# Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları

BÖLÜM 3.3

*Fatma Çiftci*
*ORCİD: 0000-0001-8141-2311*

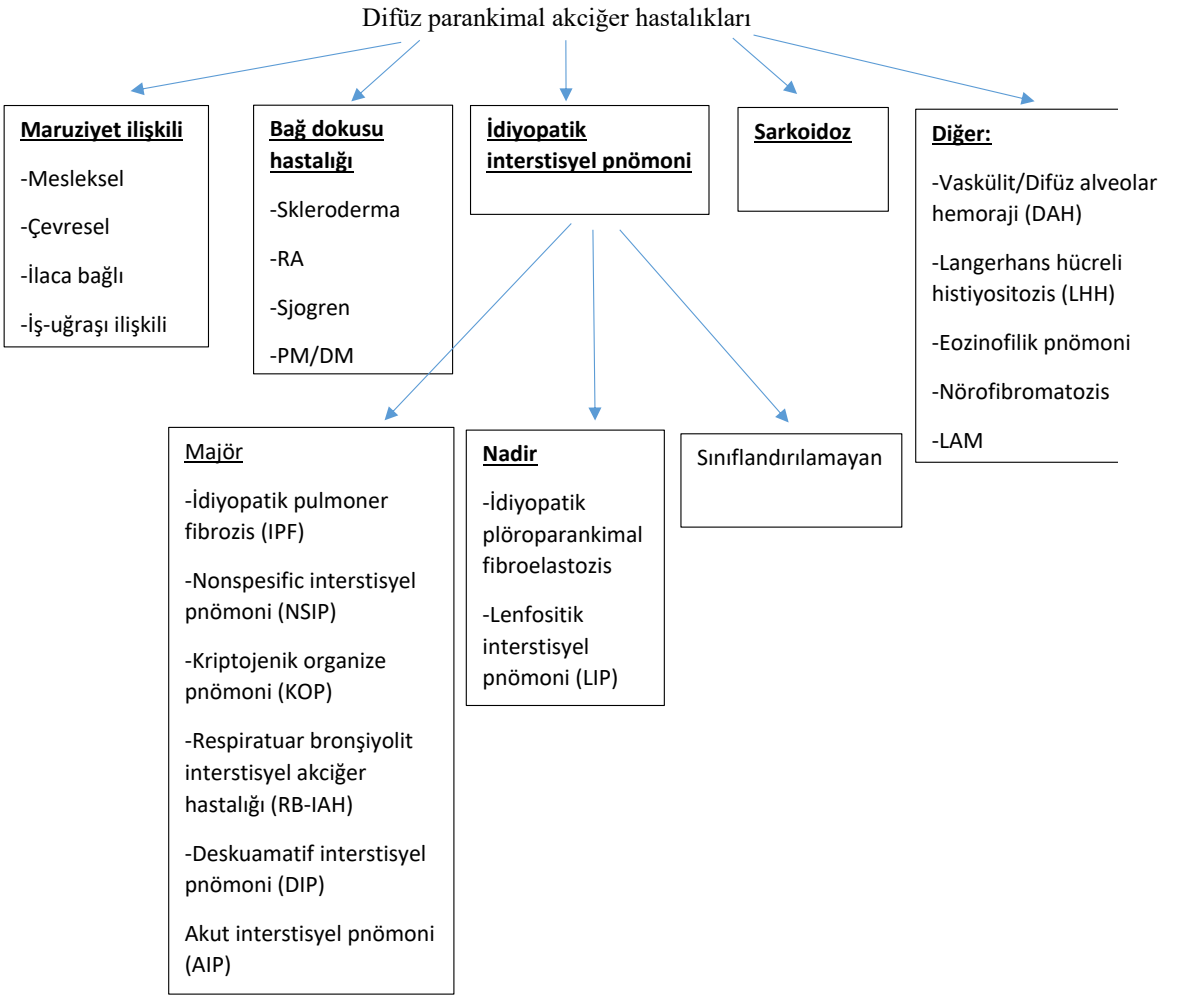
## Giriş

Difüz parankimal akciğer hastalığı (DPAH), akciğer parankiminin difüz olarak etkilendiği, inflamasyon ve fibrozis ile seyreden, akut veya kronik seyirli iki yüzden fazla patolojinin yol açtığı ancak klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri birbirine çok benzeyen hastalıklar için genel bir tanımlamadır. DPAH, interstisyel akciğer hastalığı veya difüz interstisyel akciğer hastalığı olarak da adlandırılmakta ancak bu hastalıklar sadece interstisyumu değil, tüm akciğer parankimini etkilediğinden DPAH olarak adlandırılması daha doğru olacaktır.

DPAH için etiyolojik, histopatolojik, radyolojik özelliklerine göre yapılmış olan sınıflamaların her birinin yetersiz kaldığı noktalar vardır. Yeni etyolojik nedenlerin belirlenmesi ve hastalığın patogenezinin bilinmeyen yönlerinin aydınlanması ile sınıflamalar güncellenmektedir (1). Ancak histopatolojik özelliklerin daha iyi tanımlanması yeni bir sınıflama gereksinimi oluşturmuştur. Buna göre DPAH öncelikle dört ana gruba ayrılmıştır; 1-Etyolojileri bilinen parankim hastalıkları; 2-İdiyopatik İnterstisyel pnömoniler (İİP); 3-Granülomatöz hastalıklar ve 4-Diğerleri. İİP'ler ise İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ve İPF dışı olmak üzere 2 alt gruba ayrılmıştır. İPF dışı İİP'ler grubunda Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP), Lenfositik interstisyel pnömoni (LIP), Akut interstisyel pnömoni (AIP), Deskuamatif interstisyel pnömoni (DIP), Respiratuar bronşiyolit-interstisyel akciğer hastalığı (RB-IAH) ve kriptojenik organize pnömoni (KOP) yer alır (2) (**Şekil 1**).

