

## DİFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARINDA PATOFİZYOLOJİ VE SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Metin AKGÜN, Arzu MİRİCİ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ERZURUM

### GİRİŞ

Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları (DPAH) farklı nedenlerle ve mekanizmalarla gelişen; genel olarak benzer klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri olan geniş bir hastalık grubudur. Grubun geniş olması, bazı hastalıkların literatürde farklı adlarla yer almaları (hipersensitivite pnömonisi; ekstremsel alerjik alveolit, idyopatik pulmoner fibroz (İPF); kriptojenik fibroz an alveolit, kriptojenik organize pnömoni; bronşiolitis obliterans organize pnömoni, vb.) veya bazılarında ad değişikliği olması (önceleri histiyositozis X veya eozinofilik granülom olarak adlandırılan hastalığın artık Langerhans hücreli histiyositoz olarak adlandırılması gibi) nedeniyle oldukça karışık bir tablo ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi kullanımının yaygınlaşması, cerrahi akciğer biyopsilerinin histopatolojik incelenme oranlarının artması ile çoğu hastalığın özelliği daha iyi bir şekilde ortaya konulmuş; ve mevcut tablo biraz daha netleşmiş gibi gözükmemektedir. Bu konuda Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği (ATS/ERS) ortak uzlaşma raporu ile ortaya konan sınıflama<sup>(1)</sup>, son yapılan ve yaygın kabul gören bir sınıflama olmakla birlikte, önceki sınıflamaların<sup>(2, 3)</sup> aksine özellikle idyopatik interstisyel pnömonilere vurgu yapan bir sınıflama niteliği taşımaktadır. Bazı hastalıkların özellikleri daha iyi ortaya konuldukları yakın bir gelecekte bu sınıflamada da değişiklikler olması kaçınılmazdır. Örneğin son zamanlarda İPF'nin farklı çevresel etkenlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan, heterojen etyolojiye sahip bir hastalık olabileceği öne sürülmektedir. Yapılan meta-analiz sonucu İPF gelişiminde sigara (% 49) ve tarım sektörü/çiftçilik (% 21) en önemli risk faktörleri olarak ortaya konulmakta; öne sürülen diğer risk faktörleri hayvancılık, ağaç-metal tozu ve silika maruziyeti

olarak belirtilmektedir<sup>(4)</sup>.

ATS/ERS sınıflamasında DPAH dört gruba ayrılmaktadır: 1) Nedeni belli olan hastalıklar (çevresel ve mesleki maruz kalma, ilaç kullanımı ve kollajen vasküler hastalıklar), 2) granülomatöz hastalıklar (sarkoidoz gibi), 3) kendisine özgü tipik özellikleri olan hastalıklar (lenfanjiyoleyomiyomatoz, pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz gibi) ve 4) idyopatik interstisyel pnömoniler (İPF ve diğerleri)<sup>(1)</sup>.

Heterojen yapı ve grubun genişliği göz önüne alındığında bu hastalıkların gelişiminde rolü olan farklı mekanizmaların hepsinden burada bahsetmemiz olası gözükmemektedir. Ancak bu hastalıkların bu gruba dahil edilme gerekçeleri olan benzer özellikleri göz önüne aldığımızda, hemen hepsinde, farklı nedenlerle ve farklı mekanizmalarla tetiklenen inflamasyonun zamanla fibrozis gelişimi ile sonuçlandığını görmekteyiz. Klinik tablonun oluşumunda, altta yatan neden ne olursa olsun alveolo-kapiller düzeyde gaz alış verişinde bozukluğa bağlı gelişen hipoksinin süresi ve derecesi temel rolü oynamaktadır. Fibrozis ilerledikçe klinik tablo iyice belirginleşmekte ve geri dönüşümsüz özellik kazanabilmektedir.

### FİBROZİS GELİŞİMİ

Fibrozisin gelişiminde alveol epiteli ve kapiller endotelde oluşan hasar önemli rol oynamaktadır. Fibrozis ilerlerken myofibroblastlar proliferasyon olur, kollajen ve proteoglikanlar birikir. Kollajen doğrudan interstisyumda birikebileceği gibi, fibrogenezin asıl gerçekleştiği yer olan alveol boşluklarında oluşan kollajen daha sonra interstisyel alana geçebilmektedir. Fibrozis gelişimine makrofajlar ve lenfositler kritik rol oynamaktadır; ancak tek başına bir hücre veya bir hücre ürününden çok epitelyal, entotelyal,

inflatuar ve fibroblastik hücreler arasındaki karmaşık bir etkileşim fibrozisin hızını ve derecesini belirlemektedir. Ultrastrüktürel çalışmalarda İPF'de hastalığın erken dönemlerinde hem epitel hem de endotel hasarı gösterilmiştir. Benzer bulgular (tip II hücre hiperplazisi ve nadiren alveol içerisinde proteinöz eksuda birikimi) ışık mikroskobu ile de görülebilir. Epitelde oluşan hasar farklı sonuçlar doğurabilir. Örneğin epitel hücreleri, fibroblast gelişimini bloke eden prostoglandin E2 üretmektedir; epitel hücrelerinin sayısında azalma en azından teorik olarak fibroblast aktivasyonunu kolaylaştırabilir. Epitel hücreleri aynı zamanda endotelin-1, diğer profibrotik ve proinflatuar sitokinlerin kaynağıdır (5).

Endotel hücre hasarı da fibrozis gelişiminde önemli bir role sahiptir. Teorik olarak trombin ve fibroblastlar üzerindeki aktive edici etkisi sonucu interstisyumda kollajen birikimine yol açabilir. Ayrıca permeabilite artışı sonucu interstisyumda ve alveol boşluğunda daha fazla sıvı ve protein birikimi olacaktır. Vasküler endotel hücreleri ayrıca alveollerde inflammatuar hücre birikimine yol açan adhezyon moleküllerini de salgılamaktadır(5).

İdyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda BAL sıvısında ve interstisyel alanda bol miktarda lökosit, eozinofil, makrofaj, az miktarda da lenfosit birikimi olduğu belirlenmiştir. Bu hücrelerin hepsi hem alveol ve endotel hasarının oluşmasında hem de interstisyel fibrozis gelişiminde rol oynayabilir. Makrofajlar inflammatuar reaksiyon gelişiminde özel bir yere sahip gibi gözükmektedir. İnterstisyel makrofajların lokal proliferasyonu ve monositlerin göçü sonucu sayılarında artış görülür. Makrofajlar, nötrofil ve eozinofillerle birlikte doğrudan epitele ve endotele zarar veren oksidan oluşumuna yol açarlar. Nötrofiller, oksidanlara ilaveten bağ dokusu matrisini parçalayan proteaz ve kollajenaz salgılayarak doku hasarının büyümesine neden olurlar. Lenfositlerin ve mast hücrelerinin de fibrozis patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Miyofibroblastlar ise kollajen üretimine katkı yapmakla beraber diğer inflammatuar hücreler üzerinde de etkiye sahiptir. Yine fibrozis gelişiminde anjiyogenezin önemli rolü olduğu düşünülmektedir(5).

