

## DİFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARININ TANIMI, SINIFLANDIRILMASI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Arzu Ertürk

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

### Tanım

İlk kez 1935 yılında Hamman ve Rich tarafından ilerleyici akciğer fibrozisi tanımlanmıştır. Bugüne kadar değişik derecelerde akciğer fibrozisi ile giden akut veya kronik seyreden, nedeni bilinen veya bilinmeyen 150'nin üzerinde akciğer hastalığı tanımlanmış ve genellikle bu hastalıklara 1970'li yıllarda interstisyel akciğer hastalığı (İAH) adı verilmiştir. İnterstisyel akciğer hastalıkları benzer klinik, radyolojik ve fizyolojik karakterler taşırlar. Bu hastalıklarda akciğer parankim hasarı ve interstisyumda aşırı protein ve hücre birikimi vardır. Patogenez mekanizmaları ve histopatolojik bulguları yönünden ortak özellikler taşırlar<sup>(1,2)</sup>.

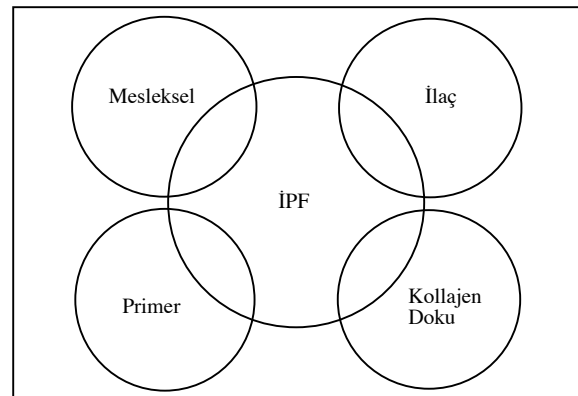
Akciğer parankimi alveol epiteli, kapiller endoteli ve bu yapılar arasındaki potansiyel boşluk ile birlikte perivasküler ve perilenfatik dokuların bulunduğu septaları kapsar. Peribronkovasküler (aksiyel), periferik (subplevral) ve parankimal (alveolar-septal) interstisyel sistemler, alveol tip-I ve tip-II hücreleri, kapiller endoteli, alveolar makrofajlar, diğer hücreler ve ekstrasellüler matris bu anatomik yapıyı oluşturmaktadır<sup>(3)</sup>. İnterstisyel akciğer hastalığı sürecinde tüm akciğer parankimi etkilenir. Bu nedenle de İAH yerine Difüz Parankimal Akciğer Hastalığı (DPAH) terimi kullanılması daha uygun bulunmuştur ve günümüzde bu terim kullanılmaktadır<sup>(1,2)</sup>.

Difüz parankimal akciğer hastalığında olay çoğunlukla alveol epitelinin hasarlanması ile başlar, epitel hücre hasarı inflamatuvar hücre göçüne ve tip-II alveol hücre proliferasyonuna, ekstrasellüler matris proteinlerinin aşırı yapımına neden olur. Tanım, sınıflandırma ve tanı zorluğu DPAH'nın geniş bir yelpazeyi kapsamamasından kaynaklanır. Bu gruba giren bronşiyolit obliterans organize pnömoni (BOOP) difüz bir dağılım göstermez, yama tarzı infiltrasyonlarla karakterlidir, diğer taraftan sekonder

olarak akciğer parankiminin tutulduğu maligniteler, infeksiyonlar ve konnektif doku hastalıkları bu grubun içinde yer alır. Aynı klinik antiteler içinde farklı terimler kullanılmış ve halen de kullanılmaktadır (örneğin; Kriptojenik organize pnömoni (KOP)-BOOP; idyopatik pulmoner fibroz (İPF)- kriptojenik fibrozan alveolit; hipersensitivite pnömonisi- ekstresek alerjik alveolitis) (4).

