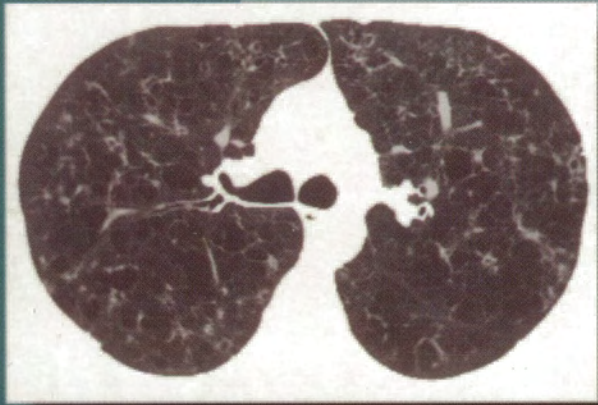
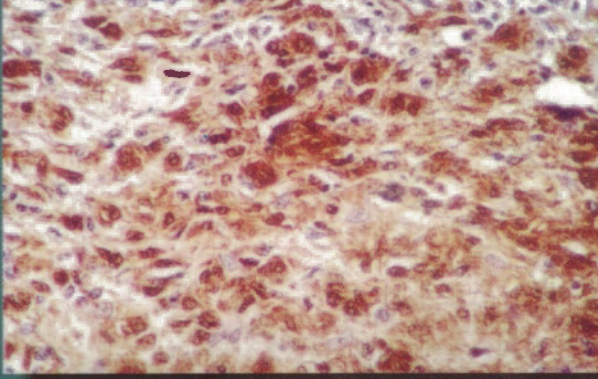


İ NTERSTİSYEL A K CİĞER H A S T A L I K L A R I G E N E L Y A K L A Ş I M



EDİTÖRLER

Doç. Dr. Yurdanur ERDOĞAN

Doç. Dr. Belgin SAMURKAŞOĞLU



ANKARA - 2002

**İNTERSTİSYEL
AKCİĞER
HASTALIKLARI**
GENEL YAKLAŞIM

Editörler

Doç. Dr. Yurdanur ERDOĞAN
Doç. Dr. Belgin SAMURKAŞOĞLU



ANKARA 2002

**İNTERSTİSYEL
AKCİĞER HASTALIKLARI
GENEL YAKLAŞIM**

ISBN 975-97771-0-X

Bu kitabın her türlü yayın hakkı **Atatürk Göğüs Hastalıkları Hastanesi Koruma Derneği'ne** aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez, fotokopi, taksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

YAZIŞMA ADRESİ

Doç. Dr. Yurdanur Erdoğan

Doç. Dr. Belgin Samurkaşoğlu

Atatürk Göğüs Hastalıkları Hastanesi
Keçiören - Ankara

Atatürk Göğüs Hastalıkları Hastanesi
Keçiören - Ankara

Tel: 355 21 10 / 1238

Tel: 355 21 10 / 1302

Faks: 355 21 35

Faks: 355 21 35

e-mail: yurdanur@operamail.com

e-mail: bsamurkas@hotmail.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ KİTABEVİ LTD. ŞTİ.

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye-ANKARA

Tel: (0312) 431 14 85 - 435 11 91 - 435 11 92

Faks: (0312) 435 84 23 - 435 55 08

Web: <http://www.gunestipkitabevi.com>

E-mail: guneskit@ada.net.tr



Kapak Tasarımı : Güneş Kitabevi, Ankara (0312) 435 11 91-92

Dizgi : Güneş Kitabevi, Ankara (0312) 435 11 91-92

Baskı : Öncü Basımevi, Ankara (0312) 384 19 23



ÖNSÖZ

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Merkezi Hastanesi kendi alanında 49 yıldır başarı ile hizmet veren köklü bir Cumhuriyet kurumudur.

Kurumumuz son yıllarda hızla düzelen fizik ve teknik koşulların yanı sıra ilerleyen bilimsel araştırma ve yayın faaliyetleri ile de dalında etkinliğini pekiştirmektedir.

Meslek hastalıklarından AIDS'e kadar birbirinden bağımsız ve geniş bir yelpazede interstisyel hastalıkların irdelendiği bu kitap, hastanemiz eğitim elemanlarının yoğun çalışmaları ile oluşturulmuş olup merkezimizce yayınlanan ilk kitap olma özelliğini taşımaktadır.

Birçok göğüs hastalıkları klinikleri ve Toraks Derneği tarafından dalımıza hızla Türkçe kitap kazandırılan bu dönemde göğüs hastalıkları camiasına anlamlı bir katkıda bulunabilmek mutluluğumuz olacaktır.

Doç. Dr. E. Bahar KURT
Başhekim

EDİTÖRLERDEN

İnterstisyel akciğer hastalıkları alt solunum yolu hastalıklarının büyük ve heterojen bir grubunu oluşturur. Benzer klinik, radyolojik ve fizyolojik değişikliklerle ortaya çıkan yaygın pulmoner anormalliklerle seyreden çok sayıda hastalığı kapsar. Dolayısı ile interstisyel akciğer hastalarına doğru tanısal yaklaşım, doğru ve etkin tedavinin de ilk basamağıdır.

Günümüzün teknik ve laboratuvar olanaklarıyla interstisyel akciğer hastalıkları tanı ve tedavisinde aşamalar sağlanmıştır. Ancak ülkemizde bu konuda başvuru niteliğinde, kaynak kitap eksikliğini hissettik. Kitabın interstisyel akciğer hastalıkları konusunda ana dilde yazılı kaynak olarak önemli bir açığı kapatacağını; bu grup hastalıklara genel yaklaşımda başta göğüs hastalıkları olmak üzere iç hastalıkları dalında, uzman ve asistan olan meslektaşlarımıza yardımcı olacağını umuyoruz. İnterstisyel akciğer hastalıklarına genel yaklaşım niteliğinde olan bu kitabın devamı olarak, hastalıkların her birini içeren ikinci kitabın yazımına da başlamış bulunmaktayız.

Kitabı, konuyla ilgili en yeni yayınları kapsıyacak şekilde tüm yazar arkadaşlarımızın özverisi ile oluşturduk. Basımı Güneş Kitabevi tarafından özenle gerçekleştirilen bu kitabın basılmasında bize destek olan Glaxo Smith Kline ilaç firması yetkililerine teşekkür ederiz.

Okuyan meslektaşlarımıza yararlı olması dileği ile.

Doç.Dr.Yurdanur Erdoğan

Doç.Dr.Belgin Samurkaşoğlu

YAZARLAR

Uzm.Dr.Behiye AKKALYONCU
AGHH Klinik Başasıstanı

Uzm.Dr.Sibel ALPAR
AGHH Klinik Başasıstanı

Uzm.Dr. Figen ATALAY
AGHH Klinik Başasıstanı

Uzm.Dr. Şükran ATIKCAN
AGHH Klinik Şef Yardımcısı

Dr.Müge AYDOĞDU
AGHH Asistan Doktor

Uzm.Dr.Nihal BAŞAY
AGHH Klinik Başasıstanı

Uzm.Dr. Hülya BAYIZ
AGHH Klinik Başasıstanı

Uzm.Dr.Mine BERKOĞLU
AGHH Klinik Şefi

Uzm.Dr. Bahadır BERKTAŞ
AGHH Klinik Şef Yardımcısı

Doç.Dr.Çiğdem BİBER
AGHH Klinik Şef Yardımcısı

Uzm.Dr.Sema CANBAKAN
AGHH Klinik Başasıstanı

Doç.Dr. Nermin ÇAPAN
AGHH Klinik Şefi

Uzm.Dr.Funda DEMİRAG
AGHH Patoloji Kliniği

Doç.Dr.Yurdanur ERDOĞAN
AGHH Klinik Şefi

Uzm.Dr.Pınar ERGÜN
AGHH Klinik Başasıstanı

Uzm.Dr.Dilek ERNAM
AGHH Klinik Başasıstanı

Uzm.Dr.Arzu ERTÜRK
AGHH Klinik Başasıstanı

Uzm.Dr. Ayşe GÖZÜ
AGHH Klinik Başasıstanı

Doç.Dr. Meral GÜLHAN
AGHH Klinik Başasıstanı

Uzm.Dr.Mine ÖNAL KAYHAN
AGHH Klinik Başasıstanı

Uzm.Dr.A.İhsan KEYF
AGHH Klinik Şef Yardımcısı

Doç.Dr. Bahar KURT
AGHH Klinik Şefi

Uzm.Dr.Neslihan MUTLUAY
AGHH Klinik Başasıstanı

Uzm.Dr.Atilla PELİT
AGHH Klinik Başasıstanı

Doç.Dr.Belgin SAMURKAŞOĞLU
AGHH Klinik Şefi

Uzm.Dr. Tuğrul ŞİPİT
AGHH Klinik Şef Yardımcısı

Uzm. Dr.Nazire UÇAR
AGHH Klinik Başasıstanı

Uzm.Dr. Feza UĞURMAN
AGHH Klinik Başasıstanı

Uzm.Dr.Gülnur ÖNDE ÜÇOLUK
AGHH Klinik Başasıstanı

Uzm.Dr.Ülkü YILMAZ TURAY
AGHH Klinik Başasıstanı

İÇİNDEKİLER

1. Tanım, Sınıflandırma ve Epidemiyoloji	1
<i>Mine Berkoğlu,</i> <i>Nihal Başay</i>	
2. İnterstisyumun Anatomi ve Histolojisi	13
<i>Sema Canbakan,</i> <i>Meral Gülhan</i>	
3. Patolojik Paternler	21
<i>Funda DEMİRAG</i>	
4. Etiyoloji ve Genetik	39
<i>Çiğdem BİBER</i> <i>İhsan Atila KEYF</i>	
5. Patogenezde Sitokinler ve İnflamasyon	55
<i>M. Bahadır BERKTAŞ</i> <i>Hülya BAYIZ</i> <i>Neslihan İlhan MUTLUAY</i>	
6. Pulmoner Fibrozis Patogenezinde Epitel ve Ekstrasellüler Matriks	67
<i>Ayşe GÖZÜ</i> <i>Behiye AKKALYONCU</i> <i>Gülnur ÖNDE ÜÇOLUK</i>	
7. İmmünoloji	77
<i>Dilek ERNAM</i> <i>Şükran ATIKCAN</i>	
8. Pulmoner Vasküler Tutulum	87
<i>Figen ATALAY</i> <i>Şükran ATIKCAN</i>	
9. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları	95
<i>Yurdanur ERDOĞAN</i> <i>Pınar ERGÜN</i>	
10. Fizyopatoloji	107
<i>Tuğrul ŞİPİT</i> <i>Mine Önal KAYHAN</i>	
11. Görüntüleme Yöntemleri	119
<i>Yurdanur ERDOĞAN</i> <i>Ülkü Yılmaz TURAY</i> <i>Müge AYDOĞDU</i>	
12. Bronkoalveoler Lavaj	157
<i>Belgin SAMURKAŞOĞLU</i> <i>Feza UĞURMAN</i>	
13. Diğer Tanı Yöntemleri	175
<i>Arzu ERTÜRK</i> <i>Nermin ÇAPAN</i>	
14. Tedavi	187
<i>Sibel ALPAR</i> <i>Atilla PELİT</i>	
15. Yeni Tedavi Yaklaşımları	205
<i>Nazire UÇAR</i> <i>Bahar KURT</i>	

TANIM, SINIFLANDIRMA VE EPİDEMİYOLOJİ

1

Mine BERKOĞLU
Nihal BAŞAY

TANIM:

Hamman ve Rich'in 1935 yılında tanımladıkları ilk progresif pulmoner fibrozis olgusundan bugüne kadar değişik derecelerde pulmoner fibrozisle birlikte olan çok sayıda akut ve kronik akciğer hastalığı tanımlandı ve genellikle bu hastalıklara İnterstiyel Akciğer Hastalığı (İAH) adı verildi⁽¹⁾.

İnterstiyel akciğer hastalıkları, alt solunum yolları hastalıklarının büyük ve heterojen bir grubunu oluşturur⁽²⁾. Bu hastalıkların çoğu müşterek klinik, radyolojik ve fizyolojik özelliklere sahiptir^(2,3). Patogenez mekanizmaları ve histopatolojik bulguları yönünden ortak özellikler taşırlar⁽²⁾.

İnterstiyel akciğer hastalıkları, distal akciğer parankiminin bozulması ile sonuçlanan pulmoner infiltratların farklı bir grubudur⁽³⁾. İAH'de hedef yapı alveoler interstisyumdur⁽²⁾. Alveoler interstisyum; alveoler epitel hücrelerin bazal membranı ile interstiyel kapillerlerin endotelial hücrelerinin bazal membranı arasında kalan potansiyel anatomik aralığı gösterir⁽³⁾. Bu interstiyel aralıkta fibroblasta benzer hücreler (mezenşimal ve konnektif doku hücreleri) ve ekstrasellüler matriks komponentleri (interstiyel kollajenler, elastin, proteoglikanlar) bulunur.⁽¹⁾ Alveoler interstisyumun anatomik sınırları; perivasküler, perilenfatik ve peribronşiyoler konnektif doku matriksi ile devam eder⁽³⁾ Ayrıca alveolokapiller membranın konnektif dokusu plevra ve interlobuler septanın fibroelastik dokusu ile devamlılık gösterir.⁽⁴⁾ Hastalık interstisyum ile sınırlı olmayıp, epitel, endotel ve mezenşimal hücrelerle, makrofajları, dolaşımdan lezyon bölgesine göç eden inflamatuvar hücreleri, sekrete edilen proteinleri ve alveol duvarlarındaki matriks komponentlerini de kapsar. Hastalık süreci içinde olay, alveol, asinus, bronşiyoler lümen ve bronşiyollere de uzanır. Böylece İAH'de akciğer parankiminin tümü etkilenir. Bu nedenle İAH yerine Diffüz Parankimal Akciğer Hastalığı terimi tanımlama açısından daha uygun bir terimdir⁽¹⁾.

İnterstiyel akciğer hastalıklarının çoğunda olay alveol epitelinin hasarlanması ile başlar. Epitel hücre membranları bütünlüğünü kaybeder, çeşitli inflamatuvar hücreler ve rejeneren olan tip II epitel hücreleri ortaya çıkar. Bunu, matriks komponentlerinin aşırı ekspresyonu ve depolanması izler. İnjury sonucu ortaya çıkan inflamatuvar yanıt fibrozis gelişimi ve birtakım yapısal değişikliklerle sonuçlanır. Bu da klinik semptomların ve fizyolojik bozuklukların ortaya çıkışına neden olur. İnjury sınırlı ise kollajen depolanması ve fibrozise eğilimin geriye dönmesi mümkündür. İnjury devam ederse inflamatuvar hücreler ve proliferen epitel hücrelerinden salınan proinflamatuvar ve profibrotik sitokinler-

le ve matriks komponentlerince sürdürülen onarım süreci devam eder. Bu durum fibroblast proliferasyonu, düzensiz kollajen depolanması ve interstisyel kapillerlerin obliterasyonu ile sonuçlanır. Kronik evrede interstisyel ve intraalveoler fibrozis oluşur ve bunu alveoler kollaps izler. İnterstisyel ve intraalveoler fibrozisin ortaya çıkışından önce eritrositler (Diffüz Alveoler Hemoraji Sendromu), eozinofiller (Eozinofilik Pnömoni), lipoproteinöz eksüda (Alveoler Proteinozis), malign hücreler (Bronkoalveoler Ca ve Lenfanjitik Karsinomatozis), granülomlar (Sarkoidoz), inflamatuvar hücreler (Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni), proliferatif fibroblastlar (Organize Pnömoni) alveol boşluğunu doldurur. Bazı İAH'de ise amiloid fibriller (Amiloidozis), düz kas (Lenfanjiyolejomiyomatozis) interstisyel aralığı infiltre ederek akciğer fonksiyonunu bozarlar⁽³⁾.

İmmünsüprese olmayan bir kişide, İAH klinik olarak aşağıdaki belirtilerle karakterize bir sendrom olarak tanımlanır⁽¹⁾.

1. Egzersiz dispnesi
2. Akciğer grafisinde bilateral diffüz infiltrasyonlar
3. Restriktif tipte ventilasyon bozukluğu, diffüzyon kapasitesinde azalma, istirahatte ve egzersizde anormal alveolo-arteriel oksijen gradienti şeklindeki fizyolojik anormallikler
4. Pulmoner enfeksiyon veya neoplazmların bulunmaması
5. Pulmoner parankimde sekonder vasküler veya granüloamatöz değişikliklere ait bulgular olsun veya olmasın değişen derecelerde fibrozis ve inflamasyonla karakterize histopatoloji

TERMİNOLOJİ

Fibrozing alveolitis terimi genel olarak interstisyel akciğer hastalıklarını tanımlamak için kullanılır .

İdiopatik Pulmoner Fibrozis (IPF): Kriptojenik fibrozing alveolitis (KFA) olarak ta isimlendirilir. Alveolit ve pulmoner fibrozisin patogenezinin aydınlatılmamış olduğu, etyolojisi bilinmeyen ve sık görülen bir İAH'dir. Tanısı için patognomonik bulgular olmadıgından genellikle diğer İAH'lerinin dikkatli bir biçimde eliminasyonu ile teşhis edilir^(1,5).

Respiratuar bronşiolit ile birlikte olan İAH (RBILD): Bazı İAH'de başlıca respiratuar ve terminal bronşoller gibi küçük hava yolları etkilenir. RBILD, respiratuar bronşiol ve komşuluğundaki alveoler yapıların idiyopatik inflamatuvar hastalığı olup, hemen hemen yalnızca sigara içenlerde görülür. RBILD'de restriktif tip ventilasyon bozukluğu karakteristiktir, beraberinde hava akımı obstrüksiyonu olabilir ya da olmayabilir^(1,5).

Bronşiolitis Obliterans (BO): Obliteratif bronşiolit olarak da bilinir. Küçük hava yollarının duvarlarında lokalize bir hastalıktır, bronşollerin lümeninin polipoid obliterasyonu ile karakterize histolojik lezyonu tanımlar. Burada distal akciğer parankiminin inflamasyon ve organize pnömoni ile tutulumu yoktur. BO, obstruktif hava akımı defekti ile karakterizedir. İdiopatik olabileceği gibi toksik gazlara maruziyet, viral enfeksiyon, organ transplantasyonu (kemik iliği ve akciğer) komplikasyonu olarak ortaya çıkar ya da özellikle Romatoid artrit (RA) gibi kollajen vasküler hastalıklarla birlikte bulunabilir. BO'da alveoller inflamasyonun olmaması BOOP ile ayırıcı tanısında önemlidir⁽¹⁾.

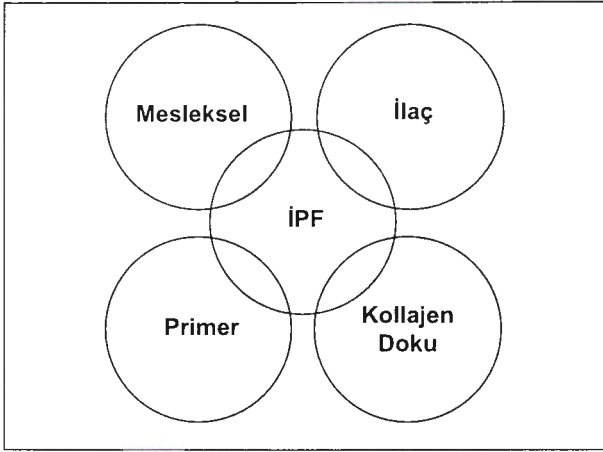
Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni (BOOP): BOOP, histolojik olarak respiratuar bronşoller, alveol kanalları ve alveol boşluklarında intraluminal polipler ve distal parankimde buna eşlik eden organize pnömoni ile karakterizedir. Restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu gösterir. BOOP , kollajen vasküler hastalıklarla birlikte olabilir veya ilaçlara ve çevresel faktörlere bağlı akciğer hastalıklarında görülebilir⁽¹⁾.

Kriptojenik Organize Pnömoni (KOP): İdiopatik BOOP yerine kullanılmaktadır. Kollajen vasküler hastalık gibi birlikte olan bir hastalık veya sebep bulunamadığında BOOP'i tanımlamak için kullanılır⁽¹⁾.

Bronşiolitis Obliterans Sendromu (BOS): Transplant akciğerlerinde görülen ayrı bir klinik antitedir ve başlıca küçük hava yollarını tutar. Transplant akciğeri dışındaki durumlarda görülen BO ya da BOOP ile karıştırılmamalıdır⁽¹⁾.

SINIFLANDIRMA

İnterstisyel akciğer hastalığının klinik sınıflandırması Tablo 1.1^(1,3,5,7)de gösterilmektedir. Bu tablodaki bazı hastalıklara klinik temel alınarak tanı koymak kolay olabildiği halde bazılarında zordur. Klinik sınıflamanın yanısıra bir diğer sınıflama şekli histopatolojik sınıflamadır (Tablo-1. 2)⁽³⁾. Çeşitli injuriler değişik histolojik görünüm oluşturabilir. Klinik sınıflamada değişik gruplardaki hastalıklar benzer histolojik görünüme sahip olabilirler^(3,5,7). İnterstisyel akciğer hastalıklarının major grupları arasındaki örtüşme Şekil 1.1'de görülmektedir⁽⁵⁾.



Şekil 1.1: İnterstisyel akciğer hastalıklarının major grupları arasındaki örtüşme.

Tablo-1.1 : İnterstisyel akciğer hastalıklarının klinik sınıflaması^(1,3,5,7)

I) Kollajen vasküler hastalıkla ilişkili olanlar:

- Skleroderma
- Polimiyozit-Dermatomyozit
- Sistemik Lupus Eritematozus
- Romatoid Artrit
- Ankilozan Spondilit
- Mikst Konnektif Doku Hastalığı
- Primer Sjögren Sendromu
- Behçet Sendromu
- Antisentetaz sendrom (idiopatik inflamatuvar miyopati)

II) İlaça veya tedaviye bağlı olanlar

- 1- Antibiyotik
 - Nitrofurantoin
 - Sulfasalazin

- Sefalosporin
- Minosiklin
- Etambutol
- 2- Antiaritmik
 - Amiodaron
 - ACE inhibitörü
 - Tokainid
 - Beta Blokör Ajan
- 3- Antiinflamatuvar
 - Altın
 - Penisilamin
 - Nonsteroid Antiinflamatuvar Ajanlar
- 4- Nörotropik ve Psikotropik
 - Dilantin
 - Fluoksetin
 - Karbamazepin
 - Antidepresan
- 5- Kemoterapi Ajanları
 - Antibiyotik
 - Mitomisin C
 - Bleomisin
 - Alkileyici Ajanlar
 - Busulfan
 - Siklofosamid
 - Klorambusil
 - Melfalan
 - Antimetabolit
 - Metotreksat
 - Azotioprin
 - Sitozin arabinozid
 - Nitrosoürea
 - Karmustin (BCNU)
 - Lomustin (CCNU)
 - Diğerleri
 - Prokarbazin
 - Nilutemid
 - Alfa interferon
 - Paklitaksel
 - İnterlökin-2
- 6- L-Triptofan
- 7- Dopaminerjik ilaçlar
 - Bromokriptin
- 8- Radyasyon
- 9- Oksijen
- 10- Parakuat
- 11- BCG
- 12- Kokain

III) Primer veya sınıflandırılmayan hastalıklarla ilişkili olanlar

- 1- Sarkoidoz
- 2- Eozinofilik granülom
- 3- Amiloidoz
- 4- Lefanjioleiyomiyomatozis
- 5- Tuberoskleroz
- 6- Nörofibromatozis
- 7- Lenfanjitis karsinomatoza
- 8- Gaucher Hastalığı
- 9- Nieman-Pick Hastalığı
- 10- Hermansky-Pudlak Sendromu
- 11- ARDS
- 12- Kemik iliği transplantasyonu
- 13- AİDS
- 14- Enfeksiyon sonrası
- 15- Pulmoner vaskülit
- 16- Respiratuar bronşiolit
- 17- İnterstisyel kardiyojenik pulmoner ödem
- 18- Anjiyogenik myeloid metaplazi
- 19- Ailesel hemafagositik lenfositosis
- 20- Diabet
- 21- Lizinürik protein eksikliği
- 22- Alveol dolum hastalıkları
 - Alveoler proteinoz
 - Diffüz alveoler hemorajik sendrom
 - Lipoid pnömoni
 - Bronkoalveoler karsinom
 - Pulmoner lenfoma
 - Kronik aspirasyon
 - Eozinofilik pnömoni
 - Alveoler mikrolitiazis
 - Alveoler sarkoidoz
 - BOOP
- 23- Metastatik pulmoner kalsifikasyon veya ossifikasyon

IV) Mesleki ve çevresel temasla ilişkili durumlar

- 1- İnorganik
 - Silikozis
 - Asbestozis
 - Talk pnömokonyozu
 - Kaolin pnömokonyozu
 - Alüminyum oksit fibrozisi
 - Berilyozis
 - Sert metal fibrozisi
 - Kömür işçileri pnömokonyozu
 - Baritozis
 - Silikosiderozis
 - Polivinil klorid pnömokonyozu
 - Siderozis
 - Silikon pnömonisi
 - Ağaç yanığı interstisyel fibrozisi
 - Tekstil işçileri pnömonisi
 - Antimon pnömokonyozu

2- Organik (Hipersensitivite pnömonisi)

- Bagassozis
- Kuş üreticisi akciğeri
- Ördek ateşi
- Tavuk yetiştiricisi akciğeri
- Güvercin yetiştiricisi akciğeri
- Çiftçi akciğeri
- Kahve işçileri akciğeri
- Tütün üreticisi akciğeri
- Peynir işçisi akciğeri
- Balık işçisi akciğeri
- Et işçisi akciğeri
- Mantar işçisi akciğeri
- Kırmızı biber işleyicisi akciğeri
- Odun işçisi hastalığı
- Değirmenci akciğeri
- Akçaağaç kabuğu soyucusu akciğeri
- Malt işçisi akciğeri
- Çay üreticisi akciğeri
- Gübreci akciğeri
- Nemlendirici akciğeri
- Oduncu hastalığı
- Deterjan işçisi akciğeri (İzosiyonat)
- Ailesel hipersensitivite pnömonisi
- Üzüm işçisi akciğeri
- Laboratuvar işçisi akciğeri
- Kaza bağılı hipersensitivite pnömonisi
- Seramik fayans işçisi pnömonisi
- Toluen diisosiyanat hipersensitivite pnömonisi
- Makine operatörü akciğeri

V) İdiyopatik fibrotik bozukluklar

- Akut interstisyel pnömoni (Hamman-Rich Sendromu)
- İdiyopatik pulmoner fibrozis
- Ailesel idiyopatik pulmoner fibrozis
- Lenfositik interstisyel pnömoni
- BOOP
- Nonspesifik interstisyel pnömoni
- Deskuamatif interstisyel pnömoni
- Otoimmün hemolitik anemi
- İdiyopatik trombositopenik purpura
- Kriyoglobulinemi
- Çöliak hastalığı
- Whipple hastalığı
- Primer bilier siroz
- Kronik aktif hepatit
- Kriptojenik siroz.

Bir diğer sınıflama histopatolojik sınıflamadır.

Tablo 1.2. *İAH'de tedaviye cevap ve histopatolojik sınıflama⁽³⁾:*

I) Tedaviye cevap verebilen

1. Kronik eozinofilik pnömoni
2. Akut eozinofilik pnömoni
 - a. İdiopatik değişiklik
 - b. İlaça bağlı
3. Selüler interstisyel pnömoni
 - a. Kollajen vasküler hastalık
 - b. İdiopatik pulmoner fibrozis
 - c. İlaça bağlı
 - d. Hipersensitivite pnömonisi
 - e. BOOP
4. BOOP
 - a. İdiopatik
 - b. Kollajen vasküler hastalık
 - c. İlaça bağlı
 - d. Radyasyon
 - e. Graft versus host hastalığı
 - f. Enfeksiyon
 - g. Diğer interstisyel akciğer hastalıklarında oluşanlar
 - Pulmoner vaskülit
 - Hipersensitivite pnömonisi
 - Eozinofilik pnömoni
 - Diffüz alveoler hemoraji
 - Diffüz alveoler hasar
5. Lenfositik interstisyel pnömoni
 - a. İdiopatik
 - b. Primer Sjögren Sendromu
 - c. Kollajen vasküler hastalık
 - d. Diğer otoimmün hastalıklar
 - e. Hipogamaglobulinemi
 - f. AIDS
6. Pulmoner kapillerit
 - a. Wegener granülomatozusu ve diğer vaskülitler
 - b. Mikroskopik polianjitis
 - c. Kollajen vasküler hastalık
 - d. Goodpasture sendromu
7. Granülomatöz interstisyel pnömoni
 - a. Sarkoidoz
 - b. Hipersensitivite pnömonisi
 - c. İlaça bağlı
 - d. Mikobakteriyel ve fungal enfeksiyon
8. Alveoler proteinozis

II) Tedaviye cevabı değişik olanlar

1. Diffüz alveoler hasar
 - a. ARDS
 - b. Sitotoksik ilaçlar
 - c. İdiopatik pnömoni sendromu
 - d. Kollajen vasküler hastalık
 - e. Enfeksiyon
 - f. Akut interstisyel pnömoni (Hamman-Rich Sendromu)
 - g. Toksik gaz inhalasyonu
 - h. Radyasyon
2. Usual İnterstisyel pnömoni
 - a. İdiopatik pulmoner fibrozis
 - b. Kollajen vasküler hastalık
3. Diffüz alveoler hemoraji
 - a. Goodpasture sendromu
 - b. İdiyopatik pulmoner hemosiderozis
 - c. Sistemik Lupus Eritematoz
 - d. Pulmoner vena okluziv hastalık
 - e. Lefanjioleyomiyomatozis
4. Granüloamatöz İnterstisyel Akciğer Hastalığı
 - a. Eozinofilik granülom
 - b. Berilyozis
5. Deskuamatif interstisyel pnömoni
 - a. İdiopatik
 - b. İdiopatik pulmoner fibrozis
 - c. Respiratuar bronşiolit
 - d. Eozinofilik granülom

III) Tedaviye cevapsız olanlar

1. İlerlemiş usual interstisyel pnömoni (Bal peteği akciğeri)
 - a. İdiopatik pulmoner fibrozis
 - b. Kollajen vasküler hastalık
 - c. Kronik sarkoidoz
 - d. Kronik hipersensitivite pnömonisi
 - e. Eozinofilik granüloma
 - f. Kronik eozinofilik pnömoni
 - g. Lenfositik interstisyel pnömoni
 - h. BOOP
 - i. Deskuamatif interstisyel pnömoni
 - j. Diffüz alveoler hemoraji
 - k. Diffüz alveoler hasar
 - l. Alveoler proteinozis
 - m. Asbestozis
 - n. Nörofibromatozis
 - o. İlaça ve radyasyona bağlı
2. Düz kas birikimi ile oluşanlar
 - a. Lenfanjioleyomiyomatozis
 - b. Usual interstisyel pnömoninin nedenleri

Bu iki sınıflamanın yanısıra interstisyel akciğer hastalığını aşağıdaki şekilde sınıflayan çalışmalar da vardır ⁽⁶⁾:

Tablo 1.3. Interstisyel akciğer hastalıklarının klinik seyrine göre sınıflaması⁽⁶⁾.

I) Akut

- a. Enfeksiyonlar (bakteri, virüs, mantar)
- b. Allerjik olanlar (ilaç ,mantar, parazit)
- c. Toksik olanlar (toksik gaz,duman, ilaç)
- d. Hemodinamik olanlar (sol kalp yetmezliği, renal yetmezlik)
- e. Vaskülitler/pulmoner hemoraji (Goodpasture sendromu, idiopatik hemosiderozis, Behçet sendromu, SLE, Wegener granülomatozu, Churg Strauss sendromu)
- f. ARDS (travma, sepsis)
- g. Bilinmeyenler (Kriptojenik organize pnömoni, kriptojenik pulmoner eozinofili)

II) Episodik Olanlar

- a. Eozinofilik pnömoni
- b. Vaskülitler/pulmoner hemoraji
- c. Churg-Strauss sendromu
- d. Ekstresek allerjik alveolit
- e. Kriptojenik organize pnömoni

III) Kronik Olanlar

- a. Çevresel veya mesleksi maruziyete bağlı olanlar
 - 1- İnorganik tozlar
 - Fibrojenik (asbestoz, silikozis, kömür işçisi pnömokonyozu, ağır metal, alüminyum akciğeri)
 - Nonfibrojenik (siderozis, stannozis, baritozis, antimon)
 - Granülomatoz/fibrojenik (berilyozis)
 - 2- Organik tozlar(ekstresek allerjik alveolit)
 - Bakteri (çiftçi akciğeri, bagassozis)
 - Mantar (suberosis,peynir işçisi akciğeri)
 - Hayvan proteinleri (kuş besleyicileri)
 - Kimyasallar (isosiyonat)
- b. Sistemik hastalıklara bağlı olanlar
 - 1- Sistemik hastalık belirtileri olanlar
 - Kollajen doku hastalığı (Skleroderma, sistemik lupus eritematozus, romatoid artit)
 - Neoplazmlar (lenfoma,lenfanjitis karsinomatoza)
 - Vaskülitler (Wegener granülomatozu, Goodpasture sendromu, mikroskopik polianjitis)
 - Sarkoidoz
 - Kalıtsal hastalıklar
 - Diğer (inflamatuvar barsak hastalıkları,kemik iliği transplantasyonu, kriptojenik organize pnömoni, eosinofilik granülom, amiloidoz, pulmoner eozinofili)
 - 2- Sistemik hastalık belirtileri olmayanlar
 - Kriptojenik fibrozant alveolit
 - Kriptojenik organize pnömoni
 - Alveoler proteinozis
 - Kronik aspirasyon
 - Venokluziv hastalık
 - İdiopatik pulmoner hemosiderozis
 - Bronkoalveoler karsinom
 - Alveolar mikrolitiyazis

- Lenfanjioleyomiyomatozis
 - Pulmoner eozinofili
 - Sarkoidoz
 - Langerhans hücreli granülomatozis (eosinofilik granülom)
 - Bronkosenrik granülomatoz
- c. İlaç ve toksinlere bağılı olanlar
- Antibiyotik (Nitrofurantoin, sulfasalazin)
 - Antienflamatuvar (Altın, penisillamin, aspirin)
 - Kardiyovaskuler ajanlar (Amiodaron)
 - Kemoterapi ajanları (Bleomisin, metotreksat)
 - İlaça bağılı Sistemik lupus eritematozus (Hidralazin)
 - Diğere (Eroin, methadon, talk, oksijen, radyasyon, lipoid pnömoni)

İnterstiyel akciğer hastalıklarında klinik antiteleri tanımlamak için kullanılan terimlerle bunların patolojik lezyonlarını tanımlamak için kullanılan terimleri ayırt etmek önemlidir.

- İdiopatik pulmoner fibrozis (Kriptojenik Fibrozan Alveolitis)
- Respiratuvar Bronşiolit ile birlikte olan İAH (RBİAH)
- Bronşiolitis Obliterans (BO)
- Bronşiolitis Obliterans Sendromu (BOS)
- İdiopatik Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni (Kriptojenik Organize Pnömoni, COP)
- Akut İnterstiyel Pnömoni (Hamman Rich Sendromu) **linik sendromların** tanımlarıdır.

Patolojik tanımlar ise:

- Usual İnterstiyel Pnömoni (UIP),
- Deskuamatif İnterstiyel Pnömoni (DIP),
- Lenfositik İnterstiyel Pnömoni,
- Diffüz Alveoler Hasar,
- Giant Cell İnterstiyel Pnömoni,
- Sınıflandırılmayan ya da Nonspesifik İnterstiyel Pnömoni
- Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni'yi (BOOP) içerir.

Bu klinik ve patolojik antiteler arasındaki sınırlar her zaman için net değildir. Örneğin, eskiden IPF'nin erken hücresele evresini gösterdiği düşünölen DIP'nin bugün RBİLD'yi tanımladığı bilinmektedir. Aksine UIP'nin önceleri IPF'nin geç fibrotik fazını tanımladığı düşünölmekteydi. Halen de bu hastalığın karakteristik histolojik özelliğı olarak kabul edilmektedir. Tek bir klinik sınıflandırma birçok farklı histolojik görünümde olabilir ve tek bir akciğer biyopsi materyalinde değışik patolojik örnekler görölebilir ^(1,5).

EPİDEMİYOLOJİ

Genel populasyonda İAH'nin epidemiyolojisi ile ilgili bilgiler oldukça azdır. Son epidemiyolojik çalışmalar İAH insidansının daha önce tanımlanandan daha fazla olduğunu düşünölmektedir. İAH insidansı yılda 100000 de 3-26 arasında değışmektedir ⁽¹⁾. Toplumdaki İAH prevalansının klinik olarak tanı konmuş olanlarınkinin 10 katı olduğı tahmin edilmektedir ⁽¹⁾.

İPF ve sarkoidoz muhtemelen en sık görölen kronik diffüz parankimal akciğer hastalıklarıdır ⁽⁶⁾. Olguların % 30- 40'ını oluşturan İPF en sık görölen İAH'dir. ⁽¹⁾ İPF insidansı yaşla belirgin biçimde artar, yaş arttıkça mortalite de artmaktadır ⁽⁶⁾.

İngilterede her 3000 - 4000 kişiden birinde İAH vardır, heryıl İAH'den 3000 kişi ölmektedir ve bunların yarısı IPF'li hastalardır ⁽⁵⁾.

Malign, kardiovasküler hastalıklar, organ transplantasyonu için kullanılan akciğere sitotoksik ilaçların kullanımının artması, AİDS'li hastalardaki nonspesifik interstisyel pnömoni insidansındaki artış, mesleki hastalıklardaki artış, İAH'lerin insidansındaki artışı açıklayabilir. Ayrıca HRCT, BAL ve ayrıntılı fizyolojik testlerin kullanımı daha erken evrede daha fazla sayıda hastaya tanı koyma şansını sağlamaktadır ^(2,3).

KAYNAKLAR:

1. Raghu G. *Interstitial Lung Disease: A Clinical Overview and General Approach*. In: Fishman AP, (ed.) *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw-Hill 1998; 1037-1054.
2. Crapo JD. *Respiratory Structure and Function*. In: Goldman L, Bennett JC. *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: WB Saunder Company, 2000; 382-387.
3. Schwarz MI. *Approach to the understanding, diagnosis and management of interstitial lung disease*. In: Schwarz MI, King TE. *Interstitial Lung Disease*. London; B.C. Decker Inc. Hamilton, 1998:3-30.
4. *The Airways and Pulmonary Ventilation*. Fraser RS, Muller NL, Colman N, Paré PD. In: Fraser and Paré's *Diagnosis of Diseases of the Chest*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999; 3-71.
5. Schwarz MI, King TE Cherniack RM. *Infiltrative and Interstitial Lung Disease*. In: Murray JF, Nadel JA eds. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000; 1649-1671.
6. *British Thoracic Society, Standards of Care Committee. The Diagnosis, Assessment and Treatment of Diffuse Parenchymal Lung Disease in Adults*. *Thorax* 1999; 54 (Suppl)1-24.
7. Moden KG, Gaffey TA, Matteson EL. *Idiopathic inflammatory myopathy of the anti-synthetase (jo-1) type associated with noncaseating granulomas*. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1743-1747.

İTERSTİSYUMUN ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

2

Sema CANBAKAN

Meral GÜLHAN

İnterstisyum, akciğerlerin havayolları ve alveollerini destekleyen konnektif doku çatısıdır^(1,2). Akciğerler gelişirken hava yollarının oluştuğu mezenşimal kılıftan köken alır. Mezenşimal kökenli destek yapı üç boyutlu formuyla hilustan periferde tüm hava yollarını sararken, kan damarları ile de yakın ilişki içindedir. Hilustan başlayan fiberler negatif intraplevral basınçla visseral plevraya doğru çekilerek, süreklilik gösteren bir yapı oluşturur. İnterstisyel yapılar akciğerleri pek çok ufak bölüme ayırmaktadır. Akciğerlerin genişlemesiyle tüm bu ufak birimler de genişlemektedir. Çünkü akciğerlerin ekspansiyonu sırasında artan intraplevral negatif basınç interstisyel sistem boyunca tüm akciğer birimlerine yansıtılmaktadır⁽³⁾.

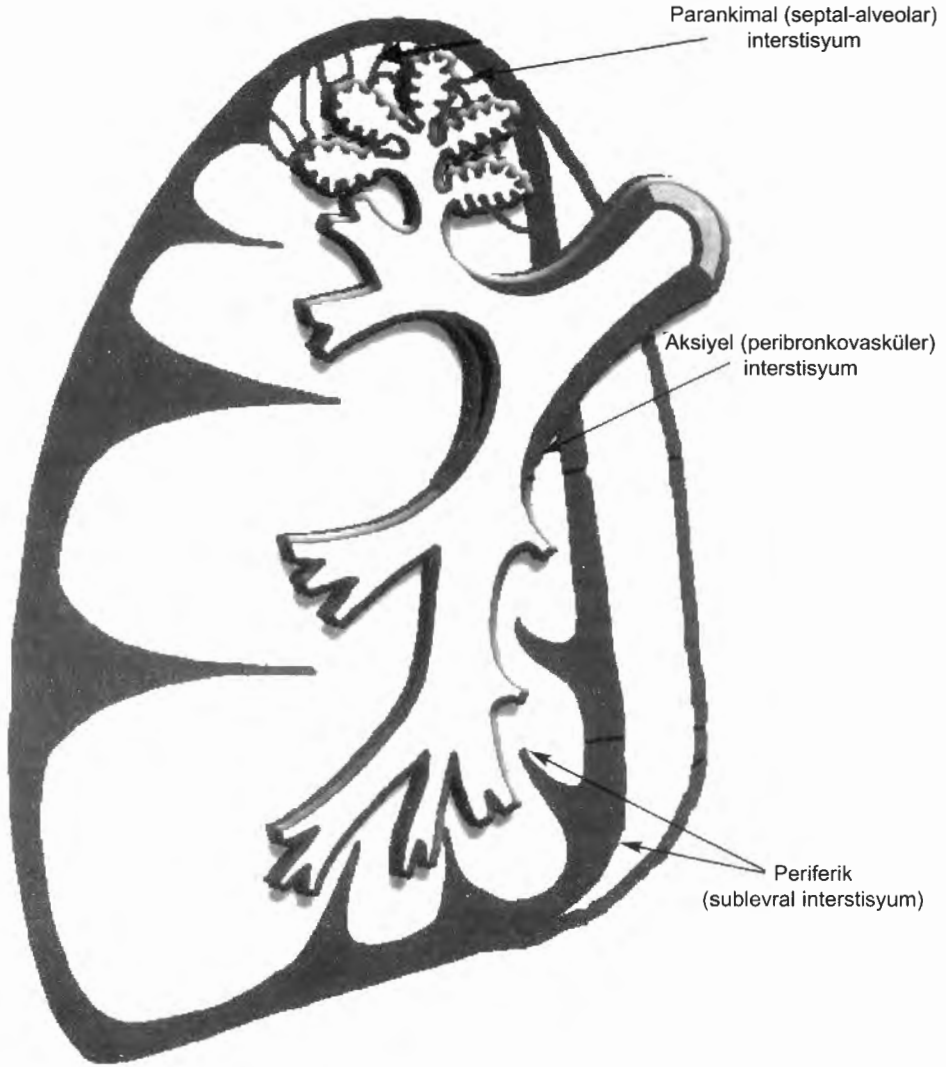
İTERSTİSYUMUN ANATOMİSİ

İnterstisyel yapı anatomik olarak 3 bölümde incelenebilir (Şekil 2.1)⁽³⁾.

- 1- Peribronkovasküler (aksiyel) interstisyel sistem
- 2- Periferik (subplevral) interstisyel sistem
- 3- Parankimal (alveolar-septal) interstisyel sistem

Aksiye interstisyel sistem akciğer hilusundan başlayıp periferde alveoler kanal ve kese seviyesine dek uzanan güçlü fiber liflerden oluşan interstisyel bir yapıdır. Bronşial damarlar, sinirler ve lenfatikler de bu konnektif doku içerisinde yer alırlar^(2,3).

Periferik interstisyel sistem visseral plevra ile ilişkilidir. Akciğer loblarını çevreleyen kuvvetli fibröz cepler oluşturur⁽³⁾. Dış tabakada yassı mezotel hücreleri bulunan ve ince bazal membranla desteklenen visseral plevra, başlıca kollajen ve elastinden ibaret fibröz yapı üzerinde akciğerin derinliklerine doğru ilerler. Akciğer parankimine penetre olarak akciğerleri sağda üç, solda iki adet loba ayırıp havayollarını küçük parçalara ayıran parankimal interstisyel yapıyla devam eder⁽⁴⁾. Buradan da anlaşılacağı üzere periferik interstisyel sistem, parankimal interstisyel sistemle birlikte akciğerleri birtakım bölümlere ayırır⁽³⁾. Normal ve patolojik durumları doğru olarak yansıtabilecek 'bölüm' tanımları halen tartışmalı olsa da Miller 'in primer ve sekonder lobül ve asinus kavramı en yaygın kabul görenidir. Respiratuar bronşiolün en distal kısmı olan primer lobül; alveoler kanallar, alveoler keseler ve alveollerden oluşur. Ayrıca bu yapıda kan damarları, sinirler ve konnektif doku elemanları da yer almaktadır. İnsan akciğerinde yaklaşık 23 milyon primer lobül vardır. Radyolojik olarak konsolide olsalar dahi önemli bulgu vermezler. Sekonder lobül; akciğerin, konnektif doku septalarıyla çevrili en küçük kısmıdır. Üç ya da beş terminal bronşiolde ibarettir. İçerisinde 30-50 adet primer lobül içerir.

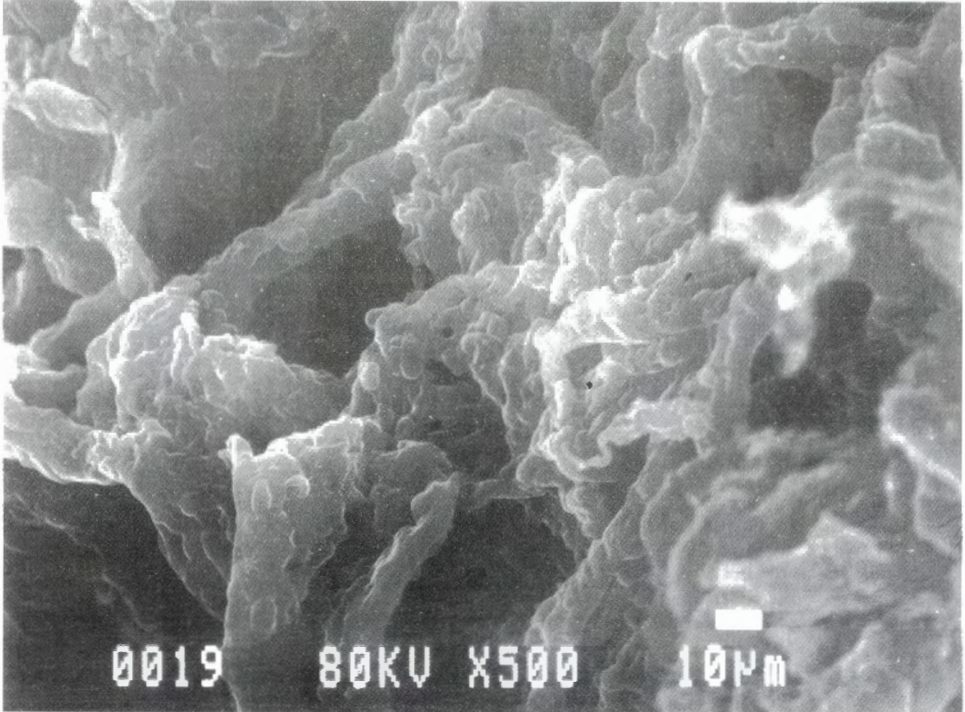


Şekil 2.1: Weibel tarafından tanımlanan akciğerlerin temel interstisyel yapılarının şematik görünümü; havayolları boyunca uzanan aksiyel interstisyum, plevra ile ilişkili periferik interstisyum, ikisi arasındaki ilişkiyi tamamlayan parankimal interstisyum.⁽²⁾

Düzensiz polihedral yapıda ve 1-2.5 cm çapındadır. Radyolojik olarak nadir de olsa farkedilebilir⁽²⁾.

Pulmoner parankimal sistemin fonksiyonel ünitesi asinuslardır. Asinuslar üç sıra respiratuar bronşiol, alveol kanalları, alveol keseleri ve alveolleri içerir. Parankimal interstisyel sistem, alveollerin yer almaya başladığı düzeyde bulunmaktadır. Aksiyel interstisyel sistem terminal bronşiolin sonuna dek güçlü liflerle uzandıktan sonra duvarları yoğun olarak alveollerle kaplı intraasiner hava yollarında ince dallarla ilerler ve alveollerin etrafındaki parankimal interstisyumla birleşir⁽³⁾. Parankimal interstisyum anatomik olarak iki farklı bölümden oluşmaktadır. Birincisi gaz transferinin geliştiği nispeten ince

olan kısım, ikincisi alveoller için mekanik destek fonksiyonu olan, sıvı geçişini ayarlayan ve alveoler fonksiyonları gerçekleştiren hücrelerin yer aldığı kalın kısım. İnce kısımda alveol epitel hücrelerin bazal membranı, endotel bazal membran ile temas halindedir. Bu temas yerlerinde interstisyel hücreler ve konnektif doku yoktur. Kalın kısımdaki endotel ve epitel bazal membranları değişik genişlikte interstisyel aralık ile birbirinden ayrılırlar. İnterstisyumun kalın kısmı konnektif doku ve çeşitli hücre tiplerini içerir. Konnektif doku proteoglikan matriksten ibarettir. Bu matrikste küçük kollajen yığınlar, elastik lifler ve fibronektin, laminin gibi kollajenöz proteinler (glikoproteinler) bulunur. Normal koşullar altında interstisyumda az sayıda interstisyel makrofajlar, fibroblast ve miyofibroblastlar bulunur. İnterstisyel konnektif doku, alveolar yapı etrafında ağ şeklinde iskelet oluşturur⁽²⁾. Alveol etrafındaki kapiller ağ ile, destek sistemin ağırları sanki bir örgü gibi birbirleri arasından geçer⁽³⁾. Bu yapı sayesinde fibröz yapı gerildiğinde kapillerler alveolar yüzeye daha iyi yayılabilmekte ve gaz değişimi için optimal yüzey elde edilebilmektedir.⁽³⁾ Alveol etrafında spiral şekilde yerleşen fibröz doku alveollerin bir yay gibi inspirasyonda genişlemesini, ekspirasyonda daralmasını sağlar. Alveoller açık olduklarında, yukarıdan bakıldığında dört kenarlı kutulara benzerler. Duvarları beşgen ya da altıgen şeklinde polihedral bir yapı oluştururlar. Eğer küre şeklinde olsalardı duvarları inspirasyonda gerilecek ve kapillerler kapanmış olacaktı. Oysa alveoler kanallar ve polihedral şeklindeki alveoller birlikte öylesine mükemmel hareket ederlerki yüzey alanları değişmeksizin volümlerini değiştirebilirler⁽⁴⁾. Ayrıca alveollerin birbirleriyle temas alanlarında 8-60 mikron çapında bir takım porlar mevcuttur (Kohn porları). Bu porlar muhtemelen akciğer segmentleri arasındaki hava basıncını dengeler⁽⁵⁾, (Resim 2.1).



Resim 2.1: İnsan akciğer dokusunun scanning elektron mikroskopik görünümü (Doç Dr. Mustafa F. Sargon'dan alınmıştır, Hacettepe Üniversitesi Anatomi Anabilim Dalı)

İNERSTİSYUMUN HİSTOLOJİSİ

İnerstisyum kompartmanlarının hücresel içerikleri birbirlerine benzerdir. Aşağıda inerstisyumun hem volüm olarak hem de fonksiyonel bakımdan en önemli kısmı olan parankimal inerstisyel sistemin histolojik yapısı ele alınacaktır.

Alveol duvarı

Respiratuar bronşöller ve alveol kanallarının sonlandığı küçük kesecikler olan alveollerin duvarı üç ince doku katmanından oluşur. Bunlar; 1) alveol epitel hücreleri, 2) kapiller endotel hücreleri ve 3) bazal membranlar ile bunların arasını dolduran parankimal inerstisyumdur⁽¹⁻³⁾. Bu yapının dizaynı minimum kalınlıkta ve maksimum yüzey sağlayacak şekildedir. Bu sayede solunumsal birimlerde etkili gaz değişimi sağlanabilmektedir⁽³⁾. Kalınlığı 5-8 µm iken, yüzey alanı vücut alanına göre değişiklik göstermekle beraber 70-80 m²'dir ve ilerleyen yaşla azalma gösterir. Alveol duvarı aynı zamanda kapiller kan basıncı, konnektif doku basıncı ve alveol yüzey basıncı gibi çeşitli mekanik faktörlere direnç oluşturan bir bariyerdir. Bu dokudaki hücreler alveollerin şekil ve bütünlüğünün devamlılığından da sorumludur^(2,3,6).

Alveol duvarının kalınlığı bu kadar ince olmasına rağmen, tüm akciğer hücrelerinin volüm ve ağırlığının ¾'ü akciğer parankimi tarafından oluşturulmaktadır. Parankimde alveol ve endotel epiteli benzer oranda yer alır ve hücrelerin toplam %50'sini oluşturur, geri kalan parankimin %35'i inerstisyel hücreler, %15'i ise inerstisyel konnektif dokudan oluşur.

Alveol duvarının birinci tabakası olan alveol epiteli Tip I ve Tip II olmak üzere iki farklı morfolojik tipten oluşmaktadır. Epitel yüzeyinde az sayıda nöroendokrin hücreler ve alveoler makrofajlar da serpilmiş olarak bulunur^(2,4).

Tip I alveol hücresi

Tip I alveol hücresi membranöz pnömosit ve Tip A epitel hücresi olarak da adlandırılmaktadır. Işık mikroskopu ile iyi farkedilmeyen hücreler olup, alveol yüzey hücrelerinin %40'dan azını, akciğer parankim hücrelerinin ise %8'ini oluşturur. Tip I alveol hücresi volümü, histolojik olarak daha görünür olan Tip II alveol hücresi volümünün iki katından daha büyüktür ve alveol yüzeyinin % 95'ini kaplar^(2,6). Nükleusu küçüktür ve çok az sayıda organel içeren ince bir sitoplazma ile çevrilidir (Resim 2.2).



Resim 2. 2: Sıçan akciğerindeki Tip I alveol hücresi (Doç. Dr. Belgin Can ve Prof. Dr. M. Cengiz Güven'den alınmıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı).

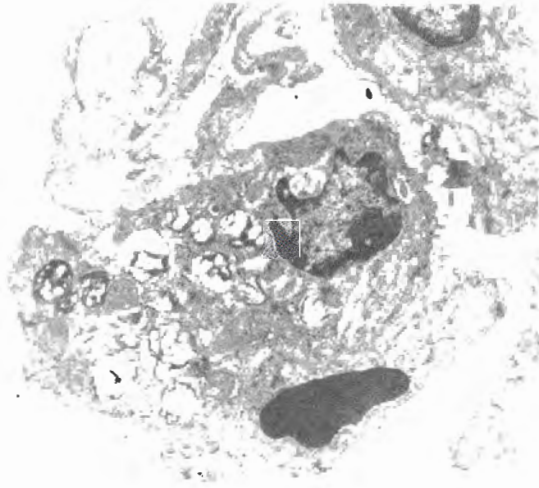
Kalınlığı 0.3-0.4 μm olmasına karşın 5000 μm^2 gibi çok geniş bir yüzeye sahiptir^(2,7). Tip I alveol hücreleri birbirleri ve Tip II alveol hücreleri ile çok sıkı bağlanırlar. Bu sayede suda eriyen maddelerin ve sıvıların alveol lümenine difüzyonuna bariyer oluştururlar. Sıkı bağlantının yanısıra Tip I hücrelerin ve Tip I ile Tip II hücrelerin birleşme yerlerinde intersellüler komünikasyon yerleri olan lokalize birleşme pencereleri de vardır⁽²⁾.

Organellerin azlığı Tip I hücrelerin akciğer fonksiyonunda tamamen pasif rol oynadığını desteklemekle beraber içerdikleri pinositik vesiküller ve bu vesiküllerin normal hücrede çok az iken hücre yaralanmasında artması bu hücrelerin interstisyel pnömonide eksuda olduğu zaman alveoler sıvının resorpsiyonunda rol oynadıklarını düşündürmektedir^(2,3,5,6).

Tip I hücreler aktin içeren mikrofilamentleri sayesinde intraalveoler partiküler materyalleri yakalama yeteneğine de sahiptir. Alveoler klerensde bunun kantitatif rolü alveoler makrofajlar ve mikrosililer klerens ile karşılaştırıldığında oldukça küçüktür⁽²⁾.

Tip II alveol hücresi

Tip II alveol hücresinin diğer isimleri granüler pnömosit ve tip B epitel hücresi hücre olup Tip I alveol hücresinin aksine multifonksiyoneldir⁽²⁾. Alveollerin kesişim köşesine yakın ve soliter yerleşimlidir. Ultrastrüktürel olarak küboidal yapıdadır ve Tip I hücreler gibi geniş değildir. Sitoplazması organellerden oldukça zengindir. İyi gelişmiş endoplazmik retikulum, çok sayıda ribozom, göze çarpan golgi kompleksi, mitokondri ve yine çok sayıda membrana bağlı osmifilik granüller içerir^(2,5-7). Osmifilik granüller 0.2- 1.0 μm genişliğindedir ve karakteristik lameller inklüzyon cisimcikleri içermektedir (Resim 2.3). Bu inklüzyon cisimciklerinin sayısı ve volümü yaşla azalmaktadır.



Resim 2.3: Sıçan akciğerindeki Tip II alveol hücresi (Doç Dr. Belgin Can ve Prof Dr. M. Cengiz Güven'den alınmıştır, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı).

Tip II alveol hücreleri alveol yüzey gerilimini düzenleyen alveoler surfaktanın ana kaynağıdır ve osmifilik granüller primer olarak surfaktanın depo yeridir. Bunlar eksositoz ile alveol lümenine boşalırlar ayrıca halokrin tip sekresyon olduğu da düşünülmektedir⁽²⁾.

Tip II alveol hücrelerinin ikinci fonksiyonu da çoğalma yetenekleridir. Tip I hücrelerin bölünme kapasitesi yokken Tip II hücre popülasyonunun yaklaşık %1'i mitotik aktiviteye sahiptir. Tip I hücreler gerek yüzeyleri çok geniş olduğu gerekse sitoplazmaları çok basit

olduğu için zararlı maddelerden fazla etkilenir ve kolay hasarlanırlar. Tip I hücre ölümünü takiben Tip II hücreler proliferer olur ve alveol yüzeyini kaplayacak şekilde göç ederler. Geçici epitel bütünlüğünü sağlar, zamanla Tip I hücreye diferansiye olurlar. Böylece alveoler yapının tam restorasyonu sağlanmış olur^(2,4,6).

Tip II hücrelerin başka potansiyel fonksiyonları da vardır. Yüzeilerindeki mikrovilluslar ve iyonik olmayan bağlanma yerleri sayesinde sıvı ve diğer maddelerin alveol lümeninden rezorbsiyonunda rol oynarlar. Ayrıca bazal membranda kullanılmak üzere fibronektin ve kollajen, alveoler yapının devamlılığını sağlamak üzere de süperoksitdismutaz ve alfa 1 antitripsin sentezlemektedirler⁽²⁾.

Kapiller endoteli

Kapiller endoteli Tip I alveol hücresine benzer skuamoz hücredir ve hücre biyolojisi Tip I hücre gibi oldukça basittir. Küçük ve kompakt nükleusu ince bir sitoplazma ile çevrilidir, az sayıda organelle sahiptir ve metabolik aktivitesi oldukça zayıftır. Sitoplazmasında makromoleküllerin transportu için çok sayıda mikrovesiküller içerir^(3,8) (Resim 2.4).



Resim 2.4: Siçan akciğerindeki kapiller endotel hücresi. Yapı olarak tip I hücresine benzer (Doç Dr. Belgin Can ve Prof Dr. M. Cengiz Güven'den alınmıştır, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı).

Endotel hücresi ve alveol hücresi arasında bazı farklar vardır. Bunlardan birisi alveol epitelleri çok sıkı bağlanırken endotel hücrelerinin birbirlerine daha zayıf bağlanmasıdır. Diğer bir önemli fark ise hücre genişlikleridir. Kapiller yüzey alveoler yüzeyden %10-20 daha küçük olmasına karşın endotel hücreleri Tip I alveol hücrelerinden 4 kat daha fazladır. Bu Tip I alveol hücresinin endotel hücresinden yaklaşık 4 kat daha geniş yüzeye sahip olduğunu gösterir (4000-5000 μm^2 'ye karşı 1000 μm^2)^(2,3).

Parankimal (alveolar) interstisyum ve hücresel içeriği

Alveol ve endotel hücrelerinin bazal membranları arasında kalan alan parankimal interstisyumdur⁽⁷⁾. İnterstisyumun en sık görülen hücreleri miyafibroblastlardır^(2,3). Bu hücrelerin diğer adı kontraktıl interstisyel hücredir. Ultrastrüktürel olarak görülebilen iyi gelişmiş golgi kompleksi, bol endoplazmik retikulum ve serbest ribozomlar fibroblastik farklılaşmanın göstergeleridir. Ek olarak düz kasa benzer yoğun mikrofilament bantları içerir. Bazı bölgelerde bu hücreler interstisyel boşluğu geçer ve endotel ve epitel hücrelerinin bazal membranlarına tutunurlar. İmmünflorasan çalışmalar sitoplazmaları

çinde aktin varlığını göstermiştir. Farmakolojik çalışmalarda ise hipoksi ve epinefrin uygulaması ile akciğer parankiminde kontraksiyona yol açtığı görülmüş ve kontraktıl fonksiyonları kanıtlanmıştır.

İnterstisyel miyofibroblastlar birçok potansiyel fonksiyona sahiptir. Bunların kontraksiyonu kapiller kan akımını azaltır. Hipoksiye sekonder perfüzyon azalmasının mekanizmasının bu olduğu düşünülmektedir. Lokal alveol ventilasyon/perfüzyon regülasyonunun muhtemel yolu da budur^(1,2,7). Ayrıca miyofibroblastlar interstisyel ödem sıvısı ile interstisyel boşluğun genişleme rezistansını artırır ve sıvıyı interstisyumdan peribronkovasküler lenfatiklere yönlendirirler. Son olarak bu hücreler gerek normal gerekse patolojik durumlarda alveoler konnektif dokunun üretiminden sorumludurlar⁽²⁾.

Mast hücreleri interstisyumda görülen diğer hücrelerdir. İnterstisyumda serbest olarak ya da alveol epiteline bağlı olarak bulunabilirler. Pulmoner damarların lokal kontrolünde fonksiyonları olduğu düşünülmektedir. Hayvan deneyleri kronik hipokside alveoler septal bölgede ve perivasküler bölgede mast hücre sayısının arttığını göstermiştir. Bu artış sağ ventrikül basıncı artışı ile korelasyon gösterir. Mast hücresindeki artış pulmoner hipertansiyon ile ilişkilidir^(1,2,7).

Lenforetiküler hücreler alveoler intersitisyumda değişken sayıda bulunurlar ve lokal defanstan sorumludurlar. Bu hücreler lenfosit, makrofaj, CD4+ ve Ia+ dendritik hücreler olup, en önemlileri makrofajlardır⁽²⁾.

Alveoler makrofaj

Sayısal olarak alveoler makrofajlar, alveollerdeki nonepitelial hücreler arasında en önemli yere sahiptir ve akciğerlerin defans sisteminin önemli bir komponentidir^(2,4). Normal hava yollarında bronkoalveoler lavajdaki hücre içeriğinin %95'ini oluştururlar. Anatomik lokalizasyonlarına göre pulmoner makrofajlar değişik gruplara ayrılır. Bunlar iletili hava yolu epiteline bulunan hava yolu makrofajı, interstisyel konnektif dokuda lenfoid doku ile ilişkili interstisyel makrofaj, alveoler yüzeyde lokalize alveoler makrofaj ve kapiller endotel hücreye bitişik intravasküler makrofajdır. Bunların hepsi morfolojik olarak benzemekle birlikte farklı fonksiyonel yetenekleri vardır⁽²⁾.

Işık mikroskopunda bakıldığında alveoler makrofajlar 15-50 µm çapında ve yuvarlak şekildedir⁽⁷⁾. Köpüğü ya da belirgin granüler sitoplazmaları vardır. Nükleus santral ya da ekzantrik, nadiren birden fazla, irregülerdir ve nükleolusu belirgindir. Ultrastrüktürel olarak yoğun sitoplazmik yüzey projeksiyonları vardır ve bunlar mikrovillüslara benzer. Sitoplazmada iyi gelişmiş golgi aparatı vardır. Bol organelin yanı sıra çok sayıda membrana bağlı primer ve sekonder lizozomları sunan değişik görünümü granüller içerir. Sigara ve silika gibi inorganik materyale maruz kalanlarda lizozom sayısı, alveoler makrofajların sayı ve genişliği artar^(2,3,7).

Pulmoner alveoler makrofajlar diğer makrofajlardan artmış sayıda mitokondri, mitokondrial enzimleri ve çok sayıda gelişmiş lizozomları nedeniyle farklıdır ve aerobik enerji üretimi daha baskındır. Bunun alveoler makrofajların daha fazla çevresel toksin ve yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalmasına bağlı adaptasyon sonucu olduğuna inanılmaktadır⁽²⁾.

Alveoler makrofajlar kemik iliğinden köken alır ve kandan monositler olarak taşınır. Kemik iliğinde fonksiyon bozukluğu olduğunda ya da ihtiyaç arttığında alveoler makrofajların bölünme ve çoğalma kapasitesi vardır. Alveoler boşlukta ortalama yaşam süresi 80 gündür⁽⁷⁾.

Alveoler makrofajların fonksiyonları çok sayıda ve kompleksdir. Üç ana başlıkta toplanabilir. Birincisi istenmeyen alveoler materyalin fagositoz ve klerensi, ikincisi immunolojik interaksiyonlar, üçüncüsü ise inflamatuvar ve diğer kimyasal mediatörlerin üretimidir⁽²⁾.

Ekstrasellüler matriks

Normal insan akciğer dokusunun yaklaşık %25'ini konnektif doku oluşturur. Konnektif dokunun içeriği kollajen, elastin, proteoglikanlar ve laminin ile fibronektin gibi nkollojenöz glikoproteinlerdir⁽⁹⁾.

Ekstrasellüler matriks moleküllerinden elastin kuru, erişkin insan akciğerinin %30'undan fazlasını oluşturur. Bu polimerik molekül plevrada, alveoler septada, kan damarları ve hava yolları duvarlarında yoğun olarak bulunur. Primer olarak akciğerin elastik yapısından sorumludur^(2,4,9).

Kollajenler akciğer kuru ağırlığının %15-20'sini oluşturur. Fibriler, nonfibriler ve düşük molekül ağırlıklı kollajen olmak üzere üç tipi vardır. Fibriler kollajen tüm kollajenin %5'ini oluşturur. Fibriler kollajen akciğerin konnektif dokusuna güç sağlar ve yapısal desteğin devamlılığında kritik öneme sahiptir. İmmünofloresans analizleri sonucu Tip I ve II kollajenin irregüler, Tip IV ve V kollajenin ise lineer dağıldığı saptanmıştır.

Proteoglikanlar; kondritin, dermatan, keratan ve heparin sülfatın polisakarit zincirlerine bağlı protein çekirdeğidir ve yüksek molekül ağırlıklıdır. Proteoglikanlar hücrelerin bütüncü membran komponentleridir ve insoluble ekstrasellüler matriks içinde yer alırlar^(2,9).

Fibronektinler konnektif doku matriksinde ve plasmada bulunan glikoproteinlerdir. Hepatositlerde üretilip plazmaya sekrete edilen fibronektinler plazma fibronektinleri, dkada oluşan injuri sonucu fibroblastlar ve epitelyal hücreler tarafından üretilenler ise sülüler fibronektinler olarak isimlendirilir. Akciğer dokusunda bunların ve kollajen gibi diğer ekstrasellüler matriks elemanlarının artması sıklıkla akciğer injurisinin erken göstergesidir⁽⁹⁾.

Bazı ekstrasellüler matriks elemanları bazal membran içine organize olur. Laminin bazal membranda en bol bulunan glikoproteindir. Tip IV kollajen, elastin heparin ve kondritin sülfat proteoglikanları da buna eşlik eder. Bazal membran sadece hücrenin sınır-lamasını sağlamaz aynı zamanda yarı geçirgen barier olarak görev yapar ve hücre fonksiyonunu düzenler. Ayrıca injuri sırasında reepitelizasyon için yol gösterici olarak çalıştığına ve akciğerin normal yapısını sürdürmesini sağladığına inanılır^(2,9).

Not: Şekil çiziminden dolayı Stj. Dr. Tansel Çakır'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Corrin B. *Pathology of the lungs*. London : Churchill Livingstone, 2000:12-19.
2. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. *Fraser and Pare's Diagnosis of Diseases of the Chest 4th ed*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 17-33.
3. Weibel ER, Taylor CR. *Functional design of the human lung for gasexchange*. In: Fishman AP (ed.) *Fishman's pulmonary disease and disorders*. 3th ed. New York: McGraw Hill, 1998:31.
4. Young B, Heath JW. *Wheater's functional histology*. 4th ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 2000: 222-236.
5. Gartner PG, James LH. *Colour textbook of histology*. Philadelphia: WB Saunder Comp, 1997: 284-301.
6. McCormack F X. *Role of pulmonary epithelium and surfactant in the pathogenesis of interstitial lung disease*. In: Schwarz MI, King TE, (eds.) *Interstitial lung disease*. London: BC Decker Inc, 1998:165-166.
7. Don W Fawcett. *A textbook of histology* .12th (ed.) NewYork:Chapman Hall, 1994: 704-727.
8. Williams PL, Warwick R. *Gray's Anatomy*. 13th ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1989: 1248-1286.
9. Roman J. *Ekstracellular matrix in the pathogenesis of lung injury and repair*. In: Schwarz MI, King TE, (eds.) *Interstitial lung disease*. London: BC Decker Inc, 1998: 207-208.

Funda DEMİRAĞ

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), akciğerin periferinde özellikle alveol duvarları içindeki bağ dokusunun diffüz ve kronik tutulumu ile karakterli heterojen hastalıklar grubudur⁽¹⁾. İnterstiyum epitel ve endotel hücrelerinin bazal membranları ile sınırlanmış anatomik boşluğu ifade eder⁽²⁾. Ancak bu grup içinde yer alan hastalıklarda olay yalnızca interstisyuma sınırlı olmayıp hastalık alveol boşlukları, asinus, bronş lümeni ve bronşiolle kadar ilerleyebilir.

İnterstiyel akciğer hastalıkları değişik şekillerde sınıflandırılabilir⁽³⁾. Ancak histopatolojik tanı açısından nonspesifik histopatolojik bulguları olanlar, benzer spesifik histolojik yapılar içerenler ve spesifik histopatolojik bulguları olanlar olmak üzere üç gruba ayırarak incelemek uygun olur.

NONSPEŞİK HİSTOPATOLOJİK BULGULARI OLAN İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI:

I. İdiopatik pulmoner fibrozis: Geçmiş yıllarda diffüz interstisyel fibrozis, diffüz fibrozing alveolitis, kriptojenik fibrozing alveolitis, klasik interstisyel pnömoni-fibrozis, diffüz interstisyel pnömoni olarak da isimlendirilmiştir. Ancak günümüzde İPF ve kriptojenik fibrozing alveolitis terimleri isimlendirme için yaygın olarak kullanılmaktadır^(4,5). Bu e-yolojisi bilinmeyen ilerleyici akciğer hastalığının patolojik bulguları nonspesifik olup, tanı yalnızca histolojik olarak spesifik antitelerin ekarte edilmesi ile konur^(6,7). Patolojik tanı için kriter olarak fibrozis ve inflamasyonun dağılımı, yoğunluğu ve natürü kullanılır^(8,9,1). Bu nedenle tanı için yalnızca torakoskopi ya da torakotomi ile sağlanan akciğer wedge biyopsileri gerekir. Çünkü perkutan iğne biyopsisi ve transbronşial biyopsi gibi biyopsi spesmenleri ile yeterli doku sağlanamaz⁽⁵⁾.

İPF'in patolojik klasifikasyonu: Liebow ilk kez interstisyel pnömonilerin patolojik özelliklerini inceleyerek spesifik histolojik kriterleri temel alarak 5 gruba ayırmıştır (Tablo 3.1)⁽¹¹⁾. Günümüze kadar birçok kabul gören İPF klasifikasyonu olup, Liebow'un ortaya koyduğu pek çok orijinal kavramın doğruluğu ispat edilmiştir. Ancak günümüzde tekrarlanabilir patolojik kriterlere ihtiyaç duyulması, Liebow'un sınıflamasında yer alan bazı antitelerin daha spesifik hastalıklarla örtüşmesi nedeniyle yeni bir sınıflamaya ihtiyaç duyulmuştur. Katzenstein 'ın önerdiği bu sınıflamada (Tablo 3.2) ÜİP ve DİP antitele devam etmekte, akut interstisyel pnömoni (AİP) yada Hamman-Rich hastalığı ve so zamanlarda tarif edilmiş nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) adlı iki yeni antiteyi içermektedir. Lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) ve dev hücreli interstisyel pnömoni (GİP) idiyopatik olmadıkları için İPF sınıflamasından çıkarılmıştır. LİP immün yetmezlikli beraber olan lenfoproliferatif bir bozukluktur, GİP ise ağır metal pnömokonyozunun b

bulgusudur. Bronşiolitis obliterans organize pnömoni(BOOP) bu sınıflamadan çıkarılmıştır.Çünkü patolojik olarak interstisyel anormallik olmaktan çok intraluminal bir patolojidir^(4,5). Tablo 3.2 deki Katzenstein'in sınıflaması temel alınarak interstisyel pnömonilerin patolojik tanı özellikleri aşağıda anlatılacaktır.

Tablo 3.1. Liewbow'un İPF sınıflaması⁽⁷⁾

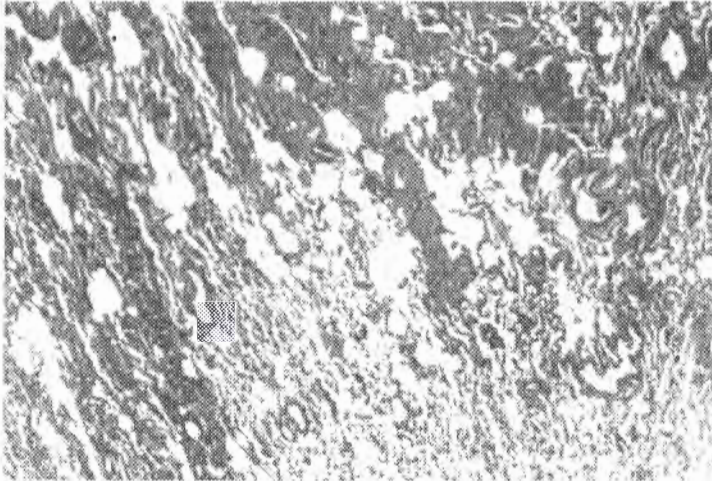
Usual interstisyel pnömoni(UİP)
Deskuamatif interstisyel pnömoni(DİP)
Bronşiolitis obliterans interstisyel pnömoni(BİP)
Lenfositik interstisyel pnömoni(LİP)
Dev hücreli interstisyel pnömoni (GİP)

Tablo 3.2. Katzenstein'e göre İPF'nin patolojik sınıflaması⁽⁶⁾

Usual interstisyel pnömoni(UİP)
Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)/Respiratuar bronşiolitisli İnter-
stisyel akciğer hastalığı(RBILD)
Akut interstisyel pnömoni(AİP,Hamman -Rich Hastalığı)
Nonspesifik interstisyel pnömoni(NSİP)

a.Usual İnterstisyel Pnömoni (UİP)

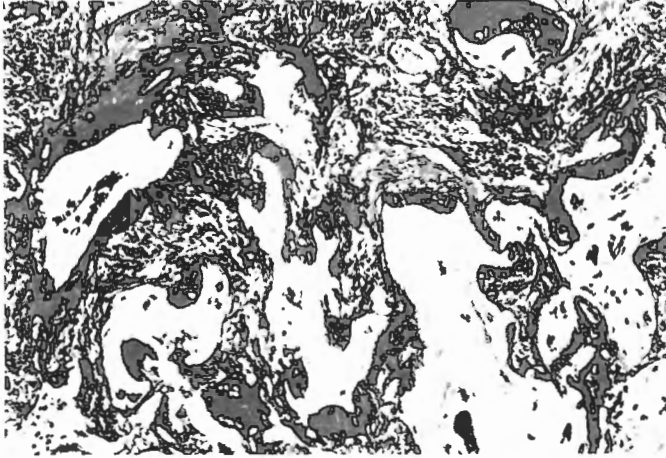
Mikroskopik olarak küçük büyütmede fibrozis ,inflamasyon,bal peteği ve normal akciğer yapısını içeren interstisyel bulguların yama tarzında ,nonuniform ve değişken dağılım göstermesi karakteristik özelliğidir^(4,5) (Resim 3.1).



Resim 3.1: UIP'nin küçük büyütmedeki görüntüsünde sahadan sahaya değişen histolojik görünümü izlenmektedir. İnterstiyel fibrozis alanlarının yanında normal histolojik yapıda alveol içeren akciğer parankimi yer almaktadır.

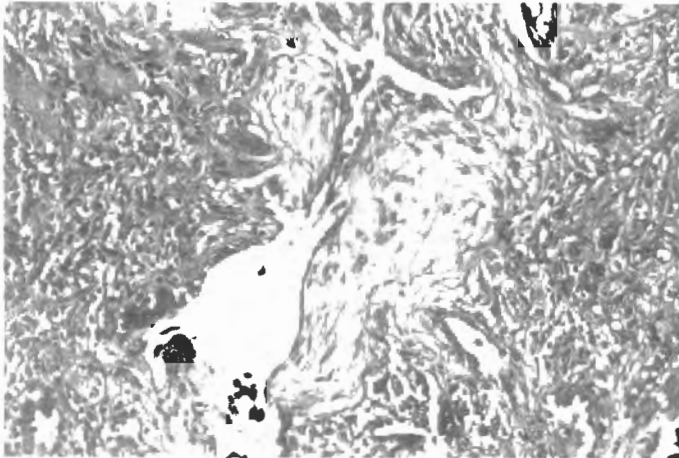
Fibrozis genellikle az sayıda inflamatuvar ya da stromal hücre içeren eozinofilik kollajenden oluşmaktadır.İnterstisyumda kollajen depolanması sonucu alveolar septa kalınlaşarak skar alanlarını oluşturur. Bu alanlara iç yüzü bronşioleler ya da hiperplastik pnömositler ile döşeli hava boşluklarından meydana gelen bal peteği alanları eşlik eder.Bal peteği değişikliği skarlaşma ve değişik nedenler sonucu oluşmuş akciğer zede-
lenmesini takip eden yapısal onarımın bir sonucu olup UİP için spesifik değildir. İrre-

versibl değişiklikleri düşündürdüğü için 'End-stage Lung' olarak da ifade edilir^(12,13,14)(Resim 3.2).



Resim 3.2: Bal peteği akciğer parankiminde metaplastik epitelle döşeli hava boşlukları.

UIP de fibrozisin natürü de önemlidir. Fibrotik alanların pek çoğu asellüler kollajen bantlardan oluşmasına rağmen alveol septanın uzun aksına paralel olarak düzenlenmiş açık boyanan miksoid matriks içine yerleşmiş aktif miyofibroblast ve fibroblastlardan oluşan 'fibroblast odakları' olarak isimlendirilen agregatlar dikkati çeker. Bu alanlar geçmişte oluşan ama şimdi inaktif olan bir olayın kalıntısını göstermekten çok fibrozisin aktifliğine işaret eder. Fibroblast odakları UIF için tanı koydurucu olmamasına rağmen tanı için gereklidir^(15,5,8)(Resim 3.3).



Resim 3.3: Alveol septada miksoid matriks içine yerleşmiş miyofibroblast ve fibroblastlardan oluşan 'fibroblast odakları' izlenmektedir.

İnflamasyon orta derecededir, genellikle küçük lenfositlerden oluşur, bazen plazma hücresi ve nötrofiller de gözlenebilir. Hastalığın erken dönemlerinde inflamasyonun yoğun olduğuna ait deliller bulunamamıştır. Ancak inflamasyon yoğunsa UIP'den çok diğer antiteler düşünülmelidir. İntraalveolar makrofaj birikimi en sık rastlanan nonspesifik bulgu olup hastalığın evresi ile ilişkili değildir⁽⁵⁾.

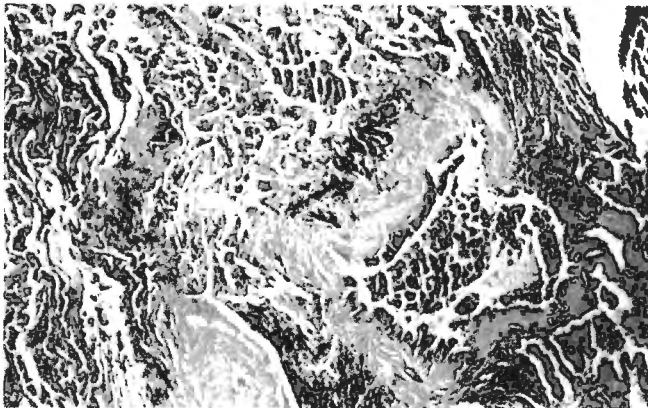
b. DİP/Respiratuar bronşiolitli interstisyel akciğer hastalığı(RBİLD):

DİP'in en çarpıcı histolojik bulgusu alveol lümenlerinde ve septalarında makrofaj sayısındaki artıştır. Başlangıçta bu hücrelerin alveolar septadan deskuame olmuş epitel hücreleri olduğu düşünülerek yanlışlıkla DİP olarak isimlendirilmiştir^(16,17). Genellikle az sayıda inflamatuvar hücre içeren kollajen depolanmasına bağlı minimal ya da orta derecede septal kalınlaşma olaya eşlik eder. Fibroblast odakları belirgin bir özellik değildir, eğer varsa bal peteği değişiklikleri minimaldir. Bütün bu değişiklikler bir sahadan diğerine uniformdur^(5,17) (Resim 3.4).



Resim 3.4: DİP'deki minimal septal kalınlaşma ve buna eşlik eden yoğun intraalveoler makrofaj depolanması

Sigara içicilerde önemli ölçüde interstisyel akciğer hastalığı olmaksızın respiratuar bronşioler içinde pigmente makrofajların depolanması ile karakterize respiratuar bronşiolit tariflenmiştir. Benzer şekilde distal hava yollarını ayırarak peribronşial hava yollarında makrofaj depolanması belirginse bu olay respiratuar bronşiolitli akciğer hastalığı olarak (RBİLD) olarak isimlendirilmiştir^(18,19,20) (Resim 3.5). Başlangıçta DİP'ten ayrılmaya çalışılmışsa da her ikisinin de etyolojisinde sigaranın olması, benzer histolojik ve klinik özelliklerin olması nedeniyle günümüzde RBİLD terimi DİP'in yerini almaktadır^(21,5).



Resim 3.5: RBİLD'de peribronşial hava yolları içinde yoğunlaşmış pigmente makrofajlar gözlenmektedir.

DİP'in UİP'nin erken evresini oluşturduğu ileri sürülmesine karşın UİP'nin erken aşamasının geç aşamasından daha sellüler olduğunu destekleyecek histolojik verilerimiz yoktur. Bu nedenle ayrı antiteler olarak kabul edilmektedir^(21,22,23,24). DİP'ye benzeyen reaksiyonlar histiositozis X ,amiadaron gibi ilaç reaksiyonları, kronik alveolar hemoraji, eozinofilik pnömoni, pnömokonyozlar, obstrüktif pnömoniler, eksojen lipoid pnömoni, lipid depo hastalıkları, immün yetmezlikli hastalardaki histiositik pnömoniler gibi pek çok akciğer hastalığına eşlik edebilir. Alta yatan primer akciğer hastalığının patolojik özelliklerinin izlenmesi ile DİP'ten kolaylıkla ayrılır^(25,3).

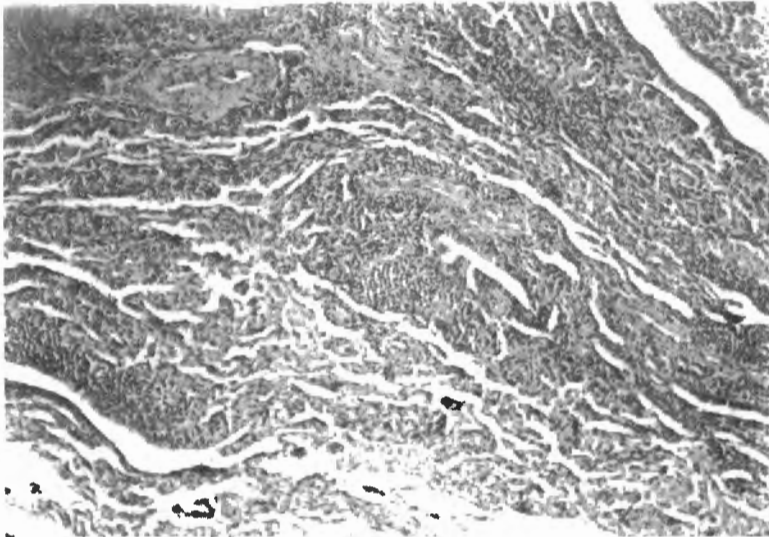
c. Akut interstisyel pnömoni(AİP):

Diffüz interstisyel fibrozis en önemli histolojik özelliğidir.Fakat diğer interstisyel pnömonilerden farklı olarak miksomatöz bağ dokusu içine yerleşmiş proliferatif fibroblast ve miyofibroblastlardan oluşan aktif fibrozis vardır. Bu alanlarda kollajen depolanması minimal olup histopatolojik görünüm UİP'nin fibroblast odaklarına benzer ancak farklı olarak AİP'de bu alanlar fokal olmayıp diffüzdür^(26,12). Alveol boşlukları içindeki hyalen membranlar, küçük arteryel trombüsler ve bronşial epiteldeki skuamöz metaplazi AİP' ye en sık eşlik eden diğer özelliklerdir⁽⁵⁾.

AİP'de akut etki nedeniyle parankimin büyük bir kısmını içeren tek bir zaman periyodunda meydana gelen massif yaralanma oluşturur.UİP'de ise yıllar içinde tekrarlayan fokal yaralanma ile heterojen tutulum oluşur.Bu nedenle AİP'de geniş yaralanma alanları nedeniyle erken mortalite yüksektir,ancak ilerleyici seyir göstermez⁽⁵⁾.

d.Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP):

Alveolar septa içinde az ya da hiç fibrozis içermeyen lenfosit ve plazma hücresi karışımından oluşan,kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu en önemli özelliğidir.Olay genellikle peribronşial interstisyum içinde belirgindir.Histopatolojik değişiklikler nispeten üniformdur.Bal peteği alanları yoktur.Fibroblast odakları pek çok vakada görülebilse de asla çok sayıda değildir.Germinal merkez içeren lenfoid agregatlar ile kötü gelişmiş non-nekrotizan granülomlar bu değişikliklere eşlik edebilir⁽²⁷⁾(Resim 3.6).

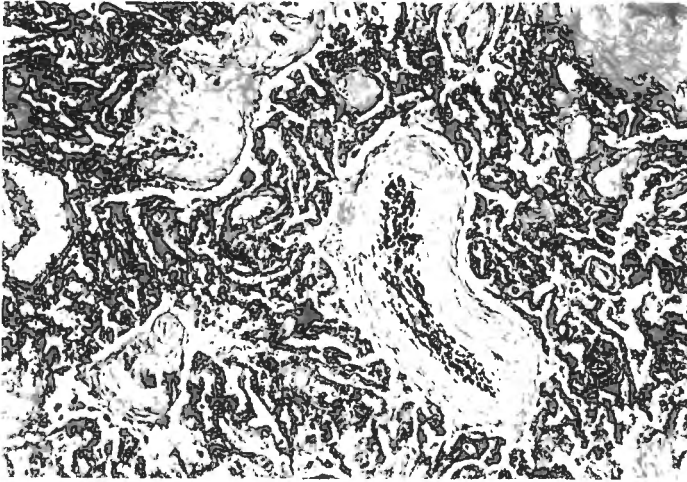


Resim 3.6: NSIP'de alveolar septada kronik inflamatuvar hücrelerden oluşan infiltrasyon izlenmektedir.

Histolojik olarak diğer idiyomatik interstisyel pnömonilere uymayan interstisyel pnömoniler bu grupta sınıflanmaktadır. Benzer histolojik değişiklikler kollajen vasküler hastalıklar, ilaç reaksiyonu, enfeksiyon ve hipersensitivite pnömonilerinde de gösterilmiş olup NSİP kavramı bu reaksiyonlar için de kullanılır^(28,29). Literatürde NSİP olarak belirtilen vakalarda etyolojinin belli olmaması, inflamasyonun belirgin olması nedeniyle NSİP kavramının uniform klinik bir antite olarak sınırlanması önerilmektedir⁽³⁰⁾.

II. Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) (Kriptojenik organize pnömoni (COP), Bronşiolitis obliterans, Organize Pnömoni)

Histolojik olarak hava boşlukları içindeki 'Masson cisimcikleri' olarak ifade edilen bağ dokusu tomurcukları karakteristik özelliğidir. Alveoller tümüyle etkilenmiştir, beraberinde respiratuar bronşiol ve daha periferik membranöz bronşiolleri etkileyebilir. İnflamatuar hücreler bağ dokusu tomurcukları içinde küme oluşturma eğilimindedir. Alveol duvarında kronik inflamasyon ve bağ dokusu artışı görülebilse de baskın değişiklikler hava boşlukları içindedir^(4,14,31) (Resim 3.7),



Resim 3.7: BOOP'da hava yolları içinde gözlenen 'Masson Cisimcikleri.

BOOP terimi ilk kez Liebow tarafından kullanılmıştır. Olay interstisyumdan çok hava boşluklarını ilgilendirmesine rağmen interstisyel pnömoniler arasında sınıflanmıştır. Ancak interstisyel pnömonilerin son sınıflamasından çıkarılmıştır^(4,5).

BOOP'un histopatolojik bulguları nonspesifik olup benzer histopatolojik bulgular bakteriyel pnömonilerin rezolüsyonunun gecikmesi, eozinofilik pnömoniler, şiddetli sol ventrikül yetmezliğinde fibrinden zengin transüdanın rezolüsyonu, inhale irritanlar, viral enfeksiyonlar, HIV, ilaçlar, radyasyon ve bağ dokusu hastalıklarına bağlı görülebilir⁽³⁻³⁸⁾. BOOP etiyolojisi bilinmeyen steroid tedavisine iyi cevap veren farklı bir klinikopatolojik sendrom olduğu için benzer histolojik bulguları oluşturan bu hastalıklar klinik, histolojik ve laboratuvar olarak ekarte edilmelidir.

III. Diffüz alveolar yaralanma:

Diffüz alveolar yaralanma enfeksiyonlar, radyasyon, şok, oksijen toksisitesi, travma sepsis, nörolojik hastalıklar, ilaçlar, akut allerjik reaksiyonlar, kollajen vasküler hastalıkların da arasında bulunduğu pek çok nedene bağlı gelişmiş akut interstisyel akciğer hastalığıdır⁽¹⁴⁾.

Patolojik bulgular eksudatif (yaralanma) ,rejenerasyon(onarım) ve rezolüsyon (iyileşme) olmak üzere üç faza ayrılarak incelense de bu fazlar birbirinin içine girip ayrılamayabilir^{39 14,4)}.Yaralanma sonrası TipI hücrelerin zedelenmesiyle permeabilite artışı ve ödem oluşur. Proteinler özellikle de fibrinojen, doku debrisleri ile alveol boşlukları içinde hyalen membran oluşumuna yol açar.Orta derecede interstisyel mononükleer infiltratlar,fibrin mikrotrombüsleri,subplevral mikroinfarktlar eksüdatif fazın özelliklerinden olup bunu TipII pnömositlerin alveol duvarını döşediği, interstisyumda fibrozis ve kollajenin depolandığı rejenerasyon fazı izler.Eğer bazal membran korunmuşsa akciğer tümüyle normal yapısına dönebilir.Bazen nonspesifik interstisyel ve septal skarlar kalır,bu dönem iyileşme fazıdır^{3,4,14)}.Diffüz alveolar yaralanma immün yetmezlikli hastalar ve İPF'de terminal dönemde gözlenir⁽³⁾.

American Thoracic Society(ATS) / European Respiratuar Society (ERS)'nin idiopatik interstisyel pnömoni sınıflaması:

2001 yılında ATS/ERS idiopatik interstisyel pnömoniler(İİP) için yeni bir sınıflama önermiştir. Bu sınıflamada klinik,radyolojik ve patolojik bulgular birarada değerlendirilerek İİP'ler tariflenmektedir. Yeni ATS/ERS sınıflaması IPF/CFA, NSİP, COP, AİP, RB-ILD, DİP ve LİP'i içermektedir.En önemli yenilik IPF/CFA teriminin yalnızca histolojisi UİP olan vakalar için kullanılmasıdır. LİP ise tekrar interstisyel pnömoniler arasına dahil edilmiştir. RB-ILD farklı radyolojik ve klinik özellikleri nedeniyle DİP ile beraber değerlendirilmeyip ayrı bir grup oluşturmuştur.ATS/ERS'ye göre İİP'ler ve özellikleri:

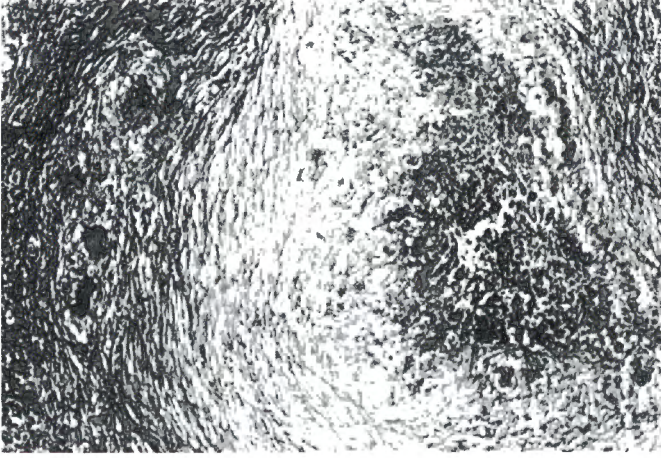
1. Radyolojik olarak volüm kaybıyla beraber periferik ,subplevral,bazal,retiküler anormallikler,bal peteği ve buzlu cam görünümü olup histolojisi UİP olan vakalar klinik olarak IPF/CFA'yi oluşturur.
2. Radyolojik olarak periferik ,subplevral,bazal ,simetrik buzlu cam görünümü ve retiküler opasitesi olup histolojisi NSİP olan vakalar eğer sistemik bir hastalık tespit edilmemişse klinik tanısı NSİP'dir.
3. Radyolojik olarak subplevral,peribronşial konsolidasyon,histolojik olarak da organize pnömoni varsa klinik tanı COP'dur.
4. Radyolojik olarak progressif, diffüz buzlu cam ve konsolidasyon gözlenen, histolojisinde diffüz alveolar yaralanma (DAD) bulunan vakaların klinik tanısı AİP'dir.
5. Radyolojik olarak alt zonlarda, periferde belirgin olan buzlu cam opasiteleri gözlenen, histolojik tanısı DİP olan vakaların klinik tanısı DİP'dir.
6. Radyolojik olarak bronş duvarında kalınlaşma ,diffüz buzlu cam opasiteleri histolojik olarak respiratuar bronşiolit varsa klinik tanı RB-ILD'dir.
7. Radyolojik olarak diffüz *etiküler opasite ve nodülleri olan vakaların histolojisi; LİP ise klinik tanısı da LİP'dir⁽⁴⁰⁾ (Tablo 3.3).

