram, CRP, ESH, romatolojik seroloji, (RF, Anti-CCP, ANA, ANA profil, ANCA profil) tanı ve tedavisi retrospektif olarak incelendi. Verileri eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. RH-İAH ve İPAF hastaları otoimmün interstisyel akciğer hastalıkları (OİAH) olarak kabul edildi.



**Şekil-4:**Hasta alımı akış şeması

*İAH:*İnterstisyel akciğer hastalıkları

### 3. İstatistik Yöntemi

Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics Version 23.0 programında değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Sürekli değişkenler medyan (minimum-maksimum) ve ortalama  $\pm$  standart sapma değerleriyle ifade edildi. Kategorik değişkenler ise n (%) ile ifade edildi. Normallik testi sonucuna göre üç grup arasında yapılan karşılaştırmalarda Tek yönlü Anova testi veya Kruskal Wallis-H testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Lojistik regresyon analizi kullanılarak tek değişkenli ve çok değişkenli modellerle bağımlı ve bağımsız değişkenlere bakıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 123'ü (%54,4) kadın, 103'ü (%45,6) erkek olmak üzere toplamda 226 hasta dahil edildi. Bireylerin yaşları 22-90 arasında değişmekte olup; yaş ortalaması  $66,49 \pm 10,98$  ve ortanca 68 yıl idi. Çalışma grubu 3 ana gruba ayrıldı. Olguların 111'i (%49,1) romatoloji dışı İAH, 68'i (%30,1) RH-İAH olarak değerlendirildi. Geriye dönük olarak İPAF kriterlerini yerine getiren 47 (%20,8) hasta tespit edildi. RH-İAH olan 68 hastanın; 12'sinin (%17,6) RA, 28'inin (%41,1) SjS, 5'inin (%7) RA ve SjS birlikteliği, 9'unun (%13,2) SSk, 4'ünün (%5) MBDH,

9'unun (%13,2) ANCA ilişkili vaskülit tanısı olduğu görüldü. RH-İAH dağılımı **Tablo 3**'te gösterilmiştir. RH-İAH ve İPAF hastalarından oluşan otoimmün interstisyel akciğer hastalıkları (OİAH) ise 115 (%50,8) bulundu.

**Tablo-3:** Romatolojik hastalık ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları dağılımı

Romatolojik hastalık	n (%)
Romatoid Artrit	12 (17,6)
Sjögren Sendromu	28 (41,1)
Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu Birlikteliği	5 (7)
Skleroderma	9 (13,2)
Miks Bağ Doku Hastalığı	4 (5)
ANCA ilişkili Vaskülit	9 (13,2)
<b>Toplam</b>	<b>68 (100)</b>

*Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.*

Olguların 139'unda (%61,5) eşlik eden başka bir hastalık yokken, 87'sinde (%38,5) ek hastalık vardı.

Göğüs hastalıkları polikliniğine ilk başvuru esnasında yapılan değerlendirmelerin dağılımı **Tablo 4**'te gösterildi.

**Tablo-4:** Göğüs hastalıkları polikliniği ilk başvuru değerlendirmesine göre hasta özelliklerinin dağılımı

Özellik		n (%)
<b>İlk Başvuru Semptomu</b>	Yok	9 (4,0)
	Dispne	100 (44,2)
	Öksürük	53 (23,5)
	Hemoptizi	2 (0,9)
	Dispne ve Öksürük	62 (27,4)
<b>Sigara Kullanımı</b>	Kullanmıyor	73 (32,3)
	Kullanıp bırakmış	42 (18,6)
	Kullanıyor	45 (19,9)
<b>Maruziyet</b>	Belirsiz	66 (29,2)
	Maruziyet yok	37 (16,4)
	Organik Maruziyet	27 (11,9)
	İnorganik maruziyet	49 (21,7)
<b>Akciğer FM bulgusu</b>	Belirsiz	113 (50,0)
	Yok	26 (11,5)
	Ral	175 (77,4)
	Ronküs	19 (8,4)
	Ral ve Ronküs	6 (2,7)
<b>FVC (%)</b>	70 üstü	147 (65,0)
	70 ve altı	58 (25,7)
	Belirsiz	21 (9,3)
<b>Difüzyon Bozukluk Düzeyi</b>	Normal	94 (41,6)
	Hafif	71 (31,4)
	Orta	22 (9,7)
	Ağır	10 (4,4)
	Belirsiz	29 (12,8)
	<b>Toplam</b>	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

İlk başvuru semptomu en fazla dispne olup, en sık tespit edilen fizik muayene bulgusu raldır.

HRCT görüntülerine göre; hastaların %4'sinde (n=97) tipik UİP paterni, %19'unda (n=43) olası UİP paterni, %8,4'ünde (n=19) sellüler NSİP paterni, %4,9'unda (n=11) fibrotik NSİP paterni saptandı. Hastaların %20,8'i (n=47) UİP ve NSİP dışı olarak değerlendirildi ve %4'ünün (n=9) görüntülerine ulaşılamadı.

6DYT 48 hastaya yapılmıştı. Ortalama 366,04±126,18 metre olarak bulundu.

Akciğer biyopsisi yapılan 56 hastanın 21'inde (%37,5) UİP, 8'inde (%14,2) HP, 4'ünde (%7,1) DİP, 3'ünde (%5,3) OP, 4'ünde (%7,1) akciğer kanseri saptandı. 16'sında (%28,5) anlamlı bir patolojik tanı saptanmadı.

Göğüs hastalıkları ilk başvurusu ile romatoloji ilk başvurusu arasında geçen süre 2,07 ay (0-138) idi. Göğüs hastalıkları polikliniğinde değerlendirilen hastaların; %61,5'inin (n=139) 0-3 ay, %17,3'ünün (n=39) 4-12 ay, %21,2'sinin (n=48) 12 ay sonrasında romatoloji polikliniğine başvurduğu saptandı.

Romatoloji polikliniğine ilk defa başvuran hastaların romatolojik sorgu ve bulgularının dağılımı **Tablo 5**'te gösterildi.

Romatolojik değerlendirmede; hasta öyküsünde en sık şikayet ağız kuruluğu iken, romatolojik muayende en sık eklem bulgularının olduğu görüldü. Cilt bulguları ise nadir idi

Laboratuvar tetkikleri incelendiğinde; ESH 33 mm/sa (2-20), CRP 0,4 mg/L (0,1-106) idi. RF, hastaların %67,3'ünde (n=152) negatif, %21,7'sinde (n=49) pozitif, %11,1'inde (n=25) belirsiz bulundu. Anti-CCP, hastaların %67,7'sinde (n=153) negatif, %6,6'sında (n=15) pozitif, %25,7'sinde (n=58) belirsiz bulundu. ANA, hastaların %38,5'inde (n=87) negatif, %31'inde (n=70) düşük titre pozitif, %30,5'inde (n=69) yüksek titre pozitif bulundu. ANA profil, hastaların %64,2'sinde (n=145) negatif, %23,5'inde (n=53) pozitif, %12,4'ünde (n=28) belirsiz bulundu. ANCA profil, hastaların %64,2'sinde (n=145) negatif, %12,8'inde (n=29) pozitif, %23'ünde (n=52) belirsiz bulundu.