Öyküde hastalığın başlangıç süresi, cinsiyet, yaş, sigara, maruziyetler, ilaçlar ve soygeçmiş ayrıntılı öğrenilmelidir. Hipersensitivite pnömonisi, akut interstisyel pnömoni ve sarkoidozda semptomlar akut başlangıçlı olabilir. Akut eozinofilik pnömoni, kriptojenik organize pnömoni ve kollajen doku hastalıkları ile ilişkili veya ilaç ile ilişkili DPAH'larında akut ya da subakut bir gidiş görülür. Hipersensitivite pnömonisinde akut, subakut ya da kronik seyir olabilir. Lenfanjioleiomyomatozis, sarkoidoz, bağ dokusu hastalıkları akciğer tutulumu, kadın cinsiyette daha sık görülür. Respiratuar bronşiyolit, deskuamatif interstisyel pnömoni, idiyopatik pulmoner fibrozis, langerhans hücreli histiyositoz sigara ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarıdır. Gemi sanayi, tesisatçılık, boya, mobilya gibi asbest maruziyeti olan iş kolları asbestozis, madencilik, cam işleme, kot taşlama, taş kırma, diş teknisyenliği ise silikozis açısından riskli mesleklerdir. Kuş, güvercin besleyenlerde hayvancılık ile uğraşanlarda hipersensitivite pnömonisi görülebilir.

En sık semptomlar efor dispnesi ve kuru öksürüktür. Akciğer dışı bulgular eşlik ediyorsa (artralji, hematüri, baş ağrısı, cilt bulguları, kuru




**Şekil 1-** Difüz parankimal akciğer hastalıkları sınıflaması

göz, kuru ağız vs) bağ dokusu hastalıkları ve vaskülit düşünülmelidir.

Fizik muayene ve laboratuvar bulguları altta yatan hastalığa göre farklılık gösterir. Tanıda toraks bilgisayarlı tomografisi, bronkoskopik işlemler (bronkoalveolar lavaj, transbronşiyal akciğer biyopsisi, endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ile transbronşiyal lenf nodu aspirasyonu) ve tanı konulamayan olgularda akciğer biyopsisi kullanılır.

Tedavide öncelikle altta yatan nedenin ortadan kaldırılması ve risk faktörlerinin uzaklaştırılması önceliklidir. Bağ dokusu hastalıkları ve vaskülitlerde kortikosteroidler ve diğer immunsupresif ajanlar, idiyopatik pulmoner fibroziste antifibrotik tedaviler kullanılır. Kronik progresif hastalarda pulmoner rehabilitasyon uygulanmalıdır (3). Uygun hastalarda akciğer nakli düşünülmelidir (4).

## İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) sebebi belli olmayan, genellikle ileri yaşlarda görülen, fibrozis ile karakterize, akciğere sınırlı, kronik ve progresif bir interstisyel pnömonidir (5).

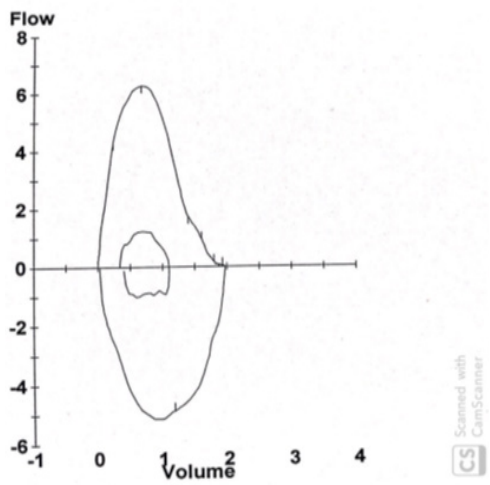
Ortalama sağkalımın 3-5 yıl olduğu bu hastalıkta farklı ülkelerden elde edilen epidemiyolojik

verilere göre prevelansı 100.000'de 1.5-35 arasında beklenir.

Olağan interstisyel pnömoni (OİP), İPF'in histopatolojik görüntüsüdür. İPF dispnede artış, akciğer fonksiyonlarında bozulma ile seyreden ve günümüzde halen kötü prognozla karakterize bir hastalıktır (5). İPF tanısını koyarken alternatif etiyolojilerin dışlanması en önemli sorundur. Toplumda İPF görülme insidansı yaşla artar ve en sık olarak 6-7. dekatta tanı konulur. İleri yaşlarda daha sık görülmesinin nedeni apopitoz ya da rejenerasyon kabiliyetinin azalmasına bağlanmaktadır (6).

Hastalarda en sık görülen klinik bulgu yavaş gelişen progresif dispnedir. Çoğunlukla tabloya inatçı kuru öksürük eşlik eder. Fizik incelemede velkro ralleri adı verilen bibaziler ince raller duyulur. Çomak parmak sık görülür. Nadiren hastalar akut alevlenme semptomları ile başvurup tanı alabilir. Erkek hasta sayısı kadınlardan daha fazladır. Hastaların büyük bir çoğunluğunda sigara öyküsü vardır (7). Yirmi paket-yıldan daha fazla sigara içmenin İPF patogenezinde rolü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Ayrıca sigara içenlerde ya da daha önceleri sigara içme öyküsü olanlarda İPF gelişme riski hem yüksektir hem de prognoz, sigara içmemiş İPF'lilere göre daha kötüdür.