BENZER SPESİFİK HİSTOLOJİK YAPILAR İÇEREN İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI

A. Granümatöz reaksiyon içerenler: Nekrozlu ya da nekrozsuz granülom içeren hastalıklar interstisyumu tutmaktadır. Bunlar^(3,14)

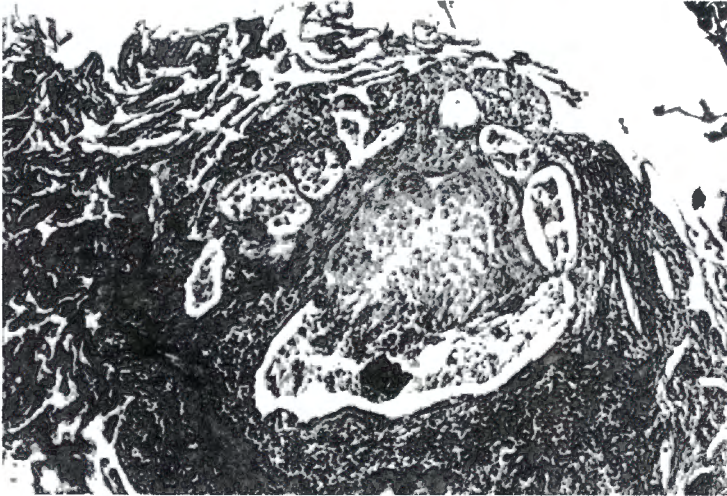
1. Mikobakteriyel ve fungal milier enfeksiyonlar
2. Sarkoidozis
3. Ekstremsk allerjik alveolit
4. İlaç reaksiyonları
5. Berilyozis gibi pnömokonyozlar
6. Bronkosenrik Granümatozis
7. Wegener Granümatozis
8. Aspirasyon pnömonileri
9. Tümörler, özellikle lenfomalar
10. Churg-Strauss Sendromu

İnfeksiyöz granülomlar soliter ya da birleşme eğilimi gösterebilir, nekrozlu ya da nekrozsuz olabilir. Nekroz kazeifikasyon nekrozu karakterinde olabildiği gibi mikro absse-ye benzer özellikler gösterebilir (Resim 3.8). Özel boyalarla tüberküloz basili ya da mantarın ortaya konması tanıya yardım eder. Sarkoidozda da nekroz görülebilir. Ancak fibrinoid, hiyalen yada dejenere görünümündedir^(1,3,14) (Tablo 3.3).



Resim 3.8: Tüberkülozda kazeifikasyon nekrozu ile epitelioid histiositler ve Langhans tipi dev hücrelerden oluşan granülomlar izlenmektedir.

Parankimde saçılmış izlenimi veren siliik küçük granülomlar hipersensitivite pnömonezi ve ilaç reaksiyonlarında gözlenir⁽⁴¹⁾. Bronkosentrik granülomatiziste bronşiol duvarına yerleşim gösteren merkezinde nekroz ve çok sayıda eozinofil içeren granülomlar histolojik görünümü ile diğer granülomlardan ayırd edilir⁽⁴²⁾ (Resim 3.9). Romatoid artrit nodülleri granülom yapılarını taklit edebilir. Merkezindeki fibrinoid nekroz ,ışınsal dizilmiş histiositler ve klinik öykü ayırıcı tanıda yardımcı olur⁽⁴³⁾. Churg-Strauss Sendromunda ise eozinofillerin katıldığı vaskülitte, parankimde küçük epitelioid granülomlar eşlik eder⁽¹⁴⁾.

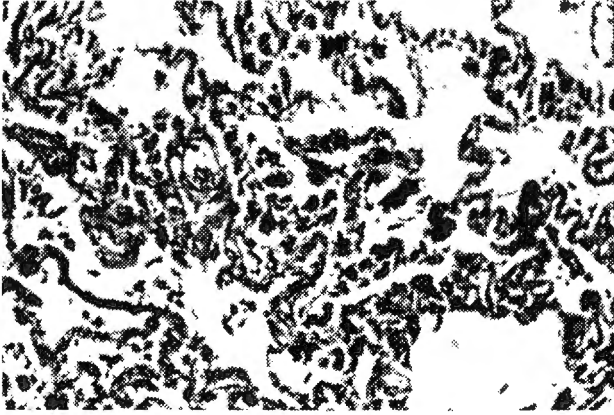


Resim 3.9: Bronkosentrik granülomatiziste bronş duvarına yerleşmiş eozinofil içeren granülomlar gözlenmektedir.

B. Alveolar hemoraji sendromları: Alveoler hemorajiye en sık neden olan hastalıklar ^(3,14,17).

1. Goodpasture sendromu (Antiglomerüler bazal membran hastalığı)
2. Wegener granüloatozisini de içeren vaskülitler
3. Kollajen vasküler hastalıklar(özellikle SLE)
4. İdiopatik pulmoner hemosiderozis
5. İlaç reaksiyonları
6. İdiopatik

Alveoler hemoraji sendromlarında alveol lümenlerinde çok sayıda hemosiderin yüklü makrofajlar gözlenmesi hastalığın çarpıcı histolojik bulgusu olup kronik hemorajiyi işaret eder (Resim 3.10). Alveollerin ve küçük pulmoner venlerin duvarındaki lökosit infiltrasyonu kapilleriti oluşturur.



Resim 3.10: Alveoler hemoraji sendromlarında intraalveoler hemosiderin yüklü makrofajlar gözlenmektedir.

Hava boşluklarındaki hemorajinin organizasyonu ,kronik olaylarda interstisyumda fibröz bağ dokusu artışı gözlenir.Alveoler hemoraji sendromları başlığı altında incelenen hastalıklar benzer histolojik bulguları gösterir.Sadece Wegener granüloatozis bazofilik coğrafik dağılmış nekroz alanları içeren granülom formasyonu granülomatöz ve lenfositik vaskülit gibi diğerlerinden ayrılan histopatolojik görünümü vardır^(17,44,45) (Resim 3.11).



Resim 3.11: Wegener granüloatozis'te coğrafik dağılmış nekroz alanları ve vaskülit.

C.Lenfoid hiperplazili ve yoğun lenfosit infiltratlılar: İnterstisyumu tutan bazı akciğer hastalıklarının belirgin özelliği lenfoid hiperplazi ve lenfosit infiltrasyonudur.Bu hastalıklar⁽¹⁴⁾

1. Lenfositik interstisyel pnömoni
2. Diffüz lenfoid hiperplazi
3. Folliküler bronşit ve bronşiolit
4. Ekstresek allerjik alveolit
5. Kollajen vasküler hastalıklar
6. İmmün yetmezlikler
7. Hipersensitivite reaksiyonları
8. Kronik bronşit ,bronşiektazi ve kistik fibrozis gibi kronik hava yolu inflamasyonları
9. Lenfomalar
10. Diffüz panbronşiolitis

Bu gruptaki çoğu hastalığın tek bulgusu interstisyum içindeki lenfoid agregatlarıdır. Özellikle kollajen vasküler hastalıklar ,immün yetmezlikler ,hipersensitivite reaksiyonlarında tanı klinikopatolojiktir.

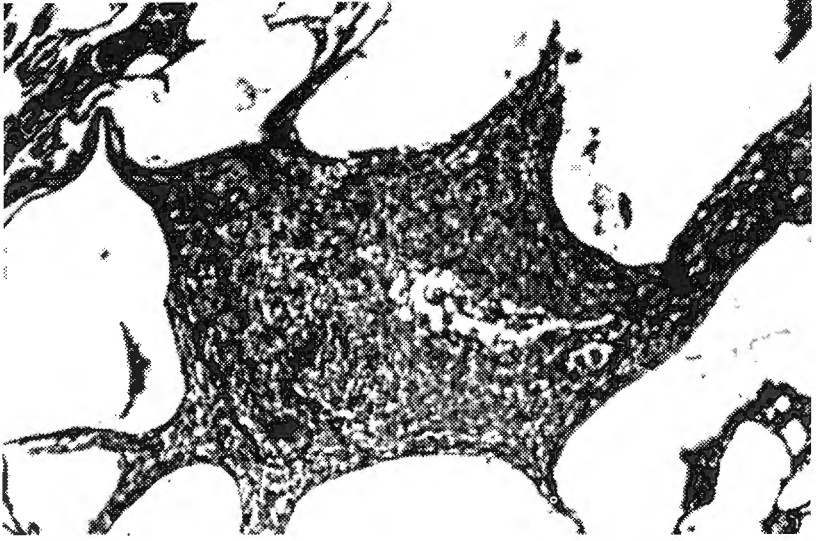
Septum içindeki ve bronkovasküler yapılar çevresindeki lenfoid agregatlar için diffüz lenfoid hiperplazi terimi kullanılsa da ,lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) terimi yerine kullanılabilir. LİP iyi diferansiyasyonlu lenfositik lenfomalardan infiltratın poliklonal özelliğinin immünohistokimyasal olarak ortaya konması ile ayrılır⁽⁴⁶⁾. Folliküler bronşiolit ve diffüz panbronşiolitin histolojik özellikleri benzer olup ,lenfoid agregatlar bronş ve bronşiol duvarına lokalizedir.Klinik özellikler ayırıcı tanıda yardımcı olur^(47,48,49). Ekstresek allerjik alveolitte lenfoid agregatlara granümatöz reaksiyonun eşlik etmesi nedeniyle diğer hastalıklardan ayırıcı tanısı yapılabilir.

SPEŞİİK MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ OLAN AKCİĞER HASTALIKLARI

Kendilerine has tanı koydurucu histolojik özellikleri vardır.Bu hastalıklar:

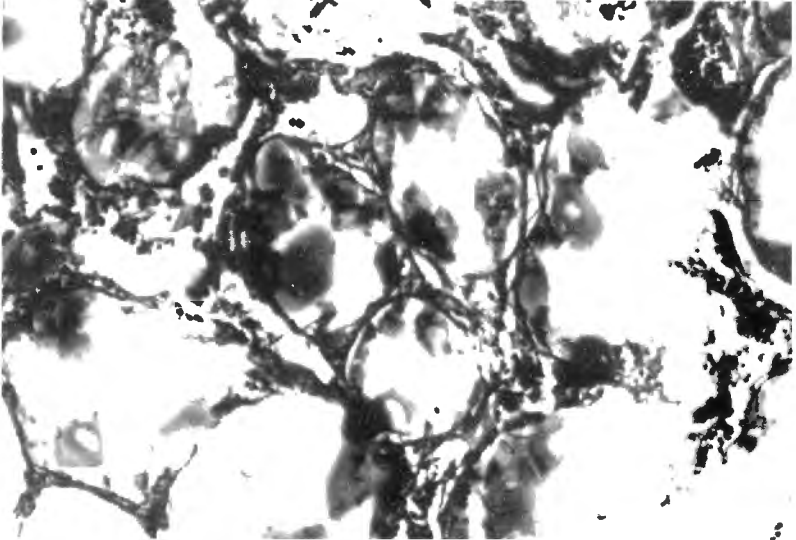
1. Eozinofilik granüloma
2. Alveoler mikrolitiazis
3. Pulmoner alveoler proteinozis
4. Eozinofilik pnömoni
5. Lenfanjioleiomyomatosis
6. Dev hücreli pnömoni
7. Pnömokonyozlar (asbestozis,talk,silika ve silikatlar)
8. İnterstisyel infiltrasyon gösteren malign tümörler

Eozinofilik granülomanın peribronşial ve alveol duvarlarına yerleşmiş olan erken sellüler lezyonları, mitotik olarak aktive Langerhans Hücreleri ile eozinofil ve diğer inflammatuar hücrelerden oluşur (Resim 3.12). Langerhans hücreleri s 100 protein ve CD1a ile immünohistokimyasal olarak boyanarak tespit edilebilir. Bu erken sellüler lezyonlar eozinofilik granülom için tanı koydurucudur. Ancak sellüler lezyonlar fibröz skarlarla dönüşükçe Langerhans hücrelerinin sayısı azalacağı için histolojik olarak tanı koymak zorlaşır.Sellüler lezyonlar örneklenebilirse transbronşial biyopsi ile de tanı konulabilir^(50,51,52).



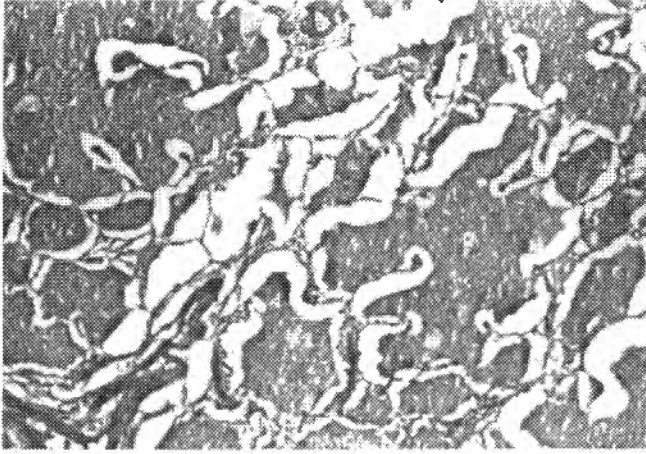
Resim 3.12: Eozinofilik granülomda Langerhans hücreleri ,eozinofiller ve diğer inflamatuvar hücrelerden oluşan erken sellüler lezyonlar.

Pulmoner alveoler mikrolitiazis interstisyumda ve hava boşlukları içindeki laminer kalsifiye cisimler ile kolaylıkla tanınır.Bu lezyonlar transbronşial biyopsi ile örneklenbilirse açık akciğer biyopsisi gerekmeden tanı konulabilir^(14,17,53)(Resim 3.13).



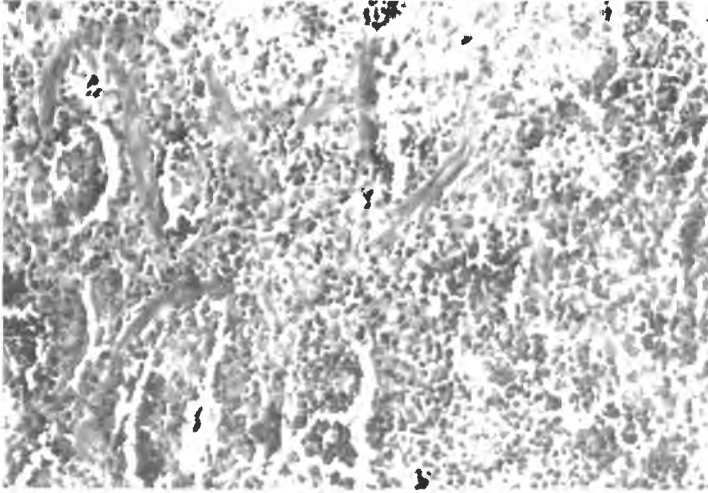
Resim 3.13: Pulmoner alveoler mikrolitiaziste intraalveoler laminer kalsifiye cisimler izlenmektedir.

Pulmoner alveoler proteinoziste alveollerin PAS pozitif, diastaz dirençli eozinofilik materyalle dolu olması başlıca özelliğidir. Bu özellikler transbronşial biyopsi materyalinde gözlenebilirse, açık akciğer biyopsisi gerekmeden tanı konulabilir^(54,55) (Resim 3.14). Ancak bu durumda benzer histolojik görünümleri yapan viral, bakteriyel, fungal enfeksiyonlar ve pnömosistis karini ile alveol ödeminin klinik olarak ekarte edilmesi gerekir^(4,17,56).



Resim 3.14: Pulmoner alveoler proteinoziste intraalveoler granüler eozinofilik materyal.

Eozinofilik pnömonide alveol lümenlerinde ve interstisyumda mikroabse ocağı oluşturacak tarzda yoğunlaşmış eozinofil infiltrasyonu gözlenir (Resim 3.15). Langerhans hücrelerinin olmaması ile eozinofilik granülomdan, vaskülit içermemesi ile de Churg-Strauss allerjik granülopatisinden ayrılır (Tablo 3.3). Klinik destek ve transbronşial biyopsi ile tanısı konulabilirse de histolojik olarak karışabilecek hastalıkların kesin ayırıcı tanısı için açık akciğer biyopsisi tercih edilir^(57,58,59).

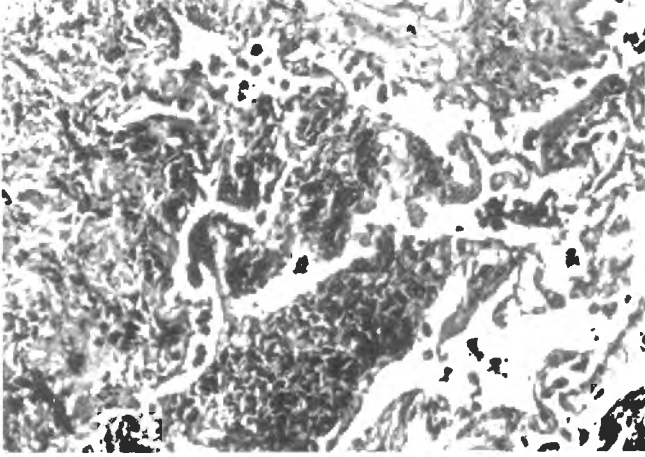


Resim 3.15: Eozinofilik pnömonideki intraalveoler eozinofil toplulukları izlenmektedir.

Lenfanjioleyomiyomatoziste interstisyumda düz kas hücrelerinden oluşan spindl hücre infiltrasyonu izlenir. Bu hücreler düz kas aktini ve melanom ile ilgili bir marker olan HMB-45 ile yoğun boyanma gösterir. Transbronşial ile klinik uyumlu olduğu taktirde tanı konulabilirse de interstisyel fibrozis gibi düz kas hiperplazisine yolaçabilecek hastalıkların histolojik olarak ekarte edilebilmesi için açık akciğer biyopsisi gerekir^(60,61).

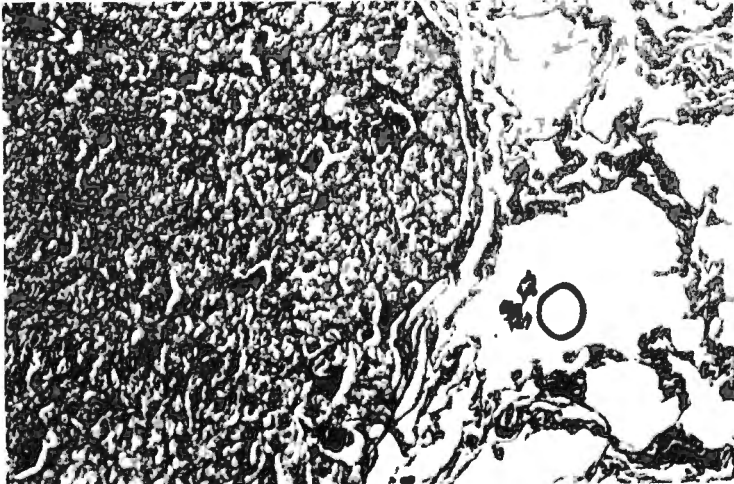
Dev hücreli pnömonide bronşioler ve peribronşioler fibrozis ile hava boşluklarında makrofaj sayısında artış ve dev hücreler izlenir. Histolojik tanı açık akciğer biyopsisinden klinik destek ile konur⁽¹⁷⁾.

Pnömokonyozlarda temel lezyonlar diffüz yada nodüller oluşturmuş fibrozistir.Klinik öykü,silika partiküllerinin ,asbest cisimlerinin ve antrakozisin gösterilmesi tanıda yardımcı olup, histolojik tanı için açık akciğer biyopsisi tercih edilmelidir⁽⁴⁾ (Resim 3.16).



Resim 3.16: *Asbestoziste gözlenen hemosüerin yüklü makroforjlar ve asbest cisimleri.*

Primer ve sekonder pek çok malignite interstisyel akciğer hastalıklarına benzer klinik bulgular sergileyebilir. Bronkioloalveoler karsinom alveolleri döşeyici tarzda yerleşmesi ile karakterli lepidik yapısıyla meme akciğer,prostat ve mide adenokarsinomları lenfatik yayılımla ,lenfoma ve lösemiler hem lenfatik hem de intravasküler yolla yayılım yapıp interstisyel görünüm oluşturur (Resim 3.17). Tiroid karsinomları,malign melanom ve renal hücreli karsinom metastazları milier yayılım yaparlar.Transbronşial ,kesici iğne ve açık akciğer biyopsileri ile tanı konulabilir⁽⁶²⁾.



Resim 3.17: *Akciğer parankiminde metastatik tiroid papiller karsinomu follüküler varyanti.*

Tablo 3.3. Bazı interstisyel akciğer hastalıklarının anatomik dağılımları ve patolojik paternleri.

	Anatomik Dağılım	Patolojik Patern
UIP	Subplevral, paraseptal ve peribronşiyoler bölgedeki alveol duvarlarının periferal asiner fibrozisi	Bal peteği içeren interstisyel fibrozis
RB-ILD	Bronkiolosentrik parenkimal konsolidasyon	Respiratuar bronşiyollerde DIP'e benzeyen alveol lümeninde pigmente makro-faj toplulukları
BOOP	Yama tarzında bazıları bronkiolosentrik konsolidasyon	BOOP paterni
KRONİK EOZİNOFİLİK PNÖMONİ	İnterlobüler septada keskin sınırlı konsolidasyon	Eozinofillerin oluşturduğu DIP ve BOOP paterni
HİPERSENSİTİVİTE PNÖMONİSİ	Bronkiolosentrik ve diffüz interstisyel infiltratlar	Granülomatöz interstisyel pnömoni, BOOP, lenfositik interstisyel infiltrat
HİSTİOSİTOZİS X	Bronkiolosentrik randomize dağılmış fibrotik nodüller	Sellüler ve fibrotik lezyonlar çevrede DIP'e benzeyen intraalveoler histosit toplulukları
SARKOİDOSİS	Bronkovasküler yapılar, plevral ve interlobüler septadaki lenfatikler boyunca	Granülomatöz interstisyel pnömoni

İAH'de Akciğer Biyopsisi:

Transbronşial biyopsinin minimal invaziv ve ayakta yapılabilmesi gibi avantajları olmasına rağmen çok küçük doku örneği elde edilmesi, pulmoner damarları genellikle içermemesi dezavantajdır. Granülomatöz hastalıklar, karsinomlar, pulmoner alveoler proteinosis, alveoler mikrolitiazis, eozinofilik granülom, lenfomalar ve amiloidoziste tanı koydurucu dokular elde edilebilir. BOOP, hipersensitivite pnömonisi, Wegener granülomatozisi, eozinofilik pnömoni, lenfositik pnömonide klinik destek ve transbronşial biyopsi ile tanı konulabilir. İPF tanısı koymak için ise transbronşial biyopsi ile alınan dokular yeterli değildir^(28,3).

Torakoskopik biyopsi ile transbronşial biyopsiden daha büyük dokular elde edilebilir. Ancak işlem esnasında palpasyondaki yetersizlik hatalı örneklemeye yolaçabildiği gibi derin dokulardan örnekleme yapmak güçtür. Bu nedenle daha çok açık akciğer biyopsileri tercih edilir. Önemli bir akciğer hastalığı içermeyen seçilmiş otopsi vakalarında lingulada nonspesifik fibrozis ve vaskülopati bulunması nedeniyle bu bölge örnekleme için önerilmemektedir. Ancak lingula teknik olarak ulaşılması kolay bir bölümdür. Bu nedenle radyolojik olarak tutulum varsa örnekleme yapılabilir⁽⁶³⁾. İPF'in kesin tanısı için açık akciğer biyopsisi gereklidir⁽⁶⁾. Ayrıca interstisyel infiltrasyonu olan hastalarda tanıyı aydınlatmak için transbronşial biyopsilerden sonuç elde edilemezse ikinci adım açık akciğer biyopsisi olmalıdır^(64,65,28).

İAH'de Patoloji Raporlarının İçeriği:

İAH'de doğru tanıya ulaşmanın yolu klinisyen ile patoloğun işbirliği yapmasından geçer. Patolog hastanın öyküsünü, klinik ve laboratuvar bulgularını, bir enfeksiyon ajanının ya da kollajen doku hastalıkları gibi sistemik bir hastalığın tespit edilmediğini öğrenmelidir. Histolojik bulgularla klinik bulguların uyumlu olup olmadığı, eğer nonspesifik bulgular varsa bunların spesifik bir klinikopatolojik antiteyi düşündürüp düşündürmediği öğrenilmelidir.

Patoloji raporları tanı ile beraber ,prognoza ait bilgileri de içermelidir⁽⁶⁶⁾. Hyalinize kollajen ve bal peteği ile beraber alveoler yapının kaybı irreversibldir. Halbuki hem mural hem de luminal inflamatuvar değişiklikler reversibldir. Bu nedenle biyopsi raporları yapının ne kadar etkilendiğini ,fibrozisin natürünü ,inflamasyonun natürünü ,inflamasyonun yoğunluğunu hem mural hem de luminal inflamatuvar aktiviteyi yorumlamak zorundadır. İnflamasyonun pür lüminal yerleşimli olanını içeren DİP 'de rölaps olsa bal peteğine ilerlese bile steroid tedavisine iyi cevap verir. Yine NSİP sınırlı bir durum olup prognozu daha iyidir^(67, 68). Bu ana özelliklerin yanısıra epitelyal ve düz kas hiperplazisi ile vasküler değişiklikler gibi sekonder değişiklikler , rapora not edilmeli ancak rapora hakim parametreler olan fibrozis ve inflamasyonun önüne geçmemelidir⁽⁴⁾.

KAYNAKLAR

1. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1999;697-756.*
2. Colby TV, Yousem SA *Lungs. In: Sternberg SS. Sternbergs histology for pathologists. 1st ed. New York: Raven Press 1992;479-499.*
3. Colby TV, Swensen SJ, *Anatomic distribution: and histopathologic pattern in interstitial lung disease. In: Schwarz MI, King TA (eds.) Intrestitial lung disease. 3rd ed. Hamilton: BC Decker Inc, 1998;31-51.*
4. Corrin B. *Pathology of the lung 1th ed. London: Churchill Livingstone; 2000;239-277.*
5. Katzenstein AA, Myers JL. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1301-1315.*
6. Raghu G, *Interstitial lung disease: A diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? Am J Respir Crit Care Med 1995;151:909-914.*
7. Marinelli WA. *Idiopathic pulmonary fibrosis: progress and challenge. Chest 1995;108:297-298.*
8. Cherniack RM, Colby TV Flint A et al. *Correlation of structure and function in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151:1180-1188.*
9. Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC et al. *Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic and biochemical aspects. Ann Intern Med 1976;85:769-788.*
10. King Jr TE, Costbel U, Cordier J-F et al. *Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:646-664.*
11. Leibow AA, *Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. Prog Respir 1975;8:1-13.*
12. Katzenstein AL. *Pathogenesis of 'fibrosis' in interstitial pneumonia: an electron microscopic study. Hum Pathol. 1985;16:1015-1024.*

13. Kuhn C, Boldt J, King TE et al. An immunohistochemical study of architectural remodeling and connective tissue synthesis in pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1693-1703.
14. Colby TV, Lombard C, Yousem SA, Kithaichi M. Atlas of pulmonary surgical pathology. 1st ed. Philadelphia, WB Saunders Company 1991;227-307.
15. Kuhn C, Mc Donald JA. The roles of the myofibroblast in idiopathic pulmonary fibrosis: ultrastructural and immunohistochemical features of sites of active extracellular matrix synthesis. *Am J Pathol* 1991; 138:1257-1265.
16. Leibow A, Steer A, Billingsley JG. Desquamative interstitial pneumonia. *Am J Med* 1965;39:369-404.
17. Hasleton PS, Spencer's pathology of the lung. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill 1996;401-433.
18. Bogi RM, Niccoli SA, Waldron J et al. Respiratory bronchiolitis: clinical presentation and bronchoalveolar lavage findings. *Chest* 1988;94:215.
19. Myers JL, Veal CF, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:880-884.
20. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989,64:1373-1380.
21. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, et al. Natural history and treated course usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978;298:801-809.
22. Tubbs RR, Benjamin SP, Reich NE et al. Desquamative interstitial pneumonia: cellular phase of fibrosing alveolitis. *Chest* 1977;72:159-165.
23. Lipworth B, Woodcock A, Addis B, Turner -Warwick M. Late relapse of desquamative interstitial pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1987;136:1253 -1255.
24. Mc Cann BG, Brewer DB. A case of desquamative interstitial pneumonia progressing to 'honeycomb lung'. *J. Pathol* 1974 ;112:199-202.
25. Bedrossian CW, Kuhn C, Luna MA et al. Desquamative interstitial pneumonia like reaction accompanying pulmonary lesions. *Chest* 1977;72:166-169.
26. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia: a clinicopathologic, ultrastructural and cell kinetic study. *Am J Surg. Pathol*. 1986;10: 256-267.
27. Katzenstein L, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia /fibrosis: histologic features and clinical significance. *Am J Surg. Pathol* 1994;18:136-147.
28. Myers JL. NSIP, UIP and the ABCs of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 1998;12:1003-1004.
29. Mones JM, Saldana MJ, Oldham SA. Diagnosis of pneumocystis carinii pneumonia. *Chest* 1986;89:522-526.
30. Cottin V, Donsbeck AV, Revel D et al. Nonspecific Interstitial Pneumonia individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998,158:1286-1293.
31. Epler GR, Colby TV, Mc Loud TC et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *New England J Med* 1985;312:152-158.
32. Moya C, Anto JM, Taylor AJN et al. Outbreak of organising pneumonia in textile printing sprayers. *Lancet* 1994;334:498-502.
33. Allen JN, Wewers MD. HIV-associated bronchiolitis obliterans organising pneumonia. *Chest* 1989;96:197-198.
34. Camus P, Lombard JN, Perrichon M et al. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia during treatment with acebutolol and amiodarone. *Thorax* 1989;44:711-715.
35. Mar KE, Sen P, Tan K et al. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia associated with massive L-tryptophan ingestion. *Chest* 1993;104:1924-1925.

36. Crestani B, Kambouchner M, Soler P et al. Migratory bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after unilateral radiation therapy for breast carcinoma. *Eur Respir J*. 1995;8:318-321.
37. Bayle JY, Nesme P, Bejui -Thivolet F et al. Migratory organizing pneumonitis 'primed' by radiation therapy. *Eur Respir J*. 1995; 8: 322-326.
38. Yousem SA, Duncan SR, Griffith BP. Interstitial and airspace granulation tissue reactions in lung transplant recipients. *AM J Surg Pathol* 1995; 8: 322-326
39. Thurlbeck WM, Miller RR, Müller NL, Rosenow EC. Diffuse diseases of the lung. *A Team Approach Philadelphia Mosby-Year Book* 1991;14-31.
40. Travis WD, King T, Bateman ED, Lynch DA. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias. *San Francisco* 2001.
41. Coleman , Colby TV. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am J Surg Pathol* 1988;12:514-518.
42. Pelit A, Yurdakul AS, Canbakan SÖ ve ark. Bronkosentrik Granülomatozis (Bir olgu nedeniyle). *Solunum Hastalıkları* 1998;9:187-194.
43. Ertürk A, Balbay ÖA, Demirağ F ve ark. Pulmoner multiple romatoid nodül (Birlikte artrit olmadıği bir olgu). *Solunum Hastalıkları* 1998;9:341-347.
44. Morgan PGM, Turner -Warwick M. Pulmonary haemosiderosis and pulmonary hemorrhage. *Br J Dis Chest* 1981;75:225-342.
45. Sherman JM, Winnie G, Thomassen MJ et al. Time course of hemosiderin production and clearance by human pulmonary macrophages. *Chest* 1984;86:409-411.
46. Colby TV, Carrington CB. Pulmonary Lymphomas: current concepts. *Hum Pathol* 1983;14:884-887.
47. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Follicular Bronchitis/ Bronchiolitis. *Hum Pathol* 1985;16:700-706.
48. Scully RE, Mark EJ, Mc Neely B. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Eng J Med* 1993;328:1696-1703.
49. Barrios R, Cano-Valle F, Olivia E. Follicular Bronchiolitis in association with connective tissue disease. *Lung* 1985;163:305-314.
50. Flint A, Lloyd RV, Colby TV et al. Pulmonary Histiocytosis X. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:930-933.
51. Colby TV, Lombard C. Histiocytosis X in the lung. *Hum Pathol* 1983;14:847-856.
52. Travis WD, Borok Z, Roum JH et al. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (Histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:971-986.
53. Ucan ES, Keyf Aİ, Aydılek R et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: review of Turkish reports. *Thorax* 1993;48:171-173.
54. Singh G, Katyal SL, Bedrossian CWM et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Staining for surfactant apoprotein in alveolar proteinosis and in conditions simulating it. *Chest* 1983;83:82-86.
55. Wang BM, Stern EJ, Schimidt RA, Pierson DJ. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis. A review and an update. *Chest* 1997;111:460-66.
56. Carnovale R, Zornoza J, Goldman AM, Luna M. Pulmonary alveolar proteinosis: its association with hemathologic malignancy and lymphoma. *Radiology* 1997;122:303-306.
57. Hayakawa H, Sato A, Toyoshima M et al. A clinical study of Idiopathic eosinophilic pneumonia. *Chest* 1994;105:1462-66.

58. Yoshida K, Shijubo N, Koba H et al. Chronic eosinophilic pneumonia progressing to lung fibrosis. *Eur Respir J*. 1994;7:1541-1544.
59. Shijubo N, Fujishima, Morita S et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia associated with noncaseating epithelioid granulomas. *Eur Respir J* 1995;8:327-330.
60. Bonetti F, Chiodera PL, Pea M et al. Transbronchial biopsy in lymphangioleiomyomatosis of the lung. HMB 45 for diagnosis. *Am J Surg Pathol* 1993;17:1092-1102.
61. Matthew TJ, Hornall D. Comparison of the use of antibodies to smooth muscle actin and desmin in pulmonary lymphangioleiomatosis. *J Clin Pathol* 1993;46:479-480.
62. Burt ME, Pulmonary metastases. In: Fishman AP, (ed.) *Fishman's Pulmonary Disease and disorders*. 3rd ed. New York. Mc Graw-Hill 1998;1851-1860.
63. Miller RR, Nelems B, Müller NL et al. Lingular and right middle lobe biopsy in the assesment of diffuse lung disease. *Ann Thorac Surg* 1987;42:269-273
64. Warner DO, Warner MA, Diverte MB. Open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1988.137:90-94.
65. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK et al. Prognostic significance of histopathologic subset in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:199- 303.
66. Gay SS, Kazeroni EA, Toeurs CB et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1063-107.
67. Lipworth BJ, Woodcock A, Addis B, Turner-Warwick M. Late relapse of desquamative interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1253 -1255.
68. Turner -Warwick M, Burrow B, Johnson A. Criptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980;35:171-180.

ETYOLOJİ VE GENETİK

4

Çiğdem BİBER
İhsan Atila KEYF

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH) akciğerin başlıca interstisyel ve alveoler kompartmanlarını etkileyen; benzer klinik, radyolojik ve fizyolojik değişikliklerle ortaya çıkan 150' den fazla hastalığı kapsayan bir terimi ifade eder. Bugün için bu hastalıkların etyolojisi hala belirli değildir ve ancak % 25 - 30' unda etyoloji ile ilgili kısıtlı bilgiler bulunmaktadır. Etiyolojisi bilinen İAH arasında; asbestozis, silikozis, berilyozis başta olmak üzere pnömokonyozlar, toksik gazlar, ilaçlar ve radyasyona bağlı pnömoniitler, aspirasyon pnömonileri, hipersensitivite pnömonileri gelmektedir.

İnterstisyel akciğer hastalıklarının patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Son 10 yılda İAH'deki parankim inflamasyonu ve fibrozisdeki hücre-sitokin ilişkileri daha iyi anlaşılabilmiştir, ancak bunun da patogeneze katkısı ne yazık ki sınırlı kalmaktadır. Bazı hastalarda koroziv ajanlar olayı tetikleyici gibi gösterilebilirse de bu oran ancak %5-20 vakada geçerli olabilmektedir. Gerek insanlarda, gerekse hayvanlarda, pulmoner fibrozisin (PF) ortaya çıkışında genetik faktörler ve ekstresek faktörlerin yanı sıra, vücut direncinin de önemli olduğuna inanılmaktadır. Burada genetik faktörler asıl sebep olarak kabul edilmektedir. Ekstresek faktörler arasında fibrojenik ajanların tek başına rol oynadığı ya da bunların henüz bilinmeyen çevresel faktörler, virüsler ve immün mekanizmalarla birlikteliği düşünülmektedir.

Bu yazıda İAH tanısını oluşturan klinik hastalıkların bilinen ve bilinmeyen etyolojileri ve en önemlileri tartışılacaktır.

Kollajen Doku Hastalıkları

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE): Günümüzde etyoloji ve patogenezi tamamen anlaşılabilmiştir. Genetik, enfeksiyöz, endokrin, immunolojik, ilaç ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Enfeksiyöz nedenler arasında başlıca viruslarla ilgili araştırmalar yapılmış ve bunların hastalıkla ilgili olduğu gösterilmiştir. Bu virusların en önemlileri Herpes Zoster, endojen Retrovirus ve HIV I virusudur^(1,2,3). Yine SLE ile salmonella enfeksiyonu arasında ilişki tanımlanmıştır⁽⁴⁾. Özellikle hidralazin, prokainamid, izoniiazid, fenitoin ve diğer antikonvülsanlar, kinidin, metildopa, klorpromazin, sülfasalazin, β blokerler ve penicillamin kullanımında lupus benzeri tablo ortaya çıkmaktadır. Östrojen replasman tedavisi alan postmenapozal kadınlarda SLE gözlenmiştir. Hipoandrojenemi ve hiperöstrojenemide risk yine yüksek bulunmuştur⁽⁵⁾. SLE' li hastaların 1 / 3' ü ışığa maruz kaldıklarında deride raş geliştirirler, ilave olarak güneş ışığı, ultraviyole B ve floresan ışığı sistemik hastalığı başlatabilir yada eksaserebasyonuna neden olabilir⁽⁶⁾. Yine silika içeriği olan pudraların imalatçıları, sigara içenlerde ve daha fazla et tüketenlerde hastalık daha fazla bildirilmiştir^(7,8).

Romatoid Artrit (RA): Etyopatogenezi belli değildir. Genetik ve özellikle seks hormonları ile ilgili olarak hormonal faktörler önemli bulunmaktadır. Pik insidans menapozdaki kadınlardadır. Sigara ve RA arasında kuvvetli korelasyon tespit edilmiştir^(9, 10, 11).

Progressif Sistemik Sklerozis (PSS): Genetik faktörlerin etkisi çok iyi tanımlanmış ve ailesel yatkınlık bildirilmiştir. Yine silika, vinil klorid, bleomisin, pentazosin, travma gibi çevresel ve kimyasal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir⁽¹²⁾.

Dermatomyozitis-Polimyozitis (DM-PM): Paramiksovirus, HIV enfeksiyonu ve HTLV 1 (Human T lenfosit virus) virusunun hastalıkla ilişkisini ileri süren çalışmalar vardır. Yine genetik ve mevsimsel ilişki tanımlanmıştır⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Sjögren Sendromu (SS): Ebstein Barr, hepatit C virusu, herpes virus ve retro virüsler etyolojide suçlanmaktadır. Hastalığın ailesel birikimi, genetik faktörleri düşündürmektedir⁽¹²⁾.

Relapsing Polikondritis (RP): Etiyoloji ve patogenezi açık değildir. Genetik temel üzerinde durulmaktadır. Hidralazin kullanan yavaş asetillejicilerde tanımlanmıştır^(16,17).

Vaskülitler

Wegener Granülomatozisi (WG): Bir çok faktör WG'nin etyolojisinde suçlanmıştır. Bunlar enfeksiyöz ajanlar, inhale substanslar, genetik faktörler, antikorlar ve hücre aracılıklı immünitedir. Bu hastalıkta üst solunum yollarının öncelikle etkilenmesi nedeniyle stafilokok aureus ve parvovirus B 19 enfeksiyonları sorumlu tutulmuştur^(18,19). Silika ve tahıl tozları ile WG'nin granülomlarına benzer lezyonlar meydana geldiği gösterilmiştir^(20,21). İmmünolojik olarak c - ANCA, antiepitelyal hücre antikorları, immün kompleksler hücre aracılıklı immünitede sorumlu tutulmuştur.

Churg Strauss Sendromu (CSS): Etiyolojisi açık değildir. Tanımlanmayan bir antijene karşı oluşan hipersensitivite reaksiyonu üzerinde durulmaktadır. Aşılama ve desensitizasyon arasında ilişki bulunmuştur. Sigara içimi, kokain kullanımı, askaris enfestasyonu ve güvercine maruziyet arasında da bağlantılar ileri sürülmektedir. Yine gebelikte alevlenmeler hormonal etkileri düşündürmektedir⁽²²⁾.

Good Pasture Sendromu (GPS): Genetik temelin önemli olduğu düşünülmektedir. Sigara içimi, hidrokarbonlara maruziyet diğer suçlanan etyolojik faktörlerdir. Bununla birlikte kesin bilgiler mevcut değildir^(23, 24).

Takayasu Arteriti: Etiyoloji ve patogenezi açık değildir. Genetik temel üzerinde durulmaktadır. Hastalığın genç kadınlarda sık görülmesi hormonal etyolojiyi düşündürmektedir⁽²⁵⁾.

Dev hücreli arteritte neden belli değildir. **Behçet hastalığında** (BH) etken bilinmemekle birlikte bir tür virus olduğu öne sürülmektedir, özellikle ceviz gibi yiyeceklerin atakları yoğunlaştırdığı düşünülmektedir. Genetik bir etyolojik temel olduğuna inanılmaktadır. **Henoch Schönlein purpurasında** etyoloji açık değildir. Olgulardan antesedan bir enfeksiyon veya ilaç alınımları öyküsü olmakla birlikte etyolojide spesifik bir ajan kanıtlanamamıştır. **Nekrozitan sarkoid granülomatozisinin** de bir çeşit hipersensitivite reaksiyonu olduğu düşünülmektedir. Nekrotik materyalde aspergilusa ait kanıtlar gösterilmiştir⁽²²⁾.

İdiopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)

İPF'in etyolojisinde viral enfeksiyonlar, çevresel faktörler, immünolojik faktörlerin önemi vurgulanmıştır. Özellikle Ebstein Barr virusu, hepatit C virusu ve adenovirüslerin etyolojide rol oynadığına dair pek çok çalışma mevcuttur. Bununla birlikte kesin kanıtlar mevcut değildir⁽²⁶⁻²⁹⁾. Çevresel faktörlerin daha önemli olduğu düşünülmektedir. Özellikle organik solventler, metal tozları, odun tozları, sığır yetiştiriciliği ve sığırlarla uğraşanlarda hastalık fazladır. Mekanizma belli olmamakla birlikte sigara içimi ile relatif riskin art-

tiği saptanmıştır⁽³⁰⁻³²⁾. İPF' in otoimmün bir hastalık olup olmadığı uzun süredir tartışılan bir konudur. Bir çok İPF' li hastada otoimmün serolojik ve klinik bulgular mevcuttur. Bir çok doku ve organı tutan hastalıklarla da birlikte olabilir. Hastalarda izlenen yüksek prevalanslı atopi de, immünolojik disfonksiyonu düşündürmektedir⁽³³⁾.

Histiyositozis X (HX):

Diğer İAH' larında olduğu gibi etyoloji ve patogenezi açık değildir. Özellikle sigara içimi ve hastalık arasında çok önemli ve kesin bir korelasyon mevcuttur. Epstein Barr virusu, human herpes virus 6 ve olguların histiyositlerinde saptanan papilloma virus etyolojide suçlanan enfeksiyon ajanlarıdır. Bununla birlikte kesin deliller mevcut değildir⁽³⁴⁻³⁶⁾.

İdiopatik Pulmoner Hemoraji (İPH):

İPH' de hereditenin rolü önemli olmakla birlikte otoimmüniteyi düşündüren bulgular da mevcuttur. Hastalarda spesifik Ig A yüksekliği tanımlanmıştır. Yine inek sütü allerjisi bu hastalarda (Heiner Sendromu) bildirilmiştir⁽³⁷⁾.

Lenfanjiyoleomyomatosis - Tubero sklerozis (LAM -TS):

Her iki hastalıkta da anormal genetik bir temelin olduğu ve bunun kromozom 12 üzerinde birbirlerine yakın yerleştiği düşünülmektedir. LAM hemen daima doğurganlık çağındaki kadınlarda görülür. Oral kontraseptif kullanımı öyküsü, gebelik ve östrojen preparatlarıyla tedavi hormonal etkiyi düşündürür. Olasılıkla hormonal faktörler tarafından regüle edilen apoptozisin inhibisyonu LAM' in karakteristik hücre proliferasyonuna katkıda bulunur⁽³⁸⁻⁴¹⁾.

Pulmoner kapiller hemanjiomatosis etyoloji belli değildir. Genetik ve heredite üzerinde durulmaktadır. **Nörofibromatozis (NF)** yine otozomal dominant geçişli, **Gaucher** hastalığı otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. **Hermansky-Pudlak sendromunda** ise biyokimyasal defekt ve bu defektin mekanizması açık değildir⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

Alveoler Mikrolitiyazis (AM):

Etyolojik neden belli değildir. % 50 olguda ailesel birliktelik vardır. Doğum öncesi veya sonrası süreçte kalsiyum metabolizmasında bir hata olduğuna inanılmaktadır⁽³⁷⁾.

Eozinofilik Akciğer Hastalıkları (EAH):

Çok sayıda parazit ve ilaç eozinofilik akciğer hastalıklarının etyolojisinde rol oynayabilmektedir. Bunlardan başlıcaları Tablo 4.1 de verilmiştir.

Tablo 4.1. Eozinofilik akciğer hastalıklarında nedensel faktörler

Parazitik Enfestasyonlar	Ankilostoma türleri, Askaris türleri, Brugia malayi, Clonorchis sicensis, Dioflaria immitis, Ekinokok türleri, Entamoeba türleri, Nekator amerikanus, Paragonismus westermani, Şistozoma türleri, Strongiloides stercoralis, Toksokara türleri, Trişinella spiralis, Wuchereria Bancrofti
İlaçlar ve kimyasal reaksiyonlar	Alüminyum, Ampisilin, Beklametazon, Bleomisin, Karbamazepin, Kaptopril, Klorpromazin, Klofibrat, Kokain, Kobalt, Kromolin, Dapson, Desipramin, Fenbufen, GM-CSF, İbuprofen, İnterlökin 2, Metotreksat, Metilfenidat, Minosiklin, Naproksen, Nikel, Nitrofurantoin, Penisilin, Penisillamin, Pentamidin, Fenitoin, Primethamin, Sülfadoksin, Sülfalazin, Sulindak, Tamoksifen, Tetrasiklin, Tolazamid, L Triptofan.

İlaçlar içerisinde sadece nitrofurantoin akut ve kronik olmak üzere 2 şekilde eozinofiliye neden olur. Kronik tip idiyomatik pulmoner fibrozisi andırır⁽⁴⁵⁾.

Kronik eozinofilik hastalıkta bugüne kadar etyolojik bir etken tanımlanmamıştır. Akut eozinofilik pnömoninin etyolojisi bilinmemekle birlikte tanımlanmamış inhale bir ajana karşı hipersensitivite reaksiyonu olduğu düşünülmektedir⁽⁴⁶⁾. Hipereozinofilik sendromun da etyolojisi belli değildir. Yine tanımlanmamış bir stimulusa karşı T lenfosit klonal proliferasyonu sonucunda geliştiği düşünülmektedir⁽⁴⁷⁾.

Pulmoner Alveoler Proteinozis (PAP):

Pulmoner alveoler proteinozis etyolojisinde çok sayıda hipotez öne sürülmüştür. Bunlar genetik bozuklukları, defektif alveoler makrofajları, sürfaktan aşırı üretimini ve temizlenmesindeki azalmayı, inhale bir ajana beklenmedik bir hasarı, immün yetmezlik tablosunu ve enfeksiyona cevabı kapsar.

Makrofajların anormal fonksiyonu PAP'de tanımlanmıştır. Silika ve alüminyum tozlarına aşırı maruziyetin PAP birlikteliği öteden beri bilinmektedir. Özellikle bazı durumlarda HIV enfeksiyonuna eşlik etmesi immün yetmezlik durumlarında ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Pnömosistis karini pnömonisiyle aralarında bir çok histolojik benzerlik bulunmuştur. PAP benzeri ultrastüktürel değişiklikler, çeşitli immüno-supressif hastalarda bulunan pnömosistis karini pnömonisiyle komplek olguların bronkoalveoler lavaj sıvılarında tanımlanmıştır. Nokardia asteroides gibi bakteriyel enfeksiyonlarında PAP ile birlikteliği tanımlanmış olmakla birlikte kesin kanıt yoktur⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾.

Hipersensitivite Pnömonileri (HP):

Hipersensitivite pnömonisine yol açan etyolojik ajanlar çok fazladır ve yeni maruziyet örnekleri giderek artan sayıda bildirilmektedir. Tablo 4.2'de HP'ye en fazla yol açan etkenlerden bazıları görülmektedir⁽⁵²⁾.

Tablo 4.2: *Hipersensitivite pnömonisinde etyolojide rol oynayan etkenler*

Mikrobiyal ajanlar	Bakteriler: Termofilik aktinomiçesler, Basillus subtilis, Klebsiella, Epikokkum nigrum, Non tbc mikobakteriler, asi-nobakter Funguslar: Aspergillus türleri, Penisilyumlar, Cladosporium, Trichosporon, Alternaria, Aureobasidium, Cephalosporium tür-leri, Rhizopus mucor Amipler: Naegleria gruberi, Accanthamoeba Castellani
Hayvan proteinleri	Kuş proteinleri, Balık proteinleri, Fare idrarı, Yumuşakça kabuk-ları, Buğday biti, İpek böceği larvası
Kimyasal duyarlaştırıcılar	İsosyanad, Asitanhidrit, Pyrethrum, Sodyumdiyazabenzen sülfat

Veno okluziv hastalık (VOH)

Pulmoner VOH idiyomatik olarak kabul edilmekle birlikte malignitelerin kemoterapi ile tedavisinden sonra ve kemik iliği transplantasyonlarından sonradı görülebilmektedir. Yine idiyomatik olarak düşünülen bir çok olguda Raynould fenomeni gibi özellikler tabloya eşlik eder^(53, 54).

Sarkoidoz:

Son yıllarda yapılan çalışmalar sarkoidozun bir immün regülasyon bozukluğu olduğunu açığa çıkarmasına rağmen, buna neden olan etyolojik etkenler hala belirli değildir. Enfeksiyöz ajanlar, çevresel faktörler ve otoimmüniteyi kapsayan bir çok etkenin etyolojide rol oynayabileceği öne sürülmektedir⁽⁶⁵⁾. Tablo 4.3 olası etyolojik faktörleri göstermektedir. Sarkoidozis ve sigara içimi arasında ters bir ilişki mevcuttur.

Tablo 4.3. Sarkoidoz etyolojisinde olası nedenler

Enfeksiyöz Ajanlar	Mikobakterium Tuberkülozis, Non tbc mikobakteriler, Hücre duvarı olmayan L formundaki mikobakteriler, Mantarlar, Spiroketler, Tropheryma whipplei, Corynebacteria, Yersinia enterokolitika, Borellia burdorferi, Propionibacterium arnes
Çevresel Ajanlar	Metaller: Berilyum, Zirkonyum, Alüminyum Organik ve inorganik tozlar: Çam polenleri, yer fıstığı tozunun inhalasyonu, saç spreyleri, toprak yeme, kil, pudra.
Otoantijenler	

Bronşiolitler:

Çapı 2 mm' den küçük hava yollarının hastalığı olan bronşiolitler çok geniş bir yelpaze içerisinde incelenirler. Etiyolojilerinde en fazla rol oynayan faktörler; enfeksiyon, mineral toz maruziyeti, sigara, toksik gaz inhalasyonu, kollajen doku hastalıkları, ilaç reaksiyonları, transplantasyon sonrası reaksiyonlardır⁽⁵⁶⁾.

İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA GENETİK YATKINLIK

İnterstisyel akciğer hastalıklarında (İAH) kalıtsal komponentin karmaşık olduğuna inanılmaktadır. Bunlar histokompatibilite moleküllerini kodlayan bir takım genleri, sitokin ve reseptörlerini, büyüme faktörlerini, fibrojenik proteinleri, oksidatif sistemleri ve DNA onarıcı enzimleri içerir. İAH'ye predispozisyon sağlayan alellerin saptanması hastalığın erken tanısı, önlenmesi ve tedavisinde yardımcı olacaktır⁽⁵⁷⁾.

Genetik faktörlerin önemi uzun zamandan beri bilinmesine rağmen İAH'de genetik temele dayanan az sayıda çalışma vardır. İAH'nin agresif davranmasına yol açabilecek fibrozisten sorumlu genler halen araştırılmaktadır.

Pulmoner fibrozisin (PF) genetik predispozisyonu için ileri sürülen hipotezler aşağıdaki gözlemlere dayanmaktadır⁽⁵⁷⁾:

1- Bilinen iatrojenik ve çevresel fibrojenik ajanlara (örneğin bleomisin, radyasyon, berilyum veya silika gibi) maruz kalan bireylerin sadece bir kısmında İAH ve PF gelişmektedir.

2- Ailesel interstisyel fibrozis daha çok monozigot ikizler ve birinci derece yakınlarında görülmektedir⁽⁵⁷⁾.

3- İAH bazı kalıtsal sendromlarla birlikte görülebilir. Bunlar nörofibromatozis, tuberoskleroz, Hermansky-Pudlak sendromu, Gaucher hastalığı, Nieman-Pick hastalığı ve ailesel hipokalsiürik hiperkalsemidir.

4- Pulmoner fibrozis oluşturulması amacıyla yapılan deneysel çalışmalarda, genetik olarak duyarlı yada dirençli fare türleri saptanmıştır.

Çevresel Kaynaklı Pulmoner Fibroziste Genetik Predispozisyon

Bazı çevresel ve farmakolojik ajanlar fibrojenik etki yapabilir. Bunlar berilyum, asbest, silika, ağaç tozları, kuş antijenleri, pamuk tozları, radyasyon, bleomisin, metotreksat, siklofosamid, amiodaron ve nitrofurantoin olup kozatif fibrojenikler olarak adlandırılır. Çevresel ajanların PF'yi ortaya çıkarmadaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Hastaların önemli bir kısmında bilinmeyen bir enfeksiyöz etkene (virüs?) bağlı üst solunum yolu enfeksiyonu tetik görevi göyerek efor dispnesini başlatmaktadır⁽⁵⁸⁾.

Kronik berilyozis uzun süreli berilyum maruziyeti sonucu gelişir. Yine de bu kişilerin ancak %5'inde berilyozis görülmektedir. Bu olayda da aynı sarkoidoziste olduğu gibi akciğerlerde aktive T hücrelerinin toplanması söz konusudur⁽⁵⁹⁾. Berilyozisdeki immün reaksiyondan sorumlu T hücre fenotipi, class II MHC molekülü ile birlikte antijenin CD4 hücrelere sunulması sonucunda belirlenir. Antijen / MHC kompleksinin T hücre reseptörü tarafından tanınmasıyla, sarkoidozis ve berilyoziste karakteristik olan T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu gerçekleşir. HLA DPB-1 zincirinin 69 pozisyonundaki glutamin varlığı, hastalığa karşı duyarlılıkla ilgili olarak kabul edilen belirleyicilerden birisidir. Diğer bazı araştırmacılar, sadece berilyuma duyarlı şahıslarda görülen, HLA-DBP-1 zincirinin 55. pozisyonundaki glutamin varlığını ortaya koymuşlardır. Bu veriler, bu zincirin berilyum duyarlılığında önemli bir rolü olduğuna ilişkin güçlü kanıtlardır. HLA DBP-1 zincirindeki 55. ve 69. pozisyonundaki bu glutamin fazlalığının, berilyum haptenin HLA class II molekülüne bağlanmasında önemli olabileceği düşünülmektedir. Berilyozis, sarkoidoz ile aralarındaki pek çok benzerlikler nedeniyle bazı yazarlarca sarkoidozun bir prototipi olarak değerlendirilmektedir. Ancak sarkoidoz tanısı almış 41 olgunun incelendiği bir araştırmada, hasta grubu ile kontrol grubu arasında MHC class II veya glutamin 55+ alellerinin fenotipik sıklığında anlamlı bir fark olmadığı ortaya çıkarılmıştır. Sarkoidozlu bazı hastalarda HLA DPB-1 glutamin-69 alellerinin sıklığının, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. DPB-1 glutamin 69 rezidivi varlığı kronik granümatöz hastalıklarda anlamlı olabilir. Ancak böyle bir sonuca ulaşmak için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır⁽⁶⁰⁾.

Ailesel Sarkoidoz

Sarkoidoz aktive CD4 hücreleri ve makrofaj birikimi ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen, multisistem granümatöz bir hastalıktır. CD4 hücreleri ve makrofajların granülom formasyonundaki rolü iyi bilinmektedir. İlk kez 1923'te Martenstein 400'den fazla olgu içeren ailesel sarkoidoz yayınlamıştır. İngiltere'de yapılan bir çalışmada olguların %1.7 sinde aile bireylerinde de hastalık saptanmıştır⁽⁶¹⁾. Bununla birlikte ailesel yatkınlık ırklar arasında değişiklik gösterebilmekte, bu oran %14'e kadar yükselebilmektedir. Afrika kökenli Amerikalılarda hem genel hem de ailesel sarkoidoz oranı yüksektir. Afrika kökenli Amerikalı sarkoidozlularda, ailede sarkoidoz saptanma oranı %13.5 dir. Ailesel sarkoidozda riski arttıran faktörler; kadın cinsiyet, Afrika kökenli olması ve ailede aktif sarkoidoz varlığı olarak bildirilmektedir. Yaşam boyunca sarkoidoza yakalanma riski en yüksek ırk Afrika kökenli Amerikalılar, en düşük riskli ırk ise Kafkas kökenlilerdir. Kafkas kökenli hastalarda cinsiyet farkı açık olmayıp, pek az ailesel olguda fark bildirilmiştir⁽⁶²⁾.

Sarkoidoz riski, sarkoidozlu olguların çocukları ve kardeşleri üzerinde Rybicki ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. İrksal farklılıkların, %18.9 ile Afrika kökenli Amerikalılarda en yüksek oranda bulunduğu bu çalışmada, en düşük oran %5.2 ile

Kafkas ırkında saptanmıştır. Ailesel sarkoidoz, Afrika kökenli Amerikalılarda diğer ırklara göre 3.24 kez daha yüksektir. Sarkoidozlu olguların çocuklarında veya 2.derece akrabalarında risk 6.02 kez artmaktadır⁽⁶²⁾.

Histokompatibilite antijenlerinden HLA B8 ve DR5 genetik etyolojide suçlanan faktörlerdir. Ancak bunların hastalık oluşumundaki yerleri kesin olarak ortaya konulmamıştır. Ailesel sarkoidoz hastalığı iyi bilinmesine karşın, genetik geçişin nasıl olduğu aydınlatılamamıştır⁽⁶³⁾. Kalıtsal geçiş hakkında farklı modeller vardır. Hem otozomal, hem de multifaktöryel geçiş tanımlanmıştır. Ailesel geçişe yönelik çalışmalar, olguların az olması nedeniyle istatistiksel olarak yetersizdir⁽⁶⁴⁾.

Sistemik Sklerozis

Sistemik sklerozis (SS) sebebi bilinmeyen, ilerleyici fibrozis ve aberan hücresel ekstrasellüler matris komponentlerinin doku ve organları tutması ile karakterize olan kollajen vasküler bir hastalıktır⁽⁶⁵⁾. SS'li hastalarda yapılan postmortem çalışmalarda interstisyel fibrozis şeklinde akciğer tutulumu %90'dan fazla olguda izlenir ve sıklıkla ölüm nedenidir⁽⁶⁶⁾.

SS'de genetik dispozisyon olduğu ileri sürülmüş, ancak immünojenik çalışmalarla gösterilememiştir. Halen SS kalıtsal bir hastalık olarak kabul edilmemektedir. SS ile MHC birlikteliği Tablo 4.4 de görülmektedir⁽⁶⁷⁾.

Tablo 4.4. MHC class II alelleri ile SS arasındaki ilişkiler^(67,68)

MHC class II alelleri	dc SS	lcSS	SS / PF	ScI 70
DR	DRI DRII	DRI DR3 DR11	DR3 (düşük) DR3/DR52a DR11 DRQAZ A1,B3,DR3 C4, PAO/C4BQO	DR11

Kısaltmalar: dcSS: Diffüz kutanöz sistemik sklerozis, lcSS: Sınırlı kutanöz sistemik sklerozis, SS / PF: Sistemik sklerozis / Pulmoner fibrozis,

Yapılan çalışmalarda DRI, DR3, DR5, DR8, DR52 class II alelleri ile SS arasında birliktelik gösterilmiştir. Sistemik sklerozisli olup pulmoner fibrozisli vakalarda DR52 gösterilmiştir⁽⁶⁸⁾.

İdiopatik Pulmoner Fibroziste Genetik Faktörler

İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF), kriptojenik fibrozan alveolit olarak da söylenen, sebebi bilinmeyen, genellikle 5. dekatta ortaya çıkan bir sendromdur. Egzersiz ile ortaya çıkan ani ve ilerleyici nefes darlığı, diffüz parankimal infiltratlar ve diffüzyon kapasitesinde azalma ile seyreden restriktif bir akciğer hastalığıdır. Hastalık ilerleyici olup genellikle ölümlü sonlanır. Hastalığın kalıtsal bir temele dayandığı, daha sonra tetikleyici bir faktörle açığa çıktığı kabul edilmekteyse de, bu olayın nasıl gerçekleştiği aydınlatılamamıştır. İPF'in genetik geçişli bir hastalık olduğu düşüncesinin temelleri ikiz İPF'li hastalarda yapılan çalışmalarda kromozom 14 ve kromozom 6 üzerindeki histokompatibilite lokusunun bulunması ile atılmıştır. Jacox ve arkadaşları ilk kez 1964 yılında dominant geçiş örneği gösteren İPF'li bir aile tanımlamışlardır. Olgularda erkek-erkek geçiş gösterilmiş, artmış gamma globulin fraksiyonunun bu sendromun bir parçası olabileceği ileri sürülmüştür⁽⁶⁹⁾. Yine aynı yıllarda Hughes bir anne ve iki kızında bu hastalığı tanımlamış, Danies ve Potts ise iki erkek kardeşin gelişen İPF'nin saptanmasından yıllar öncesinde çomak parmağın ortaya çıktığına dikkati çekmişlerdir⁽⁷⁰⁾.

1972'de Wagley İPF'li bir aile tanımlamış, bu ailenin 3 erkek ve 1 kız çocuğunda, annenin 2 kardeşinde ve 1 erkek çocuğun oğlunda İPF'i göstermiştir⁽⁷¹⁾. 1979'da Gadek ve arkadaşları İPF'li hastaların alt solunum yollarında yüksek konsantrasyonda kollajenaz bulmuşlar ve bunun da sarkoidozisle ayırıcı tanıda yararlı olabileceğini bildirmişlerdir⁽⁷²⁾. 1981'de İPF ve alveoler kanserli bir aile yayınlanmıştır. Bu ailenin 5 üyesinde pulmoner fibrozis, bunların da 3'ünde bronkoalveoler karsinom saptanmıştır⁽⁷⁰⁾.

Genetik yatkınlık halen araştırılmakta olup, kromozom14'ün potansiyel bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. İPF ile alfa-1 antitripsin alelleri arasında ilişki kurulmaktadır. İnterstisyel akciğer hastalığı ve İPF'in romatoid artrit ile birlikte olduğu olgularda görülmezken, sadece İPF olan olgularda 'z' ve 's' alellerindeki artış dikkati çekmektedir⁽⁷³⁾. Ailesel İPF, gizli pulmoner fibrozis genlerinin varlığının güçlü bir kanıtıdır. Ailesel olan ve olmayan İPF olgularının klinik, fizyolojik, patolojik, radyolojik özellikleri ve sağ kalımları birbirine çok benzemektedir. Yapılan son çalışmalar, ailesel İPF'deki usual interstisyel pnömonide görülen histopatolojik özelliklerin, sporadik İPF'dekinden bir farkı olmadığını göstermiştir⁽⁷⁴⁾.

Ailesel İdiopatik Pulmoner Fibrozis

En az 2 birinci derece akrabada İPF'nin klinik ve histolojik bulgularının saptanması ailesel İPF tanısı için yeterlidir. Ailesel İPF ilk kez 1907'de Sandoz tarafından bildirilmiş, Hamman ve Rich 1944 yılında progressif pulmoner fibrozisi tanımlamışlardır. Ailesel İPF nadir görülen bir hastalıktır ve prevalansı bilinmemektedir. Sporadik İPF olguların aile bireyleri ayrıntılı bir taramadan geçirildiğinde aile üyeleri arasında artmış İPF saptanabilir. En son epidemiyolojik veriler değerlendirildiğinde halen ABD'de 120.000-250.000 İPF'li hasta olduğu söylenmektedir. Bu sayı az değildir, bu nedenle İPF ve ailesel İPF'ye yönelik daha geniş genetik araştırmalar yapılması gerekmektedir⁽⁷⁵⁾. Yapılan bir çalışmada 97 İPF'linin 23 tanesinin ailesel İPF olduğu gösterilmiştir.⁽⁵⁷⁾ Genetik geçişin tipi bilinmemekle birlikte ailesel İPF'li olguların çoğunda değişken penetranslı otozomal dominant geçiş görülür. Raghu'nun serisinde vakaların %70'inde otozomal dominant geçiş söz konusudur⁽⁵⁷⁾. Ailesel İPF'de cins ayrımı yoktur. Javaheri ve arkadaşları genetik geçişin söz konusu olduğunu, farklı ortamlarda yaşamlarını sürdürmelerine rağmen İPF gelişen monozygot ikizlerle ilgili çalışmalarında göstermişlerdir⁽⁵⁸⁾. Ailesel İPF'li olguların aile bireylerinin BAL incelemesinde, kronik hastalık olmaksızın inflamasyonla uyumlu hücresel bulgular gösterilmiştir^(76,77).

Pek çok ailesel İPF'li olguda hastalık, aile anamnezinin dikkatli incelenmesi ile saptanır. Ailesel İPF'yi kanıtlayabilmek için biyolojik materyaller (korunmuş ya da taze doku örnekleri, hücreler, RNA, DNA) her zaman elde edilemeyebilir. Yapılan araştırmaların çoğunda biyolojik materyaller 2.-3. jenerasyon aile üyelerinden ve yaşayan kardeşlerden temin edilmiştir. Bu hastalığın seyrek olması genetik çalışmalar için yeterli materyal elde edilmesini güçleştirmektedir. Pulmoner fibrozisin patogenezinde proenflamatuar ve profibrotik faktör olarak bilinen bazı sitokinler, ileri moleküler araştırmalar ile bu hastalığa aday genleri saptamak açısından önemlidir⁽⁷⁷⁾.

Hastalık kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Radyolojik değişiklikler daha çok 20-40 yaş arası ortaya çıkar. En uzun yaşam süresi 10-20 yaşlarda tanı alanlarda, en kısa yaşam süresi 1 yaşın altında tanı konulanlardadır. İlerleyen yaşla birlikte kadınlarda prognoz daha iyidir⁽⁷⁸⁾.

Klinik olarak belirti bulunmayan aile bireylerinde riskin ne olduğu bilinmemektedir. Bu aile bireyleri rutin olarak fizik muayene, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi ve HRCT ile düzenli taranarak henüz ortaya çıkmamış olguların erkenden saptanması ve tedavisi önerilmektedir. Klinisyenler indeks vakaların özellikle 1. derece yakınlarında, pulmoner semptomlar varlığında öncelikle idiyopatik pulmoner fibrozisten şüphelenmelidir. Ailesel

idiopatik pulmoner fibrozisde tedavi sporadik olgularda olduğu gibidir. Seçilmiş hastalarda erken evrelerde akciğer transplantasyonu uygulanabilir^(77,78).

Pulmoner Fibrozisle Birlikte Olan Kalıtsal Hastalıklar

Bazı kalıtsal hastalıklar interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner fibrozis ile birlikte seyreder. Bunlar, tüberoskleroz, Hermansky-Pudlak sendromu ve nörofibromatozis gibi hastalıklardır. Klinisyenler İAH ile karşılaştıklarında altta yatan kalıtsal bir hastalık olup olmadığını araştırmalı, İAH / PF'ye ait pulmoner semptomların bu hastalığa ait ikincil bulgular olup olmadığını ortaya koymalıdır. Keza, bu hastalardaki genetik çalışmalar PF'e predispozisyon yaratabilen sebepleri ortaya koyabilir.

Tubero sklerozis

Tubero sklerozis (TS), tutulan organlarda hamartomların gelişmesi ile karakterize bir hastalıktır. Epilepsi, mental retardasyon ve fasial deri lezyonlarından (adenomlar) oluşan bir triad ile karakterizedir. Olguların çoğu epileptik ve mental retarde çocuklardır. Olguların %75'i 20 yaşın altında santral sinir sistemi tutulumu ile kaybedilir⁽⁷⁹⁾.

TS'nin genetik geçişinde iki kromozom ve bunların üzerindeki iki tümör supresör gen suçlanmaktadır. Bunlar 16. kromozomun p13.3 bölgesindeki TSC1 ve 9. kromozomun q34 bölgesindeki TSC2 dir. TS'de interstisyel akciğer hastalığı sıklığı %1 dir ve genellikle mental retardasyonu olmayan ya da çok az olan olgularda görülür. TS erkek ve kadınlarda eşit oranda görülürken, İAH %80 sıklıkla kadınlarda ortaya çıkar⁽⁸⁰⁾.

Hermansky-Pudlak Sendromu

1959'da Hermansky ve Pudlak albinizmle birlikte hemorajik diatezi, kemik iliğinde anormal pigmentli makrofajları olan 2 olgu yayınladı. Olgular Puerto-Rico'nun kuzey batısında yaşıyordu ve buradaki prevalans 1/2000 olarak saptanmıştı. Hermansky-Pudlak sendromu (HPS) ökülokutanöz tirozinaz pozitif albinizm, kanama diatezi ve retiküloendotelial sistemde ceroid benzeri inklüzyon ile karakterize, otozomal resessif bir hastalıktır. HPS'de kadın-erkek ayrımı yoktur. Heterozigot çocuklarda fenotip normaldir. HPS'de cins ayrımı yokken, pulmoner tutulum kadınlarda iki kat fazladır⁽⁸¹⁾.

Nörofibromatozis

Nörofibromatozis (NF) ilk defa 1793'te tanımlanmış, 1882'de von Recklinghausen hastalığının nöral kökenini ve nörofibromları göstermiştir. NF'de geçiş otozomal dominanttır. Ancak olguların yaklaşık %50'si spontan ortaya çıkar. Klinik olarak Tip1 (NF1) ve Tip2 (NF2) olmak üzere iki tipi vardır. Tip 1 (NF1) en sık görülen formu olup von Recklinghausen hastalığı, klasik NF veya periferik NF olarak da adlandırılır. Pulmoner hastalık primer olarak NF1 de görülür. Cafe au lait spots (deride hayatın ilk yıllarından beri görülen, artmaya eğilimli pigmentasyonlar) tek erken bulgudur. Bu lezyonlar ayak tabanı ve el ayası hariç tüm vücutta olabilir. Ancak tanısal değillerdir, normal bireylerde de görülebilir. NF'nin en sık bulgusu Lisch nodülleridir ve %94 olguda izlenir. Bunlar iriste görülen, keskin kenarlı, açık sarı-kahverengi benek hamartomlarıdır⁽⁸¹⁾.

Tip 2 NF nadir tipi olup sıklıkla iki taraflı işitme kaybı veya SSS tutulumu ile seyreder. Akciğer tutulumu olmaz. Puberte veya erken erişkin yaşa kadar klinik belirti vermez. Yedinci dekat gibi ileri yaşlarda ortaya çıkar. Olguların %50'sinde swannoma vardır⁽⁸¹⁾.

NF'de kromozom analizinde iki lokus saptanmıştır. Bunlar NF1 için 17 q11.1, NF2 için kromozom 22 dir. Bu durum hastalığın farklı klinik antiteler olduğunu göstermektedir. NF'de, pulmoner fibrozis ve kistik akciğer hastalığı görülmesi 1928'den beri bilinmektedir. NF1'de İAH %7-25 hastada görülür. Otuz yaş üstünde görülme sıklığı artar⁽⁸²⁾.

Hipokalsiürik Hiperkalsemi

Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (AHH), asemptomatik hiperkalsemi, hipermagne-semi ve düşük idrar kalsiyum atılımı ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. AHH'nin primer hiperparatiroidizmden ayrımı, AHH'de cerrahinin yeri olmaması nedeniyle önemlidir. AHH'de granülosit disfonksiyonuna bağlı olarak tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonları ve pulmoner fibrozis gelişir. Granülositlerde kemotaksis normal olmasına rağmen myeloperoksidaz azalır, fagositoz azalır ve stafilokokkus aureusla savaş başarısızlıkla sonuçlanır⁽⁸³⁾.

Niemenn-Pick Hastalığı

Niemann-Pick hastalığı (NPH), sfingomyelinaz enziminin yetersizliğine bağlı olarak hücrelerde sfingomyelin birikmesi ile karakterize, nadir bir depo hastalığıdır. Hastalık 5 alt gruba ayrılır: A,B,C,D,E. Adelosan ve erişkinlerde de rastlanabilirse de esas olarak küçük çocuklarda görülür. NPH tip A ve B primer sfingomyelinaz eksikliğine bağlı olarak gelişir. Tip C'de primer sfingomyelinaz eksikliği yoktur, lizozomal kolesterol taşınmasında bozukluk söz konusudur⁽⁸⁴⁾. NPH-B sıklıkla çocukluk çağında görülür. Çeşitli organlarda, özellikle dalak ve karaciğerde aşırı sfingomyelin birikmesi ile karakterizedir. Pulmoner tutulumun sıklığı bilinmemektedir. Akciğer grafilerinde, tabanlarda daha belirgin, bal peteği akciğere kadar ilerleyebilen retikülonodüler infiltratlar izlenir⁽⁸⁵⁾.

Gaucher Hastalığı

Gaucher hastalığı (GH) 1882'de Philippe Gaucher tarafından tarif edilmiştir. Daha sonra 1963'de Brady ve arkadaşları glukoserebrosidaz (GCR) lizozomal enziminin eksikliğini göstermişlerdir. Bu enzim eksikliği sonucunda glukoserebrosit RES'de histiyositlerde birikir. Bu hücrelere Gaucher hücreleri denir. Bunlar RES'den tüm vücuda, bu arada akciğerlere de dağılarak İAH'ye yol açarlar. GH en sık rastlanan kalıtsal metabolik hastalık olup, otozomal resessif geçer. GCR geni 1. kromozomun uzun kolunda 21. bantta yerleşmiştir. GCR geninin 50'den fazla mutasyonu tanımlanmıştır⁽⁴³⁾.

Özet olarak pulmoner fibrozisdeki genetik altyapıyı saptamak için ailesel fibrotik akciğer hastalıklarının (örneğin AİPF, ailesel sarkoidozis) araştırılması yararlı olacaktır. Moleküler problemlerle, ailesel hastalıklarda yapılacak yeni moleküler genetik çalışmalar olayı aydınlatılabilir. Ailesel sarkoidozis ve kronik berilyozisteki moleküler genetik çalışmalarda saptanan pozisyon 69 da glutamin rezidivinin bulunması granüloamatöz fibrotik akciğer hastalıklarındaki genetik alt yapı açısından ümit vericidir. Pulmoner fibrozis yaptığı bilinen tuberoskleroz, Hermansky-Pudlak sendromu, nörofibromatozis, hipokalsiürik hiperkalsemi, Niemann-Pick hastalığı ve Gaucher hastalığı gibi kalıtsal hastalıklarda yapılacak genetik çalışmalar da pulmoner fibrozis patogenezinin aydınlatılmasına ışık tutabilir. Pulmoner fibrozisin genetik altyapısının aydınlatılması ile hastaların erken tanı ve tedavisi mümkün olabilecek, klinik mortalite ve morbidite önemli ölçüde düşecektir.

Tablo 4.5. Genel olarak interstisyel akciğer hastalıklarında etyolojik faktörler

Genetik	İmmünoloji	Enfeksiyon	Kimyasal ajanlar	Hormonal etki	İlaç reaksiyonu	Çevresel faktörler	Sigara	Mevsimsel ilişki
SLE	Kollajen doku H.	Virüs	İPF	SLE	RP	Işık	SLE	DM-PM
RA	SLE	SLE	GPS	RA	SLE	SLE	CSS	
PSS	RA	DM-PM	EAH	CSS	PSS	Yiycek	IPF	
SS	PSS	SS	HP	TA	WG	SLE	HX	
DM-PM	SS	WG	Blit	LAM	CSS	BH	GPS	
WG	DM-PM	BH		TS	HSP	Silika	Blit	
BH	Vaskülitler	IPF			VOH	SLE	RA	
GPS	WG	HX			EAH	PSS		
İPH	CSS	Sark			Blit.	WG		
LAM-TS	TA	Blit				PAP		
NF	IPF	HSP				T travma		
GH	GPS	Bakteri				PSS		
AM	IPH	SLE				Tahıl tozu		
PAP	PAP	DHA				WG		
	Blit	PAP				Kokain		
		HP				CSS		
		Sark.				Hayvansal maruziyet		
		Blit.				CSS, IPF		
		Parazit				HP		
		CSS				Odun tozu		
		EAH				İPF		
		PAP				Metal tozu		
		HP				İPF, Sark.		
		Fungus				Blit, PAP		
		NSG				İnek sütü alerjisi		
		HP				İPH		
		Sark						

Kısaltmalar: SLE: Sistemik lupus eritematozus, RA: Romatoid Artrit, PSS: Progressif sistemik sklerozis, DM-PM: Dermatomyozitis Polimyoizis, SS: Sjögren sendromu, RP: Relapsing polikondritis, WG: Wegener granüloatozisi, CSS: Churg-Strauss sendromu, GPS: Good Pasture sendromu, İPF: İdiyatik pulmoner fibrozis, HX: Histiyositozis X, İPH: İdiyatik pulmoner hemoraji, LAM-TS: Lenfanjiyoleiomyoatozis-Tuberosklerozis, AM: Alveoler mikrolitiazis EAH: Eozinofilik akciğer hastalıkları, NF: Nörofibromatozis, PAP: Pulmoner alveoler proteinozis, HP: Hipersensitivite pnömonileri, VOH: Veno okluziv hastalık, Sark: Sarkoidozis, Blit: Bronşiyolit, BH: Behçet Hastalığı, TA: Takayasu arteriti GH: Gaucher hastalığı HSP: Henoch-Schönlein purpurası, DHA: Dev Hücreli arterit, NSG: Nekrozitan sarkoid granüloatozis.

KAYNAKLAR

1. Storm BL, Reidenberg MM, West S et al. Shingles, allergies, family medical history, oral contraceptives and other risk factors for systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 632 - 642
2. Kalden JR, Gay S. Retroviruses and autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Immunol* 1994; 98: 1 - 5
3. Kalden JR, Wrinkler TH, Herman M et al. Pathogenesis of SLE: Immunopathology in man. *Rheumatol Int* 1991; 11: 95 - 100
4. Li EK, Cohen MG, Ho Ak et al. Salmonella Bacteraemia occurring concurrently with the first presentation of systemic lupus erythematosus. *Br J Rheum* 1993; 32: 66 - 67
5. Sanchez - Guerro J, Liang MH, Karison EW et al. Postmenopausal estrogen therapy and risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1995; 122: 430 - 433
6. Systemic lupus erythematosus: Emerging concepts: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy: Morbidity and mortality and pathogenesis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 42
7. Nagata C, Fujita S, Iwata H et al. Systemic lupus erythematosus. A case control epidemiologic study in Japan. *Int J Dermatol* 1995; 34: 333 - 337
8. Minami Y, Sasaki T, Komatsu S et al. Female systemic lupus erythematosus in myagi prefecture Japan: A case control study of dietary and reproductive factors. *Tohoku J Exp Med* 1993; 169: 245 - 252
9. Da Silva JA, Hall GM: The effects of gender and sex hormones on outcome in rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1992; 6: 196 - 219
10. Hakala M, Ruuska P, Hameenkorpi R et al. Diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: Views on immunological and HLA findings. *Scand J Rheumatol* 1986; 15: 368 - 376
11. Hutchinson D, Shepstone D, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 223 - 227
12. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Connective tissue diseases. In: *Diagnosis Disease of the Chest*. 4 th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1999; 1421 - 1488
13. Hashimoto K, Robison L, Velayos E et al. Dermatomyositis: Electronmicroscopic, immunologic and tissue culture studies of paramyxovirus - like inclusion. *Arch Dermatol* 1971; 103: 120 - 135
14. Landry M, Winkelmann RK. Tubular cytoplasmic inclusion in dermatomyositis. *Mayo Clin Proc* 1972; 47: 479 - 492
15. Plotz PH, Rider LG, Targoff N et al. Myositis. Immunologic contributions to understanding cause pathogenesis and therapy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 715 - 724
16. Lung B, Rothenfusser A, Lanchburry J et al. Susceptibility to relapsing polychondritis is associated with HLA DR4. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 660 - 664
17. Dahlavist A, Lundberg E, Ostberg Y. Hydralazine induced relapsing polychondritis - like syndrome: Report of a case with severe chronic laryngeal complications. *Acta Otolaryngol* 1983; 96: 355 - 359
18. Stegaman CA, Tarwaert JW, Sluiter WJ et al. Association of chronic nasal carriage of staphylococcus aureus and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 12 - 17

19. Finkel TH, Torak TJ, Ferguson PJ et al. Chronic parvovirus b19 infection and systemic necrotizing vasculitis: opportunistic infection or etiological agent?. *Lancet* 1994; 343: 1255 - 1258
20. Neyer H, Woss E, Neuveiler J. Wegener's granulomatosis associated with silicosis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 559 - 561
21. Nuyts GD, Van - Vlem E, De Vos et al. Wegener granulomatosis is associated with silicon compounds: A case - control study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1162 - 1165
22. Fraser NS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Vasculitis. In: *Diagnosis Disease of the Chest*. 4 th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1999; 1489 - 1432
23. Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung hemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* 1983; 1: 1390 - 1392
24. Keogh AM, Ibdts LS, Allen DH et al. Exacerbation of Good Pasture's syndrome after inadvertent exposure to hydrocarbon fumes. *BMJ* 1984; 288: 188
25. Numano F, Shimamoto T. Hypersecretion of estrogen and Takayasu's disease. *Am Hearh J* 1971; 81: 591 - 596
26. Vergnon JM, Vincent M, De The G et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis and Epstein Barr virus: An association? *Lancet* 1984; 2: 768 - 771
27. Egan JJ, Stewart JP, Hasleton PS et al. Epstein Barr virus replication within pulmonary epithelial cells in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1995; 50: 1234 - 1239
28. Meliconi R, Andreone P, Fasano L et al. Incidence of hepatitis C virus infection in Italian patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1996; 51: 315 - 317
29. Kuwano K, Nomoto Y, Kunitake R et al. Detection of adenovirus E1A DNA in pulmonary fibrosis using nested polymerase chain reaction. *Eur Respir J* 1997;10: 1445 - 1449
30. Iwai K, Mori T, Yamada N et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 670 675
31. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case control study on environmental exposure to dust. *Br Med J* 1990; 301: 1015 - 1017
32. Baumgartner KB, Sarnet JM, Stidley CA et al. Cigarette smoking; a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 242 - 248
33. King TE, Schwarz MI. Idiopathic interstitial fibrosis. In: Murray FJ, Nadel JA, Mason JR, Boushey HA. (eds) *Textbook of the Respiratory Medicine* Philadelphia: WB Saunders Company 2000; 1671 - 1690
34. Mc Clain K, Weiss RA. Viruses and Langerhans cell histiocytosis: Is there a link?. *Br J Cancer* 1994; 23: 34 - 36
35. Leahy Ma, Krejci SM, Friednash M et al. Human herpes virus 6 is present in lesions of langerhans' histiocytosis. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 642 - 645
36. Hance AJ, Basset F, Saumon G et al. Smoking and interstitial lung disease. The effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465: 643 - 656
37. Ochs RY, Fishman AP. Depositional diseases of the lung. In: Fishman AP (ed) *Pulmonary Diseases and Disorders*. New York : Mc Graw - Hill,. 1998; 1151 - 1162.
38. NHLBI Workshop summary. Report of workshop on lymphangioleiomyomatosis. National hearth lung and blood institute. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(2): 679 - 683.

39. Yockey CC, Riepe RR, Ryan K. Pulmonary lymphangiomyomatosis complicated by pregnancy. *Kans Med* 1986; 87: 277 - 293
40. Shan A, Iseman MD, Waldron JE et al. Exacerbation of pulmonary lymphangiomyomatosis by exogenous estrogens. *Chest* 1987; 95: 782 - 785
41. Usuki J, Horiba K, Chu SC, et al. Immunohistochemical analysis of proteins of the Bcl 2 family in pulmonary lymphangiomyomatosis: Association of Bcl 2 expression with hormone receptor status. *Arc Pathol Lab Med* 1998; 122: 895 - 902
42. Schoerder IH, Elinek W, Ronterghenu DV et al. Desquamative interstitial pneumonia and scar cancer of the lung complicating generalized neurofibromatosis. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 623 - 626
43. Schneider EL, Epstein CS, Kaback MJ et al. Severe pulmonary involvement in adult Gaucher's disease. Report of three cases and review of the literature. *Am J Med* 1977; 63: 475 - 480
44. White DA, Walker Smith DJ, Cooper JAD et al. Hermansky Pudlak syndrome and interstitial lung disease. Report of case with lavage findings. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 138 - 141
45. Robinson BWS. Nitrofurantoin - induced interstitial pulmonary fibrosis. *Med J Aust* 1983; 1: 72 - 76
46. Badesch DB, King TE, Schwarz MI. Acute eosinophilic pneumonia. A hypersensitivity phenomenon. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 249 - 252
47. Logan E, Schandene L, Crusiaux A et al. Brief report. Clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330: 535 - 538
48. Golde DW, Territo M, Finley TN, Cline MJ. Defective lung macrophages in pulmonary alveolar proteinosis. *Ann Intern Med* 1976; 85: 304 - 309
49. Buechner HA, Ansari A. Acute silicoproteinosis: A new pathologic features resembling alveolar proteinosis. *Dis Chest* 1969; 55: 274 - 284
50. Miller RR, Churg AM, Hutcheon M, La et al. Case reports: Pulmonary alveolar proteinosis and aluminium dust exposure. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 312 - 315
51. Tran VN, Vojek AM, Bernaudin JF et al. Pulmonary alveolar proteinosis associated with pneumocystis carinii Ultrastructural identification in bronchoalveolar lavage in AIDS and immun compromised non AIDS patients. *Chest* 1990; 98: 801 - 805
52. Rose CS. Hypersensitivity Pneumonitis. In: Murray FJ, Nadel JA, Mason JR, Boushey HA. (eds). *Textbook of the Respiratory Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000; 1867 - 1884
53. Lombard CM, Churg A, Winokur S et al. Pulmonary veno occlusive disease following therapy for malignant neoplasms. *Chest* 1987; 92: 871 - 876
54. Troussard X, Bernaudin JF, Cordonnier C et al. Pulmonary veno occlusive disease after bone marrow transplantation. *Thorax* 1984; 39: 956 - 957
55. Savaş İ. Sarkoidozda etyoloji ve genetik. In: Alper D, Özdemir Kumbasar Ö. *Güncel bilgiler ışığında sarkoidoz*. Ankara: Bilimsel tıp yayın evi 1999; 12 - 18
56. Teschler H, Ragette R. Other interstitial lung disease. In: Grassi C. (ed). *Pulmonary diseases*. London: Mc Graw Hill 1999; 259 - 270
57. Raghu Ganesh, Mageto YN. Genetic predisposition of interstitial lung disease. In: Schwarz MI, King TE. (Eds). *Interstitial lung disease*. London: BC Decker Inc Hamilton, 1998; 119-128.

58. Javaheri S, Ledaerer DH, Pella AJ, Mark GJ, Levine BW. Idiopathic pulmonary fibrosis in monozygotic twins. *Chest* 1980; 4:591-4.
59. Roosman MD, Kern JA, Elias JA et al. Proliferative response of bronchoalveolar lymphocytes to beryllium. A test for chronic beryllium disease. *A Intern Med* 1988;110:687-93.
60. Lympany PA, Petrek M, Southcott AM et al. HLA DPB-1 polymorphism: Glu 69 association with sarcoidosis. *Eur J Immunogenet* 1996;23:353-9.
61. James DG, Neville E, Piyasera KH et al. Possible genetic influences in familial sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1974;50:664-70.
62. Rybicki BA, Harrington D, Major M et al. Heterogeneity of familial risk in sarcoidosis. *Genet Epidemiol* 1996;13:23-33
63. Ishihara M, Ohno S, Ishida T et al. Molecular genetic studies of HLA class II alleles in sarcoidosis. *Tissue Antigens* 1994;43:228-41.
64. Nowack D, Goebel KM. Genetic aspects of sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1987;147:481-3.
65. Porges DY, Porges AJ, Gibofsky A. Etiology and genetics of collagen diseases. *Clin Dermatol* 1993;10:473-81.
66. Steen VD, Contec C, Owers GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1283-9.
67. Fox RI, Krang H. Genetic and environmental factors in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4:857-61.
68. Briggs DC, Vaughan RW, Welsh KI et al. Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Lancet* 1991;338:661-2.
69. Jacox RF, Frymayer JW, Bonanni PP. A family study of idiopathic pulmonary fibrosis: a possible dysproteinemic and genetically determined disease. *Trans Assoc Phys.* 1964; 77:232-8.
70. Pulmonary fibrosis, idiopathic. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM, John Hopkins University, Baltimore. Victor Mc Kusick MIM number 178500, 4/11/2000
71. Wagley PF. A new look at the Hamman-Rich syndrome. *John Hopkins Med J.* 1972; 131:412-24.
72. Gadek EJ, Kelman A, Fells G, et al. Collagenase in the lower respiratory tract of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Eng J Med* 1979; 301:737-42.
73. Michalski JP, Mc Combs CC, Scapelliti E et al. Alpha-1 antitrypsin phenotypes, including M subtypes in pulmonary disease associated with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986;29:586-91.
74. Hwang HC, Raghu G, Schmidt R. Pathologic features of familial vs sporadic cases of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:A323.
75. Coultas DB, Zunwalt RE ; Black WC, Soborya RE. The epidemiology of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:967-72.
76. Bitterman PB, Rennard SI, Keagh BA et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis. Evidence of lung inflammation in unaffected family members. *New Engl J Med* 1986;314:1343-7.
77. Musk AW, Zilko PJ, Manners P, Kay PH, Kanboh MI. Genetic studies in familial fibrosing alveolitis. Possible linkage with immunoglobulin allotypes (GM). *Chest* 1986;89:206-10.
78. Barzo P. Familial idiopathic fibrosing alveolitis. *Eur J Respir Dis* 1985;66:350-2.
79. Halley DJJ. Tuberosus sclerosis: between genetic and physical analysis. *Acta Genet Med Gemellol* 1996;45:63-75.

80. Medley BE, Mcleod RA, Houser QW. Tuberous sclerosis. *Semin Roentgenol* 1976;11:35-54.
81. Riccardi VM. Neurofibromatosis update. *Neurofibromatosis* 1989;2:284-91.
82. Webb WR, Goodman PC. Fibrosing alveolitis in patients with neurofibromatosis. *Radiology* 1966;122:289-93.
83. Foley TP Jr, Harrison HC, Arnoud CD, Harrison HE. Familial benign hypercalcemia. *J Pediatr* 1972;81:1060-67.
84. Ferretti GR, Lantuejoul S, Brambilla E, Coulomb M. Pulmonary involvement in Niemann-Pick disease subtype B:CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20:990-2.
85. Lever AM, Ryder JB. Cor pulmonale in an adult:secondary to the Niemann-Pick disease. *Thorax* 1983;38:873-4.

PATOGENEZDE SİTOKİNLER VE İNFLAMASYON

5

M. Bahadır BERKTAŞ

Hülya BAYIZ

Neslihan İlhan MUTLUAY

İnterstisyel akciğer hastalıklarının (İAH) patogenezi; akciğer interstisyumu ve alveolar kapiller zarda yer alan hücreler ile immün hücreler arasındaki dinamik ve karışık ilişkileri içermektedir. Multipl alveolar epitel yaralanması ve interstisyel kronik inflamasyona yanıt olarak gelişen fibrozis düzensiz ve aşırı yara iyileşmesi sürecinin göstergesidir⁽¹⁻³⁾. İnflamatuar hücrelerin toplanmasına yolaçan başlangıç uyarını, kronik inflamasyon ve fibrozisin ilerlemesini sağlayan mekanizmaların ne olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Kronik antijenik uyarana yol açan inhale antijenler fibrotik süreci başlatabilir. Bu hipotez pnömokonyoz, silikozis, ve asbestozis ile desteklenmektedir. Ayrıca viruslar ve toksinler bu aşırı immün yanıtı başlatabilirler ve endotel hücreleri üzerinde anormal "sınıf II majör doku uygunluğu kompleksi" (MHC Class II) moleküllerinin bulunması ya da yerel kemotaktik faktör düzeylerindeki farklılıklar bu olayların ilerlemesini sağlayabilir⁽⁴⁻⁶⁾.

Kronik inflamasyon ilerledikçe akciğer interstisyumundaki fibroblast sayısı hızla artar. Sentezin artıp yıkımın azalmasıyla alveol içinde ve interstisyumda kollajen birikir. Erken evrede İAH tip III interstisyel kollajende belirgin artışla karakterize iken ileri evrelerde onun yerini tip I interstisyel kollajen alır. Son dekatta çalışmalar İAH'de patolojinin odak noktasını oluşturan bu kollajen birikiminde, sitokinlerin rolü üzerine yoğunlaşmıştır. Bu polipeptid mediatörlerin başlıca dolaşımdaki inflamatuvar hücreler ve akciğer hücrelerinden endotelial ve epitelyal zedelenmeye karşı salgılandığına inanılmaktadır^(7,8).

SİTOKİNLER

Sitokinler bir hücreden salgılandığında hem kendi hemde başka hücre topluluklarının fonksiyonlarını değiştirebilen düşük molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir⁽⁹⁾. Akciğerlerde inflamasyonun oluşumunda sitokin grupları genellikle ardışık olarak işlev görürler. Sırasıyla Tümör nekrozis faktör α ve β , İnterlökin 1 ailesi gibi erken yanıt sitokinleri, kemotaktik sitokinler (kemokinler), büyüme ve farklılaşma faktörleri ve son olarak yeniden şekillenme sürecinde rol oynayan sitokinler olaya katılır⁽¹⁰⁾.

A. ERKEN YANIT PROİNFLAMATUVAR SİTOKİNLER

İnterlökin 1 Ailesi Sitokinleri

Sitokinlerin interlökin 1 ailesi; interlökin 1 alfa (IL-1 α) ve interlökin 1 beta (IL-1 β) olmak üzere iki agonisti ve antagonist olan interlökin 1 reseptör antagonistini (IL-1ra) içerir. Her iki IL-1 agonist izoformu çeşitli hücrelerde üretilir ve benzer biyolojik fonksiyonu olan hedef hücrelerdeki IL-1 reseptörüne bağlanırlar⁽¹¹⁾. İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF) hastalarında IL-1 reseptörü afinitesinin normalden fazla olmadığı saptanmıştır⁽¹²⁾.

İki agonistin aksine IL-1ra özellikle antagonist aktivite gösteren bilinen tek doğal sitokindir. IL-1ra, polimorfonükleer lökositler, alveolar makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler ve hatta tümör hücrelerince de üretilmektedir. Çalışmalarda IL-1ra'nin hem IL-1 α hem de IL-1 β 'nin saf antagonisti olduğu gösterilmiştir. IL-1ra normal akciğerde ve normal miktarlarda olduğunda IL-1'e bağlı aktiviteleri düzenliyerek pulmoner inflamasyonun çözülmesini hızlandırır ve akciğerin homeostasis durumuna dönmesini sağlar⁽¹³⁾.

IL-1 α ve IL-1 β ; fibroblastlardan prokollajen tip I ve III, glikozaminoglikan, fibronektin ve epitel hücrelerinden tip IV kollajen üretimini artırır⁽¹⁴⁾. Ayrıca fibroblastların çoğalması için mitojen olarak işlev görürler ve fibroblastları IL-6, IL-1, CXC ve CC kemokinler üretmeleri için uyarırlar⁽¹⁵⁾. Aynı zamanda bu etkilerin karşısı olan doku kollejenazı (matrix mettalloproteinase -1, MMP-1), jelatinaz, prostaglandin E2 (PGE2) ve plazminojen aktivatörü üretimini artırır⁽¹⁶⁾. IL-1ra'nin antagonist rolü de düşünülürse pulmoner fibroziste IL-1 biyolojisinin oldukça karışık olduğu görülür.