### Akciğer Fibrozisi Gelişiminde Sitokinler

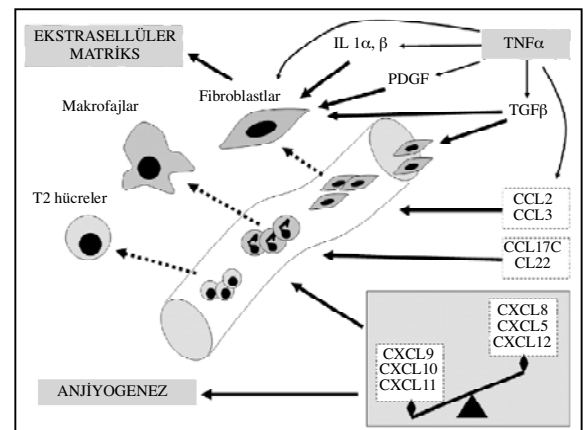
Akciğer fibrozisinin patogenezinin aydınlatmaya

yönelik olarak yapılan çalışmalar büyük ölçüde bleomisinle oluşturulan fibrozis modelinin kullanıldığı hayvan çalışmalarına dayanmaktadır. Bu çalışmalarda kemokin/sitokin ağının akciğerde fibrozis gelişiminin farklı basamaklarında rol aldığı gösterilmiştir(6). Fibrozis oluşumunda birçok sitokinin olası rolüne rağmen, interlökin-1 (IL-1), TNF- $\alpha$  ve CXC kemokin ailesi gibi bazı sitokinlerin rolü üzerinde daha fazla durulmuştur. Fakat fibrozis gelişiminde CC kemokin ailesi, TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ) ve PDGF (platelet derived growth factor) gibi sitokinlerin de rolü olduğu gösterilmiştir(6).

IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  güçlü inflammatuar özelliği olan sitokinlerdir. Her iki sitokin de PDGF yapımını, fibroblast proliferasyonunu ve prokollajen tip I ve tip II sentezini artırarak fibrozis gelişimine katkıda bulunur(7, 8).

Hayvan çalışmalarında IL-1 $\beta$ 'nin epitelyal hücrelerde geçici bir süre aşırı ekspresyonu sonucu akut inflamasyon ve doku harabiyeti olduğu, daha sonra bunu TGF- $\beta$  gibi fibrojenik sitokinlerin yapımı ve progresif interstisyel fibrozisin izlediği gösterilmiştir (9). IL-1 $\beta$ , fibrozis öncüsü olarak, etkisini akciğer fibroblastlarındaki osteopontin ekspresyonunu indükleyerek göstermektedir(6).

TNF- $\alpha$  inflammatuar etkisini mononükleer hücreler, nötrofiller ve endotelial hücreler üzerinden göstermekte; aktive makrofajlar, lenfositler, epitel hücreleri ve endotel hücreleri tarafından yapılmaktadır. Bu inflamasyon öncüsü sitokin, hem hücrelerin adhezyonu ve endotelden geçişinin uyarılmasında hem de sitokin/kemokin kaskadının ilk aşamalarında santral bir role sahiptir (Şekil 1)(10).



Şekil 1: Fibrozis gelişiminde sitokinler ve kemokinler (ayrıntılı açıklama için yazıya bakınız).

Doğrudan veya dolaylı olarak TGF- $\beta$ , IL-1, IL-6, CXCL8, CCL2, PGDF ve granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör gibi çok sayıda faktörün yapısını da uyarmaktadır. Ayrıca fibroblast proliferasyonunu ve fibroblastların ekstrasellüler matriks üzerindeki etkilerini tetikler<sup>(6)</sup>.

CC kemokin ailesinden CCL2 ve CCL3, epitel hücreleri-miyofibroblast eksenine etki eden monositlerin inflamasyon yerine çekilmesinden sorumlu proinflamatuvar sitokinlerdir; lenfositler, makrofajlar, fibroblastlar ve epitel hücreleri tarafından yapılmaktadır. Yardımcı T lenfositler (Th2) de akciğer fibrozisinin gelişimine katkıda bulunurlar. Akciğerde oluşan fibroproliferatif olayların gelişiminde, immün sistemde Th2 yönüne kaymanın rolü olduğu düşünülmektedir. Th2 sitokin yanıtı ile kontrol edilen iki CC sitokin (CCL17 ve CCL22) de fibrozis ile ilişkisi gösterilmiştir<sup>(11)</sup>.

Bir diğer kemokin grubu, heparin bağlayan proteinler olan CXC kemokin grubudur. Bu gruptaki kemokinler genelde CXC motifi taşımaktadır; ancak ERL motifinin bulunup bulunmaması anjiyogenik aktivitelerini belirler. CXCL8 ve CXCL5 gibi ERL motifi taşıyan CXC kemokinler, anjiyogenik aktivite gösteren sitokinler arasında yer alırken; CXCL9, CXCL10 ve CXCL11 gibi sitokinler ise anjiyostatik özellik gösterir<sup>(12)</sup>. Yapılan bir çalışmada IPF'lilerde kontrollere göre CXCL8 ve CXCL5 düzeyinin arttığı, aksine CXCL10 düzeylerinin ise anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir<sup>(13, 14)</sup>.

TGF- $\beta$  çok sayıda fonksiyonu olan bir sitokindir. Hücre büyümesi ve farklılaşması, ekstrasellüler matriks yapımı, embriyonik gelişim ve yara iyileşmesi üzerine etkisi bulunmaktadır<sup>(15)</sup>. Üç izoformu vardır; bunlardan TGF- $\beta_1$  akciğer fibrozisi gelişiminde TNF- $\alpha$  gibi santral bir role sahiptir<sup>(16)</sup>. TGF- $\beta_1$  gen ekspresyonu ve protein sekresyonunun hem bleomisinle indüklenen fibrozis çalışmalarında<sup>(17)</sup> hem de IPF'li hastalarda arttığı gösterilmiştir<sup>(18)</sup>. TGF- $\beta$  ekstrasellüler matriksin indüksiyonu, anjiyogenin uyarılması, monositlerin ve fibroblastların aktivasyonu yoluyla fibrozis gelişimi üzerinde düzenleyici rolü bulunmaktadır.

PDGF diğer sitokinlerin başlattığı fibrozis sürecinin ilerlemesinde ara bir basamakta yer alır. Bir çok hücre tarafından yapılmaktadır. PDGF ekspresyonunun fibrozis varlığında artması ve PDGF'nin bloke edilmesi durumunda radyasyon fibrozisi

gelişiminin önemli ölçüde azaldığının gösterilmesi<sup>(19)</sup> PDGF'nin fibrozis gelişiminde önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Akciğer fibrozisinde sitokinlerin rolü Şekil 1'de özetlenmiştir.