Solunum fonksiyon testlerinde restriktif akım kısıtlanması ve difüzyon kapasitesinde azalma görülür (**Şekil 2**). İPF ve amfizem birlikteliği "kombine pulmoner fibrozis amfizem" (KPFA) olarak tanımlanır. Bu olguların solunum fonksiyon testlerinde difüzyon kapasitesi daha düşük, hava hapsi daha belirgin, egzersiz desaturasyonu belirgindir (8). KPFA olgularında pulmoner hipertansiyon (%50) ve akciğer kanseri insidansı (%47) daha yüksek ve bazı kohortlarda ölüm riski daha fazladır (9). İPF ile birlikte sık görülen komorbiditeler akciğer kanseri, pulmoner hipertansiyon, uyku apnesi, diyabet ve koroner arter hastalığıdır (9). Progresif fibrotik akciğer hastalıkları hakkında halen açıklanamayan noktalar mevcuttur (**Şekil 3**).




**Şekil 2-** İPF'de spirometride akım-volüm eğrisi




**Şekil 3-** Progresif fibrotik akciğer hastalıkları hakkında bilinen ve bilinmeyenler

İPF şüphesi olan hastada mutlaka detaylı bir öykü alınmalıdır. Kullandığı ilaçların tümü, çevresel maruziyet (iş, ev ve çok sık ziyaret ettiği ortamlarda) sorgulanmalıdır. Küf, kuş, tüy, evcil hayvanlar, çiftlik hayvanları, metal tozları (pirinç, kurşun, çelik), tahta tozu (çam), taş cilalama ve kesme, şimdiki ve daha önce yaptığı meslekler, şimdiki ve daha önce yaptığı hobiler ayrıntılı sorulmalıdır.

Elli yaş altında İPF çok nadirdir. Bu hastalarda subklinik bağ dokusu hastalığı araştırılmalıdır. Genetik yatkınlık tam olarak belirlenemese de bazı olguların ailelerinde de fibrotik interstisyel akciğer hastalığına rastlanmaktadır. Sporadik veya ailesel pulmoner fibrozis olan hastaların en az %30'unda fibrozis riskini arttıran predispozan bir genetik faktör saptanmıştır.

Günümüzde İPF ile ilişkili bazı gen varyantları tanımlanmıştır (10). Mucin 5b (MUC5B), Toll Interacting Protein (TOLLIP), Desmoplakin (DSP), A-Kinase Anchoring Protein 13 (AKAP13) varyantları, telomeraz kompleks mutasyonları ve sürfaktan oluşturan gen mutasyonları en önemli mutasyonlardır.

## İPF Radyolojisi

İPF'nin en önemli BT bulguları bal peteği, traksiyon bronşektazisi ve bronşiolektazisidir. Çok yoğun olmamak koşuluyla eşlik eden buzlu cam ve ince retikülasyon görülebilir. Bu BT bulguları olağan interstisyel pnömoni (OİP) görünümünü tanımlar (3) (**Tablo 1**).

Bal peteği, 3-10 mm yarıçaplı, duvarları belirgin, kümelenmiş hava kistleridir. Retiküler pattern, traksiyon bronşektazisi ve bronşiolektaziye eşlik eder.

Traksiyon bronşektazisi, pulmoner fibrozisin anahtar bir bulgusudur. Hafif bronşiyal duvar irregülaritesinden belirgin hava yolu distorsiyonu ve varikozitesine kadar değişebilir. Genellikle periferik ve subplevraldir. OİP'de bal peteği kistlerine eşlik eder ve periferik traksiyon bronşektazisi olarak adlandırılır.

Buzlu cam opasiteleri, bronş ve damar sınırlarının korunduğu, akciğerde dağınık opasitelerdir. OİP'de retiküler infiltrasyonlar eşlik eder. Saf buzlu cam tipik bulgu değildir. İPF'de saf buzlu cam görünümü akut alevlenmeyi düşündürür. İPF'de lezyonlar subplevral ve bazal yerleşimlidir.

BT'de yukarıda sözü edilen dört özelliğin hepsi birlikte varsa buna "kesin OİP paterni" denir. Eğer bal peteği yok ve diğerleri varsa (alt zonlarda subplevral yerleşimli retikülasyonlar ve traksiyon bronşektazileri) bu görüntüye "olası OİP paterni" denir (11). Olası OİP görünümünün olması İPF tanısı için yeterli değildir. Histopatolojik inceleme gerekir. Bu olguların bu konuda uzman göğüs hastalıkları, romatoloji, patoloji, radyoloji, transplantasyon yapan göğüs cerrahisi uzmanı ve pulmoner rehabilitasyon ekibinden oluşan multidisipliner konsey tarafından değerlendirilmesi önerilir.