IL-1ra; İPF ve sarkoidozis hastalarının interstisyumları ve bronkoalveolar lavaj sıvılarında (BALS) belirgin olarak artmış bulunmuştur^(17,18). İPF'li akciğer dokusunda normal dokuya göre IL-1ra belirgin artmış, aksine IL-1 β azalmıştır⁽¹⁸⁾. İPF hastalarının akciğer doku homojenatlarındaki IL-1ra düzeyinin mortalite ile doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır⁽¹⁹⁾. IL-1 β ve IL-1ra arasındaki kronik dengesizliğin aşırı fibrotik tamire yol açtığı düşünülmektedir. IL-1 bağımlı kollejenazların normal fibrolitik aktivitelerini yapamamaları sonucu fazla kollejen rezorbe edilememekte ve hücre dışı matriks yeniden şekillenerek normal fonksiyonunu kazanamamaktadır⁽²⁰⁾.

Tümör nekrozis faktör (Tumor necrosis factor, TNF)

Akciğer inflamasyonunda alveolar ve T lenfosit kaynaklı bir erken yanıt sitokindir⁽²¹⁾. TNF akut ve kronik pek çok inflamatuvar ve immünolojik bozuklukta rol oynar. TNF'nin inflamatuvar etkilerinden bazıları:

- Nötrofil ve mononükleer hücrelerin endotele yapışması
- Transendotelyal göç
- Doku faktörü ve plasminojen aktivatör inhibitörünü artırarak ve protein C yolunu baskılayarak koagülasyonu kolaylaştırma
- Erken yanıt sitokinlerinden biri olarak sitokin reaksiyonlarını başlatmak
- B lenfosit farklılaşmasını düzenlemek
- "Natural killer" hücrelerinin sitolitik aktivitelerini artırmaktır⁽²²⁾.

TNF fibrozis sürecine katılan olayları başlatan, inflamasyon ve tamir süreçleri arasında köprü görevi gören ve hücre dışı matriksin yeniden şekillendirilmesinde rol alan önemli bir sitokindir. Bir yandan PDGF yolu ile fibroblast proliferasyonunu artırırken, bir yandan da PGE2, kollejenaz, gelatinaz, glikozaminoglikanlar, CC ve CXC kemokinler, granulosit-monosit koloni stimüle edici faktör, IL-1 ve IL-6'yı artırır⁽²³⁻²⁵⁾. Bleomisin'e bağlı akciğer fibrozisinde TNF belirgin artmış bulunmuştur⁽²⁶⁾. TNF reseptörü işlevsiz hale getirilmiş deney hayvanlarında inhale asbestozise bağlı fibrozis engellenebilmektedir⁽²⁷⁾.

Fibrozis patogeneğinde T-Helper kaynaklı sitokinlerin dengesi

T-helper hücreler ürettikleri sitokinlere göre iki alt gruba ayrılır. Th1 başlıca interferon γ (IFN- γ) ve IL-2, Th₂ ise IL-4, IL-5 ve IL-10 üretirler. IFN- γ ve IL-12 gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarında, IL-4, IL-5 ve IL-10 B hücre aktivasyonu, eozinofil biyolojisi ve antikor üretiminde rol oynarlar⁽²⁸⁾.

Belirli hastalıklara karşı belirli sitokinlerle yanıt verilmektedir. Eğer uygunsuz sitokinlerle yanıt verilirse karşıt grup sitokinler tabloya hakim olur. Yanıtın sitokin profili

hastalığın gerilemesi ya da ilerleyerek son evre fibrozise gitmesinin belirleyicisi olur^(29,30). Kriptojenik fibrozis alveolit ile astım arasında Th₂ sitokinlerinin ön planda olması açısından benzerlikler vardır⁽³¹⁾. Başlıca Th1 sitokini olan IFN- γ kollajen ve fibronektin üretimini baskımlarken önemli bir Th₂ sitokini olan IL-4 tip I ve III kollajen ve fibronektin üretiminin güçlü bir uyarandır. IL-4 ayrıca fibroblastlar için kemotaktik faktör ve aktivatördür^(32,33).

İPF gibi fibrozis ile seyreden hastalıklarda da eozinofiliye rastlanmaktadır. Bunu başlıca IL-5 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) sağlar⁽³⁴⁾. Eozinofiller fibrozisin başlangıcında aktif fibrozis alanlarında yerleşirler ve fibrinojenik sitokinlerin önemli kaynaklarından biri olurlar. Akciğer fibrozisinde eozinofili kötü prognoz ve tedaviye dirençle ilişkili bulunmuştur.

B. BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Platelet kaynaklı büyüme faktörleri ("platelet-derived growth factor", PDGF)

PDGF sadece platelet değil makrofaj, endotel hücreleri gibi birçok kaynaktan üretilir. Mitojen olarak PDGF'ler hücre döngüsünün G₀ evresinde olan istirahatteki hücrelerin G1 evresine girmesini sağlayan faktörlerdendir⁽²⁾. PDGF bilinen en güçlü mezenkimal hücre mitojenidir⁽³⁷⁾.

İPF'li hastalardan alınan BAL içindeki alveolar makrofajlar normale göre belirgin olarak daha fazla PDGF salgılamaktadır⁽³⁸⁾. Ancak PDGF'lerin akciğer fibrozisindeki yeri henüz tam aydınlatılamamıştır.

Temel fibroblast büyüme faktörü ("basic fibroblast growth factor", bFGF ya da FGF-2):

PDGF gibi mezenşimal hücrelerin hücre döngüsünü düzenleyen faktörlerdendir. Endotel, fibroblast, nöronlar ve makrofajlardan salgılanır. Akciğer hasarından sonra tamir sürecinin bir parçası olarak TGF- β_1 ve FGF-1 tarafından harekete geçirilen FGF-2 fibroblast, düz kas hücreleri ve endotelial hücreler gibi birçok hücrenin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarır⁽³⁹⁾. Ayrıca bFGF endotel göçünü uyararak anjiogenezde de rol oynar. Bu güçlü anjiogenez özelliği nedeniyle pulmoner fibrozis patogeneğinde rol oynuyor olabilir⁽⁴⁰⁾.

İnsuline benzer büyüme faktörleri (Insulin-like growth factors, somatomedin-C, IGF-I, IGF-II):

IGF-1 hücre döngüsünde G1 evresinden sonraki evrelere geçişi sağlayan bir ilerleme faktörüdür. IGF-1 fibroblastların çoğalmasına katkıda bulunur⁽²⁾. İPF'de IGF'nin temel kaynağı olan interstisyel makrofajlar normalden daha fazla IGF-1 salgılamaktadır^(41,42). İPF'nin erken dönemlerinde IGF-1 PDGF ile birlikte alveolar makrofajlar, monositler, fibroblastlar, tip II pnömositler, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde bulunurken ileri evre İPF'de hemen hemen sadece alveolar makrofajlarda bulunurlar. Bu durum IGF-1 ve PDGF'nin mezenkimal hücrelerin proliferasyonu ve fibrozisin ilerlemesine katkıda bulduklarını düşündürmektedir⁽⁴³⁾.

Farklılaştırıcı büyüme faktörü beta ("Transforming growth factor-beta", TGF- β)

TGF- β_1 , TGF- β_2 ve TGF- β_3 olarak üç izoform halinde bulunur. TGF- β plateletler, nötrofiller, eozinofiller, mononükleer lökositler, fibroblastlar ve endotelial hücrelerce üretilir. TGF- β inflamatuvar ve immün yanıtları düzenler, fibrozis ve doku tamiri süreçlerini yönetir⁽⁴⁴⁾.

Monosit, makrofolar ve fibroblastlar için güçlü bir kemotaktik faktördür. TGF- β fibronektin, osteopontin, osteonektin, tenaskin, elastin, hyaluronik asit, thrombospondin ve kollajen tip I, III, IV, V gibi hücre dışı matriks bileşenleri üretiminin belkide en güçlü uyarandır. Aynı zamanda plazminojen aktivatör, metalloproteinazlar, elastaz, kollajenaz, transin gibi matriks yıkıcıları da inhibe eder. İn vivo olarak anjiogenezisin potent uyarandır.

Sonuçta bağ dokunun artmış üretimi, azalmış yıkımı ve anjiogenezis yolu ile akciğerde fibrozis gelişiminde TGF- β öncü rol oynar⁽⁴⁵⁾. İPF'de immünohistokimyasal yöntemlerle baskın form TGF- β_1 olmak üzere TGF'ler bronş epiteli, balpeteğinin epitelyal hücreleri ve tip II pnömositlerde bulunmuştur⁽⁴⁶⁾. Ayrıca İPF'de özellikle vasküler endotelyal hücrelerde TGF- α aşırı miktarda üretilmektedir⁽⁴⁷⁾. TGF inaktif halde salgılanır. Biyolojik özelliklerini göstermek için aktifleşmesi gerekir. Bunu sağlayanın integrin $\alpha\beta$ -6 olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁸⁾. İPF hastalarında BAL'daki TGF- β düzeyi ile mortalite arasında doğrudan ilişki olduğu bulunmuştur⁽¹⁹⁾.

C. KEMOTAKTİK SİTOKİNLER (KEMOKİNLER)

Kronik inflamasyonun en belirgin özelliği lökosit infiltrasyonudur. Bunun için lökosit, endotel, stroma ve parankim hücreleri arasında iletişim olması gerekir. Bu iletişim IL-1 ve TNF gibi erken yanıt sitokinleri, hücre yüzeyi adezyon molekülleri ve kemokinler yolu ile olur. İnsanda 4 sistein aminoasidinin moleküldeki yerleşme düzenine göre ayrılan 4 grup kemokinden (Tablo 5.1) CXC kemokinleri 4.kromozom, CC kemokinleri 17.kromozom, C kemokini olan lenfotaktin 1.kromozom ve CXXXC kemokini fraktalkin de 16.kromozomda yer alır⁽⁴⁹⁾.

CXC Kemokinler:

CXC kemokinler, ELR motifi denen üç aminoasitten oluşan bir parçanın (Glu-Leu-Arg) olup olmamasına göre kendi içinde ikiye ayrılırlar. ELR⁺ CXC kemokinler nötrofiller, ELR⁻ CXC kemokinler ise mononükleer lökositler için kuvvetli kemotaktik faktörlerdir. Ayrıca ELR⁺ CXC kemokinler anjiogenik faktörlerken, ELR⁻ CXC kemokinler anjiogenezis engelleyicileridir⁽⁵⁰⁾.

İPF hastalarının akciğer dokularında ve BAL'lerinde nötrofil artışı vardır. Nötrofilleri akciğere çeken sinyalin kaynağı bilinmemekle birlikte bir çok çalışmada İPF de nötrofil artışı ile ilişkili olarak belirgin artmış IL-8 düzeyi saptanmıştır^(51,52). İPF'de fibrozis alanlarında yoğun yeni damar oluşumları saptanmıştır. İPF'de fibroblast kaynaklı IL-8'deki artış ve anjiostatik faktör IP-10'da azalma nedeniyle anjiogenik CXC kemokinleri ile anjiogenezis engelleyici CXC kemokinleri arasındaki denge anjiogenezis lehine bozulmuştur⁽⁵³⁾.

CC Kemokinler:

CC kemokinler; monosit, T ve B lenfositleri, NK hücreleri, dendritik hücreler, mast hücreleri, bazofiller ve eozinofiller için kemotaktik faktörlerdir⁽⁴⁹⁾. Alveolar makrofaj, eozinofiller ve epitel hücrelerinden salgılanan MCP-1 ve MIP-1 α başta olmak üzere CC kemokinler fibrozisin erken dönemlerinde monosit birikimini sağlarlar⁽⁵⁴⁾. Anti-MIP-1 α antikor verilen hayvanlarda bleomisin daha az kollajen birikimine yolaçmaktadır. MIP-1 α doğrudan kollajen üretimin artırırken bir yandan da TGF- β_1 artışına yolaçar⁽⁵⁵⁾.

Tablo 5.1. Kemotaktik sitokinler⁽⁵⁾**C Kemokin**

Lenfotaktin

CC Kemokinler

Monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1)

Monosit kemotaktik protein-2 (MCP-2)

Monosit kemotaktik protein-3 (MCP-3)

Monosit kemotaktik protein-4 (MCP-4)

Makrofaj inflamatuvar protein-1 alfa (MIP-1 α)Makrofaj inflamatuvar protein-1 beta (MIP-1 β)

"Regulated on activation normal T cell expressed and secreted" (RANTES)

Eotaksin

I-309

CXC Kemokinler**A. ELR⁺ olanlar**

İnterlökin 8 (IL-8)

Epitelyal nötrofil aktive edici protein-78 (ENA-78)

Büyüme ile ilgili onkogen alfa (GRO- α)Büyüme ile ilgili onkogen beta (GRO- β)Büyüme ile ilgili onkogen gama (GRO- γ)

Granülosit kemotaktik protein-2 (GCP-2)

Platelet temel protein (PBP)

Bağ doku aktive edici protein-III (CTAP-III)

Beta-tromboglobulin (β -TG)

Nötrofil aktive edici protein-2 (NAP-2)

B. ELR⁻ olanlar

Platelet faktör-4 (PF4)

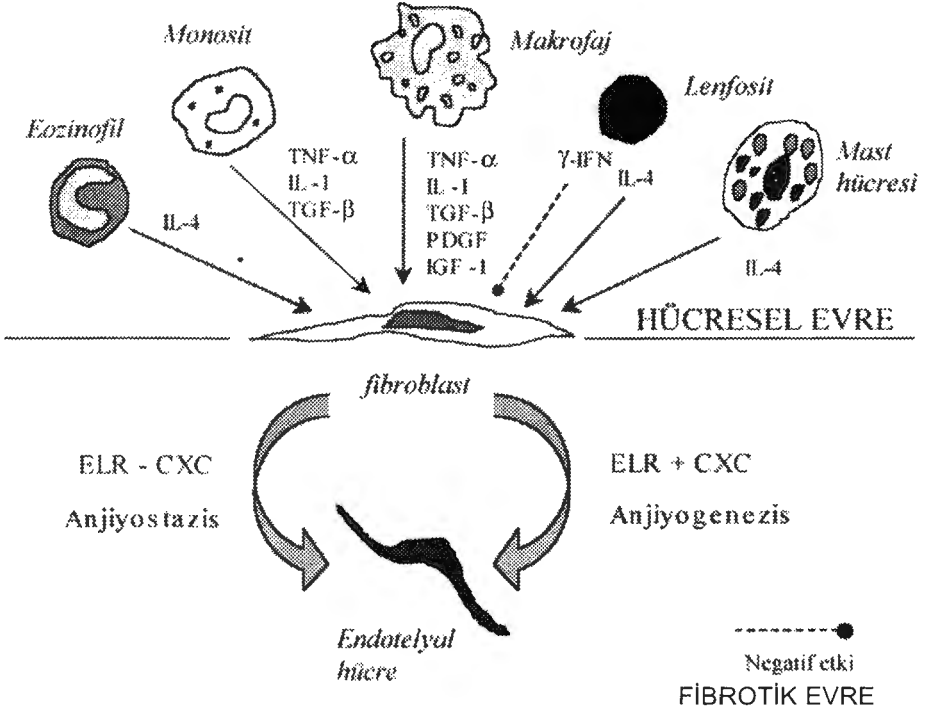
İnterferon- γ indüklenebilir protein (IP-10)İnterferon- γ ile indüklenen monokin (MIG)

Stromal hücre kaynaklı faktör-1 (SDF-1)

Beta-R1

CXXXC Kemokin

Fraktalkin



Şekil 5.1. Pulmoner fibroziste sitokin ağı⁽⁵⁾

İNFLAMASYON:

İnterstitiyel akciğer hastalıkları alt solunum yolunun hem akut hem de kronik inflamasyonu ile karakterizedir. Pulmoner fibrozisteki olaylar derideki yara iyileşmesini andırır, ancak kronik inflamatuvar reaksiyon, Tip 1 hücre kaybı, Tip 2 hücre proliferasyonu, fibroblast proliferasyonu ve anormal kollajen birikimi ile sonuçlanan aşırı bir reaksiyon sözkonusudur⁽⁵⁶⁾.

İnjuryi takiben hemen dakikalar içinde inflamatuvar yanıt başlar. Nötrofiller injuri bölgesine ulaşan ilk lökositlerdir ve 24-48 saat içinde sayıları pik yapar. Kısa süre sonra da monosit ve makrofajlar injuri bölgesine ulaşır. Kendiliğinden düzelen inflamatuvar bir olayda nötrofiller makrofajların artışından sonra sayıca azalır, kronik inflamatuvar olayda ise makrofajlarla birlikte nötrofiller uzun süre kalır. Ortamda bulunan yüksek oranda kemotaktik ajan özellikle de lökotrien B₄ ve IL8 bunu sağlar. Ayrıca T hücreleri, B hücreleri, plazma hücreleri ve bunların ürünleri de olaya eşlik ederler⁽⁵⁷⁾.

Lökositlerin akciğerde toplanması, pulmoner kapiller duvardan alveollere doğrudur. Pulmoner vasküler sistemde lökositlerin sekestrasyonu inflamatuvar yanıtın persistansı ve yoğunluğu için anahtar olaylardır. Lökositlerin kapiller duvarla etkileşimini ve mikrovasküler sistemde retansiyonunu sağlayan CD11/CD18, α selektin; lökosit adezyon molekülleri, E-P selektin, ICAM endotel adezyon molekülleridir.

Endotelden kemoatraktanların varlığında lökositin alveol ve parankime migrasyonu için endotel hücrelerinin ELAM ve ICAM adezyon moleküllerini üretmeleri gerekir⁽⁵⁸⁾.

Lökositler için pek çok spesifik ve nonspesifik kemoatraktan tanımlanmıştır (Tablo 5.2).

Tablo 5.2. Lökositler için kemoatraktan olan maddeler

Lökosit grubu	Kemoatraktanlar
Nötrofil	Lökotrien B ₄ , İnterlökin 8
Monosit	Compleman 5a, fibronektin fragmanları, kollajen ve elastin parçalanma ürünleri, monosit kemotaktik peptid (MCP-I)
Lenfosit	İnterlökin 1
Eozinofil	Eozinofilik kemotaktik faktör, LTD ₄ , C5a ve IL5

Alveoler ve interstisyel makrofajlar, lenfositler, akciğer epitel hücreleri, çok sayıda hücre bu kemotaktik ajanları salgırlar. Kemoatraktanların varlığında akciğerlere lökosit birikimini takiben doku injurisi gerçekleşir.

Nötrofiller akut inflamasyonda ilk ortaya çıkan hücrelerdir ve doku destrüksiyonunun en önemli nedenleridir. Pekçok oksijen metabolitini (superoksit anyon, hidrojen peroksit, hidroksi radikal, hipoklorik asit) ve proteazı (elastaz, katepsin G, kollajenaz, gelatinaz) içerir.

Bu toksik maddeler sadece kemotaktik stimulan varlığında değil, başlatıcı bir uyarın olduğunda da salgılanırlar ve destrüksiyon yaparlar.

Normal de akciğer dokusunda var olan α 1-proteinaz inhibitörü, α 2 macroglobulin ve salgılanan lökoproteinaz inhibitörü proteazları inhibe eder. Ancak lökositler bağ dokusu substratlarına yapışmışlarsa bu inhibitörlerin etkisini azaltır^(57,59-61).

Eozinofiller de özellikle idiyopatik pulmoner fibrozisli olguların akciğer uokusunda sıklıkla bulunur. Katepsin G, gelatinaz, major basic protein (MBP), eozinofilik katyonik protein (ECP), eozinofil kaynaklı nörotoksin ve eozinofilik peroksidaz gibi katyonik proteinleri içerirler. TNF α , MIP ve TGF α gibi fibroblastları proliferere eden, fibrozisde önemli olan faktörleri de salgırlar⁽³⁶⁾.

İntraalveolar ve interstisyel inflamasyonun başlangıç veya ilerleyen dönemlerinde aktifleşmiş T lenfositler de olayda yer alır. T hücre aktivasyonu normal immün reaksiyonun bir parçasıdır. Belli bir süreyi aşan immün yanıtlar pulmoner fibrozis gelişimini zorlayabilir. Varlıkları pulmoner fibrozis de antijen spesifik reaksiyon olasılığını artırmaktadır.

T helper (CD4+) ve sitotoksik T (CD8+) subgrupları dışında, akciğer parankiminde yerleşik olduğu düşünölen $\gamma\delta$ reseptörü taşıyan T hücrelerinin tam olarak fonksiyonları bilinmemekle birlikte kısa süreli IL2 ve IL4 salgıladıkları ancak esas fonksiyonlarının epitel hücre rejenerasyonunu başlatan keratinosit büyüme faktörü (KGF) yapımı olduğu ve bu özelliğın fetal hayatta da sürdüğü gösterilmiştir. CD4 (-) CD8 (-) $\alpha\beta$ +T hücreler de akciğerde yerleşik bulunan diğer T hücrelerdir ve bu iki hücre fibrotik olayda ortak hareket eder.

T hücreleri injuriyi takiben epitelyal yeniden büyümeyi sağlayan KGF salgısı ile γ IF'u salgılayarak kollajen yapımını ve fibroblast çoğalmasını kontrol altında tutarlar ve epitelyal tabakanın rejenerasyonunu sağlırlar^(57,58).

Makrofajlar inflamatuvar yanıtın onarım fazında düzenleyici rol alır. Fibroblast, düz kas hücresi ve endotelyal hücre proliferasyonunu uyarın büyüme faktörlerini salgırlar. İNFLAMATUAR bölgede azalmış O₂ basıncı makrofajların anjiogenik sitokinler salgılamasını stimule edip bölgedeki yeni damar oluşumunu başlatır. Makrofajlar pekçok proteaz ve glikozidazı sentez eder ve salgırlar. Özellikle de metalloproteinazlar (MMP) kollajen yıkım olayında yer alır. MMP'ler hem intakt (MMPI) hem de kısmen yıkılmış kollajeni yı-

kabilir (MMP9). MMP'lerin bu etkileri başta monositler olmak üzere endotel ve epitel hücrelerince de salınan doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMP)'ünce inhibe edilir. Makrofajlar pek çok büyüme faktörü ve sitokinin kaynağı olarak fibrotik yanıtta, bağ dokusu proteinlerinin özellikle de kollajen sentezinin kontrolünde önemli rol oynar⁽⁶²⁾.

Çalışmalarda IPF'li hastalarda kollajenolitik aktivitenin azaldığı, kollajenaz salınımının azaldığı TIMP/MMP oranının arttığı gösterilmiştir. Makrofajlarca salgılanan TGF-β' nin TIMP yapımını arttırdığı gösterilmiştir^(56,63,64).

Hücre dışı matriks çarpazlaşan kollajen lifleri, elastik lifler, proteoglikanlar, fibronektin ve laminin gibi diğer glikoproteinlerden oluşur. Kendiliğinden iyileşen bir inflamatuvar olayla fibrozisle sonuçlanan inflamatuvar olay arasındaki en önemli fark kollajen (özellikle de Tip I ve Tip III) birikimidir.

Pulmoner fibrosizli hastaların akciğer doku örneklerinde kollajen yapımının arttığına dair bir bulgu saptanamamıştır. Ancak inflamatuvar yanıt sırasında makrofajlarca salgılanan pek çok büyüme faktörü ve sitokininin fibrozis gelişiminde yer alan kollajen ve diğer matriks proteinlerinin yapımını arttırdığı ve fibroblastları stimule ettiği gösterilmiştir.

TGF-β; hem invivo hem invitro kollajen sentezinin önemli bir stimulanıdır. Pulmoner fibrosizli olguların akciğerlerinde 30 kat arttığı, fibrozisin erken evrelerinde makrofaj içinde geç evrelerde ise ekstraselüler olarak lokalize olduğu gösterilmiştir. Fibrosizli olgularda epitel hücrelerinde de TGF-β artmıştır. Kollajen sentezinin yanı sıra MMP1-2-3'ün yapımını azaltıp TIMP'lerin sentezini artırarak inbalansa neden olmaktadırlar^(61, 63).

PDGF; fibrozisin ileri evrelerinde daha çok makrofajlarca yapılır. Epitel hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlar da PDGF kaynağıdır. Asbest lifleri, demir partikülleri PDGF sentezini artırmaktadır⁽⁶⁵⁾.

IGF-I; esas olarak karaciğerde sentezlenir. Pulmoner fibrosizle seyreden kömür işçisi pnömokonyozu, asbestozis, silikozis ve IPF' li olguların akciğerlerinde de sentezlenir. Alveoler makrofaj, bronş ve alveoler epitel hücrelerince yapılır. Matriks bileşenleri özellikle hyaluronik asidin yapımını artırmaktadır. Hyaluronik asit TNF-α ve 1L 1β yapımını da artırır, IGF-I sentezinin TNF-α bağımlı olduğu TNF-α ile fibrojenik büyüme faktörleri arasında bir bağlantı bulunduğu düşünülmektedir^(66, 67).

FGF; vasküler endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücreleri için potent büyüme faktörüdür ve yüksek oranda anjiogeniktir.

İnterstisyel ve alveolar fibroziste hayvan modelleri:

Deneyisel hayvan modelleri, insanlarda yapılması imkansız olan inflamasyon ve hasarın erken evrelerinin ve fibrozise giden olayların incelenmesine olanak sağlamaktadır. Bu nedenle insan pulmoner fibrozisine denk bir hayvan modeli geliştirmek için iv. ve intratekal bleomisin, intraperitoneal siklofosamid, subkutan Freud's adjuvanı, subkutan paraquat, iv. oleik asit, intratekal kadmiyum klorit, silika ve asbest ile bir dizi deneyisel çalışma yapılmıştır.

Ancak tüm bu çalışmalar sonucunda kronik inflamasyon ve fibrozise yolaçan pulmoner hasar mekanizmalarını ortaya çıkarmakta hayvan modelleri değersiz bulunmuş. Yine de bu çalışmalardan elde edilen bazı ipuçları vardır.

1. İnflamasyonun erken evresinde endotel hasarının varlığı inflamatuvar süreci ve sonraki fibrotik olayları kuvvetlendirmektedir.
2. Alveolar ve interstisyel hasara yolaçan Tip I epitel hücre hasarı gereklidir.
3. Kalınlaşmış fibrotik interstisyumun büyük bir kısmını içeren, önemli alveolar fibrozis ve reepitelizasyon oluşumu mevcuttur.
4. Hem profibrotik (TNF-α, TGF-β, IGF-1, PDGP) hem de antifibrotik sitokinler olaya katılmaktadır.

Sonuç olarak; fibrotik yanıt gelişimi immun sistem ve inflamatuvar sistem gibi birçok mekanizma tarafından etkilenen bir son gibi görülmektedir. Tüm inflamatuvar akciğer hastalıkları fibrozis ile sonuçlanmaz. Genetik bir olumsuzluk ya da zararlı bir uyarana karşı akut ve kronik yanıtta uyumsuzluk, kronik antijenik uyarı ve oluşan sitokin profili-nin fibrotik yanıt gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Gauldie J, Jordana M, Cox G. Cytokines and pulmonary fibrosis. *Thorax* 1993;48:931-5.
2. Vaillant P, Menard O, Vignaud J-M, et al. The role of cytokines in human lung fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996;51:145-52.
3. Selman M, King TE, Pardo A; Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001 16;134(2):136-51
4. Phan SH, Kunkel SL. Lung cytokine production in bleomycin induced pulmonary fibrosis. *Exp Lung Res* 1992;18:29-43.
5. Strieter RM, Keane MP, Standiford TJ, Kunkel SL. Cytokine biology and the pathogenesis of interstitial lung disease. In: Schwartz MI, King TE. (eds) *Interstitial lung disease*. London, B.C.Decker Inc. 1998;181-207.
6. Lok SS, Egan JJ. Viruses and idiopathic pulmonary fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000;55:146-50.
7. Coker RK, Laurent GJ. Pulmonary fibrosis: cytokines in the balance. *Eur Respir J* 1998;11:1218-21
8. Phan SH. New strategies for treatment of pulmonary fibrosis. *Thorax* 1995;50:415-21.
9. Howart PH, Bradding P, Quint D et al. Cytokines and airway inflammation. *Ann New York Acad Sci*. 1994;725:69-82.
10. Cerami A. Inflammatory cytokines. *Clin Immunol Immunopathol*. 1992;62:s3-s10.
11. Dinarello CA. An update of human interleukin-1: from molecular biology to clinical relevance. *J Clin Immun* 1985;5:287-97.
12. Takeuchi M, Nagai S, Tsutumi T et al. The number of interleukin 1 receptors on lung fibroblasts in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 1999;66(3):236-41
13. Dinarello CA. interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991;77:1627-35.
14. Goldring Mb, Krane Sm. Modulation by recombinant interleukin-1 of synthesis of types I and III collagens and associated procollagen mRNA levels in cultured human cells. *J Biol Chem* 1987;262:16724-16734
15. Raines EW, Dower SK, Ross R. Interleukin-1 mitogenic activity for fibroblasts and smooth muscle cells is due to PDGF-AA. *Science* 1989;243:393-6.
16. Sasaki M, Kashima M, Ito T, et al. Differential regulation of metalloproteinase production, proliferation and chemotaxis of human lung fibroblasts by PDGF, interleukin-1beta and TNF-alpha. *Mediators Inflamm* 2000;9:155-60
17. Rolfe MW, Standiford TJ, Kunkel SL et al. Interleukin-1 receptor antagonist expression in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1378-84.
18. Smith DR, Kunkel SL, Standiford TJ et al. Increased interleukin-1 receptor antagonist in idiopathic pulmonary fibrosis. A compartmental analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1965-73.

19. DiGiovine B, Lynch I, Martinez FJ et al. The presence of profibrotic cytokines correlate with outcome in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1996;110:37s.
20. Whyte M, Hubbard R, Meliconi R et al. Increased risk of fibrosing alveolitis associated with interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):755-8
21. Zhang-Hoover J, Sutton A, van Rooijen N, Stein-Streilein J. A critical role for alveolar macrophages in elicitation of pulmonary immune fibrosis. *Immunology* 2000;101:501-11.
22. Strieter RM, Kunkel SL, Bone RC. Role of tumor necrosis factor-alpha in disease states and inflammation. *Crit Care Med* 1993;21:s447-s463.
23. Vancheri C, Sortino MA, Tomaselli V et al. Different expression of TNF-alpha receptors and prostaglandin E2 production in normal and fibrotic lung fibroblasts: potential implications for the evolution of the inflammatory process. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22:628-34
24. Davis IA, Kennel SJ. Radioimmunotherapy using vascular targeted 213Bi: the role of tumor necrosis factor alpha in the development of pulmonary fibrosis. *Clin Cancer Res* 1999;5:3160s-3164s
25. Duncan MR, Berman B. Differential regulation of collagen, glycosaminoglycan, fibronectin, and collagenase activity production in cultured human adult dermal fibroblasts by interleukine-1-alpha and beta and tumor necrosis factor-alpha and beta. *J Invest Dermatol* 1989;92:699-706.
26. Piguet PF, Collart MA, Grau GE et al. Tumor necrosis factor/cachectin plays a key role in bleomycine-induced pneumopathy. *J Exp Med* 1989;170:655-63.
27. Liu JY, Brass DM, Hoyle GW, Brody AR. TNF-alpha receptor knockout mice are protected from the fibroproliferative effects of inhaled asbestos fibers. *Am J Pathol* 1998;153:1839-47
28. Mossman T, Cherwinski H, Bond MW. Two types of murine T cell clones. I. Definition according to profiles of lymphokine activity and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136:2348-57.
29. Furuie H, Yamasaki H, Suga M, Ando M. Altered accessory cell function of alveolar macrophages: a possible mechanism for induction of Th2 secretory profile in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1997;10:787-94
30. Wallace WA, Howie SE. Immunoreactive interleukin 4 and interferon-gamma expression by type II alveolar epithelial cells in interstitial lung disease. *J Pathol* 1999;187:475-80
31. Majumdar S, Li D, Ansari T et al. Different cytokine profiles in cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis: a quantitative study of open lung biopsies. *Eur Respir J* 1999;14:251-7
32. Granstein RD, Murphy GF, Margolis RJ. Gamma interferon inhibits collagen synthesis in vivo in the mouse. *J Clin Invest* 1987;79:1254-8.
33. Postlethwaite AE, Holness MA, Katai H, Raghow R. Human fibroblasts synthesize elevated levels of extracellular matrix proteins in response to interleukin-4. *J Clin Invest.* 1992;90:1479-85.
34. Taniguchi H, Katoh S, Kadota J et al. Interleukin 5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor levels in bronchoalveolar lavage fluid in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2000;16:959-64
35. Gharaee-Kermani M, Phan SH. The role of eosinophils in pulmonary fibrosis (Review). *Int J Mol Med* 1998;1:43-53.

36. Sato E, Koyama S, Robbins RA. Bleomycin stimulates lung fibroblast and epithelial cell lines to release eosinophil chemotactic activity. *Eur Respir J* 2000;16:951-8.
37. Lasky JA, Brody AR. Interstitial fibrosis and growth factors. *Environ Health Perspect* 2000;108(suppl 4):751-62.
38. Martinet Y, Grom WN, Grotendorst GR et al. Exaggerated spontaneous release of platelet-derived growth factor by alveolar macrophages of individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1987;317:202-9.
39. Li CM, Khosla J, Pagan I et al. TGF-beta1 and fibroblast growth factor-1 modify fibroblast growth factor-2 production in type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:1038-46
40. Mason IJ. The ins and outs of fibroblast growth factors. *Cell* 1994;78:547-52.
41. Rom Wn, Basette P, Fells GA, et al. Alveolar macrophages release insulin-like growth factor-1-type molecule. *J Clin Invest* 1988;82:1658-93.
42. Uh ST, Inoue Y, King TE Jr, et al. Morphometric analysis of insulin-like growth factor-I localization in lung tissues of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1626-35
43. Chadelat K, Boule M, Corroyer S et al. Expression of insulin-like growth factors and their binding proteins by bronchoalveolar cells from children with and without interstitial lung disease. *Eur Respir J* 1998;11:1329-36.
44. Cheifetz S, Weatherbee JA, Tsang MLS, et al. The transforming growth factor-beta system, a complex pattern of cross-reactive ligands and receptors. *Cell* 1987;263:8366-70.
45. Bruijn JA, Roos A, deGues B, deHeer E. Transforming growth factor- β and the glomerular extracellular matrix in renal pathology. *J Lab Clin Med* 1994;123:34-47.
46. Khalil N, O'Connor RN, Flanders KC, Uhrh H. TGF-beta 1, but not TGF-beta 2 or TGF-beta 3, is differentially present in epithelial cells of advanced pulmonary fibrosis: and immunohistochemical study. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;14:131-8.
47. Baughman RP, Lower EE, Miller MA, Bejarano PA, Heffelfinger SC. Overexpression of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor-receptor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:57-61.
48. Munger JS, Huang X, Kawakatsu H, et al. The integrin alpha v beta 6 binds and activates latent TGF beta 1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis. *Cell* 1999;96:319-28
49. Miller MD, Krankel MS. Biology and biochemistry of the chemokines: a family of chemotactic and inflammatory cytokines. *Crit Rev Immunol* 1992;12:17-46.
50. Strieter RM, Polverini PJ, Kunkel SL et al. The functional role of the 'ELR' motif in CXC chemokine-mediated angiogenesis. *J Biol Chem* 1995;270:27348-27357.
51. Lynch JP, Standiford TJ, Kunkel SL et al. Neutrophilic alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis: the role of interleukin-8. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1433-8.
52. Soutcott AM, Jones KP, Li D et al. Interleukin-8 differential expression in lone fibrosing alveolitis and systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1604-12.
53. Keane MP, Arenberg DA, Lynch JP et al. The CXC chemokines, IL-8 and IP-10, regulate angiogenic activity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Immunol* 1997;159:1437-43.

54. Brieland JK, Jones ML, Flory CM, et al. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) by rat alveolar macrophages during chronic lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;9:300-5.
55. Smith RE, Strieter RM, Phan SH, Kunkel SL. CC chemokines: novel mediators of the profibrotic inflammatory response to bleomycin challenge. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;15:693-702.
56. Thickett DR, Poole AR, Miller AB. The balance between collagen synthesis and degradation in diffuse lung disease. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung. Dis.* 2001; 18: 27-33.
57. Chan DE, Worthan G.S, Augustin A et al. Inflammation in the pathogenesis of interstitial lung diseases. In: Schwartz MI, King TE (eds) *Interstitial Lung Disease*. BC Decker Inc. Hemilton. London 1998, 135-165.
58. Kosedo M, Kadoto J, Mukae ST et al. Possible role of and selectine in T lymphocyte alveolitis in patients with active pulmonary sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 146-50.
59. Ward E.R, Hunningkade G.W Lung inflammation and fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:123-29.
60. Suga M, Okomato T, Ando M. Nitric oxide and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:251-5.
61. Gipson TS, Bless NM, Shanley T.P. et al. Regulatory effects of endogenous protease inhibitors in acute lung inflammatory injury. *J. Immunol* 1999;162:3653-62
62. Taylor ML, Noble PW, White B et al. Extensive surface phenotyping of alveolar macrophages in interstitial lung disease. *Clin Immunol* 2000;94:33-41
63. Perez Ramos J, de Lourdes Segure, Volden M et al. Matrix metalloproteinases 2,9,13 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 in experimental lung silicosis. *Am.J.Respir Crit Care Med* 1999;160:1274-82.
64. Modtes DK, Elston AL, Hackman RC et al. Transforming growth factor alpha deficiency reduces pulmonary fibrosis in transgenic mice. *Am J. RespirCell Mol Biol* 1999;20:924-34.
65. Ortiz LA, Losky J, Gazal E et al. Tumor necrosis factor receptor deficiency alters matrix metalloproteinase 13 / tissue inhibitor of metalloproteinase and expression in murine silicosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:244-52
66. Hoyle GW, Li J, Finkal Stein JB. Emphysematous lesions, inflammation and fibrosis in the lungs of transgenic mice over expressing platelet derived growth factor. *Am J Pathol* 1999;154:1763-75.
67. Allen JT, Knight RA, Bloor CA et al. Enhanced insulin like growth factor binding protein related protein 2 (connective tissue growth factor) expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;21:693-700.

PULMONER FİBROZİS PATOGENEZİNDE EPİTEL VE EKSTRASELLÜLER MATRİKS

6

Ayşe GÖZÜ

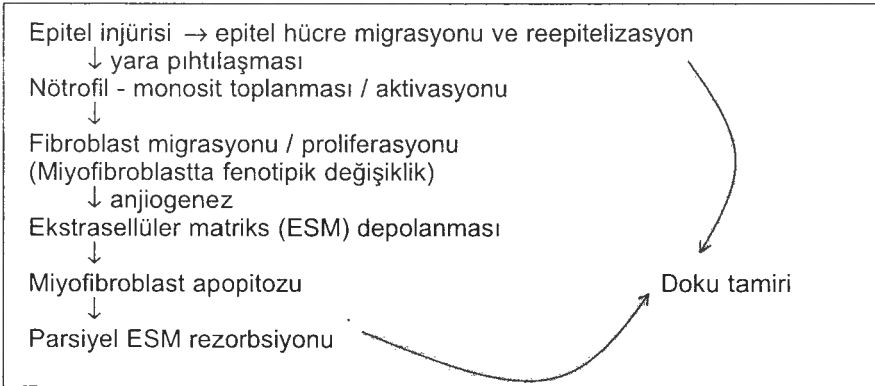
Behiye AKKALYONCU

Gülner ÖNDE ÜÇOLUK

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH), akciğerde inflamasyon ve fibrozisle karakterize yüzden fazla hastalıktan oluşan heterojen bir gruptur⁽¹⁾. Nedeni bilinen İAH'de olayın, alveol duvarının injürisiyle başladığı ve koagülasyon mekanizmasının aktivasyonu ile devam ettiği gösterilmiştir⁽²⁾. Bunun sonucunda, intraalveoler geçici bir matriks oluşur ve inflamatuvar cevap gelişir. İnterstiyumdaki aktive miyofibroblastların bazal membrandaki defektlerden alveol içine migrasyonu ile fibroproliferasyon başlar. Bu hücreler, intraalveoler geçici matrikse bağlanarak proliferasyon olurlar ve kollajen sentezlerler. Kollajen toplandıkça ve miyofibroblastlar kontrakte olunca alveol duvarları yapışır ve yeniden şekillenmiş, fonksiyonel olmayan gaz değişim üniteleri ortaya çıkar⁽³⁾.

İnjüri → koagülasyon → inflamasyon → fibrozis şeklindeki patolojik süreç, akut akciğer injürisinde ve nedeni bilinen silikoz, asbestoz gibi subakut ve kronik fibrotik akciğer hastalıklarında gösterilmiştir. Ama, her İAH'de bu fizyopatolojik sıralamanın şart olmadığına dair kanıtlar vardır. Belirgin bir inflamasyon olmadan da fibroblast proliferasyonunun uyarılmasının fibrozise sebep olacağı düşünülmektedir^(3,4). Transforming growth faktör- β (TGF- β), platelet derived growth faktör (PDGF), insulinlike growth faktör (IGF-1) gibi profibrotik mediatörler ile fibroblast fenotipinde değişiklik olmakta, bunun sonucunda fibrozis gelişmektedir^(5,6).

Bilinen veya bilinmeyen bir sebeple alveol duvarının haraplanmasıyla bir doku tamir süreci başlar. Normal yara iyileşmesi sağlanırsa, akciğerin yapısında önemli bir distorsiyon oluşmaz ve normal veya normale yakın fonksiyon sağlanır. Organize pnömoni, normal yara iyileşmesine örnek gösterilebilir⁽⁴⁾. Normal yara iyileşmesi Şekil 6.1'de gösterilmektedir.⁽⁴⁾



Şekil 6.1. Normal yara iyileşme modeli

İdiopatik pulmoner fibrozisdeki (İPF) patolojik patern olan usul interstisyel pnömoni ise anormal yara iyileşme örneği olarak kabul edilebilir. Normal yara iyileşmesinden farkı, yeterli reepitelizasyonun olmaması ve miyofibroblastların davranışlarındaki anormalliklerdir⁽⁴⁾.

ALVEOLER EPİTEL HÜCRELERİ

Alveoler epitel hücreleri, tip I ve tip II hücreler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Tip I epitel hücreleri, alveoler birimdeki tüm hücrelerin % 40'ından azını oluşturan ama alveol yüzey alanının % 90'dan fazlasını kaplayan, solunum gazlarının difüzyonunu sağlayan ince, yassı hücrelerdir. Bu hücreler iyi diferansiyedirler ve metabolik aktiviteleri düşüktür⁽⁷⁾. Akciğer injürisi sırasında tip I hücreler, geniş yüzey alanları ve kısıtlı sentez ve tamir kapasiteleri nedeniyle çoğunlukla selektif olarak haraplanırlar⁽⁸⁾.

Tip II alveoler epitel hücreleri ise, akciğerdeki tüm hücrelerin % 15 kadarını oluşturan, alveollerin septal kesişme bölgelerinde ve oblik açılarda yerleşen, kuboid şekilli hücrelerdir⁽⁹⁾. Bu multifonksiyonel hücreler, proliferasyon ve tip II hücrelere diferansiyasyonla alveoler epitelini tamir etme özelliğine sahiptirler⁽¹⁰⁾. Ayrıca, sürfaktan sentezi, depolanması ve sekresyonundan da sorumludurlar. Bunlardan başka, tip I hücrelerle birlikte, alveoler boşluklarda toplanmış olan sıvının uzaklaştırılmasını da sağlarlar^(11, 12).

Reepitelizasyon

Epitel hücre migrasyonu

Akciğer injürisi sırasında tip I hücrelerin kaybıyla alveoler boşluğa plazma sızar ve koagülasyon mekanizması aktive olur. Yani, platelet degranülasyonu bazı proinflamatuar ve prokoagülan mediatörler salınır ve ortamdaki fibrin polimerize olur. Böylece geçici bir matriks oluşur. İnjüri bölgesinin kenarındaki tip II epitel hücreleri, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_5\beta_1$ ve $\alpha_v\beta_3$ gibi bazı integrinler eksprese ederler ve bu integrinler, geçici matriksin komponentlerine bağlanarak epitel hücrelerinin migrasyonunu sağlarlar⁽³⁾. Tip II hücre migrasyonunda, fibroblast kaynaklı TGF- β nın da rolü olduğu in vitro olarak gösterilmiştir⁽¹³⁾.

Epitel hücre proliferasyonu

İnjüri bölgesine migrasyonla gelen tip II hücreler, hasarlanan tip I hücrelerin kontakt inhibisyonunun kalkması, bazal membran komponentlerine maruziyet, solubl growth faktör antagonistlerinin kaybı veya ortamdaki yeni üretilmiş growth faktörler ile stimüle olurlar ve proliferasyon başlar⁽⁹⁾.

Tip II epitel hücre proliferasyonunu sağlayan büyüme faktörleri Tablo 6.1'de özetlenmiştir.⁽⁹⁾

Tablo 6.1. Epitel proliferasyonunu sağlayan büyüme faktörleri

- | |
|--|
| A. Epitelyal growth faktör ailesi (EGF) |
| a. EGF'nin kendisi |
| b. Transforming growth faktör alfa (TGF- α) |
| c. Heparin bağlayan epitelyal growth faktör (HB-EGF) |
| B. Fibroblast growth faktör ailesi (FGF) |
| a. Asidik FGF (FGF-1) |
| b. Bazik FGF (FGF-2) |
| c. Keratinosit growth faktör (KGF veya FGF-7) |
| d. FGF-10 |
| C. Hepatosit growth faktör |

EGF'ler tip II alveoler hücre mitojenleridir. Ayrıca, hücre migrasyonunu artırır(14, 15), matris yıkan metalloproteinaz (MMP) üretimini stimüle ederler. Bu grupta yer alan TGF- α 'nın, alveoler eksudanın uzaklaştırılmasına katkısının olduğu da bilinmektedir (16).

FGF'ler sadece fibroblastların değil, tip II hücreler de dahil olmak üzere birçok hücrenin proliferasyonunu stimüle ederler. Ayrıca, hücre diferansiyasyonu, migrasyonu ve ekstrasellüler matris (ESM) üretiminde etkindirler. KGF, mezenkimal komponentten köken alan tanımlanmış en potent tip II hücre mitojenidir. Ayrıca tip II hücrelerin fenotipinin belirlenmesinde de önemli role sahiptir(17). Bunlardan başka, iyon ve sıvı transportunun düzenlenmesi, epitel migrasyonunun stimülasyonu, plazminojen aktivatör ekspresyonunun artırılması gibi fonksiyonlarının olduğu da bilinmektedir(18).

Hepatosit growth faktörler de, mezenkim kaynaklı olup, tip II hücreler için orta derecede mitojeniktirler(9).

Prolifere olan tip II hücreler, çok sayıda haraplanmış tip I hücrelerin yerini birkaç saatte doldurma kapasitesine sahiptirler ve 3 gün içinde komplet turnover söz konusudur(10).

Reepitelizasyon tamamlandıktan sonra, proliferasyonu sonlandıran ve tip II hücrelerin tip I hücelere diferansiyasyonunu stimüle eden sinyaller oluşur. Bu süreçte, kontakt inhibisyonun ve matrisle etkileşiminin rolü olduğu düşünülmektedir(9).

İPF'de yetersiz reepitelizasyon vardır ve nedeni kesin olarak açıklanamamıştır. Ama, epitel kaybında apoptozun rolünü gösteren kanıtlar vardır. İPF'li hastaların akciğerlerinden izole edilen miyofibroblastların, tip II hücre apoptozunu indükledikleri in vitro olarak gösterilmiştir(19). Miyofibroblastların bu etkisinden anjiotensinojenin sorumlu olduğuna dair kanıtlar vardır(20). Ayrıca, İPF'li hastaların hiperplazik tip II hücrelerinde p53, p21 waf 1/ Cip 1/ Sdi 1 gibi tümör supresör genlerin upregülasyonu gösterilmiş ve apoptozla ilişkilendirilmiştir(9).

İnjury bölgesindeki miyofibroblastlardan ve epitel hücrelerinden salınan proteazlarla bazal membranın bütünlüğünün bozulması da reepitelizasyonu olumsuz etkilemektedir. Akciğerin yapısal iskeletinin haritası olan bazal membranın haraplanması, düzenli bir epitel tamirini engellemektedir(4).

Alveoler eksudanın rezolüsyonunda epitelin rolü

Epitelyal injüriden sonra serum proteinlerinin alveoler boşluklara sızmasıyla oluşan ve daha sonra fibroblastların gelip kollajen, fibronektin sentezlediği intraalveoler geçici matrisin rezorbsiyonu, efektif gaz değişimi için önemlidir ve muhtemelen kalıcı fibrozisi önlemektedir. Bu eksudanın temizlenmesinde epitel hücrelerin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Tip I ve II hücrelerdeki kanallar aracılığıyla sıvı ve iyon rezorbsiyonu sağlanır(17, 21). Fibrinolitik proteazlar da alveoler boşluklarda pıhtılaşmış proteinleri eritir. Bu proteazların en önemlisi, tip II hücrelerden salınan doku plazminojen aktivatörü aracılığıyla plazminojenden oluşan plazmindir. Alveoler boşluklardaki hücresel komponentlerin ise apoptozla temizlendiği düşünülmektedir(9).

İAH'de epitelizasyonun yetersiz olması, geçici matrisin rezorbsiyonunu da olumsuz etkilemekte ve kalıcı fibrozisin gelişmesine zemin hazırlamaktadır.

Sürfaktan disfonksiyonu ve epitel

Epitel injürisi sonucu alveole sızan serum proteinleri, sürfaktanı kontamine ederler ve fonksiyonunu bozarlar(9). Sürfaktan disfonksiyonunun bir diğer nedeni de, haraplanmış tip II hücrelerin sentez kapasitesinin düşmesi sonucu bazı spesifik sürfaktan komponentlerinin (özellikle sürfaktan protein A) relatif yetersizliğidir(22, 23). Sonuç olarak, alveol yüzey gerilimi artar, alveoler boşluklara sızıntı artar ve kollaps gelişir. Alveoler reepitelizasyon yetersizse, çıplak bazal membranların birbirlerine fibrotik yapışıklığı irre-

versibl distorsiyona ve fonksiyon kaybına sebep olur. İAH'deki fizyolojik değişikliklerin ne kadarından sürfaktan disfonksiyonunun sorumlu olduğu açık değildir. Çünkü İAH'de, interstisyumun inflamatuvar hücrelerle dolması ve yoğun ESM, gaz değişim anormalliklerine sebep olarak fizyolojik ölçümlerle sürfaktan disfonksiyonunu değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır⁽⁹⁾.

Alveoler epitelin diğer fonksiyonları

Akciğer injürisinde, epitel hücrelerin immün regülasyonda da rol oynadıkları bilinmektedir. Tip II hücrelerden nötrofil migrasyonunu sağlayan ICAM-1, monosit kemotaksisini sağlayan monosit kemoatraktan protein 1, ayrıca IL-6, IL-8, IL-11, GM-CSF, nitrik oksit, class II MHC Ag ve kompleman komponentleri eksprese ettikleri gösterilmiştir^(9, 24). Alveoler epitel hücrelerinin ürettiği ve akciğer tamir ve remodelinginde rol oynayan bazı faktörler tablo 6.2'de özetlenmiştir.

Tablo 6.2: Alveoler epitel hücrelerinin ürettiği ve akciğer tamir ve remodeling'inde rol oynayan bazı faktörler.⁽⁹⁾

Growth faktörler ve reseptörleri

Proteazlar

Metalloproteazlar (MMP-2, MMP-9, jelatinaz)

Serin proteazlar (uPA, uPA reseptörü)

Katepsin H, E

Pepsinojen II

Sürfaktan komponentleri

Satüre PC, ansatüre PC, PG, PI, PS

Sürfaktan proteinleri A, B, C, D

İntegrin kompleksleri

$\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$, $\alpha \nu \beta 3$, $\alpha 5\beta 1$

Vinkulin

Diğer adezyon molekülleri

I-CAM

E-cadherin

Ep-CAM

CD-44

Matriks komponentleri

Tip IV kollajen

Proteoglikan

Fibronektin

Diğer

Su ve sodyum kanalları

Class II MHC

Komplemanlar

EKSTRASELLÜLER MATRİKS

Ekstrasellüler matriks, kollajenler ve elastin, proteoglikanlar, laminin, fibronektin gibi nonkollajenöz glikoproteinlerden oluşur. ESM komponentleri, birbirleriyle kovalan ve nonkovalan bağlarla bağlanarak akciğerin fiber iskeletini oluştururlar ve yapısal bir bütünlük sağlarlar⁽⁹⁾.

Akciğer injürisinden sonra, alveoler makrofajlar⁽²⁵⁻²⁷⁾, endotel hücreleri⁽²⁸⁾ ve fibroblastlar ESM komponentleri üretirler. Bunlardan İAH ile en ilişkili olan hücre grubu fibroblastlardır. İAH'da, miyofibroblast olarak adlandırılan değişik bir fibroblast fenotipi görülür. TGF- β_1 gibi mediatörlerin etkisiyle adventisiyal fibroblastlardan diferansiye oldukları düşünülen miyofibroblastlar^(3 28), düz kas aktin ve vinkulini içerirler^(29, 30). Diğer bir deyişle, TGF- β_1 , aktin ve tropomiyozin proteinlerini artırarak fibroblastlarda fenotipik değişikliğe sebep olmaktadır⁽³¹⁾. Bu hücrelerin, sitoskeletal anatomilerinin farklı olmasından başka bir özellikleri de, geçici matriks komponentleri üzerinde hareketlerini sağlayan matriks reseptörlerinin olmasıdır (Fibronektin reseptörü, $\alpha 5 \beta 1$, integrin, CD44 ve hiyaluronik asit mediated motilite için reseptör - RHAMM)⁽⁹⁾.

Miyofibroblast migrasyonu

Miyofibroblastlar, bazal membranı geçerek interstisyumdan geçici matrikse doğru migrasyon yaparlar. Haptotaksis olarak adlandırılan bu migrasyondan PDGF ailesi, CD44 ve RHAMM sorumludur⁽³¹⁾.

Miyofibroblastların migrasyon sırasında MMP ailesinden olan jelatinaz A ve B sentezleyerek bazal membranın bütünlüğünü bozdukları ve böylece migrasyonlarını kolaylaştırdıkları sanılmaktadır⁽³²⁾.

Miyofibroblast proliferasyonu

İnjüri bölgesine göç eden miyofibroblastların proliferasyonunu, PDGF, FGF ve TGF- β gibi growth faktörler sağlarlar.

PDGF: Fibroproliferasyonun erken döneminde, endotel ve epitel haraplanıp çıplak bazal membran kollajeni sirkülasyonla temas edince, dolaşımdaki plateletlerden PDGF salınır. İleri evrelerde ise, endotel, makrofaj, epitel ve miyofibroblastlarca üretilir. Fibrotik akciğer hastalıklarında, epitelin çok önemli bir PDGF kaynağı olduğu düşünülmektedir⁽³³⁾. Bu hücrelerden PDGF salınımını IL-1'in uyardığı düşünülmektedir. PDGF'nin, mezenkimal hücreler özellikle miyofibroblastlar üzerine potent mitojenik ve kemotaktik etkileri vardır⁽³⁴⁾.

FGF: Proliferatif fonksiyonlarından da önemli olan görevi, mezenkimal hücreler için topografik bilgi sağlamasıdır⁽³⁵⁾.

TGF- β : Bu sitokinin, akciğer fibrozisinde önemli bir mediatör olduğu düşünülmektedir. İnjürinin erken safhalarında, lenfosit, monosit, makrofaj, platelet gibi hücrelerden salınan TGF- β , interstisyel mezenkimal hücrelerin miyofibroblastlara dönüşümünü uyarır. Alveoler boşluklar miyofibroblastlarla dolunca, makrofaj ve epitel hücresi kaynaklı TGF- β , miyofibroblastların motil ve proliferatif fenotipten, kollajen sentezleyen fenotipe dönüşmelerini sağlar⁽³⁶⁾. TGF- β , bir yandan fibroblastlarda ESM komponentlerinin ekspresyonunu artırırken diğer yandan, MMP ekspresyonunu azaltarak veya metalloproteinazların doku inhibitörlerini (TIMP) aktive ederek ESM birikme/yıkım dengesini bozar ve ESM birikimini artırır⁽²⁸⁾.

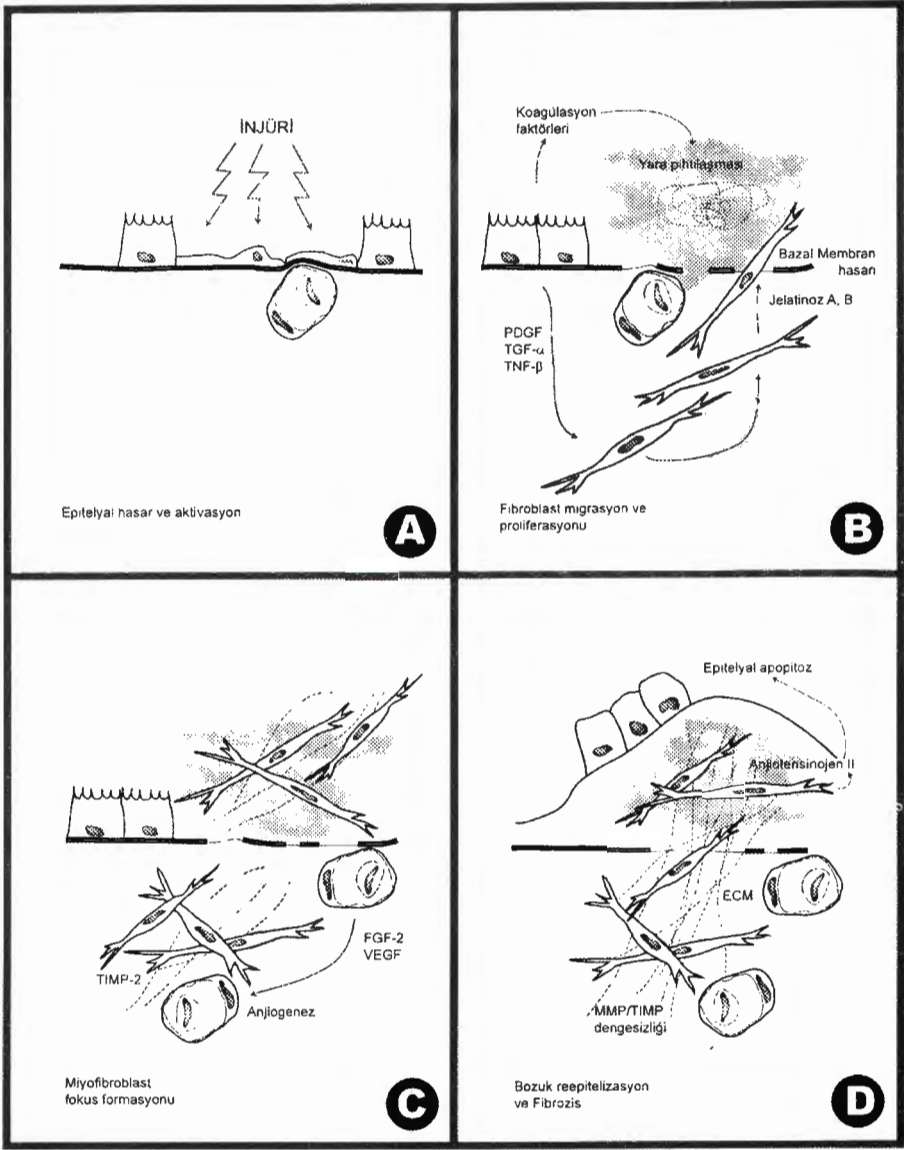
ESM birikimi ve remodeling

Doku tamiri sırasında, fibroblastların ürettiği ESM komponentleri, intraalveoler geçici matriksin yerini alır. Miyofibroblastlar kontrakte olurlar ve alveoler kollaştan sonra apoptoza giderler. Miyofibroblast apoptoza, intraalveoler fibroproliferasyonun regresyonunda önemli bir mekanizmadır. IPF'de, miyofibroblastların, ESM'deki integrin ve proteoglikan reseptörleriyle bağlanarak ve PDGF, IGF-1 gibi growth faktörler sayesinde apoptoza gitmedikleri ve ESM üretimini sürdürdükleri düşünülmektedir.

Abartılı ESM birikiminden sorumlu mekanizmalardan biri de MMP ve TIMP arasındaki dengesizliktir. Büyüme faktörleri ve sitokinler aracılığıyla fibroblastlar, makrofajlar ve nötrofillerden salınan⁽²⁸⁾ MMP'ler geçici matriksin yıkılarak uzaklaştırılmasını sağlarlar⁽³⁷⁾. Bu proteazların spesifik inhibitörleri olan TIMP'lerin, IPF'de proteazlara oranla belirgin olarak arttıkları gösterilmiştir. Bu da, dengenin ESM birikimi lehine bozulmasına ve fibrozis oluşmasına sebep olmaktadır diye düşünülmektedir.

Bir serin proteaz inhibitörü olan α 1-antitripsinin, fibroblast proliferasyonunu artırarak ve bu hücrelerden prokollajen yapımını stimüle ederek doku tamirine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Proteaz/inhibitör dengesinin bir şekilde proteaz lehine bozulması kollajen yıkımı ve amfizem ile sonuçlanırken, antiproteaz yani α 1-antitripsin lehine bozulması fibroze yol açıyor olabilir denmektedir⁽³⁸⁾.

İPF'deki anormal doku tamiri ve fibrozis gelişimi şekil 6.2'de özetlenmiştir⁽⁴⁾.



Şekil 6.2: İPF'de anormal doku tamiri ve fibrozis gelişimi. Multipl mikroinjüriler alveoler epitel hasarı oluşturur (A). Alveoler epitel hücreleri growth faktörler sekrete ederler. Bunlar fibroblast migrasyon ve proliferasyonunu artırır ve fibroblastların miyofibroblastlara diferansiyasyonunu sağlarlar. Subepitelial miyofibroblast ve epitel hücreleri jelatinaz üretirler. Jelatinaz, bazal membran yıkımını ve miyofibroblast migrasyonunu kolaylaştırır (B). Fibroblast growth faktör-2 (FGF-2) ve vasküler endotelial growth faktörü (VEGF) gibi anjiyogenetik faktörler neovaskülarizasyona yol açarlar. (C). İntraalveoler ve interstiyel miyofibroblast ve epitel hücreleri arasında MMP/TIMP dengesizliği oluşur. Bu dengesizlik sonucu progresif ESM depolanması izlenir. Miyofibroblast apoptozisi azalmış veya kaybolmuştur, yani bu hücrelerin ömrü uzamıştır. Miyofibroblastlardan anjiyotensin salımı sonucu alveoler epitel hücre ölümü oluşur. Böylece bozuk reepitelizasyon ve fibrozis gelişir (D).

KAYNAKLAR

1. Crystal RG, Bitterman PB, Rennald SI, et al. Interstitial lung diseases of unknown cause: disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. *N Engl J Med* 1984; 310: 154-66.
2. Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y, et al. The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. *Am J Pathol* 1987; 126: 171-82.
3. Bitterman PD, Wendt CH. The pathogenesis of pulmonary fibrosis. In: Fishman AP (ed.) *Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Companies, 1998; 347-58.
4. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: Prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134: 136-51.
5. Bitterman PB, Rennard SI, Keagh BA, et al. Familial pulmonary fibrosis: Evidence of lung inflammation in unaffected family members. *New Engl J Med* 1986; 314: 1343-7.
6. Harmon KR, Witkop CJ, White JG, et al. Pathogenesis of pulmonary fibrosis-PDGF precedes structural alterations in the Hermansky-Pudlak Syndrome. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 614-27.
7. Voelker DR, Mason RJ. Alveolar type II epithelial cells. In: Massaro D, (ed.) *Lung cell biology*. New York: Marcel Dekker, 1989; 487-538.
8. Ruhn C. The pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Monogr Pathol* 1993; 36: 75-80.
9. McCormack Fx. Role of pulmonary epithelium and surfactant in the pathogenesis of interstitial lung disease. In: Schwarz MI, King TE (eds.) *Interstitial lung disease*. 3rd ed. London: BC Decker Inc, 1998; 165-80.
10. Bowden DH. Alveolar response to injury. *Thorax* 1981; 2: 357-75.
11. Haskell JF, Yue G, Benos DJ, Matalon S. Upregulation of sodium conductive pathways in alveolar type II cells in sub lethal hyperoxia. *Am J Physiol* 1994; 266: 30-7.
12. Olivera W, Ridge K, Wood LD, Sznajder JI. Active sodium transport and alveolar epithelial Na⁺-K⁺-ATPase increase during subacute hyperoxia in rats. *Am J Physiol* 1994; 266: 577-84.
13. Spurzem JR, Sacco O, Ruckard KA, et al. Transforming growth factor- β increases adhesion but not migration of bovine bronchial epithelial cells to matrix proteins. *J Lab Clin Med* 1993; 122: 92-102.
14. Nobes CD, Hall A. Rho, rac, ad cdc 42 GTPases regulate the assembly of focal complexes associated with actin stress fibers, lamellipodia and filopodia. *Cell* 1995; 81: 53-62.
15. Ridley AJ, Comoglio PM, Hall A. Regulation of scatter factor/hepatocyte growth factor responses by ras, rac and rho in MDCK cells. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 1110.
16. Folkesson HG, Pitler JF, Nitenberg G, Matthay MA. Transforming growth factor- α increases alveolar liquid clearance in anesthetized ventilated rats. *Am J Physiol* 1996; 271: 236-44.
17. Borok Z, Lubman RL, Danto SI, et al. Keratinocyte growth factor modulates alveolar epithelial cell phenotype in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 829.
18. Tsuboi R, Sato C, Kuritey, et al. Keratinocyte growth factor (FGF-7) stimulates migration and plasminogen activator activity of normal human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 49-53.

19. Uhal BD, Foshi I, True AL, et al. Fibroblasts isolated after fibrotic lung injury induce apoptosis of alveolar epithelial cells in vitro. *Am J Physiol* 1995; 269: 819-28.
20. Liu JY, Morris GF, Lei WH, et al. Rapid activation of PDGF-A and -B expression at sites of lung injury in asbestos exposed rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17:129-40.
21. King LS, Nielsen S, Agre P. Aquaporin-1 water channel protein in lung: ontogeny, steroid-induced expression and distribution in rat. *J Clin Invest* 1996; 2183-91.
22. Robinson PC, Watters LC, King TE, Mason RJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. Abnormalities in bronchoalveolar lavage fluid phospholipids. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 585-91.
23. McCormack FX, King TE Jr, Robinson PC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Abnormalities in the bronchoalveolar lavage content of surfactant protein A. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 160-6.
24. Knight D. Epithelium-fibroblast interactions in response to airway inflammation. *Immunol Cell Biol* 2001; 79(2): 160-4.
25. Kinsella MB, Smith EA, Miller KS, et al. Spontaneous production of fibronectin by alveolar macrophages in patients with scleroderma. *Arthritis Rheum* 1989; 32:577-83.
26. Peres T, Farre JM, Gosser P, et al. Subclinical alveolar inflammation in rheumatoid arthritis superoxide anion, neutrophil chemotactic activity and fibronectin generation by alveolar macrophages. *Eur Respir J* 1989; 2:7-13.
27. Begin R, Mertel M, Desmarais Y, et al. Fibronectin and procollagen 3 levels in bronchoalveolar lavage asbestos-exposed human subjects and sheep. *Chest* 1986; 89:237-43.
28. Roman J. Extracellular matrix in the pathogenesis of lung injury and repair. In: Schwarz MI, King TE (eds.) *Interstitial lung disease*. 3rd ed. London. BC Decker Inc, 1998; 207-27.
29. Kapanci Y, Desmouliere A, Pache JC, et al. Cytoskeletal protein modulation in pulmonary alveolar myofibroblasts during idiopathic pulmonary fibrosis: Possible role of transforming growth factor beta and tumor necrosis factor alpha. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1663-9.
30. Ohta K, Mortenson RL, Clark RA, et al. Immunohistochemical identification and characterization of smooth muscle-like cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1659-65.
31. Westergren-Thorsson G, Malmstrom J, Marko-Varga G. Proteomics the protein expression technology to study connective tissue biology. *J Pharm Biomed Anal* 2001; 24(5-6):815-2.
32. Selman M, Ruiz V, Cabrero S, et al. Localization of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs)-1,-2,-3, and -4 in idiopathic pulmonary fibrosis TIMPs/collagenases imbalance in the fibrotic lung microenvironment. *Am J Physiol* 2000; 2779:562-74.
33. Sasaki M, Kashima M, Ito T, et al. Differential regulation of metalloproteinase production, proliferation and chemotaxis of human lung fibroblasts by PDGF, IL-1 β and TNF- α . *Mediators Inflamm* 2000; 9(3-4):155-60.
34. Eltzam DT, McCoy RD, Zheng X, et al. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in transgenic mice that either lack or over-express the murine plasminogen activator inhibitor-1 gene. *J Clin Invest* 1996; 97:232-7.

35. Lyberg T, Nakstad B, Hetland O, Boye NP. Procoagulant (tromboplastin) activity in human bronchoalveolar lavage fluids is derived from alveolar macrophages. *Eur Respir J* 1990; 3:61-7.
36. Branton MH, Kopp JB. TNF- β and fibrosis. *Microbes Infect* 1999; 1(15):1349-65.
37. Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274:21491-4.
38. Dabbagh K, Laurent GS, Shock A, et al. Alpha-1-antitrypsin stimulates fibroblast proliferations and procollagen production and activates classical MAP kinase signaling pathways. *J Cell Physiol* 2001; 186(1):73-81.

Dilek ERNAM
Şükran ATIKCAN

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), bilinen ve/veya bilinmeyen nedenlerle oluşan alveoler ve perialveoler dokuda inflamatuvar hücrelerin birikimi ve bazen de interstisyumda progresif kollajen depolanmasını takiben akciğer hava boşluklarında destrüksiyonla karakterize heterojen bir grup hastalığı tanımlar⁽¹⁾. İAH'de pulmoner dokuda inflamatuvar cevabı uyaran ve devamını sağlayan çok sayıda karmaşık olaylar mevcuttur. Yeni teknolojik gelişmeler ve özellikle invitro hücre kültürlerinin yapılabilmesi, 2 ve 3 renkli akım sitometrilерinin kullanımı pulmoner hücrelerin daha ileri araştırılmasına olanak sağlamıştır.

Sorumlu ajanlar farklı olmakla birlikte pulmoner dokunun immünopatojenik cevabı sınırlıdır. En sık izlenen ilk bulgusu diğer hipersensitivite reaksiyonlarında olduğu gibi daha çok monosit-makrofaj ve yardımcı T-hücreleri (Th=CD4+) olmak üzere mononükleer hücre birikimi yani alveolit gelişimidir. Eğer lokal olarak İAH'yi başlatan antijen veya antijenler geri çekilirse, inflamatuvar cevap genellikle geriler. Bununla birlikte, bazı İAH'de etyolojik ajanlara devamlı maruziyet ve/veya normal inflamasyon ve tamir mekanizmasında denge bozulmasına bağlı olarak inflamatuvar cevap uzar ve fibrozis gelişimi için ortam hazırlanır^(2,3).

İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞINDA PULMONER DOKUDA MAJOR ETKİLİ HÜCRELER

Pulmoner lenfositler; Akciğerin lenfoid dokusu fonksiyonel olarak 2 major komponente ayrılır.

- 1) Bronşial ağaç etrafında lokalize folliküler veya organize agregatler şeklinde lenfoid hücreler yani sekonder lenfoid diferansiasyon bölgesi
- 2) Hücrel ve humoral immünite ile ilgili etkin fonsiyonların başlamasında rol alan alveoler makrofaj (AM) ve dendritik hücrelerle ilişkiye giren dağınık lenfositlerden oluşan diffüz lenfoid doku.

Genel olarak AM, dendritik hücreler ve T hücreleri farklı yüzey molekülleri taşıır ve pulmoner inflamasyon bölgesindeki immün cevabın boyutunu ve tipini belirleyen kendine özgü moleküller salgırlarlar^(4,5).

Bronkoalveolerlavaj (BAL) sıvısında CD4+ ve CD8+ T hücreleri oranı periferik kandaki ile yaklaşık aynı orandadır (pulmoner oran CD4/CD8=2)⁽²⁾.

Alveoler Makrofaj; Akciğerdeki mononükleer fagosit sistem, alveol duvarı boyunca akciğere doğru yer değiştiren dolaşan monositlerden oluşur. Sağlıklı bireylerde AM popülasyonu içinde monositler oldukça az görülürken İAH'si olan bireylerde masif mono-

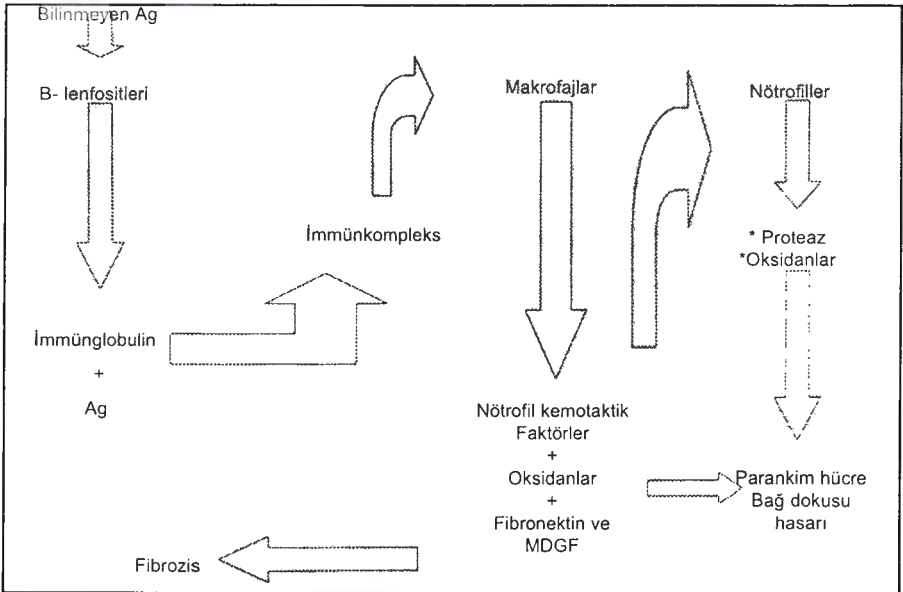
sit girişi nedeniyle belirgin artış izlenir ve bu hücreler lokal immün cevapta antijen sunan hücreler olarak hareket ederler. Aksesuar hücre olarak hareket ettiklerinde AM'ler immün cevapta rol alan IL-1, IL-6, IL-8, Interferon (IFN)- γ ve granüosit makrofaj-koloni stimülan faktör (GM-CSF) gibi biyolojik mediatörler salgırlar ki bunlar T- hücre, AM ve nötrofil havuzunu genişlettikleri gibi lokal etkili hücre fonksiyonlarını da artırır. İlâveten GM-CSF prekürsor AM'lerin immün supresif matür AM'ye diferansiasyonunu geciktirir^(6,7).

Polimorfonükleer lökositler (PNL): Normal sigara içmeyen bireylerde BAL sıvısının da PNL'ler oldukça nadir (<%3) olmakla birlikte İAH'de yüksek oranda saptanır⁽⁸⁾. Alveoler makrojarlar, nötrofil kemotaktik faktör (NKF) salgılayarak PNL'lerin inflamasyon bölgesine erken dönemde migrasyonunu başlatır. Aktive nötrofillerden salınan sitokinlerde inflamatuvar cevabın seyrinin devamına katkıda bulunur. Nötrofiller etkili antimikrobial özelliklere ve ekstraselüler (ES) matriks komponentlerini yıkan proteazlar içeren granüllere sahiptir⁽⁹⁾. İAH'de BAL sıvısında artmış konsantrasyonda nötrofil granül enzimlerinin görülmesi akciğer hasarında bu hücrelerin önemli rol oynadığını kuvvetle düşündürmektedir⁽¹⁰⁾.

Bu bölümde sıklıkla görülmesi ve son yapılan araştırmaların akciğer fibrozisi mekanizması üzerine yoğunlaşması nedeniyle birer örnek olarak sarkoidoz ve idiopatik pulmoner fibrozis (İPF) immünolojik tartışılacaktır.

İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS

İdiopatik pulmoner fibrozis patogenezinin erken bulgusu ; alveol epiteli ve/veya kapiller hücre hasarıdır. Erken dönemde hasar, inflamatuvar hücreler ve trombositlerden salınan büyüme faktörü ve sitokinler aracılığı ile tip I alveol epitel hücreleri ve komşu kapiller endotel hücreleri arasında gevşeklîğe, bazal membran kaybına sebebiyet vererek serum proteinlerinin alveol boşluğuna sızmasına ve intra-alveoler fibrinden zengin eksuda oluşmasına neden olur. Hastalık devam ettikçe alveolokapiller permeabilite artar, alveolit, mural inflamasyon ve sonuçta interstisyel fibrozis gelişir⁽¹¹⁾. Şekil 7.1'de İPF patogenezi özetlenmektedir⁽³⁾.



Şekil 7.1: İdiopatik pulmoner fibrozis patogenezinin genel bakışı⁽³⁾

İPF'de alt solunum yollarında inflamatuvar hücrelerin tip ve miktarlarında değişim olur. Tablo 7.1'de İPF'li hastaların BAL sıvısında izlenen hücresel ve immünolojik değişiklikler görülmektedir⁽¹²⁾. İPF'de bilinmeyen bir uyarı veya ajan, antijen (Ag) gibi hareket edip immünglobulin (Ig) cevabını başlatır. Ig G (Ig G 1,3) ve immünkomplekslerin (İK) artışı Ag-spesifik immün cevabın varlığını gösterir. Hastanın akciğerinde ve serumda İK'ler bulunur ve bunlar alveoler makrofaj yüzeyi ile etkileşime girerler. Ancak immünkomplekslerdeki antijenin yapısı bilinmemektedir⁽¹³⁾. İK depolanmasını gösteren immünohistokimyasal çalışmalar negatif sonuç verse de Walker ve ark'ları⁽¹⁴⁾ İAH'si olanların %50'sinde immünoelektron mikroskopisinde alveol epitel yüzeyinde lokalize immüno-depolanmalar göstermişlerdir. Alveol duvarında Ig G granüler depozitlerin izlenmesi, İK'lerin patogenezdaki rolünü ortaya koymaktadır.

Tablo. 7.1: İPF'de BAL sıvı örneklerinde hücresel ve immünolojik değişiklikler⁽¹²⁾

- PNL (%20) ve eozinofil (%2-4) yüzdesi artışı ile karakterize alveolit
- Alveolar makrofaj ve sekretuar ürünlerinde artış
 - * PNL ve kas hücreleri için kemotaktik faktörler
 - * Plazminojen aktivatör
 - * Makrofaj kökenli büyüme faktörü
 - * Fibronektin
 - * Platelet kökenli büyüme faktörü
- Ig G (Ig G 1,3) ve İmmünkompleks düzeyi artışı
- Histamin düzeyi (mast hücresi ürünü) artışı

Akciğer parankiminde gerçekleşen spesifik immün cevap, etkilenen akciğer dokusuna inflamatuvar hücrelerin toplanmasını uyarmada önemlidir. İPF'de inflamatuvar hücrelerin akciğer parankimine ve alveoler boşluğa göç etmesini çeşitli kemotaktik faktörler yönetir. Bunlar Tablo 7.2'de gösterilmiştir. T-lenfositler, alveoler makrofajlar, endotelial hücreler, epitelyal hücreler ve fibroblastlar sitokinlerin önemli kaynağıdır⁽¹⁵⁾. İK'lerle aktive olan makrofajlardan NKF, IL-8, Tümör nekrozis faktör(TNF) α , IL-1, IL-6, İnterferon- γ (IFN- γ), toksik O₂ radikalleri gibi sitokinler serbestleşir. NKF etkisiyle aktive olan nötrofiller proteaz ve toksik serbest O₂ radikalleri aracılığı ile doku hasarı ve alveolite zemin oluşturur⁽¹³⁾. Ayrıca İPF'ye sebep olan bilinmeyen ajanlar, direk olarak epitel hasarına ve dendritik hücre diferansiasyonunda önemli olan GM-CSF salınımına neden olurlar. Dolayısıyla aktive olan makrofaj erken cevap sitokinleri IL-1 ve TNF- α 'yı salarak inflamasyonun boyutlarını büyütür.

Tablo.7.2: İnfamatuvar hücelere spesifik bazı kemotaktik faktör olarak çalışan sitokinler⁽¹⁵⁾

Hücre Tipi	Kemotaktik Faktörler
Lenfosit	IL-1, RANTES
Monosit	Monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) Makrofaj inflamatuvar protein-1 α (MIP-1 α) Kompleman 5a (C5a)
Nötrofil	MCP-1, MIP-1 α Fibronektin Lökotrien B4 (LTB4) IL-8 C5a

İPF'de fibroproliferatif cevap ve inflamasyon patogeneğinde T-lenfositlerinin de önemli rolü vardır. T-lenfosit aktivasyonu için dendritik hücreler veya dolaşan monositler gibi antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki MHC'nin antijeni tanınması gerekmektedir. Aktive T hücreleri, B hücrelerine artmış helper etki gösterir ve bu da hastalarda izlenen artmış İK üretiminde önemli olabilir⁽¹⁵⁾. Gerçekten de BAL sıvısında lenfosit yüzdesi ve İK düzeyleri arasında korelasyon gösterilmiştir. Aynı zamanda aktif lenfositler pek çok mediatör salgılar (IL-2, IFN- γ , Transforming growth faktör- β (TGF- β), Heparin bağliyan epitelyal büyüme faktör (HB-EGF), Fibroblast büyüme faktör-b(bFGF)). Özellikle soluble IL-2 R düzeyleri T hücre aktivitesini gösteren yararlı bir indikatördür. Bu sitokinler bir taraftan inflamasyon oluşumunu ve ES matris formasyonunu uyarırken (pro-inflamatuvar), bir yandan da fibrozişi inhibe ederek (anti-inflamatuvar) hastalığın ilerlemesinde düzenleyici etki gösterirler^(13,15).

Hastaların BAL sıvısında ve akciğer dokusunda artmış sayıda eozinofiller, bazofiller ve mast hücreleri de bulunur. Mast hücresi ve eozinofillerin alveol inflamasyonunda rolleri BAL sıvısındaki artmış histamin ve eozinofilik katyonik protein (ECP) düzeyleri ile ilgilidir. Ancak bu hücreler alveol boşluğunda ve akciğer dokusunda çok düşük miktarlarda bulduklarından alveol hasarındaki rolleri açık değildir^(13,16).

Akciğerde inflamatuvar cevap oluşmasında vasküler endotelin de oldukça dinamik rolü vardır. Örneğin aktive olmuş endotel hem prokoagülan (doku faktörü, TF) hem de antikoagülan faktörlerin (TPA, trombomodulin) varlığını uyarır. Düşük molekül ağırlıklı fibrinojen yıkım ürünlerinin ve trombinin vasküler permeabiliteyi artırdığı ve nötrofil kemotaksisini uyardığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İlaveten trombin makrofaj içinde kuvvetli kemotaktik faktördür^(17,18).

Pulmoner fibrozisde kronik inflamasyon gelişiminde, inflamatuvar uyarıya cevap olarak lökositlerin akciğer dokusuna toplanmasında integrin ve selektin gibi adezyon moleküllerinin rolü ile ilgili çalışmalar önemli bilgiler vermektedir. Aktive endotel hücreleri ICAM-1, VCAM-1, E-selektin, P-selektin gibi çeşitli adezyon moleküllerini açığa çıkarırken, IL-8, Monosit kemotaktik protein-1(MCP-1),Platelet aktive edici faktör(PAF) gibi inflamatuvar mediatörler de salgırlar. Bu moleküller inflamatuvar hücrelerle endotel hücreler arasındaki etkileşimde önemli rol oynar^(17,19).

İnflamasyon bölgesine toplanan inflamatuvar hücrelerden salınan TNF- α ve IL-1 gibi erken cevap sitokinleri endotelde selektin ekspresyonunu uyarır. Endotel üzerindeki selektinler (E-P selektin) karşıt reseptör olarak lökosit üzerindeki L-selektine bağlanırlar. Bu bağ gevşektir ve lökositlerin endotel üzerinde yavaşlayıp yuvarlanmasını sağlar. Endotelden veya inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler lökositler üzerinde integrin moleküllerinin (LFA-1) oluşmasını hızlandırır. Bu integrinlerde uyarılmış endotelde karşıt reseptör olarak görev yapan Ig gen ailesinin parçası olan ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 gibi adezyon proteinleri ile birleşerek sıkı bağ oluştururlar. TNF- α , endotel hücre üzerinde ICAM-1 ekspresyonunu artırır.Ardından endotel hücresine sıkıca bağlanmış olan lökositler endotelden alveoler boşluğa geçerler (transmigrasyon). Bu geçiş esnasında lökositlerin hareket ettiği dokuda proteolitik etki gösterdiği düşünülen ürokinaz tip plazminojen aktivatörünün (u-PA) de inflamatuvar cevap gelişiminde rolü vardır⁽¹⁹⁾.

SARKOİDOZ

Sarkoidoz histopatolojik antite olarak tanımlanan bir hastalıktır. Hastalığın patolojisi 3 evrede incelenir.

1. Lokal T lenfosit ve makrofaj birikimi ile oluşan lenfositik alveolit evresi
2. Granülom oluşumu
3. Fibrozis ve yapısal değişiklikler

Alveolit ya spontan rezolüsyona uğrar yada granülom dönüşür. Granülomların % 80' inde tam rezolüsyon, %20'sinde fibrozis gelişir⁽²⁰⁾. Karakteristik histopatolojik

görünüm nonkazeöz granülomatöz lezyonlardır. Bu histolojik değişiklikler T lenfositopeni, anerji, hipergamaglobulinemi ve bazen sirküle İK'lerin varlığı gibi pek çok immünolojik bozukluklarla paralellik gösterir (Tablo 7.3)⁽²¹⁾. Bu nedenle önce sarkoidozda rol alan humoral ve hüresel immün sistemde etkin olan immün efektör hücrelerden kısaca bahsedeceğiz.

Tablo. 7.3: Sarkoidozda görülen temel immün bozukluklar⁽²¹⁾

Periferik kan
<ul style="list-style-type: none"> • T lenfopeni • CD4+ hücre mutlak sayısında azalma • CD4+/CD8+ oranında azalma • İn vitro mitojenlere T hücre cevabının azalması • NK aktivitesinde azalma • Hipergamaglobulinemi • İK ve otoantikör düzeylerinde artış
Tutulan dokular
<ul style="list-style-type: none"> • CD4+ hücre birikimi • Monosit- makrofaj aktivasyon markerlarında birikim • İmmünokompetan hücrelerin spontan proliferasyon hızında artış • B hücre reaktivitesi ve spontan Ig üretimi • Sitokin yapımında artış(IL-2, IFN, TNF vb.) • Solubl IL-2R düzeyinde artış
Diğer bozukluklar
<ul style="list-style-type: none"> • İn vivo cilt testlerinde duyarlılıkta azalma

Humoral immün cevapları 1. B hücrelerinin fenotipik ve fonksiyonel özellikleri 2. İmmünglobulin (Ig) ler ve İK sentezi 3. Kompleman (C) sistemi olarak 3 grupta inceleyebiliriz.

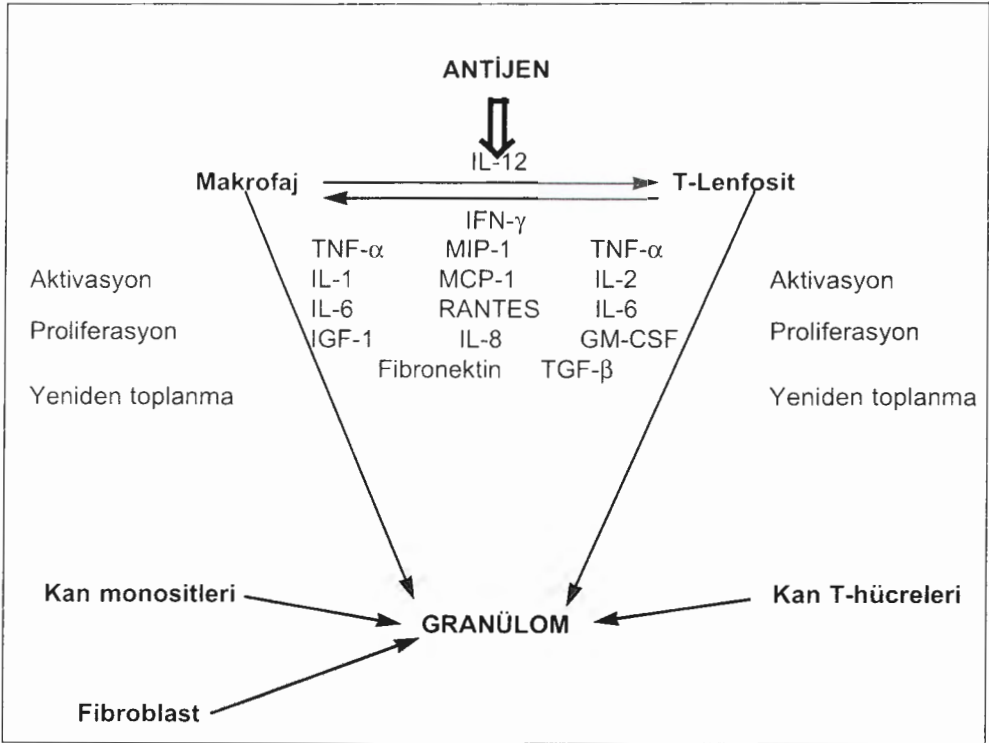
Aktive T lenfositlerden salınan IL-4 ve IL-5 B lenfosit stimülasyonunu artırır. B hücreleri plazma hücrelerine dönüşür, serumda IgA , IgG, IgM ve BAL sıvısında IgA ile IgG düzeylerinde artış saptanır^(21,22). Yine aktif evrede serum ve BAL sıvısında C aktivitesinin arttığı alveoler makrofajlarda C3c, C5, C9 ve S proteinlerinin yüksek miktarlarda bulunması, AM'nin kompleman sisteminin alternatif ve terminal yollarını tam olarak sentezleme potansiyelinde olduğunu göstermektedir⁽²³⁾.

Hüresel immünitede rol alan T lenfositlerinin aktivasyonu sarkoidoz granülomatöz inflamasyonunda özellik taşıır. Lenf bezleri, deri, dalak ve akciğer dahil hastalık bölgelerinde belirgin T hücre baskınlığı özellikle CD4+ fenotip hakimiyeti mevcuttur⁽²⁰⁾. İntlamasyon bölgesindeki CD4+ T hücrelerinin genel aktivasyon ve yoğunluğuna karşın sarkoidozlu hastaların periferik kanında CD4+ T hücre lenfopenisi tipik olarak gözlemlenir. Periferik kanda CD8+ lenfositler normal veya artmıştır⁽²¹⁾. BAL sıvısında CD4+ hücrelerin artışı aktiviteyi gösterir ancak prognozla ilişkili değildir⁽²⁴⁾. Akciğer CD4+ T hücreleri sıklıkla IL-2R, p55 protein, very late antijen-1 (VLA-1) ve class II majör histokompatibilite kompleks (MHC) moleküllerini eksprese eder. Bu hücrelerden aynı zamanda spontan olarak IL-2, IFN-γ ve monosit kemotaksisi ve migrasyon inhibisyonu yapan moleküllerin salındığıda tesbit edilmiştir⁽²⁰⁾.

AM'ler **alveolitin** diğer önemli komponentini oluştururlar. Yüzeylerindeki artmış MHC class II antijenleri nedeniyle T hüresine Ag sunma kapasiteleri artmıştır. Sarkoid

AM'leri TNF- α , IL-6, IL-12, IL-1 gibi sitokinlerin salınımında artışla granülom oluşumuna katkıda bulunurken, pek çok proinflamatuvar sitokinlerin en güçlü inhibitörü olan PGE₂ 'yi normale göre az salgılayarak kronik inflamasyonun devamlılığına yardımcı olurlar. Sarkoidozlu hastaların BAL sıvısında ve doku örneklerinde MCP-1, RANTES, MIP-1, IL-2 ve IL-8 gibi proinflamatuvar kemokinler tespit edilmiştir. Bu kemokinler muhtemelen T hücre, monosit ve granulositlerin aktivasyonunu ve inflamasyon bölgesine göçünü sağlamaktadır⁽²⁰⁾. Aktif sarkoidozlu hastada neopterinin artmış serum düzeyi ve artmış idrar atılımı tanımlanmıştır. Öncü maddesi bipterindir ve IFN- γ 'ya cevap olarak aktiveleşen AM'den salınır. Bununla birlikte neopterin çok sayıda inflamatuvar olaya katıldığından sarkoidoz için spesifik değildir⁽²¹⁾. İn vitro çalışmalar göstermiştir ki aktive ve proliferasyon için dev hücrelere dönüşmektedir⁽²⁵⁾.

Sarkoidozda önemli rol oynayan bir çok hücrenin karşılıklı etkileşimleri sonucu sarkoid granülomu oluşur. **Granülom** oluşumu, immünokompetan hücrelerin aktif hastalık alanında birikmesi, lokal Ag sunan hücreler tarafından CD4+ lenfositlerin uyarılması ve bir çok karmaşık fonksiyonla sitokin salınımından oluşan bir seri immünolojik olay sonucu gelişir. Sarkoidoz granülom oluşumunda rol alan mekanizmalar şekil 7.2'de gösterilmektedir⁽²⁰⁾.



Şekil 7.2. Sarkoidoz granülom oluşumunda rol alan mekanizmalar⁽²⁰⁾

İnflamasyon alanında immünokompetan hücrelerin toplanması:

Patogenetik olarak tutulan dokularda bu hücrelerin artışı ya periferik kandan lezyon bölgesine göç yada in situ proliferasyon mekanizmalarıyla açıklanmaktadır. Tutulan dokularda dramatik CD4+ artışı, periferik kanda ise CD4+ hücrelerin azalması bu görüşü desteklemektedir. Lenfosit göçünden IL-1, IL-8 gibi lenfosit kemotaktik aktiviteleri olan faktörler sorumlu tutulmaktadır. Kan monositleri de monosit kemotaktik

aktiviteleri olan TNF- α ve koloni stimulan faktör (CSF) lerin etkisiyle dokuda birikir⁽²¹⁾. Kemotaktik uyarı alan periferik kan fagositleri alveol bazal membranının yapısal komponenti olan tip IV kollajeni parçalayan tip IV kollajenaz enzimini salgılar. Böylece bazal membranda monositlerin inflamasyonlu dokulara girmesini sağlayan aralıklar oluşur. Dolaşan monositler interstisyuma geçer. Granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) ile makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) etkisi ile çok sayıda matür alveoler makrofaj meydana gelir.

Diğer bir mekanizmada; bu hücrelerin in situ çoğalabilme yetenekleridir. IL-2'nin in situ aşırı yapımına cevaben CD25+ lenfosit sayısının fazla miktarda artmış olması bu mekanizmayı desteklemektedir. Ayrıca lenfosit alveolitinde IL-2 aracılı T lenfosit proliferasyonuna kofaktör olarak IL-4, IL-6, GM-CSF' de katılmaktadır. AM'lerin in vitro olarak yumuşak agarda inkübe edildiklerinde koloniler oluşturabilmeleri, aktif DNA sentezlemeleri ve proliferasyonla ilgili M-CSF genini yüksek miktarlarda taşımaları in situ proliferasyonu göstermektedir^(21,26).

Granülom oluşumuna yol açan ikinci olay antijen sunan hücreler tarafından CD4+ lenfosit uyarılması ve lenfosit makrofaj etkileşimidir.

Etyolojisi bilinmeyen antijenik bir uyarı CD4+ lenfositleri ve AM'leri uyarır. Uyarılan AM'den salınan IL-1, CD4+ lenfositleri aktive eder. Aktive lenfositlerden IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ salınır. IL-2'nin AM'leri aktive etmesiyle de aktive AM'den IL-6, IL-8, GM-CSF, M-CSF, IGF, TNF- α , TGF- β gibi birçok sitokin serbestleşir. Bu sitokinlerin özellikle IL-1, IL-2, fibronektin, IFN- γ , alveoler makrofaj kaynaklı büyüme faktör(AMDF)'lerin etkisiyle ve in situ proliferasyon ile lezyon alanında CD4+ lenfositler ve AM'ler toplanır. Böylece ortada CD4+ lenfositler, AM'lerin diferansiasyonu ile oluşan epitelooid histiyositler, birkaç epitelooid histiyositin birleşmesiyle meydana gelen dev hücreler ve çevrede de az sayıda CD8+ lenfositlerin interstisyumda toplanmasıyla granülom oluşur^(20 21 26). Hayvan modellerinde CD8+ hücrelerin Ag'e karşı immün cevabı sınırlandıran granülom oluşumunda baskılayıcı etki oluşturdukları gösterilmiştir⁽²⁷⁾. Oluşmuş granülom bu evrede ya spontan olarak rezolüsyona uğrar yada ortama salınan sitokinlerin etkisiyle fibrozis gelişir. Antijenik uyarının ortadan kaldırılması ile birlikte sitokin dengesinin sağlanması granülomda regresyonu başlatır. Sarkoid granülomunda apoptotik cisimciklerin bulunması, granülom rezorpsiyonunda sorumlu esas mekanizmanın programlanmış hücre ölümü (apoptozis) olduğunu düşündürmektedir. Sarkoidozda fibrozise götüren immünolojik mekanizma tüm diğer İAH'deki gibidir^(20 25).

