

DİĞER DİFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARI

Aydın YILMAZ, Yurdanur ERDOĞAN

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

AMİLOİDOZ

Amiloidoz çözünürlüğü olmayan protein yapısında bir maddenin bir veya birden çok organın ekstraselüler matriksinde depolanması ile karakterize bir sendromdur⁽¹⁾. Bernhold 1922'de amiloidin Kongo kırmızısı ile boyandığında normal ışıkta kırmızı fakat polarize ışık mikroskopunda elma yeşili renkte refle verdiğini gösterdi. Bu özellik amiloidin tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir⁽²⁾. Amiloid depolanması kalıtsal, inflamatuvar ya da neoplastik durumlarla ilişkili olabilir⁽³⁾. Amiloidozun sınıflandırılması, amiloidi oluşturan proteinin biyokimyasal özelliklerine göre yapılmaktadır. Biyokimyasal olarak 20 farklı amiloid proteini tespit edilmiştir⁽²⁾.

Amiloidoz sistemik (bir çok organ sisteminin tutulması) ya da lokalize (depolanmanın tek bir organla sınırlı olduğu) olabilir.

SİSTEMİK AMİLOİDOZ

Sistemik amiloidoz primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır^(4,5).

Primer Amiloidoz(AL Amiloidoz): Sistemik amiloidozun en yaygın tipi olan AL amiloidozun insidansı 8.9/1.000.000 dur⁽²⁾. AL tipi amiloid proteinleri değişik oranlarda immünglobulin hafif zincirlerinden oluşur. Lambda hafif zincirleri, kappa hafif zincirlerinden daha fazladır. ($\kappa/\lambda= 1/3$) Sıklıkla multipl myelom yada nedeni bilinmeyen monoklonal bir gammopatiye bağlı olarak gelişir⁽²⁾.

Dolaşımdaki hafif immünglobulin zincirleri serumda ve idrarda gösterilebilir. İmmünelektroforezde monoklonal IgM yüksekliği izlenir. Bu durum en sık multipl myelomda görülmektedir⁽⁴⁾.

Sistemik amiloidoz ile ilişkili pulmoner amiloidoz; multipl myeloma, Waldenström makroglobulinemi yada diğer plazma hücre diskrazilerinde görülür. AL tipi hastaların

%20'den azında myeloma, myelomlu hastaların da %15-20'sinde amiloidoz saptanmıştır⁽⁵⁾. Mayo klinik serisinde sistemik amiloidozlu 35 hastanın 5'inde(%14) multipl myelom saptanmıştır⁽³⁾. John Hopkins serisinde 31 hastanın 8'inde (%25.8) multipl myelom saptanmıştır⁽⁶⁾.

AL amiloidozda bu hafif zincir immünglobulin zincirleri en sık böbrek olmak üzere kalp, akciğer, deri, dil, vokal kordlar, çizgili kaslar, kemik iliği, karaciğer, dalak, otonom ve periferik sinir sisteminde depolanarak ilerleyici organ yetmezliklerine yol açmaktadır⁽⁴⁾.

Primer sistemik amiloidozda radyolojik olarak akciğer tutulumu hastaların 1/3 ile 2/3'ünde izlenebilir. Mediastinal, hiler lenfadenopatiler, trakea ve bronş mukozalarında izlenen plak yada tümöre benzeyen lezyonlar, parankimde nodüller, difüz parankimal yada alveolar septal amiloid birikimleri görülen radyolojik özelliklerdir⁽⁴⁾. Difüz parankimal yada alveolar septal amiloidoz en az görülen fakat klinik olarak en önemli paterndir⁽⁷⁾.

Utz ve arkadaşlarının Mayo klinik serisi primer sistemik amiloidozda akciğer tutulumu olan en geniş seridir. Bu seride 35 hastanın 21'ine yaşarken, 14'üne ise otopside tanı konmuş ve 20 olguda akciğer grafisinde interstisyel patern saptanmıştır⁽³⁾. Smith ve arkadaşları primer sistemik amiloidozlu 26 hastanın 23'ünde akciğer tutulumu gözlemlenmişlerdir⁽⁶⁾. Primer sistemik amiloidozda plevra biyopsileri ile plevra tutulumu da gösterilmiştir⁽³⁾.

Amiloidozun yaygın alveolar septal birikim gösteren tipi en kötü prognozlu şeklidir. Hastalarda radyolojik olarak interstisyel infiltrasyonlar ve pulmoner damarların infiltrasyonuna bağlı olarak pulmoner hipertansiyon da gelişebilmektedir⁽³⁾.

Sistemik amiloidozda değişik organlardaki birikimler de solunum sistemini etkileyebilir. Dilin amiloid birikimi ile büyümesi obstrüktif uyku apnesine, diyafragma amiloid birikimi ise diyafragma kasının hareketini azaltarak solunum yetmezliğine yol açabilir. Miyokard tutulumu ise kardiyomiopati ile kalp yetmezliğine neden olur. Plevral efüzyonların önemli bir nedeni bu hastalardaki kalp hastalığıdır⁽⁶⁾.

Primer sistemik amiloidoz ve yaygın akciğer tutulumu olan hastalarda prognoz kötüdür. Utz ve arkadaşlarının serisinde primer sistemik amiloidoz ve akciğer tutulumu olan 35 hastanın ortalama yaşam süresi 16 ay olarak bildirilmiştir⁽³⁾.

Sekonder Amiloidoz (AA Amiloidoz): Tüberküloz, bronşektazi, kronik renal hastalık, sifiliz, osteomyelit, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklar ile ortaya çıkan serum amiloid A'ya bağlı olarak gelişen AA tip amiloidde akciğer tutulumu nadirdir^(3,6).

Smith ve arkadaşlarının serisinde 113 sekonder amiloidozlu hastanın sadece birinde akciğer tutulumu saptanmıştır⁽⁶⁾. Utz ve arkadaşları 14 yılda 2 vakada (bir tanesi FMF'e bağlı, diğeri bronşektaziye bağlı) akciğer tutulumu saptamıştır⁽³⁾. Günümüze kadar klinik olarak FMF'e sekonder amiloidozu olan 3 vakada interstisyel akciğer hastalığını taklit eden difüz parankimal tutulum rapor edilmiştir. Literatür değerlendirmesinde ise 470 FMF'li hastanın otopsisinde 42 hastada alveolar septal amiloid birikimi gösterilmiştir⁽⁸⁾.

Parambil ve arkadaşları 1992-2004 yılları arasında sjögren tanısı alan 18 hastayı incelediklerinde 1 vakada interstisyel amiloidoz tespit etmişlerdir⁽⁹⁾.

AA tipi amiloidozda biyopsi örneklerine potasyum permanganat uygulandıktan sonra kongo kırmızısı ile boyama yapıldığında polarize ışık altında elma yeşili refle görülmez. Ancak AL tipi primer amiloidozda potasyum permanganat uygulandıktan sonra kongo kırmızısı ile boyama yapıldığında da polarize ışık altında elma yeşili refle görülür⁽¹⁰⁾.

LOKALİZE AMİLOİDOZ

Pulmoner lokalize amiloidoz trakeobronşial ağacı ve parankimi lokal yada difüz olarak tutabilir. Amiloidozu bağlı akciğer tutulumu Tablo 1' de gösterilmiştir^(2,3).

Tablo 1: Amiloidozda akciğer tutulumu

Obstrüktif uyku apnesi
Diyafragmatik amiloidoz
Trakeobronşial amiloidoz
Nodüler amiloidoz (amiloidoma)
Difüz parankimal amiloidoz
Difüz alveolar septal infiltrasyon
Hiler ve/veya mediastinal amiloidoz
Plevral amiloidoz ve efüzyon
Pulmoner hipertansiyon

Trakeobronşial amiloidoz: Trakeobronşial amiloidoz nadir görülen bir hastalıktır. Lezyonlar submukozal plaklar veya tümoral lezyonlar şeklinde tek veya birden fazla olabilir. Hastalar asemptomatik olabilir yada trakeobronşial lümendeki darlığın derecesi ile ilişkili olarak nefes darlığı, hemoptizi, öksürük, tekrarlayan pnömoni veya ateletazi ile başvurur⁽²⁻⁴⁾. Bronkoskopide, genellikle büyük hava yollarında soluk renkte ve parlak yüzeyli plaklar saptanır. Zamanla bu alanlar kalsifiye olarak trakeobronkopatia osteoplastika ile karışabilir. Trakeobronkopatia osteoplastikada lezyonlar trakeanın posterior duvarını tutmaz, amiloidozda ise tüm duvar çepeçevre etkilenebilir^(3,4). Trakeobronşial amiloidozu bağı olarak ateletazi, obstrüktif pnömoni ve bronşektazi gelişebilir^(2,3).

Primer sistemik amiloidoz bulgularının olmamasına rağmen primer lokalize trakeobronşial amiloidoz seyri benign olmayabilir. Bronşial obstrüksiyona sekonder solunum yetmezliği yada tekrarlayan pnömoni ortaya çıkabilir⁽³⁾. Tanı bronş mukozasından alınan örneklerde amiloid birikiminin gösterilmesi ile konur, tedavide hastayı gözlemlemek ve gerektiğinde endobronşial tedavi yöntemlerini uygulamak en iyi yaklaşımdır. Lezyonların bronkoskopik lazer ile ortadan kaldırılmasında başarılı sonuçlar bildirilmiştir⁽²⁻⁴⁾.

Nodüler amiloid lezyonları (Amiloidoma): Nodüler amiloidoz genellikle radyolojik olarak tek veya multiple nodüler lezyon şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Trakeobronşial amiloidoz gibi nadir görülür. Sıklıkla otopside veya tesadüfen çekilen akciğer grafisinde saptanır, genellikle asemptomatiktir. Olguların %33'ünde tek nodül vardır. Akciğer kanseri ve infeksiyöz granüloma ile karışabilir⁽²⁻⁴⁾. Hastalığın multipl nodüler formu daha nadirdir, metastatik malignitelerden ayırıcı tanısı yapılmalıdır⁽⁴⁾. Nodüllerin büyüklüğü 0.4-1.5cm arasında olup, ortalama 3 cm'dir. Yavaş büyürler; sıklıkla 6. dekatta görülürler ve daha çok alt lobları tutarlar. Bilateral tutulum varlığında asimetrik olabilirler. Nodüllerin yaklaşık 1/3'ünde kalsifikasyon yada kavite görülebilmektedir^(3,4,11). Nodüllerin çevresinde plazma hücreleri ve dev hücreler izlenir⁽⁴⁾. Nodüler amiloidoz nadiren bronşektazi ve masif hemoptiziye neden olur, prognozu iyidir⁽⁴⁾.

Difüz alveolar-septal (interstisyel) amiloidoz: Difüz alveolar septal amiloidoz sıklıkla sistemik amiloidoz ile birlikte görülür. Lokalize amiloidozda nadirdir. Hui ve arkadaşları 48 lokal pulmoner amiloidoz vakasının 6'sında difüz interstisyel görünüm saptamışlardır⁽³⁾. Radyolojik olarak değişik ağırlıkta retiküler ve retikülonodüler infiltratlar tespit edilir. BT incelemesinde küçük nodüller yamasal buzlu cam

opasiteleri, alveolar opasiteler, interlobüler septada kalınlaşmalar ve düzensiz lineer opasiteler izlenir⁽¹⁾(Resim 1). Bal peteği akciğer geç evrede olabilir. Nodüllerde kalsifikasyon odakları gözlemlenmiştir. Plevral efüzyon olabilir ve nadiren klinik seyre hakim olur. Kistik formasyon da görülebilir ancak pulmoner amiloidoz ile kist formasyonu arasındaki ilişki net değildir, bu konuda 3 mekanizmanın sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bunlar;

- İnflamatuvar hücre birikimi nedeniyle hava yollarındaki darlığın çek-valf mekanizmasına yol açtığı,
- Alveolar duvardaki amiloid depolanmasına bağlı alveolar duvarda bozulma ve frajilite artışı,
- İnterstisyel dokuda ve kapillerlerin çevresinde biriken amiloidin alveolar kapillerleri oblitere etmesi sonucu meydana gelen iskeminin alveolar duvar harabiyetine yol açmasıdır.



Resim 1: Multipl myelomlu bir hastanın toraks BT'sinde amiloidoza bağlı bilateral difüz pulmoner infiltrasyon izlenmektedir. (Tüberküloz ve Toraks dergisinin izniyle yayınlanmıştır.)