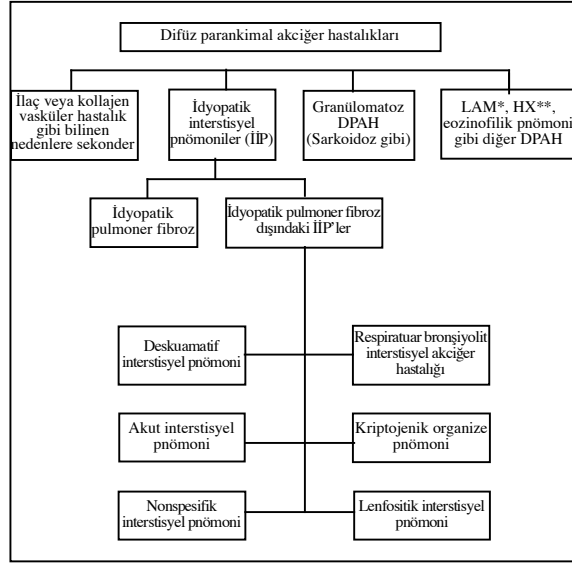
### Sınıflandırma

Difüz parankimal hastalıklarının sınıflandırılması; klinik, histopatolojik, etyolojik, tedaviye yanıt özelliklerine göre yapılmaktadır. Klinik, histopatolojik ve etyolojik sınıflandırmada DPAH birbiri ile örtüşür (Şekil-1)<sup>(1,5)</sup>. Klinik sınıflamada, değişik gruptaki hastalarda aynı histopatolojik görünüm saptanabilir. İlaç toksisitesine veya kollajen doku hastalığına bağlı DPAH nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) patolojik paternini gösterebilir. Difüz alveolar hasar (DAH) patolojik paterni ilaç toksisitesi, toksik inhalasyon ya da Hamman-Rich sendromunun patolojik bulgusu olabilir. Difüz parankimal akciğer hastalıkları ERS/ATS konsensusunda Şekil-2 deki gibi sınıflandırılmıştır<sup>(6)</sup>.



Şekil 1: İnterstisyel akciğer hastalıklarının major grupları arasındaki örtüşme<sup>(1)</sup>

İdyopatik interstisyel pnömoni (İİP)'ler DPAH'nın en büyük grubunu oluştururlar. Konnektif doku hastalıkları, ilaç toksisitesi gibi nedeni bilinenler; sarkoidoz gibi granülomatöz olanlar ve lenfanjiyoleyomiyomatoz, pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz gibi özel klinik ve histopatolojik tanımlaması olanlar DPAH'nın diğer üç büyük grubunu oluştururlar (Şekil-2)(6-13).



**Şekil 2:** Difüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) konnektif doku hastalıkları, çevresel nedenler, ilaç toksikasyonu gibi nedeni bilinenler; idiyopatik interstisyel pnömoni (İİP); granülomatöz akciğer hastalıkları ve diğer interstisyel akciğer hastalıkları (İAH)'nı (lenfanjiyoleyomiyomatoz (LAM), pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz (HX), eozinofilik pnömoniler) kapsar. Yeni ATS/ERS sınıflandırmasında İdyopatik interstisyel pnömoniler (İİP)'ler iki büyük gruba ayrılmıştır. İdyopatik pulmoner fibroz tanımı yalnızca histopatolojisi olağan interstisyel pnömoni olanlar için kullanılmaktadır(6).

LAM\*: lenfanjiyoleyomiyomatoz, HX\*\*: pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz

İdyopatik interstisyel pnömoniler Liebow ve Carrington tarafından 1969'da beş histopatolojik alt grupta tanımlanmıştır. 1970'lerde idiyopatik pulmoner fibroz (İPF) tanımı kullanılmıştır. Katzenstein 1997'de İİP'lerin histopatolojik sınıflamasını tekrar düzenlemiştir (Tablo I)(6,10,11). Bu histopatolojik sınıflamalar 2002'de American Thoracic Society / European Respiratory Society (ATS/ERS) tarafından revize edilerek 2002'deki son şeklini almıştır. İdyopatik interstisyel pnömoni için geçerli ATS/ERS sınıflandırması histopatolojik görünüme göre yedi farklı klinik durumu kapsamaktadır (Tablo II). Akciğer biyopsi örneklerinin histopatolojik görünümüne dayalı İİP sınıflaması tedavi ve prognozun belirlenmesinde yardımcıdır(6-13).

Klinik, radyolojik, etyolojik, tedaviye yanıt, klinik seyir (kronik, akut, episodik), BAL bulguları ve YRBT özelliklerine göre DPAH sınıflandırılmıştır(1,2,4,5). Bu sınıflandırmalar DPAH'na tanı koyma, tedavi ve prognoz belirlemede yol göstericidir. Tablo III'de DPAH'nın etyolojilerine ve klinik yaklaşımlarına göre sınıflandırılması ve hastalıklardan örnekler izlenmektedir(4). Bir başka klinik sınıflandırma da Tablo IV'te izlenmektedir(13).