### **Fibrozis Gelişimini Etkileyen Faktörler İPF'de**

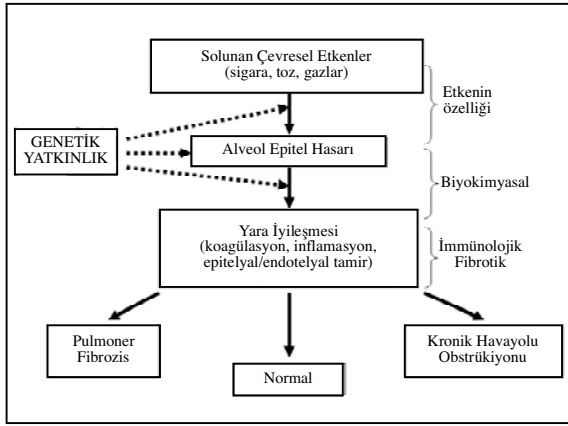
#### **Fibrozis Gelişiminde Farklı Mekanizma**

Son zamanlarda İPF patogenezinde inflamasyondan çok epitel ile mezenkimal hücreler arasındaki etkileşimin rolü üzerinde durulmaktadır<sup>(20)</sup>. Difüz parankimal akciğer hastalıklarında akciğer fibrozunun gelişiminde oluşan bir hasar sonucu önce inflamasyon geliştiği, eğer inflamasyon düzelmez ise inflamasyonu takiben fibroblast proliferasyonu/aktivasyonu ve ekstrasellüler matriks birikimiyle fibrozisin oluştuğu yönünde yaygın bir inanış bulunmaktadır. Ancak son dönemde ortaya konulan veriler ışığında çoğu DPAH için (örneğin hipersensitivite pnömonisi) benzer bir sıralama halen daha geçerli olmakla birlikte, örneğin İPF'de fibrozis gelişiminin büyük olasılıkla bu şekilde olmadığı, farklı bir mekanizma ile doğrudan epitel hasarına bağlı fibroblastik aktivite sonucu fibrozis geliştiği düşünülmektedir<sup>(20, 21)</sup>. İPF'de görülen "usual" interstisyel pnömoni paterninde inflamasyon belirgin bir bulgu olarak göze çarpmadığı gibi, bu hastalarda fibrozis gelişiminde inflamasyonun rol oynamadığı, klinik olarak inflamasyon ölçümlerinin hastalığın derecesiyle korelasyon göstermediği ve hastalığın anti-inflamatuvar tedaviye yeterli yanıt oluşturmadığı dikkati çekmektedir. Sonuç olarak İPF'de fibrozis gelişiminde inflamasyondan çok epitel hasarı ve anormal yara iyileşmesi daha fazla rol oynamaktadır<sup>(20)</sup>.

#### **Genetiğin Rolü**

Akciğer fibrozunun gelişiminde genetik faktörlerin etkisinin olabileceğini gösteren çok sayıda kanıt vardır<sup>(22)</sup>. Birincisi, örneğin silika ve asbest gibi fibrojenik tozlara aynı derecede maruz kalanlarda akciğer fibrozisi gelişiminde ciddi farklılıklar görülmektedir. İkincisi, deneysel olarak fibrozis indüklendiğinde farelerde akrabalık derecesine göre farklı yanıt oluşmaktadır. Üçüncüsü, akciğerde fibrozis seyreden bir çok genetik hastalık tanımlanmıştır: Tuberoskleroz, nörofibromatoz, Nieman-Pick hastalığı, Gaucher hastalığı, Hermansky-Pudlak sendromu ve ailesel hiperkalsiürik hiperkalsemi gibi.

Dördüncüsü, ve belki de genetik predispozisyonu gösteren en iyi örnek, farklı çevrelerde büyüdükleri halde ailesel IPF görülmesi sayılabilir<sup>(22)</sup>. Ailesel fibrozis görülen olgularda surfaktan protein C'yi kodlayan genlerde mutasyon olduğu gösterilmiştir<sup>(23)</sup>. Fibrozis gelişiminde genetiğin rolünü araştıran çok sayıda çalışma yapılmış; IL-1 reseptör antagonisti, TNF- $\alpha$ , eritrosit kompleman reseptör 1, surfaktan protein A, surfaktan protein B ve TGF- $\beta$  genleri ile fibrozis gelişimi arasında ilişki tespit edilmiştir<sup>(24)</sup>. Genetik faktörler fibrozis gelişiminde farklı aşamalarda devreye girebilmektedir (Şekil 2)<sup>(4, 25)</sup>.



Şekil 2: Fibrozis gelişim mekanizmaları ve genetiğin olası rolü.

### Mineral Miktarı ve Fiziksel Özelliği

Mineral toz maruziyetinde solunan partikülün miktarı ve fiziksel özelliği (örneğin çapı) oluşan akciğer hasarının derecesini belirlemektedir<sup>(26)</sup>. Akciğerin temizleme kapasitesi aşırı yüklendiğinde solunan partiküller alveol epitelini tarafından alınarak interstisyumda depolanır. Bu interstiyel partiküller inflamatuvar süreci aktive eder; ardından makrofaj kökenli büyüme faktörleri salınarak pulmoner fibrozisin gelişiminde önemli rol oynayan mezenkimal proliferasyon ve ekstrasellüler matris birikimine yol açar<sup>(27)</sup>.

### Anatomik ve Fizyolojik Bozukluk Fibrozisi Kolaylaştırır

Partikül veya fiberlerin penetrasyonu ve birikimi, anatomik ve fizyolojik özelliklere bağlıdır. Hava yollarında ve/veya akciğer parankiminde anormallik olması durumunda solunan partikül ve fiber birikiminin çok daha fazla olduğu gösterilmiştir<sup>(28)</sup>. Ayrıca dakika ventilasyonda artış olması durumunda (örneğin egzersiz) akciğerlere ulaşan partikül miktarı belirgin ölçüde artmaktadır.

### Oksidatif Strese Yol Açan Ajanlar Fibrozis Yapar

Solunan ajanlarla (örneğin sigara içimi, silika) indüklenen oksidatif stres ile antioksidan koruyucu mekanizmalar arasındaki dengesizlik pulmoner fibrozis gelişiminde rol oynar<sup>(29)</sup>. Hücre kültüründe fibroblast proliferasyonu hidrojen peroksit ile uyarılmaktadır. Akciğerde oksidatif strese yol açan çevresel ajanlarla ilgili diğer bir bağlantı da, kömür işçileri pnömokonyozu ve hipersensitivite pnömonisi olan hastalardaki antioksidan glutasyon-bağımlı enzimlerin düzeyindeki anormalliğin tespiti ile sağlanmıştır. Ayrıca İPF'li hastaların BAL sıvılarında da düşük glutasyon düzeyleri belirlenmiştir<sup>(29)</sup>. Tüm bu bulgular bir arada ele alındığında oksidatif strese yol açan ajanların akciğerlerde pulmoner fibrozise yol açtığı söylenebilir.

### İmmün Yanıtın Rolü

Farklı ajanlara karşı oluşan immün yanıtta farklılıklar, fibroblastlar ve epitel hasarına karşı oluşan fibrotik yanıtta önemli bir etkiye sahiptir<sup>(30)</sup>. Berilyoz, üzerinde en fazla çalışma yapılan çevresel akciğer hastalıklarından birisidir. Elde edilen veriler hastalık gelişimini belirlemede konak duyarlılığının önemli rol olduğunu düşündürmektedir. Örneğin HLA-DPB1 glutamat 69 genetik belirteci, berilyoz gelişiminde risk artışı ile ilişkilendirilmiştir<sup>(31)</sup>. Ağır maruziyet bulunan olgularda, hastalık riskinin bu alel bulunanlarda bulunmayanlara göre 8-10 kat daha fazla arttığı gösterilmiştir<sup>(32)</sup>.