Son iki mekanizma kist formasyonu oluşmasında daha fazla sorumlu olabilir. Kalsifikasyon sık görülürken kist formasyonu nadiren görülür^(7,11,12). Difüz alveolar septal amiloidozda interstisyel nodüller 1-2 cm çapında ve perilenfatik özellikle subplevral dağılım gösterir. Hastalık ilerledikçe kalsifikasyonlar ve birbirleri ile birleşme eğilimi gösterirler. Ayırıcı tanıda kömür işçisi pnömokonyozu, silikoz ve sarkoidoz akla gelmelidir^(7,11,12).

Difüz alveolar septal amiloidozu olan hastalarda restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu, gaz alışverişinin giderek bozulmasına bağlı olarak klinik hipoksemi ve solunum yetmezliği gelişir. Yaygın alveolar septal birikim gösteren amiloidoz en kötü prognoza sahiptir, bu vakalarda çoğunlukla klinik olarak belirgin kardiyak tutulum da bulunur. İnterstisyel infiltrasyon ve pulmoner damarların tutulumuna bağlı olarak pulmoner hipertansiyon da gelişebilmektedir^(3,4,11).

Mediastinal ve hiler amiloidoz; Amiloidoza sekonder hiler, mediastinal adenopati veya mediastinal kitle görülebilir^(1,3). Lenfatik sistem sıklıkla sistemik amiloidozda etkilenir. Hiler yada mediastinal adenopati nadiren lokalize amiloidozda da görülür^(2-4,11). Amiloidoza bağlı lenfadenopati tek yada multipl odaklı, B hücreli lenfoma ile ilişkili lokalize AL birikimine bağlı olabilir⁽¹¹⁾. Hiler adenopati tek taraflı veya bilateral kalsifiye olabilir^(1,3).

Pulmoner vasküler amiloidoz; Difüz alveolar septal amiloidoz sıklıkla pulmoner vasküler arterlerin tutulumu ile ilişkilidir. Pulmoner arterlerin oklüziv tutulması ile pulmoner hipertansiyon gelişir^(82-4,11).

ASPIRASYON

Aspirasyon mide asit sıvısının, gıda partiküllerinin, yabancı cisimlerin, orofarengeal sekresyonların alt solunum yollarına kaçmasını ifade eder. Aspire edilen maddelere göre 4 alt başlıkta incelenebilir⁽¹³⁾.

- Katı yabancı cisim aspirasyonu
- Gastrik içerik veya orofarengeal sekresyonların aspirasyonu
- Lipid aspirasyonu (mineral, hayvansal, bitkisel içerikli)
- Büyük hacimde sıvıların (boğulayazma) aspirasyonu

Aspirasyon daha çok risk faktörleri taşıyan kişilerde ortaya çıkar (Tablo II)^(14,15).

Tablo II: Aspirasyon riskinin arttığı durumlar.

Bilinç düzeyindeki değişiklikler	Anestezi, epileptik nöbet, travma, alkol kardiopulmoner resüsitasyon, ilaçlara bağlı stupor, santral sinir sistemi tümörleri ve infeksiyonları
Yutmayla ilişkili bozukluklar	Gelişme kusurları, akalazya, özofagus veya farinks kanserleri, özofagus striktürleri, sindirim kanalı anastomozları, nöromusküler hastalıklar.
Mekanik Faktörler	Endotrakeal tüpler, yabancı cisim aspirasyonu, nazogastrik tüpler, trakeostomiler, enteral beslenme, mekanik ventilasyon
Diğer faktörler	Diabetes mellitus, ileri yaş, obezite, gebelik, debilite

Aspirasyon pnömönisi terimi sıklıkla orofarengeal florada yer alan mikroorganizmaların aspirasyonundan kaynaklanan

pulmoner infeksiyonu tanımlamak için kullanılır. Bu pnömoni türü sıklıkla ağız hijyeni bozuk olan hastalarda anaerobik organizmalardan kaynaklanır. Bazen orofaringeal veya gastrik sekresyonların aspirasyonu yiyecek partikülleri içersin veya içermesin infeksiyon yokluğunda kimyasal hasar yaratarak önemli pulmoner hastalığa yol açabilir. Bu tabloya da aspirasyon pnömoniti denmektedir^(13,15). Bu bölümde aspirasyon pnömonitine sebep olan gastrik asit ve lipid aspirasyonlarından bahsedilecektir.

Gastrik ve orofaringeal sıvıların aspirasyonu

Patogenez: Pulmoner hasarın patogenezini;

- Aspire edilen materyalin miktarına,
- Aspire edilen materyalin niteliğine,
- Aspirasyon nöbetlerinin görülme sıklığına bağlıdır.

Pulmoner hasar özellikle aspirat pH'sının 2.5 dan az olduğu durumlarda ortaya çıkar. Bununla birlikte, klinik ve deneysel olarak önemli kanıtlar, aspire edilen sıvının pH'ının 2,5'dan yüksek olduğu durumlarda da pulmoner hasar oluştuğunu göstermiştir. Aspire edilen materyalin içinde gıda partiküllerinin bulunması durumunda, pH 3.5'dan yüksek olsa bile inflamatuvar yanıt nedeniyle, pH'dan bağımsız olarak ciddi pulmoner hasar meydana gelmektedir. Aspire edilen sıvı miktarı az olduğunda alveollere ulaşamayacaktır. Aspire edilen volüm 25ml den fazla ise hasarın arttığı gösterilmiştir. Aspirasyon materyalindeki asit organizma tarafından hızla nötralize edildiği için, aspire edilen asitin direkt etkisi dışında bazı faktörlerin patogenezde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Aspirasyon materyalindeki asit IL8 ve TNF α gibi sitokinlerin salınımını indükler. IL8 nötrofillerin aktivasyonundan ve akciğerlerde toplanmasından sorumludur.

Aspirasyonun patogenezinde 3 farklı durum vardır;

Düşük pH'lı saf gastrik sıvı: Erken dönemlerde parankimde ödem ve hemorajiye neden olur, sonrasında akut inflamasyonun karakteristik histolojik bulgularını gösteren akciğer interstisyumunda ve alveollerde nötrofil infiltrasyonu meydana gelir. Son olarak, hızla nekrotik debris, fibrin ve hyalen membranlar görülür ki, bu görünüm başka etyolojilere bağlı difüz alveolar hasar ile aynıdır.

Aspiratta partikül varsa : Yiyecek partiküllerini nötrofiller ve mononükleer fagositik hücreler kuşatır. Sonrasında yabancı cisim dev hücreleri oluşur ve yemek parçacıkları veya nekrotik kalıntılar çevresinde sıklıkla iyi organize olmuş granülomlar gelişir. Bu granülamatöz inflamasyon başlıca respiratuvar bronşiolerde gelişir ve membranöz niteliktedir. Bunun sonucu olarak obliteratif bronşiyolit görülmesi nadir değildir.

Tekrarlayan az miktardaki aspirasyonlar akciğerlerde hasara yol açmakta ve fibrozis gelişebilmektedir^(13,16).

Klinik: Hastaların kliniği patogeneze göre değişir. Asidik mide içeriğinin aspirasyonu kimyasal pnömonitin en sık sebebidir. İlk kez 1946 yılında Mendelson tarafından genel anestezi sırasında mide içeriğini aspire eden obstetrik hastalardaki verilere dayanarak tanımlandığından Mendelson Sendromu olarak bilinir. Solunum güçlüğü radyolojik anomalilerin ortaya çıkmasından önce farkedilebilir. Fizik muayenede hasta takipneik ve huzursuzdur, siyanoz mevcuttur. Erken dönemlerde yaygın raller işitilebilir. Konsolidasyon geliştikten sonra bronşial ses duyulabilir. Akut pulmoner ödem gelişirse, başlangıçta kuru olan öksürük prodüktif olabilir.

Mortalite ve morbidite aspire edilen maddenin asiditesine ve miktarına bağlıdır. ARDS geliştirecek ölçüde asidik gastrik sıvı miktarı aspire eden hastalarda ölüm oranı yüksek olup %40-50 dir. Kötü prognostik faktörler;

- Başlangıçta şok tablosunun olması,
- İki ya da daha fazla lobun tutulması,
- Aspire edilen sıvının pH'sının 1,75'in altında olması,
- ARDS gelişimi,
- Sekonder infeksiyon gelişimi,
- Eşlik eden hastalığın olmasıdır.

Az miktardaki sıvının aspirasyonu klinik olarak sessiz kalabileceği gibi nedeni açıklanamayan öksürük, tekrarlayan pnömoni ataklarına neden olabilir. Bu hastalarda tekrarlayan gastroözofagial reflü (GÖR) veya konjenital trakeoözofagial fistülden şüphelenilmelidir^(13,14,17).

Tokyo'da iki ayrı merkezde yaşlı hastalarda yapılan 4880 otopside 31'inde tekrarlayan yabancı partikül aspirasyonuna bağlı bronşiolerde kronik inflamasyonla karakterize difüz aspirasyon bronşiyoliti (DAB) terimi tanımlanmıştır. Klinik ve radyolojik olarak (yaygın nodüler infiltrasyonlar ve hiperlüksensiy) difüz panbronşiyolite benzeyen bu tablonun difüz panbronşiyolit ve geç başlangıçlı astımdan ayırt edilmesinde orofaringeal disfaji ve nörolojik hastalık öyküsü önemlidir⁽¹⁸⁾. Akalazya ve GÖR nedeniyle tekrarlayan aspirasyonları olan genç hastalarda da difüz aspirasyon bronşiyoliti tanımlanmıştır^(15,19).

Radyoloji: Radyoloji bulguları farklı şekillerde olabilir:

- **Segmenter dağılım gösteren konsolidasyonlar;** ayaktaiken gelişen aspirasyonlarda sağda daha fazla olmak üzere tek veya iki taraflı alt lobların bazal segmentlerinde yerleşmiştir. Yatar vaziyetteki aspirasyonlarda ise üst lobların posterior ve alt lobların süperior segmentleri tutulur. Eğer hasta aspirasyon anında yan

yatar durumda ise değişiklikler dikkati çeken derecede tek taraflı olabilir. Bu konsolidasyonlar ilk bir kaç günde kötüleşir, fakat daha sonra oldukça hızlı biçimde iyileşir. Bu iyileşme esnasında kötüleşme tipik olarak sekonder enfeksiyon, ARDS veya tromboemboli gelişimi ile ilişkilidir.

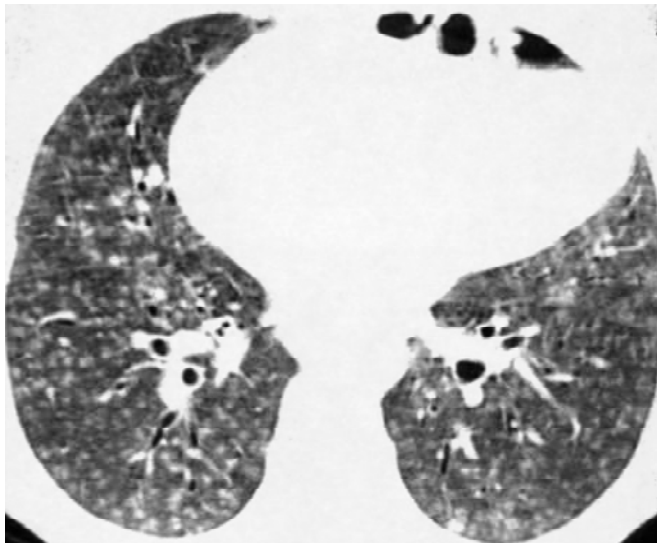
- **Kalp yetmezliği veya ARDS tablosundaki pulmoner ödeme benzer radyoloji;** bilateral multisentrik ancak genellikle perihiler veya bazal bölge yerleşimli hava bronkogramı, yamalı vasıfta konsolidasyon ve alveolar infiltrasyon ile karakterizedir.

Kardiyak orijinli pulmoner ödem tablosundan;

- Kardiyomegalinin olmaması,
- Apeklere doğru vasküler patemde belirginleşmenin olmaması,
- İnfiltrasyonun asimetrik olması ile ayrılabilir.

- **Aspirasyon materyali içindeki gıda partiküllerine bağlı;** atelektaziler, bakteriyel bronkopnömoni görüntüsü olabilir. Tekrarlayan aspirasyonlarda aylar veya yılları kapsayan seri radyolojik incelemelerde hastalığın bir segmentten silinirken, bir diğerinde ortaya çıktığı izlenir. İrregüler işaretler kalabilir ve peribronşial veya parankimal skar dokusunun oluştuğunu gösterir. Retikülonodüler görünüm gıda partiküllerine bağlı granülamatöz reaksiyonla ilişkilidir.

- **Difüz aspirasyon bronşiyolitinde;** kronik aspirasyona sekonder;
 - PA akciğer grafisinde yaygın küçük nodüler gölgeler ve hiperlüksensi,
 - YRBT de sentrilobuler nodüller ve fokal konsolidasyon alanlarında dallanan lineer opasiteler izlenebilir (Resim 2)⁽¹³⁻¹⁸⁾.