**Tablo 1-** İPF bilgisayarlı tomografi bulguları

| OİP | Olası OİP | OİP için belirsiz |
|---|---|---|
| Subplevral ve bazal predominant; dağılımı genellikle heterojen*<br>Balpeteği ve periferik traksiyon bronşektazisi | Subplevral ve bazal predominant; dağılımı genellikle heterojen*<br>Retiküler pattern ve periferik traksiyon bronşektazisi<br>Hafif buzlu cam eşlik edebilir | Subplevral ve bazal predominant;<br>Silik retikülasyon;<br>Hafif buzlu cam veya distorsiyon ("erken OIP paterni")<br>BT özellikleri ve/veya akciğer fibrozisinin dağılımı hiçbir özgün etiyolojiyi düşündürmez |

**Tablo 2-** Fibrotik akciğer hastalıklarında radyolojik ayırıcı tanı

| Bulgu | Ayırıcı Tanı |
|---|---|
| Plevral plaklar | Asbestozis |
| Dilate özofagus | Bağ dokusu hastalığı |
| Distal klavikuler erozyon | Romatoid artrit |
| Çok büyük lenf nodları | Diğer |
| Plevral efüzyon, plevral kalınlaşma | Bağ dokusu hastalığı/ilaç |
| Cilt, eklem, döküntü ve diğer sistemik belirtiler | Bağ dokusu hastalığı |

Fibrotik akciğer hastalığı olan bir hastada bazı radyolojik bulgular ise İPF tanısından uzaklaştırır (**Tablo 2**).

## Laboratuvar Testleri

İPF'de laboratuvar testleri genellikle bağ dokusu hastalıkları (BDH) ayırıcı tanısını yapmaya yöneliktir. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile birlikte bağ dokusu antikorlarından ANA, rheumatoid factor, Anti SCL-70, Anti JO-1, Anti RO-52, Anti ds-DNA, AMA, myozit panel, anti-cyclic citrullinated peptid rutin olarak bakılmalıdır (7).

Bronkoalveoler lavaj İPF tanısında rutin olarak kullanılmaz. Yeni tanı, etiyolojisi bilinmeyen interstisyel akciğer hastalığında BT'de olası OİP veya hipersensitivite pnömonisi veya eozinofilik pnömoni gibi alternatif bir tanı düşünülüyorsa BAL sıvısında ayrıntılı sitolojik inceleme ve ayrıntılı hücre sayımı tanıya yardım eder (5).

Video-Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (Video-assisted thoracoscopic surgery-VATS), BT bulguları kesin OİP ile uyumsuz olgularda yapılır. Biyopsi kararı, endikasyon olsa dahi mutlaka hastanın klinik durumuna göre verilir. İnterstisyel akciğer hastalığı tanısı için biyopsi yapılırken 2 veya 3 lobdan çoklu biyopsiler alınmalıdır (12). Segmentler arasında da patolojik farklılıklar olabilir. Bu durumda multidisipliner konsey kararına göre tanı konulur.

## Histopatolojik Özellikler

OİP histopatolojisinde en önemli tanısal kriter dağınık heterojen dens fibrozistir. Akciğer yapısında remodelling, fibroblastik fokuslar mikroskobik bal peteği görünümü mevcuttur. Akciğer parankiminde fibroz alanları yama tarzındadır. Fibrotik alanların yanı sıra sağlam akciğer dokuları da görülür, buna mekansal (spatial) heterojenite denir. Fibrotik alanlarda eski fibrozis ile birlikte yeni fibroblastik odaklar da görülür buna ise zamansal (temporal) heterojenite denir. Subplevral ve paraseptal alanda histopatolojik değişiklikler daha belirgindir. İnflamasyon hafiftir ve dağınık, lenfosit ve plazma hücresinden zengin interstisyel infiltratlar, tip 2 pnömosit ve bronş epiteli hiperplazileri görülür (**Şekil 4**).

## IPF Akut Alevlenmesi

Akut alevlenme ile solunumsal kötüleşme olguların %5-10'nunda görülür. Alevlenmeler sekonder sebeplere de bağlı olabilir. Pnömoni, pulmoner emboli, pnömotoraks, akut koroner sendrom ve kalp yetmezliği İPF akut alevlenmesine sebep olan sekonder patolojilerdir (13). Araştırma sonuçlarına göre İPF'de mortalite riskini arttıran özellikler tanımlanmıştır:

Bazal faktörler

- Dispne şiddeti
- DLCO< %40 pred
- 6 dakika yürüme testinde desaturasyon ≤%88
- BT'de yaygın bal peteği
- Pulmoner hipertansiyon

Takipte
- Dispne şiddetinde artış
- FVC'de ≥ %10 azalma
- DLCO'da ≥ %15 azalma
- BT'de fibrozisin artışı (13)

## Tedavi

Günümüzde İPF tedavisinde hastalık seyrini değiştiren farmakolojik tedaviler ve ilaç dışı tedaviler kullanılmaktadır. İlaç dışı tedavi olarak hasta eğitimi, sigaranın bıraktırılması, psikososyal destek sağlanması, pulmoner rehabilitasyon, aşılama, uzun süreli oksijen desteği ve palyatif bakım sağlanmalıdır. Hastalar tanı konulur konulmaz akciğer nakli açısından değerlendirilmelidir. Komorbid durumlara yönelik tedaviler yapılmalıdır. IPF transplantasyon endikasyonları içinde en kötü prognozlu hastalıklardandır. Bu kötü prognoz nedeniyle nakil için erken refere edilmesi önemlidir (13).