Akciğerin başlangıç hasarı çok çeşitli ajan ve antijenlerle gelişir ancak **fibrozis** genetik olarak inflamatuvar ve immünolojik reaksiyona yatkın olanlarda ön planda izlenir. Genetik yatkınlık dışında çok sayıda ekstremsel ajanlarda progresif fibrozise öncülük edebilir. Örneğin, hayvan modelinde tek başına inhale bleomisin kısa süreli kendini sınırlayabilen geçici inflamasyon ve reversibl fibrozise sebep olurken; birlikte yüksek konsantrasyonda O₂ verildiğinde ilerleyici fibrozis geliştiği izlenmiştir⁽¹⁵⁾.

Akciğerde fibrotik yapılanma fibroblast, diğer akciğer parankim hücreleri ve makrofajlar arasındaki kompleks etkileşimin sonucu olarak gelişir. Lenfosit, makrofaj, PNL gibi aktive inflamatuvar hücrelerin sebat etmesi alveol duvar hasarının devamına katkıda bulunur. Hasara uğramış alveolün başarılı tamiri için alveoler boşluğu dolduran fibrinden zengin eksudanın temizlenmesi, alveol hücrelerinin ve ES matriksin yeniden yapılanması gerekmektedir. İnflamatuvar cevapla oluşan alveoler eksudada daha önce bulunmayan Platelet derive growth faktör(PDGF), TGF- β , İnsülin benzeri growth faktör-1(IGF-1), fibronektin, trombin ve fibrinopeptit gibi sitokinler ve mediatörler bulunur.

Alveol epitel hücreleri ve makrofajlar intra alveoler fibrinin hem oluşumunu hemde klirensini sağlarlar. Normal alveol boşluğu u-PA varlığı nedeniyle fibrinolitik aktiviteye

sahiptir. Bununla birlikte İPF'li hastaların BAL sıvısında yüksek düzeyde plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI-1) ve plazmin bulunması nedeniyle fibrinolitik aktivite baskılanmıştır. Dolayısıyla alveoler boşluktaki eksuda temizlenemez ise , eksuda fibroblast ve diğer hücrelerce işgal edilir. Bu hücrelerin proliferasyonu ile yeni matris proteinleri üretilir, fibrinden zengin eksuda skar dokusuna dönüşür^(17,28).

Tamir olayı aşırı kollajen üretimine sebep olur ki bu da fibroblast göçü ve proliferasyonunun göstergesidir. ES matrisin anormal artışı alveol yapılarında düzensizliğe ve fibrozise sebebiyet verir. İnflamatuvar hücrelerin devam eden aktivitesi ile fibrozis yaygınlaşarak vasküler yapıları da içine alır. Fibrozis oluşumunda lenfositler genellikle artmaz. BAL sıvısında ise miyeloperoksidaz, elastaz, proteaz, ECP yanısıra mast hücrelerinin epitel hücrelerine direk toksik etkisi olan sekretuar ürünleri bulunur. Aynı zamanda PNL hücreleri degranüle olduklarından enzimler ve oksidan radikallerde saptanır⁽²⁹⁾.

Koagülasyon proteinlerinin de mezanşimal hücre ve doku tamiri üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Özellikle trombin; fibroblast ve düz kas hücreleri için oldukça kuvvetli kemotaktik ve mitojen etkiye sahiptir. Bu hücrelerden; fibroblast proliferasyonunda ve kemotaksisinde rol alan PDGF, IL-6, bFGF, TGF- β 1 gibi sitokin ve growth faktörlerin salınımını da uyarır. İlaveten trombinin düz kas hücresi ve fibroblasttan prokollajen üretimi ve gen ekspresyonunda etkin uyarıcı faktör olduğu da bulunmuştur. Trombin bu hücrel etkilerinden dolayı akciğer hasarında inflamasyonun devamına ve fibrotik lezyon gelişimine katkıda bulunur^(18,30).

Fibrozis gelişiminde oldukça önemli rolü olan aktive makrofajlar doku hasarı yapan (IL-1, IL-3, IL-6, IFN- γ , PDGF, TGF- β , fibronektin) pek çok faktör salgılar. Aynı zamanda bu faktörler hasar bölgesindeki fibroblast, endotel, epitel ve düz kas hücrelerini kapsayan hücre grubunun kemotaksisine ve yaygın proliferatif cevabına yol açarlar. Endotel, epitel ve düz kas hücrelerinde proliferasyon hava boşluklarında yapısal değişikliklere sebebiyet verir. Prolifere olan epitel hücreleri TGF- β salgılayarak direk etki ile fibroblastların büyümesine neden olur^(3,11). İPF'li hastaların aktive makrofajlarının normal makrofajlardan daha fazla miktarda fibronektin ürettiği gösterilmiştir. Fibronektin, hücre adezyonunu düzenler ve fibroblast dahil pek çok hücreye kemotaktik ve proliferatif etki gösterir⁽³¹⁾. İnteraalveoler fibrozis bölgesinde epitel ve mezanşimal hücrelerde integrin ekspresyonu muhtemelen bu hücrelerin fibronektine bağlanmasını aktive etmekte ve tüm etkilenen akciğer boyunca fibrozisin ilerlemesine yol açmaktadır⁽¹⁹⁾.

Normal dokularda sitokin bağliyan proteinler (α -makroglobulin, ES matris proteinleri vb.) fizyolojik tamir olayları esnasında fibrojenetik sitokinlerin klirensinde kritik rol alır. Bu proteinlerin anormal ekspresyonu, klirens mekanizmasının bozulmasına dolayısıyla TGF- β ve PDGF'nin aşırı ekspresyonu ve artmış fibroblast proliferasyonuna sebebiyet verebilir⁽³²⁾.

Aktive T-hücreleride fibroblast fonksiyonlarını düzenleme yeteneğine sahiptir. Yani İPF'li hastaların T lenfositleri fibroblast proliferasyonunu inhibe edici faktörler salgılayarak bir yandanda fibroblast kollajen sentezini uyaran faktörler salgılar^(13,15).

Fibroblast ve epitelyal hücrelerin interstisyumdan alveol boşluğuna göçü ve fibroblastların çevre interstisyel matris ile sıkı ilişkisi fibrozisde esas faktördür. Fibrotik bölgeden kaynaklanan artmış migratuar kapasiteye sahip fibroblastlar bazal membran epiteli boyunca izlenir. Kemokinler, koagülasyon faktörleri, kollajen peptitleri, laminin, fibronektin gibi matris proteinleri bu migrasyondan sorumlu kemotaktik faktörlerdir. Adezyon moleküllerinin fibroblast yüzey membranındaki spesifik reseptörlerle birleşmesi fibroblastların çevre dokuya ilişkisine imkan sağlar.

Osteonektin, tenaskin-C ve trombospondin-1 gibi anti adeziv proteinler fibroblast migrasyon ve adezyon mediatörleridir. Bu moleküllerin normal akciğerde yapısal rolleri

yoktur. Ancak selektif olarak fibrotik lezyonlarda lokalizedir. Fibroblastların hasarlı akciğer dokusuna migrasyonunu ve epitel hücrelerine adezyonunu sağlarlar^(2,11). Fibrotik hasarlı akciğerden derive fibroblastlar epitel hücre ölümü ve bazal membran hasarını uyaran solubl faktörler salgırlar. Aynı zamanda, kollajen ve -ES matriks proteinlerinin salınımını da artırır^(2,17). Akciğer inflamasyonunda farklı evrelerde farklı tip kollajen salınır. İPF'de tip I kollajen, tip III'e göre daha fazladır.

İPF'li hastalarda fibrotik cevapta araşidonik asit metabolitleri muhtemelen önemli rol oynamaktadır. Lökotrienler, fibroblast ve diğer mezanşimal hücreler üzerine direk etki ederek, fibroblast kemotaksisi, proliferasyon ve kollajen sentezini uyarır⁽¹⁵⁾. Yeni çalışmalar PGE₂'nin akciğer fibroblastları üzerine TGF-β'nin anti-proliferatif etki göstermesini sağlaması açısından önemli olduğunu göstermiştir⁽³³⁾. Yapılan çalışmalarda pulmoner fibrozisli hastaların akciğerinden elde edilen fibroblastlarda PGE₂ sentezleme kapasitesi düşük bulunmuştur⁽³⁴⁾. Akciğerde yüksek düzeyde TGF-β1 varlığında, PGE₂ eksikliği fibroblast proliferasyonunu artırarak, fibrotik cevabı hızlandırır. PGE₂'nin düşük seviyede olması lökotrienlerin fibroblastlar üzerinde artmış etki göstermesini sağlar⁽¹¹⁾.

Pulmoner fibrozisde normalde alveol bazal membranının büyük kısmını oluşturan tip I epitel hücreleri kaybolur ve alveol yüzeyi tip II hiperplastik epitel hücreleriyle kaplanır. Hiperplastik tip II epitel hücreleri hasarlı epitelin bozuk re-epitelizasyonu sonucu gelişir. Bu olay epitel hücre proliferasyonu ve migrasyonunu düzenleyen keratinsit büyüme faktör ve hepatosit büyüme faktör etkisi altında meydana gelir. Alveoler kollaps, İPF'nin önemli bir bulgusudur ve epitel hücresi kaybından kaynaklanır. Kollaps çok sayıda alveolü kapsayınca konglomere skar dokusunun oluşumuna neden olur ve son dönem bal peteği akciğer gelişir^(15,17).

Klinik immünoloji ve moleküler biyolojideki yenilikler, akciğer inflamasyon ve fibrozisi üzerine aydınlatıcı bilgiler sunarak, gelecekte İAH'de daha etkin tedavi yöntemlerinin bulunabileceği hususunda ümit vaat etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: current concepts. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 1085-1101.
2. Semanzato G, Agostini C. Immunologic events in the development of interstitial lung disease: the paradigm of sarcoidosis. In: Schwarz MI, King TE. (eds). *Interstitial lung disease. 3rd ed. Hamilton: BC Decker Inc, 1998; 229-250.*
3. Cotran SC, Kumar V, Collins T. *Robbins Pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999:697-755.*
4. Agostini C, Chilosi M, Trentin L et al. Pulmonary immune cells in health and disease. Lymphocytes. *Eur Respir J* 1993;6:1378-1401.
5. Crapo JD, Harmsen AG, Sherman MP, Musson RA. Pulmonary immunobiology and inflammation in pulmonary diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1983-1986.
6. Krombach F, Gerlach JT, Padovan C et al. Characterization and quantification of alveolar monocyte like cells in human chronic inflammatory lung disease. *Eur Respir J* 1996;9:984-991.
7. Holt PG. Antigen presentation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4): S151-S156.
8. Kayacan O. Bronkoalveoler lavaj In: Numanoğlu N (ed.) *Klinik solunum sistemi ve hastalıkları. Ankara:Antip AŞ, 1997;153-156.*
9. Sibille Y, Marchandise FX. Pulmonary immune cells in health and disease. Polymorphonuclear neutrophils. *Eur Respir J* 1993;6: 1659-1671.
10. Obayashi Y, Yamadori I, Fujita J et al. The role of neutrophils in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1997; 112: 1338-1343.

11. Coker RK, Laurent GJ. Pulmonary fibrosis: cytokines in the balance. *Eur Respir J* 1998; 11:1218-1221.
12. Reynolds HY. Idiopathic pulmonary fibrosis: Contribution of bronchoalveolar lavage analysis. *Chest* 1986;89:139.
13. King TE. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: Schwarz MI, King TE (eds.) *Interstitial Lung Diseases*. 3th ed. Hamilton: BC Decker Inc,1998;597-644.
14. Walker S, Schwarz MJ, Harberk R et al. Ultrastructural immune deposits are present in the lungs of patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:347.
15. Lynch JP, Toews GB. Idiopathic pulmonary fibrosis In: Fishman AP (ed.) *Pulmonary Disease and Disorders*. 3rd ed. Mc GrawHill,1998;1069-1084.
16. Rich EA, Tweardy DJ, Fujiwara H, Ellner JJ. Spectrum of immunoregulatory functions and properties of human alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 136:258-265.
17. Ward PA, Hunninghake GW. Lung inflammation and fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(4):S123-S129.
18. Dabbagh K, Chambers RC, Laurent GJ. From clot to collagen: coagulation peptides in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 1998; 11: 1002-1005.
19. Paine R, Ward PA. Cell adhesion molecules and pulmonary fibrosis . *Am J Med* 1999; 107(3): 268-279.
20. Moller DR. Systemic sarcoidosis In: Fishman AP (ed.) *Pulmonary Disease and Disorders*. 3rd ed. NewYork: Mc GrawHill, 1998; 1055-1068.
21. Semenzato G, Agostini C. Immunology of sarcoidosis In: Schwarz MI, King TE (eds.) *Interstitial Lung Disease*. 2nd ed. St Louis: Mosby Year Book, 1993;127-158.
22. Burester GR, Gramatzki M, Gernler JV et al. Pulmonary sarcoidosis associated with acquired humoral and cellular immunodeficiency. *Clinical Immunology and immunopathology* 1985;37:406-412.
23. Güler ZM, Kılıç İ, Ergün P,Atalay F. Sarkoidozis İmmünolojisi. *T Klin Tıp Bilimleri* 1997; 17:91-96.
24. Izumi T. Sarcoidosis in the 1990s: Avenues for the future. *Respiration* 1990;57: 176-179.
25. Fanburg BL, Lazarus DS. Sarcoidosis In: Murray JF, Nadel JA (eds.) *Textbook of respiratory medicine*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994; 1873-1888.
26. Agostini C, Semenzato G. Immune responses in the lung: Basic principles. *Lung* 1990;Suppl: 1001-1012.
27. Maarseven V, Mullin KH, Alons CL et al. Distribution of T lymphocyte subsets in different portions of sarcoid granuloms. *Human Pathology* 1986;17(5):493-499
28. Eitzman DT, Mc Coy RD, Zheng Z et al. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in transgenic mice that either lack or overexpress the murine plasminogen activator inhibitor-1 gene. *J Clin Invest* 1996; 97: 232-237.
29. Lenz AG, Costabel U, Maier KL. Oxidized BAL fluid protein in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 1996; 9: 307-312.
30. Dabbagh K, Laurent GJ, Mc Anulty RJ, Chambers RC. Thrombin stimulates smooth muscle cell procollagen synthesis and mRNA levels via a PAR-1 mediated mechanisms. *Thromb Haemost* 1998;79:405-409.
31. Rennard SI, Crystal RG. Fibronectin in human bronchopulmonary lavage fluid: elevation of patients with interstitial lung disease. *J Clin Invest* 1982;69: 113-122.
32. Bonner JC, Brody AR. Cytokine binding proteins in the lung. *Am J Physiol* 1995; 268: 869-878.
33. Mc Anulty RJ, Hernandez-Rodriguez NA, Mutsaers SE et al. Indomethacin supresses the antiproliferative effects of transforming growth factor- β isoforms on fibroblast cell cultures. *Biochem J* 1997; 321 :639-643.
34. Borok Z, Gillisen A, Buhl R et al. Augmentation of functional prostaglandin E levels on the respiratory epithelial surface by aerosol administration of prostaglandin E. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1080-1084.

PULMONER VASKÜLER TUTULUM

8

Figen ATALAY
Şükran ATIKCAN

Pulmoner hipertansiyon ve korpulmonale; kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve idiopatik akciğer fibrozisi gibi ciddi akciğer hastalıklarının bilinen komplikasyonudur⁽¹⁷⁾. İlerlemiş interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda egzersizde şiddetlenen pulmoner hipertansiyon sık görülür. İntersitisyel akciğer hastalığı olarak sınıflandırılan bazı hastalıklarda (örneğin ; skleroderma ve romatoid akciğer hastalığı) pulmoner vasküler hastalık interstisyel fibrozisten bağımsız olarak görülebilir fakat diğerlerinde (örneğin; idiopatik pulmoner fibrozis ve histiyositozis X) pulmoner vasküler hastalık interstisyel sürecin bir parçasıdır ve akciğerin fibrotik bölgelerinde sınırlıdır^(7,8).

İntersitisyel akciğer hastalığında pulmoner hipertansiyonun çeşitli nedenleri vardır. Bunlar:

1.Pulmoner damarların primer lezyonları (örneğin vaskülitler)

2.İntersitisyel infiltratif süreç tarafından pulmoner damarların kompresyon ve destrüksiyonu

3.Hipoksi, asidoz ve otokoid aracılığı ile damarların vazokonstrüksiyonudur.

Pulmoner arter basıncını etkileyen diğer faktörler: pulmoner kan volümü, pulmoner arter kompliansı, pulmoner ödem, ısı, sol ventrikül fonksiyonudur⁽⁸⁻¹¹⁾. İntersitisyel akciğer hastalığı olan hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişmesine bu faktörlerin her birinin katkısı spekülatiftir. Fakat esas neden, interstisyel akciğer hastalığının tipi, hastalığın seyri ve kişisel yatkınlıktır⁽⁷⁾.

Pulmoner hipertansiyon diğer konnektif doku hastalıklarının yanısıra sistemik sklerozun da önemli bir komponentidir. Yamane ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında; 125 sistemik sklerozlu hastanın 20'sinde (% 16) pulmoner hipertansiyon saptamışlardır. Bunlardan 6 hastada şiddetli pulmoner fibrozise bağlı sekonder pulmoner hipertansiyon, 14 hastada izole pulmoner hipertansiyon saptadıklarını bildirmişlerdir⁽¹²⁾. Diffüz kutanöz sistemik sklerozda pulmoner interstisyel fibrozis ile interstisyel akciğer hastalığının ve sınırlı kutanöz sistemik sklerozda da pulmoner hipertansiyonun nedeni kollajen oluşumunda artma ve endotelial hasardır⁽¹³⁾. Sistemik sklerozda pulmoner arter basıncındaki yükseklik; pulmoner arteriropati, interstisyel akciğer hastalığı nedeniyle vasküler destrüksiyon, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon veya sol ventrikül miyokard veya valvüler disfonksiyona bağlı olarak gelişir⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. Patoloji çalışmalarında sistemik sklerozlu hastalarda vasküler değişiklik ve pulmoner fibrozisin yaygınlığı arasında önemsiz bir korelasyon saptanır. Oysa ki klinik çalışmalarda pulmoner hipertansiyon ile interstisyel akciğer hastalığının radyolojik ve solunum fonksiyon testleri ile değerlendirilen şiddeti arasında korelasyon saptanmamıştır⁽¹⁵⁾.

Pulmoner vasküler anormallikler eozinofilik granülomlu ve sarkoidozlu hastalarda da tanımlanmıştır. Histopatolojik gözlemler ileri evre histiyositozis X' de esas olayın pulmoner vasküler tutulum olabileceğini göstermektedir. Langerhans hücreleri ve diğer inflamatuvar hücrelerin agregatları ile karakteristik bronkosentrik inflamasyon ve fibrozise ilave olarak vakaların büyük bir kısmında vasküler anormallikler bulunmuştur. Langerhans hücreli granülomlar pulmoner histiyositozis X nodüllerinin yoğun olduğu bölgelerde küçük ve orta çaplı pulmoner arterlerin duvarını infiltrate eder^(19,20).

Sarkoidoz; sıklıkla kan damarlarının obliterasyonu ve yaygın inflamasyon ile akciğerlerin diffüz hastalığı olmasına rağmen pulmoner hipertansiyon sık değildir. Sarkoidozlu hastaların % 1-4' ünde pulmoner hipertansiyon gelişir. Pulmoner hipertansiyon gelişmesinin nedeni; pulmoner damarların granülamatöz vaskülitidir ve şiddetli fibrokistik hastalığı olanlarda görülmektedir. Dıştan bası ya da pulmoner damarların içten tutulumu; pulmoner arteriyel stenoza ve pulmoner hipertansiyona neden olabilir. Önemli derecede parankimal tutulumu olmaksızın pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda açık akciğer biyopsisinde; arter ve venlerin intima ve media tabakası içinde aşırı nonkazeöz granülomlarla vasküler lümenin oklüzyon ve damar duvarı destrüksiyonu saptanmıştır⁽²¹⁻²⁴⁾.

PATOGENEZ:

İnterstisyel akciğer hastalığında esas patoloji kronik inflamasyon olduğundan lenfosit ve makrofaj gibi inflamatuvar hücreler ve onların mediatörleri pulmoner hipertansiyon patogenezinde rol oynayabilir. Yeni katılan makrofajlar LTB4 ve IL8 salgırlar bunun sonucunda hasarlanmış akciğerde nötrofil infiltrasyonu artar. Nötrofiller güçlü immün efektör hücrelerdir ve akciğerde hasara neden olan oksijen radikallerinin, kompleman fragmanlarının, araşidonik asit metabolitlerinin, proteolitik enzimlerin ve değişik sitokinlerin salınmasına neden olurlar⁽²⁵⁾. Ayrıca, makrofajlar LTA4 sentezinde rol oynayan 5-lipoksijenaz enzimini eksprese ederler. Pulmoner hipertansiyonun hayvan modellerinde bu inflamatuvar mediatörlerin pulmoner kan damarlarının yeniden şekillenmesinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Akciğer interstisyumuna proinflamatuvar etkisi olan(IL6, IL8, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , Rantes, IL-1 α , IL-1 β , TNF- α) sitokinler ve fibrojenik etkisi olan (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , endotelin, PDGF, FGF, TGF- β) sitokinlerin pulmoner vasküler remodelingi etkileyebileceği düşünülmektedir (Şekil 8.1)⁽²⁴⁾.

Bu peptid yapıda büyüme faktörleri; kronik hipoksinin neden olduğu pulmoner arter düz kas hücrelerinin hipertrofi ve hiperplazisinde rol oynayabilirler^(24,26). İnterstisyel akciğer hastalığı olan bazı vakalarda tetik çekici faktörler sirkülasyon yoluyla akciğerlere ulaşabilir ve bu yüzden de interstisyumun sekonder tutulumu ile vasküler endotel primer hedef olabilir⁽²⁴⁾. İnterstisyel akciğer hastalığında akciğerler ayrıca yüksek seviyede endotelin eksprese ederler. Endotelin-1(ET-1) vasküler endotel hücreleri tarafından üretilen 21 aminoasitli bir peptidir. ET-1 kuvvetli ve devamlı vazokonstriksiyon ile in vivo, invitro olarak kuvvetli trakeal düz kas kontraksiyonu oluşturur. Respiratuvar yetmezliği olan hastalarda ET-1 seviyesi artar. Endotelin-1 özellikle pulmoner hipertansif damarlardan pulmoner endotel hücreleri tarafından salınır. Plazma ET-1 seviyesi ve sağ atrium basıncı, pulmoner arter sistolik basıncı ve ortalama pulmoner arter basıncı arasında önemli bir korelasyon saptanmıştır⁽²⁷⁻³⁰⁾. Giaid ve ark.nın çalışmalarında kriptojenik fibrozan alveoliti özellikle pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda artmış ET-1 immünreaktivitesi saptamışlardır⁽³¹⁾. ET-1'in salınımı vazokonstriksiyona, inflamatuvar hücreler tarafından salınan nitrik oksit (NO) vazodilatasyona aracılık eder. Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda artmış ET-1 ve azalmış NO üretimi saptanmıştır. Bu peptidlerin interstisyel akciğer hastalığı vaskülopati patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir^(32,33).

Akciğer damarlarına etkisi

Sitokinler

Endotelial hücre hasarı

İnflamatuar hücrelerin birikmesi



IL₆
IL₈
MCP-1
MIP-1 α
MIP-1 β
RANTES
IL-1 α
IL-1 β
TNF- α

Vasküler düz kas hücreleri ve
perivasküler fibroblast hücre proliferasyonu;
Matriksde depolama



IL-1 α
IL-1 β
TNF- α
Endotelin
PDGF
FGF
TGF- β

Şekil 8.1: Akciğer interstisyumuna proinflamatuar etkisi olan: IL₆ , IL₈, MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1), MIP-1 α (macrophage inflammatory protein), MIP-1 β , Rantes (regulated on activation normal T cell expressed and secreted), IL-1 α , IL-1 β , TNF- α ve fibrojenik etkisi olan ; IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , endotelin, PDGF (platelet derived growth factors), FGF(fibroblast growth factor) ,TGF- β gibi sitokinlerin pulmoner vasküler remodelingi etkileyeceği düşünülmektedir.

PATOLOJİ:

Her ne sebeple olursa olsun geniş pulmoner destrüksiyon varlığında pulmoner hipertansiyon gelişir. Erken dönemde akciğerin fibrotik bölgelerinde endarteritis obliteransa benzer oklusive intimal fibroelastosis gözlenir. İlerlemiş hastalıkta yaygın olarak kapillerlerin kaybı ve küçük prekapiller damarların daha az şiddette etkilenmiş bölgeleri tamamen muskularizedir. Histolojik olarak interstisyel akciğer hastalığında vasküler lezyonların hepsine düz kas hücre proliferasyonu neden oluyor gibi görünmektedir ki bu da primer pulmoner hipertansiyon ve skleroderma da olan hipertansiyondaki karakterize lezyonlardan ayırt edicidir (Şekil 8.2)⁽³⁴⁾. Tablo 8.1'de pulmoner hipertansiyona neden olan interstisyel akciğer hastalıklarında vasküler tutulum özellikleri izlenmektedir ⁽²⁴⁾.

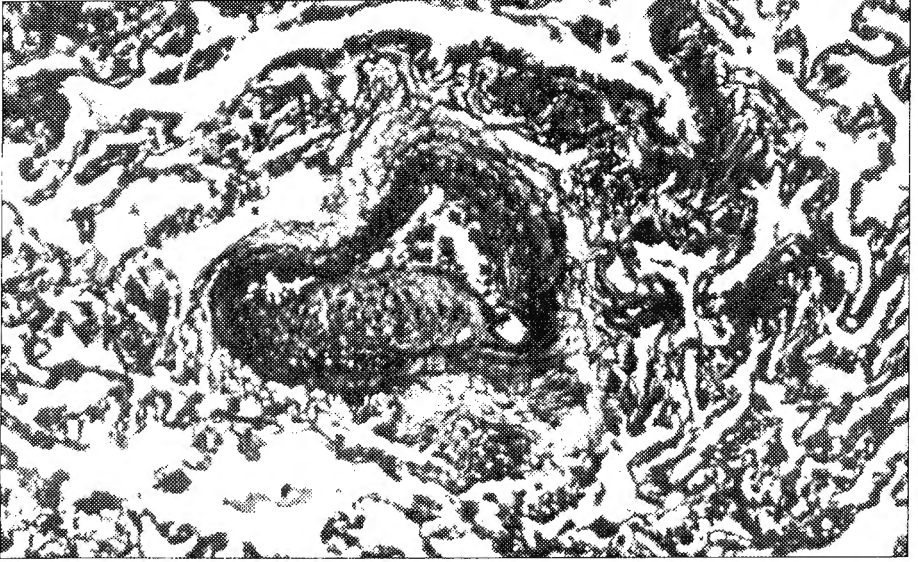
KLİNİK ÖZELLİKLER

İlk kez 1963 yılında Turner-Warwick tarafından altta yatan vasküler patoloji ile idiopatik pulmoner fibrozisin klinik özellikleri arasında korelasyon saptanmıştır^(35,36).

Hastalığın erken dönemlerinde egzersizde pulmoner arter basıncında yükseklik sık görülür. Vital kapasite beklenenin % 50'sinden daha düşük veya karbonmonoksit difüzyon kapasitesi beklenenin % 45' inden daha düşük olduğunda pulmoner hipertansiyon istirahatte'de oluşabilir.

İleri dönem pulmoner fibrozisli hastaların % 70'inde pulmoner hipertansiyona ait oskültasyon bulguları vardır. İkinci kalp sesinin şiddetlenmesi veya triküspit kapak yetmezliğine bağlı üfürüm pulmoner hipertansiyonun güvenilir işaretleridir. Rutin akciğer grafisinin de anapulmoner arter ve sağ ventrikül genişlemesi izlenebilir. Ekokardiyografik inceleme; pulmoner fibrotik olaya bağlı teknik olarak güç olabilir ve pulmoner arter basıncı doğru değerlendirilemeyebilir. Bilgisayarlı toraks tomografisi ana pulmoner arter

genişliğini gösterebilir, ancak periferik pulmoner arterlerin genişliğinin gösterilmesi açısından yüksek çözünürlümlü CT daha uygundur.



Şekil 8.2: Usual interstisyel pnömonili bir hastada pulmoner vasküler remodeling. Pulmoner arterde damar duvarını infiltrate eden kronik inflamatuvar hücreler ile belirgin subintimal kalınlaşma gözlenmektedir

İnterstisyel fibrozisli ve pulmoner hipertansiyonlu hastaların tam olarak değerlendirilmesi için sağ kalp kateterizasyonu ile istirahatte ve egzersiz sırasında pulmoner arter basıncının ölçülmesi gerekmektedir. Ortalama pulmoner arter basıncı 23-28 mmHg'dir. Nadiren 40mmHg'yi aşar. Hastalık ilerledikçe akciğer hacimleri dereceli olarak azalır. Solunum işini azaltmak için solunum keskin ve hızlı olur. Arteriyel oksijen basıncı normale yakın kalır. Egzersizde arteriyel oksijen basıncı düşer, difüzyon kapasitesi progresif olarak azalır.

Progresif hastalıkta istirahatte arteriyel hipoksemiye yol açar. Arteriyel hipoksemi hafif olduğu sürece pulmoner hipertansiyon orta derecedir. Hastalık ilerledikçe arteriyel hipoksemi şiddetlenir pulmoner hipertansiyon artar ve kor pulmonale gelişmeye başlar. Dereceli olarak hiperkapni gelişir. Hastalığın ileri dönemlerinde ağır respiratuar asidoz ile sağ kalp yetmezliği gelişir^(8,9,24).

Tablo 8.1. Pulmoner hipertansiyona neden olan interstisyel akciğer hastalıklarında vasküler tutulum özellikleri

İnterstisyel akciğer hastalığının sınıflaması	Vasküler tutulumun özellikleri
KONNEKTİF DOKU HASTALIKLARI	
Skleroderma	Mediyal hipertrofi Konsantrik intimal proliferasyon Arterioller sklerozis Miksomatöz intimal değişiklik Fokal müsinöz değişiklik Medial elastik liflerin bozukluğu Minör adventisyel fibrozis İnterstisyumda inflamatuvar hücreler Kollajen ve elastik dokuda değişiklik Yüksek pulmoner arteriyel basınç Yüksek pulmoner vasküler rezistans (PWR) Genişlemiş pulmoner arterler
Sistemik lupus eritematosus	İntimal kalınlaşma İntima ve media'nın fibrinoid değişimi Akut mural inflamasyon Arteriyelel duvarda fibrozis Minör hemoraji
Romatoid artrit	İntimal hipertrofi/fibröz hiperplazi Musküler hiperplazi İntravasküler fibrinöz trombus
İTERSTİSYEL PULMONER FİBRÖZİS	
PRİMER veya SINIFLANDIRILAMAMIŞ HASTALIKLAR	
Pulmoner Langerhans hücreli granülom	İntimal fibrozis, İntimal proliferasyon Medial hipertrofi Arterioller daralma ve kalınlaşma Fibröz atrofi İnce elastik laminanın reduplikasyonu Pulmoner-bronşial/sistemik arter anastomozu Yüksek pulmoner arter basıncı
Vaskülitler	Medial hipertrofi Mural inflamasyon Yüksek pulmoner arter basıncı Yüksek pulmoner kapiller wedge basınç
ÇEVRESEL MARUZİYET	
Hipersensitivite pnömonisi	Medial hipertrofi Perivasküler lenfositler

KAYNAKLAR

1. Weitzenblum EA, Hirth C, Parini J et al. *Clinical, functional and pulmonary hemodynamic course of patients with chronic obstructive pulmonary disease followed-up over 3 years.* *Respiration* 1978; 36:1-9.
2. Weitzenblum EA, Sautegeau M, Ehrhart M et al. *Long term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease.* *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:993-98.
3. Weitzenblum EA, Ehrhart M, Rosaholinijanahary J et al. *Pulmonary hemodynamics in idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial pulmonary disease.* *Respiration* 1983; 44:118-27.
4. Alpert JS. *Pulmonary hypertension and cardiac function in chronic obstructive pulmonary disease.* *Chest* 1979; 75: 651-52.
5. Weitzenblum EA, Loiseau A, Hirth C et al. *Course of pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* *Chest* 1979; 75:657-62.
6. Packe G, Cayton RM, Edwards CW. *Comparison of right ventricular weight at necropsy in interstitial pulmonary fibrosis and in chronic bronchitis and emphysema.* *J Clin Pathol* 1986; 39: 594-95.
7. Kennedy JI and Fulmer DJ. *Pulmonary hypertension in the interstitial lung disease.* *Chest* 1985; 87:558-59.
8. Jackson LK, Fulmer JD. *Structural-functional features of the interstitial lung disease.* In: Fishman AP, (ed.) *Pulmonary Disease and Disorders.* 2nd ed.. Mc Graw Hill Co, 1988; 739-54.
9. King TE, Charniack RM, Schwarz MI. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Other Interstitial Lung Disease of Unknown Etiology.* In: Murray JF, Nadel JA. (eds) *Respiratory Medicine.* 2nd Ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1994; 1827-49.
10. Harvey RM, Enson Y, Ferrer MI. *A reconsideration of the origins of pulmonary hypertension.* *Chest* 1972; 59:82-94.
11. Fishman AP. *Chronic cor pulmonale.* *Am Rev Respir Dis* 1976; 114:775-94.
12. Yamane K, Ihn H, Asano Y et al. *Clinical and laboratory features of scleroderma patients with pulmonary hypertension.* *Rheumatology* 2000; 39(11):1269-71.
13. Orfanos SE, Psevdi E, Stratigis N et al. *Pulmonary capillary endothelial dysfunction in early systemic sclerosis.* *Arthritis Rheum* 2001 44(4): 902-11.
14. Owen GR, Fino GJ, Herbert DL et al. *Pulmonary function in progressive systemic sclerosis: comparison of CREST syndrome variant with diffuse scleroderma.* *Chest* 1983; 84: 546-50.
15. Rolla G, Cologrande P, Scappaticci E et al. *Exhaled nitric oxide in systemic sclerosis: relationships with lung involvement and pulmonary hypertension.* *J Rheumatol* 2000; 27:1693-98.
16. Strange C, Bolster M, Mazur J et al. *Hemodynamic effects of epoprostenol in patients with systemic sclerosis and pulmonary hypertension.* *Chest* 2000; 118: 1077-82.
17. Koh ET, Lee P, Gladman DD et al. *Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients.* *Br J Rheumatol* 1996; 35:989-93.
18. Battle RW, Davitt MA, Cooper SM et al. *Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma.* *Chest* 1996; 110:1515-19.
19. Fartoukh M, Humbert M, Capron F et al. *Severe Pulmonary hypertension in Histiocytosis X.* *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:216-23.
20. Travis WD, Barok JH, Roum J et al. *Pulmonary langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). A clinical study of 48 cases.* *Am J Surg Pathol* 1993; 17:971-86.

21. Barst DJ, Ratner SJ. Sarcoidosis and reactive pulmonary hypertension. *Arch Intern Med* 1985;11:2112-4.
22. Rodman DM, Lindenfeld J. Successful treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension with corticosteroids. *Chest* 1990; 97(2): 500-2.
23. Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary Sarcoidosis .In: Sharma OP. (ed). *Sarcoidosis. Clinics in Chest Medicine WB Saunders Company Philadelphia . 1997;18 (4) :755-85.*
24. Tuder MR, Cool C, Jennings C and Voelkel NF. Pulmonary vascular involvement in interstitial lung disease. In: Schwarz MI, King TE, (eds.) *Interstitial lung disease. 3th ed. Hamilton: BC Decker Inc, 1998;251-65.*
25. Strieter MR, Keane PM, Standifort TJ and Kunkel LS. Cytokine biology and the pathogenesis of interstitial lung disease. In: Schwarz MI, King TE, (eds.) *Interstitial lung disease. 3th ed. Hamilton: BC Decker Inc, 1998; 181-205.*
26. Quinn AD, Dahlberg CGW, Joseph P et al. The Role of Na⁺ /H⁺ exchange and growth factors in pulmonary artery smooth muscle cell proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;14: 139-45.
27. Mitaca C, Hirata Y, Nagura T et al. Circulating endothelin-1 concentrations in acute respiratory failure. *Chest* 1993;104:476-80.
28. Anda T, Ogawa K, Yamahi K et al. Plasma concentrations of atrial, brain and C-Type natriuretic peptide and endothelin-1 in patients with chronic respiratory disease. *Chest* 1996; 110:462-68.
29. Yamagisoma MH, Kurihara S, Kimura Y et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-15.
30. Michael RJ and Markewitz AB. Endothelins and the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:555-81.
31. Giaid ARP, Michel DJ, Steward M et al. Expression of endothelin-1 in lung of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1993; 341:1550-54.
32. Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:208S-212S.
33. Endo A, Ayusawa M, Minato M et al. Endogenous nitric oxide and endothelin-1 in persistent pulmonary hypertension of newborn. *Eur J pediatr* 2001; 160 (4: 217-22.
34. Cotran SC, Kumar V, Collins T. *Robbins Pathologic basis of disease . 6th eds . Philadelphia: WB Saunders Co. 1999; 697-55.*
35. Turner-Warwick M. Systemic arterial patterns in the lung and clubbing of the fingers. *Thorax* 1963;18:238-50.
36. Turner-Warwick M. Precapillary systemic-pulmonary anastomoses. *Thorax* 1963;18: 225-33.

KLİNİK VE FİZİK MUAYENE BULGULARI

9

Yurdanur ERDOĞAN
Pınar ERGÜN

İnterstisyel akciğer hastalıklarının teşhisinde kullanılan yöntemlerden ilki; anamnez ve fizik muayenedir. Bu yöntemler radyolojik bulgular ile birlikte değerlendirildiğinde pnömokonyoz, hipersensitivite pnömonisi gibi bazı interstisyel akciğer hastalıklarına tanı koydurucudur. Birçok interstisyel akciğer hastalığında da tanıya yardımcıdır veya tanıyı yönlendirmektedir⁽¹⁾.

YAŞ ve CİNSİYET

Yaş ve cinsiyet genel olarak interstisyel akciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılabilir. 20-40 yaşları arasında sarkoidoz, eozinofilik granülom, Gaucher gibi metabolik interstisyel akciğer hastalıkları, kollajen doku hastalıkları, lenfanjiyoleyomiyomatozis, alveolar mikrolitiyazis ve ailesel idiyomatik pulmoner fibrozis gibi hastalıkların görülmesi daha olasıdır. 40 yaş üstünde idiyomatik pulmoner fibrozis görülebilir. Erkeklerde pnömokonyoz fazla iken kadınlarda kollajen vasküler hastalığa bağlı interstisyel akciğer hastalığı daha sık görülür. Lenfanjiyoleyomiyomatoz ve tübero skleroz da kadın cinsiyette daha sık görülen patolojilerdir. Kadın ve çocuklarda eş ve babaların elbiselerinden maruziyetle asbestozis ve berilyozis gelişebileceği bildirilmiştir^(2,3,4).

SEMPTOMLAR

Dispne: Diffüz interstisyel akciğer hastalıklarının en sık rastlanılan semptomudur^(1,5). Akut olarak gelişen dispne öncelikle enfeksiyonlar, sistemik lupus eritematozus gibi bazı kollajen doku hastalıkları ve sol ventrikül yetmezliği düşünülmelidir. Epizodlar halinde gelen akut dispne, ilgili antijene maruz kalma öyküsü alınabildiğinde hipersensitivite pnömonisinin bir belirtisi olabilir. Dispnenin ilerleme hızı da çeşitli hastalıklara göre değişmektedir. On yılın üzerindeki yavaş bir ilerleme en çok asbestoz ve diğer pnömokonyozlarda görülür. Buna karşın histiositosis-x ve idiyomatik interstisyel fibrozis (Kriptojenik fibrozis alveolit) de dispne daha hızlı (1-2 yıl) bir ilerleme gösterir⁽⁶⁾. Hastalığın radyolojik yaygınlığı ile ilişkili olarak dispnenin şiddeti de önemlidir. Örneğin sarkoidozis de, radyolojik olarak hastalık yaygın olmasına karşın, hastaların çoğunda en azından erken evrede dispne yoktur. Buna karşın idiyomatik pulmoner fibrozisde dispne radyoloji ile orantılı olmayan bir şekilde fazladır⁽⁷⁾.

Dispnenin diğer semptomlara göre üstünlükte olduğu bir olguda şu hastalıklar düşünülmelidir:

- 1- İdiopatik pulmoner fibrozis
- 2- Hipersensitivite pnömonisi
- 3- Pnömokonyoz
- 4- Hemosiderozis
- 5- Lenfanjitis karsinomatoza
- 6- Langerhans hücreli granülomatozis (Histiyositozis-x, Eozinofilik granülom), Tubero sklerozis ve Nörofibromatozis gibi bal peteği akciğerine neden olan hastalıklar.

İnterstisyel akciğer hastalıklarında dispne, akciğerlerin katılaşmasına veya gaz alışverişindeki anomaliye bağlıdır. Katılaşmış akciğerlerde solunum işi artar, takipne gelişir. İdiopatik pulmoner fibrozisde dispne başlangıçta eforla ortaya çıkarken, zamanla en ağır forma ilerleyebilir⁽⁶⁾. Hipersensitivite pnömonisinin akut şeklinde, allerjenle temastan 4-6 saat sonra öksürük, ateş, titreme, miyalji gibi gribe benzer semptomlarla birlikte nefes darlığı gelişir, 12-24 saat sonra semptomlar kendiliğinden geçer. Yanlışlıkla pnömoni olarak değerlendirilir. Sıklıkla tanı konulamadığından hasta maruziyet kaynağına geri döner ve tekrar aynı bulgular gelişir. Hipersensitivite pnömonisinin subakut formu daha sinsidir. Öksürük, balgam çıkarma, anoreksi, kilo kaybı ile birlikte özellikle egzersizde gelişen ve progresif bir özellik gösteren dispne yakınması vardır. Birçok olguda ise, az miktardaki antijene uzun süre maruz kalma sonucu, kronik form ortaya çıkar. Kronik formda çevresel maruziyetle ilişkiyi saptamak daha güçtür. Sigara içimi gibi nedenlere bağlı olmaksızın bronşit ve dispne yakınması olan hastalarda hipersensitivite pnömonisi düşünülmelidir^(2,9). Pnömokonyozda dispne, kronik hava yolu obstrüksiyonuna ve progresif masif fibrozise bağlıdır^(2,5). Pulmoner hemosiderozisde dispne tekrarlayan ataklar halindedir. Sarkoidozlu olguların % 40'ı asemptomattır. Dispne ileri dönemde fibrozise bağlı akciğerlerin katılaşması ve hava yolu obstrüksiyonu ile ilgilidir. Nadiren granülomatöz kardiyomyopatiye bağlı sol ventrikül yetmezliği sonucu da gelişebilir⁽¹⁾.

Platipne-Ortodeoksi: Ayakta dururken nefes darlığı ve hipoksiemi gelişmesi, sırt üstü yatarken düzelmesi olarak tanımlanan platipne- ortodeoksi; ciddi pulmoner fibrozisde, özellikle akciğerlerin bazallerinin etkilendiği durumlarda görülür⁽¹⁰⁾.

Ortopne: Bronkospazmı veya sol ventrikül yetmezliğine sekonder pasif akciğer konjesyonu olan hastaların bir yakınması olarak karşımıza çıkar. Ortopne, komplike olmayan diffüz pulmoner hastalığın bir belirtisi değildir⁽¹⁾.

Öksürük: İnterstisyel akciğer hastalıklarında sık rastlanılan bir yakınmadır. Diffüz pulmoner hastalığın ayırıcı tanısında yardımcı değildir. Bununla birlikte interstisyel öksürük olarak adlandırılan öksürüğün olması, tipi belirlemese de diffüz pulmoner hastalık olasılığını düşündürmektedir. Öksürük, lenfanjitis karsinomatoza, sarkoidoz, kriptojenik organize pnömoni, kriptojenik fibrozis, alveolit, ekstremsk allerjik alveolit ve eozinofilik pnömonide daha baskın bir semptomdur⁽⁶⁾. Lenfanjitis karsinomatozda, akciğer parankim lenfatiklerinin tutulumuna bağlı irritatif öksürük görülebileceği gibi bronşiyal submukozal lenfatiklerin tutulumu da sorumlu olabilir. Sarkoidozda bronşiyal submukozada granülom oluşması ile irritatif öksürük gelişebilir⁽²⁾. İnterstisyel öksürük, derin bir inspirasyonla provake olup, inspiyum tamamlanır tamamlanmaz başlar. Akciğerdeki özel j reseptörlerinin stimülasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Kronik eozinofilik pnömoni ve allerjik bronkopulmoner aspergillozda öksürük pürülan balgamla birlikte. Kömür işçileri pnömokonyozunda öksürükle birlikte siyah renkli balgam, pulmoner alveoler proteinozide ise beyaz, yapışkan ve koyu kıvamlı balgam öksürüğe eşlik edebilir.

Hemoptizi: İnterstisyel akciğer hastalıklarından idiyopatik pulmoner hemosiderozis, Good-Pasture sendromu, pulmoner sistemik lupus eritematozus, pulmoner lenfanjiyoleyomyomatozis, Wegener granülomatozisi, sol ventrikül yetmezliği, pulmoner veno-

okluzif hastalık ve sarkoidoz da hemoptizi görülebilir. Ancak diffüz alveoler hemorajilerin % 30'unda hematokritte düşme, göğüs radyografilerinde diffüz pulmoner infiltrasyon ve hemorajik bronkoalveoler lavaja rağmen hemoptizi görülmeyebilir⁽¹¹⁾. İdiopatik pulmoner hemosiderozis tekrarlayan alveoler hemoraji, hemoptizi, dispne atakları ve demir eksikliği anemisi ile karakterizedir. Pulmoner hemoraji, glomerulonefrit ve glomeruler bazal membran antikorunun bulunduğu Good-Pasture sendromunda hemoptizi; hafif veya ciddi olabilir. Hemoptizi, renal tutulumdan haftalar veya aylar önce ortaya çıkar. Nadiren nefrit ilk bulgu olarak gelişebilir. Penisilamin ve trimellitic anhydride kullanımına bağlı gelişen pulmoner hemorajilerde hemoptizi görülebilir. Sistemik lupus eritematozisde alveoler hemoraji, nadir fakat fatal seyreden bir akciğer bulgusudur⁽¹²⁾. Lenfanjiyoleyomiyomatozisde hemoptizi, hastalığın seyri esnasında % 50 oranında görülür. Hemoptizinin nedeni venüllerin çevresindeki düz kas hipertrofisine bağlı gelişen kapiller konjesyondur⁽¹³⁾. Wegener granülomatosisinin klasik formunda, üst ve alt solunum yollarında nekrotizan granülomatöz inflamasyon, glomerulonefrit, akciğer ve çeşitli organlarda nekrotizan vaskülit bulunur. Hemoptizi özellikle kavite gelişen olgularda görülür. Daha önce interstisyel akciğer hastalığı tanısı alan bir hastada hemoptizi gelişirse malignite olasılığı da akılda tutulmalıdır⁽¹¹⁾.

Sarkoidozda hemoptizi nadirdir. Solunum yolları tutulumuna ve aspergilloma gelişimine bağlıdır⁽¹⁴⁾.

Göğüs Ağrısı: Diffüz interstisyel akciğer hastalığının major bir belirtisi değildir. Spontan pnömotoraksa bağlı olarak gelişen akut plöretik göğüs ağrısı, interstisyel akciğer hastalıklarından Langerhans hücreli granülomatosis ve lenfanjiyoleyomiyomatozda görülür. Langerhans hücreli granülomatosis olgularının % 30- 40 'ında pnömotoraks bulunur. Kistlerin yırtılması sonucu gelişir. Lenfanjiyoleyomiyomatozda ise, bronşiyollerin çevresindeki düz kas hipertrofisine bağlı olarak hava yolu obstrüksiyonu, air-trapping ve kist gelişir. Bu kistlerin rüptürü pnömotoraksa neden olur. Sarkoidozda % 1-2 oranında gelişirken, idiyopatik pulmoner fibrozis, tubero sklerozis, nörofibromatozis, aliminyum pnömokonyozu (Shaver hastalığı) ve sklerodermada da pnömotoraks geliştiği bildirilmektedir^(5,15,16,17). İnterstisyel akciğer hastalıklarında göğüs ağrısı plörezi gelişimine de bağlıdır. Sarkoidozda % 0.8-1 oranında transuda veya eksuda vasfında, lenfositten zengin bazen eozinofillerin görüldüğü, biyopside nonkazeöz granülomlar ve fibröz plöritin hakim olduğu plörezi görülür. Lenfomatoid granülomatosisde, kollajen doku hastalıklarından romatoid artrit (%25), sistemik lupus eritematozus (%50), Sjögren sendromu, üremik akciğer ve ilaçlara bağlı gelişen interstisyel akciğer hastalıklarında da plörezi gelişebilir. Churg-Strauss sendromunda plevral mayide eozinofiller hakimdir. Asbest maruziyetinde plevral plak ve kalsifikasyon gelişebilir. İdiopatik pulmoner fibrozisde plörezi yoktur veya yok denecek kadar azdır. Lenfanjiyoleyomiyomatozda şilöz vasıfta mayi görülebilir. Sigara içmeyen bir kadında irreverzibl hava yolu obstrüksiyonu, pnömotoraks ve şilotoraks varsa ön tanı olarak lenfanjiyoleyomiyomatoz düşünülmelidir^(2, 5).

Yorgunluk- Kilo kaybı: Halsizlik ve kilo kaybı sık rastlanan ancak non-spesifik yakınmalardır. Ciddi kilo kaybı öncelikle malign hastalıkları düşündürmekle birlikte, interstisyel akciğer hastalığının ağır formlarında da görülür⁽⁶⁾.

ÖYKÜ

Öncelikli olarak hastalığın akut, epizodik veya kronik (Bkz. Tablo 1.3) olup olmadığına belirlenmesi gerekir. Akut hastalıkta, öykü genellikle 3 haftadan kısadır. Bu nedenle semptomların ortaya çıkış zamanı, süresi, hastalığın progresyon oranı, hemoptizi, ateş ve ekstratorasik semptomların eşlik edip etmemesi önemlidir. 3-4 haftalık hastalık öyküsü ve ateş varlığı bronşiyolitobliterans organize pnömoni, ilaçlara

bağlı interstisyel akciğer hastalığı ve hipersensitivite pnömonisini akla getirir. Akut başlangıç, İdiopatik pulmoner fibrozis, Langerhans hücreli granülomatozis ve kollajen doku hastalıklarına bağlı interstisyel akciğer hastalıkları için tipik değildir. Daha önce-sine ait raporlar ve eğer varsa radyografiler elde edilmelidir. Radyografik bulgular, semptomların ortaya çıkışından çok daha önceden var olabilir ve olayın kronik olduğunu gösterir. Akciğer grafisinde epizodik infiltrasyonların tespiti, epizodik özellik gösteren bir hastalık için ip ucu olabilir. Ancak interstisyel akciğer hastalıklarında bulgu-ların ortaya çıkışında, farklılıklara rastlanabileceği akılda tutulmalıdır. Örneğin, eozinofilik pnömoni, kriptojenik organize pnömoni ve Wegener Granülomatozisi akut, epizodik veya kronik başlangıçlı olabilir. İlaça bağlı diffüz parankimal akciğer hastalığı ise akut yada kronik olabilir^(8,18,19,20,21,22).

Meslek, Çevre ve Seyahat Öyküsü:

Pnömokonyoz ve hipersensitivite pnömonisinde meslek ve çevresel öykü, radyolojik bulgularla birlikte tanı koydurucudur. Öykü sistematik ve kronolojik olarak alınmalı, has-tanın ilk işi ve çalıştığı tüm işler, çalıştığı ortamda temas ettiği, kullandığı tüm maddeler ve korunma yöntemleri hem halen çalışan hem de emekli olduğu bilinen her hastadan öğrenilmelidir⁽⁶⁾. Hava yoluyla alınan ve interstisyel akciğer hastalığına neden olan en önemli inorganik madde asbest ve silikadır. 1950'li yıllarda flöresan lambaların yapımında berilyum tuzları yasaklandığı için berilyum daha az tehlikeli olmaya başlamıştır. Asbest, aşınmaya, ısıya ve kimyasal maddelerin etkisine dirençli olması gereken bütün malzemelerin yapımında kullanılır. Örneğin, ısı ve ses izolasyonu, oto-mobil fren balataları, su geçirmez levha yapımı ve gemi sanayinde asbestin yeri çok önemlidir. Ayrıca yurdumuzda özellikle İç Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde-ki bazı yerlerde tremolit asbest ve fibröz zeolit (erionite) içeren toprakların sıva badana ve dam toprağı amacıyla kullanılması sonucunda da asbestozis ve zeolitosis gelişmek-tedir. Bu nedenle hastanın yaşadığı yörelerin dikkatli olarak sorgulanması gerekir. Silikozis, genellikle taş ocaklarında çalışma, taşların parlatılması, işlenmesi ve kesilme-si sırasında gelişir. Maden damarlarına ulaşmak için tünel açılması esnasında silisyum-dan çok zengin kayaların delinmesi gerekir. Bunlardan başka baraj yapımında, porselen sanayinde, dökümhanelerde, kum püskürtülerek yapılan parlatma işinde ve zımpara malzemesi yapımında çalışanlarda da silikozis gelişebilir.

Çeşitli organik tozların inhalasyonu sonucu hipersensitivite pnömonisi gelişir. Çiftçi akciğeri hipersensitivite pnömonisinin prototipini oluşturur. Nemli olarak depolanmış samandaki thermophilic actinomyces inhalasyonu ile oluşur. Genellikle kış ve sonbah-ar mevsiminde gözükür. Hipersensitivite pnömonisinin teşhisi için hastanın güvercin, papağan, tavuk, gibi kuş ve kümes hayvanları ile teması, iş yerinde havalandırma tertibatı, nemlendirici olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Kimyasal toksik gaz ve dumanlar arasında klor ve nitrojendioksit ile temas sık görülür. Silolarda depo edilen tahılın fermentasyonu sonucu nitrojendioksit meydana gelir. Nitrojendioksidin inhalasyonu sonucu Silo doldurucuları hastalığı ortaya çıkar. Nitrojendioksit solunum yollarını fazla irrite etmediğinden, sıklıkla maruziyeti fark edilmez. İnhalasyondan birkaç saat sonra öksürük, dispne, ateş gibi solunum semp-tomları başlar. Akut akciğer ödemi gelişir. 2-3 hafta içinde semptomlar geriler. Başlangıç epizotundan sonra düzelen hastaların bir kısmında 2-5 hafta içinde öksürük, dispne gibi yakınmalar yeniden başlar. Bu durum bronşiolitis obliteransa bağlıdır⁽⁴⁾.

Paraziter hastalıklar pulmoner eozinofiliye neden olur; öyküde seyahat sorgulaması da yapılmalıdır.

İlaç Öyküsü: İnterstisyel akciğer hastalıklarının teşhisinde ayrıntılı ilaç kullanma öyküsü alınmalıdır. Tablo 9.1'de interstisyel akciğer hastalığına neden olan ilaçlardan

görülmektedir. Hastalar, lipoid pnömoniye neden olan burun damlası ve petrol ürünlerinin kullanımı ile ilgili de sorgulanmalıdır⁽²⁾.

Tablo. 9.1: İnterstisyel akciğer hastalığına neden olan ilaçlar

Sitotoksik ve immünoşüpresif ajanlar	Antimikrobiyal ajanlar
Busulfan	Nitrofurontain
Bleomisin	Sulfonamidler
Siklofosfamid	Penisilin
Klorambusil	
Nitrosürea	Antiinflamatuvarlar
Karmustin	
Metotreksat	Altın tuzları
Mitomisin	Penisilamin
Melfalan	Aminosalisilik asit
Prokarbazin	
Nöroaktif ve vazoaaktif ajanlar	İlaça bağlı SLE
Metiserjrid	Hidralazin
Fenitoin	
Beta Blokerler	Kardiyovasküler ajanlar
Karbamazepin	Amiodaron

Kalp ve Kollajen vasküler hastalık: Diffüz parankimal akciğer hastalığında, kardiyak hastalığın yanı sıra kollajen vasküler hastalık ve sistemik vaskülitte ait sorgulama da yapılmalıdır⁽⁵⁾.

Gastroözefagial reflü: Gastroözefagial reflü hikayesi, interstisyel akciğer hastalıklarında önemlidir. Gastrik asit aspirasyonuna bağlı akciğerlerin alt zonlarında fibrozis gelişebilmektedir⁽²⁾.

Kan transfüzyonu öyküsü: Diffüz interstisyel akciğer hastalığının başlangıcından aylar yada yıllar önce yapılmış olan kan transfüzyon öyküsünde AIDS olasılığı düşünülmelidir. AIDS akciğerin oportünistik enfeksiyonları ve enfestasyonları, özellikle pnömosistis karinii pnömonisine neden olarak interstisyel akciğer hastalığı görünümüne neden olabilir⁽²⁾.

İmmün yetmezlik (HIV pozitif veya diğerleri): HIV'e ilişkin risk faktörü olabilecek sorgulama (homo/biseksüel, İV ilaç alışkanlığı, HIV (+) anne, korunmasız seks) yapılmalıdır. İmmün yetmezlikli diğer hastalarda HIV (-) sitotoksik tedavi veya immünoşüpresan tedavi (transplantasyon, neoplasm, kollajen vasküler hastalık) sorgulanmalıdır⁽⁵⁾.

Kanser ve radyasyon: Akciğer, meme, mide ve pankreas maligniteleri akciğerlere metastaz yaparak lenfanjitik yayım olarak adlandırılan diffüz interstisyel infiltratlara neden olabilir. Radyoterapi uygulanan hastalarda ise 2-6 ay sonra kronik fibrozise bağlı interstisyel görünüm ortaya çıkabilir⁽¹⁾.

Sigara öyküsü: İnterstisyel akciğer hastalıkları ile tütün tüketimi ilişkilidir. Langerhans hücreli granülomatozisli hastaların %90'ında tanı anında aktif sigara içimi öyküsü vardır. Respiratuvar bronşiyolit yine sigara içicilerini etkileyen bir diğer interstisyel akciğer hastalığıdır. Good- Pasture sendromunda pulmoner hemoraji sigara içenlerin % 100'ünde görülürken, sigara içmeyenlerde sadece %20 oranında görülür. Buna karşılık hipersensitivite pnömonisi ve sarkoidoz sigara içenlerde genel populasyona göre daha nadirdir⁽²⁾.

Aile öyküsü: Tubero sklerozis ve nörofibromatozis otozomal dominant geçiş gösteren herediter hastalıklardır. Ailesel idiopatik pulmoner fibrozis, ailesel idiopatik pulmoner hemosideroz, sarkoidoz ve Hermansky-Pudlak gibi metabolik depo hastalıklarında ailede birden fazla bireyde aynı hastalığın görüldüğü bildirilmektedir⁽¹¹⁾.

FİZİK MUAYENE

Ateş: Diffüz interstisyel akciğer hastalığı ile ilgili ateşin bulunması en sık olarak aside dirençli basil, mantar ve virüslere bağlıdır. Ayrıca, diffüz interstisyel akciğer hastalığı olan olgularda bu enfeksiyonlar, sıklıkla glikokortikoid veya sitotoksik ilaçlarla tedavi, hemolitik hastalık veya AIDS sonucu gelişen immün yetmezliğe bağlı olarak ortaya çıkar. Akut hipersensitivite pnömonisi karakteristik olarak ateş ile birlikte. Akut interstisyel pulmoner fibrozisi olan olguların bir kısmında ateş görülebilir. Subakut ve kronik olguların çok büyük bir kısmında ateş yoktur. Sarkoidoz başlangıcında ateş olabilir. Bilateral hiler lenfadenopati, artralji, eritema nodosum ile karakterize Löfgren sendromunda ateş vardır. Bunun dışında sarkoidozlu hastaların %10'unda herhangi bir dönemde ateş görülebilir. Kronik eozinofilik pnömoni, Wegener granülomatozisi, lenfositik interstisyel pnömoni, eozinofilik granüloma, Good-Pasture sendromu ve idiopatik pulmoner hemosiderozisli bazı olgularda ateş bildirilmektedir⁽¹⁾. Kollajen doku hastalıkları, vaskülitler, lenfoma ve lenfanjitik karsinomada da ateş eşlik eden semptom olabilir⁽⁵⁾.

Siyanoz: İnterstisyel akciğer hastalıklarında arteriel hipoksemiye bağlı olarak santral siyanoz görülebilir^(1,5).

Kardiyovasküler bulgular: Santral venöz basınçta yükselme ve kor pulmonale bulguları diffüz interstisyel akciğer hastalıklarının çoğunda geç bulgu olarak ortaya çıkar^(1,2,5).

Sol ventrikül yetmezliği akciğerde pasif konjesyona neden olarak akciğer grafisinde diffüz interstisyel bir görünüme yol açar. Bu olgular ortopedik olup, fizik muayenede S3 galo (sol ventrikül protodiastolik galo) ve akciğerde alveol ve küçük hava yollarındaki ödeme bağlı olarak tipik yaş raller, bazen wheezing işitilir. Böyle bir durumda interstisyel hastalık yapan diğer nedenler araştırılmadan uygun kalp yetmezliği tedavisi yapılarak tanıya gidilir. Venöz basınçta artma ve ventriküler galo işitilmese bile eğer hasta ortopedik ise ve kalp hastalığı, aritmi öyküsü varsa akciğerde interstisyel görünümün sebebi olarak konjestif kalp yetmezliği olasılığı daima düşünülerek yetmezlik tedavisi başlanmalıdır^(1,5).

Diffüz interstisyel akciğer hastalıklarında en önemli fizik muayene bulgusu ral ve parmaklarda çomaklaşmadır.

Ral: İnterstisyel akciğer fibrozisli olguların fizik muayenesinde karakteristik olarak inspiryum sonunda, kulağa çok yakın ve yüksek olarak gelen, inspiratuar ince, kuru raller işitilir. Bu rallere selofon ralleri veya velcro ralleri de denir. Velcro ralleri terimi ile ifade edilmek istenen, bazı tansiyon aletlerinin manşonunda rastlanan sentetik maddenin birbirinden ayrılması esnasında çıkardığı sestir. Selofon kelimesi ile kastedilen ise bir selofan parçasının buruşturulduğunda çıkardığı ses olup karakteristik olarak idiopatik diffüz interstisyel akciğer fibrozisinde (olguların %90'ında) ve asbestozisli hastalarda (%50'sinde) işitilir. Bu ince rallerin, interstisyel fibrozisde elastik recoildeki anormal artmaya bağlı olarak kapanmış olan periferik hava yollarının inspirasyonda yeniden ani olarak açılması sonucu geliştiği ileri sürülmektedir. Fonopnömonik olarak bu raller kısa süreli, yüksek frekanslı, geç zamanlıdır ve solunum siklusunun uzun bir süresini kapsar^(1,2).

Raller, diffüz interstisyel fibrozisin hafif olduğu olgularda başlangıçta inspiryum sonunda ve ayaktaki hastada graviteye bağlı olarak akciğerlerin bazalarında işitilir,

pozisyona bağlı olarak rallerin dağılımı değişebilir. Hasta öne doğru eğildiğinde posterior bazaldeki raller kaybolabilir. Hastalığın ileri dönemlerinde pozisyon değişimi ile rallerin yeri değişmez ve tüm inspiriyumu kapsayabilir. Dar olan hava yollarından geçişe bağlı, raller ile birlikte ronküsler de işitilebilir. Hipersensitivite pnömonisi ve lenfositik interstisyel pnömonide de raller duyulur. Sarkoidoz, komplike pnömokonyoz ve Wegener granülomatozisinde ise rallerin nadir olarak duyulduğu bildirilmektedir^(1,2,12,22). Akciğer grafisi normal, asemptomatik hastada bilateral ince rallerin duyulması interstisyel akciğer hastalığı olasılığını da akla getirmelidir. İspiratuvar Squawk(Martı çığlığı);ekstremsk allerjik alveolitte duyulan ral olarak başlayıp müzikal nota özelliğinde devam eden solunum sesidir. Özellikle çiftçi akciğeri ve kuş besleyicileri akciğerine bağlı gelişen pulmoner fibrozisin bir bulgusudur^(23,24)

Wheezing: Akut allerjik bronkopulmoner aspergillozis, kronik eozinofilik pnömoni ve Churg-Strauss sendromu ile^(1,2,5) poliarteritis nodozalı olguların bazılarında işitilir^(1,2,5) Churg-Strauss sendromu doku ve kan eozinofilisi, nekrotizan vaskülit ve ekstrasvasküler granülomatoz inflamasyon ile karakterize sistemik bir hastalıktır.Astım vaskülitten yıllarca önce veya kısa bir süre önce ortaya çıkar.Lenfanjitis karsinomatoza, kronik eozinofilik pnömoni, respiratuvar bronşiyolit ve kuş antijenlerine karşı gelişen hipersensitivite pnömonisinde wheezing sık olmasa da saptanabilir⁽¹¹⁾. Ronküsler, sarkoidozda (bronş obstrüksiyonuna bağlı) ve bissinoziste de işitilebilir⁽¹⁾.

Çomak parmak: Çomak parmak birçok olguda ilerlemiş fibrotik akciğer hastalığını düşündürür. Diffüz interstisyel akciğer hastalıklarından en çok idiyomatik pulmoner fibrozis, asbestozis ve langerhans hücreli granülomatozisde çomak parmak görülür. Ayrıca lenfositik interstisyel pnömoni, idiyomatik pulmoner hemosiderozis ve ileri dönem pnömokonyozda da çomak parmak gelişebilir.Daha önce interstisyel akciğer hastalığı tanısı alan bir hastada çomak parmak gelişirse bronkojenik karsinom ekarte edilmelidir. Hipertrofik osteoartropati diffüz interstisyel akciğer hastalıklarında çomak parmağa eşlik etmez. Fakat idiyomatik interstisyel akciğer fibrozisinde çok nadir olarak görüldüğü bildirilmiştir. Diffüz interstisyel akciğer fibrozisinde çomak parmak %70-80 oranında görülmektedir. Bazı olgularda çomak parmağın nefes darlığı semptomundan veya akciğer grafisindeki anomaliden uzun süre önce geliştiği raporlanmıştır. Bazı hastalarda çomak parmak gelişirken, diğerlerinde niye gelişmediği net olarak bilinmemektedir. Sistemik sklerozise bağlı pulmoner fibrozis gelişen olgularda çomak parmak prevalansı çok düşüktür. Bu muhtemelen sistemik sklerozisle Raynaud fenomeninin birlikte olması sonucu parmakların beslenmesindeki azalmaya bağlıdır. Asbestoziste çomak parmak sık görülen bir bulgudur. Muhtemelen hastalığın lokalizasyonu ile ilgilidir. Alt lob tutulumlarında daha sık görüldüğü de bildirilmektedir^(1,2,3,11).

Sistemik Hipertansiyon: Kollajen doku hastalıkları, Good-Pasture sendromu ve vaskülitlerde görülebilir⁽⁵⁾.

Akciğer dışı organ tutulumları bazı interstisyel akciğer hastalıklarının tanısında yardımcıdır (Tablo 9.2)^(2,8).

Artrit: İnterstisyel akciğer hastalığı ile birlikte artiritin bulunması, kollajen doku hastalıklarını, özellikle romatoid artrit ve lupus eritematozusu düşündürür. Caplan sendromu ve Sjögren sendromunda da artrit görülebilir. Sarkoidoz ve Wegener granülomatozisinde artralji bulunabilir^(2,5,12).

Cilt bulguları: Sarkoidoz, histiyositozis X, skleroderma, lupus eritromatoz, dermatomyozitis, tubero sklerozis, nörofibromatozis ve Wegener granülomatozisinde cilt bulguları tanıya yardımcıdır^(2,17,25).

Sarkoidozda cilt lezyonları olarak eritema nodozum, lupus perniyo, küçük plaklar ve nodüler lezyonlar bulunur. Eritema nodosum hastalığın akut döneminde görülen ağrılı, kırmızı, renkli nodüller şeklindedir. Nonspesifik bir hipersensitivite reaksiyonu olan bu

nodüllerin rengi iyileşirken kahverengi sarımsı olur. Behçet hastalığında da görülür. İnfiltratif granülamatöz cilt lezyonları ise sarkoidozlu hastaların %30'unda bulunur. En sık görülen şekli lupus perniyodur. Burun, çene, kulak ve dudakta menekşe rengine, birbiri ile birleşmiş, destrüktif infiltrasyonlar şeklindedir. Kronik fibrotik sarkoidozda görülür, nazal konjesyon ve obstrüksiyon ile birlikte. Daha az sıklıkla küçük oval plaklar ve nodüller infiltrasyonlar izlenir. Skar dokusu üzerinde keloid gelişebilir veya skar sarkoidoz lezyonları ile infiltre olabilir. Sarkoidoz aktivasyonunda cerrahi skar dokusu bu nedenle kırmızı veya kurşuni renge dönebilir⁽¹⁷⁾.

Skleroderma deri ve derialtı dokularının endurasyonu ile karakterizedir. Hastalığın başlangıcında ellerde, yüzde, boyunda göğüsün üst kısmında ödem görülür. Daha sonra bu bölgelerde kalınlaşma, endurasyon gelişir. Deri atrofiktir ve balmumu görünümü alır. Bu lezyonlarla birlikte damarların obliterasyonuna bağlı terminal falanklarda gangrenler bulunur. Yüz derisindeki gerginlik nedeniyle hastalarda maske takılmış gibi bir ifade vardır. Telenjektaziler ve ağız kenarında pigmentasyon azlığı bulunur. CREST sendromu kalsinozis, Raynaud fenomeni, özefagus hipomotilitesi, sklerodaktili ve telenjektazi ile birlikte. Raynaud fenomeni Sjögren sendromunda da görülür⁽²⁶⁾.

Sistemik lupus eritematozuslu olguların %50'sinde kelebek tarzında raş, diskoid lupus saptanır⁽¹²⁾.

Tabero sklerozis mental gerilik, epilepsi ve yüzde adenoma sebaceum ile karakterizedir. Adenoma sebaceum burnun yan tarafında ve yanaklarda kelebek tarzında bir dağılım gösterir. Çok sayıda pembe veya esmer kırmızı renkli şişile benzer değişik çapta nodüllerden ibarettir. Subungual fibromlar da bulunur. Diğer iç organlarla birlikte akciğerde tutulur ve akciğerde yaygın fibrozis gelişir^(17,27).

Nörofibromatozis periferik, kranial sinirlerde ve deride çok sayıda nörofibromlar ile deride sütlü kahverengi lekelerin (cafe au lait) bulunduğu herediter bir hastalıktır. Akciğerde yaygın interstisyel fibrozis gelişebilir⁽¹⁷⁾.

Wegener granülamatozisinde akut nekrotizan anjitise bağlı deride nekroz ve ülserasyon izlenir. Churg-Strauss sendromunda vaskülit nedeniyle ürtiker, palpabl nodül ve purpura görülür.

Lenfomatoid granülamatozisde alt ekstremitelerde eritematöz lezyonlar, subkutan nodüller bulunur^(17,28).

Göz bulguları: Romatoid artritte episklerit; Wegener granülamatozisinde iridosiklit, retinal vaskülit, bilateral skleritis, keratokonjunktivit; sistemik lupus eritematozisde retinal arter trombozu; histiyositozis X'de orbitada ekzoftalmusa neden olan granülamatöz polip görülebilir.

Sarkoidozda iridosiklit, akut anterior üveit, kronik formda posterior üveit, optik nöropati ve lakrimal gland tutulumu olabilir. Göz lezyonları ile birlikte tükrük bezlerinde özellikle parotis bezinde tutulum varsa ortaya çıkan klinik tabloya Miculicz sendromu (uveo-parotidis) denir. Uveo-parotidis ile beraber beyin sinirlerinden (genellikle yüz siniri) birinin felci ve ateş yükselmesi var ise Heerford sendromu meydana gelir⁽²⁹⁾.

Sjögren sendromunda tükrük bezi ve lakrimal bez tutulumuna bağlı keratokonjunktivitis sikka, ağız kuruluğu ile poliartrit ve fibrozan alveolit gelişir⁽²⁾.

Kemik tutulumu: Sarkoidozisde el ve ayak kemiklerinin terminal falanklarında kemik destrüksiyonu ve kistleri meydana gelir. Sarkoid için spesifik olup Jungling kisti denir. Kemik tutulumu eosinofilik granülamda da görülür. Kafa kemiklerinin ve iskeletin başka bölgelerinde sınırları belirgin (zimba ile delinmiş gibi) lezyonlar görülür^(2,5).

Raynaud fenomeni: Sistemik sklerozis, Sjögren sendromu, diabetes insipitus langerhans hücreli granülamatozis, İdiopatik pulmoner fibrozis ve sarkoidozda gelişebilir⁽²⁵⁾.

Üst solunum yolu tutulumu : Wegener granülomatosisinde sık görülür. Sinüzit, nasal septum ve kıkırdak dokunun inflamasyonu ve destrüksiyonu sonucu semer burun deformitesi oluşur. Churg-Strauss sendromunda nazal polipozis, allerjik rinit ve sinüzit vardır. Sarkoidozda burun, nazofarenks mukozası tutulumuna bağlı olarak nazal obstrüksiyon, polipoid hipertrofi ve nazal septa perforasyonu gelişebilir⁽²⁾.

Kas zayıflığı ve hassasiyeti : Polimiyozit ve sarkoidoziste görülebilir. Polimiyozitis dermatomiyozitisle sıklıkla bir arada bulunur. Çizgili kasların inflamatuvar bir hastalığı olup, proksimal kasların zayıflığı ile ortaya çıkar⁽²⁾.

Böbrek tutulumu: İnterstiyel akciğer hastalığı ile birlikte böbrek tutulumu 1) Goodpasture sendromu 2) Sistemik nekrotizan vaskülit (Wegener granülomatosisi, Allerjik angiiit ve granülomatosis) 3) Kollajen doku hastalıkları (sistemik lupus eritematosis, skleroderma, Behçet hastalığı) 4) Lenfomatoid granülomatosis 5) Üremik pnömonitis 6) Amiloidozis 7) İnfeksiyon hastalıkları 8) Sarkoidozisde görülür^(2,5).

Sarkoidozisde böbreklerde granülatöz lezyonlar, kronik glomerulonefrit dışında kalsiyum metabolizması bozukluğuna bağlı hiperkalsüri, taş ve nefrokalsinozis görülebilir^(2,5).

Lenfadenopati: Lenfomatoid granülomatosis, sarkoidozis, Churg-Strauss sendromu, eosinofilik granüloma, idiopatik pulmoner hemosiderozisde bulunabilir^(2,5).

Hepatosplenomegali: Sarkoidozis, histiyositozis X, kronik berilyozis, idiopatik pulmoner hemosideroziste görülebilir^(2,5).

Tablo 9.2: interstisyel akciğer hastalıklarında ekstrapulmoner bulgular^(2,8)

ARTRİT	KDH, Sark, WG, GPS, Vas
CİLT	
Eritema nodozum	Sark, KDH, BS,
Makülopapüler raş	KDH, ilaçlar, lipoidozis , Amil, Sark, Vas, Gaucher hastalığı
Heliotropik raş	Dermatomyozit
Cafe-au-lait lekesi	NF
Albunizm	Hermansky-Pudlak sendromu.
Diskoid lupus	SLE, İPF,
Telenjektazi	Skl, PM-DM
Kütanöz vaskülit	WG, RA, Mikroskopik polianjitis, SLE
Kalsinozis	Skl, PM-DM
Subkütan nodüller	RA, NF, Vas
Raynaud fenomeni	KDH, İPF
GÖZ TUTULUMU	
Skleritis	Sark, SLE, Skl, WG, Mikroskopik polianjitis
Keratokonjonktivitis sikka	SS
Üveit	Sark, BS, Ankilozan spondilit
Lakrimal bez genişlemesi	Sark
TÜKRÜK BEZİ BÜYÜMESİ	Sark, SS
KEMİK TUTULUMU	EG, Sark, LC, Gaucher hastalığı
ÜST SOLUNUM YOLU TUTULUMU	WG, Sark, Churg-Strauss sendr.
MİYOZİT ve KAS GÜÇSÜZLÜĞÜ	KDH, Sark, İlaç (L-Triptofan), PM
BÖBREK TUTULUMU	
Glomerulonefrit	KDH, WG, GPS, Sark
Nefrotik sendrom	Amil, İlaça bağlı, SLE, Sark
Renal kitle	Lenfanjiyoleyomiyomatozis, tuberoskleroz
Hematüri	Vas
LENFADENOPATİ	Sark, LC, LİP, Lenfoma
HEPATOSPLENOMEGALİ	Sark, EG, KDH, Amil, LİP, Lenfoma
PERİKARDİT	Radyasyon pnömonisi, KDH
DİABETES İNSİPİTUS	EG, Sark
NÖROLOJİK TUTULUM	Sark, LC, NF, TS, KDH, WG, Mikroskopik polianjitis
SİSTEMİK HİPERTANSİYON	KDH, GPS, Vas

Kısaltmalar: Amil:amiloidizis; BS:Behçet Sendromu; EG:eozinofilik granülom; GPS: good-pasture sendromu; İPF:idiopatik pulmoner fibrozis; KDH:kollajen doku hastalığı; LC:lenfanjitis karsinomatoza; LİP:lenfositik interstisyel pnömoni;NF:nörofibromatozis; PM-DM:polimiyozit-dermatomyozit; RA:romatoid artirit; Sark: sarkoidoz; Skl:skleroderma; SLE:sistemik lupus eritema-tozum; SS:sjögren sendromu; TS:tuberoskleroz; WG:Wegener granülomatozu; Vas:Vaskülit

KAYNAKLAR

1. DeRemee RA. *Facets of the Algorithmic Synthesis* In: DeRemee RA, (ed.) *Clinical Profiles of Diffuse Interstitial Pulmonary Disease*. New York: Futura, 1990; 9-22
2. Schwarz MI. *Approach to the understanding, diagnosis, and management of interstitial lung disease*. In: Schwarz MI, King TE (eds.) *Interstitial Lung Disease*. London: B.C. Decker Inc, 1998; 1-31
3. James DG, Neville E, Siltzbach IE, et al. *A worldwide review of Sarcoidosis*. *Ann NY Acad Sci* 1976; 278: 321-34
4. Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ. *Pulmonary Lymphangiomatosis: A review*. *Am J Pathol* 1975; 79: 348-82
5. Cushey MJ, Davison AG, Bois RM, et al. *The diagnosis, Assessment and Treatment of Diffuse Parenchymal Lung Disease in Adults*. *Thorax* 1999; 54 (suppl 1): 5-7
6. Gordon LS. *Interstitial Pulmonary Fibrosis. Seminars in Clinical Features, Natural History and Complications*. *Respiratory Medicine* 1984; 6: 71-9
7. Fishman AP. *Approach to the patient with Respiratory Symptoms*. In: Fishman AP (ed.) *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. New York: Mc GrawHill, 1998; 362-93
8. Raghu G. *Interstitial Lung Disease: A Clinical Overview and General Approach*. In: Fishman AP (ed.) *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: Mc GrawHill, 1998; 1037-55
9. Firk JN. *Hypersensitivity pneumonitis*. In: Epler GK, (ed.) *Clinics in Chest Medicine*. WB Saunders Company. Philadelphia 1992; 13: 303-9
10. Bovike Sj, Munro NC, White JES, et al. *Platypnea-orthodexia in cryptojenic fibrosing alveolitis*. *Respir Med* 1995; 89: 387-89
11. Schwarz MI, Cherniack RM, King TE. *Diffuse alveolar hemorrhage and other rare infiltrative disorders*. In: Murray JF, Nadels JA, (eds.) *Respiratory medicine*. 2nd Ed. Philadelphia: WB Saunders Comp, 1994: 1889-1994.
12. Zamora RM, Warner ML, Tuder R R, et al: *Diffuse alveolar heamorrhage and systemic lupus erythematosus: Clinical presentation, histology, survival, and outcome*. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:192
13. Sullivan EJ: *Lymphangiomyomatosis. A review*. *Chest* 1998; 114:1689-1703
14. Sheffield EA: *Pathology of Sarcoidosis* In: Sharma OP (ed.) *Clinics in chest Medicine*. Philadelphia : WB Saundres Comp, 1997: 741-755
15. Hance AJ, Cadranel J, Soler P et al. *Pulmonary and extrapulmonary Langerhans cell granulomatosis (Histiocytosis-x)*. *Semin Respir Med*, 1988; 9: 349-368
16. James DG: *Sarcoidosis of the respiratory tract*. *Semin Respir Med* 1986; 8:1-11
17. Sharma OP. *Selected Pulmonary Cutaneous Syndromes*. *Seminars in Respiratory Medicine* 1988; 9(3): 239-45
18. Allen JN, Davis WB. *Eosinophilic lung diseases*. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1423-38
19. Davison AG, Heard BE, Mc Allister WAC, et al. *Cryptogenic organizing pneumonitis* *QJ Med* 1983; 52: 382-94
20. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al. *Wegener's granulomatosis : Prospective clinical and therapeutic experience with 55 patients for 21 years*. *Ann Intern Med* 1983; 98:76-85

21. White DA, Stover DE. Severe bleomycin induced pneumonitis. Clinical features and response to corticosteroids. *Chest* 1984; 86: 723
22. Pirila P, Sovijarvi AR, Kaisla T, et al. Crackles in patients with fibrosing alveolitis, bronchiectasis, COPD and heart failure. *Chest* 1991; 99: 1076-83
23. Loudon RG, Murphy RLH. Lung sounds. In: RG Crystal, JB West (eds.) *The Lung*. New York, Raven, 1991; 1011-19
24. Murphy RLH, Loudon RG. Lung Sounds in Health and Disease. In: Davis GS, Marcy TW, Scward EA (eds.) *Medical Management of Pulmonary Disease*. New York, Marcel Dekker, 1999; 111-122
25. Sharma OP, Nam H. Cutaneous Manifestations of Pulmonary Disease. *Seminars in Respiratory Medicine* 1988; 9(4): 385-93
26. Allende HD, Ona FV, Naronha AI. Bleeding gastric telangiectasia; complicating of Raynaud's phenomenon, esophageal motor dysfunction, sclerodacty and telangiectasia (CREST) syndrome. *Am J Gastroenterol* 1981; 75: 354-356
27. Patton WF, Lynch JP. Lymphomatoid granulomatosis: Study of four cases and literature. *QJ Med* 1971; 40: 115-25
28. James DG, Graham E. Oculopulmonary Syndromes. *Seminars in Respiratory medicine* 1988; 9(4) 380-4
29. Moller DR. Systemic Sarcoidosis. In: Fishman AP (ed.) *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. New York: Mc GrawHill, 1988; 1055-68

Tuğrul ŞİPİT

Mine Önal KAYHAN

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH) farklı klinik ve histopatolojik özellikleri olan çok geniş bir hastalık grubunu kapsamasına rağmen, benzer fizyolojik disfonksiyon özellikleri gösterirler.

İnterstisyel akciğer hastalıklarında pulmoner parankimde değişik kompozisyonlarda ve değişik şiddetlerde hücrel inflamasyon ve kollajen doku elemanlarında artış izlenir. Bu durum akciğerin mekanik özelliklerinde karakteristik değişikliklere ve gaz alışverişinde bozulmalara neden olur. Sonuçta fizyolojik disfonksiyon olarak bu hastalarda akciğer kompliansında azalma, statik akciğer hacimlerinde azalma, solunum işinde artma ve diffüzyon kapasitesinde azalma görülür. Egzersiz sırasında tüm bu fizyolojik parametrelerdeki değişimler daha belirgin hale gelir⁽¹⁻⁴⁾.

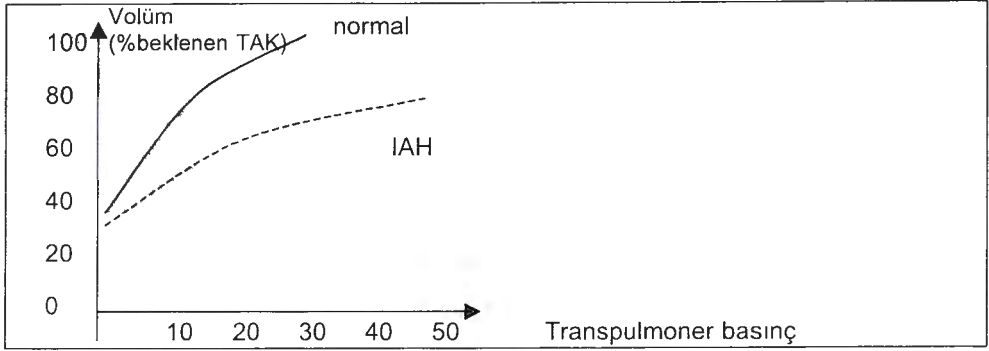
Yukarıdaki özellikler göz önüne alındığında İnterstisyel akciğer hastalıklarında fizyolojik değişimleri 3 başlık halinde incelemek uygun olacaktır.

1. Pulmoner mekaniklerdeki değişimler
2. Gaz alışverişi anormallikleri
3. Egzersiz patofizyolojisi

1. PULMONER MEKANİKLERDEKİ DEĞİŞİKLİKLER: Parankimal değişiklikler akciğerleri daha katı hale getirir yani akciğerin elastik geri dönüş gücü (elastik recoil) artmaktadır. Akciğerin içe doğru kapanma eğiliminin artması ve ekspansiyonunun zorlaşması sonucu:

- a) Akciğerin statik kompliansı azalır
- b) Akciğer volümleri azalır
- c) Solunum işi artar

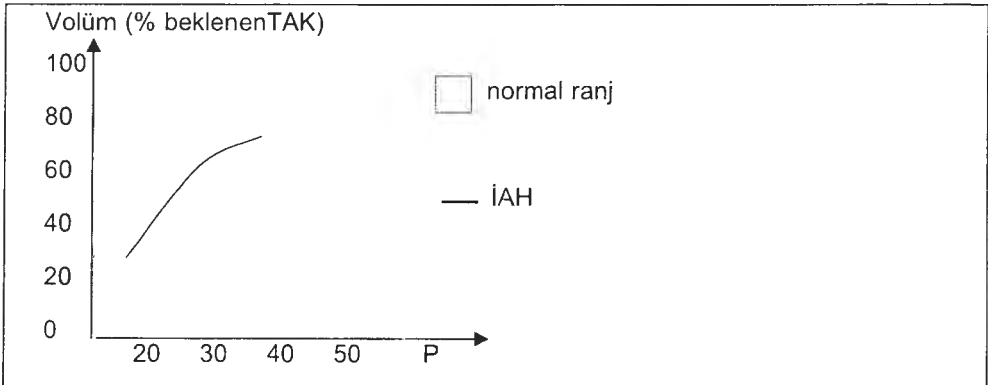
a) Komplians: İnterstisyel akciğer hastalıklarında akciğer kompliansının azalması (birim transpulmoner basınç farkı ile akciğerlere giren hava miktarının azalması) sonucu statik ekspiratuar basınç-hacim (P-V) eğrisi, normal kişilerden elde edilenlere göre aşağıya ve sağa doğru yer değiştirir ^(1,5,6). Bu durum Şekil 10.1'de görülmektedir.



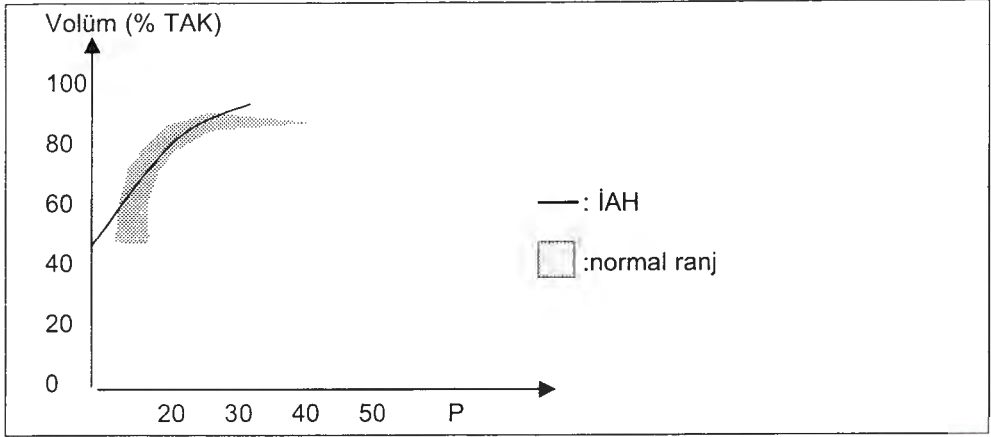
Şekil 10.1: Statik ekspiratuar basınç-hacim eğrisi

Akciğer kompliansının azalması sonucu akciğerin ekspiryum kapasitesinde azalma görülür, diğer bir ifade ile akciğeri ekspansiyon etmek daha zor hale gelir. Bunun anlamı intersitisyel akciğer hastalıklı olan bir kişiye akciğerin belli bir hacim ile genişleyebilmesi için oluşturulması gereken güç normal kişilere göre daha fazla olmak zorundadır. İntersitisyel akciğer hastalıkları olanlarda statik basınç-hacim eğrisinin diğer bir özelliği ise total akciğer kapasitesi (TAK) düzeyinde transpulmoner basıncın normal kişilerden daha yüksek bulunmasıdır (transpulmoner basınç alveol basıncı ile plevra basıncı farkıdır ve akciğerin içeri doğru kapanma gücünü dengeleyen basınçtır). Maksimum akciğer haciminde oluşan transpulmoner basınç hastanın TAK düzeyi ile ters orantılıdır. TAK ne kadar azalırsa oluşan transpulmoner basınç o kadar fazla olur⁽²⁾. Bu durum küçük akciğer hacimlerinin başta diafragma olmak üzere inspiratuar kaslara mekanik avantaj sağlaması ile açıklanır. Bu kaslarda uzunluk-gerilim gücü ilişkileri daha avantajlı hale gelmiştir ve bunun sonucu olarak da kasılma yetenekleri dolayısı ile de kuvvet oluşturma kapasiteleri artmıştır⁽¹⁾.

İntersitisyel akciğer hastalıklarında akciğer kompliansının azalması bir çok nedene bağlıdır. Bunların içinde en önemli faktör fonksiyon gören alveoler ünitelerin kaybına bağlı olarak akciğer volümünün azalmasıdır. Statik basınç-hacim eğrisi elde edilirken hacim kolunda (dikey kol) hastanın beklenen TAK yüzdesi yerine hastada bulunan TAK yüzdesi kullanıldığında ileri derecede fibrozisi olan intersitisyel akciğer hastalıklarında basınç-hacim eğrisinin normal ranjına döndüğü görülür⁽⁷⁾. Şekil 10. 2'de gösterilen bu durum fonksiyonel alveol ünitelerinin azalması (akciğer hacminin azalması) ve geri kalan alveol ünitelerinin normal elastisitesini korumaları ile açıklanabilir.



Şekil 10.2-a: Basınç-hacim eğrisi



Şekil 10. 2 - b: Basınç - Hacim eğrisi

Akciğerin elastik özelliklerinin değişmesi, alveollerin genişleyebilme yeteneklerinin azalması ve alveoler yüzey gerilimi artışı gibi faktörlerde İAH'nda statik kompliansın azalmasında rol oynayan faktörlerdir. Ancak bunların rolü akciğer volümü azalmasına göre daha azdır⁽¹⁾.

b) Akciğer volümleri: İnterstitiyel akciğer hastalıklarında akciğer mekaniklerindeki değişimin diğer bir sonucu statik akciğer volümlerinin azalmasıdır. Vital kapasite (VK) ve TAK azalması fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK) ve rezidüel volüme (RV) göre daha barizdir. RV/TAK oranı (normali yaklaşık 0,3) artmış olarak bulunur^(1-4, 8, 9).

İnterstitiyel akciğer hastalıklarında statik akciğer volümleri içinde en fazla etkilenen VK'dır. VK düşmesinin de esas nedeni fonksiyonel alveol ünitelerinin (fibrozis tarafından oblitere edilmesi, inflamatuvar süreç, ödem, eksuda ile dolmaları sonucu) azalmasıdır. İAH'da TAK karakteristik olarak azalmış bulunmasına rağmen TAK azalması sıklıkla VK'ya göre daha azdır. TAK inspiratuar kas gücü ile göğüs duvarı ve akciğerin kombine içeri doğru kapanma gücü (recoil) arasındaki denge tarafından belirlenir. İAH'da inspiratuar kas gücü sıklıkla korunduğu için azalan akciğer kompliansına rağmen TAK, VK'ya göre rölatif olarak daha iyi korunur⁽¹⁰⁾.

İnterstitiyel akciğer hastalıklarında FRK de azalmıştır. Ancak bu azalma VK ve TAK'ye oranla daha azdır. TAK istirahat düzeyinde göğüs duvarının dışarı doğru hareket eğilimi ile akciğerin içeri doğru eğilimi arasındaki denge tarafından belirlenir. İAH'da göğüs duvarı konfügürasyonunda herhangi bir değişiklik olmadığı için FRK rölatif olarak daha iyi korunur⁽¹⁰⁾.

RV ise İAH'nda en iyi korunan statik akciğer volümüdür. Sıklıkla beklenenin %80'i ve üstünde bulunur. Kistik hava boşluklarının (radyolojik olarak bal peteği görünümü oluşumlar) ve eşlik eden küçük hava yolu hastalığına (genellikle sigara içimi sonucu oluşur) bağlı hava hapsinin varlığı İAH'de RV'nin diğer statik hacimler düzeyinde düşmemesinin nedenleridir. Her iki durumda da RV fazla düşmez⁽¹⁾. Daha önce de belirtildiği gibi İAH'da RV/TAK oranı normalden yüksektir. Langerhans hücreli granülomatosis, kistik değişiklikler gösteren ileri evre sarkoidozis, lenfanjioleyomiyomatosis, inorganik toz hastalıkları, bazı kollajen vasküler hastalıklar gibi bazı İAH'lerde RV/TAK oranı diğerlerine göre daha fazla artma göstermektedir⁽²⁾.

Başta VK olmak üzere statik akciğer volümleri İAH'lerde tipik olarak düşük bulunmasına rağmen bunlar İAH için spesifik fizyolojik bulgular değildir. Obstrüktif akciğer hastalıklarında, inspiratuar kas güçsüzlüğüne neden olan hastalıklarda, göğüs duvarı hastalıklarında ve akciğer rezeksiyonlarında da düşebilir⁽¹⁾.

İnterstisyel akciğer hastalıkları primer olarak akciğer parankimini etkiler, bu nedenle hava yolu fonksiyonları genellikle bozulmamıştır. Bazı durumlarda İAH'de hava yolu tutulumunun morfolojik ve fonksiyonel bulguları bulunabilir. Özellikle sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi, eozinofilik granülom ve kollajen vasküler hastalıklarda, hava yollarında inflamasyon ve/veya fibrozis sonucu daralmalar görülebilir. Hava yollarındaki histolojik değişimlere rağmen İAH'da fonksiyonel bozukluk sıklıkla gösterilemez^(2,3).

Hava yolu fonksiyonunu yansıtan ekspiratuar akım hızları İAH'de düşük bulunur. Ancak bu düşmenin nedeni hava akımına olan direnç değildir. Maksimum ekspiryum akım hızları akım direnci yanında akciğerin ekspansasyon durumuna (akciğer hacmine) da bağlıdır. Düşük akciğer hacimlerinde yapılan ekspiryumda elde edilen maksimum ekspiryum akım hızları da düşük bulunur. İAH'de akciğer hacmi azaldığında akım hızları akım direnci normal olmasına rağmen mutlak değerler açısından düşük bulunur (FEV1, FEF 25-75 değerleri düşüktür). Ancak akciğer hacimlerine oranlanan akım hızları normal veya normalin üzerindedir (eşit hacimde ekspiryum yapan normal kişilere göre). Çünkü artmış elastik recoil ekspiryumun itici gücünü de artırır. Sonuçta FEV1/FVC oranı normal veya normalin üzerinde bulunur⁽⁴⁾.