Resim 2: YRBT kesitinde kronik aspirasyona sekonder sentrilobuler nodüller izlenmektedir. (Uzm.Dr.Ş. Nilgün Kalaç'ın arşivinden alınmıştır.)

Tanı: Risk faktörleri olan hastalarda akla getirilmelidir. Akut dönemde ağız içeriğinin yada nazotrakeal aspiratın makroskopik ve mikroskopik incelemesi, PA akciğer grafisi, arter kan gazı, bronkoskopik inceleme yapılmalıdır. Kronik dönemde ise PA ve yan grafi, videofloroskopik yutkunma çalışmaları ve üst GIS'in değerlendirilmesi (Endoskopi, kontrastlı tetkikler, pH monitörizasyonu) yapılmalıdır. Bronkoskopide tüm bronşlarda kimyasal yanmayı düşündüren eritem görülmesi tipiktir. Bronkoalveolar lavaj da aspirasyon varlığını belirlemede yardımcı bir yöntemdir. BAL'da lipid yüklü alveolar makrofajların görülmesi aspirasyon varlığını düşündürür^(13,16,17).

Tedavi: Aspirasyon pnömonisi ve pnömonitlerinin morbiditesi ve mortalitesi yüksektir. Bu nedenle korunma önemlidir. Korunma için ilk adım riskli hastanın tanımlanmasıdır. Yaşlılar, gebeler, operasyona alınacaklar, suuru ve/veya yutma fonksiyonlarını etkileyen nörolojik bozukluğu olanlar, nazogastrik beslenme yapılanlar risk altındadırlar. Operasyon öncesi iyi hazırlanma aspirasyon riskini azaltır. Elektif operasyonlarda anestezi öncesi midenin boş tutulması ile aspirasyon riski azaltılabilir. Acil cerrahi gereken hastalarda preoperatif H2 resöptör blokörleri ve motilite arttırıcı ajanlar verilebilir. Nazogastrik beslemede post pilorik beslenme tercih edilmelidir. Mekanik ventilatöre bağlı hastaların yarı oturur pozisyonda olmasına ve endotrakeal tüpün yeri ve kaf basıncının sürekli kontrol edilmesine önem verilmelidir^(14,17).

Tedavide diğer önemli noktalar;

- Aspirasyon semptom ve bulgularını erken tanımak
- Hastaların vital bulgularını değerlendirmek
- Alveolo kapiller membran hasarına bağlı bol miktarda sıvının intravasküler alandan alveol boşluklarına ve interstisyuma geçmesi sonucu oluşan sistemik hipotansiyonun IV sıvı ve kolloid infüzyonu ile önlenmesi.
- Hipoksinin düzeltilmesi öncelikle hava yolu açıklığının sağlanması.
- Gerekirse mekanik ventilasyon desteği sağlanması.
- Tekrarlayan aspirasyonlarda, endotrakeal entubasyon veya trakeostomi ile havayolunun korunması.
- Akut dönemi takiben düşen ateşin günler sonra yeniden yükselmesi ve pürülan balgam varlığında bakteriel süperenfeksiyon düşünülerek antibiyotik verilmesidir.
- Refleks bronkospazm varlığında inhale β_2 agonistler kullanılabilir, ciddi bronkospazmda kortikosteroidler yararlı olabilir.

- **Tedavide önerilmeyenler**
 - Trakeal aspirasyon
 - Alkali lavaj ile asit aspirasyonunu tamponlamaya çalışmak
 - Kortikosteroid tedavi
 - Proflaktik antibiyotik tedavisi

Lipid maddelerin aspirasyonu

Akciğerlerdeki lipid birikimi endojen (obstrüktif pnömonit, pulmoner alveolar proteinoz, yağ embolisi gibi.) ve ekzojen (mineral, hayvansal ya da bitkisel yağların aspirasyonu) kaynaklı olabilir⁽¹³⁾.

Ekzojen lipid birikimi : En yaygın etyolojik ajan mineral yağ aspirasyonudur. Sıklıkla medikal amaçlarla kullanıldığı görülürken, nadiren bazı meslek alanlarında çalışanlarda da bildirilmiştir. Medikal olarak, laksatiflerde, burun damlalarında bulunan mineral yağların yaşlılarda, bebeklerde ve özofagial-nörolojik hastalığa bağlı yutma problemi olan hastalarda kullanımı ile gelişmektedir. Mineral yağlar hidrokarbon yapısındadır ve irritan değildir. Çelik fabrikalarında, otomobil civatalarının bakımı, yağlanması gibi işlerde çalışanlarda da nadiren görülür^(13,20).

Hayvansal yağlarla görülen pnömonide, süt ve süt ürünlerindeki yağ ve balık yağı önemlidir. Bu maddelerin aspirasyonu bebeklerde ve küçük çocuklarda beslenme sırasında olur. Mineral yağlardan farklı olarak, akciğer lipazları tarafından yağ asitlerine hidrolize olur ve akut hemorojik pnömoniyeye neden olabilirler⁽¹³⁾.

Bitkisel yağların aspirasyonunun doku hasarı yapma kapasitesi değişkenlik gösterir. Bazı bitkisel yağlar pulmoner reaksiyona yol açmazken, bazıları hayvansal yağlara benzer reaksiyonlara neden olmaktadır^(13,16).

Patolojik özellikler aspire edilen yağın doku reaksiyonu oluşturma derecesine, kimyasal yapısına, aspirasyonun miktar ve sıklığına, aspire edilebilecek diğer maddelerin doğurduğu komplikasyonlara bağlıdır. Hayvansal yağların çoğunluğu ve bitkisel yağların bazılarında verilen reaksiyon ödem, intraalveolar hemoroji ve polimorfonükleer/mononükleer hücrelerin infiltrasyonu ile karakterize bir bronkopnömoni şeklindedir^(13,16).

Mineral yağlar doku enzimleri ile metabolize olmaz. Erken dönemde doku makrofajları tarafından fagosite edilirler. Kronik dönemde birleşen yağ damlalarının oluşturduğu geniş kitleler etrafında fibröz doku ve dev hücreler saptanır. Bu yalancı tümör benzeri kitleye 'parafinoma' adı verilir^(13,16).

Radyoloji: Lee ve arkadaşları ekzojen lipid pnömonili 25 hastanın YRBT'sini değerlendirdiklerinde, BT bulgularını

3 paternde sınıflandırmışlardır.

Tip 1 (Buzlu cam opasiteleri); Kısa süreli maruziyet sonucu oluşur. Aspirasyon için risk faktörü taşıyan bireylerde görülür. YRBT bulguları alveolar proteinozisi taklit eder. (interlobüler septal kalınlaşma ile birlikte multifokal buzlu cam dansite alanları görülebilir.) Ancak farklı olarak buzlu cam opasiteleri sentrilobüler dağılım gösterir.

Tip 2 (Fokal konsolidasyon); Uzun süreli maruziyet sonrası oluşur. Genellikle aspirasyon için risk faktörü yoktur. Ayırıcı tanıda infeksiyon, lenfoma ve soliter nodüler bronkoalveolar kanser düşünülmelidir. Tanıda toraks BT ile MRI görüntülemesi ile düşük dansiteli yağ yapısının gösterilmesi önemlidir. Dansite -30 ile -90 HÜ arasında ise lipoid pnömoniyi düşündürür.

Tip 3 (İnterstiyel anomallikler); Bir yıldan daha uzun süreli öykü mevcuttur. Kronik dönemde yağ alveollerden interstisyuma taşınacağı için interstiyel görünüm hakim olur. Kerley B çizgileri, interlobüler septal kalınlaşmalar görülebilir. İnterstiyel tutulum segmental dağılım gösterir. Daha nadir olarak atelektaziler, plevral efüzyon ve hiler lenfadenopatiler görülebilir⁽²⁰⁾.

Klinik: Hastaların büyük bir bölümü semptomsuzdur. Bazı hastalar kuru öksürük veya plöretik ağrıdan yakınır. Uzun bir süre, yeterli miktarda yağ aspire edilirse difüz akciğer fibrozisi ve kor pulmonale gelişebilir. Hayvansal veya bitkisel yağ aspirasyonlu olgularda akut pnömoni tablosuna benzer klinik bulgular vardır⁽¹³⁾.

Tanı: Aspirasyon için risk faktörleri olan hastalarda yağlı maddelere maruziyet söz konusu ise ekzojen lipid pnömonisi akla gelmelidir. Histolojik olarak alveollerde yada interstisyumda lipid yüklü makrofajları görmek lipid pnömonisi için tipiktir. Destekleyici tedavi temel yaklaşımdır^(4,16).

GAUCHER HASTALIĞI

Gaucher hastalığı bilinen en yaygın lipid depo hastalığıdır. Lizozomal enzim olan glukoserebrosidaz yapısındaki mutasyonlar sonucunda enzim aktivitesinde azalma olur ve retiküloendotelial sistemdeki makrofajlarda glikoserebrosid birikir. Gaucher hastalığı multisistemik, kronik, heterojen ve otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Vakaların çoğu kadındır ve %95'den fazlası Ashkenazi Yahudileri'nde görülür. Hastalık 3 klinik tipte

görülmür⁽²¹⁾.

- Tip 1; En yaygın görülen tiptir. Nörolojik tutulum yoktur.
- Tip 2; İnfantil tiptir. Nörolojik tutulum vardır. Son derece fatal seyreder.
- Tip 3; Jüvenil tip olup nörolojik tutulum vardır^(4,21).

Tip 1 (non nöropatik) hastalıkta en fazla karaciğer, dalak, kemik iliği ve lenf nodları tutulur. Klinik olarak hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, kanama eğiliminin artması, hipermetabolizm, kemik ağrısı, subkondral eklem kollapsı, gelişme geriliği ve yaşam kalitesinde azalma vardır. Kalp, böbrek ve akciğer tutulumu nadirdir^(4,21).

Tip 2 ve 3 hastada yavaş ilerleyen koordinasyon bozukluğu, mental sorunlar ve felçler izlenir. Ölüm genellikle hepatik yada pulmoner komplikasyonlar sonucu olur. Tip 2 hastalarda akciğerde infeksiyon eğilimi artmıştır. Aspirasyon pnömonisi en sık görülen komplikasyondur^(4,21).

Akciğer tutulumu nöropatik form dahil olmak üzere daha ağır hastalık tablosu ile ilişkilidir. Tip 1 de nadir görülür⁽²¹⁾. Gaucher hücreleri akciğerde; peribronkovasküler alanda, alveoler interstisyumda, alveoler boşluklarda, prekapiller arteriyol ve kapillerlerde birikir. Radyolojik bulguları spesifik değildir. Her iki akciğeri yaygın olarak tutan retikülonodüler veya miliyer paternden oluşur⁽²²⁾.

Akciğer tutulumu ile ilgili çok sayıda literatür sunulmuştur. İnterstiyel akciğer hastalığı, solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, ve hepatopulmoner sendrom bildirilmiştir^(23,24).

Tedavi: Gaucher hastalığında her hastanın klinik durumu göz önüne alınarak kişiye özel tedavi planı yapma ihtiyacı vardır. Rekombinant DNA ürünü olan imiglucerase (cerezyme, mannose-terminated glucocerebrosidase) semptomatik non nöropatik tip 1 Gaucher hastalığında tercih edilen enzim replasman tedavisidir(ERT). ERT' de klinik zorluk her hasta için tedaviden optimal fayda göreceği dozu bulmaktır⁽²⁵⁾.

İmigluçeraz enzimine karşı gelişmiş antikörlara bağılı tedavi başarısızlığı çok nadirdir. ERT ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %15'inde IgG tipi antikörlar tedavinin ilk 6 ayında görülmüştür. Ancak daha sonra immün duyarlılık gelişmesi çok nadirdir. Yan etkileri oldukça azdır. Hastaya özel doz yaklaşımı en etkili ve maliyet etkinliği en iyi olan tedavi şeklidir⁽²⁵⁾.

Enzim replasman tedavisi ile hepatosplenomegalide dramatik yanıt alınırken akciğer lezyonlarındaki etkinliği ve komplikasyonları tartışmalıdır⁽²¹⁾. Fernandez ve arkadaşları literatür değerlendirmelerinden; ERT'nin pulmoner arteriyel basıncı düşürmediğini, pulmoner interstiyel infiltratlarda

iyileşme sağlamadığını ve ERT'nin bazı sağdan sola şantları kapatarak PAB'ta paradoksal bir artışa neden olduklarını vurgulayarak, Gaucher hastalığı ile ilgili hayatı tehdit eden başka bir durum olmadıkça PAB'in 30mmHg üstüne çıktığı durumlarda ERT'nin sonlandırılmasını tavsiye etmişlerdir. Bu araştırmacılar ERT altında iken Pulmoner hipertansiyon gelişen bir hastalarında sildenafil tedavisi uygulamışlar ve 3 ay sonra belirgin iyileşme kaydetmişlerdir⁽²⁴⁾.