**Tablo II:** İdyopatik interstisyel pnömonilerin histopatolojik ve klinik sınıflaması-2002(6).

Histopatolojik patern	Klinik Tanı
Usual interstisyel pnömoni (UIP)	İdyopatik pulmoner fibroz/ kriptojenik fibroz an alveolit
Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP)	Nonspesifik interstisyel pnömoni (NIP)
Organize pnömoni (KOP)	Kriptojenik organize pnömoni (KOP)
Difüz alveolar hasar (DAH)	Akut interstisyel pnömoni
Respiratuar bronşiyolit (RB)	Respiratuar bronşiyolit-interstisyel akciğer hastalığı
Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)	Deskuamatif interstisyel pnömoni
Lenfositik interstisyel pnömoni (LİP)	Lenfositik interstisyel pnömoni

**Tablo I:** İdyopatik interstisyel pnömonilerin ERS/ATS 2002 öncesindeki sınıflandırılması(6).

Liebow ve Carrington (1969) Kronik form	Katzenstein (1997)	Müller ve Colby (1997)
Usual interstisyel pnömoni	Usual interstisyel pnömoni	Usual interstisyel pnömoni
Deskuamatif interstisyel pnömoni	Deskuamatif interstisyel pnömoni/ respiratuar bronşiyolit interstisyel akciğer hastalığı	Deskuamatif interstisyel pnömoni
Bronşiolitis obliterans interstisyel pnömoni ve difüz alveolar hasar		Bronşiolitis obliterans interstisyel pnömoni
Lenfositik interstisyel pnömoni	Akut interstisyel pnömoni	Akut interstisyel pnömoni
Dev hücreli interstisyel pnömoni	Nonspesifik interstisyel pnömoni	Nonspesifik interstisyel pnömoni

## Epidemiyoloji

Difüz parankimal akciğer hastalıkları ikiyüzün üzerinde hastalığı kapsar ve epidemiyolojik veriler ulusal istatistik vaka kayıtları, mortalite kayıtları, belirli hastalıkların geniş olgu serilerinden elde edilmektedir (14). Gerçek prevalans ve insidans bilinmemektedir. Epidemiyolojik verilerdeki farklılıklar DPAH'nın tanı ve sınıflandırılmasındaki farklılıklara bağlıdır. Difüz parankimal akciğer hastalıkları içerisinde İİP en sık görülen ve prognozu en kötü olanlarından biridir. İdyopatik interstisyel pnömoniler 40-70 yaş arası daha sık görülmekte olup erkeklerde daha siktir ve prevalansı yaşla artmaktadır, prevalans 35-44 yaş arası 100000'de 2,7 iken 75 yaş üzerinde 100000'de 175'dir. Ortalama yaşam süresi ise, tanı sonrası 3 yıl olarak bildirilmektedir(6).

Difüz parankimal akciğer hastalıklarının genel prevalansı New-Mexico çalışmasında erkeklerde 100000'de 80,9; kadınlarda 100000'de 67,2; yıllık insidans ise aynı çalışmada erkeklerde 100000'de 31,5; kadınlarda 100000'de 26,1 olarak bildirilmiştir. İdyopatik interstisyel pnömoni, DPAH içerisinde en sık görülen olup erkeklerde prevalansı (20,2/100000) kadınlardan (13,2/100000) biraz daha yüksektir. Aynı çalışmada yıllık insidans erkeklerde 10,7/100000 ve kadınlarda 7,4/100000 bulunmuştur(14). Coultas ve arkadaşlarının Bernalillo kasabesindeki hastalıkların ICD (The International Classification of Diseases) kodlarına göre yaptıkları çalışmasında diğer DPAH'daki insidans ve prevalans verileri Tablo V'de izlenmektedir. İdyopatik interstisyel pnömoniler çocuklarda çok nadir olup yine yaşla artmaktadır(15). Değişik serilerde İAH prevalansı;