**Tablo-5:** Romatoloji poliklinik değerlendirmesine göre dağılım

		n (%)
<b>Ağız Kuruluğu</b>	Yok	154 (68,1)
	Var	72 (31,9)
<b>Göz Kuruluğu</b>	Yok	169 (74,8)
	Var	57 (25,2)
<b>Eklem Şikayeti</b>	Yok	166 (73,5)
	Var	60 (26,5)
<b>Cilt Lezyonu</b>	Yok	205 (90,7)
	Var	21 (9,3)
<b>Tükürük Bezi</b>	Patoloji yok	37 (16,4)
<b>Biyopsisi</b>	Patoloji var ama Sjögren'i karşılamıyor	20 (8,8)
	Sjögren ile uyumlu	22 (9,7)
	Belirsiz	147 (65,0)
<b>Göz Tutulumu</b>	Patoloji yok	37 (16,4)
	Kuru göz	53 (23,5)
	Belirsiz	136 (60,2)
<b>Eklem Tutulumu</b>	Patoloji yok	166 (73,5)
	Artralji	51 (22,6)
	Artrit	9 (4,0)
<b>Cilt Tutulumu</b>	Yok	205 (90,7)
	Var	21 (9,3)
<b>Toplam</b>		226 (100,0)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Grupların klinik, laboratuvar ve demografik nicel değişkenlere göre karşılaştırılması **Tablo 6**'da gösterildi. Gruplar arası yaş ortalaması benzer bulundu. İPAF grubunun tanı sırasında yaş ortalaması 65,49'du. Göğüs hastalıkları ilk başvurusu ile romatoloji ilk başvurusu arasında geçen süre en az İPAF grubuna ait idi. Gruplar arasında akut faz reaktanlarına göre anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Anti-CCP değerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0,001$ ).

**Tablo-6:** Hasta grupları arasındaki klinik, laboratuvar, demografik nicel değişkenlerin karşılaştırılması

	Romatoloji dışı (n=111)	İPAF (n=47)	Romatolojik Hastalık (n=68)	p değeri
Yaş	65,91±11,22	68,47±11,93	66,08±9,86	0,381 <sup>a</sup>
Tanı Anındaki Yaş	61,92±11,41	65,49±11,84	61,78±11,16	0,156 <sup>a</sup>
DLCO Adj (%)	55,55±22,82 (n=99)	48,82±17,56 (n=39)	54,50±17,64 (n=60)	0,213 <sup>a</sup>
DLCO / VA Adj (%)	79,71±25,48 (n=99)	80,29±23,71 (n=38)	81,05±18,24 (n=60)	0,939 <sup>a</sup>
6 DYT (m)	375,97±131,53 (n=29)	432,20±109,73 (n=5)	321,86±112,19 (n=14)	0,197 <sup>a</sup>
FVC (%)	85,0 (45-178) (n=102)	78,0 (38-141) (n=41)	81,0 (44-131) (n=62)	0,084 <sup>b</sup>
Göğüs hastalıkları ilk başvurusu ile romatoloji ilk başvurusu arasında geçen süre (ay)	2,9 (0-138)	1,0 (0-113)	1,82 (0-137)	0,468 <sup>b</sup>
ESR (mm/sa)	31,0 (2-106) (n=105)	33,5 (2-88) (n=46)	34,0 (3-120) (n=67)	0,331 <sup>b</sup>
CRP (mg/L)	0,40 (0,1-15) (n=99)	0,50 (0,2-7,4) (n=45)	0,40(0,2-106) (n=67)	0,198 <sup>b</sup>
RF (u/ml)	10,75 (2-1060) (n=96)	11,00 (2-200) (n=45)	12,5 (2-347) (n=60)	0,077 <sup>b</sup>
Anti CCP (u/ml)	0,50 (0,5-4,4) (n=78)	0,50 (0,5-4,8) (n=42)	0,50 (0,5-200) (n=49)	<b>0,001<sup>b</sup></b>
Tanı Alma Süresi (yıl)	0 (0-11)	0 (0-10)	0 (0-14)	0,260 <sup>b</sup>

Veriler ortalama±standart sapma, medyan (minimum-maksimum) ve n olarak ifade edilmiştir.

a: Anova Testi b: Kruskal-Wallis Testi

İPAF: Otoimmün özelliklere sahip interstisyel pnömoni



Grupların nitel değişkenlere göre karşılaştırılması **Tablo 7**'de gösterildi.

**Tablo-7** :Hasta gruplarına göre nitel değişkenlerin karşılaştırılması

		Romatoloji dışı (n=111)	İPAF (n=47)	Romatolojik Hastalık (n=68)	p değeri
<b>Cinsiyet (K)</b>		49 (44)	26 (55)	48 (70)	<b>0,003<sup>c</sup></b>
<b>Çevresel ve Mesleki Maruziyet</b>		43 (38)	19 (40)	14 (20)	0,116 <sup>c</sup>
<b>Aktif Sigara Kullanımı</b>		27 (24)	6 (12)	12 (17)	0,608 <sup>c</sup>
<b>Komorbidite Varlığı</b>		51 (45)	18 (38)	18 (26)	<b>0,034<sup>c</sup></b>
<b>FVC ≤ %70</b>		25 (22)	15 (31)	18 (26)	0,565 <sup>c</sup>
<b>Orta ve Ağır Difüzyon Bozukluğu</b>		19 (17)	6 (12)	7 (10)	0,577 <sup>c</sup>
<b>İlk Başvuru Semptomu</b>	Yok	5 (4)	1 (2)	3 (4)	
	Dispne	45 (41)	21 (45)	34 (50)	
	Öksürük	31 (28)	10 (21)	12 (18)	0,646 <sup>c</sup>
	Hemoptizi	2 (2)	0 (0)	0 (0)	
	Dispne ve Öksürük	28 (25)	15 (32)	19 (28)	
<b>Akciğer FM Bulgusu</b>	Yok	14 (12)	3 (6)	9 (13)	
	Ral	83 (75)	40 (86)	52 (77)	0,619 <sup>c</sup>
	Ronküs	12 (11)	2 (4)	5 (7)	
<b>Göğüs hastalıkları ilk başvurusu ile romatoloji ilk başvurusu arasında geçen süre (ay)</b>	Ral ve Ronküs	2 (2)	2 (4)	2 (3)	
	0-3 ay	61 (55)	35 (74)	43 (63)	
	4-12 ay	26 (23)	7 (15)	6 (9)	<b>0,022<sup>c</sup></b>
1 yıl sonrası	24 (22)	5 (11)	19 (28)		

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

c:Pearson Ki-Kare testi

İPAF:Otoimmün özelliklere sahip interstisyel pnömoni, K:Kadın, FM:Fizik muayene

Gruplar arasında cinsiyete göre istatistiksel anlamlı fark saptandı.(p=0,003) Tüm gruplarda kadın cinsiyet fazla bulundu. İPAF grubunun %55'i kadın cinsiyet idi. Aktif sigara kullanımı en sık romatoloji dışı İAH grubunda görüldü. Tüm gruplarda en sık semptom dispne, en sık FM bulgusu ral idi. Hastaların büyük bir çoğunluğunda orta ve ağır difüzyon bozukluğu gelişmeden tanı koyulduğu görüldü. Komorbidite varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,034). Göğüs hastalıkları polikliniğine ilk başvuru ile romatoloji polikliniğe ilk başvuru arasında ay olarak geçen süre gruplar arası anlamlı bulundu (p=0,022).

Gruplar, İAH tutulum paternine göre karşılaştırıldığında tüm gruplarda en sık tipik UİP paterni saptandı. NSİP paterni görülme oranı en fazla İPAF grubunda idi (**Tablo-8**).