HERMANSKY- PUDLAK SENDROMU

1959 yılında ilk kez Hermansky ve Pudlak; Tirozinaz pozitif, okulokutanöz albinizm, platelet fonksiyon bozukluğuna sekonder kanama eğilimi ve retiküloendotelial sistemde anormal, seroid benzeri materyalin birikimi ile karakterize otozomal resesif geçişli hastalığı tanımlamışlardır. Davis ve Tudenham da ilk kez bu sendromun pulmoner fibrozis ile ilişkisini belirtmişlerdir⁽²⁶⁾. Progresif pulmoner fibrozis, granülamatöz kolitler, böbrek yetmezliği ve kardiyomyopatiyi içeren hayatı tehdit eden belirtiler sık olarak izlenmektedir. En sık 30-50 yaş arasında görülmekte olup, ölüm %68 oranında restriktif akciğer hastalığına, %17 oranında hemorajiye ve %15 oranında granülamatöz kolitlere bağılı olarak görülmektedir^(26,27).

Hermansky-Pudlak sendromu en sık kuzeybatı Puerto Rico da görülmekle birlikte (1/1800), Dünyanın her yerinden vakalar bildirilmiştir. HPS ile ilişkili pulmoner fibrozis primer olarak HPS 1 gen defektinde görülür. HPS 1 geni 10q23.1-q23.3 kromozomunda lokalizedir. HPS 1 geninden başka 5 alt tip daha raporlanmıştır(HPS 2 AP3B1, HPS 3, HPS 4, HPS 5 VE HPS 6)⁽²⁷⁾.

HPS 2 li hastalar hafif pulmoner fibrozis ve nötropeniye bağılı tekrarlayan çocukluk çağı infeksiyonlarından sıkıntı çekerler⁽²⁷⁾.

HPS 4 de granülamatöz kolit ve pulmoner fibrozis görülür. HPS 3, HPS 5 ve HPS 6'da pulmoner fibrozis görülmez. Kanama eğilimi en sık HPS 1, HPS 2 ve HPS 6 da izlenir. HPS 4 ve HPS 5 de platelet miktarı normalken, platelet agregasyonundaki azalmaya bağılı kanama zamanı uzamıştır⁽²⁷⁾.

Hücresele düzeyde HPS melanozomlar, plateletlerdeki yoğun cisimcikler ve lizozomlar gibi çok sayıda sitoplazmik organelde defekt ile ilişkilidir⁽²⁷⁾.

Nakatani ve arkadaşları HPS'de akciğer fibrozisinin patolojik özelliklerini incelemişlerdir. Alveolar septada, köpüksü şişme dejenerasyonu ile karakterize tip 2 pnömositlerin aşırı proliferasyonu, respiratuvar bronşöller

etrafında lenfositik ve histiositik infiltrasyon ile yamasal fibrozis alanları ve balpeteği görünümü (UIP/IPF'e benzemez alt loblar yada subplevral bölge tercihi yoktur) tespit etmişlerdir⁽²⁸⁾.

Tip 2 pnömositler fosfolipitlerin birikimi ile genişlemiştir. Tip 2 hücrelerin yapısında çok sayıda, dev lameller cisimler mevcuttur. Bu yapılar çekirdek ve kısmen de sitoplazmaya bası oluşturarak bozulmaya sebep olur. Bu bulgular; sürfaktanın aşırı birikimiyle, hücresel dejenerasyonun oluştuğunu gösterir. Bu dejenerasyon dev lameller cisim dejenerasyonu olarak adlandırılmıştır. HPS'de sürfaktanın olgunlaşmasında yada transportundaki eksiklik veya bozukluk, Tip 2 hücrelerin ölümüne ve fibroblast proliferasyonuna neden olarak, HPS ile ilişkili interstisyel pnömoni gelişmesini sağlar⁽²⁸⁾.

Klinik: Hastalar genellikle kirli sarı renkte saçlara sahiptirler. Ancak tamamen beyazdan çok hafif renk açılmasına kadar değişik formlarda görülebilir. Retina ve iriste pigment kaybı oluşur. Doğumdan itibaren hastalarda görme kusuru ve horizontal nistagmus olur. Trombositlerde hücre içi elektron-dens organellerde kayıp vardır. Bu organeller pıhtı oluşumunda görev yapmaktadırlar. Bu bozukluğun kliniğe yansımada; trombosit sayısı, koagülasyon faktörleri, protrombin zamanı ve tromboplastin zamanının normal olmasına rağmen kanama bozukluklarının görülmesidir. Çocuklukta sık burun kanamaları görülür. Ciltte kolayca ve kendiliğinden ekimozlar gelişebilir. Her türlü cerrahi girişim ve travma çok ciddi kanamalara yol açabilir. Bu hastalarda bütün gastrointestinal sistemi etkileyen Granülamatöz kolit oluşabilir ve yanlılıkla crohn hastalığı tanısı ile izlenebilmektedir^(29,30).

Hermansky-Pudlak sendromunda prognozu etkileyen en önemli faktör interstisyel pnömonidir. Kadınlarda iki kat fazla görülür. Prognozu kötü olup steroid dahil tedaviye yanıt vermeyen bu hastalar 2-7 yıl içinde kaybedilirler⁽³¹⁾.

Klinik olarak pulmoner hastalıkta tipik olarak sinsi başlangıçlı dispne vardır. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif tip fonksiyon bozukluğu ve DLCO da azalma görülür. Arteriyel kan gazı analizinde hipoksemi mevcuttur. Radyolojisi IPF'den farklıdır. IPF de subplevral bölge ve bilateral alt loblar dominant olarak etkilenirler. HPS ile ilişkili interstisyel pnömonide bütün akciğer alanları etkilenebilir ve subplevral bölge tercihi de yoktur (Resim3). Ayrıca HPS'de eşlik eden platelet fonksiyon bozukluğundan dolayı, akciğerde de perivasküler alanda mikro kanamalar olabileceği ve interstisyel pnömoninin bu sebepten dolayı perivasküler alanları daha fazla etkilediği belirtilmiştir. BAL'da seroid materyali fagosite etmiş alveolar makrofajların görülmesi

taniya yardımcıdır. Ayrıca makrofajlardan süperoksit üretimi ve salınımının arttığı BAL'da tesbit edilebilir. Transbronşial biyopsi yapılırken platelet agregasyon testleri ve kanama zamanı göz önünde bulundurulmalıdır^(26,29,30).



Resim 3: Hermansky Pudlak sendromlu hastanın YRBT kesitinde bilateral akciğer alanlarında bal peteği görünümü izlenmektedir.

Tanı: Kirli renkte sarı saçlı, özgeçmişinde sık burun kanaması ve ekimoz tarif eden, horizontal nistagmus ve görme kaybı olan kişilerde elektron mikroskopi ile trombositlerdeki yoğun cisimciklerin yokluğunun gösterilmesi ile konulur^(26,31).

Tedavi: Akciğer tutulumu kortikosteroid tedaviye yanıt vermez. İnterferon γ , ekstraselüler matrix üretimini azaltarak, matrix metallaproteaz ve TGF β 1'i inhibe edici etkiye sahip hepatosit büyüme faktörünü artırarak rezolüsyonu indükler. Bir diğer yeni ajan Pirfenidon da TGF β 1, PDGF ve apoptozisi inhibe edici etkiye sahiptir. Ancak HPS'li interstisyel fibrozisi olan hastalarda bu ilaçlarla ilgili yeterli deneyim yoktur⁽²⁶⁾. Lederer ve ekibi bir HPS'ye bağlı pulmoner fibrozisi olan hastaya, 6 ünite platelet transfüzyonundan sonra bilateral akciğer transplantasyonu uygulamışlar ve hafif kanama eğilimi olan, pulmoner fibrozisli HPS'li hastalarda akciğer transplantasyonunun da tedavi seçeneği olabileceğini belirtmişlerdir⁽³⁰⁾.

AİLESEL HİPOKALSİÜRİK HİPERKALSEMİ

Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (AHH); Otozomal dominant geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Asemptomatik hiperkalsemi, düşük idrar kalsiyum atılımı, granülosit

disfonksiyonu ve interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkili genellikle benign seyirli bir sendromdur⁽⁴⁾. Hiperkalsemiye bağlı komplikasyonlar genellikle görülmez, bu nedenle ailesel benign hiperkalsemi de denilmektedir^(31,32).

Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi hastalarının büyük çoğunluğunda 3. Kromozomun q21-24 bölgesinde genetik anomalilik vardır(AHH tip 1). AHH tip 2 ise 19. kromozomun p13.3 bölgesindeki mutasyonlara bağlıdır. AHH tip 3, 19q13'deki mutasyonlara bağlı oluşur⁽⁴⁾. Bu mutasyonlar sonucunda kalsiyum metabolizmasında çok önemli role sahip olan kalsiyum duyarlı reseptör (CaSR) yapısı ve fonksiyonlarında bozulmalar oluşur. CaSR hücre yüzey proteinidir ve 1078 aminoasit içerir. Bu reseptör paratiroid bezinde, tiroidal C hücrelerinde ve böbrekte bulunur. CaSR'nin eksojen kalsiyum duyarlılığı AHH'de azalmıştır^(31,32).

Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi; primer hiperparatiroidi (PHP)'ye çok benzer özellikler taşıması nedeniyle önemlidir ve bu hastalara yanılsıklıkla paratiroidektomi uygulanması olasıdır^(31,32). İki hastalığın özellikleri Tablo III'de karşılaştırılmıştır.

Tablo III: Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi ve primer hiperparatiroidi karşılaştırması

	AHH	PHP
Hiperkalsemi	Hafif	Ağır
Klinik	Hafif	Ağır sonuçlar
Fosfat	N ya da hafif azalmış	N ya da hafif azalmış
Kalsiyumun idrarla atılımı	Azalmış	Artmış
Paratiroid Hormon	N	Artmış
Kalsiyum klirensinin kreatin klirensine oranı	0,01'den az	0,02'den yüksek

Primer hiperparatiroidi çok ciddi seyredebilen ve 1/1000 gibi prevalansa sahip bir hastalıkken AHH oldukça nadir görülür^(31,32).

Tanı: Normal paratiroid hormon düzeyi ve hafif hiperkalsemiye karşın hipokalsiüri tespit edilen hastalarda, aile öyküsünün (yüksek penetrasyonlu OD geçişli, kalıtsal hastalık olması nedeniyle) olması tanıyı kesinleştirir⁽³¹⁾. Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemili hastalarda interstisyel akciğer hastalığı olabileceği bildirilmiştir⁽³³⁾.

Auwerx ve arkadaşları 21 hastadan oluşan bir akraba topluluğunda, AHH ve idiopatik interstisyel akciğer hastalığı ilişkisini açıklayamamışlardır. Bu hastaların 15'inde serum Ca artmış ve hipo ve/veya normokalsiüri saptanmıştır. Serum PTH, 1,25 dihidroksi vitamin D3 ve Ca seviyeleri normal bulunmuştur. 12 hastada DLCO ve/veya DLCO/VA beklenen değerlerin %75'inden düşük bulunmuş ve PA akciğer graflerinde retikülo-mikronodüler patern gözlenmiştir. Üç

hastada açık akciğer biyopsisi ile fibrozan alveolit gösterilmiştir⁽³⁴⁾. AHH'nin radyolojik özellikleri ve BAL bulguları diğer interstisyel akciğer hastalıklarından farklı değildir. Bu hastalarda paratiroidektomi ve steroid tedavisi etkisiz bulunmuştur⁽³¹⁾.

LİZİNÜRİK PROTEİN İNTOLERANSI

Lizinürik protein intoleransı(LPI) otozomal resesif geçiş gösteren, nadir(prevalansı 1/60000), kalıtsal metabolik bir hastalıktır. Katyonik aminoasitlerin transportunda (Lizin, Arjinin ve Ornitin) bozukluk mevcuttur⁽³⁵⁾.

Bu transport defekti, barsak ve renal tübüllerin epitelyal hücrelerin bazolateral hücre membranında, hepatositlerde ve deri fibroblastlarında belirgindir. Lizin, arjinin ve ornitinin böbreklerden aşırı kaybı ve barsaklardan emiliminde azalma mevcuttur. Bu bozukluğa neden olan mutasyonlar SLC7A7(Solute Carrier Family 7, member 7) geninde bulunur⁽³⁵⁾.