İnterstisyel akciğer hastalıklarında sıklıkla küçük hava yolları (<2 mm çaplı) etkilendiği için spirometrik olarak ekspiryum akım hızlarının ölçümü yeteri kadar hassas bir yöntem değildir. Küçük hava yolu daralmalarına karşı daha hassas yöntemler olan kapanma volümü, dinamik komplians, helyum-oksijen izo basınç-akım eğrisi gibi yöntemler kullanılmalıdır. Ancak tüm bu yöntemleri teknik açıdan uygulamaları zordur ve yeterince standardize edilmiş değildirler^(3,11). Kabaca VK ve TAK'de azalma FRK'nin normal bulunması, RV'nin beklenenden yüksek bulunması İAH'de eşlik eden hava yolu obstrüksiyonunun göstergesidir⁽⁴⁾.

c) Solunum işi: İnterstisyel akciğer hastalıklarında akciğer mekaniklerindeki değişimin (artmış elastik recoil) neden olduğu diğer bir fizyolojik bozukluk ise solunumun inspiratuar işinin artmasıdır. Artmış solunum işi genellikle dakika solunumunu kısıtlamaz. Aksine İAH'de dakika solunumu (VE) normalin üstündedir. Ancak artmış solunum işi İAH'de solunum şeklini etkiler. Bu hastalar tipik olarak düşük tidal volüm (TV)ler ile solunum yaparlar. TV düşmesinin nedeni VK'nin düşmesidir. Yeterli VE'nin sağlanabilmesi için solunum sayısı (f) artırılır. Artan solunum sayısı ile birlikte hem inspiryum süresi (Ti) hem de total solunum süresi (TT) kısalır ancak Ti/TT oranı değişmez. Sonuç olarak İAH'de klinikte sık ve yüzeysel bir solunum şekli karşımıza çıkar⁽²⁾.

2. GAZ ALIŞVERİŞİ ANORMALİKLERİ: Gaz alışverişi anormallikleri arter kan gazlarının analizi ve diffüzyon kapasitesinin ölçümü ile incelenir. İAH'de arter kan gazı analizinin karakteristik bulgusu arteriyel hipoksemi (PaO_2 'de düşme) ve artmış alveole-arteriyel parsiyel oksijen basınç farkı (P(A-a)O_2)dir. Parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO_2) ise sıklıkla normal veya düşük bulunur. İAH'nda hava yolu fonksiyonları genellikle korunduğundan sık ve yüzeysel solunum şekli ile normal veya artmış olan dakika solunumunun sağladığı alveol ventilasyonu da normal veya artmıştır. PaCO_2 alveol ventilasyonu ile ters orantılıdır. Hiperkapni İAH'da nadiren görülür ve genellikle terminal dönemin göstergesidir⁽¹⁾.

PaCO_2 istirahat sırasında hastalığın erken dönemlerinde sıklıkla normal sınırlardadır. P(A-a)O_2 değeri gaz alışverişi bozukluğunun gösterilmesi için PaO_2 değerinden daha hassas bir yöntemdir. Hastalığın erken dönemlerinde bile sıklıkla artmış bulunur⁽¹²⁾.

İnterstisyel akciğer hastalıklarında diffüzyon kapasitesi (DLCO) sıklıkla azalmış bulunur. DLCO gaz alışverişi bozukluğunun gösterilmesinde rölatif olarak hassas bir yöntem olarak kabul edilir ve İAH'da erken dönemlerinde bile düşük bulunabilir⁽³⁾.

İntersitisyel akciğer hastalıklarında gaz alışverişini bozan mekanizmalar aşağıdaki gibi sıralanabilir⁽¹⁾:

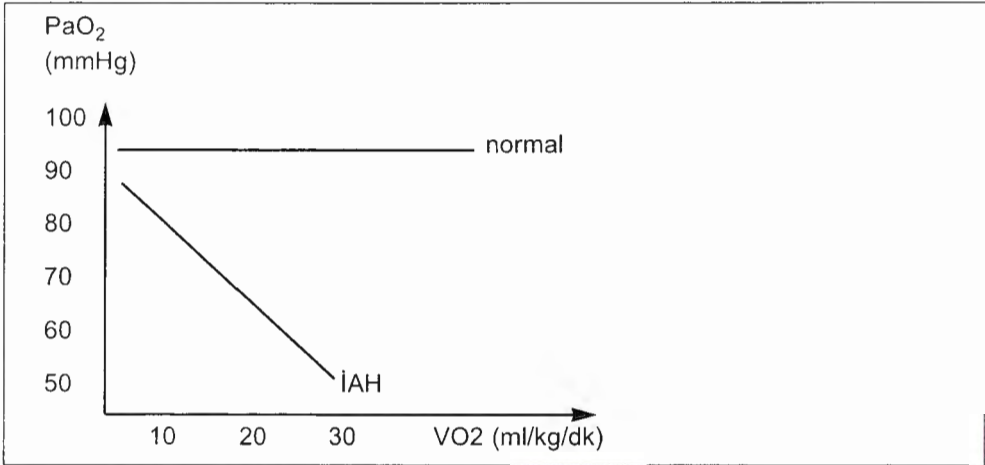
a) Diffüzyon bozukluğu: Alveolo-kapiller yatakta azalma, alveolo-kapiller membranın kalınlaşması ve pulmoner kapiller kan hacminin azalması diffüzyon kapasitesini azaltan sebeplerdir. Görüldüğü üzere bozulmuş diffüzyonun hem membran hem kan komponenti vardır. Yapılan çalışmalarda membran komponentinin daha önemli olduğu gösterilmiştir. Membran komponenti içinde de ortalama alveoler yüzeyin azalmasının, membran kalınlığı artışından daha fazla rol oynadığı gösterilmiştir. Birçok hastada DLCO düşükkken, DLCO/VA oranının normal veya normale yakın bulunması bunun kanıtıdır⁽¹³⁾

İntersitisyel akciğer hastalıklarında arteriyel hipokseminin asıl nedeni olarak diffüzyon bozukluğu kabul edilmekte idi. Hatta bu hastalık grubuna alveolo-kapiller blok sendromu ismi bile verilmişti. Ancak günümüzde diffüzyon bozukluğunun PaO₂ düşmesindeki esas neden olmadığı gösterilmiştir. Diffüzyon bozukluğu sadece kapiller transit süresinin (eritrositin akciğer kapillerlerinde kaldığı süre) bariz olarak kısaltıldığı ileri egzersiz sırasında arteriyel hipoksemi etyolojisinde önemli rol oynamaktadır^(1, 2, 13).

b) Ventilasyon perfüzyon dengesizliği: İAH'de zaman sabitinde bölgesel farklılıklar vardır. Zaman sabiti bir alveol ünitesi bazında o ventilasyonu sağlayan hava yolunun direnci (R) ile o ünitenin kompliansının (C) çarpımı ile bulunur ($ZS=R \times C$). Bu sabit o ünitenin ne kadar hızla hava ile dolup boşalacağını belirler (14). Dolayısıyla zaman sabitindeki bölgesel değişiklikler ventilasyonun üniform olmayan dağılımına neden olur. Bu da V/Q oranlarında heterojenitenin artmasına neden olur. İAH'nda alveoler ünitelerin çoğunda normal veya normale yakın V/Q korunurken alveoler ünitelerin yaklaşık toplamın %10'unda V/Q oranları belirgin olarak düşüktür (< 0,1). Bu tip alveoler üniteler istirahat sırasındaki arteriyel hipokseminin en önemli nedenidir⁽¹⁾.

c) Sağ-sol şant: İntrapulmoner şantlar İAH'da sıklıkla önemsizdir. Ancak bazı hastalarda klinik açıdan önemli olabilecek şant fraksiyonu (anatomik venöz karışım) oluşabilir. Bu durum genellikle progresif fibrozisi olan ileri dönem hastalarda oluşur ve oksijen tedavisine yanıt vermez.

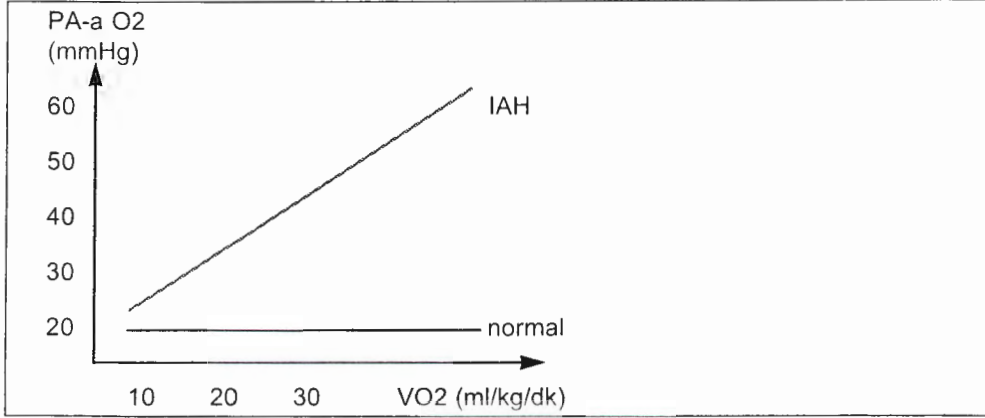
3) EGZERSİZ PATOFİZYOLOJİSİ: İAH'da gaz alışverişini bozukluğuna ait tüm fizyolojik parametreler egzersiz sırasında daha da bariz hale gelir. Egzersiz ile istirahatte görülmeyen arteriyel hipoksemi oluşabilir veya var olan hipoksemi daha da derinleşebilir (Şekil 10.3).



Şekil 10. 3: İntersitisyel akciğer hastalarında egzersiz hipoksemisi

İntersitisyel akciğer hastalıklarında egzersiz sırasında arteriyel hipokseminin artması nedenleri arasında: eritrositlerin akciğer kapillerlerinden geçiş süresinin kısalması, istirahat sırasında kapalı olan kapillerlerin egzersiz sırasında açılıp perfüze olamaması (yetersiz recruitment), akciğere gelen miks venöz kandaki oksijen konsantrasyonunun (PVO₂) düşmesi (egzersiz yapan kaslar fazla oksijen kullanırlar) ve artan şant fraksiyonu sayılabilir⁽¹⁾.

İAH'de egzersiz ile P(A-a)O₂'de artma görülür (Şekil 10.4).

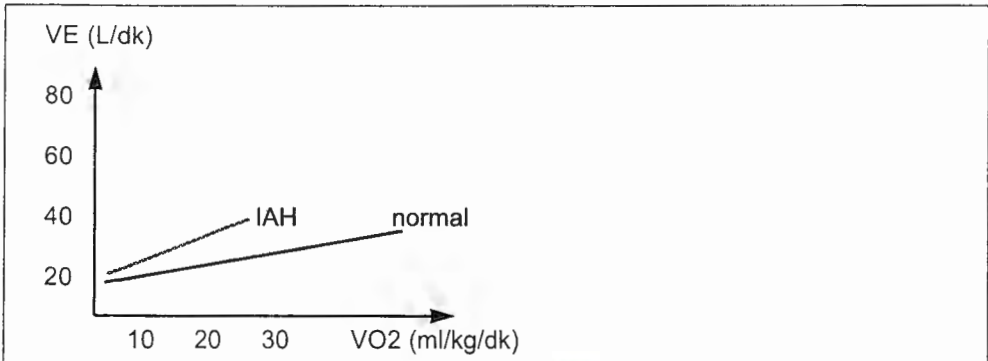


Şekil 10.4: Egzersiz ve P(A - a) O₂ ilişkisi

İntersitisyel akciğer hastalıklarında egzersiz sırasında DLCO'daki düşüklük daha da bariz hale gelir. Normal kişilerde ise bunun tersi ile DLCO artış gösterir. Bunun nedeni egzersiz sırasında akciğer kapiller yatağında kapalı kapillerlerin açılıp perfüze olması (recruitment) ve açık olanlarında genişlemesi (distansiyon) ile diffüzyon kapasitesi artışıdır. Yani egzersiz sırasında diffüzyon için gerekli yüzey alanı artırılır. İAH'da bu kompensatris mekanizmalar yeterince oluşamadığı için egzersiz sırasında normal kişilerin tersine DLCO düşer. İAH'de ayrıca kapiller kan hacmi de düşüktür^(1,13).

Egzersiz testleri gaz alışverişi anormalliklerinin saptanmasında istirahatte uygulanan testlere göre çok daha hassastır. İAH'nin erken dönemlerinde bile anlamlı sonuç verir⁽²⁾.

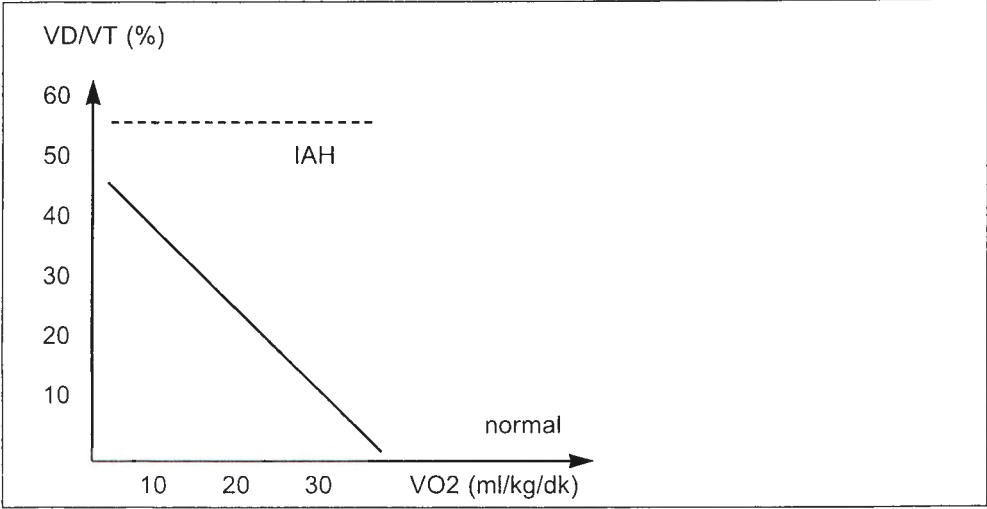
İntersitisyel akciğer hastalıklarında akciğer mekaniklerindeki değişiklikler sonucu pik ventilasyon genellikle düşüktür ancak anormal mekanikler dakika solunumunu sınırlandırmaz. İstirahatte normalden yüksek olan VE egzersiz sırasında normal kişilerden daha yüksek bulunur (Şekil 10. 5).



Şekil 10.5: Egzersiz ve dakika solunumu ilişkisi

Egzersiz ile fizyolojik ölü boşlukta (VD/VT) da artış olur. Ayrıca egzersiz ile arteriyel hipoksemi derinleşir ve metabolik asidoz oluşur. Tüm bunlar solunumu uyaran faktörlerdir. Bunlara bağlı olarak İAH'de egzersiz sırasında normal kişilerden daha yüksek dakika solunumu oluşur^(1,2).

İntersitisyel akciğer hastalıklarında istirahat bile sıklıkla VD/VT oranı yüksektir. Normal kişilerde egzersiz sırasında düşen VD/VT oranı İAH'de düşmez aksine daha da yükselir (Şekil 10. 6).



Şekil 10.6: Egzersiz ve fizyolojik ölü boşluk ilişkisi

İntersitisyel akciğer hastalıklarında görülen yüksek VD/VT oranlarını kompanse etmek yani hiperkapniyi önleyebilmek için dakika ventilasyonu artar. İstirahat sırasında VD/VT oranındaki artmanın nedeni normal olarak ventile olan alveol üniterin kapiller yatağının fibrozise bağlı olarak oblitere olması ve VT'deki düşmedir. Egzersiz sırasında ise normalde kapalı olan kapillerlerin açılarak perfüze olmasının fibrozis nedeniyle yeterince oluşamamasıdır⁽¹⁵⁾.

Egzersiz sırasında hipoventilasyon gelişmediği için hiperkapni genellikle görülmez. Hiperkapni sadece eşlik eden obstrüktif bir hastalık varlığında veya inspiratuar kas zayıflığı durumlarında gelişir⁽¹⁾.

Normal kişilerde, egzersiz gibi yüksek ventilasyon gereksinimi gösteren durumlarda bu gereksinimi karşılamak üzere tidal volüm artar. İAH'de inspiratuar kapasitede belirgin bir kısıtlama olduğundan egzersiz sırasında VT'de artış gözlenmez^(1, 16-18).

İnspiratuar kapasitenin kısıtlanması ve VT artışının engellenmesi sonucu intersitisyel akciğer hastaları egzersiz sırasında artan ventilasyon gereksinimlerini sağlayabilmek için solunum frekanslarını artırır ve ekspiryum kaslarını kullanarak VT'yi ekspiryum yedek hacmi üzerine doğru kaydırarak artırma yollarına başvururlar⁽¹⁾. Rölatif olarak düşük egzersiz düzeylerinde bile İAH'de dakikada 50-60'a varan solunum sayıları sıkça rastlanan bir bulgudur. Bu hastalarda hem inspiryum hem ekspiryum süreleri ileri derecelerde kısalmıştır⁽¹⁹⁾. Ekspiratuar akım sınırlamasının olmadığı durumlarda sık ve yüzeysel solunum şekli İAH'de efektif bir stratejidir ve dispne hissini azaltır⁽¹⁾.

İntersitisyel akciğer hastalıklarında solunum işi istirahat sırasında olduğu gibi egzersiz sırasında da normal kişilere göre belirgin olarak artmış bulunur. İAH'de ventilasyonun litresi başına düşen solunum işi (herhangi bir ventilasyon düzeyinde) normal

kişilere göre 4-6 kat daha fazla bulunur⁽¹⁾. İstirahatte olduğu gibi egzersiz sırasında da artmış solunum işinin nedeni elastik direnç artışına bağlı olarak akciğer mekaniklerindeki değişimdir^(1,2).

İnterstisyel akciğer hastalıklarında akciğer mekanikleri solunum kasları, özellikle diyafragma için avantaj oluştursa da bu hastalarda kas gücünü gösteren maksimal inspiratuar plevral basınç, transdiyafragmatik basınç farkı, maksimal inspiratuar ve ekspiratuar ağız içi basınçlarında anormallikler görülebilir. Arteriyel hipoksemi, steroid miyopatisi, çizgili kasları tutan vasküler patolojiler, malnütrüsyon ve elektrolit denge bozuklukları gibi faktörler İAH'de solunum kas zayıflığına neden olabilir. Egzersiz sırasında arteriyel hipoksemisinin derinleşmesi, elastik yüklenmenin artması gibi nedenler kas zayıflığının daha da artmasına neden olurlar. Egzersiz sırasında inspiratuar kas yorgunluğu görülebilir⁽¹⁾.

Pulmoner hipertansiyon İAH'de istirahat sırasında nadiren yüksektir ancak egzersiz ile hastalığın erken dönemlerinde bile yükselir⁽⁴⁾. VK beklenenin %50'sinin, DLCO beklenenin %45'inin altına düştüğünde istirahatte bile pulmoner hipertansiyon görülür⁽²⁰⁾. Bunun nedenleri pulmoner kapiller yatağın interstisyel süreçle obliterasyonu, hipoksik vazokonstriksiyon, azalmış akciğer hacmidir. Recruitment ve distansiyon sonucu normal kişilerde pulmoner arter basınç artmaz ancak İAH'de egzersiz sırasında yeterli recruitment ve distansiyon oluşmaması sonucu pulmoner arter basıncı artar⁽¹⁾.

İnterstisyel akciğer hastalıklarında egzersiz intoleransı beklenen tipik bir bulgudur. Egzersiz intoleransına neden olabilen çok sayıda faktör vardır. Bunlar:

- Ventilatuar kapasitenin azalması ve/veya ventilatuar gereksinimin artması
- Mekaniklerdeki değişimler (elastik direnç ve solunum işinin artması)
- Solunum kas zayıflığı
- Genel olarak kas iskelet sisteminin kondüsyonsuzluğu ve zayıflığı
- Kardiyovasküler bozukluklar
- Periferik vasküler yetmezlik
- Motivasyon eksikliğidir.

Yapılan çalışmaların çoğunda İAH'de egzersizin, solunum ve kardiyovasküler sistemlerin fizyolojik sınırlarına ulaşılmadan önce dispne hissi veya bacak yorgunluğu gibi nedenlerle sınırlandırıldığı gösterilmiştir^(15,21).

Akciğer mekaniklerindeki değişimler İAH'de maksimum ventilatuar kapasitenin belirgin şekilde azalmasına neden olur. Buna bağlı olarak da İAH'de herhangi bir solunum işi düzeyinde ventilatuar stres (gereksinim / kapasite oranı) normal kişilere göre daha fazladır⁽¹⁵⁾. Ayrıca egzersiz sırasında arteriyel hipoksemi daha da derinleşir. Akciğer mekaniklerindeki değişim ve gaz alışveriş bozukluğu İAH'de maksimum egzersiz performansını bozan akciğere ait nedenlerdir. Diğer bir ifade ile İAH'da solunumsal rezerv belirgin şekilde azaldığı için bu hastalar erkenden kendi egzersiz tavanlarına ulaşırlar⁽¹⁵⁾.

İnterstisyel akciğer hastalıklarında egzersiz performansının bozulması bazı tedavi yöntemleri ile iyileştirilebilir. Bunların başında hastalara egzersiz sırasında dışardan oksijen uygulaması gelmektedir⁽²²⁾. Dışardan verilen oksijen arteriyel desatürasyonu azaltarak veya önleyerek hipoksik solunum dürtüsünü ve buna bağlı olarak da dakika ventilasyonunu azaltır. Dakika ventilasyonunun azalması solunum kaslarının işini azaltır ve maksimum ventilasyona daha yüksek egzersiz düzeylerinde ulaşılır. Ayrıca dışardan verilen oksijen ile maksimum oksijen tüketimi (pik VO₂) artırılır. Çünkü egzersiz sırasında kaslara olan oksijen sunumu artırılmıştır. Bu da egzersiz yapan kaslarda anaerobik metabolizmayı ve metabolik asid birikimini azaltır. Böylece egzersiz yapan kasların yorulmasını geciktirir. Sonuç olarak dışarıdan oksijen verme ile interstisyel akciğer

hastalarında egzersiz dayanıklılığı artırılır ve egzersiz sonrası arteriyel desatürasyonun önüne geçilir⁽¹⁵⁾. İAH'de egzersiz performansını artıran diğer bir tedavi yöntemi de egzersiz eğitimidir.

FİZYOLOJİK ÖLÇÜMLERİN KLİNİK KULLANIMI

Klinikte fizyolojik ölçümler tanıya, hastalığın derecesinin saptanmasına, tedaviye yanıtın izlenmesine ve hastalığın seyrinin takibine yardımcı olurlar. Ancak fizyolojik ölçümler İAH'de spesifik tanı konmasını sağlayamazlar. Spesifik tanı için tipik fizyolojik bulguların yanında hastanın klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgularının birarada incelenmesi gerekmektedir. Hastaların yaklaşık %10'unda fizyolojik bozukluklar radyolojik bulgulardan daha önce açığa çıkar. Bunun aksine belirgin radyolojik ve histopatolojik anormalliklerin varlığına rağmen VK, TAK ve DLCO gibi fizyolojik testler normal sınırlarda bulunabilir⁽¹⁾.

Yeni başlayan dispne, öksürük gibi semptomların varlığında normal ekspiryum akım hızları varlığında VK, TAK ve DLCO değerlerinde azalma saptanırsa ve egzersiz ile gaz alışveriş bulguları (PaO₂, P(A-a)O₂, DLCO) daha da bozuluyorsa interstisyel bir hastalık olasılığı yüksektir ve spesifik tanı için ileri tetkik endikasyonu vardır. Bir kere daha vurgulamak gerekirse yukarıdaki fizyolojik bulgular İAH için spesifik değildir. İAH dışında bir çok hastalık (göğüs duvarı patolojileri, akciğer rezeksiyonları, nöromüsküler hastalıklar statik akciğer volümlerini, pulmoner vasküler hastalıklar, anemi, amfizem gibi hastalıklar da DLCO'yu azaltır) benzer tabloya neden olur⁽¹⁾.

Solunum mekaniklerini gösteren, solunum kaslarının gücünü, küçük hava yolları fonksiyonlarını ve V/Q dengesizliğini ölçen testler klinikte rutin olarak kullanılmazlar.

Özet olarak, statik akciğer volümleri (VK, TAK) ve DLCO gibi basit testler ölçüldükleri döneme ait hastalık derecesini güvenilir şekilde ortaya koymakta yeterlidir. Bu test sonuçlarının zaman içindeki değişimleri ise hastalığın seyri hakkında faydalı bilgiler verir^(1, 8).

Daha önce de belirtildiği üzere fizyolojik testler ile değişik İAH'ler arasında ayırıcı tanı yapma olanağı yoktur. Ancak fizyolojik testler ile spesifik tanı için bazı ipuçları elde edilebilir. Bunlara örnek vermek gerekirse;

- Sarkoidozda FEV1/FVC oranı diğer İAH'lere göre daha fazla düşer çünkü granülo-matöz lezyonlar bronşiyal ağaçta belirgin daralmalara neden olabilir.

- Küçük hava yolu tutulumu gösteren İAH'lerde RV değeri normal veya normale yakın bulunur.

- İdiopatik pulmoner fibroziste RV diğer İAH'lardan daha fazla azalmıştır, ayrıca DLCO azalması daha barizdir (diğer İAH'lara göre benzer VK ve TAK düzeylerinde DLCO'daki düşme daha fazladır).

- İspiratuar kasların da tutulduğu İAH'lerde (örneğin konnektif doku hastalıkları) restriktif özellikler daha barizdir, yani VK ve TAK'deki azalma diğer İAH'lardan daha fazladır⁽¹⁾.

İnterstisyel akciğer hastalıklarında egzersiz testlerinin de önemi büyüktür. Egzersiz testleri istirahat sırasında görülmeyen gaz alışveriş problemlerini açığa çıkarabilir. Ayrıca egzersiz testleri İAH'de egzersiz intoleransına yol açabilecek ilave patolojileri de (eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar, kas iskelet sistemine ait problemler gibi) açığa çıkarabilir^(1, 15).

TEDAVİ YANITININ TAKİBİ

Bilindiği gibi biyopsi materyalinde fibrozis yerine inflamatuvar komponentin belirgin olması tedavi yanıtı için iyi bir göstergedir. Ancak hiçbir fizyolojik test İAH'de inflamatuvar komponent ile fibrozisi birbirinden ayırt edemez⁽¹⁾. Akciğer kompliansı, maksimal transpulmoner basınç gibi mekanikleri gösteren testler fibrozis derecesi ile statik akciğer volümlerinden ve DLCO'dan daha fazla korelasyon gösterse bile bu testlerde inflamasyon varlığını ekarte ettiremez⁽²³⁾. Buna benzer olarak egzersiz sırasında görülen gaz alışveriş anormalliklerinin derecesi fibrozis derecesi ile korelasyon gösterse bile bu testlerde tedavi yanıtının önceden belirlenmesinde yeterince güvenilir değildir⁽²⁴⁾.

Tedavi öncesi alınan baz değerlerin tedavi yanıtının önceden saptanmasında belirgin bir katkısı olmasa da, bu testlerin seri olarak tekrarlanması tedavi yanıtının monitörizasyonunda önemli rol oynar. Egzersiz testleri bu konuda daha üstün olmalarına rağmen pratikte sık kullanılmaz. Pratikte sıklıkla, klinik ve radyoloji ile birlikte statik akciğer hacimleri ve DLCO tedavi yanıtının saptanmasında kullanılan yöntemlerdir. VK'da en az %10, DLCO'da en az %20'lik düzelme tedavi yanıtının kriterleri olarak kabul edilirler⁽²⁵⁾. Daha ilerlemiş ve irreversibl hale gelmiş İAH'de tedavi yanıtı kriterleri olarak dispne azalma ve egzersiz toleransında iyileşme yeterli sayılabilir⁽¹⁾.

FİZYOLOJİK ÖLÇÜMLER VE PROGNOZ İLİŞKİSİ

İnterstisyel akciğer hastalıklarında yaşam süresi ile ilişkisi olabilecek çok sayıda faktör üzerinde durulmaktadır. Bu faktörlerin içerisinde fizyolojik ölçüm bulguları da yer almaktadır⁽¹⁾. Erbes ve arkadaşları başlangıç VK değerini beklenenin %60'ı, TAK değerinin beklenenin %80'i altında olmasının kötü prognozu gösterdiğini raporlamıştır⁽²⁴⁾. Statik akciğer volümleri prognozun saptanmasında sık kullanılan ve faydalı testlerdir. Statik akciğer volümlerinin yanında DLCO, istirahat ve egzersiz sırasında PaO₂ ve P(A-a)O₂ değerleri de prognoz tahmininde kullanılabilir⁽²⁴⁻²⁷⁾. Ancak bu konuda yapılan çalışmalarda birbirleri ile çelişen sonuçlar elde edilebilmektedir, örneğin bir çalışmada başlangıç DLCO değerinin prognostik değeri bulunamazken, başka bir çalışmada başlangıç DLCO değerinin prognozun göstergesi olduğu bulunmuştur^(24, 28).

Prognoz tahmininde başlangıç değerlerinin yanında tedavinin birinci yılı bitiminde elde edilen fizyolojik düzelmelerin derecesi de önem taşımaktadır. Hanson ve arkadaşları birinci yılın bitiminde P (A-a) O₂ değerinde ≥ 5 mm Hg'lık bir düşme olmasını iyi prognoz göstergesi olarak kabul etmişlerdir.⁽²⁵⁾

Sonuç olarak VK ve DLCO prognoz tahmini ve tedavi yanıtının izlenmesinde pratikte sıklıkla yeterli olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. O'Donnell DE. *Physiology of interstitial lung disease*. In: Schwarz MI; King TE, (eds.) *Interstitial Lung Disease*. 3rd ed. London: BC Decker Inc, 1998: 51-70.
2. Jackson LK, Fulmer JD. *Structural functional features of the interstitial lung disease*. In: Fishman AP, *Pulmonary diseases and disorders*. New York: Mc Graw-Hill Inc, 1988: 739-54.
3. Raghu G. *Interstitial lung disease: a clinical overview and disorders*. 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill Inc, 1998: 1037-53.
4. Warwick MT. *Infiltrative and interstitial lung diseases. General principles and diagnostic approach*. In: Murray JF, Nadel JA. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia WB Saunders Company: 1988: 1435-44.

5. Wagers SS, Boudier TG, Kaminsky DA, Irvin CG. The invaluable pressure-volume curve. *Chest* 2000; 117: 578-83.
6. Gibson GN, Pride NB, Davis J, Schroter RC. Exponential description of the static pressure-volume curve of normal and diseased lung. *Am Rev Respir Dis*. 1979; 120: 799-811.
7. Gibson GJ, Pride NB. Pulmonary mechanics in fibrosing alveolitis the effects of lung shrinkage. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 637-47.
8. Kirtland SH, Xinterbaver RH. Pulmonary function tests and idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1997; 11: 7-8.
9. Acron SD, Dales RE, Cardinal P. How accurate is spirometry at predictory restrictive pulmonary impairment. *Chest* 1999; 115: 869-73.
10. Gottlieb DJ, Snider GL. Lung function in pulmonary fibrosis. In: Phan SH, Thrall RS. (eds) *Lung biology in health and disease*. New York: Marcel Dekker, 1995: 85-135.
11. Fulmer JD, Roberts WC, von Gal ER, Crystal RG. Small air ways in idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of morphologic and physiologic observations. *J Clin Invest* 1977; 60: 595-610.
12. Risk C, Epler GR, Gaensler EA. Exercise alveolar-arterial oxygen pressure difference in interstitial lung disease. *Chest* 1984; 85: 69-74.
13. Johnson DC. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Resp Med* 2000; 94: 28-37.
14. Kaminsky DA. Principles of air movement into and out of the lung. In: Davis GS. (ed). *Medical management of pulmonary diseases*. New York: Marcel Dekker Inc. 1999: 31-49.
15. Marciniuk DD, Watts RE, Gallagher CG. Dead space loading and exercise limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1994; 105: 183-9.
16. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Bek KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise. *Chest* 1999; 116: 488-503.
17. Crausman RS, Jennings CA, Tudor RM et al. Pulmonary histiocytosis-X: Pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 426-35.
18. Forte S, Carlone S, Vaccaro F et al. Pulmonary gas exchange and exercise capacity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 1999; 26: 2591-4.
19. Burdon JGW, Killian KJ, Jones NL. Pattern of breathing during exercise in patient with interstitial lung disease. *Thorax* 1983; 38: 778-84.
20. Panos RJ, Mortenson RL, Nikroil SA, King TE. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med* 1990; 88: 396-404.
21. Rampulla C, Balocchi S, Dacosto E, Ambrosino N. Dyspnea on exercise: pathophysiologic mechanisms. *Chest* 1992; 101: 248-52.
22. Harris-Ere AO, Shidhar G, Clemens RE et al. Oxygen improves maximal exercise performance in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1616-22.
23. Kanengiser LC, Rapoport DM, Epstein H, Goldring RM. Volume adjustment of mechanics and diffusion in interstitial lung disease. *Chest* 1989; 96: 1036-42.
24. Erbes R, Schaberg T, Luddenkemper R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1997; 111: 51-3.
25. Hanson D, Winterbaver RH, Kirtland SH, Wu R. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1995; 108: 305-10.

26. *Martinez TY, Pereira CAC, dosSantos ML et al. Evaluation of the Short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2000; 117: 1627-32.*
27. *Schwartz DA, Van Fossen DS, Davis CS et al. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 444-9.*
28. *Jezek V, Fucik J, Michaljanic A et al. The prognostic significance of functional tests in cryptogenic fibrosing alveolitis. Bull Eur Physopathol Respir 1980; 16: 711-20.*

Yurdanur ERDOĞAN
Ülkü Yılmaz TURAY
Müge AYDOĞDU

İnterstisyel akciğer hastalıklarının tanı ve izleminde radyolojik görüntüleme teknikleri, özellikle Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT) vazgeçilmez tanı yöntemleridir.

I/AKCIĞER RADYOGRAFİSİ

Akciğer radyografisi, kolay uygulanabilirliği ve düşük maliyeti nedeniyle interstisyel akciğer hastalıklarının (İAH) ortaya çıkarılmasında, tanımlanmasında ve izleminde önemli rol oynamaktadır. Biopsi ile interstisyel akciğer hastalığı tanısı koyulan olguların yaklaşık % 90'ında akciğer radyografisinde lezyon görülmektedir⁽¹⁾. Kimi zaman semptom ve fonksiyonel bozukluklar gelişmeden önce hastalık ilk kez akciğer radyografisinde tesadüfen saptanabilir. Radyolojik bulguların paterninin tanınması da, ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Ayrıca seri göğüs grafilerinin kıyaslanması, hastalığın progresyonu veya regresyonu hakkında fikir verebilir. Radyografik olarak akciğer volümündeki azalma progressif restriktif akciğer hastalığını gösterir.

Bunlara karşın, bazı durumlarda akciğer grafisi yetersiz kalabilir. İnterstisyel akciğer hastalığının erken evresinde akciğer grafisi duyarlı değildir. Biopsi ile interstisyel akciğer hastalığı olduğu kanıtlanan olguların en az % 10'unda göğüs radyografisi normal bulunmuştur⁽¹⁾. Normal göğüs radyografisi idiopatik pulmoner fibrozis (IPF), sarkoidoz, deskvamatif interstisyel pnömoni (DİP), respiratuar bronşiolit, bronşiolitis obliterans ve hipersensitivite pnömonisinde görülmekle birlikte, herhangi bir interstisyel akciğer hastalığının erken döneminde de görülebilir^(2,3). Bu nedenle akciğer radyografisinin normal olması, interstisyel akciğer hastalığının olmadığını göstermez.

Akciğer radyografisi, İAH'de inflamasyonun yoğunluğuna ilişkin çok az bilgi verir. Akut ve geri dönüşebilir bir akciğer hastalığına ait buzlu cam görünümünü, tekniğe de bağlı olarak, özellikle obez hastalarda değerlendirmek güçtür.

İAH'de akciğer radyografisinde, diffüz alveoler ve interstisyel infiltratlar olmak üzere iki patern görülür. Birçok hastalıkta bu iki patern birlikte izlenir.

A/Alveoler İnfiltratlar:

Herhangi bir hacim değişikliği olmadan, terminal bronşiolün distalinde asiner ünitedeki havanın yerini sıvı, protein ve hücrel elemanların almasından veya interstisyel

patolojinin hava boşlukları üzerine basısından kaynaklanır. Alveoler patern, ya hava bronkogramlarıyla homojen konsolidasyon ya da asiner rozetlerle (hava alveologramı) birlikte, sınırları net seçilemeyen, değişik büyüklükte, yer yer birleşme eğilimi gösteren nodüler lezyonlardan oluşur. (Tablo 11.1)⁽⁴⁾.

Tablo 11.1. Alveoler Paternin Radyolojik Bulguları:⁽⁴⁾

- Hava bronkogramları
- Asiner rozetler (hava alveologramı)
- Diffüz konsolidasyon
- Sınırları net seçilemeyen nodüler lezyonlar
- Silüet belirtisi

Hava bronkogramı, alveoler infiltrasyon alanının içerisinde açık, havalı bronşların belirgin şekilde görülmesidir. Hava alveologramı ise; infiltrasyon alanında, hastalıklı ya da içleri dolu alveoller arasında sağlam alveollerin oluşturduğu düzensiz saydam alanların görülmesidir. Alveoler infiltratlar, lokalizasyonuna göre komşu kan damarları, kalp ve diyafragma kenarlarını silerek silüet belirtisi verirler.

Akcığe radyografisinde alveoler dolum paterni gösteren hastalıklar akut veya kronik olarak gelişirler (Tablo 11.2)^(4,5).

Tablo 11.2. Alveoler Paternin Ayırıcı Tanısı:^(4,5)

-Akut:

-Pulmoner Ödem (ödem sıvısı):

- Kardiyojenik akciğere ödem
- Nonkardiyojenik akciğere ödem (ARDS)
- Böbrek patolojisi veya aşırı sıvı yüklenmesi
- İlaçlar (özellikle eroin, methadon ve salisilatlar)
- Yüksek irtifa
- Boğulayazma
- Toksik gaz inhalasyonu (Klor, Fosgen, SO₂ vb)

-Diffüz Alveoler Hemoraji (Eritrosit, hemosiderin yüklü makrofajlar):

- Travmatik kontüzyon
- Good-Pasture Sendromu
- Pulmoner-renal yetmezlik
- Hemorajik diatez
- İdiopatik pulmoner hemosiderozis

-Aspirasyon (mide içeriği ve benzeri)

-Pnömoniler (viral, pnömosistis karinii pnömonisi)

-Kronik:

-Alveoler proteinozis (proteinöz sıvı)

-Alveoler sarkoid (lenfosit-makrofaj alveolit veya birbirleriyle birleşmiş granülomlar)

-Alveol hücreli karsinom (malign hücreler)

-Bronşioalveoler metastaz (pankreas, memeden kaynaklanan malign hücreler)

-Pulmoner lenfoma (malign lenfositler)

-Lenfositik interstisyel pnömoni (lenfoplazmositik hücreler)

-Deskuamatif interstisyel pnömoni (makrofajlar)

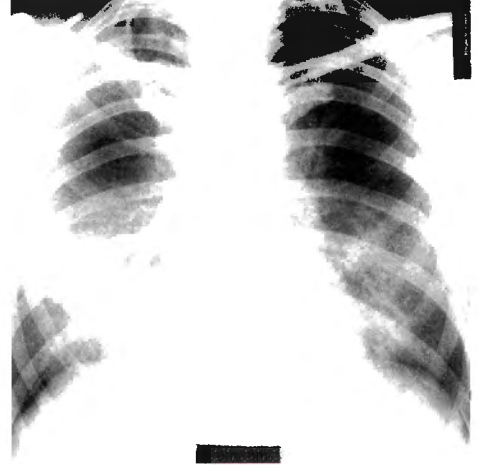
-Eozinofilik pnömoni (eozinofil, makrofaj, lenfositler)

-Alveoler mikrolitiasis (kalsiyum, fosfat taşları)

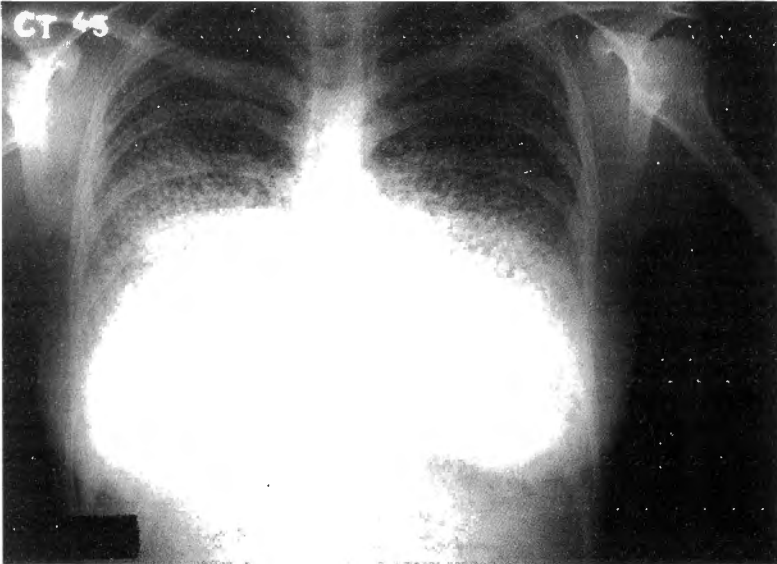
- Bronşiolitis obliterans-organize pnömoni (kollajen)
- Kronik mineral yağ aspirasyonu (yağ yüklü makrofajlar)
- Hipersensitivite pnömonisi (lenfoplazmositer hücreler)
- Kronik enfeksiyonlar (tüberküloz, mantar)

Alveoler patern gösteren hastalıklardan sarkoidoz, lenfoma, lenfositik interstisyel pnömoni (LIP) ve nadiren idiopatik pulmoner hemosiderozis hiler veya mediastinal lenfadenopati ile birlikte dir. Alveoler proteinoziste, tipik olarak diyafragmaya hemen komşu parankim korunmuştur (Resim 11.1).

Kronik eozinofilik pnömonideki (KEP) görünüm pulmoner ödemin radyografik negatifidir; çünkü alveoler infiltratlar akciğerin periferik bölgelerinde daha belirgin olmaya eğilimlidir. Benzer alveoler paternin bazı bronşiolitis obliterans organize pnömonili (BOOP) olgularda da görüldüğü raporlanmıştır⁶⁾. Akut eozinofilik pnömonide ise daha çok diffüz alveoler dolum paterni olur. Pulmoner alveoler mikrolitiaziste her iki akciğerde bazal yerleşimli, kum tanesi gibi, keskin kenarlı opasiteler saptanır; bu görünüm karyagdı manzarası olarak tanımlanır (Resim 11.2).



Resim 11. 1: Alveoler proteinozislis bir olguda alveoler patern örneği.



Resim 11. 2: Pulmoner alveoler mikrolitiaziste kar yağdı manzarası .

B/İnterstisyel İnfiltratlar:

İnterstisyel kompartmanın, ödem sıvısı, inflamatuvar hücreler, düz kas proliferasyonu, granülomlar, malign hücreler, amiloid veya kollajen ile genişlemesi ve şeklinin bozulması radyolojik olarak interstisyel infiltratlara neden olur. İnterstisyel infiltratlar

nodüler, buzlu cam, lineer-retiküler, bunların kombinasyonu olan retikülonodüler görünümler şeklindedir⁷⁾.

Nodüler Patern:

İnterstisyel nodüllerin boyutları 2-3 mm (milier) ile 10 mm arasında değişebilir. Bu nodüllerin alveoler nodüllerden en önemli farkı, homojen ve kenarlarının oldukça keskin olmasıdır. Milier görünüm; infeksiyöz granülomatöz hastalıklar, non-infeksiyöz granülomatöz hastalıklarla bazı metastatik malign hastalıklarda görülür. Milier nodüller zamanla birleşir ve sonuçta büyüklükleri üniform olmayan nodüller oluşur (Tablo 11.3)⁽⁴⁾ (Resim 11. 3-4).

Milier tüberküloz ve milier metastaz gibi hematolojik yayılım sonucu gelişen nodüller ya diffüz olarak dağılırlar ya da akciğer perfüzyonuna bağlı olarak alt zonlarda yerleşim gösterirler.



Resim 11. 3: Üst zonlarda nodüler patern ve hilusta yumurta kabuğu kalsifikasyonunun gözlendiği silikozis olgusu .



Resim 11. 4: Langerhans hücreli granülomatozis. Üst ve orta zonda belirgin, yer yer kavitasyon gösteren nodüler opasiteler .

Tablo 11.3. Akciğer Grafisinde Diffüz Nodüler Patern Oluşturan İnterstisyel Akciğer Hastalıkları:⁽⁴⁾

İnfeksiyonlara bağlı granülokoz hastalıklar;

- Milier tüberküloz
- Su çiçeği pnömonisi
- Histoplazmozis
- Koksidiyomikozis

Noninfeksiyöz granülokoz hastalıklar;

- Sarkoidoz (evre 2,3)
- Silikozis
- Kömür işçisi pnömokonyozu (KİP)
- Langerhans hücreli granülokozis (eozinofilik granüloz, histiyositozis X)
- Hipersensitivite pnömonisi
- İntravenöz talkozis
- Berilyozis
- BCGozis

Metastatik malign hastalıklar;

- Hipernefroma
- Tiroid kanseri
- Meme kanseri (adenokarsinom)
- Malign melanom
- Lenfoma

Lipoid pnömoni (Lenfanjiogram)

Bronşiolitis

Amiloidozis (kalsifiye olabilir)

Gaucher hastalığı

Buzlu Cam Görünümü:

Çapı 1 mm kadar olan granüler opasiteler, tüllenme veya buzlu cam görünümü oluştururlar. Teknik kalitesi iyi olmayan grafilerde farkedilmesi zordur.

Lineer-retiküler İnfiltratlar:

Yaygın çizgisel ya da ağ şeklinde görünümüdür. İnce, orta veya kaba patern olarak tanımlanır (Resim 11.5). Genellikle nodüler infiltratlarla birlikte bulunur (retikülonodüler patern) (Resim 11.6).

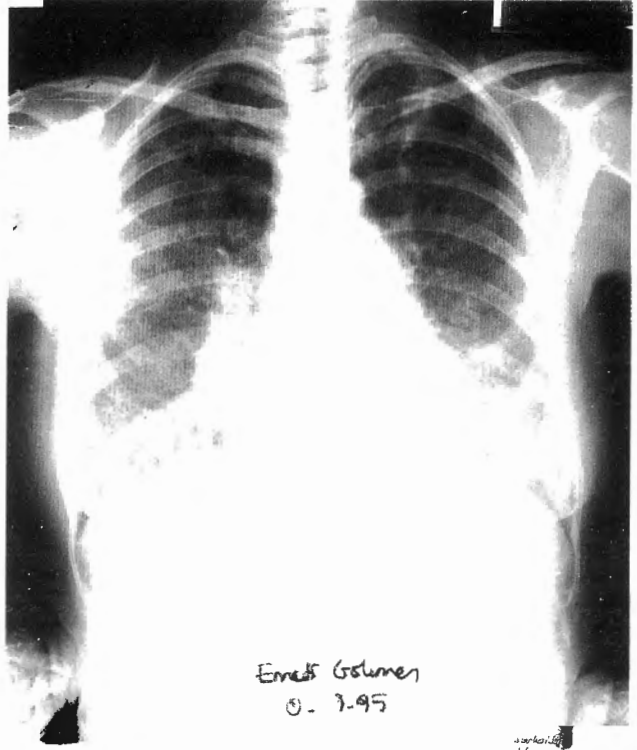


Resim 11. 5: Sklerodermada tabanlarda retiküler patern, ayrıca sol apeks ve sağ orta zon periferinde tüberküloza bağlı lezyonlar .

Aşırı fibrozis sonucu gelişen bal peteği akciğeri de lineer-retiküler interstisyel paternin diğer bir görünümüdür.

C/Mikst Patern (alveoler ve interstisyel infiltratlar):

Mikst paternin (alveoler ve interstisyel) tanınması daha zordur. Alveoler proteinozis, diffüz alveoler hemoraji, eozinofilik pnömoni, BOOP gibi alveoler patern gösteren hastalıklar kronik ve tekrarlayıcı ise interstisyel fibrozis gelişir⁽¹³⁾. Diffüz interstisyel patern genellikle alveoler dolum paterni ile birliktelik gösterir. Örneğin İPF ve kollajen vasküler hastalıklarda interstisyel inflamasyon ve kollajen birikimiyle birlikte intraalveoler makrofajlar ve intralumener fibrozis, alveoler paterni oluşturur. İnterstisyel granülomlarla karakterize bir hastalık olan sarkoidozda, interstisyel granülomların birleşerek alveol lümenini doldurması veya lenfosit, makrofaj alveolit nedeniyle alveoler patern gözlenir⁽¹⁴⁾. Daha önce İAH olduğu bilinen bir hastanın akciğer grafisinde diffüz alveoler patern oluşması, skar zemininde gelişen diffüz bronkoalveoler karsinomayı düşündürür⁽¹⁵⁾.



Resim 11. 6: Evre 2 sarkoidozda retikulonodüler görünüm.

İAH'de Lezyonların Radyolojik Dağılımı

Genellikle İAH'de radyolojik değişiklikler alt zonlarda daha belirgindir ve volüm kaybı ile birliktedir. İPF, kollajen vasküler hastalıklar, bazı ilaçlara bağlı akciğer hastalıkları, asbestozis özellikle alt zonları tutar. Bazı İAH'de akciğerlerin üst zonlarında tutulum görülür. Bunlar da genellikle granümatöz hastalıklardır. Malign hastalıklarda uygulanan yelek tarzı ışınlama (mantle) da akciğerlerin üst zonlarında paramediastinal ve vertikal yerleşimli fibrozise neden olur. (Tablo 11.4)⁽⁶⁾

Perihiler veya santral zonların korunduğu, üst ve orta zonlarda periferik yerleşimli pulmoner infiltrasyonlar (sıklıkla pulmoner ödemden fotografik negatifi olarak tanımlanır) kronik eozinofilik pnömoniyi düşündürür. Aynı lokalizasyonda tekrar eden, bilateral infiltrasyonlarda ise ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar; BOOP, kronik eozinofilik pnömoni ve ilaçlara bağlı İAH'dir. Churg Strauss sendromu (allerjik anjitis ve granümatozis), allerjik bronkopulmoner aspergillozis, BOOP, tropikal eozinofilik pnömoni ve Löffler sendromunda yer değiştiren lezyonlar izlenir⁽⁸⁾.

Bazı radyolojik bulgular İAH'nın ayırıcı tanısına yardımcı olabilir (Tablo 11.5)^(4,5,8):

Tablo 11. 4. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Lezyonların Radyolojik Dağılımı:⁽⁶⁾**-Üst zon/loblarda belirgin dağılım;**

- Sarkoidoz (Evre 3-4)
- Kronik hipersensitivite pnömonisi
- Silikozis
- Kömür işçisi pnömokonyozu
- Nörofibromatozis
- Ankilozan spondilit
- Nodüler romatoid artrit(nekrobiotik nodül, Caplan Sendromu)
- Berilyozis
- İlaç kullanımı
- Langerhans hücreli granülomatozis
- Radyasyon fibrozisi

- Alt zon/loblarda belirgin dağılım;

- İPF
 - Kollajen vasküler hastalıklar
 - Romatoid artrit
 - Progresif sistemik sklerozis
 - Polimiyozitis
 - Asbestoz
 - Akut hipersensitivite pnömonisi
 - Malignitelerin lenfatik veya hematojen yayılımı
- Orta zon,perihiler buzlu cam/diffüz alveoler dolum** (Genellikle akciğer volümleri korunur);
- Pulmoner alveoler proteinozis
 - Diffüz alveoler hemoraji sendromları
 - Lupus pnömonisi
- Pulmoner ödemin fotografik negatifi;**
- Kronik eozinofilik pnömoni
- Subsegmental gezici infiltratlar;**
- Churg-Strauss Sendromu
 - Allerjik bronkopulmoner aspergillozis
 - Tropikal/pulmoner interstisyel eozinofili
 - Bronşiolitis obliterans organize pnömoni
- Aynı anatomik lokalizasyonda tekrarlayan infiltratlar;**
- Kronik eozinofilik pnömoni (üst loblar/periferik)
 - İdiopatik BOOP
 - İlaç kullanımı

a) Kerley B Çizgileri:

1-2 mm kalınlıkta,1.5-2 cm uzunlukta kostofrenik açığa yakın, bir ucu plevraya uzanan lineer opasitelerdir. İnterlobüler septaların, ödem, lenfatik yüklenme veya patolojik hücre birikimi ile genişlemesinden oluşur; septal çizgiler olarak da tanımlanır. Buna neden olan hastalıklar Tablo 11.5'de görülmektedir.

b)Bal peteği Akciğeri:

Lineer, retiküler interstisyel paternin bir diğer görünümüdür. Aşırı fibrozis sonucu gelişir. Kalın duvarlı 5-10 mm çapında kistik yapıların yanyana bulunması bu görünümü oluşturur; en çok idiopatik pulmoner fibrozis, kollajen vasküler hastalıklar ve asbestoziste görülür. Tipik olarak alt zon tutulumu ve volüm kaybı vardır. Hastalığın ilerlediğinin ve tedaviye cevap alınmayacağıının göstergesidir.

c)Plevral Efüzyon ve/veya Plevral Kalınlaşma:

Plevral efüzyon ve/veya plevral kalınlaşma ile birlikte görülen İAH'ları Tablo 11.5'de özetlenmiştir.

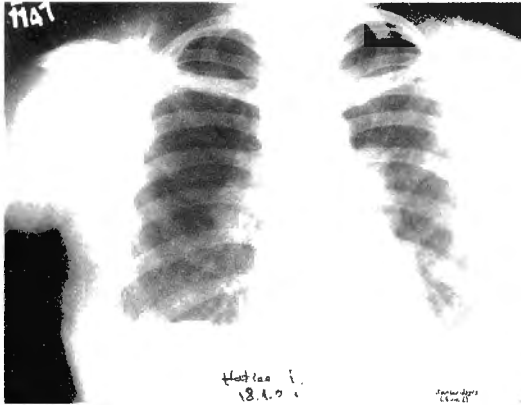
Asbestoziste kalsifiye plevral plakların diafragmatik ve mediastinal plevral yüzeyde görülmesi tipiktir.

d)Pnömotoraks:

Akciğer kistlerine neden olan her İAH'ı pnömotoraksa yol açabilirse de en sık Langerhans hücreli granülamatozis⁽⁹⁾, lenfanjioleyomiyomatozis⁽¹⁰⁾ ve tüberoskleroziste⁽¹¹⁾ görülür.

e)Hiler ve Mediastinal Lenfadenopati:

Lenfoma, sarkoidoz, lenfanjitis karsinomatozoda sık görülür. Pulmoner sarkoidozun tiplendirmesine göre (Tablo 11. 6), Evre 1 sarkoidozda hiler, trakeobronşial, paratrakeal lenf bezleri tutulabilir. Parankim lezyonu belirginleşince lenf bezleri küçülür. Genişlemiş hiler lenf bezlerinin dış kenarları lobüle görünümündedir ve hiler bölge ile mediasten arasında ince bir bant şeklinde akciğer parankimi görülür (Resim 11.7). Bu bulgu sarkoidozu lenfoma ve bronkojenik karsinomdan ayırmada önemlidir. Sarkoidozda hiler lenfadenopati %5 oranında tek taraflı olabilir⁽¹²⁾.



Resim 11. 7: Evre 1 sarkoidozda sağda hiler lenf bezleri ile mediasten arasında kalan bant şeklinde akciğer parankim görünümü .

f)Akciğer Volümlerinde Azalma ve Artma:

İnterstisyel akciğer hastalıklarının çoğunda akciğer volümlerinde progresif bir azalma vardır (Tablo11.5). Buna karşın fizyolojik testlerle de desteklenen akciğer volümlerinde artış bazı İAH'yi düşündürmektedir. Bronşiol düz kas obliterasyonu ve alveol duvarlarının düz kas infiltrasyonu ile birlikte olan lenfanjioleyomiyomatozis ve tüberosklerozide radyolojik olarak hiperinflasyon ve interstisyel infiltrasyon oluşur. Sarkoidoz,

hipersensitivite pnömonisi ve eozinofilik granülomada granülomatoz lezyonların bronşiolosentrik yerleşiminden dolayı ileri evrelerde bronşiolerde fibröz obliterasyon gelişerek, akciğer grafilerinde progresif hiperinflasyon oluşur. Spirometrede hava akımı kısıtlanır⁽⁴⁾.

Tablo 11.5. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Taniya Yardımcı Radyografik Görünümler:^(4,5,8)

- Kerley B Çizgileri;

- Kronik sol ventrikül yetmezliği
- Lenfanjitis karsinomatoza
- Lenfanjioleyomiyomatozis
- Lenfoma
- Amiloidozis
- Venooklüziv hastalık

- Balpeteği Görünümü;

- İdiopatik pulmoner fibrozis
- Kollajen vasküler hastalıklar
- Asbestoz
- İlaç kullanımı
- Lenfositik interstisyel pnömoni
- Kronik aspirasyon pnömonisi
- Hemosiderozis
- Hermansky-Pudlak sendromu
- Alveoler proteinozis

- Plevral Efüzyon ve/veya Plevral Kalınlaşma;

- Lenfanjitis karsinomatoza
- Lenfanjioleyomiyomatozis (şilöz)
- İlaç kullanımı (Nitrofurantoin)
- Radyasyon
- Sarkoidoz (nadir)
- Kollajen vasküler hastalıklar (polimiyozitis hariç)
- Asbestoz
 - Efüzyon
 - Plevral kalınlaşma
 - Kalsifiye plevral plak
 - Mezotelyoma

- Pnömotoraks;

- Langerhans hücreli granülomatozis
- Lenfanjioleyomiyomatozis
- Tübero sklerozis
- Nörofibromatozis

- Hiler veya Mediastinal Lenfadenopati;

Sık;

- Sarkoidoz(kalsifiye olabilir)
- Lenfoma
- Lenfanjitis karsinomatoza

Nadir;

- Lenfositik interstisyel pnömoni
- Berilyozis (kalsifiye olabilir)
- Amiloidozis (kalsifiye olabilir)
- Gaucher hastalığı

- Silikozis (kalsifiye olabilir)
- İlaç (Dilantin)
- Metastatik tümör
- Kollajen vasküler hastalıklar
- **Hiler lenf bezlerinin yumurta kabuğu kalsifikasyonu;**
 - Silikozis
 - Sarkoidoz
 - Radyasyon
- **Pulmoner Arter Genişlemesi (Sekonder Pulmoner Hipertansiyon):**
 - Pulmoner venooklüziv hastalık
 - Mikst konnektif doku hastalığı, CREST Sendromu, progressif sistemik sklerozis
 - Mitral kapak hastalığı
 - İdiopatik pulmoner fibrozis
 - Kronik sekonder pulmoner fibrotik hastalıklar (ileri evreleri)
- **Subkütan Kalsinozis;**
 - Skleroderma (CREST)
 - Dermatomyozitis/polimiyozitis
- **Akciğer Volümlerinde Azalma:**
 - İPF
 - Kronik hipersensitivite pnömonisi
 - Kollajen vasküler hastalıklar (özellikle SLE, progressif sistemik sklerozis, polimiyozitis)
- **Akciğer Volümlerinde Korunma veya Artma:**
 - Lenfanjioleyomiyomatozis
 - Tübero sklerozis
 - Langerhans hücreli granülomatozis
 - Nörofibromatozis
 - İPF ve sigara içiciliği (KOAİ ile birlikte veya değil)
 - Hipersensitivite pnömonisi
 - Sarkoidoz
 - Respiratuar bronşiolit
 - Bronşiolitis obliterans

Tablo 11.6. Pulmoner Sarkoidozda Radyolojik Evreleme:

	BHL*	Parankimal Lezyonlar
EVRE 0	(-)	(-)
EVRE 1	(+)	(-)
EVRE 2	(+)	(+)
EVRE 3	(-)	(+)**

* Bilateral hiler lenfadenopati

**Fibrozisin bulunduğu olgular evre 4 olarak da tiplendirilmektedir

II/BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ ve YÜKSEK REZOLÜSYONLU BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

İnterstisyel akciğer hastalıklarının standart akciğer grafisiyle değerlendirilmesi sonucu %10 olgu atlanabilir. Konvansiyonel bilgisayarlı tomografi, 8-10 mm'lik kesitlerle, radyografik olarak normal olan İAH'nin ortaya çıkarılmasına katkı sağlar. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (YRBT) kesit kalınlığının çok ince olması (1-3mm),

akciğer ince anatomisini ve buralarda ortaya çıkan patolojileri görüntülemeye; yüksek rezolüsyonlu rekonstrüksiyon algoritmi (kemik algoritmi) ise incelenen yapıların, kenar keskinliğinin görüntülenmesine olanak sağlar. Bu nedenle alveoler ve interstisyel değişiklikler akciğer grafisinden daha erken dönemde saptanabilir. Aktif ve reversibl hastalıkları, fibrotik ve irreversibl hastalıklardan ayırt edebilir; lezyonların anatomik dağılımı ve radyografik paterni hakkında daha ayrıntılı bilgi verebilir⁽¹⁶⁾.

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi paternleri özellikle klinik ve radyografik bulgularla kombine edildiğinde tanısız doğruluk oranı artar. Fibrotik olmayan aktif hastalıkları ve kısmen etkilenmemiş alanları tespit ederek biopsi için en uygun yerin seçilmesini sağlayabilir⁽¹⁷⁾. Tanısız ve tedaviye yönelik kararlar yalnızca YRBT'de izlenen buzlu cam görünümüne dayanılarak verilmemelidir. Başlangıçta yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide izlenen buzlu cam görüntüsünün, aktif ve reversibl infiltrasyonun göstergesi olduğu öne sürülmüş olmakla birlikte daha sonra yapılan çalışmalar bu görüşü desteklememiştir⁽¹⁸⁾. YRBT'de izlenen fibrozis ve bal peteği görünümü ise hekimi tanı ve tedavi açısından yönlendirebilir. Bu fibrotik değişiklikler son dönem hastalığı düşündürmekte olup, invaziv tanı yöntemlerini ve gereksiz tedavi yaklaşımlarını önlemektedir.

Akciğer interstisyumu normal ise BT veya YRBT'de görülmez. Görülebilmesi için interstisyel kompartmanın, ödem, inflamatuvar veya malign hücre birikimi, kollajen doku artımı, düz kas hücrelerinde proliferasyon, amiloid depolanması ve fibrozis gibi nedenlerle tutulumu gerekir.

Akciğer interstisyumu üç kompartmanda incelenir (Bkz. Şekil 2.1):

1. Peribronkovasküler (aksiyel) interstisyum: Bronkovasküler yapıların çevresini sararak hilustan alveoler kanal ve alveoler keselere kadar uzanır. Sekonder lobül seviyesinde bu kompartman sentrilobüler veya sentrilobüler peribronkovasküler interstisyum adını alır.
2. Subplevral interstisyum (periferik interstisyum): Visseral plevranın altında bulunur ve kılıf gibi akciğeri sarar. Akciğer parankimi içerisine uzanarak, sekonder lobüllerini birbirinden ayıran interlobüler septaları oluşturur.
3. İntralobüler interstisyum (septal interstisyum veya alveoler interstisyum) .Alveol duvarları ile kapiller sistem duvarları arasında bulunur ve aksiyel interstisyum ile periferik interstisyum arasında köprü oluşturur.

Sekonder Pulmoner Lobül: Bağ dokusu ile sınırlanmış en küçük akciğer birimidir. En iyi periferik akciğer alanlarında görülür. Boyutları 11-17mm arasında değişir ve polihedral şekillidir. Her lobülün peribronkovasküler kılıf ile sarılmış kendi bronşiolü ve pulmoner arteri vardır. Bağ dokusundan yapılmış interlobüler septa içinde pulmoner venler ve lenfatikler yer alır. İçinde 6-10 mm arasında büyüklüğe sahip değişik sayıda asinüs bulunur (Şekil 11.1).

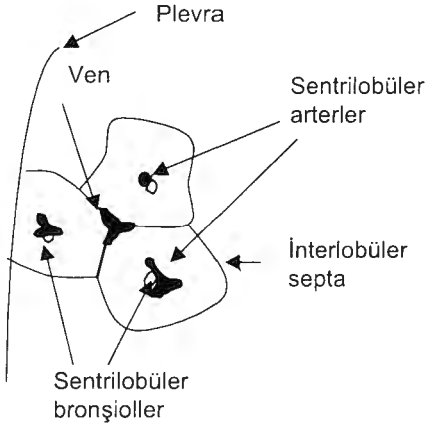
Bir sekonder pulmoner lobül; interlobüler septa, sentrilobüler kor ve intralobüler parankimden oluşur.

Lobüler kor, lobülün santral kesimidir; burada pulmoner arter, bronşial dallar ve bunları saran aksial interstisyum bulunur⁽²⁰⁾. Senti lobüler kor YRBT'de plevral yüze 1cm uzaklıkta noktasal, çizgisel veya dallanan opasiteler olarak görülür.

İnterlobüler septa; plevral yüze dik, genellikle 1.5-2cm uzunlukta çizgiler şeklinde görülür. Akciğerin üst ve orta loblarının anterior ve lateral kısımlarında, alt loblarının anterior ve diafragmatik yüzlerinde ve mediastinal plevral yüz tarafında daha kalındır.

İnterlobüler parankim; alveoller ve bunlara ait arteriel ve venöz yatağı yani fonksiyonel akciğer dokusunu içerir.

YRBT ile interstisyel akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısı yapılırken, hastalığın anatomik dağılımı ve izlenen patolojinin radyografik paterni tanımlanmalıdır.



Şekil 11.1: Normal sekonder pulmoner lobül yapısının şematik görünümü, Lobülün santralinde sentrilobüler arter ve bronşiyoller vardır. Lobüller interlobüler septalarla birbirlerinden ayrılırlar. İnterlobüler septalar subpleval interstisyumla devamlılık gösterir. Burada pulmoner venlerle lenfatik kanallar bulunur.

A/HASTALIĞIN ANATOMİK DAĞILIMI:

Hastalığın bronkovasküler yapılar, plevra ve sekonder pulmoner lobüler yapıları ile ilişkisine göre dağılımını içerir (Tablo 11. 7)⁽⁴⁾.

Sentrilobüler hastalık, kronik hava yolu inflamasyonunu veya tüberküloz gibi hava yoluyla dağılan bir hastalığı gösterir. Panlobüler hastalık genellikle aktif inflamatuvar bir olayı yansıtır. İnterlobüler septa kalınlaşması sıklıkla akciğer ödemi veya lenfanjitik karsinomatozise bağlıdır. Sarkoidoz, IPF, lenfanjioleyomiyomatozis gibi birçok İAH'larında lobüller distorsiyon veya nonlobüler tutulum görülür.

Hastalığın sekonder lobüldeki dağılımına ek olarak, akciğer içerisindeki dağılımı da önemlidir (Tablo 11. 8)^(4, 21).

Birçok İAH akciğer periferinde yerleşir. Özellikle IPF ve eozinofilik pnömoninin periferik tutulumu YRBT'de daha belirgin izlenir. Pulmoner langerhans hücreli granülomatozisin kist ve nodüllerinin üst lobları daha sık tutması, bu hastalığın lenfanjioleyomiyomatozis ve tüberoskleroziste görülen diffüz kistlerden ayırt edilmesini sağlar.

Tablo 11.7. YRBT'de Sekonder Pulmoner Lobüldeki Dağılıma Göre İnfiltratif Akciğer Hastalıklarının Ayırıcı Tanısı:⁽⁴⁾

Bronkovasküler kalınlaşma	→	Sarkoidoz Lenfanjitis karsinomatoza
Sentrilobüler kalınlaşma	→	Sellüler bronşiolit Mikobakteriel enfeksiyon Hipersensitivite pnömonisi
Septal kalınlaşma	→	Lenfanjitis karsinomatoza Sol kalp yetmezliği
Septal ve sentrilobüler kalınlaşma	→	Sarkoidoz Lenfanjitis karsinomatoza
Panlobüler dansite artımı	→	Hipersensitivite pnömonisi İlaç toksisitesi Deskuamatif interstisyel pnömoni
Panlobüler dansite azalması	→	Pulmoner emboli Konstriktif bronşiolit Panlobüler amfizem

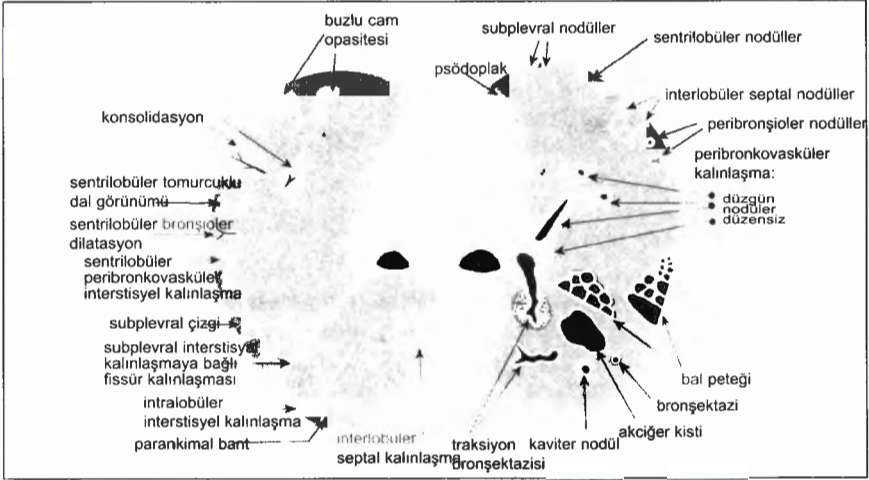
Tablo 11.8. *İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının YRBT'de Akciğer İçinde Dağılımına Göre Ayırıcı Tanısı:*

Periferik hastalık	→	İPF Asbestoz Kollajen vasküler hastalıklar(sklero derma, romatoid artrit) DİP Eozinofilik pnömoni Akut interstisyel pnömoni BOOP Hematojen metastaz Hipersensitivite pnömonisi
Santral hastalık	→	Sarkoidoz Lenfanjitis karsinomatosa Silikozis Talkozis
Üst loblarda belirgin dağılım	→	Sarkoidoz Kömür işçileri pnömokonyozu (KİP) Silikozis Eozinofilik pnömoni Langerhans hücreli granülomatozis Hipersensitivite pnömonisi Respiratuar bronşiolit
Alt loblarda belirgin dağılım	→	İPF Asbestoz Kollajen vasküler hastalıklar Lipoid pnömoni
Posteriorlarda belirgin dağılım	→	Asbestoz Skleroderma Silikozis Sarkoidoz Hipersensitivite pnömonisi Pulmoner ödem

B/AKCİĞER HASTALIKLARINDA YRBT PATERNLERİ

1.Lineer-retiküler Opasiteler:

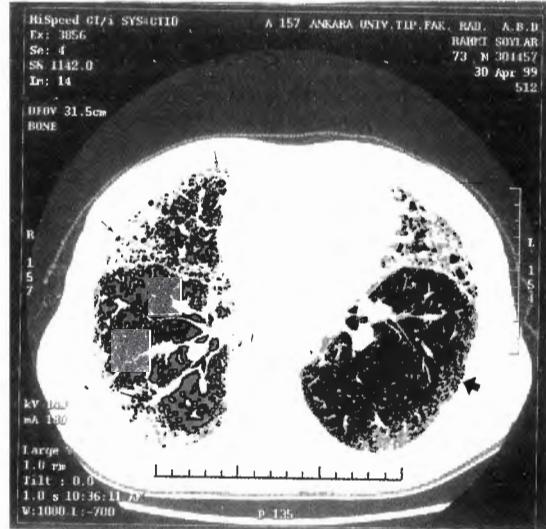
İnterstiyel dokunun, sıvı ,fibröz doku artımı, hücre veya diğer materyeller ile infiltrasyonu sonucu lineer-retiküler dansiteler oluşur. Tutulan interstiyel bölgeye göre değişen görünüm ortaya çıkar (Tablo 11.9)⁽²¹⁾ (Şekil 11.2)⁽²¹⁾ (Resim 11.8).



Şekil 11.2: İnterstiyel akciğer hastalıklarında YRBT bulgularının şematik görünümü

a)Peribronkovasküler interstisyumun kalınlaşması:

Perihiler bölgedeki bronşların ve damarların çevresindeki aksiyel interstisyumun kalınlaşmasıdır. Bronşial duvar kalınlaşması veya vasküler yapıların normalden geniş görülmesi şeklindedir. Bronşial duvar kalınlaşması düz röntgenogramlarda peribronşial kılıflanma (cuffing) olarak adlandırılan görünümün karşılığıdır. Lenfanjitis karsinomatoza, lenfoma, pulmoner ödem, sarkoidoz, İPF ve usual interstiyel pnömonide peribronkovasküler interstiyel kalınlaşma sık görülür. Sarkoidoz, silikozis, kömür işçisi pnömokonyozu ve talkoziste konglomere kitlelerle birlikte olabilir. Peribronkovasküler interstiyel kalınlaşma düzensiz, nodüler veya düzensiz şeklindedir. Bu kalınlaşma sıklıkla lenfanjitis karsinomatoza ve sarkoidozda nodüler; pulmoner ödemde düzensiz; silikozis, kömür işçisi pnömokonyozisi, İPF ve sarkoidozun son döneminde irregülerdir ve traksiyon bronşektazisi ile birlikte dir⁽²²⁾.



Resim 11.8: İdiyopatik pulmoner fibrozisli bir hastada; bal peteği, (ince, kısa oklar); parankimal bant (uzun ok); interlobüler septal kalınlaşma (kalın ok); arayüz bulgusu ve peribronşial kalınlaşma (beyaz ok)

b) İnterlobüler septa kalınlaşması:

Plevraya dik uzanan kısa çizgilerdir. Kimi zaman tüm lobül çevresinde tam olarak izlenebilir. Poligonol veya hegzagonal şeklindedir. Merkezinde noktasal olarak lobüller kor bulunur. İnterlobüler septalar düzgün, düzensiz veya nodüler şekilde kalınlaşabilir. Lenfanjitis karsinomatoza, lenfoma, pulmoner ödem, sarkoidoz ve alveoler proteinoziste sık; İPF, asbestoz ve silikozis/kömür işçisi pnömokonyozunda daha az sıklıkta gözlenir. Nodüler septal kalınlaşma lenfanjitis karsinomatoza, lenfoma, sarkoidoz, silikozis, KİP ve amiloidoziste görülür. Kimi zaman, lenfanjitik yayılımı olduğu gibi, yaygın şekilde nodüler kalınlaşma vardır; bu görünüme 'boncuk dizisi septum belirtisi' adı verilir⁽²³⁾. Septal kalınlaşma pulmoner ödemde düzgün; İPF, kronik hipersensitivite pnömonisinde, son dönem sarkoidozda ve silikoziste genellikle düzensizdir. Pulmoner ödem ve alveoler proteinoziste buzlu cam opasiteleri ile birlikte.

c) Parankimal bantlar:

Kalın, 2-5 cm uzunlukta, uçlara doğru incelmeyen çizgisel opasitelerdir. Parankimal bantları ileri derecede kalınlaşmış interlobüler septalar ve peribronkovasküler fibrozis birlikte oluşturur⁽²⁴⁾. En sık asbestoz, sarkoidoz, silikozis ve kömür işçisi pnömokonyozunda görülür.

d) Subpleval interstisyel kalınlaşma:

İnterlobüler septal kalınlaşma ile birlikte. Kalınlaşmış subpleval interstisyum, en iyi interlober fissürlerde gözlenir. İleri derecedeki kalınlaşmalar da akciğerin mediastinal ve torakal duvarları komşuluğunda görülür. En sık İPF ve değişik nedenlerle oluşan usual interstisyel pnömonide izlenir.

e) İntralobüler interstisyel kalınlaşma:

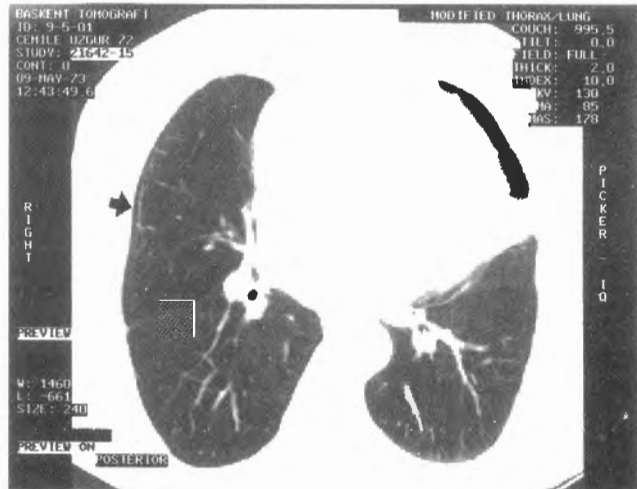
Distal peribronkovasküler interstisyumun ve intralobüler interstisyumun (alveoler septaların) kalınlaşması ile oluşur; örümcek ağı şeklinde ince retiküler opasiteler halinde gözlenir. İPF, usual interstisyel pnömoninin diğer nedenleri (ilaç kullanımı, kollajen vasküler hastalıklar), asbestoz, kronik hipersensitivite pnömonisi, kollajen vasküler hastalıklarda sık görülür. Alveoler proteinozis, lenfanjitis karsinomatoza ve pulmoner ödemde de görülmekle birlikte, bunlarda hakim lezyon septal kalınlaşmadır⁽²¹⁾.

f) Subpleval çizgiler:

Pleval yüzeye paralel seyreden, plevraya yaklaşık 1 cm uzaklıkta, birkaç mm kalınlığında çizgilerdir. Fibrozis ve alveoler kollaps sonucu gelişir. Asbestoz, skleroderma ve idiyomatik pulmoner fibroziste görülür^(25,26) (Resim 11.9)

g) Bal peteği akciğeri:

Yaygın fibrozis ve akciğer parankiminin dest-rüksiyonu sonucu oluşur. Değişik boyutlarda, kalın duvarlı (1-3mm), daha çok subpleval yerleşimli kistler



Resim 11. 9: Asbestoziste subpleval çizgi

şeklinde. Son dönem akciğer hastalığını gösterir. Sekonder pulmoner lobüller seçilemez. Orta retiküler opasitelere örnektir. İPF ,diğer nedenlere bağlı olarak gelişen usual interstisyel pnömoni, asbestoz, kronik hipersensitivite pnömonisinde sık gözlenir ve periferik yerleşimlidir. Sarkoidozda da görülebilir. Bal peteği görünümü; intralobüler interstisyel kalınlaşma, traksiyon bronşektazisi veya bronşiolektazisi, düzensiz subpleval kalınlaşma gibi diğer akciğer fibrozisi bulgularıyla sıklıkla birlikte; ancak sarkoidoz hariç interlobüler septa kalınlaşması ile birlikte çok nadir görülür⁽²¹⁾.

h)Sentrlobüler interstisyel kalınlaşma:

Peribronkovasküler ve interlobüler interstisyumun kalınlaşması ile oluşur. Lobül merkezinde X veya Y şeklinde opasiteler olarak izlenir. Lenfanjitis karsinomatoza, İPF, asbestoz ve pulmoner ödemde görülür⁽²¹⁾.

i)Bronşiole genişleme ve tomurcuklu dal görünümü:

Normalde görülmeyen intralobüler bronşiolelerin görünür hale gelmesidir. Fibrozis sonucu gelişen bronşiole dilatasyon ve peribronşiole interstisyumda kalınlaşmaya bağlı olarak gelişir. Bu bulgu tüberküloz, nontüberküloz mikobakteri enfeksiyonları ve panbronşiolitte gözlenebilir⁽²¹⁾.

j)Ara yüz bulgusu:

Havalı akciğer dokusu ile vasküler yapıların, mediastinal yüzeyin, bronş duvarlarının ve visseral plevranın birleştiği yüzeyin düzensizliğidir. İnterlobar fissürler düzensiz olarak kalınlaşır, damarların kenarları testere dişi gibi düzensiz görülür. En sık fibrotik akciğer hastalıklarında görülür ⁽²⁷⁾.

Tablo 11.9. Lineer-retiküler opasitelere neden olan interstisyel akciğer hastalıkları:⁽²¹⁾

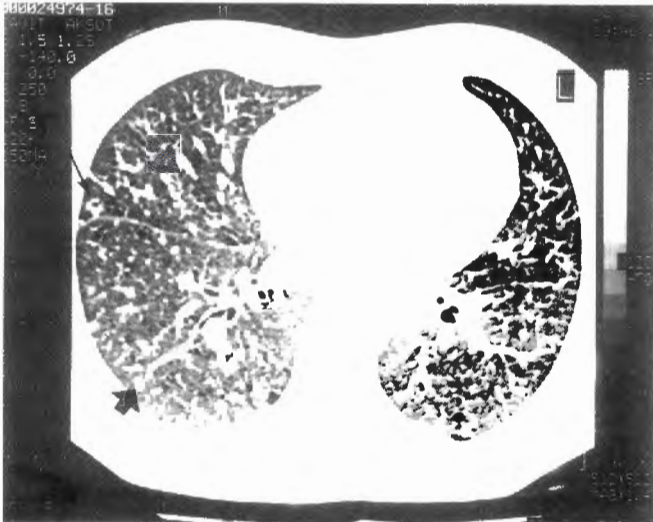
Peribronkovasküler interstisyel kalınlaşma	→	Lenfanjitis karsinomatoza, lenfoma Pulmoner ödem Sarkoidoz İPF veya usual interstisyel pnömoninin diğer nedenleri Silikozis/KİP Kronik hipersensitivite pnömonisi
İnterlobüler septal kalınlaşma	→	Lenfanjitis karsinomatoza/lenfoma Pulmoner ödem Sarkoidoz İPF veya usual interstisyel pnömoninin diğer nedenleri Alveoler proteinozis Silikozis/KİP Asbestoz
Parankimal bantlar	→	Asbestoz Sarkoidoz Silikozis /KİP

İntralobüler interstisyel kalınlaşma	→	İPF veya usual interstisyel pnömoninin diğer nedenleri Asbestoz Kronik hipersensitivite pnömonisi Alveoler proteinozis
Subplevral çizgi	→	Asbestoz İPF Skleroderma
Balpeteği akciğer	→	Asbestoz İPF ve usual interstisyel pnömoninin diğer nedenleri Kronik hipersensitivite pnömonisi Sarkoidozi
Sentrilobüler interstisyel kalınlaşma	→	Lenfanjitis karsinomatoza İPF Asbestoz Pulmoner ödem

2.Nodüler opasiteler:

Nodüller; yuvarlak, çevre akciğer parankiminden sınırları net ayrılan, parankimal dansitelerdir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide izlenen nodüller; boyutlarına (mikro nodül veya büyük nodül), dansitelerine (buzlu cam, yumuşak doku dansitesi veya kalsifik), kenar özelliklerine (iyi sınırlı, kötü sınırlı) ve dağılımlarına (rastgele, perilenfatik veya sentrilobüler) göre sınıflandırılırlar⁽⁴⁾. Remy-Jardin ve arkadaşları nodülleri 3 mm' den küçük mikronodüller ve büyük nodüller olarak sınıflandırmışlardır⁽²⁸⁾ (Tablo 11.10)^(4,21).

Nodüller; interstisyel nodül, asiner nodül ve kaviter nodül olarak da sınıflandırılır. (Şekil.11.2)⁽²¹⁾.



Resim 11. 10: Langerhans hücreli granülomatoziste kaviteli (ince ok) ve kavitesiz nodüller (kalın ok)

İnterstisyel nodüller; iyi sınırlanmış yuvarlak opasitelerdir. Yumuşak doku dansitesinde olup damarların ve çevre yapıların konturlarını silerler. Mikronodüller, sarkoidoz, miliar tüberküloz, Langerhans hücreli granülomatozis, silikozis, kömür işçisi pnömokonyozu, metastatik tümörler ve amiloidoziste görülebilir (Resim 11. 10,11).



Resim 11. 11: Silikoziste konglomere kitleler (ince, kısa ok); traksiyon bronşektazisi (uzun ok); parankimal ve subplevral nodül (kalın oklar).

İnterstisyel nodüller, peribronkovasküler, sentrlobüler, interlobüler septa ve subplevral alanda yer alırlar. Bu tür dağılıma perilenfatik dağılım adı verilir. Peribronkovasküler nodüller özellikle sarkoidozda görülür. İnterlobüler septalarda nodüllerin görülmesi lenfanjitis karsinomatozayı düşündürmelidir. Subplevral, özellikle fissürlerin çevresinde dağılım, silikozis, sarkoidoz, antrakozis ve lenfanjitis karsinomatozada görülür. Az sayıda subplevral nodül, normal bireylerde ve sigara içenlerde de gözlenebilir. Rastgele dağılım tüberkülozda ve hematojen metastazlarda görülür. Sentrlobüler dağılım, lobül merkezindeki normal yapılarla ilişkilidir. Rozet şeklinde olabilir. Akciğer periferinde, plevraya 5-10 mm uzaklıktadır. Sentrlobüler nodüller, başta tüberküloz olmak üzere sentrlobüler bronşioelleri ve arterleri tutan, inflamasyon ve fibrozise yol açan hastalıklarda, bronkoalveoler karsinomada ve trakeobronşioeller papillomatoziste görülür.



Resim 11. 12: Kronik eozinofilik pnömonili olgunun, karina düzeyinin hemen altından alınan BT kesitinde bilateral, periferik yerleşimli, yama tarzında konsolidasyon (kalın ok) ve buzlu cam görünümü (ince ok).

Asiner nodüller, belirsiz konturlu, birleşmeye eğilimli homojen opasitelerdir; damarların ve çevre yapıların konturlarını silerler, peribronşiyoler ve sentriobüler dağılım gösterirler. Asiner nodüller; transbronşiyal tüberküloz yayılımı, organize pnömoni ve pulmoner ödemde izlenir.

Kaviter nodüller, kistlerden daha kalın ve düzensiz duvarlı lezyonlardır. Bu tür nodüller Langerhans hücreli granülomatöziste bildirilmiştir; ancak sarkoidozda, romatoid akciğer hastalıklarında, septik emboli, Wegener granülomatözisi, tüberküloz ve metastazlarda da görülebilirler.

Konglomere kitleler, ortasında bronş ve damarların bulunduğu, büyük fibröz doku kitleleridir. Fibrozis nedeniyle, bronşlar düzensiz ve dilatedir (Traksiyon bronşektazisi). Sarkoidoz ve silikoziste izlenir. Asbestoziste subplevral lokalizasyonda skar dokusu veya round atelektaziye bağlı olarak büyük nodüller görülebilir ve bu lezyonlar plevra ile ilişkilidir⁽²⁹⁾.

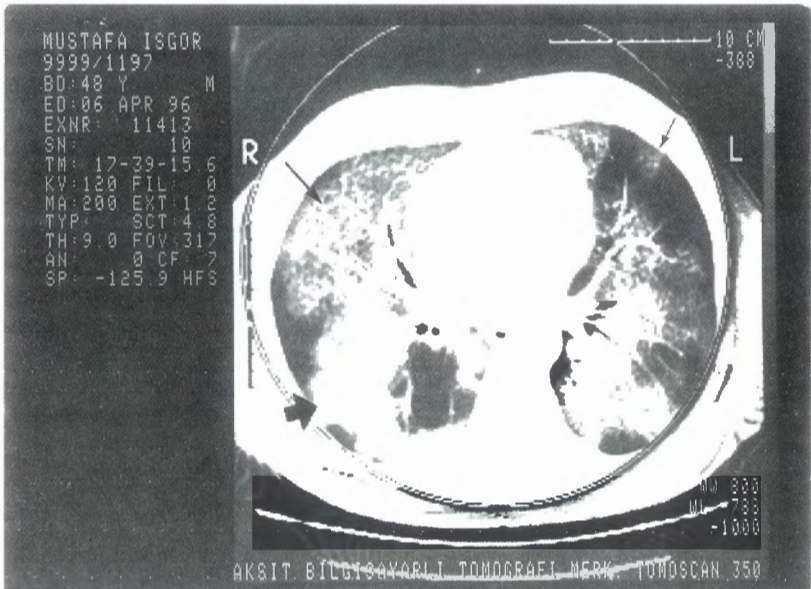
Buzlu cam dansitesinde nodüller, hipersensitivite pnömonisinin bir özelliğidir; ancak daha nadir olarak sigara içenlerin respiratuar bronşiolitinde de gözlenebilir. Kalsifik nodüller granülomatöz enfeksiyonlarda ve alveoler mikrolitiaziste izlenir⁽⁴⁾.

Tablo 11. 10. Nodüler opasiteye neden olan interstisyel akciğer hastalıkları^(4,21)

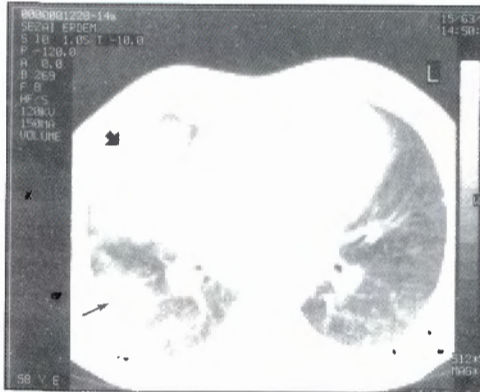
Perilenfatik dağılım	→	Sarkoidoz Silikozis/KİP Lenfanjitis karsinomatoza, lenfoma Amiloidozis Lenfositik interstisyel pnömoni
Rastgele dağılım	→	Milier tüberküloz, mantar hastalıkları Hematojen metastazlar Silikozis/KİP Langerhans hücreli granülomatözis
Sentriobüler dağılım	→	Tüberküloz ve non tüberküloz mikobakterilerin endobronşiyal yayılımı Bronkopnömoni Panbronşiyolit Hipersensitivite pnömonisi BOOP/kriptojenik organize pnömoni (KOP) Respiratuar bronşiyolit Asbestoz Ödem Vaskülit Talkozis Bronşiolöalveoler karsinom

3. Akciğerde Yoğunluk Artımı:

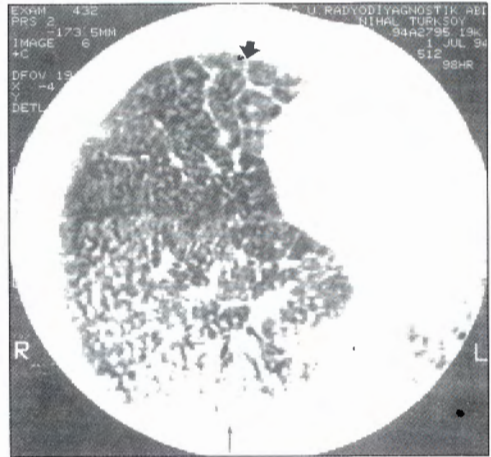
Buzlu cam görünümü veya konsolidasyon şeklindedir. Buzlu cam görünümünde akciğerlerin yoğunluğu flu şekilde artmıştır; bazı sekonder lobüller korunduğu için yamalı bir görünüm izlenir. İntralobüler interstisyumun ve alveol duvarlarının kalınlaşması, inflamasyon ve alveoler boşluğun kısmen dolması sonucu oluşur⁽²¹⁾. Bu flu alanların altında damarsal yapılar izlenebilir, eğer izlenmiyorsa bu opasite konsolidasyon adını alır (Şekil 11.2)⁽²¹⁾. Buzlu cam görünümü hastalığın erken ya da aktif evrede



Resim 11. 13: Alveoler proteinoziste geografik dağılım gösteren, konsolidasyon (kalın ok) ve buzlu cam görünümü (ince,kısa ok) ile interlobüler septal kalınlaşmaların (uzun ok) bir arada olduğu 'Amavut kaldırımı' görünümü .



Resim 11. 14: BOOP'ta yamalı konsolidasyon (kalın ok) ve nodüler görünüm (ince ok).



Resim 11. 15: Alveoler mikroliteiaziste posterior ve subpleval alanda daha yoğun kalsifik nodüller (ince ok) ve interlobüler septal kalınlaşma (kalın ok)

olduğunu gösterir. Açık akciğer biopsisi için uygun yerin seçimi açısından da önemlidir^(4,21). Sırt üstü yatar pozisyon, kalın kesit, kesitin ekspiryumda alınması gibi bazı teknik durumlar veya amfizem, hava hapsi gibi patolojiler buzlu cam görünümünü taklit edebilir.

Konsolidasyon; akciğerlerde alttaki damarsal yapıların görülemeyeceği yoğunluktaki dansite artımıdır. Konsolidasyonda YRBT'nin önemi, lezyonların akciğer röntgenogramından daha önce tanınabilmesidir^(4,21). Akciğerde buzlu cam görünümü ve konsolidasyona neden olan durumlar Tablo 11.11⁽²¹⁾'de görülmektedir (Resim 11.12) (Resim 11.13) (Resim 11.14) .

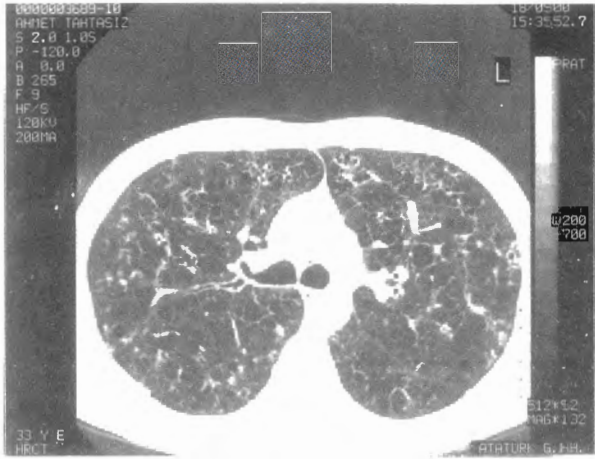
Kalsifikasyon, tüberküloz ve silikozis başta olmak üzere sarkoidoz, talkozis, amilodozis, yağ embolisi, alveoler mikrolitiasis, böbrek yetmezliği ve sekonder paratiroidizm de görülür (Resim 11. 15) .

Tablo 11. 11. Akciğerde Yoğunluk Artımına Neden Olan İnterstisyel Akciğer Hastalıkları:⁽²¹⁾

Buzlu cam görünümü	→	BOOP/KOP Deskuamatif interstisyel pnömoni Usual interstisyel pnömoni Lenfositik interstisyel pnömoni Sarkoidoz Hipersensitivite pnömonisi Alveoler proteinozis Respiratuar bronşiolit Pulmoner ödem Pulmoner hemoraji Akut interstisyel pnömoni Pnömosistis karini pnömonisi CMV pnömonisi
Konsolidasyon	→	BOOP Eozinofilik pnömoni Lipid pnömonisi Alveoler hücreli karsinom Pulmoner alveoler proteinozis

4.Akciğerde Yoğunluk Azalması ve Kistik Lezyonlar:

Akciğer kistleri: Düzgün konturlu, ince duvarlı (3mm'den ince), yuvarlak, oval , hava içeren lezyonlardır. Genellikle duvarları fibröz doku veya epitelle döşelidir. Akciğer kistleri lenfanjioleyomiyomatozis ve Langerhans hücreli granülopatide görülür (Resim 11. 16) . Her iki hastalık çok sayıda kistlerle karakterizedir. Fibrozisin olmayışı, kistlerin normal parankim içinde bulunması ve ince duvarlı olmaları bal peteğinden ayırt etmede yardımcı olur. Tüberosklerozis ve lenfositik interstisyel pnömonide kistler izlenebilir. Akciğer kistleri, sentrilobüler amfizemde gözlenen belirgin duvarı olmayan güve yeniği görüntüsü oluşturan lüsen alanlardan ayırd edilmelidir⁽⁴⁾ (Şekil 11.2)⁽²¹⁾.



Resim 11. 16: *Langerhans hücreli granülomatoziste yuvarlak, lobüler veya düzensiz, ince duvarlı kistler.*

Traksiyon bronşektazisi veya bronşiolektazisi: Fibrozis alanlarında bronş ve bronşollerin artmış elastik gerilim nedeniyle genişlemesidir⁽³⁰⁾. Sıklıkla retiküler opasitelerle birlikte. Buzlu cam görünümünün bulunduğu akciğer alanlarında traksiyon bronşektazisi veya bronşiolektazisinin gözlenmesi, buzlu cam görünümünün aktif akciğer infalmsiyonundan (alveolit) çok, diffüz akciğer fibrozisine bağlı olduğunun göstergesidir⁽¹⁸⁾.

Bal peteği kistleri ve kaviter nodüller de akciğerde yoğunluk azalmasına neden olan lezyonlardır.