### Sigara İçiminin Rolü

Sigara ile ilişkili interstiyel akciğer hastalığı terimi, etyolojik olarak sigara içimiyle ilişkilendirilen interstiyel akciğer hastalıkları olan respiratuvar bronşiyolite eşlik eden interstiyel akciğer hastalığı (RB-İAH), deskuamatif interstiyel pnömoni (DİP) ve pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz (PLHH) arasındaki ilişkiyi tanımlamak için kullanılmaktadır<sup>(33, 34)</sup>. Ancak sigara içimini bu hastalıkların gelişimiyle ilişkilendiren patojenik mekanizmalar henüz netlik kazanmamıştır<sup>(35)</sup>. Muhtemelen bu hastalıklar, duyarlı bireylerde bronşiyoller veya alveoler epitelde oluşan hasarı takiben oluşmaktadır. Birçok çalışmada birbiriyle uyumlu olarak PLHH'li hastaların % 90'dan fazlasının aktif sigara içici veya daha önce sigara kullanmış olduğu<sup>(36)</sup> ve sigaranın PLHH gelişiminde güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir<sup>(37)</sup>. Pulmoner

langerhans hücreli histiyositozlu hastalarda tütün glikoproteinlerine karşı anormal T-hücre proliferatif yanıtı yanı sıra, akciğerdeki nöroendokrin hücrelerden bombesin-benzeri peptidlerin salınımında da bir artış söz konusudur<sup>(38)</sup>. Pulmoner langerhans hücreli histiyositoz patogenezinde bombesin-benzeri peptidlerin yapımındaki artışın temel rol oynadığı düşünülmektedir. Bombesin-benzeri peptidler monositler için kemotaktik, epitelyal hücreler ve fibroblastlar için mitojeniktir; ayrıca sitokin yapımını artırmaktadırlar<sup>(39)</sup>. Respiratuvar bronşiyolitli hastalarda mikroskopik düzeyde alveol duvarı hasarı bulunması bu bronşiyolitlin sentrilobüler amfizemin bir prekürsörü olabileceği görüşünü desteklemektedir<sup>(40)</sup>. DİP ve RB-İAH günümüzde idyopatik interstisyel pnömoniler olarak sınıflandırılmaktadırlar<sup>(1)</sup>; ancak bazı otörler bu iki antitenin idyopatik olmadığını, sigaraya sekonder geliştiği görüşünü desteklemektedirler<sup>(41)</sup>. Bazı olgularda ise sigara içimi, hastalığın gelişiminde negatif yönde etki etmektedir (hipersensitivite pnömonisi, sarkoidoz)<sup>(33, 42)</sup>.

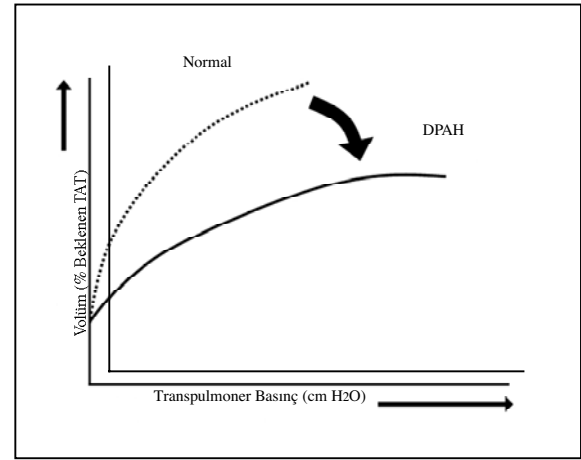
## SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

### Statik Akciğer Kompliyansı

Difüz pulmoner akciğer hastalıklarında tipik olarak restriktif tipte ventilatuar bozukluk görülür. Normal bireylere göre statik akciğer kompliyansı (SAK) azalır; statik ekspiratuvar basınç-volüm eğrisi aşağıya ve sağa doğru yer değiştirir (Şekil 3)<sup>(44, 45)</sup>. Statik akciğer kompliyansı akciğerin elastisitesini yansıtır. Azalması elastisitenin azaldığının yani akciğerin katılaştığının göstergesidir. Basınç-volüm eğrisi, SAK'nı grafiksel olarak ifade etmektedir. Burada kullanılan basınç, transpulmoner basınç olup alveol ve plevral basınç arasındaki farka eşittir. SAK her bir basınç ünitesindeki değişikliğe karşın oluşan volüm değişikliği olarak tanımlanır, litre/cm H<sub>2</sub>O olarak belirlenir ve normal değeri 0,2 L/cm H<sub>2</sub>O'dur<sup>(43)</sup>.

Statik akciğer kompliyansının azalması multifaktöriyeldir. Akciğer volümlerinin azalması, alveoler distansiyonun azalması, akciğerin elastik özelliklerindeki değişiklikler ve alveol yüzey basıncındaki artış kompliyans azalmasına katkıda bulunmaktadır. Alveoler distansiyonun azalması (alveol büzüşmesi) hastalığın tipine göre ve kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Akciğer volümlerindeki azalma, statik akciğer kompliyansındaki azalmanın en

önemli nedeni gibi gözükmetedir. Ayrıca fonksiyonel alveol kaybının da statik akciğer kompliyansında azalmaya katkısı olduğu, özellikle hastalığın ileri dönemlerinde bunun ön plana çıktığı öne sürülmüştür<sup>(46)</sup>. Statik akciğer kompliyansının azalmasına katkısı olan diğer faktörler; dokudaki elastik komponentlerdeki değişiklikler<sup>(44, 47)</sup>, alveol boyutunda azalma<sup>(48)</sup> ve pulmoner sürfaktanın içeriğinde veya miktarındaki değişikliğe bağlı alveol yüzey basıncında artma<sup>(49, 50)</sup> olarak ifade edilmektedir. Ancak tüm bu mekanizmalar akciğer volümlerindeki azalmaya göre daha az etkiye sahiptir.

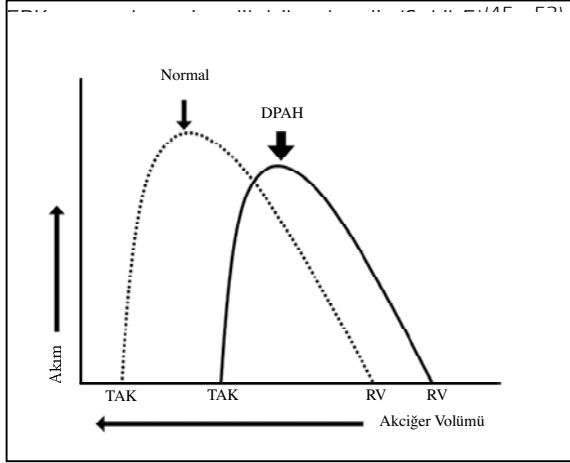


**Şekil 3:** Difüz parankimal akciğer hastalıklarında statik akciğer kompliyansı normal bireylere göre azalmaktadır (basınç-volüm eğrisiyle ifade edilmiştir). DPAH: Difüz parankimal akciğer hastalıkları, TAK: Total akciğer kapasitesi.