İPF farmakolojik tedavisinde antifibrotik ajanlar olan pirfenidone ve nintedanib kullanılır. Pirfenidone, oral antifibrotik bir ajandır. In vitro profibrotik ve proinflamatuar sitokin yolaklarını düzenler (TGF β ve TNF α'nın down-regülasyonu), fibroblast proliferasyonunu ve kollojen sentezini azaltır. CAPACITY ve ASCEND araştırmalarında yıllık FVC kaybında azalma, progresyonsuz sağkalımda artma, alevlenme sayısında azalma ile ilişkili bulunmuştur (14,15). 40 mg/kg/gün (200 mg 4x3 tablet maksimum 2400 mg/gün veya 267 mg 3x3 maksimum 2403 mg/gün) dozunda, bölünmüş dozlarda, yemeklerle birlikte alınmalıdır. Etkili minimum doz 1200 mg/gün olduğundan bunun üzerinde kalınması önerilir. Fotosensitivite, bulantı, dispepsi, kusma, anoreksi ve döküntü en sık görülen yan etkileridir. Bu ilacı kullanan hastalarda tedavi öncesi ve ilk 6 ay boyunca ayda bir daha sonra 3 ayda bir ALT, AST, bilirubin kontrolü önerilir.

Nintedanib, vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve PDGF gibi çok sayıda büyüme faktörü reseptörünü hedef alan tirozin kinazların intrasellüler inhibitörüdür. TOMORROW, INPULSIS-1, INPULSIS-2 araştırmalarında yıllık FVC kaybında azalma, yaşam kalitesinde düzelme ve akut alevlenmelerde azalma ile ilişkili bulunmuştur (16,17). 150 mg 2x1 dozunda ile kullanılır. Bu dozu tolere edemeyen, yan etkilerle baş edilemeyen hastalarda 2x100 mg kullanılabilir. Diyare, dispepsi ve bulantı en sık görülen yan etkileridir. Kanama riskinde az da olsa artış yapabildiği için antikoagülan kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler riski olan olgularda dikkat edilmelidir. Tedavi öncesinde, tedavinin ilk 3 ayında her ay, daha sonra klinik olarak gerektikçe ALT, AST, bilirubin kontrolü önerilir.

FVC ≥%50, DLCO ≥%30 olan hafif ve orta düzeydeki İPF olgularında erken dönemde antifibrotik tedavi başlanması önerilir. Antifibrotik ilaç alan hastalar, tedavinin devam kararı için altı ayda bir solunum fonksiyon testleri ile değerlendirilmelidir. Tedavinin birinci yılı sonunda, tedavi başlangıcına göre FVC'de artış elde edilen, stabil kalan ya da %10'dan daha az kayıp gösteren (ataklar dışında) olgularda tedavi başarılı kabul edilir ve ilaca devam edilir. Birinci yıl sonunda yapılan değerlendirmede tedavi başlangıcındaki predikte değere göre FVC'de %10 veya daha fazla düşüş varsa tedavi yanıtsızlığı olarak kabul edilir. Tedavi başarısızlığı veya intolerans durumunda diğer antifibrotik ilaca geçilebilir (18).

İPF tanısı konulduğunda hasta akciğer nakli açısından değerlendirilmeli ve erken dönemde nakil merkezine refere edilmelidir. IPF'de akciğer nakli için listeye alma kriterleri belirlenmiştir (4):

- İzlemde 6 ayda FVC de >%10 azalma (%5 azalma da kötü prognozla ilişkili olabilir, listeleme düşünülebilir)
- 6 ayda DLCO da >%15 azalma
- 6DYT sırasında <%88 saturasyon veya <250 m yürüme mesafesi veya 6 aylık süre içinde mesafede >50 m azalma
- EKO veya sağ kalp kateteri ile pulmoner hipertansiyon
- Solunumun bozulması, pnömotoraks veya akut alevlenme yaşayan olguların nakil listesine alınması düşünülmelidir.

Sonuç olarak, İPF akciğerde kronik progresif fibrozis ile karakterize, kötü prognozlu bir hastalıktır. İPF tanısında multidisipliner konsey değerlendirmesi önemlidir. Antifibrotik tedavi erken dönemde başlanmalıdır. Tanı konulduğu andan itibaren transplantasyon için değerlendirilmelidir. Pulmoner rehabilitasyon gibi yaşam kalitesini arttıran tedaviler en kısa zamanda planlanmalıdır.

## Sarkoidoz

Sarkoidoz etiyolojisi bilinmeyen, multisistemik, granülomatöz inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. En sık olarak akciğer ve lenf nodu tutulumu görülür. Kadınlarda daha sıktır ve 20-40 yaşları arasında ortaya çıkar.

En sık görülen klinik bulgular kuru öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, kilo kaybı, ateş, deri döküntüsüdür ancak klinik bulgu vermeden de ortaya çıkabilir.

Hastalık akciğer grafisindeki görünüme göre evrelenir:
Evre 0: Normal akciğer grafisi
Evre 1: Bilateral hiler lenfadenopati
Evre 2: Bilateral hiler lenfadenopati ve parankimal tutulum
Evre 3: Parankimal tutulum
Evre 4: Parankimal fibrozis

Tanısı için uyumlu klinik ve radyolojik bulgular yanında histopatolojik olarak non-kazeifiye granülomların gösterilmesi gereklidir. Ayrıca BAL'da lenfositoz ve CD4/CD8 oranının 3,5'in üzerinde olması sarkoidoz tanısını destekler. Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülebilir. Tanı için özgün bir test olmasa da olguların yarısında serumda anjiyotensin konverting enzim (ACE) düzeyi yüksektir. Hastalığın aktivasyonunu gösterir. Solunum fonksiyon testleri çoğunlukla normalken, bazen restriktif akım kısıtlanması görülebilir.