**Tablo III:** Alta yatan nedene göre DPAH'nın klinik sınıflandırılması(4)

Etyoloji	Hastalık	
Mesleksi veya diğer inhalasyon ajanları ile ilişkili, İnorganik	Kömür işçisi pnömokonyozu, Asbestoz, Silikoz, Talk pnömokonyozu, Alüminyum oksit fibrozisi,	Ağır metal fibrozisi, Berilyoz, Baritoz (baryum), Sideroz (demir-oksit), Stannoz,
Mesleksi veya diğer inhalasyon ajanları ile ilişkili, Organik	Kuş besleyenlerin akciğeri, Çiğci akciğeri, Bagassoz (şeker kamışı), Kahve işçileri, Tütün yetiştiricileri,	Mantar işçileri akciğeri, Nemlendirici akciğeri, Arpa işçileri akciğeri, Çay üreticisi akciğeri, Balık işçisi akciğeri,
Konnektif doku hastalıkları ile ilişkili olanlar	Sistemik lupus eritematoz, Romatoid Artrit, Skleroderma, Polimiyozit, Dermatomiyozi,	Ankilozan spondilit, Miks konnektif doku hastalığı, Primer Sjögren Sendromu, Behçet Hastalığı, Goodpasture sendromu
İlaça bağlı	Amiodaron, Propranolol, Tocainide, Nitrofurantoin, Sulfasalazin, Sefalosporin, Altın, Penisilamin, Fenitoin, Mitomisin, Bromokriptin	Bleomisin, Busülfan, Siklofosamid, Klorambusil, Melfalan, Metotreksat, Azathioprine, Sitozin arabinozid, Karmustin, Lomustin,
Fiziksel ajanlar/ Toksinler	Radyasyon/radyoterapi, Yüksek doz oksijen, Paraquat toksisitesi,	Kokain inhalasyonu, İntravenöz ilaç bağımlılığı,
Maligniteler	Lenfanjitis karsinomatoza, Bronkoalveoler karsinoma,	
Vaskülitler ile ilişkili olanlar	Wegener granülomatozu, Dev hücreli arterit, Churg-Strauss sendromu,	
Dolaşım sistemi ile ilişkili olanlar	Pulmoner ödem, Pulmoner veno oklüsiv hastalık,	
Kronik infeksiyonlar	Tüberküloz, Aspergilloz, Histoplazmoz,	Viruslar, Parazitler,
Sigara ile ilişkili olanlar	Amfizem, Langerhans hücreli histiyositoz, Alveolar hücreli karsinom, Respiratuar bronşiyolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı	Deskuamatif interstisyel pnömoni, Respiratuar bronşiyolit, Non-spesifik interstisyel pnömoni,

**Tablo IV:** İnterstiyel akciğer hastalıklarının klinik sınıflandırılması<sup>(13)</sup>

<b>Etyolojisi bilinmeyen fibrotik hastalıklar</b>	<b>Konnektif doku hastalıkları ile ilişkili interstiyel akciğer hastalıkları</b>
I. İdyopatik pulmoner fibroz/ Usual interstiyel pnömoni	<b>Primer veya sınıflandırılmayan</b>
II. Non-spesifik interstiyel pnömoni	I. Sarkoidoz
III. Kriptojenik organize pnömoni	II. Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz
IV. Respiratuar bronşiyolit ile ilişkili interstiyel akciğer hastalığı	III. Lenfanjiyoleyomyomatoz
V. Akut interstiyel pnömoni	IV. Vaskülitler
VI. Lenfositik interstiyel pnömoni	V. Alveolar proteinoz
VII. Difüz alveolar hemoraji sendromları	VI. Eozinofilik Pnömoniler
a. Vaskülitler (Wegener granülamatozu, Churg-Strauss sendromu)	
b. Kolajen doku hastalıkları	
c. İlaçlar	
d. Goodpasture sendromu	
e. İdyopatik hemoraji sendromu	
<b>Mesleki hastalıklar</b>	<b>Çevresel maruziyet</b>
I. İnorganik	I. Organik ajanlar
a. Fibrotik	a. Termofilik bakteriler
Asbestoz	b. Diğer bakteriler
Silikoz	II. Mantarlar
Ağır metal tozlarına bağlı	III. Hayvan proteinleri (kuşçu akciğeri, )
b. Fibrotik olmayan	
Sideroz (demir)	
Stannoz (kalay)	
Baritoz (baryum)	
c. Granülamatoz/fibrotik	
Berilyoz	
II. Bakteri ürünleri (Bisinoz)	
III. Kimyasal maddeler, gazlar, duman, buhar, aerosol, parakuat, radyasyon	
<b>İlaçlara bağlı akciğer hastalıkları</b>	
I. Akut başlangıçlılar	
a. Difüz alveolar hasar (kokain, sitotoksik ajanlar)	
b. Nonkardiyojenik pulmoner ödem (sitosin arabinosid, aspirin)	
c. Difüz alveolar hemoraji (kokain, fenitoin, antikoagülanlar)	
II. Akut veya subakut başlangıçlılar	
a. Eozinofilik pnömoni (nonsteroid antiinflamatuvarlar, antibiyotik)	
b. Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (amiodaron, metotreksat)	
c. Deskuamatif interstiyel pnömoni (nitrofurantoin, sülfasalazin)	