Lizinürik protein intoleransı'nın karakteristik semptom ve bulguları; proteinden zengin yiyeceklere tahammülsüzlük, yemek sonrası kusma, büyüme ve gelişme geriliği, osteoporoz, hepatosplenomegali, kas zayıflığı, pankreatit, hematolojik anormallikler, böbrek yetmezliği ve solunum yetersizliğidir. Tanıda idrarda oratik asit düzeyinin artmış bulunması, protein yükleme testi sonucunda ortaya çıkan kan amonyak düzeyindeki artıştan daha duyarlıdır⁽³⁵⁾. Bu parametrelerin dışında serum LDH, SGOT, SGPT, aldolaz aktivitelerinde artış, serum ferritin, tiroksin, tiroksin bağlayıcı globulin düzeyinde yükselme görülür. LPI olan hastalarda immünolojik anormallikler de bildirilmiştir. Lenfopeni, hiperagamaglobulinemi, otoantikör görülmesi (pozitif LE testine sahip bir vaka prelinik evrede SLE olarak tanımlanmıştır). Birlikte SLE ve RA tespit edilen olgularda bildirilmiştir⁽³⁶⁾.

Lizinürik protein intoleransında, subklinik interstisyel akciğer hastalığı ve total alveolar proteinozis gibi farklı akciğer tutulumları izlenmektedir (Tablo IV)⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Tablo IV: Lizinürik protein intoleransında akciğer tutulumu

Subklinik interstisyel akciğer hastalığı (daha çok yetişkinlerde görülür)
Endojen lipid pnömonisi
Pulmoner interstisyel ve intraalveolar kolesterol granülleri,
Pulmoner alveolar proteinozis (PAP)
Pulmoner hemoraji,
Akut solunum yetmezliği

LPI de akciğer tutulumunun patogenezi halen anlaşılamaştır ancak değişik hipotezler öne sürülmüştür.

- Katyonik aminoasit miktarındaki azalma hücre membranı ve sürfaktan yapısını bozarak endojen lipid birikiminin formları olan endojen lipid pnömoni, pulmoner interstisyel ve intraalveolar kolesterol granülomları veya pulmoner alveolar proteinozise sebep olabilir⁽³⁷⁾.
- LPI'li hastalarda kemik iliği anormallikleri bulunabilir. (en sık görüleni eritroblastofagositozis) Kemik iliğindeki monositler, disfonksiyonel alveolar makrofajlara farklılaşabilir ve LPI'ye sekonder PAP gelişmesinden sorumlu olabilir. Bu hipotez PAP ile komplike LPI hastalarında kemik iliği naklinin faydalı olabileceği hipotezini doğurmuştur⁽³⁸⁾.
- Yüksek seviyede nitrik oksit, inflamatuvar sitokinlerin ve endotoksinlerin varlığında, apoptozisi uyararak akciğer hasarına yol açabilir⁽³⁸⁾.

Hastalığın spesifik tedavisi yoktur. Protein kısıtlaması yapılmalıdır. Oral 'Citrulline' tedavisi protein toleransını düzeltir, kan amonyak düzeyinin yükselmesine engel olur, arjinin ve ornitin eksikliğinin neden olduğu üre siklusundaki fonksiyon bozukluğunu kısmen düzeltir ancak kronik lizin eksikliğini düzeltemez. Bu sebeple 'citrulline' tedavisine ek olarak oral lizin tedavisi üzerine çalışmalar yapılmıştır⁽³⁵⁾.

Bazı akciğer tutulumu ve immünolojik bozukluğu olan vakalarda steroid ve IV immünglobulin tedavisinin faydalı olduğu bildirilmiştir⁽³⁶⁾. LPI'ye sekonder gelişen PAP da tüm akciğer lavajı etkili ve güvenilir tedavi seçeneğidir⁽³⁸⁾.

AGNOJENİK MİYELOİD METAPLAZİ

Agnojenik miyeloid metaplazi (AMM); miyelofibrozis ve miyeloid metaplazi olarak da adlandırılan miyeloproliferatif hastalıklardan birisidir. Hematopoetik kök hücrelerinin klonal proliferasyonu sorumlu tutulmuştur⁽³⁹⁾. Kemik iliğinde fibrozis meydana gelir ve hematopoezis ekstramedüller dokularda olur. Ekstramedüller hematopoezis (EMH) hastalığın karakteristik özelliklerinden olup yaygın olarak karaciğer, dalak ve lenf nodlarında görülür, nadiren diğer anatomik lokalizasyonlarda da tespit edilmiştir⁽⁴⁾.

Agnojenik miyeloid metaplazinin ortalama görülme yaşı 60'dır. Hafif bir erkek predominansı söz konusudur. EMH'ye bağlı splenomegali en yaygın fizik muayene bulgusudur ve yaklaşık %95 oranında görülür. Hepatomegali %65 sıklıkta görülür. Periferik kan tablosunda anemi, lökoeritroblastozis ve kırmızı kan hücrelerinde anizopoikilozis mevcuttur. AMM yavaş ilerleyen, kronik hematolojik bir hastalıktır. Fibrozis kitlelerle komplike olabilir. Bu kitleler baskın olarak fibrotik dokulardan, skar megakaryositlerden ve hematopoetik

prekürsörlerden oluşmaktadır. Bu fibröz kitleler çoğunlukla dalak, karaciğer ve lenf nodlarında görülürken nadir olarak böbrek ve adrenal bezlerde de görülür⁽³⁹⁾.

Agnojenik miyeloid metaplazide toraks tutulumu nadirdir. Plevral tabanlı, paraspinal kitleler ve difüz pulmoner fibrozis şeklinde tutulum bildirilmiştir⁽³⁹⁾.

Akciğerde EMH'in oluşumu ile ilgili olarak iki mekanizma açıklanmıştır⁽⁴⁰⁾;

1. Diğer organlardan EMH embolilerinin akciğerlerdeki damarlarda tıkaçıcı lezyonlara sebep olması,
2. Akciğerlerde insitu EMH gelişmesi.

Hematolenfoid infiltratlar akciğerde tipik olarak lenfatik yolu takip ederler, sırasıyla bronkovasküler yapıları, septayı ve son olarak da plevrayı tutarlar. EMH'e ait hücreli infiltrat görülmesi ve bu infiltratların dağılımı (lenfatik yol boyunca) AMM'ye bağlı pulmoner fibrozis, İPF gibi diğer pulmoner fibrozis tiplerinden ayırd etmekte faydalıdır⁽³⁹⁾.

Akciğer grafisinde; Bilateral interstisyel görünüm ve periferik plevral kalınlaşmaya ait dansite artışı görülür. Bilgisayarlı toraks tomografisinde peribronkovasküler ve interlobüler septada fibrozis ve plevral kalınlaşmanın görüldüğü interstisyel akciğer hastalığı olarak yorumlanır⁽⁴¹⁾.

Akciğer tutulumu olan hastalarda nefes darlığı, kuru öksürük, ateş, halsizlik ve gece terlemesi başlıca semptomlardır. Bu hastaların fizik muayenesinde akciğerlerde genellikle bibaziller ince raller duyulur. Kan gazları analizinde hipoksemi, hipokapni bulunabilir⁽³⁹⁾.

Pulmoner EMH sıklıkla otopsi bulgusu olarak saptanmıştır, transbronşiyal biyopsi ile tanı konan olgular da bildirilmiştir^(4,39,42).

Agnojenik miyeloid metaplazide ortalama sağkalım 3.5-5 yıl arasında değişmekle beraber 16 yıl gibi uzun sağkalım olan vakalarda bildirilmiştir. AMM'li vakalarda en sık ölüm sebebi infeksiyonlardır. Ayrıca akut lösemi, serebrovasküler olay, kanama ve kardiyovasküler hastalıklar da diğer mortalite sebepleridir. Ancak pulmoner tutulumla ilgili ölüm nadirdir⁽³⁹⁾.

Tedavi primer hastalığa ve solunum yetmezliğine yöneliktir. Androjenler; oxymetazone, danazol kullanılabilir. Kortikosteroid tedavisinin faydalı olduğu da bildirilmiştir⁽⁴¹⁾.

BCG

Bacillus Calmette Guerin (BCG) Mycobacterium bovis'in atenüe bir suşu olup, kültürde seri pasajlarda üretilir. Süperfisyal transisyonel hücreli mesane tümörünün tedavisinde ve mesane karsinomasının rekürrenslerinin profilaksisinde

intravezikal olarak kullanılmaktadır⁽⁴³⁾. BCG'nin anti tümör etkisi nonspesifik immün stimülasyon ile tümör hücrelerinde destrüksiyona neden olması şeklinde düşünülmüştür⁽⁴⁴⁾. İntravezikal BCG tedavisi hastalar tarafından iyi tolere edilir. Tedaviye bağlı olarak lokal ve sistemik yan etkiler tanımlanmıştır. En yaygın görülen lokal komplikasyonlar; sistit, hematüri, prostatit, üretral obstrüksiyon, epididimoorşit ve mesane kontraktürüdür⁽⁴³⁾.

Sistemik reaksiyonlar ise %3-5 arasında meydana gelir. Ateş, halsizlik, artrit, artralji, deride kızamık, granülatöz pnömoni, hepatit, BCG sepsisini içermektedir⁽⁴⁴⁾.

Pulmoner komplikasyonların insidansı %1-3 arasındadır. Birçok literatürde bu komplikasyonlar iki formda incelenmektedir;

1. Hipersensitivite reaksiyonu (sistemik allerjik reaksiyon): Tekrarlayan BCG uygulamalarından sonra meydana gelir. Akciğer grafisinde retikülodüler patern izlenir, bronkoalveolar lavajda T4/T8 oranında artma ile birlikte alveolar lenfositoz, akciğer biyopsi örneklerinde ise interstisyel pnömoni saptanır. Granülatöz inflamasyon yoktur^(43,44).
2. BCG mikroorganizmalarının neden olduğu infeksiyon (BCG Bakteriyemisi): Akciğer grafisinde milier patern görülür. Biyopsi örneklerinde kazeifiye ve non kazeifiye granülomlar bulunur^(43,44).

Diğer torasik belirtiler ise tüberküloz infeksiyonundan ayırt edilemeyen kaviter akciğer hastalığı veya lokal konsolidasyon, ampiyem ve difüz alveolar hasardır. İntravezikal BCG kullanımına bağlı akciğer komplikasyonu 5 formda tanımlanmıştır(Tablo V)⁽⁴⁵⁾.

Tablo V: BCG kullanımına bağlı akciğer komplikasyonları

Allerjik interstisyel akciğer hastalığı Milier infeksiyon Ampiyem Difüz alveolar hasar Lokalize konsolidasyon veya kaviter akciğer hastalığı
--

İnterstisyel pnömoni genellikle 3. BCG uygulamasından sonra görülmüştür. Halsizlik, egzersiz dispnesi, hafif ateş, iştahsızlık, gece terlemesi ve nonproduktif öksürük yakınmaları vardır. Fizik muayene bulguları çok belirgin olmayabilir, her iki akciğer bazallerinde inspiratuvar raller işitilebilir^(41,43).

Laboratuvar tetkiklerinde; sedimentasyon yüksektir, akut faz reaktanlarından CRP ve fibrinojen artmıştır. Akciğer grafisinde bilateral milier görünüm, bilgisayarlı toraks tomografisinde; air space ve sekonder lobül yapıları ile ilişkili rastgele dağılan küçük nodüller mevcuttur(Resim IV)^(41,46).



Resim IV: YRBT'de intravezikal BCG tedavisine sekonder milier interstisyel görünüm izlenmektedir.

Ayırıcı tanıda; Milier tüberküloz, mantar infeksiyonları, hemotojen metastazlar, langerhans hücreli histiyositoz ve silikoz düşünülmelidir⁽⁴⁴⁾. BCG uygulamasına bağlı akciğer komplikasyonlarının iki şekilde olabileceği vurgulanmıştır (BCG bakteriyemisi, hipersensitivite reaksiyonu). Ancak bu iki formu birbirinden ayırmak güç olduğundan tedavide antitüberküloz tedavi yanında kısa süreli steroid tedavisi de önerilmektedir⁽⁴³⁾.

DIABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus (DM); makro ve mikrovasküler hasara bağlı bir çok kronik komplikasyonlara neden olan morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Mikrovasküler komplikasyonlar 5-10 yıl içinde görülür ve proliferatif diabetik retinopati, diabetik nefropati ve periferik veya otonom diabetik nöropatiyi içerir. Bu komplikasyonlar sıkı glisemik kontrol ile geciktirilebilir veya önlenir. Makrovasküler komplikasyonlar koroner arter hastalığını, serebrovasküler olayları ve periferik vasküler hastalığı içerir, daha geç meydana gelir. Genellikle 15-20 yıl içinde gelişir ve mortalite ile ilişkilidir. Deri ve konnektif dokuda da komplikasyonlar bildirilmiştir. Diabetin pulmoner fonksiyonlar üzerine etkisi hakkında bilinenler çok fazla değildir. Diabetli hastaların otopsilerinden elde edilen pulmoner değişiklikler Tablo VI 'da gösterilmiştir^(47,48).