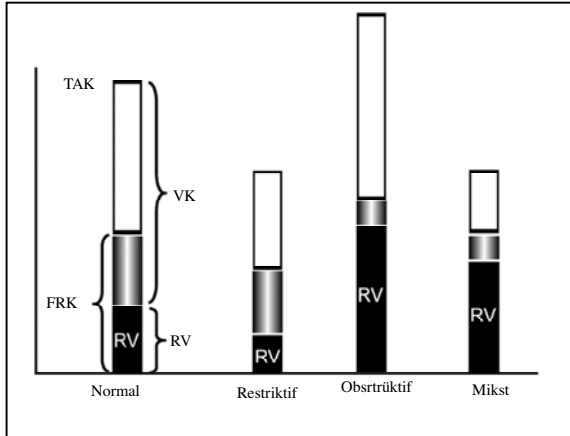
### Statik Akciğer Volümleri

Statik akciğer volümleri DPAH'nda tipik olarak azalmıştır (Şekil 4). Vital kapasite (VK) genel olarak azalmıştır; ancak bu azalma kişiden kişiye oldukça fazla değişkenlik göstermektedir. Ayrıca VK'de görülen azalma sadece DPAH'na özgü olmayıp obstrüktif akciğer hastalıklarında, inspiratuar kas güçsüzlüğü, göğüs duvarı anomalileri, akciğer rezeksiyonu veya hastanın testi doğru yapamaması nedeniyle de azalmış olabilir. Hastalığın erken dönemlerinde tamamen normal olabilir<sup>(45)</sup>. Vital kapasitenin azalması fonksiyon gören alveoler ünite sayısındaki azalmayı yansıtır. Fonksiyonel olarak alveoler ünitelerin azalması ise hastalığa bağlı obliterasyon, eksuda, ödem veya inflamatuvar materyalle alveolerin dolması sonucu oluşur<sup>(45)</sup>. Fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRK) de azalma görülür; ancak bu azalma VK'de ve total akciğer kapasitesindeki (TAK) azalmaya göre daha azdır.

Farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre DPAH olan hastalarda ortalama FRK beklenenin % 79'u iken ortalama VK ve TAK değerleri sırasıyla beklenenin % 63'ü ve % 72'sidir. Eş zamanlı olarak FRK/TAK oranı azalırken inspiratuar kapasitede de azalma görülür<sup>(51)</sup>. TAK'deki azalma da VK'ye göre daha azdır. TAK, inspiratuar kas gücü ile hem akciğer hem de göğüs duvarı elastik geri çekilmesi arasındaki denge ile belirlenir. Azalmış akciğer kompliyansına rağmen TAK'nin fazla azalmamasının nedeni inspiratuar kasların mekanik avantajı ve göğüs duvarı geri çekilme basıncının normal olmasından kaynaklanmaktadır<sup>(46, 51)</sup>. Bazı hastalarda küçük hava yolu hastalığına bağlı hava hapsi olması durumunda, yani hem obstrüktif hastalık hem de restriktif hastalık birlikte olduğu mikst olgularda (örneğin sigara içen bir idyopatik pulmoner fibrozlu hastada) rezidüel volüm artışına bağlı olarak



**Şekil 4:** Difüz parankimal akciğer hastalıklarında statik akciğer volümleri normal bireylere göre azalmaktadır (akım-volüm eğrisiyle ifade edilmiştir). DPAH: Difüz parankimal akciğer hastalıkları, TAK: Total akciğer kapasitesi, RV: Rezidüel volüm.



**Şekil 5:** Statik akciğer volümleri. Mikst olgularda fonksiyonel rezidüel kapasite korunur. TAK: Total akciğer kapasitesi, RV: Rezidüel

volüm, VK: Vital Kapasite, FRK: Fonksiyonel rezidüel kapasite. Rezidüel volüm azalmakla birlikte genelde normal değerlere yakın olarak belirlenirken RV/TAK oranı sıklıkla artar. Rezidüel volümde belirgin düşüş olmamasının nedenlerinden birisi, iyi ventile olmayan kistik alanların bulunması (bal peteği akciğeri gibi) diğeri de, sigara içme hikayesi olan olgularda küçük hava yolu hastalığı/hava hapsi bulunmasıdır. Eğer ölçümler pletismografi ile yapılıyorsa -TAK ve FRK değerleri RV değerinden hesaplandığı için-, obstrüktif komponent veya yaygın kistik değişiklik bulunan hastalarda yapılan tüm ölçümler RV artışına paralel olarak yüksek tespit edilebilir<sup>(45)</sup>.

### Havayolu Fonksiyonları

Difüz parankimal akciğer hastalıklarında hava yolu fonksiyonları genelde normal olarak belirlenir; FEV1/FVC ve FEF25-75 değerleri normal veya normalin üzerindedir. Farklı nedenlerle oluşan DPAH'nda segmental veya daha geniş bronşların duvarında histolojik olarak bazı anormallikler olduğu tespit edilmiştir. Yine küçük hava yollarında (<2mm) daralma ile birlikte peribronşiyal inflamasyon ve fibrozis sık görülür. Maksimal ekspiratuar akım eğrisinde konkavlaşma veya FEF25-75 değerindeki azalma küçük hava yolu hastalığını düşündürür. Çalışmalarda teknik olarak yapılması zor ve iyi standardize edilmemiş farklı ölçüm teknikleri kullanıldığı için (örneğin izovolümde basınç-akım ölçümleri, dinamik/statik kompliyans oranı, kapanma volümü gibi) elde edilen sonuçları yorumlamak güçleşmektedir<sup>(45)</sup>.

### Arter Kan Gazı Değişikliklerinin Mekanizması

İstirahatte hipoksi ve alveolo-arteriyel oksijen gradiyent ( $P(A-a)O_2$ ) artışı DPAH'da görülen tipik arter kan gazı değişiklikleridir. İstirahatta ölçülen  $PaO_2$  değeri çoğu zaman (özellikle erken dönemlerde) hastalığın şiddetiyle korele değildir. Erken dönemde  $PaO_2$  tamamen normal olabilir. Fakat  $P(A-a)O_2$  artabilir<sup>(45)</sup>. Arteriyel karbondioksit basıncı ( $PaCO_2$ ) genelde normal düzeydedir, ancak bir grup hastada hiperventilasyon nedeniyle düşüş görülebilir. Arteriyel pH tipik olarak normaldir.  $PaCO_2$  artışı terminal dönemdeki hastalar dışında pek gözlenmez; çünkü alveolo-kapiller düzeyde gaz değişimi ile ilgili ciddi problem olsa bile hiperventilasyon nedeniyle karbondioksit düzeyi korunur. Difüzyon kapasitesi

(DLCO) veya transfer faktör karakteristik olarak azalır. Bu azalma akciğer volüm-lerinde belirlenen azalmaya göre daha belirgindir<sup>(45)</sup>. Tek soluk DLCO ölçümünün oksijen desatürasyonu hakkında bir öngöründe bulunabileceği bildirilmiş olmasına karşın, istirahatte normal PaO<sub>2</sub> ve DLCO belirlenen olgularda ciddi oksijen desaturasyonları oluşabilmektedir<sup>(53)</sup>. Bu nedenle tek başına DLCO ölçümünün gaz değişiminin natürü ve şiddetinin değerlendirilmesinde formal egzersiz testi ile birlikte arter kan gazı analizinin yerini alamayacağı düşünülmektedir<sup>(53)</sup>.