**Tablo V:** New-Mexico, Bernalillo şehrindeki interstiyel akciğer hastalıkları insidans ve prevalansı<sup>(15)</sup>

Neden	İnterstiyel akciğer hastalığı	Prevalans olgu, n (%)	İnsidans olgu, n (%)	
Mesleksel veya çevresel	Pnömokonyoz	8 (3,1)	-	
	Antrkoz	3 (1,1)	-	
	Asbestoz	17 (6,6)	15 (7,4)	
	Silikoz	8 (3,1)	6 (3,0)	
	Hipersensivite pnömonisi	-	3 (1,5)	
İlaç/ Radyasyon	İlaçla ilişkili interstiyel akciğer hastalığı	5 (1,9)	7 (3,5)	
		1 (0,4)	3 (1,5)	
Pulmoner hemoraji sendromları	Goodpasture sendromu	-	1 (0,5)	
	Vaskülit	-	1 (0,5)	
	Hemosideroz	2 (0,8)	-	
	Wegener granülamatozu	2 (1,2)	6 (3,0)	
Konnektif doku hastalıkları	Mikst konnektif doku hastalığı,	2 (0,8)	2 (1,0)	
	Sistemik lupus eritematoz,	6 (2,3)	1 (0,5)	
	Romatoid artrit,	14 (5,4)	10 (5,0)	
	Skleroderma,	9 (3,5)	3 (1,5)	
	Sjögren sendromu,	-	1 (0,5)	
	Dermatomyozit,	2 (0,8)	1 (0,5)	
Pulmoner fibrozis	Ankilozan spondilit,	-	-	
	Pulmoner (kronik)	43 (16,7)	28 (13,9)	
	Fibroz/postinflamatuvar			
	İdyopatik/interstiyel fibroz	58 (22,5)	63 (31,2)	
Sarkoidoz	İnterstiyel pnömoni	8 (3,1)	12 (5,9)	
		30 (11,6)	16 (7,8)	
Diğer	Alveolar proteinoz	1 (0,4)	-	
	Amiloidoz	-	-	
	Bronşiolitis obliterans	-	1 (0,5)	
	Kronik eozinofilik pnömoni	3 (1,2)	1 (0,5)	
	Eozinofilik infiltrasyonlar	2 (0,8)	-	
	İnfeksiyöz/postinfeksiyöz interstiyel pnömoni	3 (1,2)	1 (0,5)	
	Lenfositik infiltratif akciğer hastalıkları	1 (0,4)	-	
	İnterstiyel akciğer hastalığı/ gruplandırılmayan	29 (11,1)	20 (9,8)	
	Total		258	202