Hasta semptomatik veya kalp, göz, santral sinir sitemi gibi organ tutulumu varsa tedavi önerilir. Tedavide uzun süreli sistemik steroid tedavisi kullanılır. Tedavi olan olgularda nüks oranı daha fazladır. Tedaviye dirençli olgularda metotreksat ve azatiopurin kullanılabilir (19).

## Hipersensitivite Pnömonisi

Hipersensitivite pnömonisi duyarlanmış kişilerde organik toz ve partiküller başta olmak üzere çeşitli allerjenlerin tekrarlayan inhalasyonu sonucunda meydana gelen IgE aracılı olmayan immünolojik bir hastalıktır. İnhale edilen antijenin özelliğine ve yoğunluğuna, maruziyetin süresine ve kişinin immünolojik yanıtına bağlı olarak akut, subakut ve kronik formda klinik tablo oluşturur (20).

HP'ye neden olan antijenler hayvan protein veya glikoproteinleri, bitkiler, bakteriler, mantarlar, protozoalar, virüsler, kimyasallar ve ilaçlar olarak sayılabilir.

Antijen inhalasyonundan sonra akut yanıt bronşiyollerde, alveollerde ve interstisyumda mononükleer hücre ve nötrofil infiltrasyonu ile karakterize nonspesifik difüz pnömoni tablosudur. Tekrarlayan maruziyetlerde bronşiyollerde lenfosit infiltrasyonu ile subakut evre gelişir. Kronik evre ise üç hafta içinde gelişir ve nonkazeöz epi-

teloid granülomlar ile karakterizedir. Uzun süreli maruziyetlerde progresif fibroz ve bronşiyolitis obliterans gelişebilir. Kronik dönemde akciğer fibrozisi ve bal peteği kistleri ile olağan interstisyel pnömoniye benzer bir histopatoloji görülebilir. Ancak HP'de inflamatuvar ve fibrotik yanıtın patogenezi tam olarak aydınlanmamıştır (21).

### Akut Form

Duyarlı kişinin yoğun antijene aralıklı maruziyeti ile meydana gelir. Semptomlar antijen maruziyetinden 4-8 saat sonra ortaya çıkar ve akut viral infeksiyonu taklit eder. En sık görülen semptomlar yüksek ateş, üşüme, halsizlik, miyalji, kuru öksürük ve dispnedir. Fizik incelemede bibaziler raller duyulur ve bu haftalarca devam edebilir. Duyarlı kişi, etkilendiği ortamı terk ettikten sonra 18-24 saat içinde kendiliğinden iyileşir. Akut HP'de başlıca bulgu buzlu cam görünümüdür.

### Subakut Form

Duyarlı kişilerin antijeni sürekli olarak ve düşük konsantrasyonda inhale etmeleri sonucu gelişir. Semptomlar daha sinsi ilerler. Akut semptomlar olmaksızın haftalar aylar içinde artan progresif bir dispne söz konusudur. Fizik incelemede bibaziler raller ve egzersizle hipoksemi saptanır. Kişinin ortamdan uzaklaşması semptomların iyileşmesiyle sonuçlanır. Subakut HP'de sentrilobüler nodüller ve buzlu cam görünümü ile birlikte hava hapsi ve mozaik perfüzyon en sık rastlanan bulgulardır.

### Kronik Form

Düşük dozda kronik antijen maruziyeti sonucu oluşur ve akut ataklar olmaksızın geri dönüşümsüz akciğer hasarıyla seyreder. Progresif dispne, öksürük, huzursuzluk ve kilo kaybı başlıca semptomlardır. Bu formda interstisyel fibrozis başlıca bulgudur. Bibaziler raller duyulur, çomak parmak olguların %20-50'sinde görülür. Kronik olgularda pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişebilir. Antijen maruziyetinin kesilmesi semptomlarda iyileşme sağlamaz. Kronik HP'de fibrozis bulguları olan düzensiz lineer opasiteler, bal peteği akciğer ve traksiyon bronşektazisi BT bulgularıdır. Üst ve orta zon tutulumu izlenir. Subakut evrenin tipik bulguları olan sentrilobüler nodüller ve buzlu cam kronik evrede de görülebilir, bu devam eden antijen temasının göstergesidir.

HP tedavisinde en önemli nokta erken tanı ve antijen maruziyetinin en kısa sürede kesilmesidir. Tedavide sistemik steroid kullanılır. HP'nin prognozu antijen tipi ve antijen maruziyet süresine, inhale edilen antijenin dozuna ve hastalığın klinik formuna göre değişmektedir. Akut formda genellikle prognoz iyidir ve tam remisyon çoğunlukla gözlenir. Kuş besleyicisi hastalığında semptom süresi altı haftadan azsa ve antijen maruziyeti kesilirse tam iyileşme her olguda gözlenir. Kronik HP'de fibrozis gelişmişse prognoz kötüdür ve sağkalımı etkileyen en önemli faktördür (22).

## Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSİP)

NSİP paterni yalnızca idiopatik değil, kollajen doku hastalıkları, hipersensitivite pnömonisi, ilaç toksisitesi ve ailesel pulmoner fibrozis gibi hastalıklarda da görülebilir. İPF'e göre daha genç hastalarda (40-50 yaş) görülür. Klinik olarak dispne, kuru öksürük, ateş, halsizlik semptomları izlenir. Multidisipliner yaklaşım tanıda büyük önem taşır. BT'de bilateral buzlu cam görünümü, bronşektazi ve düzensiz retiküler opasiteler vardır. Subplevral tutulum olmaması NSİP'i OİP'den ayırmada yardımcıdır. Histopatolojik olarak temporal heterojenite ile karakterize olan OİP'nin aksine NSİP'de interstisyel fibrozis ve inflamasyon diffüz ve uniformdur. Fibroblastik odaklar ve bal peteği görünümü yoktur. Olguların çoğu fibrotik NSİP iken az sayıda olgu-

da inflamasyon bulgularının daha fazla olduğu sellüler NSİP paterni de görülebilir. Hücresel formun tedaviye yanıtı daha iyidir. Tedavide steroid ve sitotoksik ajanlar kullanılabilir. Prognoz değişkendir, olguların bir kısmı tedaviye iyi yanıt verir veya stabil giderken bazı olgular son evre fibrozis ve ölümle sonuçlanmaktadır (22).

## Respiratuar Bronşiyolit-İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-İAH)

Sigara ilişkili idiyopatik bir interstisyel pnömonidir. 40-50 yaşlarında 30 paket-yıl üzeri sigara içen erkeklerde daha sık görülür. Hastalar genelde asemptomatiktir, dispne ve öksürük yakınması olabilir. Tipik BT bulguları yama tarzında buzlu cam opasiteleri ve sentrilobüler nodüllerdir (23). Akciğer biyopsisi olmaksızın tanı konulabilmektedir. Tedavide en önemli adım sigaranın bırakılmasıdır. Hastalığın gidişi değişkendir, hastaların az bir kısmında sigaranın bırakılmasına rağmen progresyon görülmektedir. Yaygın hastalığı olan semptomatik hastalarda steroid tedavisi önerilir (24).

## Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni (DİP)

Alveol lümeni ve septalarda alveolar makrofaj birikimiyle karakterize idiyopatik bir interstisyel pnömonidir. Olguların %90'ında sigara ilişkilidir. 40-50 yaş, erkeklerde sık görülür. İntraalveolar pigmente makrofaj birikimi açısından RB-İLD ile benzerlik gösterir. Pigmente makrofaj birikimi DİP'de daha yaygındır. En önemli bulgusu haftalar içinde gelişen dispne ve öksürüktür. BT'de alt zonlarda periferik yerleşimli, yama tarzında buzlu cam alanları, düzensiz lineer ve retiküler opasiteler izlenir. Tedavide en önemli adım sigaranın bırakılmasıdır. Semptomatik hastalarda steroid tedavisi kullanılır (24).

## Kriptojenik Organize Pnömoni (KOP)

KOP alveol duvarında kronik inflamasyona bağlı alveol içerisinde granulasyon dokusu birikimi ile karakterize idiyopatik organize pnömonidir. 55 yaşlarında, kadın ve erkekte eşit oranda görülür. KOP subakut başlangıçlıdır. Hastalar dispne, öksürük, ateş, myalji semptomlarıyla başvurur. BT'de subplevral, peribronşial veya bant tarzı yama şeklinde hava bronkogramı içeren konsolidasyon ve buzlu cam alanları vardır. Perilobüler opasiteler, 'ters halo-atoll işareti' bulguları tanıda yardımcıdır. Histolojik olarak, yama tarzında alveolar duktus, alveoller ve/veya bronşiyoler intraluminal polipoid, fibroblastik tıkaçlarla karakterizedir. Olguların çoğu steroid tedavisi ile iyileşmekle birlikte relapslar sıktır. Bu grupta tedaviye sitotoksik ajanlar (siklofosfamid ve azatiyoprin) eklenebilir. Uzun süreli tedaviye rağmen iyileşmeyen bir grup olgu rezidüel ya da progresif interstisyel fibrozis ile karakterizedir (25).

## Akut İnterstisyel Pnömoni

Akut interstisyel pnömoni (AİP) sebebi bilinmeyen, hızlı başlangıçlı, nadir görülen ve histopatolojik olarak difüz alveolar hasar ile karakterize bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Hamman-Rich sendromu olarak da adlandırılır. 50 yaşlarında görülür ve cinsiyet farkı yoktur. Hastalık akut enfeksiyon semptomlarına benzeyen ateş, titreme, myalji ve üst solunum yolu semptomları ile ortaya çıkar. Sonrasında hızlı progresyon gösteren dispne görülür. AİP halen günümüzde mortalitesi %50'lere varan ancak survi sağlayan olgularda tamamiyle iyileşebilen veya rekküren-kronik hale gelebilen bir hastalıktır. AİP tanısı oldukça zordur. Erken eksudatif fazda BT de bilateral buzlu cam opasiteleri ve dependan bölgelerde konsolidasyon görülür. Organizasyon evresinde traksiyon bronşektazileri oluşur. Histopatolojik bulgu difüz alveolar hasardır. Ayırıcı tanıda ARDS, İPF alevlenmesi, enfeksiyon, hiper-

sensitivite pnömonisi, akut eozinofilik pnömoni yer alır. Tedavide sistemik steroid ve siklosporin, takrolimus gibi sitotoksik ajanlar verilir. Tedavi gecikmesi kötü prognozla ilişkilidir.

Akut solunum yetmezliğinin şiddetine göre oksijen desteği ve gerektiğinde mekanik ventilasyon sağlanmalıdır. Yüksek akım oksijen tedavileri konvansiyonel oksijen desteğine alternatif olabilir. Kötü prognozuna rağmen erken zamanda başlanan, kişiselleştirilmiş tedaviler ve solunum yetmezliğinin tedavisi ile daha iyi sonuç elde edilebilir (26).