**Tablo-8:** Hasta gruplarına göre bilgisayarlı tomografi paternlerinin karşılaştırılması

	Romatoloji dışı (n=111)	İPAF (n=47)	Romatolojik Hastalık (n=68)	p değeri
	5 (4)	1 (2)	3 (4)	
	44 (40)	23 (49)	30 (44)	
<b>HRCT</b>	26 (24)	7 (15)	10 (15)	0,471 <sup>c</sup>
<b>Paternleri</b>	6 (5)	6 (13)	7 (10)	
	5 (4)	4 (8)	2 (3)	
	25 (23)	6 (13)	16 (24)	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

c:Pearson Ki-Kare testi

**İPAF:**Otoimmün özelliklere sahip interstisyel pnömoni, **HRCT:** Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi,, **UİP:** Usual İnterstisyel Pnömoni , **NSİP:** Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni

Romatoloji dışı hasta grubunun romatolojik sorgulamasında, hastaların %37'sinin şikayeti varken muayene sonrası hastaların %24'ünde romatolojik bulgu saptandı. Romatolojik hastalık grubunda, hastaların %73'ünün şikayeti olmasına rağmen %83'ünde romatolojik bulgu vardı. Gruplar arasında romatolojik sorgu ve bulgu varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**Tablo-9**).

**Tablo-9:** Romatolojik sorgu ve nitel bulguların hasta gruplarına göre karşılaştırılması

	Romatoloji dışı (n=111)	İPAF (n=47)	Romatolojik Hastalık (n=68)	p değeri	
<b>Ağız Kuruluğu Varlığı</b>	25 (22)	21 (44)	26 (38)	<b>0,010<sup>c</sup></b>	
<b>Göz Kuruluğu Varlığı</b>	12 (10)	18 (38)	27 (39)	<b>0,000<sup>c</sup></b>	
<b>Eklem Şikayeti Varlığı</b>	22 (20)	12 (25)	26 (38)	<b>0,025<sup>c</sup></b>	
<b>Cilt Lezyonu Varlığı</b>	1 (1)	4 (8)	16 (23)	<b>0,000<sup>c</sup></b>	
<b>Romatolojik Sorgu Varlığı</b>	42 (37)	30 (63)	50 (73)	<b>0,000<sup>c</sup></b>	
<b>Tükürük Bezi Biyopsisi</b>	Patoloji yok	10 (9)	16 (34)	11 (16)	
	Patoloji var ama Sjögren'i karşılamıyor	3 (3)	12 (26)	5 (7)	<b>0,000<sup>c</sup></b>
	Sjögren ile uyumlu	0 (0)	1 (2)	21 (31)	
	Belirsiz	98 (88)	18 (38)	31 (46)	
<b>Göz Tutulumu</b>	Patoloji yok	18 (16)	7 (14)	12(18)	
	Kuru göz	6 (5)	20 (43)	27 (40)	<b>0,000<sup>c</sup></b>
	Belirsiz	87 (79)	20 (43)	29 (42)	
<b>Eklem Tutulumu</b>	Patoloji yok	89 (80)	35 (75)	42 (62)	
	Artralji	22 (20)	10 (21)	19 (28)	<b>0,006<sup>c</sup></b>
	Artrit	0 (0)	2 (4)	7 (10)	
<b>Cilt Bulgusu Varlığı</b>	1(1)	4 (8)	16 (23)	<b>0,010<sup>c</sup></b>	
<b>Romatolojik Bulgu Varlığı</b>	27 (24)	30 (63)	27 (83)	<b>0,000<sup>c</sup></b>	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

c:Pearson Ki-Kare testi

İPAF:Otoimmün özelliklere sahip interstisyel pnömoni

İPAF grubunda en sık görülen serolojik özellik ANA pozitifliği idi. Bu grubun %62'sinde yüksek titre ANA pozitifliği olduğu görüldü. ANA profil pozitifliği beklendiği üzere romatolojik hastalık grubunda daha fazla görülmekle birlikte, İPAF grubunda da görüldü. Gruplar arasında ANA, ANA profil, RF, Anti-CCP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p=0,000) ANCA profilde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (**Tablo - 10**).

**Tablo-10 : Romatolojik serolojinin hasta gruplarına göre karşılaştırılması**

		<b>Romatoloji dışı (n=111)</b>	<b>İPAF (n=47)</b>	<b>Romatolojik Hastalık (n=68)</b>	<b>p değeri</b>
<b>ANA</b>	Negatif	63 (57)	8 (17)	16 (23)	<b>0,000<sup>c</sup></b>
	Düşük titre pozitif	48 (43)	10 (21)	12(18)	
	Yüksek titre pozitif	0 (0)	29 (62)	40 (59)	
<b>ANA Profil</b>	Negatif	82 (74)	27 (57)	36 (53)	<b>0,000<sup>c</sup></b>
	Pozitif	5 (4)	20 (43)	28 (41)	
	Belirsiz	24 (22)	0 (0)	4 (6)	
<b>SS-A</b>	Negatif	87 (79)	44 (94)	54 (79)	<b>0,000<sup>c</sup></b>
	Pozitif	0 (0)	3 (6)	10 (15)	
	Belirsiz	33 (70)	0 (0)	4 (6)	
<b>RO-52</b>	Negatif	86 (78)	38 (81)	48 (70)	<b>0,000<sup>c</sup></b>
	Pozitif	0 (0)	9 (19)	16 (23)	
	Belirsiz	24 (22)	0 (0)	4 (7)	
<b>SCL-70</b>	Negatif	87 (79)	45 (95)	57 (84)	<b>0,000<sup>c</sup></b>
	Pozitif	0 (0)	2 (5)	7 (10)	
	Belirsiz	24 (21)	0 (0)	4 (6)	
<b>RF</b>	Negatif	88 (79)	30 (64)	34 (50)	<b>0,000<sup>c</sup></b>
	Pozitif	8 (7)	15 (32)	26 (38)	
	Belirsiz	15 (14)	2 (4)	8 (12)	
<b>Anti-CCP</b>	Negatif	78 (70)	41 (87)	34 (50)	<b>0,000<sup>c</sup></b>
	Pozitif	0 (0)	0 (0)	15 (22)	
	Belirsiz	33 (30)	6 (13)	19 (28)	
<b>ANCA Profil</b>	Negatif	75 (67)	33 (70)	37 (55)	0,276 <sup>c</sup>
	Pozitif	12 (11)	4 (9)	13 (19)	
	Belirsiz	24 (22)	10 (21)	18 (26)	
<b>PR3</b>	Negatif	86 (77)	37 (79)	49 (72)	0,840 <sup>c</sup>
	Pozitif	1 (1)	0 (0)	1 (2)	
	Belirsiz	24 (22)	10 (21)	18 (27)	
<b>MPO</b>	Negatif	86 (77)	35 (75)	41 (60)	0,060 <sup>c</sup>
	Pozitif	1 (1)	2 (4)	9 (13)	
	Belirsiz	24 (22)	10 (21)	18 (27)	
<b>Romatolojik seroloji pozitifliği</b>		<b>27 (24)</b>	<b>46 (98)</b>	<b>62 (91)</b>	<b>0,000<sup>c</sup></b>

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

c:Pearson Ki-Kare testi

İPAF:Otoimmün özelliklere sahip interstisyel pnömoni

RH-İAH ve İPAF grubu OİAH grubu olarak birleştirildi. OİAH ile romatoloji dışı hastalar 2 grup olarak kıyaslandı. Çalışmamızda tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenlerle yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları **Tablo 11**'de gösterildi. Komorbidite, cilt lezyonu, tükürük bezi biyopsisi patoloji varlığı, eklem tutulumu, ANA pozitifliği istatistiksel olarak anlamlıydı (Sırasıyla p değerleri; 0,000; 0,001; 0,000; 0,004; 0,000).