100000'de 6-14,6 arasında fakat 75 yaşından sonra prevalans 100000'de 175 ve daha yüksek raporlanmaktadır<sup>(15-16)</sup>. Yapılan bir çalışmada; 1979-1991 yılları arasında ölüm kayıtlarının ICD kodları incelenmiş, İAH'na bağlı ölüm oranının 100000'de 40 olduğu bildirilmiş ve DPAH'na bağlı ölüm oranının yaşla arttığı, erkeklerde ve beyaz ırkta daha yüksek olduğu raporlanmıştır. Yine aynı çalışmada pulmoner fibroza bağlı ölüm oranı erkeklerde 1979'da milyonda 48,6, 1991'de milyonda 50,9; kadınlarda 1979'da milyonda 21,4, 1991'de milyonda 27,2 saptanmış ve yıllar içinde arttığı bildirilmiştir<sup>(17)</sup>. Raghu ve arkadaşları ICD kodlarına göre 1996-2000 arasında ABD'de İPF insidansı ve prevalansını hesaplamışlardır. Sadece ICD koduna göre prevalans 18-34 yaş arası 100000'de 0,4; 75 yaş ve üzerinde prevalans 100000'de 227,2; yıllık insidans ise sırasıyla 100000'de 1,2 ve 76,4 olarak bildirilmiştir. ICD kodları ve hastaların YRBT ve/veya biopsi sonuçları olmasına göre hesaplanan prevalans sırasıyla aynı yaş gruplarında 100000'de 0,8 ve 64,7; insidans ise 0,4 ve 27,1 bulunmuştur. Bu çalışmada ABD'de genel İPF prevalansı sadece ICD kodları alındığında 100000'de 42 (insidans 100000'de 16,3), kodlara ilaveten özel kriterler alındığında 100000'de 14 (insidans 100000'de 6,8) olarak hesaplanmıştır. Raghu ve arkadaşları İPF'nin daha önce bildirilen çalışmalara göre daha sık görüldüğünü ve insidans, prevalans değerlerinin daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır<sup>(18)</sup>.

İdyopatik interstisyel pnömoniler ve sarkoidoz en sık görülen DPAH'dır. Olguların %30-40'ını İIP'ler oluşturur ve görülme sıklığı ve mortalite yaşla artar. İngiltere'de her 3000-4000 kişiden birinde İAH olduğu ve bunların yarısının da İPF olduğu tahmin edilmektedir<sup>(19)</sup>.

Malign hastalıklar ve organ transplantasyonu için kullanılan sitotoksik ilaçlar ve radyoterapi kullanımındaki artış, kardiovasküler hastalıklar ve kullanılan ilaçlardaki artış, AIDS'li hastalarda sıklığı artan NSİP, DPAH'nın insidansını artırmada önümüzdeki yıllarda da katkıda bulunacağı tahmin edilmektedir. YRBT, BAL ve ayrıntılı solunum fonksiyon testlerinin kullanılması DPAH tanısının daha kolay ve yaygın konulmasını sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

- 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 Hamilton, 1998:3-30.
- Raghu G. Interstitial lung disease: A clinical overview and general approach. In: Fishman AP, eds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. New-York: McGraw-Hill 1998;1037-54.
- Canbakan S, Gülhan M. İnterstyum anatomi ve histolojisi. In: Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B, eds. İnterstyel Akciğer Hastalıkları Genel Yaklaşım. Ankara Güneş kitabevi 2002; 13-20.
- Wells A. Approach to diagnosis of diffuse lung disease. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR. Clinical Respiratory Medicine. Philadelphia; Mosby Inc 2004;541-50.
- Berkoğlu M, Başay N. Tanım, sınıflandırma ve epidemiyoloji. In: Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B, eds. İnterstyel Akciğer Hastalıkları Genel Yaklaşım. Ankara Güneş kitabevi 2002; 1-13.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:277-304.
- Dempsey OJ, Kerr KM, Gomersall L, Remmen H, Currie GP. Idiopathic pulmonary fibrosis: an update. QJM. 2006 99(10):643-54.
- Dempsey OJ. Clinical review: Idiopathic pulmonary fibrosis- Past, present and future. Respir Med. 2006;100(11):1871-85.
- Kim DS, Collard HR, King TE. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. Proc Am Thorac Soc 2006;3:285-92.
- Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1301-15.
- Katzenstein AL, Myers JL. Nonspecific interstitial pneumonia and the other idiopathic interstitial pneumonias: classification and diagnostic criteria. Am J Surg Pathol. 2000;24:1-3.
- Bourke S J. Interstitial lung disease: progress and problems. Postgrad Med J 2006;82:494-9.
- King TE. Approach to the patient with interstitial lung disease. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky J, King TE, eds. Baum's textbook of pulmonary diseases. Philadelphia:Williams and Wilkins, 2004;455-80.
- Demedts M, Wells AU, Anto JM, et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. Eur Respir J 2001;32:2s-16s
- Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The

- epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967-72.
16. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *Br Med J* 1990; 301: 1015-17.
  17. Mannino DM, Etzel RA, Parrish RG. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979-1991. An analysis of multiple-cause data mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153: 1548-52.
  18. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:810-6.
  19. 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;1649-71.