Tablo VI: Diabetli hastaların akciğerlerindeki otopsi bulguları

Alveolar epitel ve kapiller bazal membranda kalınlaşma, Sentrilobüler amfizem, Pulmoner mikroanjyopati, Pulmoner arterlerde mikro embolilerin varlığı.

Diabetik mikroanjiopatinin klasik morfolojik bulgusu; kapiller bazal membranda kalınlaşmadır. Tip 1 ve tip 2 diabetli 6 hastanın otopsisinde hem böbrek, hem de akciğerde bazal membran kalınlaşması tespit edilmiştir. Bu çalışmada pulmoner bazal membran kalınlaşması ile DM'un süresi arasında ilişki saptanmamıştır. Böbrek ve akciğerdeki bazal membranın kalınlaşması açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bütün akciğer parankiminde DM'nin homojen bir etkiye neden olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada akciğer ve böbrek tutulumu açısından elde edilen tek fark, hastalığın süresi ile böbrekteki kapiller bazal membran kalınlaşması arasında anlamlı ilişki bulunmasıdır. Bu iki organ arasındaki farkın sebebi; bu iki organın fonksiyonlarının ve vasküler basınçlarının farklı olmasına bağlanmıştır. Bu çalışmada ortaya çıkan soru pulmoner bazal membrandaki kalınlaşmanın pulmoner gaz değişimini etkileyip etkilemeyeceğidir⁽⁴⁸⁾. Bu konuda çok sayıda araştırma yapılmıştır. Araştırmaların sonuçları çelişkili olup, DM'nin pulmoner gaz değişimini azalttığını söylemek doğru değildir⁽⁴⁹⁻⁵⁵⁾. Bu çalışmalardan ikisinde difüzyon kapasitesinde azalma mikrovasküler hastalığı olan DM'li hastalarda tespit edilmiştir^(49,51). Özşahin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada alveolar bazal membran permeabilitesinin değerlendirilmesinde; Tc-99m DTPA (technetium-99 m-diethyl triamine pentaacetic acid) aerosol sintigrafisini, DLCO'ya göre daha duyarlı bulmuşlardır⁽⁵⁶⁾. Ayrıca DM'li hastalarda, solunum fonksiyon testlerinde kontrol grubuna göre, daha fazla azalma olup olmadığı sorusuna da net bir cevap bulunamamıştır⁽⁵⁷⁻⁶²⁾.

Tip 1 ve tip 2 DM'deki azalmış akciğer fonksiyonları; akciğer ve göğüs duvarındaki kollajen gibi proteinlerin glikolizasyonu ile açıklanır. Glikolize kollajen, proteolize daha az hassastır ve akciğerin konnektif dokusunda birikir. Bu mekanizma akciğer fonksiyonlarındaki azalmayı açıklayabilir⁽⁶²⁾. Ayrıca düşük akciğer fonksiyonları insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. İnsülin direncinin hangi mekanizmalarla düşük akciğer fonksiyonlarına neden olduğu halen açıklanamamıştır. İnsülin direnci ve glukoz intoleransı mekanizmasında iki hormon (leptin ve resistin) tanımlanmıştır. Bu iki hormonun pulmoner mekanikleri ve hava yolu inflamasyonunu etkilediği düşünülmektedir⁽⁶²⁾.

Kan glukoz düzeyinin kontrolü çok önemlidir. Hipergliseminin bir çok seviyede akciğere zararlı etkileri vardır (Tablo VII)^(63,64).

Tablo VII: Hipergliseminin akciğere etkileri

- Endotelial disfonksiyon,
- Glikolize kollajen gibi proteinler göğüs duvarında ve/veya pulmoner ağaçta tespit edilmiştir.
- Pulmoner fonksiyonlarda bozukluklar
- Bazal laminada kalınlaşma ve fibrozis

Kan şekeri kontrol altında tutulan diabetik hastalarla, yüksek HbA1c seviyesi olan hastalar karşılaştırıldığında submaksimal egzersizde pulmoner ventilasyon kötü kontrollü grupta daha düşük bulunmuştur. Ancak hiperglisemi ile pulmoner ventilasyon arasındaki ilişki net değildir⁽⁶³⁾.

Hiperglisemik hastalarda glikozun son ürünleri, pulmoner fibrozisin ilerlemesine sebep olan en önemli faktörlerden bir tanesi olabilir⁽⁶⁴⁾.

Enomoto ve arkadaşları DM'nin IPF riskini arttırdığı hipotezini öne sürmüşlerdir. 65 İPF'li hasta 184 kontrol grubu seçmişlerdir. Bu 65 İPF'li hastanın 13'ü steroid tedavisi aldıkları için çalışma dışı bırakılmıştır. 52 İPF'li hastanın %32,7' sinde, kontrol grubunun ise %11,4'ünde DM tespit etmişlerdir. Hasta ve kontrol grubunun sosyoekonomik durumlarının karşılaştırılmaması ve çalışmanın retrospektif yapılması çalışmayı kısıtlayan parametrelerdir. Bu verilerin hipotezlerini desteklediklerini öne sürmüşlerdir. DM'nin IPF riskini nasıl arttırdığı açık değildir. İPF'li çok sayıda hasta üzerinde DM'nin rolünün açıklanması gerekmektedir⁽⁶⁵⁾.

PULMONER LENFANJİTİK KARSİNOMATOZ

Pulmoner lenfanjitik karsinomatoz (PLK) terimi pulmoner lenfatik ve vasküler yapılar aracılığı ile tümörün interstisyel yayılımı anlamına gelir⁽⁶⁶⁾.

1. **Hematojen yayılım;** primer tümörün venöz damarları invaze etmesi sonucunda bazı hücreler ya da tümör parçaları (trombüs ile birleşmiş olsun ya da olmasın) yerinden hareket ederler ve tümör embolisi olarak akciğerlere taşınırlar ve çoğunlukla küçük pulmoner arter ya da arteriollere yerleşirler. Takiben komşu interstisyel boşluk ve lenfatiklerin invazyonu ve bu yol boyunca hiler bölgeye ve akciğerin periferine yayılırlar⁽⁶⁶⁾.
2. **Lenfojen yayılım;** Lenfatik kanallar boyunca geriye doğru yayılımdır. Tümör öncelikle ekstratorasik bir odaktan mediastinal lenf nodlarına yayılır, bunu takiben hiler ve bronkopulmoner lenf bezleri etkilenir ve sonunda plevral ve pulmoner lenfatiklere yayılım olur^(66,67).

Metastatik pulmoner hastalıklarda %55 oranında lenfanjitik karsinomatoz (LK) şeklinde yayılım saptanmıştır. Solid tümörü olan hastalarda ise %35 oranında LK görülmüştür⁽⁶⁶⁾. Her metastatik neoplazm lenfanjitik yayılım göstermesine rağmen en sık akciğer, mide, meme, pankreas, serviks, prostat veya tiroitten köken alan neoplazmlarda ve primeri bilinmeyen metastatik adenokarsinomlu hastalarda LK görülür^(66,68). PLK'lı hastalarda adenokarsinom başlıca

hücre tipidir. PLK malignitelerin ileri evrelerinde görülür ve kötü prognozun bir göstergesidir⁽⁶⁷⁾.

Pulmoner lenfanjitik karsinomatozlu hastalarda en yaygın görülen klinik bulgu sinsi başlangıçlı ve giderek ilerleyen dispnedir. İkinci sık görülen semptom da kuru öksürüktür. Nadir olarak hemoptizi de görülebilir. Bu klinik tablo pnömoni, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner emboli, astım veya sarkoidoz gibi hastalıklara benzer⁽⁶⁷⁾. PLK'da teşhis genellikle klinik ve radyolojik bulgular baz alınarak konur⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾.

Patoloji kesitlerinde; peribronkovasküler (aksiyel) interstisyum ve periferik (subpleval) interstisyum kompartmanlarında tümörün dezmozplastik reaksiyonu yada yarattığı ödeme bağlı interstisyel kalınlaşma mevcuttur^(66,69). Tümör embolileri, sıklıkla yakın komşuluğunda yer alan arter ve arteriollerde bulunur, bazen de trombüsler görülür⁽⁶⁶⁾.

Karakteristik radyolojik bulgular (Tablo VIII), düzensiz sınırlı bronkovasküler dallanma artışıdır. Bazen bu görünüm iyi tanımlanamaz ve interstisyel pulmoner ödemi taklit eder. Bu görünüm çoğu hastada her iki akciğerde üniform bir şekilde görülebilmesine rağmen, alt zonlarda daha belirgin olma eğilimindedir. Lenfatik sistemin obstrüksiyonuna bağlı Kerley A ve B çizgileri izlenir. Tümör bazen interstisyel ve lenfatik aralığı aşarak yakın parankime yayılır ve dolayısıyla retikülonodüler patern ortaya çıkar (Resim 5). Sıklıkla bilateral olmasına rağmen, daha sık olarak pulmoner karsinomda görüldüğü gibi bir lob veya akciğerde de görülebilir. Hiler ve mediastinal lenfadenopati %20-40 oranında, plevral sıvı %30-50 oranında görülür. Bu radyolojik bulgular non spesifiktir, %25 oranında görülebilir. Histopatolojik olarak PLK tanısı alan hastaların %30-50' sinde radyolojik görünüm normal bulunmuştur^(66,67,70).

Tablo VIII: Pulmoner lenfanjitik karsinomatozda radyolojik bulgular

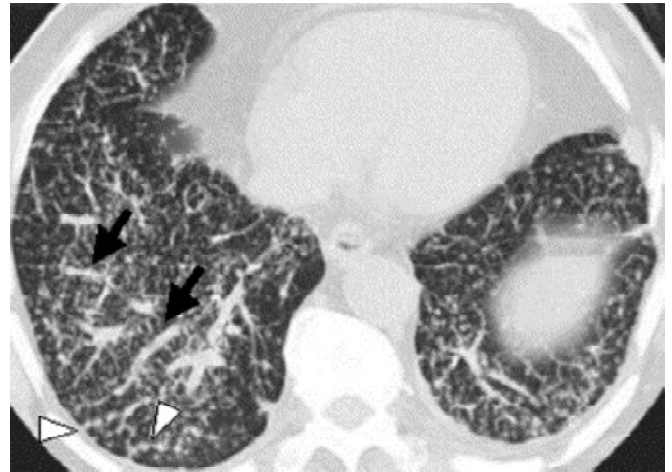
Akciğer grafisi	Normal olabilir (%30-50)
İnterstisyum	Retikülonodüler opasiteler, bronkovasküler dallanmada artış, septal çizgiler, fissürde subpleval ödem, yaygın Kerley B çizgileri görülür. İnterstisyel ödeme benzer ancak kroniktir ve diüretiklere yanıt vermez.
Dağılım	Bir akciğere yada loba sınırlı hastalık (%30). Daha çok sağ akciğer tutulumu Tek taraflı hastalık; çoğunlukla akciğer kanserine bağlı, Bilateral simetrik hastalık; yaygın olarak ekstratorasik malignitelere bağlı,
Diğer bulgular	Hiler ve mediastinal lenfadenopati (%20-40). Plevral sıvı (%30-50)

YRBT kesitlerinde; Normal akciğer yapısının korunduğu

peribronkovasküler interstisyum ve interlobüler septanın nodüler ya da düzgün kalınlaşması görülür(Resim 6). İnterlobüler septaların nodüler tarzda kalınlaşması LK için tipiktir (Boncuk dizisi septum belirtisi)^(66,71). Kalınlaşmış interlobüler septa, plevral yüzeye uzanım göstererek 1-2 cm uzunluğunda, sekonder pulmoner lobülleri çevreleyen periferik çizgiler ya da santralde poligonal yapılar şeklinde görülebilir. Poligonal sekonder lobülün görünür hale gelmesi diğer interstisyel akciğer hastalıklarında nadir gözlenir^(66,67,70,71). Plevral interstisyel dokudaki ödem ve tümör, interlobüler fissürlerin düzgün ya da nodüler bir şekilde kalınlaşmasına neden olur⁽⁶⁶⁾. Sentrilobüler yapıların belirginleşmesi, plevral efüzyon, hiler ya da mediastinal lenf nodu büyümesi izlenen diğer bulgulardır (Tablo IX). Tanı anında YRBT bulguları %50'nin üzerinde unilateral ve genellikle asimetriktir^(66,67,70,71).