Hem PaO<sub>2</sub> hem de DLCO'daki azalmaya yol açan başlıca nedenler, gaz değişiminde kullanılan alveoler kapiller yatağın azalması, alveolo-kapiller membranın kalınlaşması ve kapiller kan akımının azalmasıdır. DLCO'daki azalmadan bağımsız olarak hem istirahatte hem de egzersizde PaO<sub>2</sub>'nin azalmasının diğer nedenleri olarak ventilasyon-perfüzyon dengesizliği, sağdan sola şant ve özellikle egzersizde eritrositlerin kapiller yataktan hızlı geçişi olduğu söylenebilir<sup>(45)</sup>.

Alveollerden kapillerlere gaz geçişinin yani difüzyonun azalması alveolo-kapiller membrandaki anormallik veya kan akımındaki azalma nedeniyle oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda her iki mekanizmanın, difüzyonu farklı derecede etkilediği, fakat alveolo-kapiller membran anomalilerinin daha ön planda olduğu ortaya konulmaktadır<sup>(54, 55)</sup>. Morfometrik çalışmalar ise membranın kalınlaşmasından çok, ortalama membran yüzeyindeki azalmanın daha belirgin rol oynadığını göstermektedir<sup>(56)</sup>. DLCO pulmoner hemorajisi olan hastalarda alveollerdeki eritrositlerin CO'ü hızlı absorpsiyonu nedeniyle artar. Bu artışın gerçekten alveoler hemorajiden kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek için seri DLCO yapılması önerilmektedir<sup>(57)</sup>. Çünkü tekrarlayan ölçümlerde alveoldeki eritrositler CO ile doydukça bir sonraki testin DLCO değeri daha düşük çıkmaktadır. Ayrıca önceden tanı konulan olgularda DLCO artışı hastalığın aktivitesinin belirlenmesinde kullanılmaktadır<sup>(42)</sup>. Hipoksinin diğer bir nedeni de DPAH'nın akciğeri tutulum özelliğinden kaynaklanan ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliğidir. Yapılan incelemelerle bölgesel V/Q farklılıkları olduğu ortaya konulmuştur. Alveollerin büyük bir kısmında V/Q oranı korunurken (V/Q=1.0) yaklaşık %9'luk bir

kısmında V/Q oranında belirgin azalma (V/Q<0.1) vardır. İstirahattaki hipoksinin neredeyse tamamen bu mekanizmayla oluştuğunu iddia eden çalışmaların yanı sıra sadece küçük bir hasta grubunda bu mekanizmanın rol oynadığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır<sup>(58)</sup>.

İstirahatta görülen hipoksiye sağdan-sola şantın katkısının minimal düzeyde olduğuna inanılmaktadır. Ancak bir grup hastada hastalığın seyrinde herhangi bir dönemde klinik olarak ciddi düzeyde şant gelişebilir. Bu şantlar şu mekanizmalardan bir veya birkaçı ile ilişkili olabilir: 1) Pulmoner ve bronşiyal dolaşım arasında anastomoz gelişimi, 2) pulmoner arter basıncında artış, 3) sağ ventrikül hipertrofisi ile birlikte ciddi pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği sağdan-sola intrakardiyak şant gelişimi<sup>(45)</sup>.

### **Egzersiz Patofizyolojisi ve Egzersiz İntoleransı**

Difüz parankimal akciğer hastalığı olan hastalarda ventilatuar mekaniklerdeki bozulmaya bağlı olarak pik ventilasyon azalırken, bunu kompanse etmek için dakikadaki ventilasyon sayısı artar. Yani **yüksek frekanslı** ve **düşük tidal volümlü** bir solunum paterni görülür. Bu artış özellikle oksijen tüketimini artıran efor sonrası iyice belirginleşir. Eforla birlikte ventilasyon sayısındaki artışın nedenleri 1) fizyolojik ölü boşlukta artış, 2) egzersizin indüklediği hipoksemi, 3) aşırı metabolik asidoz ve 4) olası nörojenik mekanizmalardır.

Difüz parankimal akciğer hastalığı olan hastalarda fizyolojik ölü boşluğun (VD) ve fizyolojik ölü boşluğun tidal volüme oranının (VD/VT) arttığı bir çok çalışmada gösterilmiştir<sup>(59, 60)</sup>. Egzersiz sırasında olguların yarıya yakınında VD/VT artışı görülmektedir. Bu hastalarda VD/VT artışından sorumlu temel mekanizma normal ventile olan alveollerin bir kısmının perfüzyonunun kapiller harabiyet sonucu azalmasıdır. Daha önce belirtildiği gibi yüksek VD/VT'nin kompanse edilebilmesi ve ökapnik durumun devam ettirilmesi için dakika ventilasyonunun artması gerekmektedir.

Yine bu hastalarda egzersizde hipokseminin belirginleştiği ortaya konulmuştur<sup>(45)</sup>. Hastalığın erken dönemlerinde ve istirahatta hipoksemi olmayan hastalarda bile egzersiz sırasında hipoksi görülebilir. Egzersizin tetiklediği hipoksi, egzersiz sırasında yeterli kapiller yatak olmamasına bağlı olarak akciğerden gaz alış verişinin yapıldığı yüzeyden eritrositlerin

geçiş zamanının uzamasına ve düşük V/Q oranı, şant oluşumu nedeniyle pulmoner venle taşınan kanın oksijenlenmesindeki azalma sonucu oluşmaktadır.

Normal bireylerde egzersiz esnasında DLco artar. Egzersizle birlikte daha önce perfüze olmayan kapiller yataklar faaliyete geçerek kapiller kan akımında dolayısıyla gaz alış-verişinin yapıldığı yüzey alanında artışa yol açar. Bu mekanizmanın DPAH'nda çalışmadığı anlaşılmaktadır. Bu durum, kapillerlerin yeterince çalışmaması ve kan akımındaki azalmaya bağlanmaktadır<sup>(61)</sup>. Difüzyon azaldığı için sonuç olarak  $P_{(A-a)O_2}$  artışı kaçınılmaz olacaktır. Bazı hastalarda (özellikle kardiyak fonksiyonları bozulan veya ağır etkilenme olan) erken dönemde metabolik asidoz gelişimi hiperventilasyon yanıtının gelişimine katkıda bulunabilir. DPAH'nda egzersizdeki hiperventilasyon yanıtına bazı nörojenik faktörler de katkıda bulunabilir. Önceleri bu yanıtı vagus aracılıklı J-reseptör uyarısının yol açtığı düşünülmekteydi; ancak bu reseptörün rolü henüz kesinlik kazanmamıştır<sup>(45)</sup>.

Difüz parankimal akciğer hastalıklarında görülen egzersiz kısıtlanması multifaktöriyeldir; hastadan hastaya değiştiği gibi bir hastada farklı dönemlerde farklı özellikler gösterebilmektedir. Fizyolojik faktörlerin yanı sıra psikolojik nedenleri de bulunmaktadır. Egzersiz intoleransına katkıda bulunan faktörler; 1) azalmış ventilatuar kapasite ve/veya artmış ventilatuar istek, 2) mekanik faktörler, 3) ventilatuar kas zayıflığı, 4) genel kas güçsüzlüğü, 5) kardiyovasküler etkilenme ve 6) periferik vasküler yetmezlik, kas iskelet sistemi problemleri veya motivasyon eksikliği gibi eşlik eden diğer durumlar.