**Tablo-11:** Otoimmün interstisyel akciğer hastalıkları grubunda immünsüpresif tedavi adaylarının belirlenmesinde bağımlı ve bağımsız etkenler

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	%95 Güven Aralığı	p değeri	OR	%95 Güven Aralığı	p değeri
<b>Yaş</b>	1,006	0,982-1030	0,634			
<b>Cinsiyet</b>	0,417	0,244-0,714	<b>0,001</b>			
<b>Komorbidite</b>	0,502	0,291-0,866	<b>0,013</b>	0,235	0,106-0,523	<b>0,000</b>
<b>Ağız Kuruluğu</b>	2,359	1,325-4,201	<b>0,004</b>			
<b>Göz Kuruluğu</b>	5,709	2,814-11,582	<b>0,000</b>			
<b>Eklem Şikayeti</b>	1,952	1,067-3,569	<b>0,003</b>			
<b>Cilt Lezyonu</b>	24,565	3,236-186,507	<b>0,002</b>	48,848	4,864-490,528	<b>0,001</b>
<b>Tükürük Bezi Biyopsisi</b>	0,511	0,391-0,669	<b>0,000</b>	0,519	0,368-0,730	<b>0,000</b>
<b>Göz Tutulumu</b>	0,488	0,336-0,709	<b>0,000</b>			
<b>Eklem Tutulumu</b>	2,133	1,262-3,605	<b>0,005</b>	2,775	1,387-5,551	<b>0,004</b>
<b>Cilt Tutulumu</b>	24,565	3,236-186,507	<b>0,002</b>			
<b>ANA</b>	4,871	3,201-7,412	<b>0,000</b>	5,359	3,216-8,929	<b>0,000</b>
<b>SS-A</b>	0,584	0,385-0,888	<b>0,012</b>			
<b>SCL-70</b>	0,524	0,337-0,813	<b>0,004</b>			

*Lojistik regresyon analizi yapılmıştır.*

**OR:** Odds Ratio (Tahmini Rölatif Risk)

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada; göğüs hastalıkları polikliniğinde İAH tespit edilip etioloji araştırılması için romatolojiye yönlendirilen hastalar, demografik özellikleri, klinik bulguları, serolojik tetkikleri, HRCT görüntüleme sonuçları ile RH-İAH, İPAF ve romatoloji dışı İAH olmak üzere 3 grupta değerlendirildi. Çalışmamızda; cinsiyet, komorbidite, göğüs hastalıkları ilk başvurusu ile romatoloji ilk başvurusu arasında geçen süre, ağız kuruluğu, göz kuruluğu, eklem şikayeti, cilt lezyonu, tükürük bezi biyopsisi, göz tutulumu, eklem tutulumu, cilt bulgusu, RF, Anti-CCP, ANA, ANA profil, SS-A, RO-52, SCL-70 özelliklerine göre gruplar arasında anlamlı fark bulundu. RH-İAH ve İPAF grubu, OİAH olarak değerlendirildi ve romatoloji dışı İAH grubu ile karşılaştırılarak yapılan regresyon analizinde; komorbidite, cilt lezyonu, eklem tutulumu, tükürük bezi biyopsisi patoloji varlığı, ANA pozitifliği bağımsız etkenler olarak tespit edildi. İAH, farklı nedenleri arasında prognoz ve tedavi seçenekleri değişen, doğru tanı koymanın çok önemli olduğu, insidansı düşük hastalıklardır.

Mittoo ve ark.'nın (6) İAH ile başvuran hastalarda BDH'nin tespit edilmesine ilişkin çalışmasında, İAH olan 114 hastanın %69'u kadın ve yaş ortalaması 58,8 olarak bildirilmiştir. En sık başvuru şikayeti dispne olarak belirlenirken akciğer biyopsisi yapılma oranı %64 (n=73)'dür. Biyopsi yapılan hastaların %27'sinde UIP, %25'inde NSIP paterni görülmüştür. Hastaların yaklaşık %30'undan BDH'nin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Romatolojik hastalık grubunda en sık görülen hastalık %50 ile PM/DM'tir. Çalışmamızda hastaların %54'ü kadın bulundu. Yaş ortalaması 66,5 yıl ile daha yaşlı olduğu görüldü. En sık başvuru şikayeti benzer şekilde dispneydi. Akciğer biyopsisi yapılma oranı %21 (n=56) olup daha azdı. Biyopsi yapılan hastalarda benzer şekilde en sık UIP paterni bulundu. Bu çalışma ile benzer olarak hastaların %30,1'inin RH-İAH olduğu bulundu, fakat PM/DM tanılı hasta saptanmadı. Bu farklılığın sebebi olarak ilk muayenede proksimal kas güçsüzlüğünün olmaması, hafif semptomu olan hastalarda CK düzeyinin normal olabilmesinin, hafif miyozit vakalarının tanınmasını zorlaştırdığı düşünüldü.

Vivero ve ark.'nın (8) OİAH tanısı alan hastaları özelliklerine göre değerlendirdiği çalışmada; OİAH olan 381 hastanın %85,1'i BDH ilişkili İAH, %9,5'i İPAF, %3,5'i ANCA ilişkili İAH olarak olarak sınıflandırılmıştır. BDH ilişkili İAH grubunda en sık %31 ile RA görülmüştür. Hastaların %50'sinde FVC'de hafif bir düşüş görülmüştür. Çalışmamızda, OİAH olan 115 hastanın %51'i BDH ilişkili İAH, %41'i İPAF, %8'i ANCA ilişkili İAH olarak bulundu. BDH içinde en sık olan %41,1 ile SjS idi. Hastaların çoğunda FVC düzeyleri %70 üzerindedir.

Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak RH-İAH ve İPAF grubunda kadın cinsiyet daha fazla görülürken, romatoloji dışı İAH'da erkek cinsiyet fazla bulunmuştur. Tanı sırası yaş ortalaması beklenenin aksine RH-İAH ve İPAF grubunda, romatoloji dışı İAH grubundan daha fazla bulunmuştur. Yaş ve cinsiyet, İAH tanısı ve prognozunda temel belirleyicilerdir ve İPAF sınıflandırması düşünüldüğünde daha fazla dikkate alınması gerekir (105).