Resim 5: Pulmoner lenfanjitik karsinomatozlu hastanın PA akciğer grafisinde; bilateral retikülonodüler gölgeler izlenmektedir.



Resim 6: Pulmoner lenfanjitik karsinomatozlu bir olgunun YRBT kesitinde peribronkovasküler nodüler kalınlaşma(Siyah ok) ve interlobüler septanın nodüler kalınlaşması (Beyaz ok) izlenmektedir.

Tablo IX: Pulmoner lenfanjitik karsinomatozda YRBT bulguları

- Aksiyel interstisyum ve/veya periferel interstisyumu tutar. (Aksiyel %75, Aksiyel+Periferel %20, periferel %5)
- Düzgün veya nodüler peribronkovasküler interstisyel kalınlaşma (peribronşial kılflanma),
- Düzgün veya nodüler interlobüler septal kalınlaşma (boncuk dizisi septum belirtisi),
- İnterlobler fissürlerin düz veya nodüler kalınlaşması,
- Normal akciğer yapısının korunması, distorsiyonun olmaması
- Poligonal sekonder lobülün görülmesi,
- Sentrilobüler yapıların belirgin hale gelmesi,
- Difüz, yama tarzında veya unilateral dağılım,
- Plevral sıvı
- Mediastinal / Hiler lenf nodu büyümesi.

Pulmoner lenfanjitik karsinomatozun teşhisinde, sınırlı vakada nükleer tıp çalışmaları yapılmıştır. Galyum-67 tutulumu, V/P sintigrafisinde perfüzyon defektleri, Tl-201 ve Tc 99m MIBI birikimi, FDG aktivitesi araştırılmıştır. Açık göz ve arkadaşları PLK'lı 5 vakada FDG-PET paternlerini BT bulguları ile benzer bulmuşlardır. FDG-PET görüntülemesinde PLK'nın dağılımının yaygın ya da sınırlı olabileceğini vurgulamışlardır. Yaygın PLK da difüz, lobar ya da segmental artmış FDG aktivitesi saptarken, sınırlı PLK da tümörden çevreye doğru lineer artmış FDG aktivitesi saptamışlardır. Bu 5 vakanın 3'ü yaygın 2'si sınırlı FDG tutulumu göstermiş ve sınırlı vakalardan bir tanesinde tümörden plevraya doğru lineer bir tutulum, diğerinde ise hiler lenfnodundan geriye doğru lenfatik invazyonun olduğu lineer artmış FDG aktivitesi ile gösterilmiştir. PLK'da FDG-PET görüntüleri spesifik değildir. Ancak klinik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde PLK'da sıklıkla doğru teşhise olanak sağlar. Nadiren histopatolojik teşhis için invaziv prosedürlere (TBB ve açık akciğer biyopsisi) ihtiyaç duyulur. Bu durumda da FDG-PET görüntülerinden biyopsi için en uygun alan tespit edilebilir⁽⁶⁷⁾.

Ayrıca tanıda; Peribronkovasküler interstisyel kalınlaşma ve düzgün septal kalınlaşmanın sıklıkla görüldüğü pulmoner ödem düşünülmelidir. Pulmoner ödemde septal kalınlaşma düzgündür. Düzensizlik yada boncuk dizisi görünüm yoktur. Diüretik tedavisine yanıt veren bilateral sıvı görünümü sıktır, ödeme bağlı dependan bölgelerde buzlu cam opasiteleri ve kardiyomegali yaygın olarak görülür. PLK' da akciğer yapısı normalken, septal kalınlaşmanın görüldüğü diğer hastalıklarda (sarkoidoz, pulmoner fibroz, pnömokonyoz, asbestoz) akciğerde yapısal bozukluklar mevcuttur. Asbestoz ve İPF'de lineer interstisyel kalınlaşma vardır. Sarkoidoz ve pnömokonyozda septal kalınlaşma PLK'dan daha az yoğundur. Lenfoma da ise septal kalınlaşma ve hiler lenfadenopati PLK'dan daha az yoğundur⁽⁶⁷⁾.

Pulmoner lenfanjitik karsinomatozlu hastaların prognozu kötüdür. 6 aylık sağ kalım %15'tir⁽⁶⁹⁾. YRBT'sinde difüz

lezyonları olan hastalarda özellikle santral peribronkovasküler tutulumda prognoz daha kötüdür⁽⁶⁶⁾. Tedavide asıl amaç PLK'ya sebep olan malignitelerin kemoterapi ile tedavi edilmesidir⁽⁶⁹⁾. Yapılan bir çalışmada LK'lı hastalarda kemoterapi ile yaşam süresinin ortalama 13 ay olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda primeri bilinmeyen metastatik hastalarda platinum bazlı kombine kemoterapilere bağlı iyi cevap oranları bildirilmiştir⁽⁶⁸⁾.

PLK'lı hastalarda opiatların kullanımı, kortikosteroid kullanımı gibi palyatif yaklaşımlar ve destek tedavileri de önerilmektedir^(67,69).

İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI İLE BİRLİKTE OLAN OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Akciğer konnektif dokudan zengin, kanlanması fazla olan bir organdır. İnterstisyel akciğer hastalıklarında patogeneze alveolar epitelde hasarlanma ile başlar. Kollajen vasküler hastalıklarda İPF ve diğer immünolojik hastalıklarda etken tam olarak bilinmemekle birlikte kan yolu ile gelen bilinmeyen antijenlere karşı oluşan immün yanıtın alveolar epitelde hasara yol açtığı düşünülmektedir. Bu görüş; bu hastaların serumlarında immün komplekslerin ve otoantikörlerin (Romatoid faktör, ANA) tespit edilmesi ile desteklenmiştir⁽⁴⁾.

Hematolojik hastalıklar

Otoimmün hemolitik anemi ve akciğer hastalığının birlikteliği ilk defa 1977'de Scadding tarafından tanımlanmıştır. Antikor ve kompleman kaplı eritrositler akciğerin küçük damarları içinde tutulur ve immün kompleksin (İK) başlattığı inflamasyon meydana gelir. Hematolojik ve pulmoner hastalıklar steroid tedavisi ile düzelir. Usual interstisyel pnömöni, kronik hepatit ve otoimmün hemolitik anemisi olan hastalar da steroid tedavisine yanıt vermişlerdir⁽⁴⁾. Otoimmün hemolitik anemi ve idiyopatik pulmoner hemosideroz ilk kez Rafferty ve Cook tarafından tanımlanmıştır. Otoimmün hemolitik aneminin akciğer bulguları ve hemoliz steroid tedavisi ile kontrol altına alınmıştır⁽⁷²⁾.

Purpura ve interstisyel akciğer hastalığı ilk kez Turner-Warwick tarafından interstisyel pulmoner fibrozlu 154 hastanın 2'sinde tespit edilmiştir⁽²⁾. Fontana ve arkadaşları 2007 yılında ağır refrakter İdiyopatik trombositopenik purpuralı (ITP) 3 hastada trombositopeninin akut fazı boyunca interstisyel akciğer hastalığı geliştiğini ve trombositlerin inflamatuvar immün cevapta önemli rol oynadığını yayınlamışlardır. Vakaların birinde ITP düzelmiş ve interstisyel akciğer hastalığında gerileme olurken, birinde

bulgular devam etmiş ve bir vakada ise pulmoner fibrozis gelişmiştir. Trombosit yıkımının interstiyel akciğer hastalığına yol açan inflamasyonu tetikleyebileceğini öne sürmüşlerdir (73). Swords ve arkadaşları rituximab ve steroid tedavisi altında olan ITP'li hastalarında interstiyel pnömonitis gözlemlenmişlerdir. Steroid tedavisinin 2 hafta içinde azaltılarak kesilmesiyle tablonun gerilediği görülmüştür(74). Bazı olgularda akciğer parankiminde ve damar çevresinde immün kompleksler ve trombositlere bağlı IgG' de artış tespit edilmiştir. Hastalar genellikle steroid tedavisine veya immün süpresif tedaviye yanıt vermişlerdir(72).

Esansiyel mikst kriyoglobulinemi

Kriyoglobulinler soğukta presipite olan anormal plazma proteinleri veya paraproteinlerdir. Tip 2 ve 3 kriyoglobulinler IgM (monoklonal veya poliklonal), antiglobulin aktivite (romatoid faktör gibi), IgG, nadiren IgA ve kompleman komponentlerini içerir. Esansiyel mikst kriyoglobulinemi (EMK), palpabl purpura, artralji, güçsüzlük, renal hastalık ve RF antikorları ile birlikte serum kriyoglobulinlerinin olduğu altta yatan bir sebebin olmadığı bir sendromdur. Mikst Kriyoglobulinler antijen antikor kompleksleridir ve EMK immün kompleks hastalığının bir modeli olarak kabul edilir. EMK'lı hastalarda raporlanan akciğer belirtileri; öksürük, egzersiz dispnesi, nadiren hemoptizi, plevral efüzyon ve pulmoner fibrozistir(75).

Akciğer grafisinde yer değiştiren infiltrasyonu olan esansiyel kriyoglobulinemili bir hastada açık akciğer biyopsisi ile BOOP tanısı konulmuştur. Yüksek doz kortikosteroid tedavisi ile semptomlar kontrol altına alınmıştır. Bu olguda BOOP gelişimi doku hasarına neden olarak, sekonder immün cevap oluşturan immün kompleks depolanmasına bağlanmıştır. Bu teori kriyoglobulinli hastaların alveollerinde immün kompleks depolanmasının varlığı ve immün kompleks nefropatisi ile desteklenmiştir(75).

Lambie ve Quismorio'da yayınladıkları vakada polimiyozit ve interstiyel akciğer hastalığı olan hastaların alveolar septasında immünglobulin ve kompleman depolanmasını göstermişlerdir. Bu olguda Anti-Jo1 antikor ve mikst kriyoglobulinler saptamışlardır ve akciğer hastalığının patogenezinde immün kompleks depolanmasının rolü olduğunu belirtmişlerdir(76).

Hepatit C virus (HCV) enfeksiyonu varlığında bazı romatizmal veya immünolojik hastalıklar gösterilmiştir. Özellikle EMK, virüsün indüklediği sistemik vaskülit gösterir. HCV T ve B lenfositlerin kronik aktivasyonuna yol açarak kompleks immün sistem hastalığına neden olur. HCV özellikle EMK ve otoimmün hepatitlerle birlikte(76).

Endokrin hastalıkları

Otoimmün tiroidlerde ortak özellik tiroid dokusuna karşı oluşan hümmoral ve hümmresel antikorların kanda bulunmasıdır. Hashimoto tiroiditi, Basedow-Graves hastalığı, primer miksödem ve Riedel tiroiditi otoimmün tiroiditin çeşitli örnekleridir(72).

Hashimoto tiroiditi kadınlarda erkeklere oranla 3 kez daha fazla görülür ve herediter özellikleri olan bir tablodur. Hashimoto tiroiditi olan bir hastada, diğer otoimmün hastalıkların ortaya çıkma şansı, normal popülasyona göre daha sıktır(72).

Khardori ve arkadaşları 3 graves hastalığı ve 1 hashimoto olgusunda gelişen lenfositik interstiyel akciğer hastalığını tanımlamışlardır. Hashimoto tiroiditi olan olguda aynı zamanda sjögren sendromu, 2 gravesli olguda da tip 1 DM olduğu bildirilmiştir(77). Watanabe ve arkadaşları Gravesli bir olguda BOOP geliştiğini yazmışlardır(78).

Riedel tiroiditi; tiroid bezinde yoğun fibrozise neden olmasından dolayı tiroid karsinomu ile karışabilir. Her iki akciğerde üst zonlarda inflamasyon ve fibrozise neden olduğu bildirilmiştir(4).

Myastenia gravis

Myastenia gravis nöromusküler kavşak hastalıkları arasında en yaygın görüleni olup, asetilkolin resöptörlerine karşı otoantikor oluşması ile seyreden otoimmün difüz nöropatidir. Oküler (pitozis, diplopi), bulber (disfaji, dizartri) ve ekstremite kaslarının tutulumu ile karakterizedir(79).

Myastenia gravis, solunum kasları disfonksiyonuna bağlı solunum yetmezliğine yol açabilir. Solunum yetmezliği myastenia gravis'de en yaygın ölüm sebebidir. Sistemik lupus eritamatozis, romatoid artrit, skleroderma, Sjögren sendromu, graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve pernisiyöz anemi gibi hastalıklarla beraber görülebilir. Tüm bu hastalıklar interstiyel akciğer patolojilerine yol açabilir. Eşlik eden hastalıklar olmadan myastenia gravis ve interstiyel akciğer hastalığının birlikte görüldüğü vakalar nadirdir(80). İlk kez McFadden myastenia gravisli bir olguda açık akciğer biyopsisi ile nonspesifik kronik interstiyel pnömoni tanısı koymuştur. Bu olguda timektomi sonrası kas gücünde düzelme saptamışlardır(80).