Mozaik perfüzyon: Akciğerde bir bölgenin dansitesi, o bölgedeki parankimal doku, hava ve kanın birbirlerine oranlarına bağlıdır. Buna göre dansite azalması akciğerin destrüksiyonuna (panlobüler amfizem), kan akımı azalmasına (tromboemboli), hava hapsi veya refleks pulmoner oligemiye (küçük hava yolu hastalığı ile birlikte restriktif bronşiolit) bağlıdır. Yer yer artmış ve azalmış dansiteler, mozaik perfüzyon görünümünün oluşmasına neden olur. Ekspirasyon sonu kesitlerde bu görünüm daha belirgindir.

Mozaik perfüzyon, buzlu cam görünümü ile karışabilir. Mozaik perfüzyonda azalmış kan akımı olan bölgelerde vasküler yapılar incelmış olarak görünürken, buzlu cam görünümünde tüm akciğer damarlarının genişliğinin eşit olmasıyla birbirlerinden ayırtılabilebilirler⁽³¹⁾.

SPEŞİFİK İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA RADYOLOJİK BULGULAR

İdiopatik Pulmoner Fibrozis:

İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF), akciğer parankiminin, yaygın interstisyel fibrozisle karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Liebow tarafından beş histopatolojik tipi olduğu bildirilmekle birlikte bunlardan en sık rastlanılan deskumatif interstisyel pnömoni ve usual interstisyel pnömonidir. Ayrıca bunlar kollajen vasküler hastalıklarda ve bazı ilaçlara bağlı olarak da izlenir⁽²¹⁾. İPF'de göğüs radyografisi normal olabilir; erken dönemde alveolite bağlı buzlu cam görünümü vardır. En sık görülen bulgu, fibrozise bağlı bazal kesimlerde iki taraflı lineer, retiküler, retikülonodüler dansitelerdir. Daha çok periferik yerleşimli küçük kistik yapılar şeklinde, bal peteği görünümü saptanır. Alt loblardaki volüm kaybının göstergesi olarak fissürde ve hilusta yer değiştirmeler izlenir. Belirli

aralıklarla çekilen grafilerde hastalığın progresyonu ve akciğer volümlerinde azalma görülür.

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi; hastalığın tanısında, izlenmesinde ve biopsi yerinin saptanmasında yararlıdır. Bal peteği görünümü, düz akciğer röntgenogramlarında %30 oranında görülürken, bilgisayarlı tomografide %90 oranında saptanır⁽²⁰⁾.

İdiopatik pulmoner fibrozis, YRBT'de retiküler opasitelerle karakterizedir; intralobüler (alveoler, septal) interstisyel kalınlaşma en sık saptanan bulgudur. İnce retiküler veya örümcek ağı görünümündedir. Akciğer parankimi ile bronkovasküler ağacın veya plevranın birleşme yüzeyinde fibrozise bağlı değişiklikler (arayüz bulgusu) izlenir. Peribronşiyoler kalınlaşmaya bağlı, normalde izlenmeyen intralobüler bronşiyoller Y, V veya nokta şeklinde görülür; sentrilobüler arterler görünür hale gelir. Hastalığın ileri dönemlerinde bal peteği görünümü izlenir, akciğerin yapısı bozulur, lobüller seçilemez, yoğun fibrozise bağlı traksiyon bronşektazileri gelişir. İnterlobüler septa kalınlaşması daha az sıklıkta görülür. Usual intersisyel pnömonide parankimal lezyonun yoğunluğuna paralel olarak mediastinal lenfadenopati görülebilir⁽³²⁾ (Resim 11.8).

Buzlu cam görünümü önemli bir bulgu olup, hastalığın aktif evrede ve potansiyel olarak tedavi edilebilir dönemde olduğunu gösterir. Ancak uygun tedavi almayan hastalarda bu alanlar fibrozis ve bal peteğine dönüşür^(33,34). Bununla birlikte ilk tanı konduğunda beraberinde retiküler opasiteler varsa tedaviye yanıt daha az olmaktadır⁽¹⁶⁾. Hartman ve arkadaşlarının çalışmalarında histolojik tanısı deskumatif interstisyel pnömoni olan, buzlu cam görünümü bulunan olgularda steroid tedavi ile düzelme, tekrarlayan BT'lerde gösterilmiş; tanısı usual interstisyel pnömoni olan, buzlu cam görünümü bulunan olgularda progresyon gözlemlendiği; BT'de bal peteği görünümünün izlenmesinin ise kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Bal peteği görünümü, steroid tedaviye yanıt alınmayacağına göstergesidir⁽³⁵⁾.

Lezyonların akciğerin alt zonlarında ve posteriorunda periferik ve subplevral yerleşmeleri karakteristiktir. Ayrıca hastalığın her dönemine ait bulgular, aynı zamanda izlenebilir; normal akciğer parankimi yanında alveolit ve geç dönem fibrozis görülebilir (Tablo 11. 12)^(4,21).

Tablo 11.12. İdiopatik Pulmoner Fibroziste YRBT ve BT Bulguları:⁽²¹⁾

- Fibrozis bulguları
 - İntralobüler interstisyel kalınlaşma
 - Arayüz bulgusu
 - İntralobüler bronşiyollerin görünür hale gelmesi
 - Traksiyon bronşektazisi
 - Bal peteği
- Buzlu cam görünümü
- Düzensiz interlobüler septal kalınlaşma
- Lezyonların periferik ve subplevral ;alt zon ve posterior yerleşimi

Deskumatif İnterstisyel Pnömoni:

Deskumatif interstisyel pnömonide (DIP)'de YRBT bulguları usual interstisyel pnömoniden farklılık gösterir. DIP sıklıkla akciğerlerin periferik bölgelerinde diffüz veya yamalı buzlu cam görünümü ile karakterizedir. Usual interstisyel pnömoninin tersine DIP 'de görülen buzlu cam görünümü sıklıkla reversibldir ve bununla birlikte kimi zaman fibrozise doğru progresyon izlenebilir ^(4,21).

Kollajen Vasküler Hastalıklar:

Kollajen vasküler hastalıklar içerisinde akciğer tutulumu en sık romatoid artrit ve sklerodermada gözlenir, daha az sıklıkta polimiyozitis, dermatomyozitis ve mikst bağ doku hastalığında izlenir. Sklerodermada pulmoner fibrozisin göğüs radyografilerinde saptanma prevalansı %25-44 iken, otopside %100'e yaklaşmaktadır. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide anomali saptanma oranı %70-91'dir⁽³⁶⁾. Kollajen vasküler hastalıklarda gözlenen pulmoner fibrozisde BT ve YRBT bulguları İPF'li olgulara benzer özellik taşır. Bal peteği, intralobüler interstisyel kalınlaşma, traksiyon bronşektazisi gibi fibrozis bulguları ve buzlu cam görünümü izlenir. Plevral kalınlaşma ve/veya plörezi de görülebilir. Sklerodermada ve mikst konnektif doku hastalığında özafagus genişlemesi, ayrıca sklerodermada plevraya 1cm kadar uzaklıkta, plevraya paralel uzanan subplevral çizgiler izlenir. Lezyonlar alt ve posterior akciğer zonunu tutar, periferik ve subplevral yerleşimlidir. Ankilozan spondilitte ise üst zonda fibrozis ve kistik görünümler izlenir. Romatoid artritte subplevral yerleşimli kaviteasyon gösteren romatoid nodüller gözlenebilir^(4,21).

Lenfanjitis Karsinomatoza:

Akcüğeri lenfatik sistemine tümöral yayılımdır. En sık meme, akciğer, mide, kolon adenokarsinomlarında görülür. Patoloji kesitlerinde lenfanjitik yayılım sonucu akciğer parankimi ve interstisyumunda tümör hücreleri, ödem ve fibrotik doku birikimi nedeniyle kalınlaşma vardır. Kalınlaşma özellikle perivasküler ve perilenfatik (interlobüler septa, subplevral ve perihiler) bölgelerde belirgindir.

Akcüğeri radyografilerinde lenfatik sistemin obstrüksiyonuna bağlı Kerley A ve B çizgileri izlenir. Bazı olgularda hiler lenfadenopati ve plevral efüzyon görülebilir. Retiküler opasiteler tek akciğerde veya her iki akciğerde yaygın olabilir. YRBT kesitlerinde, lenfatik sistemde izlenen kalınlaşmalar genellikle düzgün veya nodüler tarzdadır. İnterlobüler septaların nodüler tarzda kalınlaşması lenfanjitik karsinomatozis için tipiktir (boncuk dizisi septum belirtisi)⁽²³⁾. Kapiller ve lenfatiklerdeki tümör hücreleri, interstisyel fibrozis ve inflamatuvar reaksiyonlar bu görünümü oluştururlar. Periferde kalınlaşmış interlobüler septalar plevraya devamlılık göstererek 1-2 cm uzunluğunda, sekonder pulmoner lobülleri çevreleyen periferik çizgileri veya poligonal arkları oluştururlar. Akciğer çatısında değişiklik olmadan interlobüler septaların kalınlaşması ve poligonal sekonder lobülün görünür hale gelmesi diğer interstisyel akciğer hastalıklarında nadir gözlenir. Düzgün veya nodüler peribronkovasküler kalınlaşma, fissürlerde düzgün veya nodüler kalınlaşma, sentrilobüler yapıların belirginleşmesi izlenen diğer bulgulardır.

Lezyonlar diffüz, unilateral veya yama tarzında dağılım gösterir, lenf nodu büyümesi ve plevral efüzyon da görülebilir^(4,21).

Sarkoidoz:

Sarkoidoz, etiolojisi bilinmeyen, sistemik nonkazeifiye granülomlarla karakterize bir hastalıktır. Kendiliğinden iyileşebileceği gibi, fibrozisle de sonuçlanabilir. Hastalığın karakteristiği olan non kazeifiye granülomlar primer olarak aksiyel interstisyum (peribronkovasküler, intralobüler) daha az sıklıkta da periferik interstisyumda (interlobüler septum, subplevral bölge) bulunur.

Sarkoidozun akciğer radyografik bulguları çoğu zaman tanı için karakteristiktir. (Tablo 11. 6). Akciğer radyografisinde iki taraflı hiler lenf bezi büyümesi % 75-90 oranında görülür. Trakeobronşial, sağ paratrakeal, karinal ve aortikopulmoner penceredeki lenf bezlerinde de tutulum olabilir. Evre 2 sarkoidozda yaygın iki taraflı ve daha çok orta zonlarda, perihiler alanda retikülonodüler patern izlenir. Asiner paternle birlikte olabilir; kavite, endobronşial lezyonlardan dolayı ateletazi ve plevral efüzyon nadir görülür.

Evre 3'te ilerleyici parankim fibrozisi vardır; daha çok orta ve üst zonlarda, hilustan periferik uzanan, kaba düzensiz fibrozis, ileri dönemlerde traksiyon bronşektazisi, bal peteği, paraskatrisyel amfizem, bül ve blebler izlenir⁽³⁷⁾.

Pulmoner sarkoidozda tipik BT ve YRBT bulguları, nodül, akciğer dansitesinde artış, düzensiz lineer dansiteler, hiler ve mediastinal lenfadenopatilerdir (Tablo 11. 13)⁽²¹⁾. YRBT'de en çok görülen parankimal lezyon küçük nodüllerdir. Granülomların biraraya gelmesinden oluşur. Bunlar parahiler bronkovasküler ağaç boyunca lobül merkezinde, interlobüler septa içinde, majör fissürlerin komşuluğunda ve subpleval alanda interstisyel dağılım gösterirler, iyi sınırlı olup 2-10 mm çapındadırlar; 1 cm'den büyük nodüller daha az gözlenir, kimi zaman bu büyük opasitelerin içerisinde konsolidasyona benzer hava bronkogramları gözlenir; bu durumda pseudoalveoler sarkoidozdan söz edilir .

Buzlu cam görünümü sarkoidozda sık gözlenir, zeminde interstisyel nodüller veya fibrozis bulunabilir. Buzlu cam görünümü sarkoidozda önceleri aktif alveolit olarak yorumlanmıştır, ancak gerçekte bu görünümün periferik akciğer interstisyumunda, alveoler septalarda ve damar ile bronşöller etrafında toplanan sayısız sarkoid granülomlarına bağlı olduğu patolojik bulgularda görülmüştür^(21,38). Her ne kadar buzlu cam görünümü potansiyel olarak tedavi edilebilir hastalığı gösterse de, bazı hastalarda düzelmeyebilir. Bu vakalarda buzlu cam görünümünün fibroziste görülen yumuşak doku artışı sonucunda olması mümkündür. YRBT'de nodüllerin yanında lineer, retiküler opasiteler de izlenir; fibrozisin ilerlemesi sonucu düzensiz septal kalınlaşma, traksiyon bronşektazisi, kistler ve bal peteği gelişir. Akciğer destrüksiyonunun en sık görülen erken bulgusu ana bronş ve üst lob bronşunun arkaya yer değiştirmesidir. Üst lob posterior segmentte volüm kaybı vardır. Fibrozisin ilerlemesiyle üst loblarda belirgin olmak üzere konglomere kitleler oluşur, traksiyon bronşektazisi gelişir; bu görünüm tüberküloz ve silikozisde de izlenebilir⁽²¹⁾.

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide parankim tutulumu, akciğer röntgenogramlarından önce gözlenir, ancak biopsi ile parankim tutulumu kanıtlanmış bazı olgularda YRBT'nin normal olduğu bildirilmiştir⁽⁴⁾.

Tablo 11.13. Sarkoidozda YRBT Bulguları⁽²¹⁾

1. Düzgün veya nodüler peribronkovasküler interstisyel kalınlaşma (peribronşial kıvrılma)
2. Plevral yüzeyler, interlobüler septa, sentrilobüler yapılarla ilişkili, küçük iyi sınırlı nodüller (2-10mm)
3. Nodüllerin akciğerlerin santral bölgeleri ve üst lob peribronkovasküler dağılımı
4. Bir santimetreden büyük nodüller veya konsolidasyon
5. Fibrozis bulguları: septal kalınlaşma, traksiyon bronşektazisi, bal peteği
6. Bronşektazinin eşlik ettiği konglomere kitleler
7. Buzlu cam görünümü
8. Yamalı dağılım
9. Genellikle simetrik lenf bezi genişlemesi

Silikozis ve kömür işçisi pnömokonyozu:

Silikozis ve kömür işçisi pnömokonyozu (KİP) değişik inorganik tozların inhalasyonu sonucu gelişen hastalıklardır. Hastalığın ortaya çıkmasında kişisel yatkınlık yanında solunan mineralin yapısal özelliği, havadaki konsantrasyonu ve tozlarla çalışma süresi (15-20 yıl) etkilidir. Bu iki hastalığın akciğer radyografileri ve tomografi bulguları, kömür içinde bir miktar silikat bulunduğundan , birbirine benzer. .

Akciğer grafilerinde basit formda başlıca üst loblarda, üst ve alt lobların posterior kesimlerinde daha fazla olmak üzere birden fazla küçük nodüller vardır. Bu nodüller zaman içerisinde birleşerek komplike form olan kitle benzeri opasiteleri (konglomere kitleler veya progresif masif fibrozis) oluştururlar. Bu lezyonlarda kimi zaman nekroz, kavitasyon ve tüberküloz süperenfeksiyonu gelişebilir. Skatrisyel amfizem alanları da bulunur.

Radyolojik tanı ve sınıflamada International Labor Office / University of Cincinnati, ILO / UIC klasifikasyonu kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre, toz inhalasyonuna bağlı olarak oluşan nodüller başlıca; 1 cm'den küçük multipl opasiteler ve çapı 1 cm'den büyük opasiteler olmak üzere ikiye ayrılır.

Multipl küçük opasiteler ise akciğerdeki yaygınlığına göre üç grupta incelenir:

Kategori 1-Net olarak gözlenen az sayıda küçük opasiteler

Kategori 2-Damarsal yapıları silmeyen çok sayıda küçük opasiteler

Kategori 3-Damarsal yapıları kısmen veya tamamen silinen çok sayıda opasiteler

Bu kategorilerdeki nodüller, kenar düzenine göre (yuvarlak, irregüler) subgruplara ayrılırlar. Yuvarlak opasiteler, çaplarına göre p, q, r olarak sınıflandırılırlar (1.5 mm çapa kadar olanlar p; 1.5-3 mm çapta olanlar q; 3-10 mm çapta olanlar r). Küçük düzensiz opasiteler de kalınlıklarına göre s, t, u opasiteler olarak sınıflandırılmıştır (s:ince, t:orta, u:kaba-kalın). Bir cm'den büyük opasiteler büyüklüklerine göre A, B, C olarak sınıflandırılırlar (A;Büyük çapı 1cm'yi geçen fakat 5 cm'yi geçmeyen veya çapları toplamı 5 cm'yi geçmeyen fakat herbirinin büyük çapları 1cm'den fazla olan opasiteler. B;Yüz ölçümleri toplamı sağ üst zon alanını geçmeyen kategori A'dan büyük, bir veya birçok opasite. C;Yüz ölçümleri toplamı sağ üst zon alanını geçen bir veya daha fazla opasite)^(37,39).

Nodüller kalsifiye olabilir, hiler lenfadenopatiye sık rastlanır, lenf bezlerinde yumurta kabuğu kalsifikasyon gözlenebilir⁽³⁷⁾. KİP'li olgularda yumurta kabuğu kalsifikasyon izlenirse, bu bulgu maruz kalan kömür tozunun silika içerdiğinin göstergesidir. Doğru sınıflandırmanın yapılabilmesi için grafinin teknik kalitesinin çok iyi olması gereklidir. Hastalığın erken tanınması ve daha net bilgi edinebilmek için YRBT gereklidir.

ILO kriterlerine göre tip p olarak tanımlanan nodüller YRBT'de küçük noktalar veya belirsiz sınırlı peribronşioler opasiteler olarak izlenir, sentrilobüler amfizem bu bulgularla birlikte sıklıkla bulunur; q ve r tipi opasiteler ise YRBT'de sınırlı keskin yuvarlak nodüller veya düzensiz, kontrakte nodüller olarak izlenir. Nodüller 2-5 mm çapında sentrilobüler ve subpleval yerleşimlidir, diffüz dağılım gösterebilirler, üst lob posterior yerleşim daha sıktır. Subpleval mikronodüller, pseudoplak yapıları oluşturabilirler. İlerleyen yoğun fibrozise bağlı olarak silikoziste daha çok üst lob apikal kesimde, KİP'de ise periferik yerleşimde yuvarlak veya oval şekilli konglomere kitleler görülür (Resim 11. 11) . Bu kitlelerin dış duvarı keskin ve düzgün, toraks duvarından 1-3 cm uzaklıkta ve duvara paralel yerleşimlidir; iç duvarları düzensiz kenarlı olup hilusa doğru uzanım gösterirler, periferinde paraskatrisyel amfizem alanları vardır. Bu lezyonlarda bazen kalsifikasyon ve santral iskemik nekroza bağlı kavitasyon olabilir. Lezyona komşu ekstrapleval yağ dokusunda kalınlaşma olabilir⁽⁴¹⁾. PMF'de lezyonlar genellikle bilateral ve simetrik; unilateral lezyonlarda malignite araştırılmalıdır. Kitlenin içerisinde küçük irregüler kalsifikasyonların görülmesi PMF'i bronş kanserinden ayırt etmede önemli bir bulgudur⁽³⁷⁾. Begin ve arkadaşları konglomere kitle olarak belirlenen opasitelerin %10'unun tümöre, %20'sinin tüberküloza, geri kalanının silikoz nodüllerine bağlı olduğunu belirtmişlerdir⁽⁴²⁾. KİP bulunan olguların az bir kısmında IPF'ye benzer bazal retiküler opasiteler saptanabilir⁽⁴⁰⁾.

Yoğun şekilde silika tozuna maruz kalanlarda 6-8 ay sonra solunum bozukluğu ile ortaya çıkan tablo akut formu oluşturur. Akciğer röntgenogramlarında içlerinde hava

bronkogramları olan yaygın konsolide alanlar veya buzlu cam görünümüleri vardır, nodüler patern izlenmez. YRBT'de diffüz buzlu cam görünümü veya alveoler patern izlenir⁽⁴¹⁾.

Silikozis ve KİP'de romatoid artrit (Caplan Sendromu) ve tüberküloz sık görülür. Silika nodüllerinin yanında romatoid nodüller de vardır. Nodüllerin boyutları 0,5-5cm arasında değişir. Kalsifikasyon ve kavitasyon gelişebilir. Uzun süre yaşayan, sigara içmeyen silikozisli olgularda amfizem geliştiği bildirilmektedir⁽⁴³⁾.

Asbestoz:

Asbest, sanayinin çeşitli dallarında ve ülkemizin değişik yörelerinde ev içi duvar kaplaması olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır. Asbestle ilk karşılaşma ve asbeste bağlı akciğer hastalığının ortaya çıkışı arasında 15-35 yıl gibi uzun bir süre geçmesi gerekir. Asbestozis için bazı tanı kriterleri vardır:

1. Asbeste uzun süre maruz kalma öyküsü
2. ILO'nun tanımladığı s,t,u (küçük, düzensiz) opasiteler ve opasitelerin yaygınlığının 1/1 veya daha fazla olması
3. Diffüzyon kapasitesinde azalma ile birlikte restriktif tip solunum fonksiyon testlerinde bozulma
4. Akciğer bazalinde posteriora bilateral, geç veya paninspiratuar raller

Bu kriterlerin içinde en önemlisi anormal akciğer grafisidir, fakat patolojik olarak asbestozis olduğu kanıtlanmış olgularda akciğer röntgenografileri normal olabilir. YRBT erken tanıda daha duyarlıdır⁽²¹⁾.

Hastalık, alt lobların posteriorunu tutar. Akciğer radyografisinde bazal kesimlerde retiküler patern, zamanla bal peteği görünümü izlenir; YRBT'de hastalığın şiddetine göre değişen fibrozise bağlı görünüm saptanır. En erken fibrozis bulgusu peribronşiyoler kalınlaşmadır; buna bağlı olarak subplevral nokta şeklinde opasiteler izlenir, opasiteler biraraya gelerek kümeler ve subplevral çizgiler oluştururlar (Tablo 11. 14)⁽²¹⁾ (Resim 11. 9). Plevradan 5-6 mm uzaklıkta ve 1 cm uzunluğundaki bu çizgiler YRBT'de asbestozis için erken bir bulgudur. Terminal bronşiyollerin fibrozisini ve kollabe olmuş alveollerini gösterir. Erken asbestoziste, lezyonların posterior ve bazal tutulumu nedeniyle, dependan opasiteleri ayırt etmek için incelemenin pron pozisyonda da yapılması önemlidir. Asbestozisin daha ileri evrelerinde fibrozise bağlı olarak parankimal bantlar, düzensiz interlobüler septal kalınlaşma, bal peteği akciğer ve traksiyon bronşektazisi gelişir. Bu bulgular spesifik değildir. IPF'ye benzer, ancak asbestoziste farklı olarak parietal plevrada kalınlaşma ve plaklar izlenir. Parankimal bantlar 2-5 cm uzunluğunda plevraya uzanan opasiteler olup, bronkovasküler demet ve interlobüler septalardaki fibrozise ve parankimal distorsiyona bağlıdır. Buzlu cam görünümü asbestoziste çok nadir bir bulgudur; alveoler duvar ve interlobüler septada fibrozis ve ödem sonucu gelişir.

Asbest maruziyetinde plevrada plak, efüzyon, kalsifikasyon ve round atelektazi sonucu periferik yerleşimli fibrotik kitleler görülür. Plevral plak sık saptanan bir bulgudur. Asbest maruziyetinden 15-30 yıl sonra gelişir. Göğüs grafisinde, lokal, düzgün kenarlı plevral kalınlaşmalar şeklinde izlenir; parietal plevra tutulumuna bağlıdır, genellikle iki taraflıdır, çok yavaş büyürler ve kalsifiye olurlar. Diafragmatik plevra, kostaların iç yüzü ve paravertebral bölgede daha sık yerleşir. YRBT erken tanıda bu bulgular için de daha duyarlıdır.

Asbeste bağlı plevral sıvı eksudatif ve hemorajik özellik gösterir, tek taraflı veya iki taraflı olabilir, sıvının kaybolmasından sonra diffüz plevral kalınlaşma gelişir. Bilgisayarlı tomografi ve YRBT efüzyonun altında gizlenen mezotelyomayı saptamada yardımcıdır.

Fibrozise bağlı, parankimdeki ve mediastinal plevradaki değişiklikler kalp kenarlarının saçaklı görünüm almasına neden olur.

Asbestozise bağlı round atelektazi, plevral sıvının ardından, kalınlaşmış plevranın kendi etrafında dönerek yapışması sonucunda oluşan fokal kollaps alanıdır; katlanmış akciğer, atelektatik pseudotümör ve plevroma isimleri de verilmektedir. En sık asbest inhalasyonuna bağlı olarak gelişmekle birlikte, plevral fibrozise neden olan pulmoner infarkt, Dressler sendromu, konjestif kalp yetmezliği ve nonspesifik plörezilerde de görülebilir⁽³⁷⁾. Genellikle alt lobların arka kesimlerinde, periferik yuvarlak veya oval, keskin sınırlı dansite artımı şeklinde gözlenir. Plevral kitleden plevra ile dar bir açı oluşturması ve komşu plevrada kalınlaşma görülmesi ile ayrılır. Lezyon plevra ile ilişkilidir, damar ve bronşların kitlenin içinden hilusa doğru uzanması kuyruklu yıldız (comet tail) görünümü verir. Lober volüm kaybı da mevcuttur. Kitlelerin benign olma kriteri, iki yıllık izlemde değişiklik göstermemesidir. Bu nedenle akciğer grafisi ve BT ile seri izlem önerilmektedir⁽⁴¹⁾.

Tablo 11.14. Asbestoziste YRBT Bulguları:⁽²¹⁾

1. Subplevral nokta şeklinde opasiteler(peribronşiyoler fibrozis)
2. Subplevral çizgiler
3. Fibrozis bulguları; irregüler interlobüler septal kalınlaşma, arayüz bulgusu, bal peteği, traksiyon bronşektazisi
4. Parankimal bantlar
5. Parietal plevra kalınlaşması veya plaklar
6. En erken tutulum; akciğerlerin posterior ve bazal bölgeleri
7. Buzlu cam görünümü

Hipersensitivite Pnömonisi(Ekstrensek Allerjik Alveolit):

Hipersensitivite pnömonisi, organik tozlarda bulunan antijenlerin inhalasyonu ile akciğerlerde gelişen allerjik bir hastalıktır; çiftçi akciğeri en yaygın olanıdır. Yaş samanda gelişen termofilik actinomyces'lerin inhalasyonu ile gelişir. Akut maruziyette partiküller, ventilasyonun fazla olduğu alt lobların posterior bazal bölgelerinde toplanır. Kronik maruziyette ise lenfatik drenaj mekanizmaları önem kazanır. Bu nedenle, lenfatik drenajın az olduğu üst loblarda partiküller daha fazla toplanır⁽⁴⁴⁾. Hipersensitivite pnömonisi akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırılır.

Akut olgularda akciğer grafisinde alveollerin nötrofil, lenfosit, eozinofil ve mononükleer hücrelerle dolmasına bağlı yaygın, belirsiz sınırlı asiner gölgeler ve küçük konsolidasyon alanları izlenir. Klinik olmasına karşın tüm olgularda radyolojik bulgu olmayabilir.

Subakut devrede, yaygın ince nodüller ve retikülonodüler görünüm ortaya çıkar. Patoloji kesitlerinde, alveolit, interstisyel hücre infiltrasyonları ve küçük granülomlar izlenir. Nodüller belirsiz kontürlü ve düzensiz olup, peribronşiyoler dağılım gösterir. Antijenle karşılaşmadan aylar hatta yıllar sonra fibrozis gelişir ve kronik dönem ortaya çıkar. Fibrozis üst zonlarda görülür, bal peteği görünümü gelişebilir; subakut ve kronik dönemlerde, akut ataklar sonucu, yukarıda sözü geçen tüm radyolojik görünümler izlenebilir⁽⁴⁵⁾.

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi bulguları hastalığın evresine bağlıdır (Tablo 11. 15)⁽²¹⁾. Akut evrede 1-3 mm çaplı, belirsiz kenarlı alveoler dansiteler gözlenir. BT'nin akut dönemde akciğer radyografisine fazla katkısı yoktur. Subakut dönemde yama tarzında buzlu cam görünümüleriyle birlikte, sentrilobüler sınırları net belirlenemeyen 1-5 mm çapında nodüller izlenir. Bu yuvarlak opasiteler granülomlarla ya da küçük hava yolları çevresindeki infiltrasyonlarla uyumludur; nodüller orta ve alt zonda daha yaygındır. Kronik hipersensitivite pnömonisinde aktif hastalık bulguları yanında düzensiz lineer opasiteler ve buzlu cam manzarası saptanır; fibrozis daha çok subplevral ve peribronkovasküler yerleşimlidir. Subplevral bal peteği görünümü izlenebilir.

Fibrotik değişiklikler daha çok orta ve üst zondadır. Fokal hiperlüsen alanlar, bazı olgularda hipersensitivite pnömonisinin belirgin özelliklerinden olabilir; olasılıkla bronşiolosentrik inflamasyon nedeniyle gelişen hava hapsi alanlarına bağlıdır. Bu durumlarda rezidüel volüm artar⁽⁴⁶⁾.

Hipersensitivite pnömonisinde YRBT normal olabilir. İzlenen YRBT bulguları, deskuamatif interstisyel pnömoni ve alveoler proteinoziste de görülebilir. Deskuamatif interstisyel pnömonide nodüllerin olmaması, alveoler proteinoziste de intralobüler interstisyumun kalınlaşmasının belirgin olması ile bu hastalıklar hipersensitivite pnömonisinden ayırt edilirler⁽²¹⁾.

Tablo 11.15. Hipersensitivite Pnömonisinde YRBT Bulguları:⁽²¹⁾

- AKUT:
 1. Belirsiz sınırlı küçük yuvarlak opasiteler
 2. Konsolide alanlar
- SUBAKUT:
 1. Yama tarzında buzlu cam görünümü
 2. Sıklıkla sentrilobüler yerleşimli küçük nodüler opasiteler
 3. Birinci ve ikinci bulguların birarada görülmesi
- KRONİK:
 1. Fibrozis bulguları; intralobüler interstisyel kalınlaşma, arayüz bulgusu, düzensiz interlobüler septal kalınlaşma, intralobüler bronşiolollerin görülebilmesi, bal peteği, traksiyon bronşektazisi
 2. Buzlu cam görünümü
 3. Lezyonların yama tarzında veya rastgele dağılımı
 4. Kostofrenik açılırlar nispeten korunması

Kronik Eozinofilik Pnömoni:

Kronik eozinofilik pnömoni (KEP), akciğerin kronik eozinofilik infiltrasyonu ile karakterize idiopatik bir hastalıktır; genellikle eozinofili ile birlikte. Akciğer röntgenogramlarında karakteristik olarak, homojen periferik yerleşimli konsolidasyon vardır; bu görünüm pulmoner ödemin fotografik negatifi olarak belirtilmektedir. Daha çok üst ve orta zon tutulumu görülür. Eozinofili, periferik tipte konsolidasyon ve steroid tedavisine hızlı yanıt tanıda önemlidir. Bu bulguların varlığında açık akciğer biopsisine gerek kalmayabilir⁽²¹⁾. Tipik röntgenografik bulgular, olguların %50'sinden daha azında gözlenir; bu durumda YRBT ve BT önem kazanır⁽²⁰⁾.

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide üst ve orta zonlarda, periferik tutulumlu, tek veya iki taraflı yama tarzında konsolidasyon ve buzlu cam görünümü izlenir (Resim 11. 12) . Kimi zaman da subplevral bant şeklinde, olasılıkla atelektaziye bağlı subplevral opasiteler görülür. Bu opasitelerin akciğer grafisinde rezorbe olan eozinofilik pnömoniyeye bağlı konsolidasyon alanları olduğu bildirilmiştir. Radyolojik ayırıcı tanıda Loeffler pnömonisi ve BOOP/kriptojenik organize pnömoni düşünülmelidir. Loeffler pnömonisinde konsolidasyonun kısa sürede ortaya çıkıp kaybolması; BOOP ve kriptojenik organize pnömonide daha çok alt zonların tutulması ayırıcı tanıya yardımcı olan bulgulardır.

Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni:

Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) veya kriptojenik organize pnömoni (KOP) veya proliferatif bronşiolitis, patolojik olarak bronşiol lümeni ve alveoler duktuslarda granülasyon dokusunun oluşturduğu polipler, yamalı konsolidasyon alanları ve bu lezyonları çevreleyen akciğer parankiminde mononükleer hücre ve köpük hücreleri infiltrasyonu ile karakterize olan bir hastalıktır.

BOOP olgularının çoğu idiyopatiktir; bu form kriptojenik organize pnömoni olarak isimlendirilebilir. Fakat BOOP'a benzer reaksiyonlar, pulmoner enfeksiyonlarda (çocuklarda post viral bronşiolit; Swyer - James-McLeod sendromu), ilaç reaksiyonlarında, kollajen vasküler hastalıklarda, Wegener granülomatosisi ve toksik gaz inhalasyonundan sonra da görülebilir.

Akciğer röntgenografilerinde; yama tarzında, nonsegmental, ünilateral veya bilateral lokal konsolidasyon alanları görülür. İrregüler retiküler opasiteler nadir olarak izlenebilir. Küçük nodüler opasiteler tek başına veya sıklıkla konsolidasyonla birlikte görülebilir.

BOOP'da YRBT'de en sık görülen bulgu, yamalı konsolidasyon (%80) veya buzlu cam görünümüdür (%60). Sıklıkla subplevral ve/veya peribronşioler dağılım gösterir. Daha az sıklıkla peribronşioler dağılım gösteren iyi veya kötü sınırlı küçük nodüler opasiteler izlenir(%30-50) (Resim 11. 14) . BOOP'da nodüler patern lokalize organize pnömoni ile koreledir. YRBT'de izlenen bir diğer bulgu da bronşioler duvar kalınlaşması ve tutulan alanlarda bronşiollerin dilatasyonudur⁽²¹⁾. BOOP'lu bir hastada göğüs radyografisinde veya tomografide lineer opasiteler varsa steroidlere yanıt verme olasılığı düşüktür; akciğer fibrozisi gelişmiştir.

Alveoler Proteinozis:

Alveoler proteinozis, alveollerin lipitten zengin proteinöz, PAS(+) materyal ile dolu olması sonucu ortaya çıkar. Çoğu olgular idiyopatiktir. Silikozis, hematolojik ve lenfatik maligniteler veya immünolojik bozukluklar sonucu da ortaya çıkabilir. Akciğer radyografilerinde alveoler patern vardır. Buzlu cam manzarası ve alveoler konsolidasyon görülür, hava bronkogramı nadirdir. Lezyonlar her iki akciğerde yama tarzında, diffüz veya perihiler dağılım gösterir, belirsiz sınırlı nodüller birbirleri ile birleşme eğilimindedir. Radyografik görünüm, pulmoner ödeme benzemekle birlikte, kardiomegali ve plevral effüzyonun olmaması ile pulmoner ödemden ayrılır. Alveoler proteinozis alt zonları daha fazla tutar. Fibrozis gelişmişse retiküler ve retikülonodüler patern izlenir.

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi görünümü, sınırları belirsiz nodüllerden (alveoler nodül), konsolidasyona kadar değişmektedir. Buzlu cam görünümü izlenebilir. Bazı hastalarda buzlu cam ve konsolidasyon alanları, etrafındaki normal parankimden keskin sınırlarla ayrılmıştır. Bu görünüm geografik dağılım olarak isimlendirilir, aralarda normal lobüller bulunur. Proteinöz materyalin akciğer interstisyumunda birikimine bağlı düzgün interlobüler septa kalınlaşma birarada 'Arnavut kaldırımı' görünümü oluşturur. Bu görünüm alveoler proteinozis için tipik olmakla birlikte pnömosistis karini pnömonisi ve CMV enfeksiyonlarında da izlenir. YRBT ile alveoler proteinoziste sık görülen nokardiya enfeksiyonu daha erken dönemde saptanabilir. YRBT'de yoğun konsolide alanların ve abse görünümünün izlenmesi süper enfeksiyonu düşündürmelidir⁽²¹⁾.

Langerhans Hücreli Granülomatosis(Histiyositozis X, Eozinofilik Granülom) :

İnterstisyumda erken evrede Langerhans tipi histiositler, makrofajlar, eozinofillerden oluşan granülatöz nodüllerin bulunduğu idiyopatik bir hastalıktır. Peribronşioler ve sentrilobüler dağılım gösterir; geç dönemde sellüler granülomların yerini, fibrozis ve kistler alır⁽⁴⁷⁾. Olguların %90'ında sigara içme öyküsü vardır.

Akciğer radyografilerinde retiküler, nodüler, retikülonodüler patern ve bal peteği görünümü izlenir. Genellikle bilateral olup, üst ve orta zon tutulumu hakimdir. Kostofrenik açılar korunmuştur⁽⁴⁸⁾. Pnömotoraks gelişebilir (Resim 11. 4).

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi parankimal değişiklikleri çok daha iyi gösterir. Histiyositozis X tanısında akciğer radyografisinin doğruluk payı %60 iken, BT ile birlikte değerlendirildiğinde %90'a çıkmaktadır.

Pulmoner nodül ve kist kombinasyonu, pulmoner histiyositozis X hastalığında oldukça tanı koydurucudur. Nodüller genellikle 1-5 mm çapında olup (nadiren 1cm'den büyüktürler), peribronşioler ve sentrilobüler dağılım gösterirler ve kaviteleşebilirler. Kaviteler, granülomlar ve kalınlaşmış interstisyum ile çevrili dilate bronşiolere bağlı olabilirler⁽²¹⁾. Hastalığın aktivitesine bağlı olarak nodüllerin sayısında değişiklik olur.

Hastalığın erken evresinde nodüller büyüktür ve kavitasyon sıktır; ilerlemiş olgularda ise küçük nodüller, büyük kistler izlenir⁽⁵⁰⁾. Kistler en fazla izlenen lezyondur. Genellikle 1cm'den küçük ve ince duvarlıdır. Kist duvarının izlenmesi, amfizemden ayırt edici bir bulgudur. Kistler genellikle yuvaraktır, lobüle veya düzensiz şekillerde de olabilir. Birkaç kist biraraya gelebilir. Bül (>20 mm) de izlenebilir (Resim 11. 16).

Fibrozis, ince retiküler opasiteler, buzlu cam görünümü nadir de olsa izlenebilir⁽²¹⁾. Seri YRBT incelemeleriyle nodüllerin regresyonla yerlerini, akciğer grafisinde görülmeyen, multipl ince duvarlı kistlere bıraktığı saptanabilir⁽⁴⁾.

Lenfanjioleyomiyomatozis (LAM):

LAM, immatür kas hücrelerine benzeyen iğsi hücrelerin, akciğer parankiminde, göğüs ve abdominal lenfatiklerde progresif proliferasyonu sonucu gelişen nadir bir hastalıktır. İğsi hücrelerin bronşiolerin etrafında ve içinde proliferasyonu obstrüksiyona, amfizeme ve ince duvarlı kistik alanların oluşmasına yol açar. Pnömotoraks ve lenfatiklerin tutulumuna bağlı şilotoraks sık görülür. Pulmoner venlerin duvarındaki hücrelerin proliferasyonu ise venöz obstrüksiyona ve pulmoner hemorajiye yol açar. Hiler, mediastinal ve ekstratorasik lenf nodlarında hücre proliferasyonu ile lenfadenopatiler gelişir.

Akciğer grafilerinde retiküler, retikülonodüler patern ve balpeteği izlenir. Lenfatiklerin dilatasyonuna ve interstisyel ödeme bağlı Kerley A ve B çizgileri izlenir, akciğer volümleri artar.

YRBT'de ince duvarlı, düzgün kenarlı kistler görülür. Kistlerin çapı 2mm-5cm arasındadır. Bazı olgularda hafif derecede interlobüler septa kalınlaşması veya buzlu cam görünümü izlenir. Lezyonlar tüm akciğerde diffüz olarak dağılır.

Tübero sklerozise bağlı akciğer tutulumunda, YRBT bulguları LAM ile aynı özellikleri gösterir. LAM, Histiyositozis X'ten diffüz akciğer tutulumu (Histiyositozis X'te akciğerin 2/3 üst kısmı tutulur, kardiofrenik açılar korunmuştur), kistlerin düzenli yapısı ve nodüllerin nadir görülmesi ile ayrılabilir⁽²¹⁾.

İlaçlara Bağlı İnterstisyel Akciğer Hastalıkları:

İlaçlara bağlı akciğer hastalıklarının radyolojik bulguları dört grupta incelenir⁽⁵²⁾:

1. Kronik pnömoni ve fibrozis: En sık bleomisin, nitrofurantoin, amiodaron toksisitesine bağlıdır. Akciğer radyografilerinde retiküler opasiteler izlenir. YRBT bulguları usual interstisyel pnömoni ve deskuamatif interstisyel pnömonide izlenen bulgulara benzer.
2. Hipersensitiviteye bağlı olarak gelişen buzlu cam görünümü: Kemoterapötik ajanların (metotreksat, BCNU, siklofosamid, bleomisin) kullanımı sonucu gelişir.
3. Yaygın konsolidasyonlarla birlikte görülen ARDS'nin de dahil olduğu nonkardiyenik ödem. Mitomisin C ve busulfan kullanımına bağlı olduğu bildirilmiştir.
4. Bronşiolitis obliterans. penisilamin, sulfasalazin kullanımına bağlı olarak gelişebilir. Bu ilaçlara bağlı olarak gelişen tablonun YRBT bulguları, diğer bronşiolitis obliterans olgularına benzer şekilde bronşial duvar kalınlaşması ve mozaik perfüzyondur⁽⁵³⁾.

Bleomisine bağlı parankim hasarı 100 hastayı içeren bir çalışmada %38 olarak bildirilmiştir⁽⁵⁴⁾. Hafif olgularda BT'de lineer ve nodüler opasiteler izlenir. Periferik nodüllerini metastazdan ayırt etmek kimi zaman güç olabilir. Orta derecede bleomisin toksisitesinde kaba retiküler ve nodüler dansiteler, ağır toksitede ise apeksler hariç akciğerlerin her tarafında birleşme eğilimi olan düzensiz opasiteler izlenir. Bilgisayarlı tomografi ile izlemlerde, tedavinin kesilmesi ile aylar içinde pulmoner bulguların geri döndüğü saptanabilir. şiddetli akciğer hasarı bulunan olgularda ise pulmoner hasar değişmeden kalabilir.

Amiodorona bağlı pulmoner toksitede, BT'de yüksek atenüasyon gösteren plevral ve parankimal lezyonlar izlenir. Bir çalışmada bu spesifik BT görüntüsü 11 olgunun 8'inde gözlenmiş ve lezyonları, iodin içeren amiodaronu tutan alveoler makrofajlar ve tip2 pnömositlerin oluşturduğu bildirilmiştir⁽⁵⁵⁾. Karakteristik opasitelerin tanınması amiodaron toksisitesinin konjestif kalp yetmezliğinden ayırımında yararlıdır.

Bronşioler Hastalık:

Bronşiolitis Obliterans:

Bronşiolitis obliterans, küçük hava yolları ve alveol kanallarının lümeninde obliterasyona yol açan granülasyon dokusu ile karakterize akciğer hastalığıdır. Konstriktif bronşiolitte, bronşiolerde fibrozise bağlı daralma vardır; ancak intraluminal granülasyon dokusu yoktur.

Bronşioler daralma, havanın dışarıya atılışını engellediği için burada belirgin olan radyolojik bulgu fazla havalanmadır. Periferik vasküler işaretlerde azalma izlenir; genellikle akciğer röntgenografileri normaldir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi kesitlerinde, akciğer dansitesinde yamalı tarzda artmış ve azalmış alanlar izlenir. Akciğer dansitesinin azaldığı bölgelerde arter çapları küçülmüştür. Bronşlarda genişleme izlenir, ventilasyon ve perfüzyon bozukluğuna bağlı olarak izlenen bu görünüme 'mozaik perfüzyon' denir. Bu bulgu ekspiryumda daha da belirgindir. Konstriktif bronşiolitte, YRBT'de santral ve periferik bronşektazi görülebilir, nadir olarak 2-4 mm çapında sentrobüler dağılım gösteren retikülonodüler opasiteler izlenir⁽²¹⁾.

Diffüz Panbronşiolit:

Özellikle Asya ülkelerinde görülür. Tipik olarak orta yaşlı erkeklerde subakut hava yolu obstrüksiyonu ve sinüzit ile seyretmektedir. İlerleyici bir hastalıktır. YRBT'de belirsiz kenarlı sentrobüler nodüller, tomurcuklu dal manzarası, sentrobüler Y şeklinde dallanmalar, kalın kenarlı sentrobüler lüsen alanlar izlenir. Ayrıca periferik akciğer alanlarında hava hapsine bağlı mozaik perfüzyon gözlenir. Bronşektazi görülebilir, akciğer volümleri artmıştır⁽²¹⁾.

Sonuç olarak, YRBT kullanımı ile göğüs radyografisine göre İAH'nın tanısının koyulması, hastalığın yaygınlığının ve uygun biopsi bölgesinin belirlenmesi çok daha kolaydır. Klinik ve YRBT bulguları işığında İAH'si bulunan olguların %80'inde doğru tanı koyulabilmektedir ve uygun koşullarda, karakteristik YRBT bulguları varsa, biopsi için akciğer örnekleme gerekmeyebilir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi bulguları İPFl'li olgularda prognoz ve hastalık aktivitesini belirlemede de yararlıdır⁽⁵⁶⁾. Tablo 11.16'da YRBT'nin klinik endikasyonları görölmektedir.^(4 21)

Tablo 11.16. YRBT'nin Klinik Endikasyonları:

1. Normal göğüs radyografisi bulunan olgularda interstisyel akciğer hastalığı şüphesi olması
2. Akciğer grafisinde nonspesifik bulguların gözlendiği durumlar
3. Dispne, kronik prodüktif öksürük veya hemoptizi nedeninin açıklanmasında

4. Diffüzyon kapasitesinde azalma veya diğer pulmoner fonksiyon testlerindeki bozuklukların aydınlatılmasında
5. İAH saptanan olguların karakterizasyonu, spesifik tanıya yaklaşımda, ayırıcı tanı yelpazesini daraltmada
6. Açık akciğer biopsisinin ve transbronşial biopsinin yerinin belirlenmesi ve biopsi gerekliliğinin değerlendirilmesi
7. Özellikle İPF'li hastalarda hastalık aktivitesini değerlendirmede
8. İnterstisyel akciğer hastalığı ve amfizemin bir arada olduğundan şüphe edilen durumlar
9. Küçük hava yolları hastalığından şüphe edilen durumlar
10. Tedaviye cevabın değerlendirilmesinde

III/MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME:

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) noninvaziv bir tekniktir ve iyonize radyasyon kullanılmamaktadır. Ayrıca potansiyel olarak akciğer dokusunun kimyasal yapısını karakterize edebilme ve akciğerdeki su miktarını belirleme gibi çeşitli önemli özellikleri vardır⁽⁵⁷⁾. Bunlara karşın diffüz ve fokal akciğer hastalıklarında MRG'nin rolü, akciğerin su dansitesinin diğer organlara kıyasla düşük olması, solunumsal ve kardiyak hareketlilik ve akciğerdeki sayısız hava-sıvı yüzeyleri nedeniyle oluşan hareket artefaktları gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak sınırlıdır^(57,58).

MRG dokulardaki intrasellüler ve ekstrasellüler sıvı konsantrasyonuna karşı duyarlıdır. Pulmoner ödemde MRG çalışmalarında, akciğer sıvısındaki artışın T1 ve T2 relaksasyon zamanlarının uzamasıyla korelasyon gösterdiği görülmüştür⁽⁵⁸⁾.

Matür fibroziste su konsantrasyonu düşük olduğundan, MRG'de düşük sinyal elde edilir. Bu bulguya dayanarak MR ile aktif akciğer inflamasyonu ve matür fibrozisin birbirinden ayırt edilebileceğini bildiren yayınlar olmakla birlikte, bu konudaki çalışmalar kesin bir yargıya varmak için yeterli değildir⁽⁵⁹⁾.

Taze kanama, T2 relaksasyon zamanında azalmaya yol açacağından MRG, pulmoner hemosideroziste, özellikle stabil olmayan hastalarda, akciğer biopsisi yapılmadan güvenilir bir şekilde tanı koymak ve kanamayı idiopatik pulmoner hemosiderozisin enfeksiyon gibi olası diğer komplikasyonlarından ayırmada kullanılabilir⁽⁶⁰⁾.

Sarkoidozlu dokuz olguyu içeren bir çalışmada, MRG'nin mediastinal lenfadenopatiji belirlemede göğüs radyografisinden daha duyarlı, ancak pleval ve parankimal hastalığı belirlemede göğüs radyografisine göre duyarlılığının düşük olduğu bildirilmiştir⁽⁶¹⁾.

Akciğer parankiminin değerlendirilmesinde, gadolinium DTPA (dietilenetriamine penta-acetate) uygulaması yalnızca bal peteği akciğerin görüntülenmesinde değerlidir⁽⁶¹⁾.

Manyetik rezonans görüntülemenin teorik avantajlarına rağmen, infiltratif akciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde günümüzde klinik önemi yoktur. Ancak radyasyon maruziyeti konusunda endişelerini belirten veya genç olan, tedaviye yanıtının izlenmesi gereken, hastalığın progresyonunun değerlendirilmesi amacıyla sık inceleme yapılan olgularda alternatif görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir^(4,63).

IV/NÜKLEER GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ:

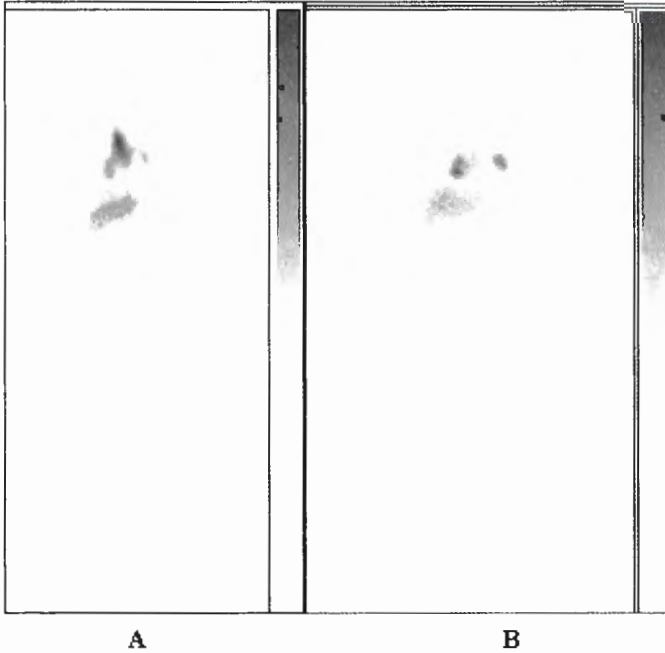
Galyum 67 Akciğer Sintigrafisi:

Galyum 67'nin intravenöz enjeksiyonunu izleyen 48-72 saatlerde elde edilen görüntüler, daha önceleri İAH'nın tanısında ve prognoz tayininde kullanılmaktaydı^(64,65). Ancak İAH bulunan olguların çoğunda akciğerlerde anormal galyum tutulumu oluşmaktadır. İntratorasik galyum tutulumu, sarkoidoz dışında alveolit, allerjik hastalıklar, ilaç toksisitesi, asbestozis, pnömokonyoz, İPF, SLE gibi interstisyel akciğer hastalıklarında; tüberküloz, sitomegalovirüs enfeksiyonu, abse, pnömoni, Pnömosistis karinii pnömonisi gibi enfeksiyonlarda; pulmoner alveoler proteinoziste; primer, metastatik kanserler ve

lenfomalarda gözlenebilir^(66,67). Bu nedenle galyum tutulumunun özgülüğü düşüktür. Pulmoner ilaç toksisitesine bağlı tutulum, amiodaron ilaç toksitesinin konjestif kalp yetmezliğinden ayrımında yardımcı olabilir⁽⁶⁸⁾.

Galyum sintigrafisi, aktif İAH varlığında normal olabileceği gibi, hastalık klinik olarak inaktif olduğunda hala galyum tutulumu izlenebilir. İnfiltratif akciğer hastalıklarının değerlendirilmesi ve bu hastalıkların izlenmesinde galyum sintigrafisinin rolü sınırlıdır⁽⁴⁾.

Sarkoidozda, akciğerlerde galyum tutulumunun yoğunluğunun biopsi ve bronkoalveoler lavajdaki aktif alveolit bulguları ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir⁽⁶⁹⁾. Tüm vücut galyum sintigrafisinin ekstrapulmoner semptomları olup da göğüs radyografisi normal olan veya sarkoidoz için tipik olmayan olgularda tanısal değeri vardır⁽⁷⁰⁾. Lambda tarzı galyum tutulumu (iyi sınırlı, üniform, simetrik, parahiler veya infrahiler lenf bezleri ve sağ paratrakeal lenf bezleri) veya panda görüntüsü (anormal bilateral, simetrik lakrimal ve parotid bez tutulumu ve/veya submandibular bez tutulumu) ile akciğer radyografisinde birlikte simetrik hiler lenfadenopati veya bilateral simetrik pulmoner fibrozis olması sarkoidoz için oldukça spesifiktir⁽⁷¹⁾ (Resim 11. 17) .



Resim 11. 17: Sarkoidozlu olgularda A-Panda görüntüsü B-Lambda görüntüsü (Doç. Dr. Tamer Atasever'den alınmıştır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı)

Tc 99m Dietilenetriamine penta-acetate(DTPA) Sintigrafisi:

Teknesyum ile işaretli DTPA aerosol klerensi, akciğerde epitel permeabilitesinin göstergesidir. İPF, dermatomiyozit, hipersensitivite pnömonisi, sarkoidoz, radyasyon pnömonisi ve pnömokonyoz gibi İAH'de inflamasyona bağlı olarak permeabilite artar⁽⁷²⁾. Artmış DTPA klerensi, inflamasyonun duyarlı bir göstergesiyken, normal klerens inflamasyonun olmadığını gösterir. Bu artmış klerensin olası açıklaması, elastik gerilime bağlı olarak solunumsal epitelin gerilmesi ve inflamasyon alanındaki lenfositlerin geri alınımının artmasıdır⁽⁷³⁾.

Sarkoidoz, İPF ve asbestoziste DTPA sintigrafisinin prognostik önemi de vardır. Hızlı klerens akciğer fonksiyonlarında olası bozulmanın, normal klerens ise hastalığın stabil olduğunun göstergesidir^(74,75).

Radyasyona bağlı fibrozis ve İPF'li olgularda, DTPA ile yapılan seri çalışmalar, DPTA ölçümlerinin hastalarda semptomlar başlamadan önce tedavinin gerekli olmadığını tahmin etmede yararlı olduğunu göstermiştir⁽⁷⁵⁾. Ancak DTPA, İAH'nın değerlendirilmesinde henüz rutin kullanıma girmemiştir.

İndium-111 ile işaretli nötrofiller, akciğerlerde nötrofil akışını göstermek açısından önemlidir. İndium-111 işaretli transferrin ise, pulmoner vasküler akışın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ise İPF'de artmış metabolik aktivitenin görüntülenmesinde yararlı olabilir⁽⁵⁶⁾.

KAYNAKLAR:

1. Epler G, Mc Loud T, Gaensler E, et al. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *New Engl J Med* 1978; 298: 934-935
2. Orens JB, Kazeroni EA, Martinez PS et al. The sensitivity of high resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy. A prospective study. *Chest* 1995; 108: 109-115
3. Hodgson M, Parkinson D, Karpf M. Chest X-rays in hypersensitivity pneumonitis: Meta-analysis of a secular trend. *Am J Indust Med* 1989; 16: 45-53
4. Schwarz MI. Approach to the understanding, diagnosis and management of interstitial lung disease. In: Schwarz MI, King TE (Eds). *Interstitial lung disease*. B.C.Decker Inc.Hamilton London 1998, 3-30.
5. Schwarz MI, King TE, Cherniack PM. Principles of and approach to the patient with interstitial lung diseases. In: Murray JF, Nadel JN (Eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. WB Saunders Company Philadelphia 2000: 1649-1670
6. Bartter T, Irwin RS, Nash G et al: Idiopathic bronchiolitis obliterans organising pneumonia with peripheral infiltrates on chest roentgenogram. *Arch Intern Med* 1989; 149: 273-279
7. Burgener FA, Kormano M. *Differential diagnosis in chest X-Rays*, Thieme; Stuttgart-New York: 1997:109-129
8. Raghu G. Interstitial lung disease: A clinical overview and general approach. In: Fishman AP. (ed.) *Pulmonary diseases and disorders*. Mc Graw-Hill company New York 1998; 1037-1053.
9. Laronique J, Roth C, Battestic JP et al. Chest radiographic features of histiocytosis X: a report based upon 50 adult cases. *Thorax* 1982; 37: 104-109.
10. Taylor JR, Ryu J, Colby TV et al. Lymphangiomatosis; clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254-1260.
11. Dwyer JH, Hickie JB, Garvan J. Pulmonary tuberous sclerosis. Report of three patients and a review of the literature. *QJ Med* 1972; 40: 115-125
12. Lange S, Walsh G. *Radiology of the chest disease*. 2nd Ed. Stuttgart-New York: Thieme 1998: 95-99
13. Claque W, Wallace AC, Morgan WKC. Pulmonary interstitial fibrosis associated with alveolar proteinosis. *Thorax* 1983; 38: 865-866.
14. Sahn SA, Schwarz MI, Lahshminarayan S. Sarcoidosis; the significance of the acinar pattern on chest roentgenogram. *Chest* 1974; 65:684-687.
15. Hansen JE ,Wasserman K. Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1996; 109: 1566-1576.
16. Wells AU, Hansell DM, Rubers MB et al. The predictive value of appearances on

- thin section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1076-1082
17. Raghu G. Interstitial lung disease: A diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151: 909-914
 18. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J et al. Importance of ground glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: Pathologic-CT correlation. *Radiology* 1993;189:693-698.
 19. Weibel ER. Looking into the lung: What can it tell us? *AJR* 1979;133:1021-1031
 20. Müller NL, Miller RR: Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1206-1215.
 21. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. High resolution CT of the lung. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers, 1996: 1-311.
 22. Webb WR. High resolution lung computed tomography: Normal anatomic and pathologic findings. *Radiol Clin North Am* 1991; 29 (5): 1065-1084
 23. Ren H, Hruban RH, Kuhlman JE et al. Computed tomography of inflation-fixed lungs: the beaded septum sign of pulmonary metastases. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13: 411-416
 24. Staples CT. Computed tomography in the evaluation of benign asbestos-related disorders. *Radiol Clin North Am* 1992;30(6):1191-1207.
 25. Aberle DR, Gamsu G, Ray CS, Feuerstein IM. Asbestosis-related pleural and paranchymal fibrosis: detection with high resolution CT. *Radiology* 1988; 166: 729-734
 26. Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Douglas WW, Myers JL. High resolution CT of the lungs: findings in various pulmonary diseases. *AJR* 1992; 158: 971-979
 27. Zerhouni E. Computed tomography of the pulmonary parenchyma: an overview. *Chest* 1989; 95: 901-907
 28. Remy-Jardin M, Beuscart R, Sault MC ,et al. Subpleural micronodules in diffuse infiltrative lung diseases: evaluation with thin section CT scans. *Radiology* 1990;177:133-139
 29. Grenier P, Valeyne D, Cluzel P, Brauner MW, Lenoir S, Chastang C. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and HRCT. *Radiology* 1991;181:157-162.
 30. Wecott JL, Cole SR. Traction bronchiectasis in end stage pulmonary fibrosis. *Radiology* 1986;161:665-669
 31. Stern E, Swensen S, Hartman T, Frank M. CT mosaic pattern of lung attenuation: distinguishing different causes. *AJR* 1995;165:813-816.
 32. Bergin C, Castellino RA. Mediastinal lymph node enlargement on CT scans in patients with usual interstitial pneumonitis. *AJR* 1990;154:251-254
 33. Müller NL, Staples CA, Miller RA et al. Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis; CT and pathologic correlation. *Radiology* 1987;165:731-734
 34. Leung AN, Miller RR, Müller NL. Parenchymal opacification in chronic infiltrative lung disease: CT pathologic correlation. *Radiology* 1993;188:209-214
 35. Hartman TE, Primack SL, Kang EY et al. Disease progression in usual interstitial pneumonia compared with desquamative interstitial pneumonia. Assessment with serial CT. *Chest* 1996; 110:378-382
 36. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990,176:755-759
 37. Wilson AG. Pulmonary diseases of unknown origin and miscellaneous lung disorders. In: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM (eds.) *Imaging of dis-*

- eases of the chest. London Mosby 2000:637-688
38. Nishimura K, Hoh H, Kitaichi M et al. Pulmonary sarcoidosis: correlation of CT and histopathologic findings. *Radiology* 1993;189:105-109
 39. International Labour Office: Guidelines for the use of ILO international classification of radiographs of pneumoconiosis, International Labor Office Occupational Safety and Health Series No 22 (Rev 80) , Geneva, Switzerland ,1980 , The office
 40. Brichet A, Wallaert B, Gosselin B et al. Idiopathic like pulmonary fibrosis in coal-workers. *Am J Resp Crit Care Med.*1997; 155: A331
 41. Remy-Jardin M, Remy J et al. Computed tomographic evaluation of silicosis and coal worker's pneumoconiosis. *Radiol Clin North Am* 1992; 30 (6): 1155-1175
 42. Begin R, Bergeran D, Samson L, et al. CT assesment of silicosis in exposed workers. *AJR* 1987: 148:509-514
 43. Cowie RL, Hay M, Thomas RG. Association of silicosis, lung dysfunction ,and emphysema in gold miners. *Thorax* 1993; 48: 746-749
 44. Gurney JW; Hypersensitivity pneumonitis. *Radiol Clin North Am* 1992; 30 (6):1219-1230
 45. Cook PG, Wells IP, Mc Gravin CR. The distribution of pulmonary shadowing in farmer's lung. *Clin Radiol* 1988; 12: 514-518
 46. Hansell DM , Wells AU , Padley SP, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis; correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology* 1996;199:123-128
 47. Travis WD ,Borok Z ,Roum JH et al. Pulmonary Langerhans cell granulamatosis (Histiocytosis X): a clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 971-988
 48. Lacronique J, Roth C, Battesti JP, Basset F, Chretien J. Chest radiographical features of pulmonary histiocytosis X: a report based on 50 adult cases. *Thorax* 1982; 37: 104-109
 49. Grenier P, Valeyne D, Cluzel P et al. Chronic diffuse radiography and high resolution CT. *Radiology* 1991; 179: 123-132
 50. Brauner MW, Gremier P, Mouelhi MM et al. Pulmonary histiocytosis ; evaluation with high resolution CT. *Radiology* 1989; 172: 255-258
 51. Lenoir S ,Grenier P, Brauner MW et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis; comparison of radiographic and thin-section CT findings. *Radiology* 1990;175:329-334
 52. Padley SP, Adler B, Hansell DM, Müller NL. High resolution computed tomography of drug induced lung disease. *Clin Radiol* 1992; 46: 232-236
 53. Bellamy E, Nicholas D, Husband J. Quantitative assesment of lung damage due to bleomycine, using computed tomography. *Br J Radiol* 1987; 60:1205-1209
 54. Cooper JAD, White DA, Matthay RA. Drug induced pulmonary disease. Part 2: noncytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:321-340
 55. Kuhlman J, Teigen C, Ren H et al. Amiodorone pulmonary toxicity: CT findings in symptomatic patients. *Radiology* 1990;177:121-125.
 56. Cushley MJ, Davison AG, Du Bois RM et al. The diagnosis, assesment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *British Thorasic Society recommendations.* *Thorax* 1999;54 (Suppl 1):51
 57. Cutillo AG, Morris AH, Ailion DC, Durney CH. Clinical implications of nuclear magnetic resonance lung search. *Chest* 1989;96:643-652
 58. Gamsu G, Sostman D. Magnetic resonance imaging of thorax. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:254-274

59. Mc Fadden RG ,Corr TJ ,Wood TE. Proton magnetic resonance imaging to stage activity of interstitial lung disease. *Chest* 1987;92:31-39
60. Rubin G ,Edwards D ,Reicher M et al. Diagnosis of pulmonary hemosiderosis by MR imaging. *AJR* 1989;152:573-574
61. Craig DA, Colletti PM, Ratto D et al. MRG findings in pulmonary sarcoidosis. *Magn Reson Imaging* 1988;6:567-573
62. King MA, Bergin CJ, Ghadishah E et al. Detecting pulmonary abnormalities on magnetic resonance images in patients with usual interstitial pneumonitis: effect of varying window settings and gadopentate dimeglumine. *Acad Radiology* 1996;3:300-307
63. Naidich DP, Webb WR, Müller NL, Krinsky GA, Zerhouni EA, Siegelman SS. Computed tomography and magnetic resonance of the thorax. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. A Wolters Kluwer Company, 1999;381-464
64. Line BR, Fulmer JD, Reynolds HY et al. Gallium 67 citrate scanning in the staging of idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with physiologic and morphologic features and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 355-365
65. Line BR, Hunninghake GW, Keogh BA et al. Gallium 67 scanning to stage the alveolitis of sarcoidosis: correlation with clinical studies, pulmonary function studies and BAL. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:440-446
66. Mana J. Nuclear Imaging. *Clinics in Chest Medicine* 1997;18:799
67. Yeh SD, White DA, Stover PDE et al. Abnormal gallium scintigraphy in pulmonary alveolar proteinosis(PAP). *Clin Nucl Med* 1987;12:294-297.
68. Lecklitner ML, Johnson DR, Hughes JJ. Gallium 67 and pulmonary complications of amiodarone. *Clin Nucl Med* 1988,13:826-828.
69. Staton GWJ, Check IJ, Fajman WA et al. Analysis of homogeneity of alveolitis in pulmonary sarcoidosis by bilateral bronchoalveolar lavage, gallium 67 lung uptake and chest radiograph. *Sarcoidosis* 1987;4:8-12
70. Israel H, Albertine K, Park C, Patrick H. Whole-body gallium scans: role in diagnosis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1182-1186
71. Sulavik SB, Spencer RP, Palestro CJ et al. Specificity and sensitivity of distinctive chest radiographic and/or GA images in the non invasive diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1993;103:403.
72. Uh S, Lee SM, Kim HT et al. The clearance rate of alveolar epithelium using 99mTc-DTPA in patients with diffuse infiltrative lung diseases. *Chest* 1994: 106:161-165
73. Labrune S, Chinet T, Collingnon MA et al. Mechanism of increased epithelial lung clearance of DPTA in diffuse fibrosing alveolitis. *Eur Respir J* 1994;7:651-656
74. Chinet T, Dusser D, Labrune S et al. Lung function declines in patients with pulmonary sarcoidosis and increased respiratory epithelial permeability to 99mTc-DTPA. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:445-449
75. Wells AU, Hansell DM, Harrison NK et al. Clearance of inhaled 99m Tc-DTPA predicts the clinical course of fibrosing alveolitis. *Eur Respir J* 1993;6:797-802

BRONKOALVEOLER LAVAJ

12

“Solunum yollarında açık bir pencere”

Belgin SAMURKAŞOĞLU
Feza UĞURMAN

Bronkoalveoler lavaj (BAL), fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile distal hava yollarına uygulanan, alveoler ve epitelyal yüzeyin sellüler ve asellüler komponentlerinin örneklenmesini amaçlayan bir yöntemdir. Bu yöntem tarihsel gelişimi içinde önceleri sadece araştırmalara yönelik olarak kullanılırken, bugün artık sınırlı da olsa tanı ve tedavi amacıyla klinik uygulamalarda yerini almıştır. Özellikle interstisyel akciğer hastalıklarında (IAH), akciğer biyopsisi gibi invaziv yöntemlere göre uygulama kolaylığı ve iyi tolere edilmesi nedeniyle, BAL tercih edilen bir yöntem olmuştur. Rutin FOB'a ilave edilen BAL sadece 15 dakikalık bir süre alır. Doğru teknikle yapılan BAL ile, 300 milyon alveolun 1 milyonunun örneklendiği varsayılır.

Akciğerden lavajla materyal elde etme çabaları, yüzyıllar öncesine uzanmaktadır. Bu konudaki ilk denemelerin şüphe ile karşılanmış olmasına rağmen, 1904 yılında Dr. Chevailier Jackson'un rijid bronkoskobu uygulamaya başlamasıyla araştırmalar hız kazanmıştır. Lavaj işlemini kolaylaştırmak amacıyla pek çok yöntem araştırılmıştır. Çift lümenli Carlen's tüpünün klinikte kullanıma girmesiyle beraber her bir akciğerin ventilasyonunun ayrı ayrı sağlanmasına olanak yaratılmış ve tek akciğerden lavaj alınması olanağı doğmuştur. Ancak uygulanması sırasında genel anesteziye ihtiyaç olduğu için, kullanımı da sınırlı olmuştur. 1960'lı yıllarda Metras kateteri ile floroskopi altında daha küçük akciğer volümlerinden lavaj almak mümkün olmuş ve ilk immünolojik çalışmaların bazıları bu yöntemle elde edilen alveoler makrofajlar üzerinde yapılmıştır. Ikeda tarafında 1968 yılında FOB'un uygulamaya girmesi ile BAL çalışmalarında önemli bir aşama sağlanmış ve BAL yöntemi interstisyel akciğer hastalıkları çalışmalarında yaygın olarak uygulanma alanı bulmuştur. Reynolds ve Newball'ın 1974 yılında, BAL örneklemelerinde ana hatları yayınlamalarından sonra, bu raporda bazı detaylar değiştirilmiştir. BAL'ın alt solunum yolu bileşenlerini örnekleme ve ayırt etme özelliği İAH patofizyolojisinin anlaşılmasında da büyük katkı sağlamıştır. İAH'de BAL sıvısında hücresel ve humoral komponentlerdeki farklılıkların ortaya konulmasıyla BAL tekniği, bugün bir çok hastalığın hem tanısında hem de aktivitesinin ve prognozunu belirleminde kullanılmaktadır⁽¹⁻⁵⁾.

BAL ile ilgili hedeflere bugün için tam olarak ulaşılamamış olsa da, akciğeri etkileyen geniş bir hastalık grubunda en değerli araştırma yöntemlerinden biri olduğu bir gerçektir. Her yıl bu konuyla ilgili yüzlerce yazı yayınlanmaktadır. Modern solunum merkezlerinde BAL örneklerinin sitolojik ve mikrobiyolojik testleri rutin olarak uygulanmaktadır.

Ancak uygulamada standart tekniklerin olmaması ve veri analizlerindeki güçlükler, BAL yönteminin geçerliliği konusunda şüpheler oluşmasına yol açmaktadır. Özellikle lavaj sırasında dilüsyon faktörlerini belirleyen geçerli metotlar hala oluşturulamamıştır ve bu da, hücrel ve solubl komponentlerin ölçüm sonuçlarının yorumlanmasında zorluğa neden olmaktadır. Bu gibi zorlukların aşılması, sonuçların değerinin artırılması amacıyla, işlemin standardizasyonu gerekmektedir ve bu amaçla çeşitli rehberler geliştirilmiştir^(6,7).

TEKNİK:

Günümüzde uygulamada farklılıklar olsa bile, önerilen teknik genelde şu şekildedir: BAL, topikal anestezi sonrası, transnazal ya da oral yolla veya endotrakeal tüp ya da trakeostomi kanülü aracılığıyla uygulanan FOB ile alınır. İşlem sırasında pulse oksimetre ile devamlı moniterizasyon önerilir. Sağlıklı bireylerde ilave oksijen şart değildir, ancak hasta bireylerde oksijen saturasyonunu %90'ın üzerinde tutabilmek için ilave oksijen gerekir. Anksiyeteyi önlemek, amnezi sağlamak ve aşırı sekresyonla mücadele için FOB öncesi gerekli premedikasyon verilmelidir⁽⁸⁻¹⁰⁾. Topikal anestezi ile öksürüğün iyi bir şekilde kontrol edilmesi, işlemin verimliliği için önemlidir. Lidocain (%1'lik solüsyonu) bu amaçla en yaygın olarak kullanılan ajandır. Genellikle 10-15 ml yeterlidir. Çok az bir kısmı lavaj sıvısına karışır (< 8-12 mmol). Bu miktar düşünülen aksine, lavaj hücrelerinin aktivitelerine korkulduğu kadar zarar vermemektedir^(11,12).

Lavajın hangi akciğer bölgesine uygulanacağı konusu, işlemin standardizasyonu açısından önemlidir. Verilen sıvının geri alınışının en iyi olduğu akciğer alanı, supin pozisyondaki hastalarda, yerçekimi nedeniyle sağ orta lob veya lingula segmentidir. İnterstisyel akciğer hastalığının diffüz olduğu düşünülüyorsa, lavaj bu segmentlerden alınmalıdır. Üst lobların anterior ve apikal segmentleri daha az tercih edilir. Bazal ve alt lob superior segmentlerden de daha düşük verim sağlanır. Bazı çalışmalarda, örneklenen hücre sayısını arttırmak amacıyla birden çok alandan alınan lavaj sonuçları incelenmiş ve hücrel popülasyonun büyük oranda benzer olduğu görülmüştür.

Eğer radyolojik infiltrasyonlar lokalize ise ya da nonhomojen Ga sintigrafi söz konusu ise, farklı segmentlerden alınan sonuçlar farklı olabilir. Bu nedenle, lavaj ilgili akciğer alanından yapılmalıdır⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Lavaj amacıyla sıklıkla steril izotonik tuzlu su kullanılır. Sıcaklığı, oda ısısının altında olmamalıdır. Oda sıcaklığında olması uygulamada kolaylık sağlasa da, öksürüğe neden olma olasılığı vardır. Verilen sıvı ısısının 37 °C'ye çıkarılması verimliliği bir miktar artırır^(15,16). Lavaj sıvısı 20-60 ml'lik bölümler halinde 3-5 kereden instille edilerek verilmeli ve her bölümün verilmesinden hemen sonra, akciğer içine yerleşmesine izin verilmeden aspire edilmelidir.

Aspirasyon elle, yeterli ancak düşük emme basıncı uygulanarak yapılmalıdır. Duvar aparatı ile yapılan kuvvetli bir aspirasyon, distal hava yollarının kollapsına neden olarak geri dönen sıvının azalmasına yol açabileceği gibi, hücrelerin travmatize olmasına da neden olur. Sıvının 50-100 mmHg emme basıncı ile alınması uygundur⁽⁵⁾.

Aspire edilen sıvı, hücre sayısında ve aktivitesinde azalmaya neden olabileceği için cam kaplar yerine, hücre aderansını geciktiren silikonize cam ya da plastik kaplarda toplanır⁽¹⁵⁾.

Hastanın işlem sırasında normal soluk alıp vermesi, başarılı bir örnekleme için önemlidir. Alveolar lavaj için en az 100 ml sıvı, tek bir akciğer alanına verilmelidir. Verilen ilk fraksiyonun çok azı geri alınır. Sonraki bölümlerde ise verilenin %60-70'i geri alınır. Normal bir akciğerin lavajında total sıvının %50-60'ının geri dönmesi beklense de, özellikle amfizem ve hava yolu obstrüksiyonunun söz konusu olduğu durumlarda bu oran %10-30'a kadar düşebilir⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

BAL işlemi tamamlandıktan sonra, hastanın pozisyonu yavaşça değiştirilmeli ve öksürtülerek rezidüel sıvının drenajı sağlanmalıdır. Hastanın birkaç saat gözlenmesi yerinde olur.

KOMPLİKASYONLAR

BAL hasta tarafından iyi tolere edilen emniyetli bir yöntemdir. Ancak minör ve geçici yan etkiler görülebilir. İşlemden kullanılan sıvı miktarı 300-400 ml'nin altında olmalıdır⁽¹⁷⁾. İşlem sırasında oluşacak olan ventilasyon/perfüzyon dengesizliği **hipoksemiye** neden olabilir veya artırabilir. Bu durumlarda nazal oksijen desteği sağlanmalıdır. BAL işlemi sırasında PaCO₂ değişmeksizin PaO₂ de ortalama 22.7 mmHg'lık azalmanın olduğu ve bu durumun işlem sonlandıktan sonra 2 saat kadar devam ettiği tespit edilmiştir⁽²⁰⁾.

Sıklıkla görülen komplikasyon, 4-6 saat sonra gelişen ve 24 saat içinde spontan kaybolan 38 °C' nin üzerine çıkabilen **ateştir**. İnsidansı %2.5-30 arasındadır. Lavaj alınan lob sayısı ve sıvı volümüyle orantılı olarak görülme sıklığı artar. Bu durum genellikle infeksiyona bağlı olmayıp, geçici pirojen etkiyle ilgilidir ve antipiretiklerle tedavi edilebilir. BAL alveoler inflamasyonu indüklemektedir. BAL'dan 4 saat sonra TNF-alfa, IL8, IL1b artar ve bu artış 24 saat sonra kaybolur^(16,21,22).

BAL'ı takiben oluşan ve genellikle 24 saat içinde kaybolan **radyolojik infiltratların** postbronkoskopik pnömoniden ayırt edilmesi gerekir. Sıvının rezorbsiyonunda fizyoterapi faydalıdır. Spontan gerileyen **hemoraji**, önemsiz derecede **bradikardi** ve **hipotansiyon** görülebilir. Oskültasyonda lavaj alanında **raller** duyulur. Bazı vakalarda larengeal **stridor** ve hafif **bronkospazm** meydana gelir ve bronkodilatör tedavi ile düzelir. Lavajdan 2-4 saat sonra, sıvı volümü ve sıvının ısıyla bağlantılı olarak vital kapasitede lavaj öncesine göre, %20 azalma görülür. Bu azalma geçicidir ama yine de, BAL işleminin FEV1 değeri 1 litre ve oksijen saturasyonu %90'nın üzerinde olan hastalara uygulanması önerilmektedir^(20, 21, 23).

ÖRNEKLERİN ANALİZİ

Analiz için toplanan BAL sıvısının +4 °C de saklanması hücre yapışmasını azaltmaktadır. Alınan örnek, buz içinde muhafaza edilebileceği gibi (ki hücrelerin fonksiyonel kapasitesini değiştirdiği düşünülmektedir) eğer laboratuvara 1 saat içinde ulaştırılabilecekse, oda ısısında da tutulabilir. Bu süre içinde hücrelerin canlılıklarını koruduğu bildirilmektedir^(12, 24). Geri alınan ilk lavaj sıvısı havayolu materyalini yansıtan küçük bir volüm olup, relatif olarak daha fazla siliyalı epitel hücreleri, laktoferrin, PMN ve daha az makrofaj içerir⁽²⁵⁾. Bir grup araştırmacı bu bölümü analize dahil etmezken, diğerleri relatif olarak az miktardaki bu kısmı sonraki sıvı aspiratları ile dilüe ederek analize alırlar. Bazı araştırmacılar, her iki sıvı bölümünü ayrı ayrı analiz etmeyi tercih ederler. Ancak her üç uygulama arasında da küçük farklar bulunmuştur.

Sümfaktan, debris ve mukus nedeniyle lavaj sıvısının üzeri köpüklü olabilir. Hücre sayımı yapılmadan önce ince bir gazlı bezle basit filtrasyon uygulanır. Ancak bu uygulama, hücre sayısında bir miktar azalmaya yol açabilmektedir. Fazla miktarda mukus varsa, düşük hızlı santrifüj kullanılarak ayrılması sağlanabilir^(4, 25).

Normal bireylerde 300 ml BAL sıvısı ile 20-30 milyon hücre alınabilir. Bunlar çoğunlukla alveoler makrofajlar olup biyolojik olarak aktiftirler. Yaşın ilerlemesiyle alveoler makrofaj fonksiyonlarında azalma izlenebilir⁽²⁶⁾. Geri kalan hücrelerin çoğu, T helper lenfositlerdir ve CD4/CD8 oranı yaklaşık 2/1 dir⁽²⁷⁾. Sağlıklı yaşlı bireylerde BAL lenfosit sayısında ve CD4/CD8 T lenfosit oranında belirgin bir artış görülmektedir. Bu artış çoğunlukla CD4 T lenfositlerdeki artışa bağlıdır ve periferik kandaki lenfosit gruplarıyla orantılı değildir. Yaşlılarda ayrıca, HLA-DR ve CD-69 ekspresyonunda artış gösterilmiştir⁽²⁸⁾.

Sigara içmeyen sağlıklı bireylerin BAL'ında kana göre daha yüksek oranda memory T lenfosit bulunmaktadır⁽²⁹⁾. Sigara içiciliği BAL hücre sayı ve fonksiyonlarında değişime neden olur. Esas olarak makrofaj oranını, kısmen de eozinofil hücre oranını yükseltir. Sigara içen bireylerde lenfosit benzeyen ancak CD68 ve CD30 gibi monosit markörlerini eksprese eden bir hücrenin (plazmositoid monosit olarak tanımlanır) sigara içmeyenlere göre daha çok olduğu gösterilmiştir. Ancak bunun her hangi bir hastalıkla ilişkisi tanımlanmamıştır⁽³⁰⁾. Yine sigara içenlerde, alveoler makrofajlardan proteaz (matrix metalloproteaz-9) ve antiproteaz (metalloproteaz-1 in doku inhibitörü) salınımının arttığı gösterilmiştir⁽³¹⁾.

Tablo 12.1' de sigara içmeyen sağlıklı bireylerdeki BAL hücre profili görülmektedir⁽³²⁾.

Hücrelerin sitolojik analiz için hazırlanmasında sıklıkla düşük hızlı sitosantrifüj yöntemi kullanılmaktadır. Hem basittir, hem de yayma, boyama ve değerlendirmede kolaylık sağlar. Ancak hücrelerin farklı hızda hareketleri nedeniyle lenfositlerin bir kısmı kaybolduğu için, lenfosit sayımı gerçek değerinin altında sonuç verir^(15,33). Sitosantrifüj işleminde hızın ve sürenin artışıyla lenfosit sayısı artmakta, hızlanma zamanı ise sonuçları etkilememektedir⁽³⁴⁾. Sitosantrifüj spotunun değerlendirilmesi de önemlidir. Bir çalışmada lenfosit ve makrofajların sitosantrifüj spotunun üzerinde eşit olarak dağılmadıkları ve İAH tanısı alan 10 hastadan 1'inde bu durumun tanı değişikliğine yol açtığı görülmüştür⁽³⁵⁾.

Diğer bir analiz yöntemi ise millipore membran filtrasyon yöntemi olup, burada da membran yüzeyindeki fragmentasyon nedeniyle nötrofil sayısında azalma olurken, lenfosit yüzdesinde artış görülür^(36, 37). Ancak her iki yöntem arasında da önemli farklar yoktur ve sonuçlarda okuyucu faktörünün önemli olduğu akılda tutulmalıdır.

Tablo 12.1: BAL sıvısında mililitredeki hücre sayısı

Total hücre sayısı	10-15 x 10 ⁴
Makrofaj	%85
Nötrofil	%1-2
Eozinofil - bazofil	< 1
Siliyalı epitel hücresi	%1 - 5
Lenfosit	%7 - 12
T lenfosit	%70
T helper lenfosit	%50
T supresör lenfosit	%30
T killer	%7
B lenfosit	%10
Tiplendirilemeyen	%10

Hazırlanan hücrelerin boyanmasında sıklıkla leukostat veya modifiye Wright-Giemsa boyası kullanılır. Hücre detaylarını görmek için hematoxilen eosin, Papanicolau ve toluidin gibi özel boyalar gereklidir. İmmünohistokimyasal yöntemler de sıkça kullanılır olmuştur. Spesifik lökosit diferansiyasyon antijenlerine karşı monoklonal antikörlerle boyanan hücreler flowsitometri ile birbirlerinden ayrılarak sayılırlar. Ayrıca hücre analizinde moleküler biyolojik tetkikler, insitu hibridizasyon ve PCR çalışmaları da yapılmaktadır^(12, 38).

Asellüler komponentlerin doğru ölçümü için BAL sıvısı +4°C de birkaç gün, -20°C de daha uzun süre saklanabilir. Eğer 3 aydan uzun süre saklanacaksa -70°C de muhafaza- sı gerekir.

Küçük miktarda protein ve enzim içeren BAL sıvısı, bu yüzden analizden önce konsantrasyon işleminden geçirilmelidir. Bu işlem için genellikle basınç ultrafiltrasyonu uygulanır. İşlem sırasında sıvı volümü 20-50 kat azalırken proteinlerin de yaklaşık %10'u kaybolur. Normal bir yetişkinde 100 ml saline ile elde edilen 40-60 ml BAL sıvısında $5-10 \times 10^6$ hücre ve 1-10 mg protein vardır. Konsantrasyon işleminden geçmemiş BAL sıvısında ise RIA ve ELISA yöntemleri oldukça sensitiftir. Elde edilen bu maddeler lokal olarak havayollarında üretilebilen veya diffüzyonla plazmadan epitelyal yüzey sıvısına geçen maddelerdir⁽¹²⁾. Tablo 12.2'de normal BAL sıvısındaki asellüler komponentler görülmektedir^(12,32).

Tablo 12.2: Normal BAL sıvısında bulunan asellüler komponentler

Süfaktan lipidler
Albumin, Transferrin
Immunglobulinler (IgA, G, E, M)
Komplemen komponentleri
Laktoferrin
Fibronektin, laminin
Kollajenez, myeloperoksidaz, ACE, triptaz
CEA, keratin, mukus glikoproteinleri
$\alpha 1$ antitripsin, $\alpha 2$ makroglobulin, tripsin inaktivatörleri
Lizozim, lökotrienler.
Eozinofil katyonik protein, histamin

BAL'IN STANDARDİZASYONU

BAL da amaç epitelyal yüzey sıvısının (EYS) örneklemeğini sağlamaktır. Ancak işlem sırasında verilen sıvı ile bu EYS yaklaşık 50-100 kat dilüsyona uğramaktadır. Bu durum, sellüler içeriği pek etkilemese bile, mililitrede kantitatif ölçümler şeklinde ifade edilen asellüler içeriğin konsantrasyonlarını değiştirmekte ve yöntemle bağlı olarak sonuçlarda değişikliklere yol açmaktadır. Bunun dışında da, hem hasta akciğerlerin drenaj ve kollaps farklılıklarına, hem de sıvının kalış süresi ve akciğer permeabilitesine bağlı olarak, BAL komponentlerinin doğru bir şekilde değerlendirilmesinde sorunlar vardır. Kısaca EYS komponentlerinin doğru ölçümünü engelleyen faktörler arasında, dilüsyon miktarının bilinmemesi, bronşial materyalle olan kontaminasyon, doku ve kapiller damarlardan solubl komponentlerin sızıntısı, akciğer permeabilitesi sebebiyle verilen sıvının doku içindeki kaybının farklı olması sayılabilir. Her ne kadar dilüsyon sorununun üstesinden gelerek asellüler içeriğin doğru değerlendirilmesini sağlayacak bir yöntem ve BAL tekniğinin standardizasyonu için güvenilir bir tavsiye henüz yoksa da bu zorlukların aşılması ve BAL uygulamasında kılavuz olması amacıyla, önemli tavsiyeler içeren Task Force raporları yayınlanmıştır^(7, 27, 38-40). Tablo 12.3'te BAL da değişkenlik nedenleri ve standardize etmek için öneriler görülmektedir⁽⁷⁾.

Tablo 12.3: BAL'da değişkenlik nedenleri ve standardizasyon için öneriler

Değişkenlik Nedeni	Öneri
Sigara içimi	Açıkça belirtilmeli
İlaç tedavisi	Açıkça belirtilmeli
Birlikte olan hastalıklar	Açıkça belirtilmeli
Aspire edilen sıvının akciğerde kalış zamanı	Minimumda tutulmalı, eğer uzarsa açıkça belirtilmeli
Aspirasyon sırasında emme basıncı	Minimumda tutulmalı (25-100 mmHg)
Havayollarından kontaminasyon	Epitelyal hücre sayımı yapılmalı
Lavaj sıvısının işlenmesi (filtre edilip edilmediği, konsantrasyon, diğer)	Kullanılan teknik belirtilmeli
Verilen sıvı volümü	En az 100 ml olmalı (ERS Tasc Force önerisi 200-240 ml)
Verilen sıvının bölünme sayısı	Dört kerere verilmesi önerilir. Açıkça belirtilmelidir
Sıvının geri dönüşündeki değişkenlik	Aspire edilen sıvının volümü ve yüzdesi belirtilmeli
Hastanın pozisyonu	Açıkça belirtilmeli
Lavaj bölgesi	Açıkça belirtilmeli
BAL'ın toplanması	İk alınan kısmın ayrılıp ayrılmadığı belirtilmeli
Asellüler içerik ölçüm raporu	Genel olarak BAL sıvısının mililitresi başına değer olarak raporlanmalı

BAL işlemi sırasında değişkenliği azaltmak için tablodaki önerilere uyulması tavsiye edilmektedir. En az 100 ml sıvı (ideali 240 ml), 4 kerere verilmelidir. Bronşial kontaminasyonun azaltılması için aspire edilen ilk 20 ml'lik kısmın atılması önerilmemektedir. Bunun yerine BAL'da siliyal ve squamoz epitel hücrelerinin sayılması önem kazanır. Bu sayının total hücre sayısının %5'inden fazla olması halinde, alveoler içerik hakkında karar vermede, sıvının güvenilir olmayacağı düşünülür. Rapor, dilüsyon faktörünü doğru belirleyecek bir metodun henüz olmadığı görüşündedir. Asellüler komponentlerin kantitatif ölçüm olarak belirlenmelerinin önemli olduğunu vurgulayan Task Force raporu, bu amaçla bugüne kadar üzerinde çalışılmış olan eksternal ve internal dilüsyon belirleyicilerinin (marker) kullanılabilirliğini araştırmıştır. Eksternal belirleyiciler sıvıya eklenen ve BAL'daki konsantrasyon değişiklikleri dilüsyon oranına ölçüt olarak kullanılabilen maddelerdir. Bunlardan birisi, metilen mavisidir. Ancak hiçbir eksternal marker, emilimi, transepitelyal geçişi, biyo-yıkıma karşı dayanıklılığı, moleküler büyüklükleri gibi faktörler yönünden, tümüyle güvenilir bulunmamıştır^(7, 39). Vücut sıvılarında doğal olarak bulunan internal belirleyicilerin kullanılabilmeleri için, hem alveol boşluktaki düzeylerinin bilinmesi, hem de buradaki konsantrasyonunun sabit olması gereklidir. Ancak bunların alveol boşluğundaki konsantrasyonları bilinmemekte ve permeabiliteye bağlı olarak, BAL sırasında konsantrasyonları sabit kalmamaktadır. Albümin, sağlıklı bireylerde elverişli bir internal markerdir fakat alveolit ya da kapiller sızıntı durumunda uygun bir internal marker olamaz. Üre, küçük molekül yapısı nedeniyle EYS'daki konsantrasyonu kandakine eşit olması gereken ve bu yüzden önerilen bir maddedir. Ancak yine küçük molekülü yüzünden, verilen her sıvıyla ve sıvının kalış süresi arttıkça, alveole ve sıvıya geçişi devam eder ve her ne kadar sıvının kalış süresi minimumda tutularak bu etki azaltılabilse de, güvenilir bir dilüsyon markeri olarak kabul edilemez^(40,41). Günümüzde uygun bir dilüsyon belirleyicisi için arayışlar devam etmektedir.

Sonuçta, asellüler içeriğin mililitrede ölçüm şeklinde belirtilmesi önerilmektedir. Ama yinede, hücre sayımında kullanılan ve dilüsyondan etkilenmeyen relatif oranlama asellüler içerik için de, bir maddenin bir başka maddeye oranı şeklinde, uluslararası kabul edilebilir standardizasyon bulunana kadar kullanılabilir.

İNTERSİTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA BAL ENDİKASYONLARI

BAL'ın hücreli içeriğinin pulmoner inflamasyonun derecesini yansıtacağı esasına dayanarak, 1970'lerden beri BAL tekniği, araştırma ve klinik amaçlı olarak kullanılmaktadır. Bugün için güncel olan konu, BAL'ın tanıya olan katkısı ve prognozu değerlendirme özelliğidir. Önceleri alveolitin çeşitli formlarını ayırt etmede faydalı olacağı ümit edilmiştir. Ancak hastalıklar her ne kadar karakteristik alveolit tipleri sergileseler de, BAL bu grup hastalıkların çoğunda yüzde yüz tanı koydurucu değildir. Gerek hastalık evreleri ,gerekse hastalıklar arasında overlapların olması bunu güçleştirmektedir.

Mesleksel maruziyet, fırsatçı enfeksiyonlar, eozinofilik pnömoni, langerhans hücreli granülomatozis , alveolar proteinozis (PAP), lipoid pnömoni, yağ embolisi, pulmoner hemoraji yanı sıra lenfanjitis karsinomatoza, bronkoalveoler karsinom ile pulmoner lenfoma gibi malignitelere BAL'ın tanı değeri kesinleşmiştir. Ancak sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi (HP), idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) gibi pek çok hastalıkta araştırmalar sürmektedir^(42, 43) İnterstisyel akciğer hastalıklarında BAL'ın tanı değeri Tablo 12.4'te özetlenmiştir.

Akcğerlerde normalin üstünde inflamatuvar hücre birikimiyle karakterize olan bu tür hastalıklarda, BAL sıvısında farklı hücre gruplarındaki artışlar, subklinik hastalığın belirleyicisi olabilir. Özellikle nötrofil ve eozinofillerde olmak üzere granülosit artışı, IPF'de, antrakozda, Langerhans hücreli granülomatozisde ve ARDS'da görülürken; lenfosit sayımında artış granüloamatöz hastalıklarda ve ilaçlara bağlı akciğer hastalıklarında olur. CD4/CD8 lenfosit oranı değerlerinin kullanılması ile bu hastalıklar için tanısal spesifite bir miktar artmaktadır^(44,47). Ancak BAL hücre sayısını HRCT'den daha faydalı bilgi sağladığını gösteren bir çalışma yoktur⁽⁴³⁾. BAL'da baskın olan hücre tipi prognostik bilgiler de sağlayabilir. Çeşitli hastalıklarda nötrofil alveolitin varlığı kötü prognoz göstergesi iken, lenfositik alveolit iyi prognoza işaret etmektedir^(48, 49).

Tablo12.4: *İnterstisyel akciğer hastalıklarında BAL'ın tanı değeri.*

TANISAL	DESTEKLEYİCİ
Histiyositozis X	IPF
Berilyozis	Kollagen doku hastalıkları
Ağır metal akciğer hastalığı	RA
Lipoid pnömoni	Skleroderma
Pulmoner alveoler proteinozis	SLE
Lenfanjitis karsinomatoza	Ankilozan spondilit
İnfeksiyonlar	Polimiyozit/dermatomiyozit
Tüberküloz	Sjögren sendromu
Legionella pnömonisi	Sarkoidoz
Pnömosistis karini pnömonisi	Hipersensitivite pnömonisi
	Eozinofilik akciğer hastalığı
	Kömür işçisi pnömokonyozu
	Asbestoz
	Silikozis
	Diffüz alveoler hemoraji
	İlaç ve tedaviye bağlı akciğer hastalığı
	İnfeksiyonlar- Sitomegalovirüs pnömonisi

I) İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS (İPF) ve BAL

Bugüne kadar elde edilen verilerin sınırlı olmasına rağmen, BAL'daki hücre sayısı ve profili ile fosfolipid içeriği hastalığın histopatolojisini yansıtabilir. Seri lavajlarla moniterizasyon da klinik gidişin ve tedaviye yanıtın göstergesi olabilir.

İPF'de hastalığın aktivitesiyle beraber inflamatuvar hücrelerin total sayısında da artma görülür. Makrofaj popülasyonunda büyük oranda artışla beraber, nötrofillerde ve eozinofillerde artış tipiktir. Fakat bu, mutlak bir tablo olmayıp, İPF'li hastaların %20 sinde BAL da lenfositlerinin arttığı ve aktive olduğu saptanabilir. Ancak bu hücrel profillerle klinik parametreler, serum testleri, histopatolojik anomaliler ya da pulmoner fonksiyon çalışmaları arasında korelasyon bulunamamıştır^(48,50).