### **Solunum Fonksiyon Testlerinin Klinikte Kullanımı**

Solunum fonksiyon testleri tanı koyma, hastalığın şiddetini belirleme, tedaviye yanıtı ölçme ve hastalığın seyrini takipte kullanılmaktadır. Tanıda tek başına bir anlam ifade etmemektedirler; ancak hastaların büyük bir bölümünde klinik, radyolojik ve histolojik bulgularla bir arada değerlendirildiğinde tanıda önemli katkı sağlamaktadırlar. Bazı olgularda belirgin radyolojik ve histolojik bulgu olmasına rağmen VC ve DLco normal olabileceği gibi, aksine olguların yaklaşık %10'unda akciğer radyografisinde patoloji tespit edilmeden solunum fonksiyon testlerinde patoloji tespit edilebilmektedir<sup>(45, 62)</sup>. Yeni başlamış

öksürüğü veya efor dispnesi bulunan bir olguda ekspiratuvar akımlar normal olduğu halde TAK, VK ve DLco düşüklüğü veya egzersizde gaz değişiminde bozukluk tespit edilmesi DPAH'nı düşündürmeli, ileri inceleme yapılmalıdır. Fakat bu bulgular tamamen DPAH'na spesifik değildir. Vital kapasite göğüs duvarı ile ilgili patolojilerde, akciğer rezeksiyonu, nöromusküler hastalık veya akciğerde fibrozisle seyretmeyen başka bir durumda (yer kaplayan kitle gibi) azalabilir. Aynı şekilde DLco pulmoner vasküler hastalık, anemi ve amfizemde de azalabilir<sup>(45)</sup>. Solunum fonksiyon testleri hastalardaki fizyolojik bozukluğun derecesi hakkında oldukça yararlı olmasına rağmen tanisal değeri yoktur. Tek ölçümden çok seri ölçümler hastanın durumunu daha iyi ortaya koymaktadır. Bu amaçla statik akciğer volümleri ve DLco ölçümlerinin yapılması günlük pratikte oldukça güvenilir veriler sağlamaktadır.

Hastalıkların natürlerinin farklı olması nedeniyle ayırıcı tanıda solunum fonksiyon testlerinin rolü çalışılmış, bazı çalışmalarda önemli veriler de elde edilmiş, ancak ayırıcı tanıda kullanılacak düzeyde özgüllük ve duyarlılık değerleri sağlanamamıştır. Örneğin asbestoz, silikoz ve hipersensitivite pnömonisi gibi küçük hava yolu ekilenmesi olan hastalarda RV artarken, İPF'de daha düşük değerler elde edilmiştir. Sarkoidozda FEV1/FVC oranı granümatöz hastalık bronşiyal ağacı etkilediğinde diğer hastalıklara göre daha düşük tespit edilebilmektedir. DLco'daki azalmanın İPF'li hastalarda sarkoidoza ve asbestoza göre daha belirgin olduğu bulunmuştur. Mikst obstrüktif-restriktif patern bronşiolitis obliterans, lenfanjioleyomiyo-matoz ve PLHH gibi hastalıklarda tipik olarak görülür, ancak tanisal değildir. Restriktif patern doğrudan akciğer fibrozu ile ilişkili olarak veya sklerodermada olduğu gibi kaç güçsüzlüğü nedeniyle görülebilir. Solunum fonksiyonları hastalığın kendi etkisinin yanında hastalığın evresiyle veya kişinin sigara içme durumuna göre ciddi değişiklikler gösterebilmektedir<sup>(45)</sup>.

Difüz parankimal akciğer hastalıklarında egzersiz testinin, istirahatte yapılan değerlendirmelere üstünlük gösterdiği çok sayıda çalışmayla tekrar tekrar gösterilmiştir. Egzersiz testi, istirahatta belirgin olmayan gaz alış-veriş bozukluğunu açığa çıkarabilmektedir. Ayrıca tedavi yanıtını değerlendirmede



de kullanılmaktadır. Tedavi süresince yapılan seri ölçümlerle gaz alış-verişindeki bozukluğun düzelip düzelmediği araştırılır. Solunum fonksiyon testleri, tedavi yanıtını değerlendirme yanı sıra prognoz öngörüsünde bulunmak amacıyla da kullanılmaktadır. Bu konuda çok sayıda çalışma yapılmış; VK ve DLCO ölçümlerinin diğer kompleks ölçümlere göre daha yararlı bilgiler sağladığı gösterilmiştir<sup>(63)</sup>. Sonuç olarak, DPAH'nda genel olarak restriktif tip bozukluk görülür. Statik akciğer kompliyansı, statik akciğer volümleri azalmıştır; Küçük hava yollarının etkilendiği olgularda mikst tip patoloji tespit edilebilir. Erken dönemde solunum fonksiyon testleri tamamen normal olabilir. Bu dönemde özellikle egzersiz testi daha yararlı bilgiler sağlamaktadır. Ancak solunum fonksiyon testleri tanı ve ayırıcı tanı kullanılabilecek düzeyde özgüllük ve duyarlılık değerlerine sahip değildir. Tedaviye yanıtı ve prognozu belirlemede solunum fonksiyon testleri kullanılabilir. Bunun için çok komplike, standardize edilmemiş ölçümler yerine daha basit testler kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
2. Kayacan O, Diffüz interstiyel akciğer hastalıklarına yaklaşım. *Tuberk Toraks* 2004;52:285-99.
3. Akgün M, Mirici A, Alper F. İdiyopatik İnterstiyel Pnömoniler. *Toraks Dergisi* 2005;6:251-263.
4. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:293-8.
5. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Chapter 42: Interstitial Pneumonitis and Fibrosis. *Fraser's and Pare's Diagnosis of Diseases of the Chest*. Philadelphia, USA: W. B. Saunders Company, 1999.pp.1584-626.
6. Agostini C, Gurrieri C. Chemokine/Cytokine Cocktail in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006;357-63.
7. Goldring MB, Birkhead J, Sandell LJ, Kimura T, Krane SM. Interleukin 1 suppresses expression of cartilage-specific types II and IX collagens and increases types I and III collagens in human chondrocytes. *J Clin Invest* 1988;82:2026-37.
8. 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.
9. Kolb M, Margetts PJ, Anthony DC, Pitossi F, Gaudie J. Transient expression of IL-1 induces acute lung injury and chronic repair leading to pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 2001;107: 1529-36.
10. Zhang K, Gharaee-Kermani M, McGarry B, Remick D, Phan SH. TNF- $\alpha$  mediated lung cytokine networking and eosinophil recruitment in pulmonary fibrosis. *J Immunol* 1997;158: 954-9.
11. Belperio JA, Dy M, Murray L, Burdick MD, Xue YY, Strieter RM, Keane MP. The role of the Th2 CC chemokine ligand CCL17 in pulmonary fibrosis. *J Immunol* 2004;173:4692-8.
12. Strieter RM, Polverini PJ, Kunkel SL, et al. The functional role of the ELR motif in CXC chemokine-mediated angiogenesis. *J Biol Chem* 1995;270:27348-57.
13. Keane MP, Arenberg DA, Lynch JP III, et al. The CXC chemokines, IL-8 and IP-10, regulate angiogenic activity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Immunol* 1997;159:1437-43.
14. Keane MP, Belperio JA, Burdick MD, Lynch JP, Fishbein MC, Strieter RM. ENA-78 is an important angiogenic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2239-42.
15. Sporn MB, Roberts AB. Transforming growth factor- $\beta$ : recent progress and new challenges. *J Cell Biol* 1992;119:1017-21.
16. Broekelmann TJ, Limper AH, Colby TV, McDonald JA. Transforming growth factor 1 is present at sites of extracellular matrix gene expression in human pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:6642-6.
17. Hoyt DG, Lazo JS. Alterations in pulmonary mRNA encoding procollagens, fibronectin and transforming growth factor- $\beta$  precede bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;246:765-71.
18. Khalil N, O'Connor RN, Flanders KC, Unruh H. TGF- $\beta$ 1, but not TGF- $\beta$ 2 or TGF- $\beta$ 3, is differentially present in epithelial cells of advanced pulmonary fibrosis: an immunohistochemical study. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;14:131-8.
19. Abdollahi A, Li M, Ping G, Plathow C, Domhan S, Kiessling F, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor signaling attenuates pulmonary fibrosis. *J Exp Med* 2005;201:925-35.
20. Selman M, King TE Jr, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001;134: 136-51.
21. Pardo A, Selman M. Molecular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Front Biosci* 2002;7:d1743-d61.

22. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1146-52.
23. Lawson WE, Loyd JE. The genetic approach in pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:345-9.
24. Noguee LM, Dunbar AE III, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2001;344:573-9.
25. Nemery B, Bast A, Behr J. Interstitial lung disease induced by exogenous agents: factors governing susceptibility. *Eur Respir J* 2001;18:30s-42s.
26. Churg A. The uptake of mineral particles by human epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1124-40.
27. Vallyathan V, Shi XL, Dalal NS, Castranova V. Generation of free radicals from freshly fractured silica dust. Potential role in acute silica induced lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1231-19.
28. Begin R, Masse S, Sebastien P, et al. Asbestos exposure and retention as determinants of airway disease and asbestos alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1176-81.
29. Behr J. Oxidant and antioxidants in idiopathic pulmonary fibrosis. In: Lynch JP, editor. *Idiopathic pulmonary fibrosis*. New York: Marcel Dekker; 2004.379-96.
30. Kunkel SL, Lukacs NW, Chensue SW, Hogaboam C. Cytokine phenotypes and the progression of chronic pulmonary fibrosis. In: Lynch JP, editor. *Idiopathic pulmonary fibrosis*. New York: Marcel Dekker; 2004. 303-20.
31. Richeldi L, Sorrentino R, Saltini C. HLA-DPB1 glutamate 69: a genetic marker of beryllium disease. *Science* 1993;262:244.
32. Richeldi L, Kreiss K, Mroz MM, Zhen B, Tartoni P, Saltini C. Interaction of genetic and exposure factors in the prevalence of berylliosis. *Am J Ind Med* 1997;32:337-40.
33. Caminati A, Harari S. Smoking related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006;299-306.
34. Moon J, du Bois RM, Colby TV, Hansell DM, Nicholson AG. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999;54:1009-14.
35. Selman M. The spectrum of smoking-related interstitial lung disorders: the never-ending story of smoke and disease. *Chest* 2003;124:1185-7.
36. Harari S, Comel A. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *SarcoidosisVasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:253-62.
37. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002;346:484-90.
38. Youkeles LH, Grizzanti JN, Liao Z, Chang CJ, Rosenstreich DL. Decreased tobacco-glycoprotein-induced lymphocyte proliferation in vitro in pulmonary eosinophilic granuloma. *Am J Respir Crit CareMed* 1995;151:145-50.
39. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000;342:1969-78.
40. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974;291:755-8.
41. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1373-80.
42. Morris DG, Gotway MB, Homer RJ, et al. Diffuse Parenchymal and Alveolar Lung Diseases. In: George RB, Light RW, Matthay MA, Matthay RA, eds. *Chest Medicine: Essential of Pulmonary and Critical Care*. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2005: 234-288.
43. Winn RA, Chan ED. Laboratory Evaluation. In: Hanley ME, Welsh CH, eds. *Current Diagnosis & Treatment in Pulmonary Medicine*. International Ed. New York: McGraw Hill; 2003: 39-45.
44. 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.
45. O'Donnell D. Physiology of interstitial lung disease. In: Schwarz M, King T Jr, eds. *Interstitial lung disease*. Hamilton, ON, Canada: Marcel Dekker; 1998. pp.51-70.
46. Gibson GJ, Pride NB. Pulmonary mechanics in fibrosing alveolitis: the effects of lung shrinkage. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:637-647.
47. Knudson RJ, Kaltenborn WT. Evaluation of lung elastic recoil by exponential curve analysis. *Respir Physiol* 1981;46:29-42.
48. Haber PS, Colebatch HJH, Ng CKY, Graves IA. Alveolar size as a determinant of pulmonary distensibility in mammalian lungs. *J Appl Physiol* 1983;54:837-45.
49. McCormack FX, King TE Jr, Voelker DR, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: abnormalities in the bronchoalveolar lavage content of surfactant protein A. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:160-6.
50. Robinson PC, Watters LC, King TE, Mason RJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: abnormalities in the bronchoalveolar lavage fluid phospholipids. *Am Rev Respir Dis* 1988;137: 585-91.
51. Gottlieb DJ, Snider GL. Lung function in pulmonary fibrosis.

- In: Phan SH, Thrall RS, eds. Pulmonary Fibrosis. Lung biology in health and disease. New York: Marcel Dekker, 1995:80, 85-135.
52. King TE Jr, Schwarz MI. Approach to Diagnosis and Management of Idiopathic Interstitial Pneumonias. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA, eds. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: Elsevier, 2005: pp.1571-608.
  53. Sue DY, Oren A, Hansen JE, Wasserman K. Diffusion capacity for carbonmonoxide as a predictor of gas exchange during exercise. *N Engl J Med* 1987;316:1301-6.
  54. Georges R, Saumon G, Lafosse JE, Turiat J. Membrane-diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume. *Prog Respir Res* 1975; 8:198-212.
  55. Lafosse JE, Saumon G, Georges R. Gas exchange model of the lung. *Prog Respir Res* 1975; 8:186-97.
  56. Cassan SM, Divertie MB, Brown AL Jr. Fine structural morphometry on biopsy specimens of human lung. *Chest* 1974; 65:275-8.
  57. Green AP, Hughes JM. Serial estimations of carbon monoxide diffusing capacity in intrapulmonary haemorrhage. *Clin Sci* 1981;60:507-12.
  58. Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R, et al. Distribution of ventilation-perfusion ratios in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1976;69:256-7.
  59. Keogh BA, Lakatos E, Price D, Crystal RG. Importance of the lower respiratory tract in oxygen transfer. Exercise testing in patients with interstitial and destructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:S76-S80.
  60. Spiro SG, Dowdeswell IRG, Clark TJH. An analysis of submaximal exercise responses in patients with sarcoidosis and fibrosing alveolitis. *Br J Dis Chest* 1981;75:169-80.
  61. Hughes JMB, Lockwood DNA, Jones HA, Clark RJ. DLCO/Q and diffusion limitation at rest and on exercise in patients with interstitial fibrosis. *Respir Physiol* 1991;83:155-166.
  62. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:315-21.
  63. Kirland SH, Winterbauer RH. Pulmonary function tests and idiopathic pulmonary fibrosis. Simple may be better. *Chest* 1997;111:7-8.