## İdiyopatik Lenfoid İnterstisyel Pnömoni (LİP)

LİP nadir görülen idiyopatik interstisyel pnömoni grubunda yer almaktadır. İnterstisyel alanda yaygın lenfosit infiltrasyonu izlenir. LİP bağ dokusu hastalıkları (Sjögren Sendromu), otoimmun hastalıklar (myastenia gravis, Hashimoto vb) ve HIV ile birlikte görülebilir. Bazı olgular lenfomaya dönüşebilir. 50 yaş ve kadınlarda daha sık görülür. Kronik progresif dispne ve öksürük semptomları en sık başvuru nedenidir. BT bulguları da NSİP ile karışır. Yaygın buzlu cam opasiteleri, sentrilobuler nodüller, interlobüler septal kalınlaşmalar ve ince duvarlı kistler vardır. Kist oluşumu LİP'te sık ve yaygındır, NSİP'den ayrımında en önemli bulgudur. Lenf nodlarında büyüme görülür. Tedavide steroid tek başına veya sitotoksik ajanlarla kombine kullanılır (27).

## İdiyopatik Plöroparankimal Fibroelastozis (PPFE)

PPFE, son yıllarda tanımlanmış, özellikle üst loblarda, plevral ve subplevral akciğer parankiminde fibrozis ile karakterize nadir bir akciğer hastalığıdır. 50-60 yaş arası görülür. Cinsiyet farkı yoktur. BT'de yoğun subplevral konsolidasyon, traksiyon bronşektazisi, yapısal distorsiyon ve üst lobda hacim kaybı vardır. Fibrozis, elastik liflerde dejenerasyon ve intraalveolar fibrozis mevcuttur. Olguların yaklaşık yarısında rekürren enfeksiyonlar bildirilmiştir. Pnömotoraks da yaygındır. Olguların az bir kısmında familial interstisyel akciğer hastalığı ve nonspesifik otoantikorlar saptanmıştır. Histopatolojik olarak, hafif derecede PPFE veya OİP gibi diğer paternler de görülebilir. Olguların %60'ında progresyon, %40'ında ölüm saptanmıştır (28).

## Kaynaklar


1. Demedts M, Wells AU, Anto JM, et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. Eur Respir J 2001; 18: 2-16.
2. Tomassetti S, Ravaglia C, Poletti V. Diffuse parenchymal lung disease.Eur Respir Rev2017; 26: 170004.
3. Salhi B, Troosters T, Behaegel M, et al.Effects of Pulmonary Rehabilitation in patients with Resrictive Lung Disaease. Chest 2010; 137: 273-9
4. Nathan SD. Lung transplantation: disease specific considerations for referral. Chest 2005; 127: 1006-16.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. American Thoracic Society; European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:646-664.
6. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. Lancet Respir Med 2014;2:566-572.
7. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(5):44-68.
8. Çiftci F, Gülpınar B, Atasoy Ç, Kayacan O, Saryal S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: How does cohabitation affect respiratory functions? Adv Med Sci 2019; 64(2):285-291
9. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. Eur Respir J 2015;46:1113-1130.

10. Barros A, Oldham J, Noth I. Genetics of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Med Sci 2019; 357(5):379-383.
11. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:488-493.
12. Findikcioglu A, Karadayi S. Is surgical biopsy necessary for diagnosis of interstitial lung diseases: a retrospective clinical study. J Clin Anal Med 2014;5:204-208.
13. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE Jr, Lancaster L, Sahn SA, Szwarcberg J, Valeyre D, du Bois RM; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011;377:1760-1769.
14. King TE Jr, Bradford WZ, CastroBernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014;370:2083-2092.
15. Richeldi L, Kreuter M, Selman M, Crestani B, Kirsten AM, Wuyts WA, Xu Z, Bernois K, Stowasser S, Quaresma M, Costabel U. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. Thorax. 2018;73:581-583.
16. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014;370: 2071-2082.
17. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, Schlenker-Herceg R, Stowasser S, Brown KK. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS() trials. Respir Med. 2016; 113:74-79.
18. Raghu G, Rochwerg 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;192:e3-19. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med 2015;192:644.
19. Lannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med 2007; 357:2153-2165.
20. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev. 2018;27:180076.
21. Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Christopher J. Ryerson, Jeffrey L. Myers, Michael Kreuter, Martina Vasakova, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Aug 1; 202: e36-e69.
22. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, FlahertyKR. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. Am J Respir Crit CareMed2017;196:690-699.
23. Iwasawa T, Takemura T, Ogura T. Smoking-related lung abnormalities on computed tomography images: comparison with pathological findings. Jpn J Radiol. 2018 Mar;36(3):165-180.
24. Margaritopoulos GA, Harari S, Caminati A, Antoniou KM. Smoking-related idiopathic interstitial pneumonia: A review. Respirology. 2016;21:57-64
25. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. Eur Respir J. 2006; 28:422-46.
26. Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, du Bois RM. Acute interstitial pneumoniaoEur Respir J. 2000;15:412-418.
27. Panchabhai TS, Farver C, Highland KB. Lymphocytic intertitial pneumonia. Clin Chest Med. 2016;37:463-474.
28. Chua F, Desai SR, Nicholson AG, Devaraj A, Renzoni E, Rice A, Wells AU. Pleuroparenchymal Fibroelastosis. A Review of Clinical, Radiological, and Pathological Characteristics . Ann Am Thorac Soc. 2019;16:1351-1359.