İPF'li hastalarda lavaj farklı loblara uygulandığında, farklı sonuçların alındığı ve bu durumun HRCT'de izlenen patolojik bölgelerle uyum gösterdiği bildirilmektedir. Henüz bal peteği gelişmemiş olgularda BAL'da lenfositoz izlenir ve bu bulgu, hastalığın reversibl olabilecek erken evresini işaret ettiği için önemlidir. Yine BAL lenfositozu tedaviye yanıtın da iyi olacağını gösterir ve bu hastalarda uzun yaşam süresi beklenir⁽⁴⁹⁾. Aksine lavajda nötrofil ve eozinofil görülmesi, ileri evrenin, kötü prognoz ve kortikosteroid tedaviye yanıtın iyi olmayacağını göstergesidir^(50, 51). Bu durumda siklofosamid tedavisine cevabın daha iyi olduğu görülür.

Bu konudaki seri lavaj çalışmaları henüz yeterli sayıda olmasa da, tedaviye cevap olduğunda BAL hücre sayılarının normale dönme eğiliminde olduğu bildirilmektedir. Prednizolona cevap alınan hastalarda BAL'da nötrofil sayısı azalırken, siklofosamid cevabı eozinofil sayısında düşmeye yol açmaktadır⁽⁵²⁾. Yine de tedaviye cevap vermeyen ve BAL'da nötrofilisi devam eden birçok hastanın klinik olarak stabil olduğu görülür. Bu da nötrofilinin mutlak kötü bir işaret olmadığına göstergesidir.

İPF'li hastalarda total surfaktan fosfolipidinde azalma olur ve bu da prognoz bir göstergesi olarak kabul edilir. Bu azalma fosfotidil gliserol (PG) yüzdesindedir. Fosfotidil inozitol (PI) yüzdesinde de hafif bir artış olur. PG/PI oranı sellülaritenin ve fibrozisin bir göstergesidir. BAL'da total fosfolipid düzeyinde az miktarda düşüklük saptanan hastalarda kortikosteroid tedavi ile düzelme olurken, daha çok azalan hastalarda tedavi ile düzelme olmamaktadır. Her ne kadar hastalığa spesifik değilse de, BAL'da tip II hücrelerden sentezlenen surfaktan protein A'nın (SP-A) kötü prognoz göstergesi olabileceği belirtilmektedir. SP-A'nın total fosfolipide oranı İPF'li hastalarda düşüktür. İki yıl içinde kaybedilen hastalarda bu oran daha da düşük bulunmuştur^(53, 54).

Tip I ve tip II prokollagen markerlerinin EYS da incelendiği bir çalışmada, özellikle artmış prokollagen karboksiterminal propeptit (PICP) düzeyinin kronik gidişle, tip III prokollagenin aminoterminal propeptidi (P III NP) düzeyinin kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur⁽⁵⁵⁾.

II) KOLLAJEN DOKU HASTALIKLARI (KDH) ve BAL

Romatoid Artrit (RA)

Kollagen doku hastalıklarındaki pulmoner fibrozisde BAL bulguları, İPF deki BAL bulgularına benzer. RA'li hastalarda akciğer tutulumunun klinik bulguları olsun veya olmasın, BAL da alveolit bulguları vardır. Klinik bulgular ortaya çıkmışsa, makrofaj ve nötrofil artışı ile karakterize alveolit saptanırken, pulmoner semptomları olmayan, normal akciğer fonksiyonları ve radyolojisi olan RA'li hastalarda BAL'da lenfositoz izlenir.

İnterstiyel akciğer hastalığı olan RA'li hastalarda IgM düzeyi yüksek, CD4/CD8 T lenfosit oranı düşük bulunur. Akciğer hastalığı gelişmemiş ise BAL'da IgM düzeyi yüksekliğine, CD4/CD8 T lenfosit oranı artışı da eşlik eder⁽⁵⁶⁾.

Özellikle aktif parankimal akciğer hastalığı olan RA'li hastalarda BAL'da histamin düzeyi, nötrofil kaynaklı tip II kollagenaz, prokollagen peptit miktarı artmıştır^(57, 58).

Belirgin akciğer tutulumu olmayan hastaların alveoler makrofajlarından süperoksit anyon, fibronektin, nötrofil kemotaktik faktör salgısı ve İAH olsun veya olmasın TNF α salgısı artmıştır^(59, 60).

Tablo 12.5'te İAH olan ve olmayan kollagen doku hastalıklarında BAL sitolojisi görülmektedir⁽⁶¹⁾.

Tablo 12.5. İAH olan ve olmayan KDH'da BAL sitolojisi

HASTALIK	İAH (+)	İAH (-)
RA	Nötrofil, lenfosit	Lenfosit (CD4+)
PSS	Nötrofil, eozinofil	Nötrofil, eozinofil
Sjögren Sendromu (Primer)	Nötrofil, lenfosit (CD8+)	Lenfosit (CD4+)
Sjögren Sendromu (Sekonder)	Nötrofil, lenfosit (CD8+)	Nötrofil, lenfosit (CD8+)
SLE	Nötrofil, lenfosit	Lenfosit
Dermatomyozit/poliomyozit	Nötrofil	Nötrofil
Mikst KDH	Nötrofil	Nötrofil

Skleroderma (PSS):

Progressif sistemik sklerozda İAH insidansı yüksektir ama İAH olsun ya da olmasın BAL bulguları alveolit varlığını ortaya koyabilir. Tüm hücre tipleri, özellikle pulmoner disfonksiyonu olan hastalarda artmıştır. Nötrofil artışı PSS'in güçlü bir göstergesi kabul edilir ve CT'deki yaygın retiküler paternle korelasyon gösterir. BAL eozinofilisi genellikle daha az ilerlemiş hastalıkta görülür. Lenfositik alveolit ise semptomsuz vakalarda ya da semptomlar başladıktan hemen sonra izlenir. Ancak BAL bulguları tedaviye başlama kararında ve hastalığın moniterizasyonunda faydalı değildir^(61, 62).

Sistemik Lupus Eritomatozus (SLE):

BAL sıvısının hücre profili normal bireylerden çok farklı değildir. Alveoler makrofajların antibakteriyel aktivitelerinin bozulduğunu gösteren çalışmalar vardır. Pulmoner hemoraji şüphesi olduğunda, BAL tanıya yardımcı olur⁽⁶³⁾.

Ankilozan spondilit:

Diğer KDH'nın aksine sublinik alveolit tespit edilemez.

Dermatomyozit/poliomyozit:

Yeterli çalışma olmamasına rağmen, genellikle RA'dekine benzer BAL bulguları görülür. CD4/CD8 T lenfosit oranı belirgin olarak azalmıştır.

Primer Sjögren Sendromu:

Vakaların %10'unda pulmoner fibrozis vardır. BAL hücre sayıları artmıştır, özellikle lenfositozla karakterize alveolit izlenir ve bu durum, klinik, radyolojik ve fonksiyonel bozukluklarla sıklıkla uyum içindedir. CD4/CD8 T lenfosit oranı azalmıştır. Alveoler makrofajların ise aktive oldukları görülür⁽⁶⁴⁾.

III) SARKOİDOZ ve BAL

Sarkoidoz tanısında yaygın olarak kullanılmasına karşın BAL hala spesifik bir test değildir. Lavajda lenfositoz varlığı, aslında pek çok diffüz akciğer hastalığında saptanabilen bir bulgudur ama tipik lenfositik alveolit sarkoidoz, tüberküloz, hipersensitivite pnömonisinde de görülür. Ayırıcı tanıda CD4/CD8 T lenfosit oranı önemlidir. Normalde bu oran 1.5-1.8 arasında iken, oranın 3.5'un üzerine çıkması sarkoidoz için spesifikiteyi %94'e çıkarmaktadır. Sensitivite ise %54 bulunmuştur. Sarkoidoz olduğu bilinen hastaların önemli bir kısmında oran normal veya normalin altında bulunabilir. CD4/CD8 T lenfosit oranında yükselme asbestoz, tbc, İPF'li hastalarda da rapor edilmektedir. Bu

nedenle sonuçlar klinik ve diğer laboratuvar bulguları ile beraber değerlendirilmelidir. BAL'da tespit edilen lenfositik alveolitin akciğer biyopsisi ile desteklenmesi tanıda altın standart kabul edilir⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾.

Prognoz ve tedaviye cevabın belirlenmesinde lenfositik alveolit yoğunluğu prospektif olarak araştırılmış, ancak çelişkili sonuçlar alınmıştır. Yüksek yoğunlukta alveoliti (lenfosit > %28) olan hastaların %87'sinde 6 aydan sonra akciğer fonksiyonlarında kötüleşme olacağı bildirilmektedir⁽⁶⁸⁾. Bunun aksini gösteren çalışmalarda vardır. Başlangıç lavajında lenfosit sayısı normal olup radyolojik patoloji devam edebilmektedir. Tanı anındaki lenfosit sayısının prognozun anlamlı bir göstergesi olmadığı düşünülmektedir^(66, 69).

Yüksek yoğunlukta alveoliti olan sarkoidozlu hastaların prospektif izleminde kortikosteroid ile düzelme olmasına rağmen, tekrarlanan BAL analizlerinde vital kapasite ile lenfosit azalması arasında korelasyon bulunmamıştır⁽⁷⁰⁾.

T lenfosit subgrup oranı, hastalığın tanı ve takibinde daha yararlı gösterge kabul edilse de, bu konuda da sonuçlar çelişkilidir. Bir kısım hastalarda, kortikosteroid tedavi altında CD4/CD8 T lenfosit oranında değişme ile vital kapasite arasında korelasyon görülebilmektedir. Başlangıçtaki CD4/CD8 T lenfosit oranı normal olgularda prognozun daha iyi olduğu, yüksek olgularda ise klinik kötüleşme görüldüğü rapor edilmiştir, ama hastalığın patogenez ve progresyonunda makrofaj gibi diğer hücrelerin rolü nedeniyle bunun aksini bildiren çalışmalar da vardır^(71,72). Özellikle eritema nodozum ve akut üveit gibi akut inflamasyonlu hastalarda CD4/CD8 T lenfosit oranı yüksektir. Semptomların başlama zamanının önemi üzerinde de durulmaktadır⁽⁶⁶⁾.

BAL sıvısındaki sitokinlerle klinik gidiş arasında da korelasyon bulunmuştur. IL-18 düzeyi sarkoidozlu hastalarda yüksek bulunmaktadır⁽⁷³⁾.

Sonuç olarak BAL bulgularıyla ayırıcı tanıya gidilmesinin doğru olmadığı görüşü yaygındır ve bu konu, halen prospektif çalışmalara açık bir konudur. Tanı için CD4/CD8 oranı ile beraber, CD103/CD4 oranının da birilikte kullanılmasının umut verici olduğu ileri sürülmektedir⁽⁷⁴⁾. Sarkoidozlu hastalarda BAL'da Th ve alveolar makrofajlara ek olarak, B lenfositler de bulunur, Ig düzeyleri de artmıştır⁽⁷⁵⁾. BAL da ACE düzeyinin yüksek olması, klinik değerlendirmede ek bir fayda sağlamamaktadır⁽⁶⁵⁾.

IV) HİPERSENSİTİVİTE PNÖMONİSİ (HP) ve BAL

BAL sıvısı total hücre sayısında ve lenfosit yüzdesinde (%50 üzeri) belirgin artış bulunur. Lenfositlerin önemli kısmı CD8 T lenfositlerdir. Bu bulgu asemptomatik hastalarda da görülebilmektedir ama tanısız değer taşıyacak kadar kesin bir bulgu değildir. CD4/CD8 T lenfosit oranı etyolojik ajana, maruziyet süresine, yoğunluğuna, genetik yanıtı, sigara alışkanlığına ve hastalık evresine göre değişiklik gösterebilir⁽⁷⁶⁾. BAL'da az sayıda plazma hücresi bulunabilir ve bu, son zamanlarda karşılaşılan antijen maruziyetini ve aktif alveoliti yansıtır⁽⁷⁷⁾. Alveoler makrofaj yüzdesi düşük ancak mutlak makrofaj sayısı artmıştır. Bu makrofajlar, HLA-DQ, HLA-DP, ICAM-1 ekspresyonu gösterirler.

Allergen inhalasyonunu takiben erken dönemde akut geçici nötrofilik alveolit görülür. Degranüle mast hücreleri artmıştır ve histamin düzeyi yüksektir⁽⁷⁸⁾. HP'li hastalarda Ig, LTC-4, β_2 -mikroglobülin, hyalüronik asit, prokollagen peptid-3, fibronektin ve vitronektin gibi asellüler komponentler de yükselmiştir. Allergen teması devam eden, ancak asemptomatik çiftçi akciğeri olan hastalarda yüksek bulunabilirler⁽⁷⁶⁾.

V) EOZİNOFİLİK AKCİĞER HASTALIKLARI ve BAL

Normal bireylerde BAL eozinofil sayısı %1'in altındayken, sigara içen kişilerde bir miktar yükselir. %3-9 oranında görülen eozinofilinin tanısız değeri zayıftır. Bu oranda eozinofili, İPF, KDH, HP, sarkoidoz, radyasyon pnömonisi, astım, pnömokonyoz ve

enfeksiyon gibi durumlarda görülebilir. %10-40 arası değerler hastalıkların daha geç dönemlerinde görülür. BAL eozinofilisi %40'ın üstünde ise ve aktivasyon bulguları ile beraberse, kronik eozinofilik pnömoni (KEP) için karakteristiktir ve tanı koydurucu kabul edilir^(79,80). Radyolojik olarak tutulmuş olan akciğer alanından alınan BAL'da IL-5, IL-10 gibi eozinofil aktif sitokinler belirgin olarak artmıştır⁽⁸¹⁾. Kan eozinofillerinde %7 olan HLA-DR pozitifliği alveoler eozinofillerin %86'sında bulunur. Bu da eozinofil aktivasyonunun akciğere lokalize olduğunu gösterir⁽⁸²⁾. Eozinofil katyonik protein, eozinofil kaynaklı nörotoksin, Ig'ler BAL sıvısında artmıştır. Lenfositlerin yüzdesi normal ancak mutlak sayısı yüksektir⁽⁷⁹⁾.

Akut eozinofilik pnömonide de, eozinofil sayısında belirgin artış (%37'nin üzeri) vardır. Artan IL-5 konsantrasyonu ve adezyon moleküllerinin steroid tedavisi sonrası normale düştüğü görülür^(79,80).

Churg Strauss sendromunda da BAL eozinofilisi sıktır. Kan ve alveoler eozinofil sayısı arasında korelasyon yoktur. **İdiopatik hipereozinofilik sendromda** pulmoner eozinofilik tutulum nadirdir. Akciğer tutulumu olduğunda BAL eozinofilisinin %70'in üzerine çıkabileceği bildirilmiştir. Alveoler ve kan eozinofilisi korelasyon gösterir. **Tropikal eozinofilide**, yoğun bir alveolit vardır ve ortalama BAL eozinofilisi %54 civarındadır. Belirgin degranülasyon gösteren eozinofiller, normale göre 3-20 kat fazladır. **Larva Migrans sendromundaki** eozinofilik pnömonide BAL'da %55-75 gibi değişen oranlarda eozinofili vardır. Strongiloides sterkolaris enfeksiyonunda BAL'da eozinofili olmayabilir, ancak larvaların görülmesi tanı koydurucudur. **Allerjik bronkopulmoner aspergillozis'de (ABPA)** pulmoner infiltratlarla beraber BAL'da %27 eozinofili görülebilirken, **ilaçlara bağlı eozinofilik pnömonide** BAL'da %21-30 oranında eozinofili tespit edilir. Kan eozinofilisi ile korelasyon göstermez. **Bronşiolitis obliterans organize pnömonisinde (BOOP)** BAL eozinofilisi genellikle %20'nin altındadır. Eozinofilik pnömoni lenfomalı hastalarda da görülebilir^(79,80).

VI) LANGERHANS HÜCRELİ GRANÜLOMATOZİS (LHG) ve BAL

BAL analizi LHG için tanısal değer taşır. S-100 protein boyası ile lavajda karakteristik Langerhans hücreleri tanınır ve BAL'da oranlarının %5'in üzerinde olması tanıyı kuvvetle desteklemektedir⁽⁸³⁾. Daha az sayıda Langerhans hücresi sigara içicilerde, diğer interstisyel akciğer hastalıklarında ve bronkoalveoler karsinomda da görülebilir. Hücrelerin karakteristik Birbeck granülleri içerdikleri görülür. Total hücre sayımı genel olarak yüzdeler değişmeden artmıştır. Nötrofil ve eozinofillerde orta derecede artış söz konusudur. Aktif hastalıkta CD4/CD8 T lenfosit oranında azalmayla karakterize, lenfosit artışı olabilir^(83, 84).

VII) LİPOİD PNÖMONİ ve BAL

Lipid pnömonisi olduğu düşünülen hastalarda BAL analizinin tanısal değeri vardır. Sudan boyası gibi özel boyalarla, lavaj sıvısındaki alveoler makrofajların içinde sitoplazmik lipid vakuelleri görülür⁽⁸⁴⁾. Benzer görüntü pulmoner alveoler proteinozis ve amiodaron gibi ilaçlara bağlı akciğer hastalığında da izlenebilir.

VIII) MESLEKSEL AKCİĞER HASTALIKLARI ve BAL

Berilyozisli hastalarda tanı şüphesi olduğunda BAL endikasyonu vardır. Aynı sarkoidozlu hastalarda olduğu gibi lavajda lenfosit artışı ve CD4 T lenfosit hakimiyeti bulunur. Ancak burada farklı olan durum, Be tuzlarına cevap olarak lenfositlerin proliferasyonu olmasıdır. Berilyum lenfosit proliferasyon testi, hastalık için tanı koydurucudur ama çok az sayıda laboratuvarında uygulanabilmektedir⁽⁸⁵⁾.

Ağır metal veya kobalta bağlı akciğer hastalığında, BAL'da çok farklı tablolar görülebilir. Total hücre sayısı artabilir ancak yüzde oranları normaldir ya da nötrofil, eozinofil ve lenfositlerde artış görülebilir. BAL'da kanibalistik (yamyamsı) multinükleer hücrelerin görülmesi ağır metal akciğer hastalığını düşündürür ve bu durumda akciğer biyopsisine gerek duyulmaz⁽⁸⁵⁾.

Kömür işçisi pnömokonyozu (KİP) ve silikoziste BAL çalışmaları çelişkili sonuçlar vermektedir. Basit KİP ile sağlıklı bireyler arasında fark göstermeyen araştırma sonuçlarının yanı sıra, basit ve komplike KİP'da total hücre sayısında artış olduğunu bildiriren de vardır. Alveoler makrofajların yüzey kıvrımlarında artış görülmüştür. Progressif massif fibrozisi olan madencilerin akciğer hücrelerinde süperoksit anyon salınımı daha fazladır⁽⁸⁶⁾.

BAL asellüler komponentlerinden inflamasyon ve oksidatif stres markerlerinin, sitokin degranülasyonunun, kronik hastalık gelişimi ile korele olduğu bulunmuştur⁽⁸⁷⁾.

IX) PULMONER ALVEOLER PROTEİNOZİS (PAP) ve BAL

Transbronşiyal biyopsi ile beraber BAL sonuçları tanı koydurucudur. BAL sıvısının görünümü lipid yüklü makrofajlar ve eozinofilik PAS pozitif materyal içeriği nedeniyle sütümsü bulanık görünümde, opaktır. Yoğun olması nedeniyle 20 dakika içinde şişenin dibine çöker. Çok fazla insolublür; tripsin, asetilsistein ve heparinle degradasyona dirençlidir. Solubl komponentler serum proteinleridir. Ig konsantrasyonu artmış, $\alpha 2$ makroglobulin ise belirgin olarak azalmıştır. Insolubl komponentler, glikoproteinler ve fosfolipidlerdir. Balgamda olduğu gibi BAL'da da surfaktan protein A ve D düzeyleri artmıştır. CEA, squamoz cell karsinom antijeni ve karbohidrat antijeni 19-9 gibi tümör belirteçlerinin artışı, hastalık aktivitesini yansıtabilir. BAL'da total hücre sayısı değişmez, alveoler makrofajlar azalmış, CD4 ve CD8 T lenfositleri artmıştır^(84, 88).

PAP'ın tedavisinde de BAL'ın önemli yeri vardır. Progressif seyreden, semptomatik ve fizyolojik kötüleşmesi olan hastalara genel anestezi altında, çift lümenli endotrakeal tüp ile tüm akciğer lavajı uygulanır. Ciddi PAP olgularında ekstrakorporeal membran oksijenizasyonunun, lavaj sırasında kullanılması gerekebilir.

Lavajı tamamı 15-20 siklusa alınır. 0.5-1 litre kadar sıvı akciğerde kalır ancak 2-3 gün sonra absorbe olur. Diğer akciğere lavaj, eğer zorunluysa 2-3 gün sonra uygulanmalıdır. Tüm akciğer lavajı tedavisine yanıtızlık oranı %21'dir. PAP'de spontan düzelme olabileceği gibi lavajın 6-24 ay aralarla tekrarı da gerekebilir^(84, 88, 89).

İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA BAL'ın DİĞER KLİNİK UYGULAMALARI.

BAL'ın sitolojik analizi pulmoner **malignitelerin** tanısında büyük değer taşır (lenfanjitis karsinomatoza, bronkoalveoler karsinom, pulmoner lenfomalar, vb.)

İdiopatik BOOP'de BAL analizi az sayıda hastada çalışılmıştır ve bu verilere göre lenfositler yoğunluktadır. CD4/CD8 T lenfosit oranı azalmıştır. Köpüksü makrofajlar vardır. HLA-DR ekspresyonu gösteren aktive T lenfositler artmıştır. Diffüz panbronşiolitlerde ise nötrofiller, BAL'da artmış hücrelerdir.

Pulmoner alveoler mikrolitiaziste (PAM) de BAL hücre grupları arasında, balgamda olduğu gibi mikrolitler görülür, ama spesifik değildir.

Tuberosklerozlu hastalarda BAL sıvısında hemosiderin yüklü makrofajlar görülebilir.

Niemann Pick hastalığında BAL'da Niemann Pick hücreleri (sea-blue histiyositler) görülür.

Hermansky Pudlak sendromunda ise BAL bulguları normaldir.

Diffüz alveoler hemoraji sendromlarında hemosiderin yüklü makrofajlar BAL'da baskın olan hücrelerdir ve klinik bulgularla birlikte yorumlandığında tanısız değer taşır- lar⁽⁸⁴⁾.

KAYNAKLAR

1. Bernard J, Gee L, Fick RB. Bronchoalveolar lavage (editorial) *Thorax* 1980;35:1-8.
2. Ikeda S. Flexible bronchofiberscope. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1970; 79:916-9.
3. Sackner MA, Wanner A, Landa J. Applications of bronchofiberscopy. *Chest* 1972;70s-78s.
4. Reynolds HY, Newball HH. Analysis of proteins and respiratory cells obtained from human lung by bronchial lavage. *J Lab Clin Med* 1974;84:559-73.
5. Hunninghake GW, Gadek JE, Kawanami O, et al. Inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease: Evaluation by bronchoalveolar lavage. *Am J Pathol* 1979;97:149-206.
6. Klech H, Hutter C, Costabel U. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL). *Eur Resp Rev* 1992;2:47-127.
7. Haslam PL, Baughman RP eds. Report of European Respiratory Society (ERS) Task Force: Guidelines for measurement of acellular components and recommendations for standardization of bronchoalveolar lavage (BAL). *Eur Resp Rev* 1999;66 : 25-157.
8. Sackner MA. Bronchofiberscopy. *Am Rev Respir Dis* 1975;111:62-88.
9. Albertini RE, Harrell JH, Moser KH. Management of arterial hypoxemia induced by fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1975;67:134-6.
10. Dubrawslay C, Awe RJ, Jenkins DE. The effect of bronchofiberscopic examination on oxygenation status. *Chest* 1975;67:137-140.
11. Patterson JR, Blaschke TF, Hunt KK Jr. Lidocain blood concentrations during fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1975;112:53-7.
12. Reynolds HY. Bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:250-63.
13. Garcia JGW, Wolven RG, Garcia PL, Keogh BA. Assessment of interlober variation of bronchoalveolar lavage cellular differentials in interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:444--9.
14. Peterson MW, Nugent KM, Jolles H, et al. Uniformity of bronchoalveolar lavage in patients with pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:79-84.
15. Klech H, Pohl W eds. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL): report of the European Society of Pneumology Task Groups on BAL. *Eur Respir J* 1989;2:561-85.
16. Pingleton SK, Harrison GR, Stechsulte DJ, et al. Effect of location, pH and temperature of instillate in bronchoalveolar lavage in normals. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:1035-7.
17. Davis GS, Giancola MS, Costanza MC, Low RB. Analyses of sequential bronchoalveolar lavage samples from healthy human volunteers. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:611-6.
18. Finley TN, Swenson EW, Curran WS, et al. Bronchoalveolar lavage in normal subject and patients with obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1977;66:651-8
19. Dohn MN, Baughman RP. Effect of changing instilled volume for bronchoalveolar lavage in patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:390-2.
20. Cole P, Turton C, Layton H, Collins J. Bronchoalveolar lavage for the preparation of free lung cells: technique and complications. *Br J Dis Chest* 1980 ;74 :273-8.

21. Dhillon DP, Haslam PL, Townsend PJ, et al. Bronchoalveolar lavage: side effects and factors affecting fluid recovery. *Eur J Respir Dis* 1986;68:342.
22. Strumpf IJ, Feld MK, Cornelius M, et al. Safety of fiberoptic bronchoalveolar lavage in evaluation of interstitial lung disease. *Chest* 1981;80:268-71.
23. Burns DM, Shure D, Francoz R, et al. The physiologic consequences of saline lobar lavage in healthy human adults. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:695-701.
24. Ronkin JA, Naegel GP, Reynolds HY. Use of a central laboratory for analyses of bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:186-90.
25. Rennard SI, Ghafouri M, Thompson AB, et al. Fractional processing of sequential bronchoalveolar lavage to separate bronchial and alveolar samples. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:208-17.
26. Zissel G, Schlaak M, Muller-Quernheim J. Age-related decrease in accessory cell function of human alveolar macrophages. *J Investig Med* 1999; 47:51-6.
27. The BAL Cooperative Steering Committee. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis and selected comparison groups. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(suppl):1-200.
28. Meyer KC, Soergel P. Variation of bronchoalveolar lymphocyte phenotypes with age in the physiologically normal human lung. *Thorax* 1999;54:697-700.
29. Ekberg-Jansson A, Arva E, Nilsson O, et al. A comparison of the expression of lymphocyte activation markers in blood, bronchial biopsies and bronchoalveolar lavage: evidence for an enrichment of activated T lymphocytes in the bronchoalveolar space. *Respir Med* 1999;93:563-70.
30. John M, Mahlig K, Muller GM, et al. Plasmacytoid monocytes appear in the bronchoalveolar lavage: differences between smokers and nonsmokers. *Exp Lung Res* 1999;25:143-50.
31. Lim S, Roche N, Oliver BG, et al. Balance of matrix metalloprotease-9 and tissue inhibitor of metalloprotease-1 from alveolar macrophages in cigarette smokers. Regulation by interleukin-10. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1355-60.
32. Reynolds HY. Bronchoalveolar lavage. In: Murray JM, Nadel JA (eds) *Text Book of Respiratory Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994;784-86.
33. Saltini C, Hance AJ, Ferrans VJ, et al. Accurate quantification of cells recovered by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:650-8.
34. De Brauwert EI, Jacobs JA, Nieman F, et al. Cyto centrifugation conditions affecting the differential cell count in bronchoalveolar lavage fluid. *Anal Quant Cytol Histol* 2000;22:416-22.
35. De Brauwert EI, Drent M, Mulder PG, et al. Differential cell analysis of cyto centrifuged bronchoalveolar fluid samples affected by the area counted. *Anal Quant Cytol Histol* 2000;22:143-9.
36. Thomson AB, Robbins RA, Ghafouri MA, et al. Bronchoalveolar lavage fluid processing: effect of membrane filtration preparation on neutrophil recovery. *Acta Cytol* 1989;33:544-9.
37. Wilcox ML, Kervitsky A, Watters LC, et al. Quantification of cells recovery by bronchoalveolar lavage: Comparison of cyto centrifuge preparations to the filter method. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:74-80.
38. European Society of Pneumology Task Force: Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage. Klech H and Pohl W (eds). *Eur Respir J* 1989 ;2 :561-85.
39. Baughman RP, Bosken CH, Laudon RG, et al. Quantification of bronchoalveolar lavage with methylene blue. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:266-70.

40. Ward C, Fenwick J, Booth H et al. Albumin is not suitable as a marker of bronchoalveolar lavage (BAL) dilution in interstitial lung disease (ILD) *Eur Respir J* 1997;10:2029-33.
41. Marcy TW, Merrill W, Rankin JA, et al. Limitation of using urea to quantify epithelial lining fluid recovered by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:1276-80.
42. Daniel RP, Elias JA, Epstein PE, Rossman MD. Bronchoalveolar lavage: role in the pathogenesis, diagnosis and management of interstitial lung disease. *Ann Intern Med* 1985;102:93-108.
43. British Thoracic Society, Standards of Care Committee. The Diffuse Paranchymal Lung Disease Group. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax* 1999;54(supply).
44. Walaert B, Hatron R, Grosbois J, et al. Subclinical pulmonary involvement in collagen-vascular disease assessed by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133:574-80.
45. Haslam PL, Poulten LW, Rossi GA, et al. The clinical role of BAL in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1996;3:940-2.
46. Drent M, von Nierop MAMF, Geritsen FA, et al. A computer program using BALF analyses results as a diagnostic tool in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:736-41.
47. Winterbauer RH, Lammert J, Sell and Metal. Bronchoalveolar lavage cell population in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1993;104:352-61.
48. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980;35:171-80.
49. Haslam PL, Turton CWG, Lukoszek A, et al. Bronchoalveolar lavage fluid cell counts in cryptogenic fibrosing alveolitis and their relation to therapy. *Thorax* 1980;35:328-39.
50. Watters LC, Schwarz MI, Cherniack RM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pretreatment Bronchoalveolar lavage constituents and their relationship with lung histopathology and clinical response. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:696-704.
51. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 1980;35:593-9.
52. Turner-Warwick M, Haslam PL. The value of serial bronchoalveolar lavage in assessing the clinical progress of the patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:26-34.
53. Robinson PC, Watters LC, King TE, Mason RJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: abnormalities in bronchoalveolar lavage fluid phospholipids. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137:585-91.
54. Mc Cormack FX, King TE Jr, Bucher BL. et al. Surfactant protein A predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:751-9.
55. Lammi L, Ryhanen L, Lakari E, et al. Type III and type I procollagen markers in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):818-23.
56. Garcia JG, Parhami N, Killam D, et al. Bronchoalveolar lavage fluid evaluation in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133:450-54.
57. Casale TB, Little MM, Furst D, et al. Elevated BAL fluid histamine levels and parenchymal pulmonary disease in rheumatoid arthritis. *Chest* 1989; 96:1016-21.
58. Gillian DM, O'Connor CM, Word K, et al. Bronchoalveolar lavage in patients with mild and severe rheumatoid lung disease. *Thorax* 1990;45:591-6.

59. Perez T, Farre JM, Gasset P, et al. Subclinical alveolar inflammation in rheumatoid arthritis : superoxide anion, neutrophilic chemotactic activity and fibronectin generation by alveolar macrophages. *Eur Respir J.* 1989 ;2 :7-13.
60. Gosset P, Perez T, Lassale P, et al. Increased TNF-alpha secretion by alveolar macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:593-97.
61. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, et al. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage . *Am J Med* 1990;88:470-6.
62. Wells AU, Hansel DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. Bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:462-8.
63. Wallaert B, Aerts C, Bart F, et al. Alveolar macrophage dysfunction in SLE. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136:293-7.
64. Wallaert B, Bart F, Aerts C, et al. Activated alveolar macrophages in subclinical pulmonary involvement in collagen vascular disease. *Thorax* 1988;43:24-30.
65. Fanburg B, Villa O, Sarcoidosis. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of respiratory medicine.* Philadelphia: WB Saunder Company, 2000; 1717-32.
66. Stirling RG, Cullinan P, Do Bois R. Sarcoidosis. In: Schwarz MI, King TE (eds). *Interstitial lung disease.* London: B.C. Decker Inc, 1998;279-323.
67. Costabel U, Zaiss AW, Guzman J. Sensitivity and specificity of BAL findings in sarcoidosis. In: Izumi T, ed. *Proceeding of the 1991 XII World Congress on sarcoidosis.* Milan: Sigilim s.r.l Edizioni Bongraf 1992;212-4.
68. Keogh BA, Hunninghake GW, Line BR, Crystal RG. The alveolitis of pulmonary sarcoidosis: evaluation of natural history and alveolitis dependent changes in lung function. *Am Rev Respir Dis.* 1983;123:256-65.
69. Laviolette M, LaForge J, Tennina S, Boulet LP. Prognostic value of bronchoalveolar lavage lymphocyte count in recently diagnosed pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 1991;100:380-4.
70. Foley MM, Coral AP, Tung K, et al. Bronchoalveolar lavage cell counts as a predictor of short term outcome in pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1989;44:732-8.
71. Thomas PD, Hunninghake GW. Current concept of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rew Respir Dis* 1987; 135:747-60
72. Verstraeten A, Demedts M, Verwilghen J, et al. Predictive value of bronchoalveolar lavage in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1990;98:560-7.
73. Shigehara K ,Shizuba N, Ohmichi M et al. Increased levels of interleukin 18 in patients with pulmonary sarcoidosis . *Am J Resp Crit Care Med* 2000 ;162:1979-82
74. Kolopp Sarda MN, Kohler C, De March AK, et al. Discriminative immunophenotype of bronchoalveolar lavage CD4 lymphocytes in sarcoidosis. *Lab Invest* 2000;80: 1065-9.
75. Fazel SB, Howie SE, Krajevski AS, et al. B lymphocyte accumulation in human pulmonary sarcoidosis .*Thorax* 1992;47:964-7.
76. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. In:Schwarz MI, King T.E (eds). *Interstitial lung disease.* London: B.C.Decker Inc,1998; 393-422.
77. Drent M, Van Velzen-Blad H, Diarnant M, et al. Differential diagnostic value of plasma cells in bronchoalveolar lavage fluid. *Chest,* 1993;103:1720-4.
78. Haslam PL, Devar A, Butchers P, et al. Mast cells, atypical lymphocytes, neutrophils in bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis: comparison with the other interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:35-47.
79. Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. In:Schwarz MI, King TE (eds). *Interstitial lung disease.* London: B.C.Decker Inc, 1998; 556-95.

80. Goetzl E, Luce J. Eosinophilic lung disease. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: WB Saunder Company, 2000; 1757-73.
81. Kita H, Sur S, Hunt LW, et al. Cytokine production at the site of disease in chronic eosinophilic pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1437-41.
82. Beninati W, Derdak S, Dixon PF, et al. Pulmonary eosinophilic express HLA-DR in chronic eosinophilic pneumonia. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:442-9.
83. King TE, Crausman RS. Pulmonary histiocytosis X.. In: Fishmann AP (ed) *Pulmonary disease and disorders*. New York: Mc Graw Hill, 1998; 1163-70.
84. Schwarz M. Miscellaneous Interstitial Lung Disease. In:Schwarz MI, King TE (eds). *Interstitial lung disease*. London: B.C.Decker Inc, 1998; 697-750.
85. Newman LS, Maier LA, Nemery B. Interstitial disorders due to beryllium and cobalt. In:Schwarz MI, King TE (eds). *Interstitial lung disease*. London: B.C.Decker Inc, 1998; 367-92.
86. Weissman DN, Banks DE. Silicosis and coal worker's pneumoconiosis. In:Schwarz MI, King TE (eds). *Interstitial lung disease*. London: B.C.Decker Inc, 1998; 325-50.
87. Vallyatthan V, Goins M, Lapp LN, et al. **Changes** in bronchoalveolar lavage indices associated with radiographic classification in coal miners. *Am J Respir Care Med* 2000;162, 958-65.
88. Wasserman K, Mason G. Pulmonary alveolar proteinosis. In Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: WB Saunder Company, 2000; 1789-1801.
89. Persson A. Pulmonary alveolar proteinosis. In:Fishmann AP (ed). *Pulmonary disease and disorders*. New York: Mc Graw Hill, 1998, 1225-30.

Arzu ERTÜRK
Nermin ÇAPAN

İnterstisyel akciğer hastalıklarında (İAH) tanı; öykü, klinik bulgular, görüntüleme yöntemleri, laboratuvar bulguları ve biyopsinin bir arada yorumlanması ile konur.

İnterstisyel akciğer hastalıklarında tanısal yaklaşımda hastalar üç grupta ele alınmalıdır. İlk grup çevresel ve mesleksi maruziyet öyküsü olan hasta grubudur. Bu grupta klinik ve radyolojik bulgular tanı koymaya yeterlidir. Bu olgularda nadiren invaziv girişimlere ve patolojik tanıya gerek duyulur. İkinci grup sistemik hastalık yada daha önceden malignitesi bilinen hasta grubudur, bu grupta da nadiren biyopsi yöntemlerine başvurulur. Tanı koymakta zorlanılan grup üçüncü gruptur. İdiyopatik pulmoner fibrozis, sarkoidoz ve daha nadir görülen interstisyel akciğer hastalıklarının bulunduğu bu grupta radyolojik, fizyolojik, serolojik tetkikler tanıya yardımcı olmakla birlikte doku tanısı gereklidir ve sıklıkla invaziv girişimlere ihtiyaç duyulur (Şekil 13. 1) ^(1,2).

Tanı için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. En iyi merkezlerde bile bu tanı stratejileri ile her zaman doğru tanı koymak mümkün olmamaktadır^(1,2). Bugüne kadar bildirilen en geniş serilerden birisinde 1234 hastanın 502'sinde (%40) açık akciğer biyopsisi ile spesifik tanıya gidilebilmiştir⁽³⁾. Tanı için geliştirilen stratejilerde laboratuvar testleri ve biyopsi önemli bir yer tutmaktadır.

Daha önceki bölümlerde İAH tanısında öykü, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve bronkoalveolar lavaj (BAL) özellikleri anlatılmıştır. Bu bölümde ise İAH' da tanı yöntemleri içinde bulunan laboratuvar, biyopsi yöntemlerinden ve son yıllarda gündeme gelen indüklenmiş balgam tetkikinden bahsedilecektir.

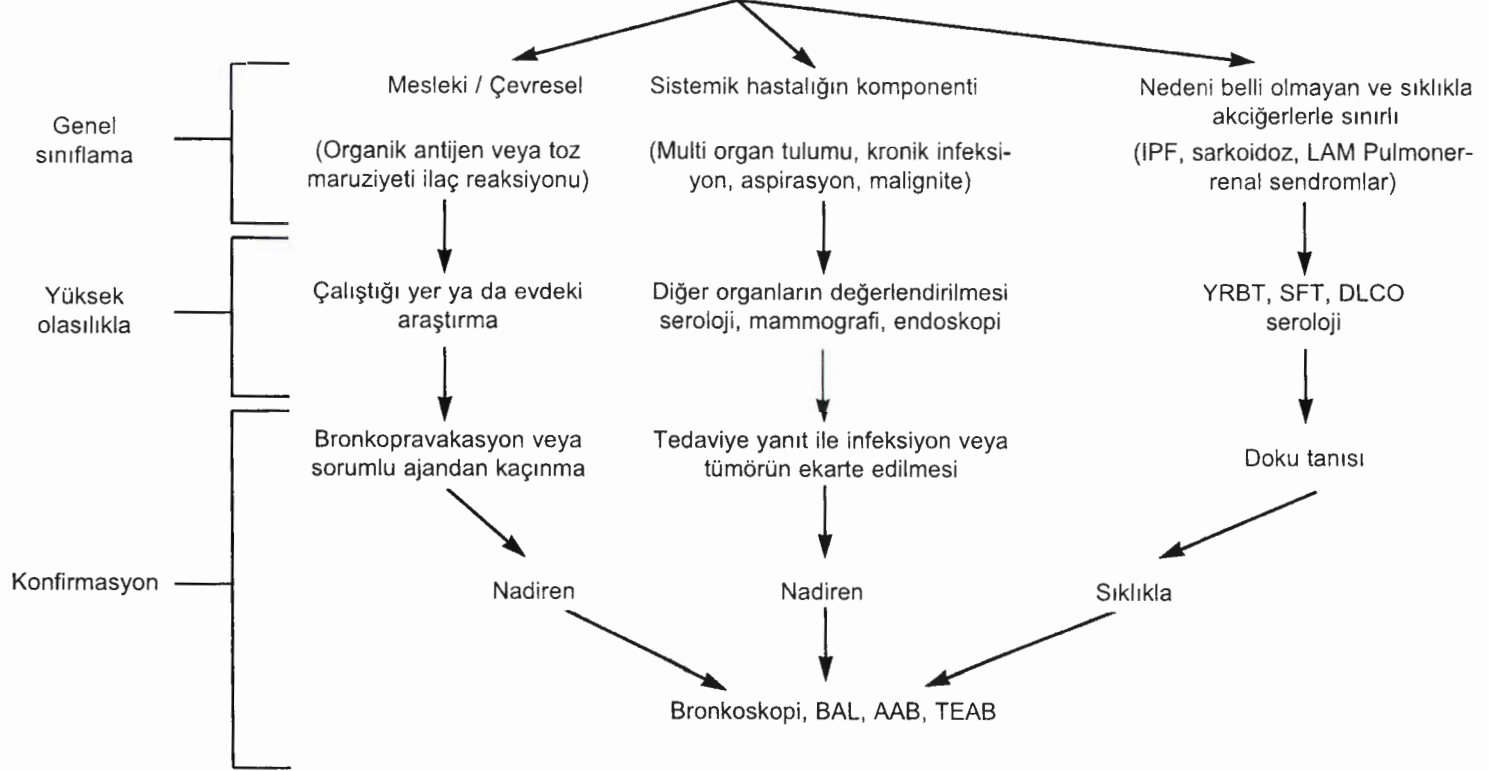
LABORATUVAR YÖNTEMLERİ

Rutin laboratuvar testleri içerisinde tam kan sayımı, lökosit, lenfosit ve nötrofil oranları, eritrosit sedimentasyon hızı, rutin biyokimyasal inceleme (kalsiyum, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri) kollajen vasküler hastalıklara ait parametreler ve tam idrar tahlili bulunmaktadır. Uygun olgularda kreatinin kinaz, aldolaz ve anjiyotensin konvertin enzim (ACE) seviyeleri ölçülmelidir. Bazı laboratuvar testlerindeki anormallikler nonspesifik olmasına rağmen İAH'lı olgularda saptanabilir (Tablo-13. 1) ^(2,4).

Laboratuvar testlerinden bazıları İAH için predispozisyonu belirleyen testlerdir ki bunlar HIV (ELISA), hepatit-C, immünolojik testler (immün globulinler, gecikmiş hipersensitivite reaksiyonunu belirleyen cilt testleri, T ve B lenfosit subgrupları, kompleman),

İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA TANI

Öykü, FM, eski filmlerin değerlendirilmesi, meslek, alışkanlıklar



Şekil 13.1: İnterstisyel akciğer hastalıklarında tanısal yaklaşım ⁽¹⁾

YRBT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi. SFT: Solunum fonksiyon testi. DLCO: Diffüzyon kapasitesi. AAB: Açık akciğer biyopsisi
BAL: Bronkoalveoler lavaj. TEAB: Torakoscopi eşliğinde akciğer biyopsisi LAM: Lenfanjiyoleomyomatosis

baryumlu grafiler ve pH monitorizasyonudur. İnfeksiyon hastalıklarına ait kültürler (örneğin tüberküloz), serolojik testler, cilt testleri ve seçilmiş vakalarda kardiyak kateterizasyon primer İAH'yı belirlemede kullanılan diğer testlerdir^(4,5).

Tablo 13.1: İnterstisyel akciğer hastalıklarında laboratuvar bulguları

Eritrosit sedimentasyon hızı (>50mm/saat)

- Kollajen vasküler hastalıklar (pulmoner-renal sendromlar)
- Sistemik vaskülitler
- Wegener granülomatosisi
- Kronik eozinofilik pnömoni
- Malignansi

Tam Kan Sayımı

Anemi

Demir eksikliği

- Diffüz alveolar hemoraji sendromları

Normositik

- Lenfanjitis karsinomatoza, kollajen vasküler hastalıklar

Hemolitik

- İlaçlar, kollajen vasküler hastalıklar, (nadiren sarkoidozis, idiopatik pulmoner fibrozis)

Lökopeni

- Kollajen vasküler hastalıklar, sarkoidozis, lenfoma, ilaca bağlı (sitotoksik ilaçlar)

Trombositopeni

- Kollajen vasküler hastalıklar, ilaca bağlı, (nadiren sarkoidozis, idiopatik pulmoner fibrozis)

Lökositoz

- Sistemik vaskülitler
- Hipersensitivite pnömonisi
- Eozinofilik pnömoni
- Akut interstisyel pnömoni
- Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP)

Eozinofili

- Eozinofilik pnömoni
- Sistemik vaskülitler
- İlaçlar
- Sarkoidoz

Antikorlar, gamaglobulin, immün kompleksler

Hipergamaglobulinemi ve serum otoantikorları (RF, ANA)

- Sarkoidoz
- İdiopatik pulmoner fibrozis
- Lenfositik interstisyel pnömoni
- Kollajen vasküler hastalıklar (RF, ANA, SS-A, SS-B, anti-dsDNA)
- Sistemik vaskülitler
- Asbestozis
- Silikozis

İmmün kompleksler

- İdiopatik pulmoner fibrozis

Kollajen vasküler hastalıklar

Sistemik vaskülitler

Lenfositik interstisyel pnömoni

Langerhans hücreli granülomatozis

Anti-bazal membran antikoru (anti-GBMA)

Goodpasture sendromu

Antinötrofil sitoplazmik antikor (cANCA)

Wegener granülomatozisi

Sistemik nekrotizan vaskülit

Pulmoner kapillerit

Anti Jo1

Polimiyozit/dermatomiyozit

Biyokimya

Anormal karaciğer fonksiyon testleri

Sarkoidoz

Sistemik lupus eritematozis

Hepatit ve sirozla birlikte olan interstisyel akciğer hastalıkları

İlaçlara bağlı

Malignansi

Kan üre azotu yüksekliği

Pulmoner-renal sendromlar

Kollajen vasküler hastalıklar

İlaçlara bağlı

Goodpasture sendromu

Sistemik vaskülitler

Kalsiyum yüksekliği

Sarkoidoz

Malignansi

Kreatinin fosfokinaz, aldolaz yüksekliği

Polimiyozit/dermatomiyozit

Artmış anjiyotensin konverting enzim düzeyi

Sarkoidoz

Hipersensitivite pnömonisi

Silikozis

Berilyozis

Adult respiratuar distres sendromu

Gaucher hastalığı

Anormal idrar mikroskopisi

Pulmoner-renal sendromlar

Kollajen vasküler hastalıklar

İlaçlara bağlı

Goodpasture sendromu

Sistemik vaskülitler

İAH ayırıcı tanısında kullanılan immünolojik testler konnektif doku hastalıklarının ayırıcı tanısında önemlidir. Bu testlerin negatif olması da yine bu hastalıkların ekarte edilmesinde ve İPF tanısının konulmasında yardımcı olur. Son yıllarda antinötrofil sitoplazmik antikor, miyozit spesifik antikor gibi bir çok yeni otoantikör testleri kullanıma girmiştir^(5,6).

Antinükleer antikor (ANA) yaygın olarak kullanılır, çeşitli nükleer antijenlere bağlanan antikorlar indirek immün florasan yöntemi ile saptanır. SLE'de %95 oranında pozitif olup diğer kollajen vasküler hastalıklarda da pozitif olabilir. Anti-double-Stranded DNA (anti-dsDNA) antikorları ELISA dahil bir çok yöntemle bakılabilmekte ve SLE'li hastaların %70'inde yüksek bulunmaktadır. SLE için anti-dsDNA sensitif değil spesifik bir testtir. Single-Stranded DNA (anti-ssDNA) ve anti-histon antikorları ilaca bağlı SLE'de %95 oranında yüksek bulunmaktadır. Anti-scleroderma (Scl 70) antikorları CREST sendromunda %80 pozitif olup, idiopatik Raynaud sendromunda da %25 pozitiflik mevcuttur. Anti-scl 70 antikor pozitifliği skleroderma tanısını doğrularken bu testin negatifliği tanıyı ekarte ettirmez⁽⁷⁻⁹⁾. Extractable nuclear antigen (ENA) antikorları kollajen doku hastalıklarında görülebilir. Bu grupta dört oto-antikor mevcut olup, bunlar Smith (Sm), U1RNP, SSA ve SSB'dir ve direk ribonükleik asite karşı gelişmektedir. Anti-Sm antikorları SLE için spesifik fakat sensitivitesi düşük bir testtir. U1RNP antikorunu mikso kollajen doku hastalıklarında ve overlap sendromlarında pozitifdir. Diğer iki ENA'lar anti-SSA (Ro) ve anti-SSB(La) olup bunlar genellikle primer Sjögren sendromunda saptanır, fakat diğer kollajen doku hastalıklarında da saptanabilirler⁽¹⁰⁾.

Romatoid faktör (RF), IgG'nin Fc parçasına karşı oluşan IgM antikorlarıdır. Romatoid artritli olguların %80'inde pozitif saptanır. Sjögren sendromunda ve diğer kollajen doku hastalıklarında da RF pozitifliği saptanabilir⁽¹¹⁾.

Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA); son yıllarda kullanıma girmiş olup nötrofil sitoplazmasındaki çeşitli komponentlere karşı gelişen oto-antikorlardır. Sitoplazmik boyanmanın hakim olduğu tip cANCA, perinükleer boyanmanın olduğu tip pANCA olarak isimlendirilir. cANCA pateni proteinaz-3'e karşı antikorların varlığını gösterir. cANCA aktif Wegener granulomatozisi için spesifik ve sensitif bir testtir, Wegener granulomatozisli olguların %90'nından fazlasında cANCA pozitifliği saptanır. pANCA ise nadiren Wegener granulomatozisinde pozitif bulunur, sensitivitesi ve spesifitesi Wegener granulomatozisi için düşüktür. pANCA pozitifliği glomerülofrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, RA, ilaça bağlı hastalıklar, malignite ve diğer vaskülitlerde saptanır⁽¹²⁾.

İdiopatik inflamatuvar miyopatilerin (İİM) %50'sinde saptanan miyozit-spesifik-antikorların dört alt grubu tanımlanmış olup bunlardan sadece anti-Jo1'in klinik kullanımı vardır. Anti-sentataz-antikorunu, tRNA histidyl sentetaza karşı oluşmakta ve İİM'lerin %30-40'ında müsbet bulunmaktadır. Bu antikorun "anti-sentetaz-sendrom" olarak tanımlanan pulmoner fibrozis, ateş, Raynaud fenomeni ve ellerde kuru cilt (mekanik el) ile karakterize sendromla birikeliği saptanmıştır⁽¹³⁾.

Anti glomerüler bazal membran antikorunu (anti-GBMA) ELISA yöntemi ile bakılmakta ve Goodpasture sendromunda sensitivitesi %95'in üzerinde, spesifitesi %97'nin üzerinde bildirilmektedir⁽¹⁴⁾.

Hipersensitivite pnömonisinde maruziyet düşünülen antijene karşı gelişen serumdaki IgG tipindeki presipitan antikorlar ELISA yöntemi ile saptanabilir. Şüphelenilen presipitan antikorun pozitif olması tanıyı desteklemesine rağmen, maruziyetin olduğu asemptomatik kişilerde de presipitan antikorlar pozitif izlenir. Tanının kesinleşmediği olgularda şüphelenilen organik toz ile provakasyon testleri yapılabilir⁽¹⁵⁾.

Rutin ve ayrıntılı laboratuvar değerlendirme İAH ayırıcı tanısında önem taşır. İPF düşünülen hastaların tanısında ise diğer İAH'yi ekarte etmek dışında katkısı yoktur. İPF'de laktikdehidrogenaz (alveoler proteinoziste de) yüksek saptanabilir, ANA pozitif bulunabilir. ACE, ANCA ve diğer özel tetkiklerin yüksek olması ise İPF dışındaki interstisyel akciğer hastalıklarını düşündürür. İAH'lı hastalarda EKG pulmoner hipertansiyon veya eşlik eden kardiyak hastalık olmadıkça normaldir^(1,2,6).

BİYOPSİ YÖNTEMLERİ

Tanı stratejilerinin en son basamağında biyopsi yöntemleri bulunmaktadır. Biyopsi yöntemlerinde; bronşial ve transbronşial biyopsiden daha invaziv olan açık akciğer biyopsisine kadar uzanan bir spektrum mevcuttur.

Tanısal bir yaklaşım için ilk olarak medikal ve mesleki öykünün alınması zorunludur ve önemli ipuçları verir, son çekilen akciğer filminin veya diğer görüntüleme yöntemlerinin incelenmesi, hastalığın başlangıç tarihi, akciğer tutulumunun lokalizasyonu ve paterni tanı hakkında fikir verebilir. Öyküye veya predispozan olaylara dayanılarak İAH çevresel bir etmene veya akciğer tutulumu gösteren bir multiorgan hastalığa bağlanabilir. Romatolojik hastalıkların ilk bulguları kendisini eklemlerden önce solunum sisteminde gösterebilir. Hastalık bu kategorilere uymuyorsa sebebi belli olmayan olarak sınıflandırılır ve bunun tanısını koymak pek çok laboratuvar testlerini ve ileri araştırmayı gerektirir. Bu grupta lenfanjiyolemiyomatozis, langerhans hücreli granülom, sarkoidozis gibi özel bazı hastalıklar vardır. Hastanın çalışma durumu solunumsal semptomların ortaya çıktığı çevre tanıyı güçlendirebilir. İş bölgelerinde yapılacak anket çalışmaları, kullanılan veya kullanılmayan korunma yöntemlerinin belirlenmesi önem taşır. Hipersensitivite pnömonisi tanısı konmasında, şüphelenilen maddenin kontrollü maruziyeti ile semptomların ortaya çıkışı akılcı bir göstergedir. Nadiren BAL analizi ve doku biyopsisi için bronkoskopi gerekebilir ve bu sonuçlar hipersensitivite pnömonisi için tanımlayıcıdır. Mesteki bir hastalıkta spesifik bir partikülle inhalasyon maruziyeti düşünülüyorsa, diğer çalışanlar olası bir maruziyet yönünden araştırılmalıdır. Akciğer doku örneği partikül analizi için gerekli olabilir (Şekil 13.2)^(1,2,4,16).

İnterstisyel akciğer hastalığı sistemik bir hastalığın komponenti olarak ortaya çıktığında kolayca veya yardımcı testlerle tesbit edilebilir. Alt lobağdaki bronkoalveoler karsinom veya meme karsinomunun lenfatik yayılımı interstisyel tutulum oluşturabilir. Tekrarlayan enfeksiyonlar veya özefagus reflüsünden kaynaklanan aspirasyon pnömonileri pulmoner fibrozis yapabilir, bunu tesbit için endoskopi, pH monitorizasyonu gerekebilir. İAH, kollajen doku hastalıklarına bağlı ise ANA, antiDNA gibi oto antikorların yüksekliği ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı toraks tomografisi (YRBT) yol göstericidir. Bronkoskopi veya biyopsi gibi invaziv girişimler genellikle gereksizdir. Sebebi belli olmayan grup ise tanı koyması en zor olan grubtur. Bu grupta YRBT, endobronşial-transbronşial biyopsi ile BAL için bronkoskopi ve torakoskopi eşliğinde akciğer biyopsisi (TEAB) veya açık akciğer biyopsisi gibi ileri tanı yöntemleri gerekmektedir. Ekstrapulmoner bulgular ön plandaysa, pulmoner renal sendrom veya sarkoidozun tesbiti oldukça zordur. Periferik lenf bezleri, cilt, skalen lenf nodu, karaciğer, böbrek granümatöz lezyonun veya vaskülitin görülebileceği biyopsi alanlarıdır^(1,2,4).

Mediastinoskopi, mediastinal lenfadenopatisi olup hiler adenopatisi olmayan sarkoidoz olduğu düşünülen hastalarda malignite veya tüberkülozu ekarte etmek için mutlaka yapılmalıdır. Sarkoidoz tanısında Löfgren sendromu hariç tüm olgularda tanı histopatolojik olarak doğrulanmalıdır, Löfgren sendromunda rezolüsyon tanıyı doğrular. Sarkoidozisde biyopsi yeri tutulan organa göre seçilmeli ve en kolay ulaşılabilir ve en az invaziv olan tercih edilmelidir^(17,18).

Bronkoskopi eşliğinde bronşial ve transbronşial akciğer biyopsisi (TBAB)

Transbronşial akciğer biyopsisi bazı İAH'lı olgularda tanı için ek bilgi, katkı sağlayabilir, özelliklede patolojik anormalliklerin peribronkovasküler alanda yoğunlaştığı olgularda faydalıdır. Örneğin sarkoidoz, lenfanjiyolemiyomatozis ve lenfanjitis karsinomatözada tipik bronkosentrik tutulum saptanır ve bu hastalıkların infiltrasyonları peribronkovasküler dal boyunca uzanır. TBAB'ler belirgin ayırt edici özellik gösterebilir, örneğin iyi sınırlı non-kazeöz granülomanın izlenmesi sarkoidozu, düz kas proliferas-

İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI



Hikaye, FM, rutin laboratuvar, yeni ve eski filmler, solunum fonksiyon testleri
(Kronikliği, progresyonu ve stabilitesinin değerlendirilmesi)

Potansiyel nedenden uzaklaşma
veya ortadan kaldırılması
(Çevresel / iatrojenik)

Uygun klinik değerlendirme
* Spesifik konnektif doku hastalarına yönelik seroloji
* Biopsi-cilt, kas, sinus/burun septum böbrek

Klinik iyileşme

Spesifik sistemik hastalık

Hayır

Hayır

Hayır

Evet

İleri tetkike gerek yok

İleri tetkike gerek yok

Bronkoalveolar lavaj (BAL) Transbronşial akciğer biopsisi
(TBAB)

Spesifik tanı

Evet

Materyal yetersiz ise TBAB tekrar edilir.

YRBT

Akciğer Biopsisi (AAB, TEAB)
Büyümüşse mediastinal lenf nodu biopsisi)

Şekil 13.2: Diffuz interstisyel akciğer hastalıklarında tanısal yaklaşım ⁽¹⁶⁾

yonunun varlığı lenfanjioleyomiyomatozisi, lenfatiklerde malign hücre izlenmesi lenfanjitis karsinomatozayı ifade eder. Dev hücreli granülomların varlığı ağır metal pnömokonyozunu düşündürür. Yine TBAB materyalinde infeksiyon ajanı veya malign hücreler saptanırsa tanı koydurucu olur. TBAB'de granülom izlenmesi mikobakteri veya fungus saptanmadığı durumlarda uygun klinikle birlikte sarkoidoz veya hipersensitivite pnömonisi tanısı konulmasını sağlar. Langerhans hücreli granülomatozis veya lenfanjioleyomiyomatozis tanısı TBAB'de mikroskopik özellikler uygunsa konulabilir. Buna rağmen biyopsi materyalinde bu bulguların olmaması bu hastalıkları ekarte ettirmez^(2,4,16). Sarkoidozda bronşial ve TBAB'si %90'dan fazla pozitif sonuç verir. En az dört örnek alınması tavsiye edilmektedir. Sarkoidozda bilateral hiler adenopatisi olup akciğer alanları normal olan hastalarda ise TBAB ile yaklaşık %60 oranında pozitif sonuç alınmaktadır. İAH tanısında TBAB, bronşial biyopsi, BAL ve diğer materyelleri kesin tanı için yeterli olmadığında daha fazla veya daha büyük materyal için açık akciğer veya torakoskopi eşliğinde biyopsi gerekmektedir^(17,22).

Açık Akciğer Biyopsisi (AAB) - Torakoskopi Eşliğinde Açık Akciğer Biyopsisi (TEAB)

Açık Akciğer Biyopsisi ve TEAB son tanı basamağıdır. Bu aşamada bir çok soru karşımıza çıkmaktadır. Hangi hastalar bu işlem için adaydır? Açıklanamayan egzersiz dispnesi veya anormal solunum fonksiyon testlerinin varlığı bu girişimleri yapmak için uygundur. Normal akciğer grafisi veya normal YRBT bulgusu doku tanısına ihtiyaç olmadığını göstermez. Diğer taraftan uygun tipik klinik bulguları olan İPF'li bütün hastalarda kesin tanı için açık akciğer biyopsisi gerekmemektedir. Seçilmiş hastalarda, yaşlı ve beraberinde başka hastalığı olan, uygun klinik inceleme ve YRBT değerlendirilmesi ile, BAL ve TBAB yetersiz olsa bile İPF tanısı konulabilir. Aynı yaklaşım 65 yaş üzerinde ki hastalarda uzun süredir var olan tipik akciğer grafisi (uzun yıllardır stabil veya yavaş gelişen bibaziller interstisyel anormallikler, alt zonlarda fibrotik değişiklikler, uygun inspiratuar manevraya rağmen küçük akciğer volümleri ve hiler ve mediastinal lenfadenopati olmaması) bulguları olduğunda da geçerlidir. Bu tipik akciğer grafisi bulguları yanında 1) Egzersiz dispnesinin başka bir açıklamasının olmaması, 2)Ektrapulmoner bulguların olmaması (çomak parmak dışında), 3) Kollajen vasküler hastalıkların tesbit edilememesi, 4) İPF'nin tipik YRBT bulgusu ve 5) Tipik fizyolojik anormallikler (restriktif akciğer fonksiyonları, DLCO'da düşüklük, istirahatte hipoksemi olsun veya olmasın) olması İPF tanısı için yeterli olup açık akciğer biyopsisi gerekmemektedir⁽¹⁶⁾.

Tam bir klinik incelemeye rağmen tanının kesinlik kazanmadığı İAH'lı olgularda AAB veya TEAB endikedir. Bu durumlar ise şu şekilde özetlenebilir;

- 1) Nisbeten genç hastalar (<65),
- 2) Ateş kilo kaybı, terleme ve hemoptizisi olan olgular,
- 3) İAH aile öyküsü olanlar,
- 4) Periferik vaskülit bulgusu olanlar,
- 5) Pnömotoraks öyküsü (özellikle tekrarlayan),
- 6) Atipik İPF radyolojisi: Konvansiyonel uygun inspiryum grafilinde üst zonlarda nodüler/yama tarzında, subsegmental lezyonlarla superpoze interstisyel paternler; hiler ve/veya mediastinal lenfadenopati, plevral efüzyon ve/veya skar, Kerley B çizgileri,
- 7) Normal akciğer grafisi,
- 8) Açıklanamayan yada yorumlanamayan ekstrapulmoner manifestasyonlar (uygun klinik durumla negatif seroloji, negatif GBMA, negatif ANCA),
- 9) Açıklanamayan pulmoner hipertansiyon,
- 10) Açıklanamayan tanı anında var olan kardiyomegali,
- 11) Hızlı progresyon (fonksiyonel ve objektif),

12) Radyolojik olarak uzun süre stabil kalmış olguda hızlı kötüleşme, yeni radyolojik anormalliklerin ortaya çıkması⁽¹⁸⁾.

Açık Akciğer Biyopsisi /TEAB mesleksi akciğer hastalıklarının tanısında da endikedir^(16,23,24).

Son zamanlarda TEAB bir çok merkezde konvansiyonel AAB'nin yerini almıştır. Yapılan bir çalışmada İAH tanısında konvansiyonel AAB ile TEAB'nin tanı değeri eşit bulunmuştur. Ancak TEAB, AAB ile karşılaştırıldığında göğüs tüpü drenaj süresi daha kısa, morbiditesi daha az ve hastanede kalış süresi daha kısadır⁽²⁵⁾.

Alınacak akciğer biyopsi materyalinin örneklenme yeri, büyüklüğü ve alındıktan sonraki işlemlerde büyük önem taşımaktadır. Bu prosedürler göğüs hastalıkları uzmanı, cerrah ve patoloji uzmanının ortak çalışmasını gerektirir. Bir çok klinisyen halen radyolojik tutulumun en çok olduğu bölgelerden örnekleme yapılması gerektiğine inanmaktadır. Oysa bu bölgeler daha çok fibrozisin ve end-stage akciğerin olduğu bölgelerdir. Biyopsi materyali bir çok bölgeden alınmalı özellikle anormal bölgelere uzak ve komşu normal parankim örneklenmelidir. Preoperatif YRBT kesitleri uygun biyopsi için yol gösterici olmaktadır. Nispeten uniform ve diffüz bir tutulum varsa değişik yerlerden iki ile dört örnekleme (sağ veya sol bazallerden) yeterlidir. Lingula ve orta lob örneklemeinden sadece bu bölgelerde infiltrasyon olmadıkça kaçınılmalıdır. Bu bölgelerdeki pasif konjesyon ve buna bağlı fibrozis yanıltıcı olabilir. Diagnostik verimi artırmak için alınan materyaller çeşitli süreçlere tabi tutulmalıdır. Taze materyal çeşitli çalışmalar için ayrılmalıdır;

1) Bakteriyolojik ve virolojik çalışma için steril olarak hiç bir şeyle muamele edilmeden,

2) Rutin inceleme için %10 formol ile fiksasyon,

3) İmmun florasan çalışması için methacarnoyls ile fiksasyon,

4) Elektronmikroskopik çalışma gerekiyorsa glutaraldehide ile fiksasyon,

5) İmmunolojik ve moleküler çalışma için cryopreservation gereklidir. Buna rağmen hematoxylin/eosin boyama rutin diagnostik prosedürler ve özel enfeksiyonlar ve histokimyasal çalışma için yeterlidir⁽¹⁶⁾.

Özet olarak İAH'lı hastaların tanısalla değerlendirilmesi klinikte zorlu bir yorum gerektirir. Tümöyle en ince ayrıntısıyla yapılan klinik değerlendirme AAB olan olgularda da, spesifik-kesin tanı için göz önünde bulundurulmalıdır. Tanının, kesin olmadığı durumlarda AAB/TEAB kaçınılmaz olup, efektif medikal tedaviyi, cerrahi tedaviyi (akciğer transplantasyonu) ve prognozu belirlemede yardımcıdır.

İNDÜKLENMİŞ BALGAM İNCELEMESİ

Akciğerin inflamatuvar cevabını yansıtan BAL spesifik durumlarda İAH'da hastalığın şiddetini belirlemede tedaviye yanıtını tahmin etmede kullanılan bir methodur. İnvaziv bir girişim olup minimal de olsa risk taşır, hastaların kompliansı zayıftır, defalarca tekrarlamak pratik değildir. BAL'ın aksine indüklenmiş balgam yöntemi çok daha kolay ve tamamiyle noninvaziv bir yöntem olup tedavinin etkisini ve hastalığın seyrini izlemekte daha sık uygulanabilir. Günümüzdeki soru gerçekten indüklenmiş balgamın BAL ile aynı bilgiyi verip vermediği ve belli durumlarda BAL'ın yerini alıp alamayacağıdır⁽²⁶⁾.

Son 5 yılda astmada, kronik bronşitte ve sağlıklı kişilerde indüklenmiş balgam sonuçları bildirilmektedir^(26,27). Balgam indüklenmesinde ultrasonik nebulizatörlerin kullanılması jet nebulizatörlerden daha efektif bulunmuştur. Sekiz mililitre hipertonic saline kullanımı ile hastalara daha az rahatsızlık verilerek yeterli miktarda balgam alınabilir. Balgam indüksiyonu sırasında KOAH'lı ve astmalı hastalarda arterial oksijen saturasyonunda klinik önemi olmayan çok hafif bir düşme izlenmiştir. İndüksiyon işlemi sonrası

tükrük kontaminasyonu olmayan taze balgam seçilip, hücreler çeşitli işlemlerden geçirilerek ayrılır. BAL için uygulanan işlemler, flow-sitometrik inceleme dahil bu materyalede uygulanabilir⁽²⁶⁾.

İAH'de indüklenmiş balgam ve BAL'ın karşılaştırıldığı çalışmalar da yayınlanmıştır. Zararlı tozlara maruziyet indüklenmiş balgamda BAL kadar iyi gösterilebilmektedir. BAL ve indüklenmiş balgam çalışmalarındaki bulgular sarkoidozis ve granülomatöz olmayan İAH'lı olgularda korele bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda; T lenfosit subpopulasyonları 19 pnömokonyozlu ve 30 İAH'lı olguda indüklenmiş balgam ve BAL karşılaştırılmış CD3, CD4, CD8 total oranları indüklenmiş balgamda bir miktar düşük olmasına karşın subgruplar arasında BAL ve indüklenmiş balgam arasında yüksek oranda korelasyon saptanmıştır. İAH'de (IPF ve hipersensitivite pnömonisinde) CD4/CD8 oranlarında indüklenmiş balgam ve BAL arasında yüksek derecede korelasyon saptanmıştır^(28,29). İndüklenmiş balgamda İPF'li hastalarda CD4/CD8 oranı 1'den büyük olduğunda steroid cevabının daha iyi olduğu bildirilmektedir⁽³⁰⁾.

Gelecekte, zararlı tozlara maruz kalan sağlıklı bireylerin takiplerinde, indüklenmiş balgam biyolojik moniterizasyon sağlayabilir. İAH'da BAL'ın yerini alıp almayacağı konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır⁽²⁶⁾.

KAYNAKLAR

1. Reynolds HY. Diagnostic and management strategies for diffuse interstitial lung disease. *Chest* 1998; 113: 192-202.
2. Raghu G. Interstitial lung disease: A clinical overview and general approach. In: Fishman AP (ed.) *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1998; 1037-57.
3. Gaensler EA, Carrington CB. Open biyopsi for chronic diffuse infiltrative lung diseases: clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 1980;30:411-27.
4. Schwarz MI. Approach to the understanding, diagnosis, management of interstitial lung disease. In: Schwarz MI, King TE (eds.) *Interstitial lung disease*. 3rd ed. London: B.C. Decker Inc, 1998;1-31.
5. Moder KG. Immunologic tests in rheumatology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:539-548.
6. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment (International consensus statement). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
7. Moder KG. Use and interpretation of rheumatologic tests: a guide for clinicians. *Mayo Clin Proc* 1996;71:391-96.
8. von Muhlen CA, Tan EM. Auto antibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:323-58.
9. Vlachoyiannopoulos PG, Drosos AA, Wiik A et al. Patients with anticentromere antibodies, clinical features, diagnoses and evolution. *Br J Rheumatol* 1993;32:297-301.
10. Swaak AJ, Huysen V, Smeenk RJ. Antinuclear antibodies in routine analysis: the relevance of putative clinical associations. *Ann Rheum Dis* 1993;52:110-14.
11. Wolfe F, Cathey MA, Roberts FK. The latex test revisited. Rheumatoid factor testing in 8,287 rheumatic disease patients. *Arthritis Rheum* 1991;34:951-60.
12. Scanabel A, Hauschild S, Gross WL. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in generalized autoimmune diseases. *Int Arch Allergy Immunol*, 1996;109:201-6.
13. Moder KG, Gaffey TA, Matteson EL. Idiopathic inflammatory myopathy of the

- antisynthetase (Jo-1) type associated with noncaseating granulomas. Arthritis Rheum 1993;36:1743-7.*
14. Joseph P. Alveolar hemorrhage syndromes. In: Fishman AP (ed.) *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd edition.* New York: McGraw-Hill, 1998; 1193-1210.
 15. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. In: Schwarz MI, King TE (eds.) *Interstitial lung disease. 3rd.ed. edition.* London: B.C. Decker Inc, 1998;393-422.
 16. Raghu G. Interstitial lung disease. A diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151: 909-14.
 17. Stirling RG, Cullinan P, Bois RMD. Sarcoidosis. In: Schwarz MI, King TE (eds.) *Interstitial lung disease. 3rd.ed.* London: B.C. Decker Inc, 1998;279-323.
 18. Moller RD. Systemic sarcoidosis. In: Fishman AP (ed.) *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed.* New York: McGraw-Hill, 1998;1055-1068.
 19. Kvale PA. Bronchoscopic biopsies and bronchoalveolar lavage. *Chest Surgery Clinics of North America* 1996;62:205-22.
 20. Ellis JH. Transbronchial lung biopsies via the fiberoptic bronchoscope diagnosis of diffuse pulmonary disease. *Chest* 1975; 67:532-5.
 21. Poletti V, Cazzato S, Minicuci N, et al. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J* 1996; 9: 2513-6.
 22. Leonard C, Tormey VJ, O'Keane C, Burke CM. Bronchoscopic diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 2722-24.
 23. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease. *Chest* 1999; 116: 1168-74.
 24. Kramer MR, Berkman N, Mintz B, et al. The role of open lung biopsy in the management and outcome of patients with diffuse lung disease. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 198-202.
 25. Belsard DD, McIntyre RC, Simon JS et al. Comparison of video thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest* 1993;103:765-70.
 26. Fireman E, Lerman Y. Possible future of induced sputum in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2000; 15:240-42.
 27. Belda J, Leigh R, Parameswaran K, O'Byrne PM et al. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:475-78.
 28. Fireman E, Greif J, Bologovov E et al. Evaluation of occupational lung diseases by induced sputum compared to bronchoalveolar lavage. *Chest* 1999; 116: 1720-1728.
 29. Fireman E, Topilsky I, Greif J et al. Evaluation of interstitial lung diseases by induced sputum compared to bronchoalveolar lavage. *Respir Med* 1999;93:827-34.
 30. Fireman E, Vardinon N, Burke M et al. Predictive value of response to treatment of T-lymphocytes subpopulations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1998; 11:706-711.

Sibel ALPAR
Atilla PELİT

İnterstisyel akciğer hastalıkları, benzer klinik, radyolojik ve fizyolojik değişikliklerle ortaya çıkan, yaygın pulmoner anormalliklerle seyreden çok sayıda hastalığı kapsar. İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) nedeni bilinmeyen interstisyel akciğer hastalıkları arasında görece olarak sık görülen bir patolojidir. Bu bölümde İPF ve sarkoidoz tedavisine ağırlık verilerek vaskülitler, kollajen doku hastalıkları ve nadir gözlenen interstisyel akciğer hastalıklarının tedavilerinden söz edilecektir.

I- İDİOPATİK PULMONER FİBROZİSTE TEDAVİ

İPF klinik, göğüs grafisi ve spirometre ile tanı konulması zor olan ve sinsi progresyon gösteren hastalıktır. Spontan remisyon göstermemesi ve fatal seyretmesi nedeniyle tanı konulduğunda tedavi edilmelidir. Tedavi amacı, fibrozis gelişimini önlemek için inflammatuar ve immün yanıtı baskılamak temeline dayanmaktadır⁽¹⁻⁴⁾.

İPF'de yaşam kalitesini yada surviyi artıracak tedavi şekli, yeterli klinik verilerle henüz gösterilememiştir. Tedaviye başlamak için kesin zaman bilinmemektedir. Kötü prognoz nedeniyle birçok araştırmacı tanı konulduğu zaman tedaviye başlanmasını önermektedir. Ancak kabul edilen görüş fibrozis gelişiminden önce tedaviye başlanmasıdır⁽⁵⁾.

İPF'nin optimal tedavisi tartışmalıdır. Tedavi seçenekleri, kortikosteroid ve ikinci basamak ilaçlar immünsüpressif-sitotoksik ilaçlar (azatioprin, siklofosfamid) ve antifibrotik ajanların tek veya kombine kullanımınıdır. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için 3 ile 6 aylık süre tedavi edilmelidir. İPF' de genel tedavi yaklaşımı Şekil-14.1 gösterilmiştir⁽⁵⁾.

Tedavi yanıtını değerlendirmek genellikle zordur. Subjektif düzelme tedavi edilen hastaların yaklaşık %70'nde gözlenirken, fizyolojik ve radyolojik olarak objektif düzelme ise %20-30 oranındadır⁽⁶⁾.

Tedavi yanıtında; özellikle öksürük ve dispne semptomlarında azalma, radyolojik olarak regresyon ve fizyolojik düzelme (FVC, TLC, DLCO ve istirahat ve egzersizde gaz değişimi ile değerlendirilen) dikkate alınır. Tedavinin 3. ve 6. ayında bu parametrelerde düzelme gözlenirse tedaviye devam edilir. Fizyolojik düzelme, TLC ve VC' de %25, DLCO'da %40 kadar artış ve egzersiz sırasında O₂ desatürasyonunda azalma veya normal olması ile tanımlanmaktadır. Bu parametrelere rağmen klinikte tedavi yanıtını değerlendirmek genellikle zordur^(4,5). Watters ve arkadaşları ise klinik, radyolojik ve fizyolojik parametreleri geliştirerek aşağıda maddeleştirilen klinik, radyolojik ve fizyolojik (CRP) skorlamasını tedavi yanıtında kullanmışlardır⁽⁶⁾.

CRP skorlaması;

- Dispne skoru (Tablo 14.1)
- Göğüs radyografisi (Tablo 14.2)
- Fizyoloji Komponenti(Tablo 14.3)

FVC

FEV₁

Total akciğer kapasitesi (TAK)

DLCO

P(A-a)O₂

Tablo 14.1. CRP Skorlamasının Dispne Komponenti

Dispne derecesi	Puan
30 dakikalık ağır egzersizden sonra dispnenin olmaması	0
10 dakikalık ağır egzersizde veya 5 kat merdiven çıkınca dispne olması	2
10 dakikadan daha az ağır egzersizde veya 3 kat merdiven çıkınca dispne olması	4
2 kat merdiven çıkma veya 402-1604 m yürüme ile dispne olması	6
91-402 m yürüme ile dispne olması	8
45-92 m yürüme ile dispne olması	10
15-45 m yürüme ile dispne olması	12
6-15 m yürüme ile dispne olması	14
6 m daha az yürüme veya giyinme gibi hafif aktiviteler ile dispne olması	16
Yemek yeme, oturma gibi çok hafif aktiviteler ile dispne olması	18
İstirahatte dispne olması	20

Tablo 14.2. CRP Skorlamasının Göğüs Radyografisi Komponenti

- Alveoler ağırlıklı parankimal opasiteler

Tutulan zon sayısı	Yoğunluk		
	Hafif	Orta	Şiddetli
1-2	4	5	6
3-4	7	8	9
5-6	10	11	12

- Retikülonodüler ağırlıklı parankimal opasiteler

Tutulan zon sayısı	Yoğunluk		
	Hafif	Orta	Şiddetli
1-2	10	11	12
3-4	13	14	15
5-6	16	17	18

- Bal peteği görünümü; tutulan her zon için 1 puan
- Pulmoner hipertansiyon varsa 6 puan
- Toplam radyolojik skor =Parankimal skor+bal peteği skoru+pulmoner hipertansiyon skoru

Tablo 14.3. CRP Skorlamasının Fizyoloji Komponenti

Spirometre	%	Puan
FVC	>80	0
	75-79	1
	70-74	2
	65-69	3
	60-64	5
	55-59	7
	50-54	9
	<50	12
FEV1	>80	0
	70-79	1
	60-69	2
	<60	3
TAK	>90	0
	85-89	2
	75-84	4
	65-74	6
	60-64	8
	<60	10
Difüzyon kapasitesi	>80	0
	70-79	1
	60-69	2
	50-59	3
	40-49	4
	<40	5
P(A-a) O2	<10	0
	11-15	2
	16-20	4
	21-25	5
	26-30	8
	>30	10

Toplam CRP skoru 0-14 arasında ise sağlıklı birey;15-29 ise normal yaşamlarını devam eden bireyler; 30-59 orta derecede bozulma;60-79 ileri derecede bozulma ve 80'nin üzerindeki puanda ise hasta yatağa bağımlıdır. Tedavi takibinde CRP skorunda 10 puandan fazla azalma düzelme, 10 puandan daha az azalma ise stabilite olarak yorumlanmaktadır. Bu skorlama sistemi özellikle prospektif çalışmalarda yararlıdır.

Progresif hastalık için risk faktörleri,

- Erkek cinsiyet
- Mukus hipersekresyonu
- Orta veya şiddetli efor dispnesi
- Sigara içimi
- Akciğer fonksiyonlarında orta veya şiddetli azalma
- Bronkoalveoler lavajda nötrofil veya eozinofil hakimiyeti
- HRCT' de buzlu cam-retiküler görünüm, retiküler görünüm hakimiyeti veya bal peteği akciğer

A-Kortikosteroidler

Çok yaygın kullanımına rağmen, plasebo-kontrollü çalışma ile sağ kalım ve yaşam kalitesi üzerine etkinliğini gösteren çalışma verileri bulunmamaktadır. Kortikosteroid kullanan ve kullanan hasta gruplarının karşılaştırıldığı üç önemli çalışmanın sonuçlarına göre tedavisiz grupta düzleme gözlenmezken, tedavi grupunda ise % 10-30 arasında tedaviye yanıt gözlenmiştir. Yanıtlar ise genellikle parsiyel ve geçicidir^(5,7,8).

Kortikosteroidlerin, inflamatuvar immün sistem hücreleri üzerindeki etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir Ancak akciğerlere nötrofil ve lenfosit göçünü engellediği,immün kompleks seviyesinde azalmaya neden olduğu ve alveoler makrofajların fonksiyonlarını değiştirdiği sanılmaktadır⁽⁹⁾.

Kortikosteroidin başlama dozu, dozun azaltılma şekli ve süresi için uzlaşma bulunmamaktadır. En çok kullanılan tedavi şeması, prednizolon 60 mg/gün bir ay→ 40 mg/gün iki ay→ 30 mg/gün bir ay→ 15-20 mg/gün ile 6 ay idame şeklindedir⁽¹¹⁾.

En son İPF uzlaşma raporunda önerilen tedavi şeması ise; prednizolon

0.5 mg/kg (LBW)/gün oral 4 hafta

0.25 mg/kg(LBW)/gün oral 8 hafta

0.125 mg/kg (LBW)/gün veya 0.25 mg/kg(LBW) / gınaşırı, tedavi yanıtına göre bir veya iki yıla kadar devam edilebilir [LBW (cinsiyete,yaşa ve boya göre hesaplanan vücut ağırlığı)]⁽¹⁰⁾.

Kortikosteroidle genellikle 3 ay içerisinde yanıt alınır.Tedavi yanıtı dispne skoru, solunum fonksiyon testleri, göğüs grafisi ve HRCT gibi objektif klinik parametrelerle değerlendirilmelidir. Tedavinin üçüncü ayında objektif düzleme gözlenirse,kortikosteroid tedavisine doz azaltılarak devam edilir.Sonraki takiplerinde relaps veya objektif olarak bozulma saptanırsa doz yeniden yükseltilir veya ek immüsupressif ajan kullanımı düşülmelidir^(1,5-10).

İPF uzlaşma raporunda tedavinin sınırlı başarısı nedeniyle, tedavinin yarar-zarar oranı değerlendirilerek tedaviye başlanmasını önermektedir⁽¹⁰⁾. Uzlaşma raporuna göre tedavi önerilmeyen hasta grubu;

- 70 yaş üzeri
- Aşırı şişmanlık
- Kontrol altına alınamayan hipertansiyon, diabet mellitus gibi hastalıklarla birliktelik
- İleri derecede osteoporoz
- İleri derecede solunum fonksiyon bozukluğu
- Bal peteği akciğer

B-Sitotoksik ilaçlar

İPF' de sitotoksik ilaç kullanım endikasyonları;

- Kortikosteroidle yanıt alınamayan hastalar,
- Kortikosteroidin yan etkisi gözlenen hastalar,
- Kortikosteroid kullanımının kontrendike olduğu durumlardır.

Azatioprin

Azatioprin (Imuran) DNA ve RNA sentezini inhibe ederek etki eden pürin analogudur. Sitotoksik etkisine ek olarak azatioprinin doğal öldürücü hücre aktivitesini baskıladığı ve antikor ürettiği bildirilmektedir. Kortikosteroidten yanıt alınamayan veya yan etki gözlenen hastalarda primer olarak kullanımı önerilmektedir^(1,10).

Azatioprin ve kortikosteroid kombinasyonu ile iyi yanıt alındığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Siklofosamid ile kıyaslandığında daha az toksiktir ve daha iyi tolere edilmektedir ancak etkinliği daha azdır. Bulantı, kusma, ülser, diyare, karaciğer enzimlerinde yükselme, anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi yan etkileri vardır.

Azatioprine, 2-3 mg/kg/gün oral olarak başlanır ve yan etki görülmediği takdirde günde 25-50 mg artırılarak maksimal doz olan 150 mg'a çıkılır (1,5,10).

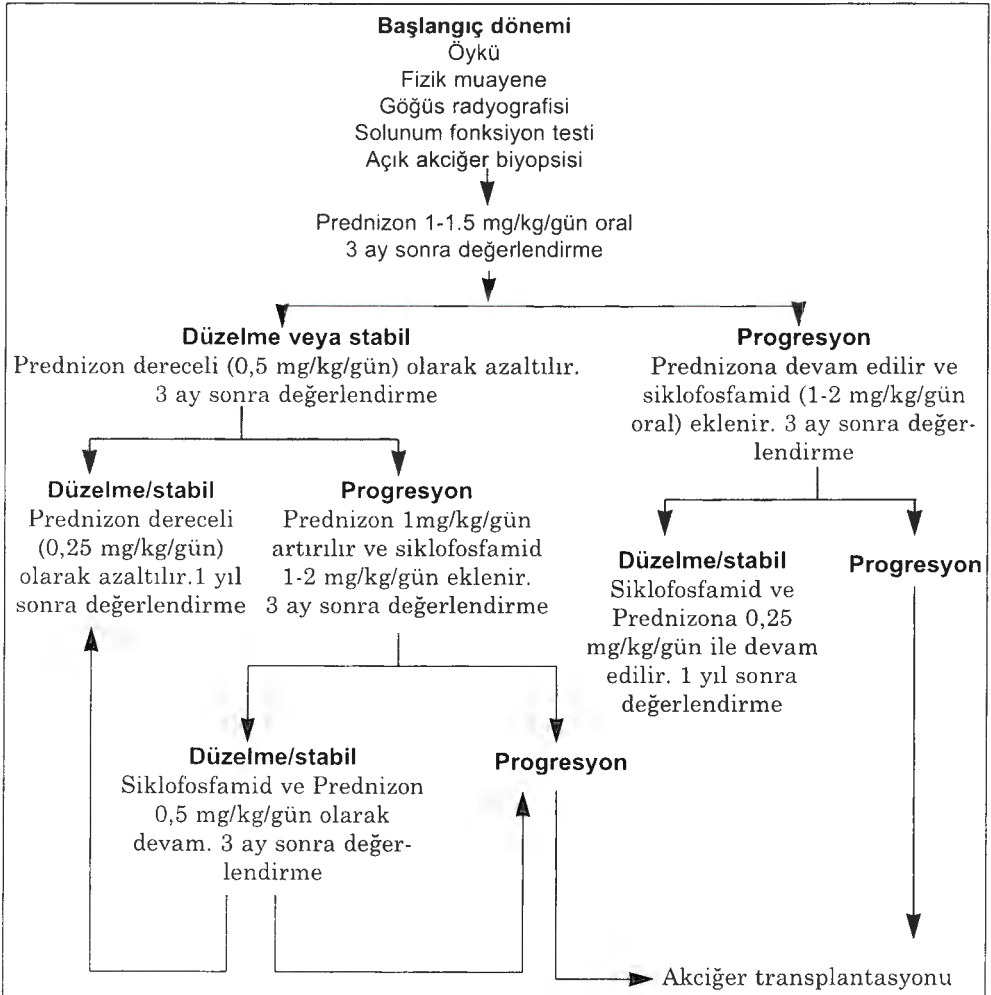
Siklofosfamid

İPF tedavisinde, steroid ile steroid-siklofosfamid kombinasyonu karşılaştıran çalışmaların sonunda 3 yıllık sağkalım kombine tedavi alan grupta daha yüksek bulunmuştur. Siklofosfamidin yan etkilerinin fazla olması nedeniyle kortikosteroidlere üstünlüğünü gösteren çalışmaya rastlanmamıştır.

Siklofosfamid için uzlaşa raporunda önerilen tedavi protokoluna göre 2 mg/kg/gün ile başlanır, toksik etki görülmediği takdirde maksimal doz 150 mg/gün'e çıkılır.

Siklofosfamidin yan etkileri;

- Hematolojik değişiklikler: anemi, lökopeni, trombositopeni, lösemi
- Sekonder enfeksiyon: bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyon riski artar.
- Ürogenital komplikasyonlar: hemorajik sistit, mesane karsinomu, over fibrozisi, amenore, infertilite
- Gastrointestinal komplikasyonlar: stomatit, bulantı, kusma, diyaredir (1,5,6,10).



Şekil 14.1. İPF tedavi algoritması

Tedavi süresi

Tedavinin üçüncü ayına kadar objektif yanıt olmayabilir. Tedaviye bağlı komplikasyon veya yan etki gözlenmediği sürece objektif yanıt üçüncü, altıncı, on ikinci ay sonunda değerlendirilerek stabilite veya düzelme gözlenirse tedavinin süresi 18 aya uzatılabilir. Bu dönemlerde hastanın genel durumunda bozulma gözlenirse kortikosteroid tedavi kesilip, sitotoksik ajan ile tedaviye veya kortikosteroid tedavisine sitotoksik ajan eklenerek tedaviye devam edilir. Bu aşamada tedavi, hastanın tedaviyi toleransı ve klinik yanıt temel alınarak yönlendirilir^(1,5).

Tedavi moniterizasyonu

İPF' de progresyon hızı ve yaygınlığı olgular arasında farklılık göstermektedir, bu nedenle tedavinin monitorizasyonunda güçlüklerle karşılaşılır. Çalışmalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde değişik parametreler kullanılmaktadır. American Thoracic Society (ATS) 2000 yılı uzlaşısı raporuna göre objektif yanıt değerlendirilmesinde önerilen parametreler;

- Semptomlar; Dispne skoru, öksürük sıklığı ve şiddeti
- Akciğer radyografisi veya HRCT ile parankim değerlendirilmesi
- Solunum fonksiyon testleri : Total akciğer kapasitesi(TAK), zorlu vital kapasite (ZVK), diffüzyon kapasitesi (DLCO)
- Arter kan gazı değerlendirilmesi
Olumlu tedavi yanıtı için birbirini takip eden iki yada daha fazla kontrolde (üçüncü ve altıncı ayda) aşağıdaki kriterlerden iki veya daha fazlası olmalıdır(1).
- Semptomlarda azalma; egzersiz kapasitesinde artma veya öksürük şiddeti ve sıklığında azalma
- Akciğer radyografisinde veya HRCT' de buzlu cam veya retiküler görünümde gerileme
- Fizyolojik düzelme;

TAK veya VK' de %10 ve/veya daha fazla veya mutlak değerde en az 200ml artış
DLCO' da %15 ve/veya daha fazla veya en az 3ml/dk/mmHg artış
Oksijen satürasyonunun yükselmesi veya normale dönmesi (\geq %4 artış)
PaO₂'de kardiyopulmoner egzersiz testi sırasında (daha önce ölçülenden \geq %4 artış)

yükselme

Stabil tedavi yanıtı için ise yine aynı şekilde birbirini takip eden iki kontrolde aşağıdaki kriterlerden en az iki veya daha fazlasının olması şeklinde tanımlanır.

- TAK'da %10 artış veya 200 ml'den daha az değişiklik
- DLCO'da % 15' den daha az veya 3 ml/dk/mmHg daha az değişiklik
- O₂ satürasyonunda %4' den daha az artış veya değişiklik olmaması
- PaO₂'de kardiyopulmoner egzersiz testi sırasında %4'den daha az artış olması

Tedavi başarısızlığı için kabul edilen kriterler;

- Özellikle öksürük ve dispne gibi semptomlarda artış
- Göğüs radyografisinde veya HRCT' de bal peteği gelişimi veya pulmoner hipertansiyon bulgularının olması
- Solunum fonksiyon bozukluğu (iki veya daha fazla kriter olması)
TAK' de % 10 ve/veya daha fazla veya 200 ml azalma
DLCO'de %15 veya daha fazla azalma
O₂ satürasyonunda %4 veya daha fazla düşme
Kardiyopulmoner egzersiz sırasında ve istirahatte alveole-kapiller gradiyentte 4mmHg artış

Tedavi yan etkilerinin moniterizasyonu

Tedaviye başlamadan önce hastalar kortikosteroid ve sitotoksik ilaçların potansiyel riskleri ve yan etkileri hakkında bilgilendirilmelidir. Kortikosteroid tedavi genellikle iyi tolere edilmesine karşın yan etki görülmesi sıktır. Aynı doz kortikosteroid tedavi ile bireyler arasında farklı yan etkiler gözlenebilir. Kortikosteroid tedavisi osteoporoz riskini artırır. Bu risk elli yaşın altındaki hastalarda reversibildir. Ancak 50 yaşın üzerindeki hastalarda osteoporozu önlemek için vitamin D, kalsiyum, bifosfonad ve nasal kalsitonin önerilmektedir. Kortikosteroidler immün yanıtı baskıladıkları için cilt testleri tedavi öncesi yapılmalıdır⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Kortikosteroid ve sitotoksik tedavi alan hastalarda mikobakterium tüberkülozise karşı profilaksi olarak isoniazid ve Pnömosistis kariniye karşı trimetoprim/sülfametoksazol önerilmektedir.

Siklofosamid tedavisinde geçici transaminaz artışları gözlenir, bu nedenle aylık transaminaz takipleri yapılmalıdır. Düşük doz uygulamalarda(2mg/kg) hemorajik sistit nadiren gözlenir. Buna karşın yüksek doz uygulamalarda (50-60 mg/kg) sıktır ve çok şiddetli olabilir. Hidratasyon ve mesna uygulaması önlemeye yardımcı olur.

Azatioprin, karaciğerde metabolize edildiği için aylık transaminaz kontrolü ve kan sayımına göre doz ayarlaması yapılmalıdır^(1,5,10-12).

C-Destek Tedavi

İPF 'li hastalar pulmoner rehabilitasyon programına alınmalıdır. Amaç elde edilebilecek en iyi fonksiyonel kapasiteyi sağlamaktır. Akciğer fonksiyon testlerinde düzelme olmamasına karşın, egzersiz toleransında artma, dispne skorunda azalma, yaşam kalitesinde düzelme ve sağlık kuruluşlarına başvuruda azalma gözlenebilir.

Sık gözlenen öksürük yakınması için antitussifler kullanılmıştır ancak etkinliği gösterilememiştir. Dirençli öksürükte kodein denenmelidir.

Pulmoner hipertansiyon hastalığın geç dönem komplikasyonudur. Çeşitli farmakolojik ajanlar pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ajanlar antikoagülanlar, damar düz kasına direkt etki edenler (nitroprussid, hidralazin, diazoxide), beta adrenerjik agonistler, alfa adrenerjik blokerler, konverting enzim inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri ve prostoglandinlerdir. Etkili pulmoner vazodilatatör ajanların kullanılmasına rağmen klinik seyri etkileyen ve semptomların azalmasını sağlayan bir ilaç bulunmamaktadır.

Pulmoner hipertansiyonda hipoksik vazokonstrüksiyon önemli mekanizmalardan biridir. Oksijen tedavisi ile pulmoner vasküler rezistans azalır, pulmoner hipertansiyonun progresyonu yavaşlatılır^(1,5,10-12).

D-Akciğer transplantasyonu

Optimal medikal tedaviye karşın progresif fizyolojik bozukluğu olan hastalarda aşağıdaki kriterlerin olması durumunda akciğer transplantasyonu önerilmektedir.

- DLCO ve/veya vital kapasite < % 50-60
- İstirahatte hipoksemi
- Pulmoner hipertansiyon
- Normal sol ventrikül fonksiyonu
- Kreatin klirensinin > 50 ml/dk
- Eşlik eden malignitesi olmayan
- Hepatit B ve C seronegatifliği
- HIV seronegatifliği
- Ciddi osteoporozu olmayan
- Son 6 aydır sigara içmeyen

Tek akciğer transplantasyonu son zamanlarda daha fazla tercih edilmektedir. Spesifik kontrendikasyonları olmadıkça, ciddi fonksiyonel bozukluğu, oksijen bağımlılığı olan ve hızlı progresyon gösteren hastalar transplantasyon listesine alınmalıdır. Unstable psikolojik bozukluklar veya belirgin ekstrapulmoner bozukluklar (karaciğer, renal veya kardiyak bozuklukları) gibi relatif kontrendikasyonlar surviyi olumsuz etkilemektedir. Birçok merkez akciğer transplantasyon adaylarının yaşını 65 olarak sınırlandırmaktadır.

Akcığer transplantasyonu için uygun verici bulmak 2 yıla kadar uzayabileceği için ABD' de hastalar erken dönemde listeye alınmaktadır. Ancak hızlı progresyon ve ciddi İPF'li hastalar bu süre içinde kaybedilmektedir. Başarılı transplantasyondan sonra oksijen gereksiniminde azalma, akciğer volümlerinde ve DLCO' da düzelme, pulmoner hipertansiyonda ve sağ ventrikül basıncında azalma gözlenir. Transplantasyon sonrası graft yetmezliği, enfeksiyon, kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar gözlenebilir. Tek akciğer transplantasyonu ile sağ kalım bir yıl için % 80, üç yıl için % 55 olarak bildirilmektedir^(1,5,11-13).