Oldham ve ark.'nın (7) yaptığı interstisyel pnömonisi olan hastaların otoimmün özelliklerle karakterize edildiği çalışmada, İİP ve undiferansiye bağ doku hastalığı (UDBDH) ile takip edilen 422 hastanın %34'ünün (n=144) İPAF kriterlerini karşıladığı gösterilmiştir. İPAF olarak sınıflandırılan hastaların %50,7'si serolojik ve morfolojik etki alanını karşılamaktaydı. İPAF grubunun yaş ortalaması 63,2 ve hastaların %52'si kadın idi. Hastaların çoğunluğu sigara kullanıyordu. En sık görülen klinik özellik raynaud fenomeni (%27,8) , en sık oskültasyon bulgusu ral, en sık görülen serolojik özellik ANA pozitifliği (%77,6) idi. HRCT'de en sık UİP paterni (%54,6) , akciğer biyopsisi yapılan 83 hastanın %73,5'inde de yine UİP paterni gösterilmiştir. İPAF kriterlerini karşılayan hastaların, İPF'den daha iyi prognoza sahip olduğu fakat RH-İAH'dan daha kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda, aktif sigara kullanımının romatoloji dışı İAH grubunda en fazla, İPAF grubunda en az olduğu görüldü. İPAF olarak sınıflandırdığımız hastaların %30'unun İPF tanısıyla takip edildiği, %30'unun da UDBDH akciğer tutulumu olarak takip edildiği görüldü. Göğüs hastalıkları polikliniklerinde halen İİP ile takip edilmekte olan ve romatoloji polikliniklerinde UDBDH olarak takip edilen

hastaların İPAF kriterlerini karşılama konusunda, kontroller sırasında tekrar değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Chatrand ve ark.'ı (89) İPAF klinik özellikleri ve öyküsünü araştırdıkları çalışmaya; İPAF kriterlerini karşılayan 56 hastayı dahil etmiştir. Yaş ortalaması 54,6 iken hastaların %71,4'ü kadındı. Bu kohortun yaş ortalaması, çalışmamıza göre daha gençti ve kadın oranı daha fazlaydı. Hastaların %39'unda en sık görülen klinik bulgu raynaud fenomeni idi. Chatrand kohortundaki klinik özelliklere sahip hastaların sayılarının daha fazla olmasının her hastanın romatolog tarafından değerlendirilmesine bağlı olduğu düşünüldü. En sık saptanan serolojik özelliğin %48 ile ANA pozitifliği olduğu bildirilmiştir. HRCT'de baskın patern %57 ile NSİP paterni idi. Hastaların %52'si klinik, serolojik, morfolojik etki alanlarının üçünü de karşılamıştır. Çalışmamızda ise en sık görülen klinik bulgu eklem tutulumu idi. Hastaların %62'sinde ANA pozitifliği olması en sık görülen serolojik özellik idi. Hastaların çoğunluğunda UİP paterni görülürken, %21'inde NSİP paterni görüldü.

Ahmad ve ark.'ının (106) İPAF'ın klinik, radyolojik ve histolojik özelliklerini inceledikleri çalışmada; İAH olan 778 hastanın %55'i İİP (%20,1'i İPF), %21,5'i BDH, %7,3'ü İPAF olarak sınıflandırılmıştı. Hastaların %51'i erkek idi. FVC ortalaması %64, DLCO ortalaması %49 olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda ise hastaların %25'inde FVC %70 ve altında bulunurken, %14'ünde orta ve ağır akciğer difüzyon bozukluğu tespit edildi. Bu kohortta İPAF kriteri sayısını gösteren yeni bir İPAF puanı önerilmiştir. Bir hasta için 9 puan üzerinden olan puanlama sistemine göre ortalama puan 3,5 bulunmuştur. Daha yüksek bir İPAF skorunun olması BDH'na ilerleme ile ilişkili olabileceği varsayılmıştır. İPAF hastalarının %23'ünde dev kapillerin bulunduğu anormal kapilleroskopi bulgusu olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların İPAF sınıflaması dışında tutulup erken dönem SSk formuna sahip olabileceğinin akılda tutulması vurgulanmıştır. Çalışmamızda tüm hasta gruplarında toplam 4 hastaya kapilleroskopi yapıldığı belirlenmiştir. Kapilleroskopinin daha sık kullanılmasının erken tanıya katkısının gösterilmesi amacıyla çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır (107). İPAF ve İPF arasında sağkalım açısından bir fark bulunamamıştır. Bunun nedeninin İPAF olarak



sınıflandırılan 57 hastanın %33'ünde UİP saptanması olduğu düşünülmüştür. Sağkalım çalışmalarında UİP paternli hastaların dışlanması önerilmiştir (108).

Kim ve ark.'ının (109) ortalama takip süresinin 45 ay olduğu İPAF'ın uzun süreli klinik seyri ve sonucunu araştırdıkları çalışmada; İİP ile takip edilen 586 hastanın 109'u (%18,6) İPAF olarak yeniden sınıflandırılmıştır. Hastaların %56'sı kadın olup, yaş ortalaması 60,6 idi. Klinik alan %25,7, serolojik alan %100, morfolojik alan %72,5 olarak bulunmuştur. HRCT'de %36,7 hastada UİP paterni görülmüştür. İPAF grubunda UİP paterni olması, yaşlılık, düşük DLCO olmasının bağımsız olarak mortaliteyi etkilediği tahmin edilmiştir. Çalışmamızda romatoloji dışı İAH ve İPAF grupları arasında DLCO ve FVC'de anlamlı bir fark gösterilememiştir.

Kamiya ve ark.'ının (110) interstisyel pnömoninin prognoz ve prognostik faktörlerinin otoimmün özelliklerle sistematik olarak araştırıldığı meta-analizinde; İPAF hastalarında yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, radyolojik ve/veya patolojik UİP paterni, FVC, DLCO değerlerinden oluşan altı potansiyel prognostik faktör arasında yaş, hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde hastalığın daha kötü tüm nedenli mortalitesi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Bu çalışma tüm nedenli mortalite için sadece yaşın prognostik bir faktör olduğunu göstermiştir.

İPAF kriterlerinin retrospektif uygulaması ile tanımlanan hastaların ilk çalışmaları, kohortlar arasında önemli bir heterojenlik olduğunu göstermektedir (104).

İlk prospektif çalışma olan Sambataro ve ark.'ının (111) İPAF hastalarının klinik, serolojik, radyolojik özelliklerini tanımlayan çalışmasında; İAH olan 626 hastanın %28,3'ü İPF, %17,8'i BDH, %8,9'u İPAF olarak bulunmuştur. BDH olan 90 hastanın 29'u SSk, 27'si RA, 13'ü SjS, 8'i SLE, 5'i PM/DM, 2'si MBDH olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda en sık görülen BDH'nın SjS olduğu görüldü. Bunun nedeninin, çalışmamızda İAH olan tüm hastaların ağız kuruluğu ve göz kuruluğu şikayetlerinin sorgulanması, hastaların %35'ine tükürük bezi biyopsisi yapılması ve %40'ının göz doktoru tarafından muayene edilmesi olduğu düşünüldü. Sambataro ve ark.'ının (111) İPAF kriterlerini karşılayan hastalarının %62,1'i kadın cinsiyet ve ortanca yaş