Prognoz

50 yaş altında olanlarda, kadınlarda, bir yıldan daha kısa süreli semptomu olanlarda, HRCT' de buzlu cam veya retiküler görünümü olanlarda, kortikosteroid tedaviye yanıt alınanlarda ve BAL' da yüksek lenfosit oranına sahip olanlarda prognoz daha iyidir.

Hastalar solunum yetmezliği, kor pulmonele, pulmoner emboli, böbrek yetmezliği, enfeksiyon, iskemik kalp hastalığı veya akciğer kanseri gibi komplikasyonlardan dolayı ölmektedir^(1,5,10).

II- SARKOİDOZDA TEDAVİ

Birçok olguda sarkoidoz spontan remisyonla seyretmekte, buna karşın bazı olgularda da progresyon göstererek ölümlerine sonuculanmaktadır. Hastalığın süresi, tutulan organlar ve hastaların ırk özellikleri gibi farklılıklar tedavi yanıtını ve süresini etkilemektedir. Ayrıca sarkoidoz tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkilerinin fazla olmasından dolayı da tedaviye başlama zamanı ve süresi tartışmalıdır⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

A-Sistemik Kortikosteroid

Yaklaşık 50 yıldır kortikosteroidler, pulmoner sarkoidoz tedavisinde çok önemli yer tutmaktadır. Birçok çalışmada kortikosteroid tedavisinin organ disfonksiyonunda düzelme ve semptomatik olarak rahatlama sağladığı, ancak uzun süreli prognoz üzerine çok olumlu sonuçları bulunmadığı gösterilmiştir⁽¹⁸⁻²¹⁾. British Thoracic Society (BTS) tarafından yapılan ve uzun süreli kortikosteroid alan ile gerektiğinde kortikosteroid tedavisi alan hastaların karşılaştırıldığı sarkoidoz çalışmasında, uzun süreli tedavi alan grupta semptomlarda, solunum fonksiyon testlerinde ve radyolojik olarak düzelme gözlenmiştir. Bu çalışmanın diğer önemli sonucuda, semptomatik olarak erken dönemde kortikosteroid tedavisi verilen hastaların yarısında beş yıl içinde relaps gözlenmesidir⁽²²⁾. Birçok çalışmada spontan düzelme gözlenen olgularda relapsın daha az olduğu, buna karşın tedavi edilen olgularda relapsın daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir^(15,23-25).

Kortikosteroidlerin, sarkoidoz patogenezinde önemli rolü olan IL-1, IL-2, IL-2 reseptör, İNF-γ ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktörler gibi sitokinler üzerine etkileri bulunmaktadır^(26,27).

Kortikosteroid tedavisine başlama zamanı, süresi ve dozu tartışmalı olmasına karşın bazı tedavi endikasyonları genel olarak kabul edilmektedir. Radyolojik olarak evre I olgular semptomatik değilse ve ekstrapulmoner tutulum yoksa 'bekle ve gör' politikası önerilmektedir. Evre-I' de spontan remisyon genellikle bir yıl içinde olmaktadır. Hastalığın prognozu saptanana kadar 3 ay ve daha sonra 6 aylık izleme alınmalıdır^{(19,28-}

²⁹⁾ Genel olarak kortikosteroidler, oküler, kardiyak, nörolojik, renal hastalık, hiperkalsüri, semptomatik evre II ve III pulmoner hastalıkta ilk kullanılacak tedavidir. Tablo 14.4 pulmoner hastalıkta ve tablo 14.5'de ekstrapulmoner tutulumda kortikosteroid tedavi yaklaşımı özetlenmiştir⁽²⁸⁻³¹⁾.

Tablo 14.4. Pulmoner sarkoidozda tedavi	
Evre	Tedavi
I	Asemptomatik, ekstrapulmoner tutulum yoksa 'bekle ve gör' yaklaşımı önerilmektedir. Hastalığın seyri belirlenene kadar üç aylık kontroller yapılmalıdır.
II-III	Stabil, asemptomatik ve solunum fonksiyon testleri normal ise tedavi endikasyonu yoktur. Ancak izlemde son üç ayda FVC'de %10 ve DLCO 'da %20'den daha fazla azalma, alveolo-arteriyel O ₂ gradiyetinde 5 mmHg artma, başlangıç PaO ₂ değeri >80 mmHg ise 15 mmHg azalma, PaO ₂ 55-80 mmHg ise 10mmHg azalma ve PaO ₂ <55 mmHg ise 5 mmHg azalma varsa tedavisi başlanmalıdır.
IV	Bu evrede genellikle tedaviye iyi yanıt alınmaz. Ancak semptomatik hastalarda aktif alveolit olasılığını değerlendirmek için deneme tedavisi önerilmektedir.

Tablo 14.5. Ekstrapulmoner Sarkoidoz Tedavi Endikasyonları		
Klinik	Birinci basamak tedavi	İkinci basamak tedavi
Ateş Gece terlemesi Atralji Löfgren sendromu	Gözlem ve nonsteroidler.	Eğer şiddetli ve inatçı semptomlar varsa sistemik steroid
Göz tutulumu	Topikal steroid	Sistemik steroid İmmünsüpressifler
Üst solunum yolu tutulumu	Topikal steroid Nasal alkali solüsyonlar	Sistemik steroid Klorokin
Kardiyak tutulum	Sistemik steroid Antiaritmikler	Kalıcı pacemaker Kalp transplantasyonu
Cilt tutulumu	Sistemik steroid Klorokin Metotreksat	CO ₂ laser? Klofazimin?
Karaciğer-dalak tutulumu	Sistemik steroid	İmmünsüpressifler
Nörosarkoidoz	Sistemik steroid	İmmünsüpressifler Radyoterapi?
Hiperkalsemi / Hiperkalsüri	Düşük kalsiyum diyeti Düşük vitamin D diyeti Güneşten sakınma Sistemik steroid	Ketakonazol Klorokin
Renal Tutulumu	Sistemik steroid	İmmünsüpressifler Transplantasyon

Kortikosteroid dozu ve süresi için kesin protokol bulunmamaktadır. Pulmoner sarkoidozda prednizonun başlangıç dozu 20-40 mg/gün olarak bildirilmektedir. Kardiyak tutulum ve nörosarkoidoz için yüksek doz kortikosteroid başlanmalıdır. Üç ay sonra hasta yanıt için değerlendirilmelidir. Eğer yanıt yoksa, tedaviye devam etmenin yararı yoktur. Bu aşamada fibrotik hastalık, hasta uyumsuzluğu, yetersiz doz ve kortikosteroid direnci gibi tedaviyi olumsuz etkileyen faktörler değerlendirilmelidir. Kortikosteroidde yanıt varsa, doz kademeli olarak azaltılmalı veya gün aşırı tedaviye geçilmelidir. Tedaviye en az 12 ay devam edilmelidir^(14, 18, 26, 32).

Kortikosteroidlerin yan etkilerini azaltmak için prednizon kadar etkili ve özellikle kemik üzerine yan etkisi daha az olan deflazakort kullanımı ve güneş ışığı prednizon tedavisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir^(18, 32-34).

B-İnhale Kortikosteroid

Sarkoidozda sistemik kortikosteroid tedavisinin sorunları başka alternatif ajanlara yönelmeye neden olmuştur. Sarkoidozun daha çok bronkosentrik yerleşimli ve erken evrede lenfositik alveolitisle birlikte olmasından dolayı kortikosteroidlerin inhalasyon yoluyla verilmesi gündeme gelmiştir^(26, 35).

İlk kez 1986 yılında Selroos tarafından inhale kortikosteroidler pulmoner sarkoidoz tedavisinde kullanılmıştır. Bu çalışmada, evre II ve III pulmoner sarkoidoz olgularına 1.2 mg/gün veya 1.6 mg/gün inhale budesonid tedavisi başlanmıştır. Sonuç olarak 18. ayda kontrol grubunda serum ACE seviyesinde azalma, radyografik düzelme ve FVC' de artış gözlemlenmiştir⁽³⁶⁾.

Daha sonraki yıllarda yapılan çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarda, inhale budesonidin BAL sıvısında T-lenfosit sayısında ve artmış olan CD4/ CD8 oranında belirgin azalmaya neden olduğu bildirilmektedir^(37, 38).

İnhale kortikosteroid tedavisinin sistemik kortikosteroid tedavisinin yerini alınamayacağına araştırıldığı başka bir plasebo kontrollü çalışmada; olgulara 1.2 mg/gün inhale budesonid yada plasebo 6 ay süre ile verilmiştir. 31 olgunun 11' inde sistemik kortikosteroid tedavisine geçilmiş ve sonuçları değerlendirilmiştir. Olguların semptom skorlaması ve inspiratuvar vital kapasiteleri budesonid grubunda daha iyi bulunurken, akciğer grafisi, serum ACE, FEV1, DLCO değerlerinde gruplar arasında farklılık saptanmamıştır⁽³⁹⁾.

Son yıllarda inhale kortikosteroidlerin sistemik kortikosteroidle birlikte kullanımı araştırılmaktadır. Evre II ve evre III olgulara sistemik kortikosteroid olarak 48 mg/gün metilprednizolon başlanmıştır ve doz azaltılarak takibe alınmıştır; sistemik kortikosteroidin dozu 8 mg/gün olunca olguların bir grubuna sistemik kortikosteroid kesilerek inhale budesonid (1.6 mg/gün) tedavisi başlanmıştır ve toplam 18 ay tedaviye devam edilmiştir. İnhale budesonid döneminde semptomlarda, FVC ve DLCO değerlerinde belirgin düzelme olduğu ve bu sonuçlardan dolayı inhale kortikosteroidin sistemik kortikosteroidle etkili alternatif bir ajan olduğu belirtilmiştir⁽⁴⁰⁾.

Bügüne kadar yapılan inhale kortikosteroid çalışmalarında, inhale kortikosteroidin çok etkili olduğunu gösteren inandırıcı sonuçlar bildirilmektedir. Ancak çok geniş serili ve plasebo kontrollü çift-kör çalışmaların olmaması nedeniyle pulmoner sarkoidozun tedavisinde inhale steroidin rutin olarak kullanılması önerilmemektedir⁽²⁶⁾.

C-Nonsteroid antiinflamatuvar ve immünsüpressif ilaçlar

Eritema nodosum, atralji, Löfgren sendromu, akut üveit ve fliktenüler konjonktivit olan sarkoidoz olgularında nonsteroid antiinflamatuvarlar oldukça etkilidir^(28, 41).

Klorokin, klorambusil, metotreksat, azatioprin, siklofosamid, siklosporin ve pentoksifilin pulmoner sarkoidozda sıklıkla kortikosteroidin dozunu azaltıcı ajanlar olarak kullanılmaktadır⁽⁴²⁾.

Klorokin özellikle kutanöz sarkoidozda yaygın kullanılmasına karşın pulmoner sarkoidozda daha az kullanılmaktadır. Pulmoner sarkoidozlu olgularda plasebo kontrolü yapılan çalışmada, olgulara ilk 8 hafta 600 mg/gün daha sonraki 8 haftada 400 mg/gün klorokin tedavisi başlanmış; tedavinin 4. ve 6. ay kontrollerinde klorokin alan grubun akciğer grafilerinde belirgin düzelme saptanmıştır⁽⁴³⁾. Ayrıca klorokinin sarkoidozda gözlenen hiperkalsemi ve hiperkalsiüride steroidle alternatif olabileceği kanıtlanmıştır⁽⁴⁴⁾. Klorokinin göz üzerine iki önemli yan etkisi vardır. Bunlardan ilki daha sık gözlenen reversibl ve asemptomatik olan korneal depositler iken diğeri daha az karşılaşılan irreversibl retinopatidir^(18,31).

Azatioprin genellikle ciddi refrakter ve özelliklede steroidle yanıt vermeyen olgularda kullanılmaktadır. Azatioprin ve metotreksat ile yapılmış plasebo kontrollü çalışma bulunmamaktadır⁽⁴⁵⁾. Prednizolon ile birlikte klorokin kullanıldığı olgularda relapsın azaldığı ve steroid azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir^(46,47). Başlangıç tedavi dozu 50 mg/gün ve 2 haftada bir 25-50 mg artırılarak 100-200 mg/ gün ile tedaviye devam edilir^(42,48).

Metotreksat (MTX), düşük dozlarda hem immünsüpressif hemde steroid dozunu azaltıcı etkiye sahiptir. Kronik sarkoidozlu 50 olguda düşük doz MTX ile (10 mg /hafta) yapılan çalışma sonucunda semptomatik ve özellikle vital kapasitede düzelme sağlanmıştır^(49,50). Ayrıca nörosarkoidoz ve lupus pernio tedavisinde steroidle alternatif olarak ve steroid dozunu azaltıcı ajan olarak kullanılmaktadır⁽⁵¹⁾.

Klorambusil, kronik lenfositik lösemi ve nonHodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan alkilleyici sitotoksik ajandır. Steroidle yanıt vermeyen veya belirgin steroid toksisitesi gözlenen sarkoidozlu olgularda düşük dozda (4-12 mg/gün) olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Ancak trombositopeni ve lökopeni gibi immünsüpressif etkisi ve teratojenik olmasından dolayı çok fazla kullanılmamaktadır⁽³¹⁾.

Sarkoidozun tedavisinde pentoksifilin, talidomid ve ketakonazol gibi yeni ajanlarla ilgili çalışmalar sürmektedir.

D-Transplantasyon

Daha önceki dönemlerde sarkoidoz gibi birçok sistemi tutan hastalıklarda düşünülmezken, son dönemlerde başarılı transplantasyon sonuçları ile önemli bir tedavi seçeneği olmuştur.

Sarkoidozda transplantasyon endikasyonları İPF ile aynıdır. Çalışmalarda sarkoidoz transplantasyonundan sonra allograft akciğerde granülamatoz inflamasyonun yaygın olduğu buna karşın sarkoidoz dışı nedenlerle yapılan diğer tek akciğer transplantasyonları ile karşılaştırıldığında akut hücrel rejeksiyon ve obliteratif bronşiolitis gibi komplikasyonların aynı oranda olduğu bildirilmektedir⁽⁵²⁾.

III- KOLLAJEN DOKU HASTALIKLARI İLE BİRLİKTE SEYREDEN İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA TEDAVİ

Romatoid Artrit (RA)

İnterstisyel akciğer tutulumu ile seyreden RA' de tedavi, klinik olarak heterojenite göstermesinden dolayı tartışmalıdır. Hastalık asemptomatik ve DLCO' da progresif olarak azalma ile seyredebileceği gibi hızlı progresyonla İPF'ye gidiş gösterebilir. RA ile birlikte seyreden interstisyel akciğer hastalığında, yaşam süresi 3.5 ile 4.9 yıl arasındadır.

Çalışmaların çok az olgu içermesi, kontrol grubunun olmaması ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde farklı yöntemlerin kullanılmasından dolayı tedavi yararını değerlendirmek zordur. Tedavi kararı klinik, solunum fonksiyon testi, DLCO ve göğüs radyografisine göre verilmelidir.

Tedavide ilk seçilecek ajan kortikosteroidlerdir. Diğer terapötik ajanlarla bildirilen sonuçlar sınırlıdır^(53,54).

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

SLE 'da kortikosteroid tedavisi öncesi dönem için 5 yıllık yaşam süresi % 22 gibi kötü prognoza sahip iken, kortikosteroid ile bu oran % 98' a kadar artmıştır.

SLE ' de en sık ölüm nedenleri böbrek, santral sinir sistemi tutulumu ve enfeksiyonlardır . Buna karşın SLE' nin interstisyel akciğer hastalığına bağlı ölüm çok nadirdir. Ancak lupus pnömonisinin çok fatal seyrettiği bilinmektedir.

Tedavide öncelikle kortikosteroid kullanılmaktadır. Kortikosteroid tedavisine rağmen klinik olarak bozulma gözlenirse veya yan etkiler nedeniyle tedaviye devam edilemezse azatioprin, siklofosamid veya metotreksat kullanılabilir. Plazmaferezisin de steroide yanıt vermeyen olgularda yararlı olduğu bildirilmektedir^(55,56).

Progresif Sistemik Sklerosis (PSS)

PSS' de prognoz hastalığın yaygınlığı ile bağlantılıdır. Akciğer tutulumunda 5 yıllık yaşam süresi ortalama %38-45' dir. Solunum fonksiyon testleri normalse oran % 90 ulaşmaktadır. Restriktif tipte solunum bozukluğunda 5 yıllık yaşam süresi %58 iken, DLCO' da % 40'dan daha fazla azalma varsa bu oran %9'a kadar düşmektedir⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾.

Patogenezinde inflamasyonun olması ile immünoşüpresif ilaçların kullanımını gündeme getirmiştir. Aktif alveolit döneminde tedaviye başlanması ile pulmoner fibrozise gidiş engellenmektedir. Kortikosteroid, D-penisillamin, siklofosamid tedavide kullanılmaktadır.

Steen ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptıkları çalışmada, siklofosamid tedavisi alan hastaların (50 mg/gün oral veya 500-700 mg/m²/ay), yüksek doz kortikosteroid ,azatioprin metotreksat , D-penisillamin ile tedavi edilen veya tedavi almayan hastalara göre daha iyi pulmoner fonksiyonlara sahip oldukları gözlenmiştir⁽⁶⁰⁾.

Silver ve arkadaşlarının prospektif olarak yaptıkları çalışmada ise, oral siklofosamid (1-2 mg/ kg/gün) ve düşük doz prednizon (<10 mg/ gün) tedavisi ile akciğer fonksiyonlarında 6 ve 12 ay sonra belirgin olarak düzelme gözlenmiştir⁽⁶¹⁾.

PSS' nin akciğer tutulumunda, siklofosamidin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak aktif alveolit döneminde etkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır.

Polimiyozit ve Dermatomyozit (PM/DM)

Kortikosteroid olguların % 40' ında semptomatik, radyolojik ve fizyolojik olarak düzelmeye neden olur. Prednizon (50- 100 mg/gün) düzelme gözlenene kadar devam edilir. Genç ve aktif alveolit dönemindeki hastalar tedaviye daha iyi yanıt verirler. Yanıt alınamayan olgularda metotreksat, azatioprin ve daha nadir olarak siklofosamid kullanılır.

Maeda ve arkadaşları ise interstisyel pnömonitisli olgularda siklosporinin yararlı olduğunu bildirmişlerdir⁽⁶²⁾.

Kortikosteroid ve immünoşüpresiflere yanıt alınamayan olgularda plazmaferez uygulanabilir.

PM/DM 'in interstisyel akciğer tutulumunda mortalite nedenleri, solunum yetmezliği, tekrarlayan aspirasyon pnömonisi ve kardiyak tutulumdur⁽⁶³⁾.

Sjögren Sendromu

Kortikosteroid ve immünoşüpresif ilaçlar ekstrasplandüler tutulumu olan hastalarda daha yararlıdır. Deheinzelin ve arkadaşları azathioprin ile tedavi edilen grupta, tedavisiz

gruba göre FVC' de daha belirgin düzelme gözlemişlerdir. Ancak kontrollü ve geniş serili çalışmalar olmaması nedeniyle tedavi ampirikdir^(53,63).

IV- VASKÜLİTLERİN NEDEN OLDUĞU İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA TEDAVİ

Wegener Granülomatozisi (WG)

Tedavi edilmeyen WG oldukça fatal seyretmekte ve tanıdan sonra ortalama yaşam süresi 5 ay olarak bildirilmektedir. Tedavi edilen olgularda tam remisyon %70-93 oranında gözlenmektedir. Tam remisyon oranındaki artışlarda patogenezin daha iyi anlaşılması ve siklofosamid tedavisinin rolü büyüktür^(64,65).

Son üç dekattan beri WG'un standart tedavisinde prednizolon (1 mg/kg/gün) ve siklofosamid'in (2mg/kg/gün) 24 ay süre ile kullanılması önerilmektedir. Bu kombine tedaviye yanıt gözlenirse prednizolon iki ayda azaltılarak kesilir. Siklofosamid ise semptomlar kaybolduktan sonra 6-12 ay daha kullanılır. Relaps gözlenen olgularda aynı tedaviye tekrar başlanır⁽⁶⁶⁾.

WG' de trimetoprim-sülfametoksazolun (T/S) etki mekanizması bilinmemektedir. Ancak nötrofil, makrofaj ve lenfositler üzerinde immünmodülatör etkisi veya WG'un patogenezinde tetikleyici rolü olan enfeksiyöz oluşum üzerine antimikrobiyal etkisi olabilir. Standart immünsüpressif tedaviye yanıt vermeyen olgularda plasmaferezis ve intravenöz immünglobülin uygulamaları henüz çalışma aşamasındadır^(67,68).

Churg-Strauss Sendromu (Allerjik Granülomatozis ve Anjitis)

Tedavi edilmeyen olguların %50' si vaskülit başladıktan sonra genellikle 3 ay içinde kaybedilmektedir. Buna karşın tedavi edilen olgularda ortalama yaşam süresi 9 yıl olarak bildirilmektedir. Prednizon 40-60 mg/gün dozunda başlanır ve vaskülitin klinik bulguları düzelen ve periferik eozinofil sayısı azalınca kadar devam edilir, daha sonra doz azaltılarak idame dozunda bir yıl tedaviye devam edilir. Relapsda da aynı tedavi protokolü kullanılmaktadır. İnhal steroidlerin özellikle vaskülitin kontrol altına alındığı olgularda yararı olduğu ve sistemik steroid dozunun azaltılmasını sağladığı bildirilmektedir. Kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen olgularda yüksek doz metilprednizolon veya immünsüpressif tedavinin remisyonu sağladığı bildirilmektedir⁽⁶⁹⁾.

Behçet hastalığı

Behçet hastalığının aktif dönemindeki tüm olgularda immünsüpressif tedavi endikasyonu bulunmaktadır. Sadece prednizon vaskülitin kontrol altına alınmasında yeterli olmayabilir ve Kolsişin, klorambusil, metotreksat, siklofosamid veya siklosporin gibi diğer ilaçların eklenmesi önerilmektedir. Pulmoner arteritis tanısından önce antikoagülan kullanımından kaçınılması ve sekonder trombozis için 80 mg/gün aspirin kullanımı önerilmektedir. Pulmoner tutulumda prognoz iyi değildir⁽⁷⁰⁻⁷²⁾.

V- NADİR GÖZLENEN İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA TEDAVİ

Ekstresek Allerjik Alveolitisi

Allerjen maruziyetinden hemen sonra tedaviye başlanması, hastalığın hızlı resolüsyonuna neden olmaktadır. Akut epizotlarda, semptomlar ve radyografi bulguları düzelen kadar 0.5 mg/kg/gün oral kortikosteroid kullanılmalıdır. Kortikosteroidler semptomatik düzelmeyi sağlamalarına karşın solunum fonksiyonlarını değiştirmezler⁽⁷³⁾.

Alveoler Proteinozis

Olguların yaklaşık %30'unda spontan remisyon gözlenmektedir. Tedavi sadece semptomların artması ve solunum fonksiyonlarının bozulması durumunda önerilmekte-

dir. Kortikosteroidler bu hastalıkta fungal enfeksiyon riskini artırmasından dolayı kullanılmamalıdır. Tedavi olarak tüm akciğer lavajı uygulanmaktadır ve bu tedavi yaklaşımının prognoz üzerine oldukça olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir (bkz. Bölüm 12)⁽⁷⁴⁾.

Pulmoner Langerhans Hücreli Granülomatozis (LHG)

LCH gelişimi ile sigara arasında güçlü birliktelik olduğu bilinmektedir. Bu nedenle tedavide ilk basamak sigara kullanımının önlenmesidir. Şiddetli semptomlar, akciğer fonksiyonlarında ve akciğer grafilerinde kötüye gidiş gözlendiği zaman steroid tedavisinin denenmesi önerilmektedir. Kortikosteroide yanıt alınmayan olgularda sitotoksik ilaçlardan özellikle etoposid veya vinblastin sık kullanılan ilaçlardır. Ancak sitotoksik ilaçların bu hastalıktaki etkilerini bildiren çalışma sonuçları bulunmamaktadır⁽⁷⁵⁾.

Lenfanjiyomiyomatozis (LAM)

Hastalığın menopoz öncesi görülmesi, gebelik ve östrojen tedavisinin aktivasyona neden olmasından dolayı hormonal tedaviye yönelinmektedir.

Tedavide ooforektomi, overlere radyoterapi uygulanması, progesteron ve tamoksifen önerilmektedir. LAM' li asemptomatik olgularda ise en az bir yıl 400-800mg/ay IM medroksiprogesteron verilmelidir. Tedaviye yanıt vermeyen olgularda tek akciğer transplantasyonunun başarılı sonuçları bildirilmektedir⁽⁷⁶⁾.

KAYNAKLAR

1. ATS. *Idiopathic pulmonary fibrosis : diagnosis and treatment (International Consensus Statement)*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 646-664.
2. Turner M, Burrows B, Johnson A. *Cryptojenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival*. *Thorax* 1980;35:171-180.
3. Schwartz DA, Van Fossen DS, Davis CS, et al. *Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:444-449.
4. Schwartz DA, Halmers RA, Galvin JR, et al. *Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:450-454.
5. King TE. *Idiopathic pulmonary fibrosis*. In: Schwarz MI, King TE. (eds). *Interstitial lung disease*. London: Hamilton, 1998:597-644.
6. Watters LC, King TE, Schwarz MI, et al. *A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patient with idiopathic pulmonary fibrosis*. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:97-103.
7. Zisman DA, Lyncc JP, Toews GB, et al. *Cyclophosphamide in treatment of idiopathic pulmonary fibrosis*. *Chest* 2000;117:1619-26
8. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, et al. *Idiopathic pulmonary fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1063-1072.
9. Douglas W, Ryu JH, Schroeder DR. *Idiopathic pulmonary fibrosis*. *Am J Respir Crit care Med* 2000;161: 1172-78
10. Costabel U, King TE. *International consensus statement on idiopathic pulmonary fibrosis*. *Eur Respir J* 2001;17(2): 163-167.
11. *BTS Treatment of diffuse parenchymal lung disease*. *Thorax* 1999;54(suppl) : 15-30.
12. Reynolds HY. *Diagnostic and management strategies for diffuse interstitial lung disease*. *Chest* 1998; 113:192-202.
13. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. *Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease*. *Lancet* 1998;351:24-27.

14. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997;336(17):1224-34.
15. Hunninghake Gw, Gilbert S, Pueringer R, et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 149:893-8.
16. Takada K, Ina Y, Noda M, et al. The clinical course and prognosis of patients with severe, moderate or mild sarcoidosis. *J Clin Epidemiol* 1993;46:359-66.
17. Baughman RP, Lower EE. Treatment sarcoidosis with corticosteroids: who is going to relapse and why? *Sarc Vasc Diffuse Lung Dis* 1998;15:19-20.
18. Gibson GJ. Sarcoidosis: old and new treatments. *Thorax* 2001;56:336-339
19. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999;14:735-737.
20. Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids. *Chest* 1999;115:1158-1165.
21. Rizzato JE, Montemurro L, Colombo P. The Late Follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarc Vasc Diffuse Lung Dis* 1998;15:52-58.
22. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis Study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996;51:238-47.
23. Isreal HI, Fouts DW, Beggs RE. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1973;107:609-14.
24. DeRemee RA. The present status of treatment with pulmonary sarcoidosis with corticosteroids. *Chest* 1977;71:388-93.
25. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis: the relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997;111:623-31.
26. Milman N. Oral and inhaled corticosteroids in the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998;15:150-57.
27. Bois RM. Corticosteroids in sarcoidosis: friend or foe? *Eur Respir J* 1994;7;1203-9.
28. Özdemir Ö. Sarkoidoz tedavisi. In: Alper D, Kumbasar Ö (eds). Güncel bilgiler ışığında sarkoidoz. *Türk Tüberküloz ve Toraks Derneği. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1999:121-127.*
29. Sharma OP. Pulmonary sarcoidosis and corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1598-1600
30. Hunninghake GW. Goal of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156: 1369-70.
31. King TE. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: Schwarz MI, King TE (eds). *Interstitial Lung Disease. London: B.C. Decker Inc., 1998: 597-644.*
32. Rizzato G, Riboldi A, Imbimbo B, et al. The long term efficacy and safety of two different corticosteroids in chronic sarcoidosis. *Respiratory Medicine* 1997;91:449-60.
33. Spratling L, Tenholder MF, et al. Daily vs alternate day prednisone therapy for stage II sarcoidosis. *Chest* 1985; 88:687-690.
34. Selroos O, Sellergren TL. Corticosteroid therapy of pulmonary sarcoidosis. *Eur J. Respir Dis* 1986;68:256-262.
35. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al. Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1999;116:424-431.
36. Selroos O. Use of budesonide in the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986;465:713-721.
37. Errkila S, Fröseth B, Hellström PE et al. Inhaled budesonide influences cellular

- and biochemical abnormalities in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1998;5;106-110.
38. Spiteri M, Clarke SW, Poulter LW. Inhaled Corticosteroid can modulate the immunopathogenesis of pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 1989 ;2:218-224.
 39. Aberts C, van der Matk TW, Jansen HM et al. Inhaled budesonide in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J* 1995 ;8:682-688.
 40. Selroos O, Löfroos AB, Pietinalho A, et al. Inhaled budesonide for maintenance treatment of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1994;11:126-131.
 41. James DG. Treatment. In: *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. James DG, ed. *Lung Biology in Health and Disease* New York, Marcel Dekker. 1994;73:607-17.
 42. Baughman RP, Lower EE. Steroid sparing alternative treatments for sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997;18:853-64.
 43. British tuberculosis Association. Chloroquine in the treatment of sarcoidosis. *Tubercle* 1967;48:257-72.
 44. O'Leary TJ, Jones G, Yip A, et al. The effects of chloroquine on serum 1,25 dihydroxyvitamin D and calcium metabolism in sarcoidosis. *N.Engl J Med* 1986;315:727-30.
 45. Baughman RP, Lower EE, Lynch JP. Treatment modalities for sarcoidosis. *Clin Pulm Med* 1994;1:223-231.
 46. Hof DG, Hof PC, Gogfrey WA. Long-term of azathioprine as steroid sparing treatment for Chronic Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:870-876.
 47. Weese WC, Levine BW, Kazemi H. Interstitial lung disease resistant to corticosteroid therapy. *Chest* 1975;67:57-60.
 48. Lynch JP, McCne WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:395-420.
 49. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995;155:846-851.
 50. Kaye O, Palazzo E, Grossin M, et al. Low-dose methotrexate: an effective corticosteroid-sparing agent in the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Br J Rheumatol* 1995;34:642-644.
 51. Webster Gf, Razsi Lk, Sanchez M. Weekly low-dose methotrexate therapy for cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:451-454.
 52. Barbers RG. Role of Transplantation in sarcoidosis *Clin Chest Med* 1997;18:865-73.
 53. King TE. *Connective Tissue Disease*. In: Schwarz MI, King TE (eds). *Interstitial lung disease*. London: B. C Decker Inc, 1998:451-505.
 54. Turner M, Evans RC. Pulmonary manifestations of rheumatoid disease. *Clin Rheum Dis* 1997 ;3:549-564
 55. Grigor R, Edmonds J, Lewkonja R, et al. Systemic lupus erythematosus: survival studies. *Ann Rheum Dis* 1978;37:121-128.
 56. Isbister JP, Talston M, Hayes JM. Fulminant lupus interstitial lung disease with intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994;37:428-431.
 57. Medsger TAJ, Masi AT, Rodnan GP, et al. Survival with systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1971;75:369-376
 58. Bennett R, Bluestone R, Holt PJL. Survival in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1971;30:581-588.
 59. Steen VD, Owens GR, Fino GJ et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1985;28:759-767.

60. Steen VD, Lanz JK, Conte C, et al. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthritis Rheum* 1994;37:1290-1296.
61. Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis with interstitial lung disease. *J Rheumatol* 1993;20:838-844.
62. Maeda K, Kimura R, Komuta K, Igarashi T. Cyclosporine treatment for polymyositis/dermatomyositis: is it possible to rescue the deteriorating cases with interstitial pneumonitis? *J Rheumatol* 1997;26:24-29.
63. Deheinzeln D, Capelozzi VL, Kairalla RA, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinico-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:794-799.
64. Bennett RM. Progress in rheumatology: understanding autoimmune. *Geriatrics* 1996;51:44-47.
65. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.
66. Cordier JF, Valeyre D, Guillemin L, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990;97:906-912.
67. Stegeman CA, Cohen JW, Jong PE, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1996;39:2052-2061.
68. Stegeman CA, Cohen JW, Slușter WJ, et al. Association of chronic nasal carriage of staphylococcus aureus and higher relapse rates in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120:12-17.
69. Churg A, Brallas M, Cronin S, Churg J. Churg- Strauss Syndrome. *Chest* 1995;108:320-323.
70. O'Duffy JD. Vasculitis in Behçet's disease. *Rheum Dis Clin* 1990;16:423-431.
71. Raz I, Okon E, Chajek-Shaul T. Pulmonary manifestations in Behçet's syndrome. *Chest* 1989;95:585-589.
72. Erkan F, Cavdar T. Pulmonary vasculitis in Behçet's disease. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146:232-239.
73. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of lung function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:3-5.
74. Kariman K, Kylstra JA, Spock A. Pulmonary alveolar proteinosis: prospective clinical experience in 23 patients for 15 years. *Lung* 1984;162:223-231.
75. Schonfeld N, Frank W, Wenig S, et al. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration* 1993;60:38-44.
76. Kalassian KG, Doyle R, Kao P, et al. Lymphangiomyomatosis: new insights. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1183-6.

Nazire UÇAR
Bahar KURT

İnterstisyel akciğer hastalıklarının mevcut tedavi yöntemleri olan kortikosteroidler ve sitostatik ajanlar yetersiz kalmaktadır. Klinik cevaplar değişik olup, genellikle minimaldir, sürekli değildir ve yan etkiler de sıktır. Akciğer fibrozisinin tedavisi konusunda American Thoracic Society (ATS)'nin 2000 yılı konsensus raporunda da mevcut tedavilerin yararının sınırlı olduğunun altı çizilmekte ve sağkalımda major bir ilerlemenin yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Yeni tedavi stratejilerini araştıran çalışmalarda, hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasına gerek duyulmaktadır⁽¹⁾. Gelecekteki tedaviler, fibroproliferatif cevabı inhibe etmeyi veya önlemeyi ve normal alveoler epitelizasyonu arttırmayı amaçlamaktadır⁽²⁾. Olası yeni tedavi stratejileri Tablo 15.1'de gösterilmiştir (1-5). Ancak bu ajanların çoğu hayvanlarda çalışılmış olup, insanlarda yeteri kadar çalışılmamıştır⁽²⁾.

Tablo 15.1. *İnterstisyel akciğer hastalıklarında gelişen akciğer fibrozisine karşı olası yeni tedavi stratejileri*

- Lökosit integrin inhibitörleri (anti CD11a ve CD11b antikoları)
- Sitokin inhibitörleri (IL 1/IL 1 reseptör antagonisti, TNF antiserumu, soluble TNF α -reseptörü, TGF β inhibitörü)
- Antifibrotik ajanlar (interferon- γ , pirfenidone, bombesin, kolşisin, D-penicillamine, PAF antagonisti, antisense oligonükleotidler, tranilast, aminoasid analogları, diyet modifikasyonları, relaxin, beractant, lovastatin)
- Antiinflatuarlar
 - Siklooksijenaz inhibitörleri (indometazin, metil prednizolon, diklofenak asid)
 - Yeni antiinflatuar ajanlar (difosfonatlar, malotilate)
- Antioksidanlar (vitamin E, glutatyon, desferrioksamin)
- Antiproteazlar (alfa-1-proteinaz inhibitörü)
- Epitelyal hasarı önleyen veya epitelizasyonu arttıran ajanlar (Keratinosit Growth Faktör (KGF), Hepatosit Growth Faktör (HGF), N-asetil sistein, Kaptopril)
- Sürfaktan
- Trombolitikler (ürokinaz-tip plazminojen aktivatör)
- Nitrik oksid (NO) ve prostasiklin (PGI₂)
- Sitostatikler (siklosporin A, methotrexate, klorambusil)
- Gen tedavisi

LÖKOSİT İNTEGRİN İNHİBİTÖRLERİ

Anti CD11a ve CD11b Antikorları

Lökosit hareketi, heterodimerik hücre reseptörlerine bağlıdır. Bu reseptörler, b-sub-unit, CD18 ve CD11a,b,c gibi çeşitli α -subunitlerle birleşmiştir. CD11/CD18 kompleksi veya beta 2-integrin, ICAM-1 (intersellüler adezyon molekülü-1) gibi endotel hücre adezyon moleküllerine bağlanır, lökositleri aktive eder ve damar duvarından migrasyonu başlatır. İmmünhistokimyasal çalışmalar, idiyatik pulmoner fibrozis (IPF)'li hastalarda ICAM-1'in diffüz endotelial ekspresyonunun arttığını, ELAM-1 (Endotel Lökosit Adezyon Molekülü-1)'in ise balpeteği görünümü olan alanları sınırladığını göstermiştir⁽³⁾. Piguet ve arkadaşları, ratlarda bleomisin veya silikanın neden olduğu akciğer hasarında, CD11a veya CD11b'ye karşı oluşan monoklonal antikorların intraperitoneal verilmesinin, pulmoner kollagen birikimini azalttığını göstermiştir. Anti CD11a antikorları, fibrozis başlangıcından sonra verildiğinde efektiftir. Lenfosit infiltrasyonunu ve platelet mikrotrombüslerini azaltır, ancak BAL hücrelerine etkili değildir. Akciğerlerde, zedelenme ve antikor tedavisi sonrası histopatolojik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Normal hayvanlarda bu antikorlar enjekte edilince, interstisyel lenfosit sayısı ve akciğer kollagen kontentinin azaldığı görülmüştür⁽⁶⁾. Kemirgen plateletleri ve lökositleri beta 2 integrinleri expresse ettiği için CD11a ve CD11b antikorları bu hücre tiplerinin her ikisini de etkileyebilir. Ancak ne yazıkki, insan plateletleri lökosit integrinleri expresse etmez bu nedenle IPF ve diğer hastalıklarda bu antikorların uygulanabilirliği netlik kazanmamıştır⁽³⁾.

SİTOKİN İNHİBİTÖRLERİ

IL 1 / IL 1 reseptör antagonisti (ra)

İPF 'li hastaların akciğerlerinden elde edilen makrofajlar artmış miktarlarda IL 1 üretir ve IL1 / IL1 ra oranı artar. Farelere IL1 ra verilmesi, silika veya bleomisin'in neden olduğu pulmoner fibrozisin gelişimini azaltır. Tetandrine (bisbenyloisoquine alkaloidi), yani IL 1 inhibitörü, belki de IL1 üretimini azaltarak silikanın neden olduğu akciğer fibrozisini iyileştirir. İnsan interstisyel akciğer hastalıklarında bu ajanların kullanımı yapılacak daha ileri testlere bağlıdır^(3,7).

Tümör Nekrozis Faktör (TNF) Antiserumu ve Soluble TNF α reseptörü

TNF' nin sistemik veya intratrakeal verilmesi, pulmoner inflamasyon ve fibrozisi ortaya çıkarabilir ve transgenik hayvanlarda alveoler epitel içine TNF'nin ekspresyonu pulmoner fibrozise neden olur.⁽³⁾ İPF'li hastaların akciğer epitel hücreleri özellikle hiperplastik tip II pnömositler yüksek miktarlarda TNF α içerir⁽⁷⁾. TNF antiserumu farelerde bleomisin veya silikanın neden olduğu akciğer hidrosiprolin düzeyi artışını önler. Aynı zamanda, soluble TNF α reseptörü bu ilaçların neden olduğu akciğer hasarını belirgin olarak iyileştirir. Biyokimyasal ölçümlerdeki iyileşme, histopatolojik bulgularla koreledir (kalitatif olarak)^(3,7). İnsanlarda TNF'nin pulmoner fibrozisi iyileştirecek biyolojik etkilerinin olup olmadığını saptamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır⁽³⁾.

Transforming Growth Faktör (TGF) İnhibitörü

TGF β 1, alveol makrofajı, fibroblast ve epitel hücreleri gibi pek çok akciğer hücresinde üretilir. TGF β 1'in transcript düzeyleri ve proteinleri İPF'li hastaların akciğerlerinde artar. TGF β 1, kollajen mRNA düzeyini ve protein üretimini artırır. Kollagenaz sentezini suprese eder. Kollajenaz inhibitörlerini stimule eder. Fibroblast proliferasyonunu artırır. TGF β 2 ve TGF β 3 de fibroblastların kollajen üretimini artırır ve ekstrasel-

lüler matriks yıkımını azaltır^(3,8). Bu nedenle, TGF β 'nin inhibisyonu IPF tedavisinde önemli bir hedef olabilir⁽⁷⁾. TGF β 1 ve TGF β 2 antikorları bleomisin'e maruz kalan farelerde akciğer hidroksiprolin ve myeloperoksidaz birikimini azaltır⁽³⁾. TGF β bağlayan iki farklı proteoglikan (betaglikan ve decorin) mevcuttur. Bu proteoglikanlar, TGF β 'nin hücre yüzey reseptörlerine bağlanmasını önlemek suretiyle TGF β fonksiyonlarını inhibe eder⁽⁷⁾. Akciğerde TGF β 'nin etkilerini ortadan kaldırmak için bu stratejilerin kullanılması henüz kesinleşmemiştir⁽³⁾.

ANTİFİBROTİK AJANLAR

İnterferon- γ

İnterferon- γ , hem pulmoner fibrozisli hastaların hem de normal insanların akciğer fibroblastlarının büyümesini inhibe eder, TGF β 1 ve kollajen üretimini azaltır^(3,4,9). Bu nedenle, fibroproliferatif süreci dengede tutmak için terapötik bir ajan olarak seçilebilir⁽⁴⁾. İnterferon- γ , bleomisin'e maruz kalan farelerde, TGF β ve kollajen m RNA ekspresyonunu azaltarak akciğer kollajen birikimini inhibe eder^(3,7). Ziesche ve arkadaşları, interferon gama1b'nin haftada üç kez 200 mg verilmesinin, bir yılı aşkın bir süreyle % 9'luk bir düzelme sağladığını bildirmişlerdir⁽¹⁰⁾. İPF tedavisinde interferon tedavisinin etkisini belirlemek için çalışmalar sürmektedir⁽³⁾.

Pirfenidone

Pirfenidone, araştırmalarda kullanılan yeni bir antifibrotik ajandır (11). İyer ve arkadaşları hamsterlere % 0.5 pirfenidone (5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone, Deskar) içeren diyet vermişler ve histopatolojik olarak çok az bir alanda konsolidasyon ve fibrozis görmüşlerdir⁽¹²⁾. Pirfenidone'un koruyucu etki mekanizması net olarak bilinmemektedir. Oksidan akciğer zedelenmesini, posttranslasyonel kollajen üretimini azalttığı veya inflammatuar hücre hareketini değiştirdiği sanılmaktadır^(2,3). Fibrotik olaylar başladıktan sonra pirfenidone'un etki edip etmeyeceği bilinmemektedir⁽³⁾. İn vivo olarak, TGF β ve PAF gen ekspresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir⁽²⁾. İPF'li hastalarda yapılan bir çalışmada, oral pirfenidone'la klinik düzelme olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁾.

Bombesin

Bombesin, gastrin-releasing peptid ve nöromedin B gibi pekçok diğer proteinlerle ilişkili bir nöropeptiddir. Silikaya maruz kalan alveoler makrofajlar tarafından artmış miktarlarda bombesin üretilir. Bleomisin'e maruz kalan farelerde bombesin'in parenteral verilmesi hidroksiprolin içeriği ile ölçülen pulmoner fibrozisi azaltır. Bombesin'in akciğer morfolojisi üzerinde belirgin kantitatif bir etkisi yoktur. Bombesin'in, bleomisin'in sebep olduğu pulmoner fibrozise veya diğer akciğer zedelenmelerine bağlı fizyolojik düzensizlikleri azaltıp azaltmadığı kesinlik kazanmayı beklemektedir⁽³⁾.

Kolşisin

Kolşisin, hayvan modellerinde ve in vivo olarak kollajen oluşumunu inhibe eder. Aynı zamanda, IPF veya sarkoidozisli hastalardan elde edilen invitro kültüre edilmiş alveoler makrofajlar tarafından, fibronektin ve alveoler makrofaj kaynaklı growth faktör salınımını baskılar^(1,13). Oral kolşisin, haftada bir veya iki kez, 0.6 mg, birinci basamak tedavi olarak veya kortikosteroidlere dirençli hastalarda tek başına veya immunsupresif sitostatik ajanlarla kombine edilerek uygulanabilir. İPF tedavisinde kolşisinin uygun olduğunun saptanması için kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır^(1,14).

D-penicillamine

Lysyl oksidaz inhibitörü olarak fonksiyon gösterir ve günümüzde sklerodermal hastaların tedavisinde kullanılmaktadır⁽⁷⁾. İdiopatik veya konnektif doku hastalığına bağlı akciğer fibrozisinde D-penicillamin'e cevap olduğu eskiden beri bilinmektedir^(1,7). Antifibrotik ajan olarak kullanımı sınırlıdır⁽⁷⁾. Hastaların % 50'den fazlasında kullanıma bağlı komplikasyonlar görülebilir. D-penicillamin'in İPF tedavisindeki yeri ispatlanmamıştır⁽¹⁾.

Platelet Aktive Edici Faktör (PAF) Reseptör Antagonisti (WEB 2086)

Kobaylarda bleomisin'in indüklediği akciğer hasarında, PAF reseptör antagonisti olan WEB 2086 tedavisinden sonra fibrotik lezyonların şiddeti ve sayısında azalma olmuştur ancak kontrol hayvanlarıyla karşılaştırıldığında bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı değildir. WEB 2086 'nın faydalı olan bu etkisinin mekanizması açıklığa kavuşmamıştır ve diğer ajanlar tarafından oluşan akciğer fibrozisini iyileştirip iyileştirmeyeceği bilinmemektedir⁽³⁾.

Kollajen sentezinin inhibisyonu

Antisense oligonükleotidler, Tranilast, aminoasid analogları

Kollajenler, üçlü helikal yapıda, tekrarlayan Gly-X-Y- zincirini içeren en az 19 ekstrasellüler proteinin oluşturduğu bir protein ailesidir. Antisense oligonükleotidler hücre kültüründe tip I kollajen sentezini inhibe eder. İPF' de kollajen sentezinin ana bölgesi re-epitelize intraalveoler eksuda içindeki fibroblastlar olduğu için intratrakeal antisense oligonükleotidlerin verilmesi, doğrudan kollajen sentezleyen fibroblastları hedef alan bir yaklaşımdır. Farklı bir yöntem olarak, kollajen gen transkripsiyonunu azaltmak denemektedir. Buna göre, Tranilast yani N-(3,4-dimethoxycinnamoyl) anthranilic asid, kültüre edilmiş insan fibroblastlarında transkript stabilitesini azaltarak pretranslasyonel düzeyde kollajen üretimini inhibe etmektedir. Diğer bir yöntem, kollajen sentezi modifikasyonunda aminoasid analogları kullanmaktır. Eldeki mevcut kanıtlar penisillamin'in İPF'de etkisiz olduğunu göstermektedir. L-3,4-dehidroprolin ve 4-hidroksi-L-prolin gibi prolin analogları prolin yerine geçip kollajen üretimini ve dayanıklılığını azaltır. Bunların sistemik verilmesi, oksijen, paraquat ve bleomisin tarafından oluşturulan akciğer zedelenmesinde akciğerdeki kollajen birikimini belirgin olarak azaltır ancak silikanın neden olduğu akciğer zedelenmesine etki etmez. Akciğer fibrozisini önlemek için prolin analoglarının akciğere direkt verilmesinin etkisi ve güvenliliğini saptamak için daha ileri çalışmalar gerekmektedir^(2,3,7).

Diyet Modifikasyonları

Taurine ve Niasin

Taurin, antioksidan özellik gösteren, sülfür içeren bir aminoasittir ve dokuları reaktif oksijen ürünlerinden koruma kapasitesine sahiptir. Taurin verilmesi bleomisin'in neden olduğu akciğer fibrozisini kısmen düzeltir ve akciğer fibrozisini baskılamada niasin'le kombine edilerek kullanılmaktadır. Niasin'in bleomisin'le oluşturulan pulmoner fibrozisi azalttığı bulunmuştur. Taurin ve niasin'in akciğer zedelenmesinin başlangıcından sonra verilmesinin akciğer fibrozisini azaltmada etkili olduğu tanımlanmıştır^(3,5,7).

Relaxin

Fibronektin ve kollajenlerin TGF- β aracılı aşırı ekspresyonunu inhibe eder. İnvitro, kollajenaz-1'in insan akciğer fibroblastları tarafından ekspresyonunu stimüle eder.

Yapılmış klinik çalışmalar yoktur. Farelerde, bleomisinle oluşturulan fibrozisi önlediği bulunmuştur⁽²⁾.

Beractant

Fosfolipidler, nötral lipidler, yağ asitleri ve sürfaktan proteinleri B ve C'yi içeren doğal sığır akciğeri örneğidir. Normal akciğer fibroblastlarının apoptozisini artırır. Yapılmış klinik çalışmalar yoktur⁽²⁾.

Lovastatin

Hiperkolesterolemi tedavisinde çok sıklıkla kullanılan farmakolojik bir ajandır. Lovastatin'in fibroblast apoptozisinin güçlü bir indükleyicisi olduğu gösterilmiştir⁽¹⁵⁾.

İnvivo ve invitro, fibroblast apoptozisini indükleyerek granülasyon dokusu oluşumunu inhibe eder. Yapılmış klinik çalışmalar yoktur⁽²⁾.

ANTIİNFLAMATUARLAR

Siklooksijenaz inhibitörleri

Alveoler inflamasyon sırasında, araşidonik asit metabolitleri, inflamatuvar hücre aktivitesinin düzenlenmesi, sitokin/kemokin aktivitesi, fibroblast proliferasyonu ve metabolizmasında önemlidir. Wilburn ve arkadaşları, İPF'li hastaların akciğer dokusunda artmış lökatrien (LT) B4 ve C4 düzeyleri gösterdiler⁽¹⁶⁾. LT'ler geniş bir biyolojik etki spektrumuna sahip olmalarına rağmen genellikle proinflamatuvar faktörler olarak kabul edilmektedirler. Bu nedenle, LT üretimini azaltarak veya reseptör aktivasyonunu inhibe ederek, biyolojik aktivitesini azaltmak, akciğer inflamasyonu veya fibrozisini düzenler. Indometazin, metil prednizolon ve diklofenak asit'in, bleomisin'in indüklediği akciğer fibrozisinde kollajen birikimini azalttığı gösterilmiş, ibuprofen'in ise etkisiz olduğu bulunmuştur⁽³⁾.

Yeni antiinflamatuvar ajanlar

Difosfonatlar

Bu grup ajanlar arasında en ilgi çekenlerden birisi, kemik hastalıklarının tedavisi için geliştirilen difosfonatlardır. Çeşitli hayvan modellerinde, bu ajanların belirgin inflamasyonu baskılayıcı etkisi olduğu görülmektedir. Antiinflamatuvar etkilerinin mekanizması bilinmemektedir ancak bu ilaçların makrofajlara karşı toksik olduğu bilinmektedir⁽⁵⁾.

Malotilate

Malotilate (diisopropyl 1,3 dithiol 2-ylidene malonate) toksinlerle oluşan karaciğer zedelenmesini azaltan hidrofobik bir bileşiktir. Malotilate, primer biliyer sirozda serum alkalin fosfataz, transaminaz düzeyleri ve hepatik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve nekrozisini azaltır ancak fibrozisi etkilemez. Kültür fibroblastlarında kollajen sentezini etkilemez ancak 12- ve 15-lipooksijenaz yolunu stimüle ederken 5-lipooksijenaz yolunu inhibe eder. Hem karaciğer hem de akciğerde antiinflamatuvar etki gösterir fakat kollajen üretimine direkt olarak etki etmez. Deneysel akciğer zedelenmelerinin diğer şekillerindeki ve insandaki İPF'deki etkilerinin görülmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır⁽³⁾.

ANTIOKSİDANLAR

Alveolleri kaplayan sıvı eksternal veya internal reaktif oksijen moleküllerinin nötralizasyonunda önemli role sahiptir. Epitelyal sıvıda, pekçok düşük molekül ağırlıklı oksidanlar (askorbik asid, glutatyon, ürik asid), metal bağlayıcı proteinler (serüloplazmin, transferrin), antioksidan enzimler (süperoksid dismutaz, katalaz) ve reaktif proteinler

(albumin) antioksidan özellik taşırlar. Normal homeostatik dengenin İPF' li hastalarda bozulmuş olduğu görülmektedir. Pulmoner fibroziste interstisyel inflamatuvar hücrelerin yanısıra intraalveoler hücre sayısında da artış vardır. Bu hücrelerde reaktif oksijen ürünlerinin salınımı fazla miktarda olur. Özellikle nitrik oksid ürünlerinin azalması oksidan/antioksidan dengesinde en anlaşılamayan olaydır. Aşırı oksidanlar alveol epitel hücrelerini zarara uğrattırır. İPF' de epitelyal zedelenmeye gidişi en aza indirmede intraalveoler antioksidan verilmesi veya reaktif oksijen moleküllerinin azaltılması gibi çeşitli stratejiler planlanmaktadır⁽²⁾. Sonuç olarak, akciğerde oksidan zedelenmenin inhibisyonu pulmoner fibrozis tedavisi için en ümit verici tedavi şekillerinden birisidir⁽⁵⁾.

Vitamin E

Antioksidan olan vitamin E'nin, farelere intraperitoneal ve subkutan verilmesi hidroksiprolin içeriği ile ölçülen bleomisin'e bağlı akciğer zedelenmesini ve histopatolojisini belirgin olarak iyileştirir. Vitamin E'nin antioksidan özelliği nedeniyle koruyucu etkiye sahip olduğu tahmin edilmesine rağmen bu etkinin mekanizması bilinmemektedir. İPF'li insanlarda vitamin E'nin etkisini göstermek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır⁽³⁾.

Desferrioksamin

Demir ve demiroksidler akciğerde reaktif oksijen molekülleri üretiminde önemlidir. İPF' de normale göre desferrioksamin şelatörlüğündeki demir düzeylerinde artış vardır. Ratlarda silikanın oluşturduğu akciğer hasarı akciğer demir düzeyinde artmayla birlikte ve demirden yoksun diyetle beslenen hayvanlarda silikaya bağlı akciğer fibrozisi daha az miktarda olmuştur. Fitik asid gibi diğer demir bağlayan bileşiklerin asbestoza maruz kalan ratların akciğerlerinde inflamasyon ve fibrozisi azalttığı gösterilmiştir. Böylece, en azından iki demir bağlayan bileşiğin akciğer fibrozisini azalttığı gösterilmiştir. İnsanda etkisinin kesinleşmesi beklenmektedir⁽³⁾.

Glutasyon

Redükte glutasyon ve bunun sentez ve yıkımındaki enzimler alveol epitelini çevreleyen sıvıdaki antioksidan defans sisteminin en önemli bileşikleridir. Alveoler sıvıdaki glutasyon serumdakinden yaklaşık 100 kat daha fazladır. İPF' li hastalarda BAL sıvısında glutasyon düzeyleri % 25-50 oranında azalmıştır. Alveoler epitel sıvısındaki glutasyon düzeylerini yükseltmek için çeşitli stratejiler araştırılmaktadır. İPF' li hastalarda epitel sıvısındaki glutasyon düzeylerini arttırmanın hastalığın seyri boyunca akciğerin fizyolojik fonksiyonlarını iyileştirip iyileştirmeyeceği kesinlik kazanmayı beklenmektedir^(3,7).

ANTİPROTEAZLAR

Alfa-1-proteinaz inhibitörü

Alfa-1-proteinaz inhibitörü (A1PI), serumda ve alveoler sıvıda bulunan multifonksiyonel bir antiproteaz'dır. Çeşitli proteazlar üzerindeki inhibitör etkisine ilaveten, A1PI, antioksidan aktivite, azalmış nötrofil kemotaksisi, endotoksin tarafından oluşturulan endotelial hücre hasarında azalma ve fibroblast proliferasyonunda azalma gibi çeşitli antiinflamatuvar etkilere sahiptir. A1PI'nin ve Sekretuar lökoproteaz inhibitörü (SLPI)'nin intraperitoneal verilmesinin, bleomisin verilen hamsterlerde pulmoner fibrozisin histopatolojik bulgularını azalttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda, BAL'daki total nötrofil ve lenfosit sayısında da azalma olmuştur. Bu proteaz inhibitörlerinin diğer akciğer zedelenmesi modellerinde veya insanlarda akciğer fibrozisini azaltıp azaltmadığını daha ileri çalışmalar gösterecektir^(3,5).

EPİTELYAL HASARI ÖNLEYEN VE EPİTELİZASYONU ARTTIRAN AJANLAR

Keratinosit Growth Factor (KGF)

KGF, stromal hücreler tarafından üretilen, heparin bağlayıcı bir proteindir ve epitel hücrelerini sınırlar. Bu aktivitesini KGF reseptörleri aracılığıyla yapar. KGF reseptörü, fibroblast growth faktör (FGF) reseptör 2' nin bir varyantıdır ve epitel hücreleri tarafından eksprese edilir. KGF' nin akciğer gelişiminde ve oksidan akciğer zedelenmesinin çeşitli formlarından sonraki akciğer epiteli tamirinde önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir. Erişkin ratlara intratrakeal KGF verilmesinin, hiperoksi, bleomisin, hidroklorik asid ve naphthylthiourea'nin neden olduğu akciğer zedelenmesini azalttığı gösterilmiştir. Akciğer hasarını nasıl düzelttiğinin mekanizması bilinmemektedir^(2,3).

Hepatosit Growth Faktör (HGF)

HGF veya scatter faktör heterodimerik bir proteindir. Plazminojenle yaklaşık % 38 homologdur. Alveoler tip 2 hücreler gibi çeşitli epitelyal ve endotelial hücrelerin proliferasyonunu stimüle eder. İn vivo angiogenezisi uyarır. İnterstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda serum HGF düzeyleri artmıştır. HGF, izole edilmiş rat alveoler tip 2 hücreleri için bilinen en potent growth faktördür. Ratlara HGF'nin intratrakeal verilmesi alveoler tip 2 hücrelerinde DNA sentezini artırır. Çalışmalardan elde edilen ilk bulgulara göre, HGF ratları bleomisin'in oluşturduğu akciğer hasarından koruyabilmektedir⁽³⁾.

N-Asetilsistein

Glutasyon düşük konsantrasyonlarında antioksidan olarak davranır. İPF'li hastaların alveoler epitel yüzeyinde glutasyonun eksik olduğu gösterilmiştir. N-asetil sistein (NAC) glutasyon sentezini stimüle eder. Yapılan çalışmalarda, NAC'in oral ve intravenöz verilmesinin akciğer fibrozisli hastalarda ekstrasellüler akciğer glutasyon düzeyini arttırdığı öne sürülmektedir⁽¹⁷⁾. Bu sayede, oksijen radikallerinin neden olduğu epitelyal hücre zedelenmesini önler. Farelerde oral NAC bleomisin'in oluşturduğu fibroziste kollajen birikimini azaltmaktadır⁽⁷⁾.

Klinik çalışmalar, glukokortikoidlerden daha etkili olduğunu göstermemektedir.⁽²⁾

Anjiotensin Konverting Enzim (ACE) İnhibitörleri / Anjiotensin II Reseptör Blokürleri

Kaptopril

ACE inhibitörlerinin, özellikle Kaptopril'in, radyasyona maruz kalan ratlarda endotel hücresi disfonksiyonunu ve fibrozisi azalttığı gösterilmiştir. ACE inhibitörlerinin radyasyona bağlı akciğer hasarını azaltma mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen Kaptopril'in kültür ortamındaki akciğer fibroblastlarının proliferasyonunu bloke ettiği gösterilmiştir. ACE inhibitörlerinin akciğer fibrozisi üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılmasının, losartan gibi anjiotensin II reseptör blokürleri ile yapılan çalışmalar sayesinde olabileceği düşünülmektedir^(2,3,7).

SÜRFAKTAN

Birçok interstisyel akciğer hastalığında, tip II alveol hücreleri tarafından üretilen kompleks bir lipid ve protein karışımı olan sürfaktan'ın fonksiyonunda ve komponentlerinde anormallikler mevcuttur. Sürfaktan'ın yüzey gerilimini düşürme özelliğinin azalması alveol kollapsına predispoze bir faktördür ve alveoler duvarda fibrozis gelişimine katkıda bulunur. Sonuç olarak, eksojen sürfaktan preparatları verilmesi veya endojen sürfaktan

üretimini arttırmak interstisyel akciğer hastalıklarının tedavisinde gelecekte kullanılacak olan potansiyel bir tedavi şekli olabilir^(3,5).

TROMBOLİTİKLER

Alveol sıvısı, pıhtılaşmayı ve fibrinolitik yolu başlatan enzimlerin her ikisini de içerir. Normal koşullar altında, fibrinolitik aktivite ürokinaz-tip plazminojen aktivatör (u-PA) varlığı sebebiyle dominanttır. IPF gibi akciğer inflamasyonunun çeşitli formlarında azalmış fibrinolitik aktivite sebebiyle intraalveoler boşluk içinde fibrin birikimi olur. Sonuç olarak, alveoler boşluk içinde fibrin birikimine neden olan fibrinolitik ve koagülan yol arasındaki dengesizlik interstisyel akciğer hastalıklarının çeşitli formlarında oluşur ve fibrotik süreçte katkıda bulunur⁽³⁾. Bu gözlemler temel alınarak, Eitzman ve arkadaşları, bir u-PA inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) de eksiklik veya aşırı ekspresyonu olan transgenik farelerde akciğer fibrozisini değerlendirdiler. Bunun sonucu olarak PAI-1 eksikliği olan farelerde fibrozisin sınırlı olarak azaldığını gösterdiler⁽¹⁸⁾. İntraalveoler fibrinolizisi düzeltmek için bazı stratejiler önerilmektedir. Bunlar, eksojen fibrinolitik enzimlerin verilmesi veya gen transfer teknikleridir⁽³⁾.

NİTRİK OKSİD (NO) ve PROSTASİKLİN (PGI₂)

İPF'li hastalarda, çarpıcı bir hipoksemi ve ekzersizle artan bir hipoksi görülmektedir. İPF'ye sekonder pulmoner hipertansiyonlu hastalarda NO ve PGI₂ gibi vazodilatörlerin endotel hücreler tarafından üretiminin bozulduğu sanılmaktadır. Bu eksikliklerin düzeltilmesinin, IPF için tedavi edici bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir⁽⁴⁾. Channick ve arkadaşları, sekonder pulmoner hipertansiyonu olan IPF'li hastalarda NO inhalasyonu ile pulmoner arter basıncında belirgin bir düşme olduğunu gösterdiler, NO inhalasyonunun terapötik amaçla kullanımının sınırlı olduğunu ve NO desteğinin aniden kesilmesinin rebound pulmoner hipertansiyonla sonuçlanabileceğini bildirdiler. Sonuç olarak, inhale NO kullanımının, pulmoner hipertansiyonun primer formları ve akut akciğer hasarındaki kullanımına ek olarak kronik pulmoner parankimal hastalıklarda da yeni bir tedavi yaklaşımı olarak ümit vaat etmekte olduğunu ileri sürdüler⁽¹⁹⁾. Hem NO hem de nebülize PGI₂ oksijenle kombine edildiğinde ortalama pulmoner arter basıncında yaklaşık 10 mmHg'lık bir düşüş elde edilmiştir⁽²⁰⁾.

SİTOSTATİKLER

Siklosporin A

İPF'de nadir olarak kullanılmaktadır. Sürekli remisyon nadirdir ve toksisite yüksektir.⁽¹⁾

Metotrexate

İPF tedavisi için metotrexatı değerlendiren yayınlanmış veriler yoktur. Pulmoner toksisite potansiyeli, İPF tedavisi için metotrexate kullanmayı engellemiştir (1).

Klorambucil

Bazı araştırmacılar, İPF'li hastaların tedavisinde siklofosamid yerine klorambucil'i kullanmıştır. Klorambucil, GİS ve kemik iliği toksisitesine neden olabilir ve lösemiler gibi neoplazileri indükleyebilir. Toksikitesi ve İPF tedavisi için mevcut verilerin eksikliği nedeniyle İPF tedavisinde önerilemez⁽¹⁾.

GEN TEDAVİSİ

Son olarak, akciğer fibrozisi tedavisi için gen tedavisi olasılığı araştırılmaktadır. Akciğer fibrozisi günümüzde tedavi edilemeyen ölücü bir hastalıktır. Spesifik bir genetik defekt bulunmamasına rağmen son yıllarda akciğer fibrozisinin patogenezi hakkında pekçok bilgi edinilmiştir. Bu sayede, gen tedavisi patogenezdaki spesifik bölgelerde bir tedavi şekli olarak kullanılabilir. Gen tedavisiyle spesifik growth faktörler veya sitokinlerin etkisi inhibe edildiği gösterilmiştir⁽⁶⁾.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: prevailing and evolving hypothesis about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001;134 (2): 136 -151.
3. Panos RJ. Potential therapies for interstitial lung diseases. In: Schwarz, MI, King TE (eds). *Interstitial Lung Diseases* (3rd ed), London: B.C.Decker Inc. Hamilton, 1998: 265-277.
4. Egan JJ, New treatments for pulmonary fibrosis? *Lancet* 1999; 354: 1839-1840.
5. Hunninghake GW, Kalica AR. Approches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151: 915-918.
6. Piguet PF, Rosen H, Vesin C et al. Effective treatment of the pulmonary fibrosis elicited in mice by bleomycin or silica with anti CD11 antibodies. *Am Rev Respir Dis* 1993;147: 435-441.
7. Goldstein RH, Fine A. Potential therapeutic initiatives for fibrogenic lung diseases. *Chest* 1995; 108:848-855.
8. Raghu G, Masta S, Meyers D et al. Collagen synthesis by normal and fibrotic human lung fibroblasts and the effect of transforming growth factor-b1-3. *Am J Respir Crit Care Med* 1989;140:95-100.
9. Narayanan AS, Whitley BA, Souza A et al. Effect of g-interferon on collagen synthesis by normal and fibrotic human lung fibroblasts. *Chest* 1992;101:1326-1331.
10. Ziesche R, Hofbauer E, Wittman K et al. A preliminary study of long- term treatment with interferon gamma-1b and low dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999;160:600-607.
11. Raghu G, Johnson CW, Lockhart et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1061-1069.
12. Iyer SN, Wild JS, Schiedt MJ et al. Dietary intake of pirfenidone ameliorates bleomycin-induced lung fibrosis in hamsters. *J Lab Clin Med* 1995;125:779-785.
13. Rennard IS, Bitterman PB, Ozaki T et al. Colchicine supresses the release of fibroblast growth factors from alveoler macrophages in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 1988; 137: 181-185.
14. Peters SG, McDougall JC, Douglas TC et al. Colchicine in the treatment of pulmonary fibrosis. *Chest* 1993;103:101-104.
15. Tan A, Levrey H, Dahm C et al. Lovastatin induces fibroblast apoptosis in vitro and in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:220-227.
16. Wilburn J, Balie M, Coffey M et al. Constitutive activation of 5-lipoxygenase in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1996; 97: 1827-1836.

17. Behr J, Maier K, Degenkolb B et al. Antioxidative and clinical effects of high dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1897-1901.
18. Eitzman DT, Mc Coy RD, Zheng X et al. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in transgenic mice that either lack or overexpress the murine plasminogen activator inhibitor-1 gene. *J Clin Invest* 1996; 97:232-237.
19. Channick RN, Hoch RC, Newhart JW et al. Improvement in pulmonary hypertension and hypoxemia during nitric oxide inhalation in a patient with end-stage pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:811-814.
20. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D et al. Inhaled prostacyclin and ilioprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:600-607.

İNDEKS

A-

- ACE inhibitörü, 4, 211
Adenovirüs, 40
Adezyon molekülleri, 70, 80, 84
Ağaç yanığı interstisyel fibrozisi, 5
Ağır metal akciğer hastalığı, 9, 168
AIDS, 5, 7, 26
Ailesel hemofagositik lenfositosis, 5
Ailesel hipersensitivite pnömonisi, 6
Ailesel idiyopatik pulmoner fibrozis, 6
 Genetik, 46
Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi, 48
Akciğer transplantasyonu, 193, 197, 200
Akciğer volümleri, 109
Akçaağaç kabuğu soyucusu akciğeri, 6
Aksiyel interstisyel sistem (bkz. peri-
bronkovasküler intrstisyel sistem)
Akut eozinofilik pnömoni, (bkz. eozinofilik
pnömoni)
Akut interstisyel pnömoni, 6, 8, 10
 HRCT, 131, 139
 Laboratuvar, 177
 Patoloji, 25
Alfa interferon, 4
Allerjik bronkopulmoner aspergillozis,
 124, 125, 167
Allerjik anjitis ve granülomatosis (bkz.
 Churg Strauss sendromu)
Altın, 4, 10
Alüminyum oksit fibrozisi, 5, 9
Alveoler dolum hastalığı, 5
Alveoler hemoraji sendromu, 8, 9, 29
Alveoler infiltratlar, 119, 120, 145-148
Alveoler proteinozis, 5-9
 BAL, 168
 Etyoloji, 42
 HRCT, 133-135, 138, 139, 148
 Klinik, 96-104
 Patoloji, 31
 Radyoloji, 120-121, 127
 Tedavi, 199
Alveoler interstisyum, 1
Alveoler interstisyel sistem (bkz. paranki-
mal interstisyel sistem)
Alveoler mikrolitiazis, 5, 9
 BAL, 168
 Etyoloji, 41
 HRCT, 137-139
 Patoloji, 31
 Radyoloji, 120, 121
Alveolit, 77, 81
Amiloidozis, 5, 9
 Ga 67 sintigrافی, 151
 HRCT, 133, 136-139
 Klinik, 103
 Radyoloji, 123, 124, 127
Amiodaron, 4, 10
 HRCT, 149-150
 Ga 67 sintigrafisi, 152
Aminoasit analogları, 208
ANA, 177, 179, 180
Anjiyogenik myeloid metaplazi, 5
Ankilozan spondilit, 3
 BAL, 165
 HRCT, 142
 Klinik, 104
 Radyoloji, 125
Anti -DNA, 177, 179, 180
Anti-GBMA, 179

- Antifibrotik ajanlar, 205, 207
 Antimon pnömokonyozu, 5, 9
 Antioksidanlar, 205, 209
 Antiproteazlar, 205, 210
 Antisens oligonükleotidler, 208
 Antisentetaz sendrom, 3, 179
 Antrakozis, 136
 Arayüz bulgusu, 132, 134, 141, 146, 147
 ARDS, 5,
 Ga 67 sintigrafi, 151
 HRCT, 131-137, 145, 146
 Klinik, 95-104
 Laboratuvar, 177
 Patogenez, 56, 62
 Patoloji, 33
 Radyoloji, 126, 127
 Tc 99m DTPA sintigrafi, 152
 Arnavut kaldırımı görünümü, 138, 148
 Artrit-artralji, 10
 Asbestozis, 5, 8, 9
 Aspirasyon pnömonisi, 5, 9
 Patoloji, 27
 Radyoloji, 120, 127
 Aspirin, 10
 Asinus, 14
 Ateş, 100, 159
 ATS/ERS idiyomatik interstisyel pnömoni sınıflaması, 27
 Azatioprin, 4, 190, 193, 197
- B-**
 Bağsozis, 6, 9
 Balık işçisi akciğeri, 6
 Bal peteği akciğeri, 8
 HRCT, 133, 134, 141-143, 146, 147
 Patoloji, 22, 23
 Radyoloji, 124, 126
 Baritozis, 5, 9
 BCG, 4
 Behçet sendromu, 3, 9
 Etyoloji, 40
 Klinik, 103
 Tedavi, 199
 Beractant, 209
 Berilyozis, 5, 8, 9
 BAL, 167
 Genetik, 44
 Klinik, 98
 Laboratuvar, 178
 Radyoloji, 123, 127
 Beta bloker ajan, 4, 39
 Biyopsi yöntemleri, 180-183
 Açık akciğer, 34, 183
 Torakoskopi eşliğinde açık akciğer, 34, 183
 Transbronşial akciğer, 34, 180
 Bleomisin, 4, 10, 40, 56, 58, 149, 150
 Bombesin, 207
 Bromokriptin, 4
 Bronkoalveoler karsinom, 2, 5
 HRCT, 137, 139
 Radyoloji, 120
 Bronkoalveoler lavaj (BAL), 167-173, 184
 Analiz, 159
 Endikasyonlar,
 Komplikasyonlar, 159
 Standardizasyon, 161
 Teknik, 158
 Bronşiolitis obliterans, 2, 10
 HRCT, 149, 150
 Radyoloji, 128
 Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP), 5-8, 10
 BAL, 167, 168
 HRCT, 131, 137-139, 147, 148
 Klinik, 97-104
 Laboratuvar, 177
 Patoloji, 26
 Radyoloji, 121, 124, 125
 Bronşiolitis obliterans sendromu, 2, 10
 Bronkosentrik granülomatoz, 10, 27, 28
 Bronşiolit, 43, 123
 Boncuk dizisi septum belirtisi 133, 142
 Böbrek tutulumu, 103
 Busulfan, 149
 Buzlu cam görünümü, 123, 137-149
 Büyüme faktörleri, 67-71, 80, 83-85, 88
 Farklılaştırıcı, 57, 62, 67, 71, 80, 83, 88
 Fibroblast, 57, 62, 68, 71, 80, 88
 Hepatosit, 211
 İnsülin benzeri, 57, 62, 67
 Keratinosit, 211
 Platelet kaynaklı, 57, 62, 67, 71, 88
- C-Ç-**
 c-ANCA, 40, 179
 Caplan sendromu, 101, 125, 145

Churg strauss sendromu, 9

BAL, 167

Etyoloji, 40

Klinik, 97-104

Patoloji, 27, 28

Radyoloji, 124, 125

Tedavi, 199

Cinsiyet, 95

CREST sendromu, 102, 128, 179

CRP skorlaması, 187-189

Çevre öyküsü, 98

Çiftçi akciğeri, 6, 9

Çomak parmak, 101

Çöliak hastalığı, 6

D-

D-penisilamin, 208

Değirmenci akciğeri, 6

Desferrioksamin, 210

Deskuamatif interstisyel pnömoni, 2-10

HRCT, 130, 131, 139, 140

Patoloji, 24

Radyoloji, 120

Deterjan işçisi akciğeri, 6

Dev hücreli interstisyel pnömoni, 21, 22,
32

Diabetes mellitus, 5

Dilantin, 4

Diffüz alveoler hasar, 7, 8, 10, 26, 27

Diffüz alveoler hemoraji sendromu, 2, 7,
8, 124, 125

Diffüz lenfoid hiperplazi, 30

Diffüz panbronşiolitis, 30, 150

Diffüz parankimal akciğer hastalığı, 1

Diffüzyon bozukluğu, 111

Difosfonatlar, 209

Dispne, 95

E-

Ebstein Barr virüsü, 40, 41

Egzersiz patofizyolojisi, 111

Ekstrasellüler matriks, 1, 19, 67-72, 78,
80, 83

Ekstresek allerjik alveolit(bkz.hipersensitivite pnömonisi)

Elastin, 1, 13, 19, 62

Emidemiyoloji, 10, 11

ENA, 177, 179

End stage akciğer, 23

Endotel hücreleri, 17, 78, 88

Eozinofil, 61, 166

Eozinofilik granülom, 5, 8, 9

Etyoloji, 41

HRCT, 131, 135-140, 148

Klinik, 95, 104

Patoloji, 30

Radyoloji, 122, 123-128

Eozinofilik pnömoni, 2, 5, 7-10

BAL, 166, 167

Etyoloji, 41, 42

HRCT, 131, 136, 139, 147

Klinik, 98-104

Lab oratuar, 177, 17

Patoloji, 26, 32

Radyoloji, 120, 124-129

Tedavi, 200

Vaskülit, 87, 88

Epitel hücreleri, 68-70, 78

Epitel yüzey sıvısı, 161

Epitelizasyonu artıran ajanlar, 205

Eritema nodozum, 101

Eroin, 10

Et işçisi akciğeri, 6

Etambutol, 4

Etyoloji, 39-44

F-

Fenitoin, 39

Fibroblast, 1, 15

Fibronektin, 15, 19, 62

Fibrozing alveolitis, 2

Fizik muayene, 100, 104

Fizyolojik ölçümler, 115

Fizyopatoloji, 107-118

Fluoksetin, 4

Foliküler bronşit ve bronşiolit, 30

Fosfotidil gliserol, 164

Fungal enfeksiyon, 7, 27

G-

Ga 67 akciğer sintigrafisi, 151

Gastroözefageal reflü, 99

Gaucher hastalığı, 5

Etyoloji, 41

Genetik, 48

Klinik, 104

Laboratuar, 178

Radyoloji, 123, 127

Gaz alış veriş, 110
 Genetik, 47-56
 Gen tedavisi, 205, 213
 Giant cell interstisyel pnömoni, 10
 Glikoprotein, 14
 Glutasyon, 210
 Good Pasture Sendromu, 7, 8, 9
 Etiyoloji, 40
 Klinik, 96-104
 Laboratuvar, 178
 Patoloji, 29
 Radyoloji, 120
 Göğüs ağrısı, 97
 Göz bulguları, 102
 Graft versus host hastalığı, 7
 Granülom, 82
 Granülomatöz interstisyel pnömoni, 7
 Granülomatöz reaksiyon, 27
 Gübrece akciğeri, 6
 Güvercin yetiştiricisi akciğeri, 6

H-

Hamman Rich Sendromu bkz Akut interstisyel pnömoni
 Heerford Sendromu, 102
 Heiner Sendromu, 41
 Hemoptzi, 96
 Henoch Schlönlein purpurası, 40
 Hepatit C, 40
 Hermansky-Pudlak Sendromu, 5
 BAL, 168
 Etiyoloji, 41
 Genetik, 47
 Klinik, 104
 Radyoloji, 127
 Herpes virüsü, 40, 41
 HIV enfeksiyonu, 40, 42, 99
 Hidralazin, 10, 39, 40
 Hiler lenfadenopati, 126, 127, 142
 Hipereozinofilik sendrom, 42
 Hipersensitivite pnömonisi, 6-9
 BAL, 41
 Etiyoloji, 42
 HRCT, 130-135, 137, 139, 146, 147
 Klinik 95-104
 Laboratuvar, 177
 Patoloji, 26-28
 Radyoloji, 121-123, 128

Tedavi, 199

Vasküler tutulum, 91

Hipogamaglobulinemi, 7
 Histiositozis X (bkz. Eozinofilik granülom)

I-I-

İdiopatik BOOP (bkz. BOOP)
 İdiopatik hipereozinofilik sendrom, 167
 İdiopatik pnömoni sendromu, 8
 İdiopatik pulmoner fibrozis, 2-10
 BAL, 79, 164
 Etiyoloji, 40, 41
 Genetik, 47
 Ga 67 sintigrafisi, 151
 HRCT, 131-135, 140
 İmmünoloji, 68, 78
 Klinik, 95, 104
 Laboratuvar, 177
 Patogenez, 55-58, 62
 Patoloji, 21
 Radyoloji, 124-128
 Sınıflama, 21, 22, 27,
 Tc 99m DTPA sintigrafisi, 152
 Tedavi, 187-194
 Vaskülit, 87
 İdiopatik pulmoner hemoraji, 41
 İdiopatik pulmoner hemosiderozis, 8, 9
 Klinik, 96
 MRG, 151
 Patoloji, 29
 Radyoloji, 120, 127
 İdiopatik trombositopenik purpura, 6
 İlaça bağlı akciğer hastalığı, 3-10, 41
 Ga 67 sintigrafisi, 151, 152
 HRCT, 130, 133, 149, 150
 Klinik, 98-104
 Laboratuvar, 177, 178
 Patoloji, 25-29
 Radyoloji, 124-128
 ILO/UIC sınıflaması, 144
 İmmünglobulinler, 79-81
 İmmünoloji, 77-86
 İmmünsüpresif ilaçlar, 196
 İmmün yetmezlik, 30
 İndium 111 işaretli
 nötrofil, 153
 transferrin, 153
 İndüklenmiş balgam , 183
 İnflamasyon, 60-66

İnflamatuvar barsak hastalıkları, 9
 İn hale kortikosteroid, 196
 İntegrin, 68, 70
 İnterferon gama, 207
 İnterlobuler septa, 129, 130, 133, 141, 142, 146
 İnterlökınler, 4, 78, 79, 81-84, 88
 İnterstisyum,
 Anatomi, 13-15
 Histoloji, 16-20
 İnterstisyel infiltratlar, 121-124
 İnterlobuler interstisyel kalınlaşma, 133, 141, 142, 147
 İnralobuler parankim, 129
 İzoni yazıt, 9
 İzosi yonat, 9

J-

Jungling kisti, 102

K-

Kahve işçileri akciğeri, 6
 Kalıtımsal hastalıklar, 9
 Kalsifikasyon, 139
 Kan transfüzyonu, 99
 Kaolin pnömokonyozu, 5
 Kaptopril, 211
 Karbamazepin, 4
 Kardiovasküler bulgular, 100
 Karmustin, 4
 Kas zayıflığı, 103
 Katepsin, 70
 Kaza bağılı hipersensitivite pnömonisi, 6
 Kemik iliğı transplantasyonu, 59
 Kemik tutulumu, 102
 Kemotaktik sitokinler, 58, 59
 Kerley çizgileri, 125, 142, 149
 Ketakonazol, 197
 Kırmızı biber işçileri akciğeri, 6
 Kilo kaybı, 97
 Kinidin, 39
 Kistik lezyonlar, 139, 140, 149
 Klorambusil, 4, 197, 199, 212
 Klorokin, 196, 197
 Klorpromazin, 39
 Kokain, 4, 40
 Kollajen, 1, 13, 14, 19
 Kollajenaz, 70, 165
 Kollajen vasküler hastalıklar, 7, 8

BAL, 164
 Etyoloji, 39, 40
 Fizyolojik ölçümler, 115
 HRCT, 131, 133, 142
 Klinik, 95, 104
 Laboratuvar, 177, 178
 Patoloji, 26, 29, 30
 Radyoloji, 124-128
 Tedavi 197, 199
 Vasküler tutulum, 91
 Koloni stimulan faktörler, 70, 78, 79, 83
 Kolşisin, 199, 207
 Kompleman, 81
 Konglomere kitleler 137, 143, 144
 Konsolidasyon 120, 137, 139, 147, 148
 Konstrüktif bronşiolit 130, 140, 150
 Komplians, 107
 Kor pulmonale, 87, 100
 Kortikosteroidler, 190, 193, 194, 198, 199
 Kömür işçisi pnömokonyozu, 5, 29
 HRCT,
 Radyoloji, 123, 125
 Kriptojenik organize pnömoni (bkz.BOOP)
 Kriptojenik pulmoner eozinofili, 9
 Kriptojenik siroz, 6
 Kriyoglobulinemi, 6
 Kronik aktif hepatit, 6
 Kronik eozinofilik pnömoni (bkz.eozinofilik pnömoni)
 Kuş üreticisi akciğeri, 6, 9

L-

L-triptofan, 4, 104
 Laboratuvar işçisi akciğeri, 6
 Laboratuvar yöntemleri, 175-179
 Laminin, 15, 20, 62
 Langerhans hücreli granülomatozis (bkz.eozinofilik granülom)
 Lenfanjileyomiyomatozis, 2, 5, 8, 9
 Etyoloji, 41
 HRCT, 139, 149
 Klinik, 95-104
 Patoloji, 32
 Radyoloji, 127
 Tedavi, 200
 Lenfanjitis karsinomatoza, 5, 9
 HRCT, 130-137, 142
 Klinik, 96-104
 Laboratuvar, 177

- Radyoloji, 127
 Lenfoid hiperplazi, 30
 Lenfoma, 5, 9
 Ga 67 sintigrafisi, 152
 HRCT, 132-134, 137
 Klinik, 100
 Laboratuar, 177
 Patoloji, 27, 30
 Radyoloji, 120, 123, 127
 Lenfomatoid granülomatozis, 97, 102, 103
 Lenfosit ve oranları, 77, 81, 159, 163-168
 Lenfositik interstisyel pnömoni, 6-8, 10
 HRCT, 137, 139
 Klinik, 101
 Laboratuar, 177, 178
 Patoloji, 21, 30
 Radyoloji, 120, 127
 Lineer retiküler infiltratlar, 123, 124, 132, 134, 149
 Lipoid pnömoni, 5, 10
 BAL, 167
 HRCT, 130, 139
 Patoloji, 25
 Lizinürik protein eksikliği, 5
 Lomustin, 4
 Lovastatin, 209
 Löffler sendromu, 124, 147
 Löfgren sendromu, 100
 Lökosit integrin inhibitörleri, 205, 206

M-

- Makrofaj, 15, 18, 77, 159
 Makine operatörü akciğeri, 6
 Malotilate, 209
 Malt işçisi akciğeri, 6
 Mantar işçisi akciğeri, 6
 Manyetik rezonans görüntüleme, 151
 Masson cisimcikleri, 26
 Mast hücreleri, 18
 Mediastinal lenfadenopati, 126, 127
 Medroksiprogesteron, 200
 Melfalan, 4
 Meslek öyküsü, 98
 Metalloproteinazlar, 61, 62, 70, 71
 Methadon, 10
 Metildopa, 39
 Metotreksat, 4, 10, 149, 197, 199, 212

- Miculicz sendromu, 102
 Mikroskopik polianjitis, 7, 9, 104
 Mikst konnektif doku hastalığı, 3, 128, 142, 179
 Minosiklin, 4
 Mitomisin C, 4
 Miyofibroblast, 14, 18, 19
 Mozaik perfüzyon, 140, 150

N-

- N-asetil sistein, 211
 Nekrotizan sarkoid granülomatozisi, 40
 Niasin, 208
 Niemann Pick hastalığı, 5, 48, 168
 Nilutemid, 4
 Nitrik oksit, 88, 205, 212
 Nitrofrantoin, 3, 10, 42, 49
 Nodüler patern, 122, 135-137, 144-146, 148
 Nonspesifik interstisyel pnömoni, 6, 10, 25
 Nonsteroid antiinflamatuar ajanlar, 4, 196, 205, 209
 Nöroendokrin hücreler, 15
 Nörofibromatozis, 5, 8
 Etoloji, 41
 Genetik, 47
 Klinik, 95-104
 Radyoloji, 125-128
 Nükleer görüntüleme, 151-153

O-Ö-

- Odun işçisi hastalığı, 6
 Oksijen, 4, 10
 Organize pnömoni, 2, 67
 Ortodeoksi, 96
 Ortopne, 96
 Osmiofilik granüller, 16 ?
 Otoimmün herediter anemi, 6
 Öksürük, 96
 Ördek ateşi, 6
 Öykü, 97-100

P-

- p-ANCA, 179
 PAF reseptör antagonistleri, 208
 Paklitaksel, 4
 Panbronşiolit, 134, 137

Panlobuler amfizem, 130
 Papillomavirüs, 41
 Parakuat, 4
 Paramiksovirüs, 40
 Parankimal bant, 133, 145, 146
 Parankimal interstisyel sistem, 13, 15, 17, 129
 Paraskatrisyel amfizem, 144
 Parazit, 9, 41
 Parvovirüs B, 19, 40
 Penisilamin, 4, 10, 39, 97, 149
 Pentazosin, 40
 Pentoksifilin, 197
 Peribronkovasküler interstisyel sistem, 13, 129
 Peribronkovasküler interstisyel kalınlaşma, 132, 143
 Periferik interstisyel sistem, 13, 129
 Peynir işçisi akciğeri, 6, 9
 Pirfenidon, 207
 Platipne, 96
 Plazmin, 84
 Plazmaferez, 198, 199
 Plevral effüzyon ve kalınlaşma, 126, 142
 Plevral plak, 126, 127, 145, 146
 Pnömokonyoz, 5, 9
 BAL, 168
 Ga 67 sintigrafisi, 151
 Klinik, 95-104
 Laboratuvar, 178
 Pnömotoraks, 97, 126, 127, 148, 149
 Poliarteritis nodoza, 101
 Polimiyozitis /dermatomiyozitis, 2, 3
 Etyoloji, 40
 HRCT, 142
 Klinik, 104
 Laboratuvar, 178
 Radyoloji, 125, 128
 Tedavi, 198
 Polimorfonükleer lökositler, 61, 78
 Polivinil klorid pnömkonyozu, 5
 Pozitron emisyon tomografi, 153
 Primer bilier siroz, 6
 Primer lobül, 13
 Progesteron, 200
 Prognoz, 116, 194
 Prokainamid, 39
 Prokarbazin, 4
 Prostatiklin, 205, 212

Proteazlar, 70
 Proteoglikan, 1, 15, 20, 62
 Pseudoplak, 144
 Pulmoner fibrozis, 67-75, 77, 83
 Pulmoner hemoraji, 139
 Pulmoner hipertansiyon, 87, 89, 193
 Pulmoner kapiller hemanjiomatozis, 41
 Pulmoner ödem, 5, 131-137, 139
 Pulmoner vaskülit, 5, 7, 9, 89

R-

Radyasyon ve pnömonisi, 4, 7, 8, 10
 Klinik, 99, 104
 Patoloji, 26
 Radyoloji, 127, 128
 Radyografi, 119-128
 Ral, 100
 Raynould fenomeni, 42, 102
 Reepitelizasyon, 68, 69
 Relaxin, 208
 Relapsing polikondritis, 40
 Renal yetmezlik, 9
 Respiratuar bronşiolit (RBILD), 2, 5, 8
 HRCT, 131, 137, 139
 Patoloji, 24
 Radyoloji, 128
 Retrovirüs, 40
 Romatoid artrit, 3, 9
 BAL, 164
 Etyoloji, 40
 HRCT, 131, 137, 142
 Klinik, 101
 Laboratuvar, 177
 Patoloji, 28
 Radyoloji, 125
 Tedavi, 197
 Vaskülit, 87, 91
 Romatoid faktör, 177, 179
 Romatoid nodül, 142
 Round atelektazi, 137, 145, 146

S-

Sağ-sol şant, 111
 Sarkoidoz, 3, 5-10
 Ailesel sarkoidoz, 44
 Alveoler sarkoidoz, 5, 120
 BAL, 165
 Etyoloji, 43
 Fizyolojik ölçümler, 115

- Ga 67 sintigrafisi, 152
 Genetik, 45
 HRCT, 130-139, 142
 İmmünoloji, 80
 Klinik, 95, 104
 Laboratuvar, 177, 178
 MRG, 151
 Patoloji, 27, 28
 Pulmoner hipertansiyon, 88
 Radyoloji, 123, 124-128
 Tc 99 m DTPA, 153
 Tedavi, 194-197
 Vaskulit, 88
- Scl 70, 179
 Sefalosporin, 4
 Sekonder pulmoner lobül, 13, 129, 130
 Semptomlar, 95-97
 Sentrilobüler amfizem, 144
 Sentrilobüler interstisyel kalınlaşma, 134
 Sentrilobüler kor, 129
 Septal interstisyel sistem (bkz. Paranki-
 mal interstisyel sistem)
 Seramik işçisi pnömonisi, 6
 Serin proteazlar, 70
 Sert metal fibrozisi, 5
 Seyehat öyküsü, 98
 Siderozis, 5, 9
 Sigara içimi, 24, 40, 41, 43, 99, 128
 Siklofosamid, 4, 149, 191, 193, 198, 199
 Siklooksijenaz inhibitörleri, 209
 Siklosporin -A, 199, 212
 Silika, 39, 42
 Silikan pnömonisi, 5
 Silikosiderozis, 5
 Silikozis, 5, 9
 HRCT, 131-137, 139, 143
 Laboratuvar, 177
 Radyoloji, 122, 123, 125, 128
- Silo doldurucuları hastalığı, 98
 Sistemik hipertansiyon, 101
 Sistemik lupus eritematozus, 3, 8, 9
 BAL, 165
 Etyoloji, 39
 Ga 67 sintigrafisi, 151
 Klinik, 95, 104
 Laboratuvar, 178
 Patoloji, 29
 Radyoloji, 128
 Tedavi, 198
- Vasküler tutlum, 91
 Sistemik vaskülitler, 177, 178, 199
 Sitokinler, 4, 55-59, 67, 68, 71, 78-83, 88,
 89
 Sitokin inhibitörleri, 205, 206
 Sitotoksik ilaç, 8, 190, 205, 212
 Sitozin arabinozid, 4
 Siyanoz, 100
 Sjögren sendromu, 3, 7
 BAL, 165
 Etyoloji, 40
 Klinik, 102
 Tedavi, 198
- Skleroderma (sistemik sklerozis), 3, 9
 BAL, 165
 Etyoloji, 40
 Genetik, 45
 HRCT, 131, 133, 135, 142-143
 Klinik, 101
 Pulmoner hipertansiyon, 87, 91
 Tedavi, 198
 Vaskülit, 87, 91
- Sol kalp yetmezliği, 9
 Squawk, 101
 Stannozis, 9
 Suberosis, 9
 Subplevral çizgi, 133, 142, 145
 Subplevral interstisyel sistem (bkz.peri-
 ferik interstisyel sistem)
 Subplevral interstisyel kalınlaşma, 133
 Sulfasalazin, 3, 10, 39, 149
 Sürfaktan, 68, 69, 164, 205, 211
 Şilotoraks, 149
- T-**
 Takayasu arteriti, 40
 Talidomid, 197
 Talk pnömokonyozu, 5, 10, 123, 130,
 132, 137, 139
 Tamoksifen, 200
 Tanım, 1
 Taurin, 208
 Tavuk yetiştiricisi akciğeri, 6
 Tc 99 mDTPA sintigrafisi, 152, 153
 Tedavi, 187-203
 Destek tedavisi, 193
 İPF, 187-194
 Kollajen doku hastalığı, 197-199
 Moniterizasyon, 192, 193

- Sarkoidoz, 194-197
 Vaskülitler, 199
 Yanıtın takibi, 116
 Tekstil işçisi pnömonisi, 5
- Terminoloji, 2**
 Tetandrine, 206
 Tip 1 alveol hücresi, 15
 Tip 2 alveol hücresi, 16
 Tokainid, 4
 Toksik gaz inhalasyonu, 8, 9
 Toluen diizosiyonat hipersensitivite pnömonisi, 6
 Tomurcuklu dal görünümü, 134, 150
 Trakeobronşial papillomatozis, 136
 Traksiyon bronşektazisi, 137, 140-142, 146, 147
 Tranilast, 208
 Trimellitik anhidrit, 97
 Trimetoprim sulfometaksozol, 199
 Trombolitikler, 212
 Tropikal eozinofili, 167
 Tuberosklerozis, 5
 BAL, 168
 Etiyoloji, 41
 Genetik, 47
 HRCT, 139, 149
 Klinik, 95-104
 Radyoloji, 126-128
 Tümör nekroziz faktör, 56, 79, 88
 Tütün üreticisi akciğeri, 6
- U-Ü-**
 Usual interstisyel pnömoni, 8, 10, 67
 Patoloji, 22
 HRCT, 132-135, 139, 145

- Üst solunum yolu tuulumu, 103
 Üzüm işçisi akciğeri, 6

V-

- Vasküler tutulum, 87-93
 Velcro ralleri, 100
 Venooklusiv hastalık, 8, 9
 Etiyoloji, 42
 Klinik, 96-104
 Radyoloji, 127, 128
 Ventilasyon perfüzyon dengesi, 111
 Vinilklorid, 40
 Vinkulin, 70
 Ventilasyon perfüzyon dengesi, 111
 Vitamin E, 210

W-

- Wegener granülomatozisi, 7, 9
 Etiyoloji, 40
 HRCT, 137
 Klinik, 96, 104
 Laboratuvar, 178
 Patoloji, 27, 29
 Tedavi, 199
 Wheezing, 101
 Whipple hastalığı, 6

Y-

- Yaş, 95
 Yorgunluk, 97
 YRBT, 128-150

Z-

- Zeolit, 98

GENEL DAĞITIM
GÜNEŞ KİTABEVİ LTD. ŞTİ.

M. Rauf İnan Sokak No: 3

06410 Sıhhiye - Ankara

Tel: (312) 431 14 85 - 435 11 91 - 435 11 92

Faks: (312) 435 84 23 - 435 55 08

web: www.gunestipkitabevi.com

e-mail: guneskit@ada.net.tr