66 olarak belirlenmiştir. En sık görülen klinik özelliğin raynaud fenomeni (%31,1) ve en sık görülen serolojik özelliğin %17,7 ile ANA pozitifliği olduğu saptanmıştır. Hastaların %68,8'inde NSİP paterni bulunmuştur. Bu oranın literatürdeki diğer çalışmalardan ve çalışmamızdan da yüksek olmasının nedeninin, UİP paterni olan hiçbir hastanın bu çalışmaya alınmamış olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Bu kohortta İPAF hastalarının %48'inde serolojik özellikler görülürken, %100'ünde morfolojik özellik olduğu gösterilmiştir. İPAF hastalarında İPF hastaları ile karşılaştırıldığında daha genç yaş, kadın cinsiyet, NSİP paterni, SFT'nin daha iyi olması ve oksijen desteğinin daha az gerekli olmasının olduğu gösterilmiştir. Bir kısım hastanın, belirli bir sınıflandırma elde etmek için yeterli olmasa da, BDH'nın yeni klinik ve serolojik özelliklerini geliştirdiği görülmüştür. Daha uzun bir takip süresi göz önüne alındığında, bu popülasyon arasında spesifik BDH oranı artabilir. Hastalar ne kadar fazla sayıda klinik, serolojik, morfolojik özellik taşıyorsa BDH'na dönüşme ihtimalinin de o kadar yüksek olduğu varsayılmıştır. Bu hastalar saptandıktan sonra en kısa zamanda romatoloji polikliniğine yönlendirilerek takiplerine devam edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Sebastiani ve ark.'nın (112) tek merkezli çalışmasında İPAF kriterlerini karşılayan 52 hasta ortalama 31,6 ay prospektif olarak takip edilmiştir. Hastalarda kadın/erkek oranı 1,2 ve yaş ortalaması 68 bulunmuştur. Hastaların %84'ünün klinik alanı karşıladığı belirlenmiştir. İPAF kriterlerine dahil edilmemesine rağmen, hastaların önemli bir yüzdesinde sikka sendromu (%46,8 ağız kuruluğu, %35,6 göz kuruluğu) kaydedilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %44'ünde ağız kuruluğu, %38'inde göz kuruluğu şikayeti saptandı. Serolojik testlerin %94,2 hastada pozitif iken %72,3'ünde ANA pozitifliği saptanmıştır. Hastaların çoğunda takip sırasında akciğer fonksiyonunun kademeli olarak azaldığı gösterilmiştir. Hastaların %55,8'i morfolojik alanı karşıladığı saptanmıştır. HRCT'de %44,2 UİP, %32,7 NSİP paterni bulunmuştur ve sadece 2 hastaya akciğer biyopsisi yapılmış ve ikisi de UİP olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %32,6'sına kortikosteroid (günde 5-10 mg düşük doz prednizon), %26,9'una kortikosteroid ile kombine immünsüpresif tedavi (siklofosfomid, azatiyopürin, MMF), %1,9'una sadece

immünsüpresif tedavi, %3,8'ine kortikosteroid ile kombine antifibrotik tedavi (pirfenidon, nintedanib), %3,8'ine sadece antifibrotik tedavi verilirken, hastaların %30,7'sine herhangi bir tedavi verilmemiştir. Ortalama 31 aylık takip sonrasında hastaların %13,4'ü kesin BDH (4 hastada SjS, 2 hastada RA ve 1 hastada PM) tanısı almıştır (113). İPAF grubunda genel ortalama sağ kalımı 94,2 ay iken, tahmini 5 yıllık sağ kalım %69,5 bulunmuştur. İPF grubunda ise genel ortalama sağ kalımı 55,7 ay iken, tahmini 5 yıllık sağ kalım %36,8 bulunmuştur. İPAF'ın İPF'ye kıyasla klinik, radyolojik, patolojik ve sağkalım farklılıkları olan ayrı bir klinik varlık olarak kabul edildiği doğrulanmıştır (113).

İPAF'lı hastalar, BDH gibi immünsüpresif tedaviler kullanılarak mı tedavi edilmeli yoksa İPF gibi antifibrotik ile mi tedavi edilmeli? Bu sorunun kesin cevabı için daha fazla prospektif, randomize kontrollü, daha uzun takip süresine sahip, çok merkezli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (111).

İPAF'ı tanımlamanın bir parçası diğer BDH'nı ekarte etmektir. Romatologlar İPAF tanısında ve yönetiminde önemli bir rol oynar (114). İAH tespit edilen tüm hastaların uzman romatolog tarafından değerlendirilmesi önerilmektedir (115). Bu hasta grubuna yapılacak rutin romatolojik değerlendirmenin; semptomlar, klinik belirtiler, serolojik bulguların daha kapsamlı yorumlanarak doğru tanıya daha kısa sürede ulaşılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak; literatürde ülkemizde İPAF özelliklerini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadığından çalışmamız bu alanda ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızda İAH tespit edilen hastalarda komorbidite olmaması, klinik belirti olarak cilt lezyonu varlığı olması, eklem tutulumu olması, tükürük bezi biyopsisinde patoloji saptanması, serolojik tetkiklerde ANA pozitifliği olması olarak belirlenen beş bağımsız etkenin; OİAH grubunu saptamada yol gösterici önemli bulgulardır. Bu bulgular İAH nedeniyle değerlendirilen hastalarda immünsüpresif tedavi gereksinimini belirlemek açısından klinik pratiğe katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Travis WD, King TE, Bateman ED, et al. American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jan;165(2):277–304.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, 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 Sep;188(6):733–48.
3. Homma Y, Ohtsuka Y, Tanimura K, et al. Can interstitial pneumonia as the sole presentation of collagen vascular diseases be differentiated from idiopathic interstitial pneumonia? *Respiration.* 1995;62(5):248–51.
4. Woodhead F, Wells AU, Desai SR. Pulmonary Complications of Connective Tissue Diseases. *Clin Chest Med.* 2008 Mar;29(1):149–64.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Sep;198(5):e44–68.
6. Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L, Horton MR, Lechtzin N, Danoff SK. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir Med.* 2009 Aug;103(8):1152–8.
7. Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2016 Jun;47(6):1767–75.
8. Vivero F, Campins F, Lancellotti D, et al. Autoimmune interstitial lung disease in Latin-America. *Clin Immunol.* 2019 Feb;199:52–6.
9. Gulatia M. Diagnostic assessment of patients with interstitial lung disease. *Prim Care Respir J.* 2011 Jun;20(2):120–7.
10. Valeyre D, Freynet O, Dion G, Bouvry D, Annesi-Maesano I, Nunes H. Épidémiologie des pneumopathies infiltrantes diffuses. *Press Medicale.* 2010 Jan;39(1):53–9.

11. TÜRK TORAKS DERNEĞİ İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS (İPF) TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU 2018.
12. Ryerson CJ, Collard HR. Update on the diagnosis and classification of ILD. *Curr Opin Pulm Med*. 2013 Sep;19(5):453–9.
13. Gadre A, Highland KB, Mehta A. Reversible platypnea-orthodeoxia syndrome from ventilation-perfusion mismatch in interstitial lung disease: A novel etiology. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Jan;13(1):137–8.
14. Xaubet A, Agustí C, Luburich P, et al. Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(2):431–6.
15. Lancaster LH. Utility of the six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Multidiscip Respir Med*. 2018 Dec;13(1):1-5.
16. Muller NL. Clinical value of high-resolution CT in chronic diffuse lung disease. *Am J Roentgenol*. 1991;157(6):1163–70.
17. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Elicker BM, Leung JWT. High-resolution CT of the lung: Patterns of disease and differential diagnoses. *Radiol Clin North Am*. 2005;43(3):513–42.
18. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, 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 Mar;183(6):788–824.
19. Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in flanders. *Acta Clin Belg*. 2001;56(3):163–72.
20. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J*. 2014 Jan;8(1):55–62.
21. Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Oct;190(7):773–9.

22. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: The British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63(SUPPL. 5):8-9.
23. Putman RK, Rosas IO, Hunninghake GM. Genetics and early detection in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Apr;189(7):770–8.
24. Lynch JP, Sagggar R, Weigt SS, Zisman DA, White ES. Usual interstitial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006 Dec;27(6):634–51.
25. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J*. 2017 Oct;50(4):2-9.
26. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, 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 Jul;192(2):e3–19.
27. Dong SK, Collard HR, King TE. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc*. 2006 Jun;3(4):285–92.
28. 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 May;120(9):1029–38.
29. Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: Variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology*. 2000;217(3):701–5.
30. Kono M, Nakamura Y, Yoshimura K, et al. Nonspecific interstitial pneumonia preceding diagnosis of collagen vascular disease. *Respir Med*. 2016 Aug;117:40–7.
31. Travis WD, Hunninghake G, King TE, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Report of an American Thoracic Society Project. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun;177(12):1338–47.
32. Lee JY, Jin SM, Lee BJ, et al. Treatment response and long term follow-up results of nonspecific interstitial pneumonia. *J Korean Med Sci*. 2012

Jun;27(6):661–7.

33. Fraig M, Shreesha U, Savici D, Katzenstein ALA. Respiratory bronchiolitis: A clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(5):647–53.
34. Sieminska A, Kuziemski K. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Jul;9(1):1-6.
35. Vassallo R, Jensen EA, Colby T V., et al. The Overlap between Respiratory Bronchiolitis and Desquamative Interstitial Pneumonia in Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis: High-Resolution CT, Histologic, and Functional Correlations. *Chest.* 2003;124(4):1199–205.
36. Ryu JH, Colby T V., Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: A concise review. *Eur Respir J.* 2001;17(1):122–32.
37. Vassallo R, Ryu JH. Tobacco smoke-related diffuse lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008 Dec;29(6):643–50.
38. Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, et al. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease: Long-term outcome. *Chest.* 2007;131(3):664–71.
39. Walsh SLF, Nair A, Desai SR. Interstitial lung disease related to smoking: Imaging considerations. *Curr Opin Pulm Med.* 2015 Jul;21(4):407–16.
40. 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 Apr;298(15):801–9.
41. Knyazhitskiy A. Beneficial response to macrolide antibiotic in a patient with desquamative interstitial pneumonia refractory to corticosteroid therapy. *Chest.* 2008;134(1):185–7.
42. Kyung Soo Lee, Kullnig P, Hartman TE, Muller NL. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *Am J Roentgenol.* 1994;162(3):543–6.
43. Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: Clinical presentation,

radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest*. 2011;139(4):893–900.

44. Kastelik JA, Greenstone M, McGivern D V., Morice AH. Cryptogenic organising pneumonia [13]. *Eur Respir J*. 2006 Dec;28(6):1291-2.
45. Beasley MB. Acute lung injury. *Dail Hammar's Pulm Pathol*. 2008;1:64–83.
46. Johkoh T, Müller NL, Taniguchi H, et al. Acute interstitial pneumonia: Thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology*. 1999;211(3):859–63.
47. Suh GY, Kang EH, Chung MP, et al. Early intervention can improve clinical outcome of acute interstitial pneumonia. *Chest*. 2006;129(3):753–61.
48. Cha SI, Fessler MB, Cool CD, Schwarz MI, Brown KK. Lymphoid interstitial pneumonia: Clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J*. 2006 Aug;28(2):364–9.
49. Silva C, Flint J, Levy R, et al. Diffuse lung cysts in lymphoid interstitial pneumonia: high-resolution CT and pathologic findings. *J Thorac Imaging*. 2006;21(3):241-44.
50. Arish N, Eldor R, Fellig Y, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia associated with common variable immunodeficiency resolved with intravenous immunoglobulins. *Thorax*. 2006 Dec;61(12):1096–7.
51. Thusen J. Pleuroparenchymal Fibroelastosis: Its Pathological Characteristics. *Curr Respir Med Rev*. 2014 Feb;9(4):238–47.
52. English JC, Mayo JR, Levy R, Yee J, Leslie KO. Pleuroparenchymal fibroelastosis: A rare interstitial lung disease. *Respirol Case Reports*. 2015 Jun;3(2):82–4.
53. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: A spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J*. 2012 Aug;40(2):377–85.
54. Sato S, Hanibuchi M, Takahashi M, et al. A patient with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis showing a sustained pulmonary function due to treatment with pirfenidone. *Intern Med*. 2016



Mar;55(5):497–501.

55. Nakamura Y, Sugino K, Kitani M, Hebisawa A, Tochigi N, Homma S. Clinico-radio-pathological characteristics of unclassifiable idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Investig*. 2018 Jan;56(1):40–7.
56. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: Perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Sep;196(6):680–9.
57. Seaman DM, Meyer CA, Kanne JP. Occupational and Environmental Lung Disease. *Clin Chest Med*. 2015 Jun;36(2):249–68.
58. Camus P, Kudoh S, Ebina M. Interstitial lung disease associated with drug therapy. *Br J Cancer*. 2004;91:S18–23.
59. Nakamura H, Kanazawa M. Definition and Pathogenesis of Drug-Induced Lung Injury: What Is DLI? 2018;3–12.
60. Kamp D. Drug-induced Lung Disease. *ACCP Pulmonary Medicine Board Review*: 2011;319-33
61. Barrera P, Laan RFJM, Van Riel PLCM, Dekhuijzen PNR, Boerbooms AMT, Van De Putte LBA. Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(7):434–9.
62. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration*. 2004;71(4):301–26.
63. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):736–55.
64. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov;164(10 Pt 1):1885–9.
65. Harrison BDW, 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(1):59–64.
66. Ebell MH. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Am Fam*

- Physician. 2005 Nov;72(9):1701–4.
67. Valeyre D, Nunes H, Bernaudin JF. Advanced pulmonary sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(5):488–95.
68. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *EuR Respir J suppl* 2001;32:69-80
69. De Lauretis A, Veeraraghavan S, Renzoni E. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: How does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis*. 2011 Feb;8(1):53–82.
70. Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J*. 2009 Apr;33(4):882–96.
71. Ferri C, Sebastiani M, Lo Monaco A, et al. Systemic sclerosis evolution of disease pathomorphosis and survival. Our experience on Italian patients' population and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2014 Oct;13(10):1026–34.
72. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737–47.
73. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jun;165(12):1581–6.
74. Antoniu SA. Cyclophosphamide for scleroderma interstitial lung disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007 Mar;16(3):393–5.
75. M. Hassoun P. Lung involvement in systemic sclerosis. *Press Med*. 2011;40(1 PART2):25-35.
76. Kim EJ, Collard HR, King TE. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: The relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest*. 2009 Nov;136(5):1397–405.
77. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, et al. Extra-articular

manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2000;19(6):213–7.

78. Jurik AG, Davidsen D, Graudal H. Prevalence of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to some characteristics of the patients: A radiological and clinical study. *Scand J Rheumatol.* 1982;11(4):217–24.
79. Rajasekaran BA, Shovlin D, Lord P, Kelly CA. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: A comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Rheumatology.* 2001;40(9):1022–5.
80. Hozumi H, Nakamura Y, Johkoh T, et al. Acute exacerbation in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A retrospective case control study. *BMJ Open.* 2013 Sep;3(9):e003132.
81. Sakai F, Noma S, Kurihara Y, et al. Leflunomide-related lung injury in patients with rheumatoid arthritis: Imaging features. *Mod Rheumatol.* 2005 Jun;15(3):173–9.
82. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet.* 2005 Jul;366(9482):321–31.
83. Papathanasiou MP, Constantopoulos SH, Tsampoulas C, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Reappraisal of respiratory abnormalities in primary and secondary Sjogren's syndrome. A controlled study. *Chest.* 1986;90(3):370–4.
84. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: Clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008 Jul;87(4):210–9.
85. Davidson BKS, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(9):709–12.
86. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest.* 2006;130(5):1489–95.
87. Barnett J, Devaraj A. Computed Tomographic Imaging in Connective Tissue Diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(2):159–72.
88. Honda O, Johkoh T, Ichikado K, et al. Differential diagnosis of

- lymphocytic interstitial pneumonia and malignant lymphoma on high-resolution CT. *Am J Roentgenol.* 1999;173(1):71–4.
89. Chartrand S, Swigris JJ, Stanchev L, Lee JS, Brown KK, Fischer A. Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center experience. *Respir Med.* 2016 Oct;119:150–4.
90. Chen IJ, Jan Wu YJ, Lin CW, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol.* 2009;28(6):639–46.
91. Selva A, Grau J, Gamez C, et al. Conventional cancer screening versus PET/CT in dermatomyositis/polymyositis. *American Journal of Medicine.* 2010;123(6):558-562
92. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: A series of 107 patients. *Arthritis Rheum.* 2011 Nov;63(11):3439–47.
93. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009 Aug;23(4):469–80.
94. Bankier AA, Kiener HP, Wiesmayr MN, et al. Discrete lung involvement in systemic lupus erythematosus: CT assessment. *Radiology.* 1995;196(3):835–40.
95. Filipek MS, Thompson ME, Wang PL, Gosselin M V., Primack SL. Lymphocytic interstitial pneumonitis in a patient with systemic lupus erythematosus: Radiographic and high-resolution CT findings. *J Thorac Imaging.* 2004 Jul;19(3):200–3.
96. Todd DJ, Costenbader KH. Dyspnoea in a young woman with active systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009;18(9):777–84.
97. Reynolds JA, Toescu V, Yee CS, Prabu A, Situnayake D, Gordon C. Effects of rituximab on resistant SLE disease including lung involvement. *Lupus.* 2009 Jan;18(1):67–73.
98. Kasukawa R. Mixed connective tissue disease. *Intern Med.* 1999;38(5):386–93.

99. Sacoto G, Boukhilal S, Specks U, Flores-Suárez LF, Cornec D. Lung involvement in ANCA-associated vasculitis. *Press Medicale*. 2020 Oct;49(3):1-6.
100. Comarmond C, Crestani B, Tazi A, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: A series of 49 patients and review of the literature. *Med (United States)*. 2014 Nov;93(24):340–9.
101. Tanaka T, Otani K, Egashira R, et al. Interstitial pneumonia associated with MPO-ANCA: Clinicopathological features of nine patients. *Respir Med*. 2012 Dec;106(12):1765–70.
102. Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, et al. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2017 Jul;16(7):722–9.
103. Katsumata Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Interstitial lung disease with ANCA-associated vasculitis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015 Sep;9(Suppl 1):51–6.
104. Graney BA, Fischer A. Interstitial pneumonia with autoimmune features. *Ann Am Thorac Soc*. 2019 May;16(5):525–33.
105. Fernandes L, Nasser M, Ahmad K, Cottin V. Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features (IPAF). *Front Med*. 2019 Sep;6:1-9.
106. Ahmad K, Barba T, Gamondes D, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: Clinical, radiologic, and histological characteristics and outcome in a series of 57 patients. *Respir Med*. 2017 Feb;123:56–62.
107. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A, Smith V. Early Diagnostic and Predictive Value of Capillaroscopy in Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rev*. 2014 Apr;9(4):249–53.
108. Kelly BT, Moua T. Overlap of interstitial pneumonia with autoimmune features with undifferentiated connective tissue disease and contribution of UIP to mortality. *Respirology*. 2018 Jun;23(6):600–5.
109. Kim HC, Lee JH, Chae EJ, Song JS, Song JW. Long-term clinical

course and outcome of interstitial pneumonia with autoimmune features. *Respirology*. 2020 Jun;25(6):636–43.

110. Kamiya H, Panlaqui OM. Systematic review and meta-analysis of the prognosis and prognostic factors of interstitial pneumonia with autoimmune features. *BMJ Open*. 2019 Dec;9(12):1-13.
111. Sambataro G, Sambataro D, Torrisi SE, et al. Clinical, serological and radiological features of a prospective cohort of Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF) patients. *Respir Med*. 2019 Apr;150:154–60.
112. Sebastiani M, Cassone G, De Pasquale L, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center prospective follow-up study. *Autoimmun Rev*. 2020 Feb;19(2):1-5.
113. Sebastiani M, Faverio P, Manfredi A, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: Why rheumatologist–pulmonologist collaboration is essential. *Biomedicines*. 2021 Dec;9(1):1–15.
114. Wilfong EM, Lentz RJ, Guttentag A, et al. Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features: An Emerging Challenge at the Intersection of Rheumatology and Pulmonology. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Dec;70(12):1901–13.
115. Levi Y, Israeli-Shani L, Kuchuk M, Shochet GE, Koslow M, Shitrit D. Rheumatological assessment is important for interstitial lung disease diagnosis. *J Rheumatol*. 2018 Nov;45(11):1509–14.

## TEŞEKKÜR

Tamamlamış olduğum tez çalışmam sırasında bilgi ve birikimini benimle paylaşan, bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Yavuz Pehlivan, başasistanlığım süresince beraber çalışmaktan onur duyduğum başhekimimiz Prof. Dr. Rıdvan Ali ve anabilim dalı başkanlarımız Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş ile Prof. Dr. Alparslan Ersoy başta olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen, bana iyi bir hekim olmayı öğreten tüm hocalarıma,

Tez çalışmam sırasında mesleki deneyimlerini benimle paylaşan Doç. Dr. Funda Coşkun'a ve yine tez çalışmam sırasındaki ilgisi ve desteği için Öğr. Gör. Dr. Belkıs Nihan Coşkun' a,

Başasistanlık sürecinde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum mesai arkadaşlarım Uzm. Dr. Fazıl Çağrı Hunutlu, Dr. Mehmet Refik Göktuğ, sekreterimiz Muammer Güneş ve başhemşiremiz ablam Semure Zengi'ye,

Çalışma hayatının zorluklarına beraber göğüs gerdiğim dostlarım Dr. Duygu Yanık, Dr. Hatice Demirci, Dr. Neslişah Arslan'a, asistanlığımın ilk gününden itibaren beraber çalıştığım Uzm. Dr. Zeliha Kübra Özdemir'e ve tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Dr. Yusuf Çeşmeci ve Dr. Ahmet Yurttaş'a,

Uzakta olsa da her zaman yanımda olduğunu bildiğim kardeşim Meral Öztürk'e,

Beni ben yapan, bugünlere gelmemi sağlayan, iyi bir insan olabilmeyi öğreten, bana her zaman destek olan canım ailem Hatice Urhan, Muharrem Urhan, Gökhan Urhan, Yeşim Urhan ve Egehan Urhan'a

Son olarak, hayat arkadaşım, şansım, biricik eşim Ömer Faruk Kamburoğlu'na

Saygı, sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aynur KAMBUROĞLU

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı-Soyadı:** Aynur KAMBUROĞLU

**Doğum Tarihi ve Yeri:** [REDACTED]

**Görev Yeri ve Akademik Ünvanı:**

Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Araştırma Görevlisi Doktor

**Mezun Olduğu Üniversite / Fakülte ve Mezuniyet Tarihi:**

**Lisans / Yüksek Lisans:** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi / 01.07.2016

**Doktora:** Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Uzmanlığı / 2017-2021