Myastenia gravisli olgularda; solunum yetmezliği, aspirasyon pnömonisi, atelettazi, üst hava yolu obstrüksiyonu ve uyku bozuklukları görülebilir. Tedavide mekanik ventilasyon, antikolinergik ilaçlar, kortikosteroidler, İV immünglobulin ve immün süpresif ajanlar kullanılmaktadır(79).

Karaciğer hastalıkları

Primer Bilier Siroz

Primer bilier siroz (PBS) immünolojik kökenli, kronik intrahepatik kolestaz ile seyreden karaciğer hastalığıdır. Lenfositler, plazma hücreleri, eozinofiller ve epitelioid hücreler portal alanı ve safra kanalını infiltre ederek bu yapıların bozulmasına yol açarlar. Hasarlı safra kanallarının proksimal kısımlarında sıklıkla granülomlar görülür ve sonuçta histolojik değişiklikler karaciğer sirozuna ilerler⁽⁸¹⁾. Otoimmün mekanizmaların bu hastalığın nedeni olduğu düşünülmektedir. Ayrıca PBS sıklıkla Sjögren sendromu, progresif sistemik sklerozis, crest sendromu, romatoid artrit ve kronik tiroitit gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülür⁽⁸²⁾. PBS'li hastalarda interstisyel pnömoni de dahil olmak üzere otoimmün komplikasyonların takip edilmesi önerilmektedir^(82,83).

Akciğer tutulumları sıklıkla lenfositik interstisyel pnömoni ve çok sayıda granülomlar şeklinde rapor edilmiştir. PBS ile ilişkili klinik olarak semptomatik akciğer tutulumu nadir olarak görülmektedir. Solunum fonksiyon testleri ve bronkoalveolar lavaj bu hastalarda subklinik akciğer tutulumunun olduğunu göstermektedir⁽²⁾. PBS'li akut başlangıçlı ateş, dispne ve her iki akciğerin bazalinde raller duyulan bir hastanın akciğer grafisinde difüz interstisyel ve bibaziller yamasal görünüm saptanmış, bu olgunun açık akciğer biyopsi incelemesinde iki histopatolojik özellik gösterilmiştir⁽⁸¹⁾. Bunlar;

1. BOOP
2. Lenfositik interstisyel pnömoni ve destrüktif bronşiyolit.

Bu olgunun klinik ve radyolojik olarak steroid tedavisine çok iyi yanıt verdiği, ancak SFT'lerinin azotiopirin tedavisiyle 1 yılda düzeldiği bildirilmiştir. Bu olgu azotiopirin tedavisinin, PBS ile ilişkili akciğer tutulumunda steroid tedavisinden daha üstün olduğunu göstermiştir⁽⁸¹⁾.

Primer bilier siroz ile birlikte sarkoidoz vakaları da bildirilmiştir. PBS'li hastaların %85-99'unda antimitokondrial antikor (AMA) pozitifdir. (Diğer otoimmün hastalıklarda ve kronik hepatitte de pozitifdir.) AMA izoenzimi olan M2 mitokondrial antikor PBS için çok daha spesifiktir⁽⁸⁴⁾.

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı).

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) gastrointestinal sistemi tutan ve etyolojisi bilinmeyen bir grup kronik hastalıktan oluşur. Crohn ve ülseratif kolit olmak üzere başlıca iki alt gruba ayrılır⁽⁷²⁾. İBH' de bağırsak dışı organlarda da tutulum azımsanmayacak kadar sıktır (Tablo X) ⁽⁸⁵⁾.

Tablo X: İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının en sık etkilediği organlar

Cilt	Piyoderma gangrenozum, eritema nodozum
Göz	Üveit, episklerit
Karaciğer	Perikolanjit, yağlı karaciğer
Eklem	Periferik ve aksiyel artropati
Hematoloji	Hemolitik anemi

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ile akciğer hastalığı arasındaki ilişki yaklaşık 40 yıl önce tanımlanmıştır⁽⁸⁵⁾. İBH' de torasik patolojiler oldukça çeşitlidir (Tablo XI)^(85,86).

Tablo XI: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ile birlikte görülen akciğer tutulumları

Üst hava yolu tutulumu (Trakea, larenks, glottis)	Trakeal obstrüksiyon, Subglottik inflamasyon ve stenoz.
Büyük hava yolu tutulumu	Bronşektazi Kronik bronşit Süpüratif hava yolu hastalığı Akut Bronşit
Küçük hava yolu tutulumu	Bronşiyolit Bronşiyolit obliterans Difüz panbronşiyolit
Parankim tutulumu	Bronşiyolit obliterans organize pnömoni (BOOP) Nodüller (Nekrobiyotik, granülatöz ve diğerleri) Pulmoner interstisyel amfizem Deskuamatif interstisyel pnömoni Non spesifik interstisyel pnömoni Fibrozan alveolit Eozinofilik pnömoni
Overlap sendromları	Sarkoidoz Alfa 1 antitripsin eksikliği
Pulmoner vasküler tutulum	Wegener granüloatozu Churg Strauss sendromu Mikroskopik polianjit Venöz tromboemboli
Serozitler	Plevral hastalık Perikardiyal hastalık

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında pulmoner tutulumun nedeni bazı patofizyolojik teorilerle açıklanmaktadır.

- Akciğer ve gastrointestinal sistemin her ikisinin de embriyolojik olarak primitif barsaktan gelişmesi,
- Her iki sistemin epitelinin goblet hücrelerine ve submukozal bezlere sahip olması
- Her iki sistemin submukozal lenfoid doku içermesi ve konağın mukoza savunmasında önemli rol oynaması,

Bu doğumsal ve kazanılmış immünitadaki bozukluklar İBH'nin patogenezi kompleks kılmaktadır ve halen tam olarak anlaşılamamıştır. Pulmoner ve intestinal mukozadaki immün sistem benzerliği aynı patogenetik değişikliklerin oluşmasını açıklamaktadır^(85,86). Mahadeva ve arkadaşları İBH'de kolektomi operasyonu sonrası pulmoner hastalık

gelişimini; kolektomi sonrası anormal inflamatuvar cevabın hedef değiştirerek akciğerleri hedef almasıyla bağlantılı olabileceğini açıklamışlardır⁽⁸⁷⁾.

Pulmoner patoloji olmaksızın İBH'de solunum sistemi semptomlarının prevalansı küçük çalışmalarda incelenmiştir. Douglas ve arkadaşları rastgele seçtikleri 44 hastanın %48'inde⁽⁸⁸⁾, Songur ve arkadaşları 36 İBH'li hastanın 16'sında (%44) spesifik olmayan solunum sistemi semptomları tespit etmişlerdir⁽⁸⁹⁾.

Ceyhan ve arkadaşları da 30 hastanın 15'inde 1 aydan uzun süredir olan dispne, öksürük, balgam veya wheezing bulmuşlardır⁽⁹⁰⁾. Bu araştırmalar inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda pulmoner semptomların genel popülasyondan daha sık olduğunu göstermiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda akciğer tutulumunun kanıtları Tablo XII'de gösterilmiştir⁽³⁾.

Tablo XII: İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda akciğer tutulumunun kanıtları

Anormal YRBT bulguları	Bronşektazi, Hava hapsi, Buzlu cam manzarası, Tomurcuklanmış ağaç manzarası, Periferik retiküler opasiteler
Anormal solunum fonksiyon testleri	Azalmış DLCO, Hiperinflasyon,
Anormal YRBT bulguları	Bronşektazi, Hava hapsi, Buzlu cam manzarası, Tomurcuklanmış ağaç manzarası, Periferik retiküler opasiteler Metakoline artmış cevap
BAL	Lenfositoz
Epidemiyolojik veriler	Astım prevalansında artma Venöz tronboemboli prevalansında artma
Artmış respiratuvar semptomlar	Wheezing, Öksürük, Balgam çıkarma, Nefes darlığı

YRBT bulguları

İnflamatuvar bağırsak hastalarında latent pulmoner hastalığı taramak için YRBT kullanılmıştır. Karadağ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada solunum sistemine ait semptomu olmayan 15 ülseratif kolitli hastanın YRBT'sini incelediklerinde 4 (%26) hastada anormallik saptamışlardır. 3 hastada buzlu cam görünümü, 1 hastada hiperlüksensiyon ve çok sayıda pnömokist tespit etmişlerdir. YRBT bulguları ile ülseratif kolit hastalığı aktivitesi arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır⁽⁹¹⁾. Mahadeva ve arkadaşları solunum semptomu olan 14 ülseratif kolit ve 3 Crohn hastasına radyolojik olarak inceleme yapmış, 13 hastada (%76)

bronşektazi, 9 hastada hava hapsi, 5 hastada tomurcuklanmış ağaç manzarası, 2 hastada fibrozisi destekleyen YRBT bulguları saptamışlardır⁽⁸⁷⁾.

SFT

Bir çok çalışmada semptomatik olmayan İBH ile kontrol grubu arasında DLCO düzeyleri araştırılmış ve İBH'li olan grupta DLCO düşük saptanmıştır^(89,90,92,93). Bu çalışmalardan iki tanesinde aktif gastrointestinal hastalığı olan inflamatuvar bağırsak hastalıklarında DLCO, remisyondaki inflamatuvar bağırsak hastalıklarına göre daha düşük saptanmıştır^(92,93). Bu çalışmalar inflamatuvar bağırsak hastalığında; gastrointestinal inflamasyonun derecesi ile akciğer tutulumunun şiddeti arasında korelasyon olabileceği hipotezini ortaya koysa da, henüz bu hipotez geniş kapsamlı çalışmalarla doğrulanmamıştır⁽⁸⁵⁾. İBH'lerinde küçük hava yolu disfonksiyonunun prevalansının artmış olduğu ve aktif ülseratif kolitli (ÜK) hastalarda hava yolu obstrüksiyonunun, inaktif ÜK' li hastalara oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir⁽⁸⁵⁾. Songur ve arkadaşları İBH'de hiperinflasyonun kanıtı olarak FRK ve RV de artış saptamışlardır. Ayrıca hiperinflasyon ile aktif İBH arasında ilişki olduğunu vurgulamışlardır⁽⁸⁹⁾. Ancak İBH tedavisinde sıklıkla steroid kullanıldığından, kas zayıflığı ve steroid miyopatisinin hiperinflasyona neden olabileceği unutulmamalıdır⁽⁸⁵⁾.

Atopi ve bronş hiperreaktivitesi

Ceyhan ve arkadaşları; 30 İBH olgusunun 15'inde solunum semptomları ve 14'ünde allerjik semptomlar saptamışlar ve üç hastada astım tespit etmişlerdir. Beş hastada (%17) metakolin provokasyon testi ile bronş hiperreaktivitesi, 15 hastada (%50), allerjik cilt testi pozitifliği, 11 hastada (%37) normalden yüksek IgE saptamışlardır⁽⁷⁾.

Bronkoskopi

İnflamatuvar bağırsak hastalarının akciğerlerinde kronik inflamasyonun varlığı, bronkoalveolar lavaj sıvısının hücresel analizi ile tespit edilmiştir. 18 semptomu olmayan Crohn hastasının BAL analizinde artmış alveolar lenfositoz saptanmıştır⁽⁸⁵⁾.

Parankim tutulumu

İnflamatuvar bağırsak hastalarında; akciğer parankim tutulumu, diğer akciğer patolojilerine kıyasla daha nadirdir. ÜK, İBH ile ilişkili parankimal akciğer hastalığı vakalarının çoğundan sorumlu olan İBH formudur. Başlangıç yaşı değişkendir ve kadınlarda daha fazla görülür⁽⁸⁵⁾. BOOP en yaygın görülen parankimal akciğer tutulumudur⁽⁸⁵⁾.

Camus'un serisinde 6/33 olguda (5 ÜK, 1 CH) BOOP saptanmıştır. İBH tanısı ile BOOP arasındaki interval 2 ay-36 yıl arasındadır. Bir olgu bağırsak tutulumundan 6 ay önce BOOP tanısı almıştır. 4 hastada steroid ile tam remisyon elde edilirken iki olgu tedavisiz düzelmıştır. Kolektomi ile BOOP arasında ilişki saptanmamış ve İBH tedavisi için aldıkları sülfosalazin ve mesalamin ile BOOP gelişimi ilişkisiz bulunmuştur⁽⁹⁴⁾.

Pulmoner nodüller inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda nadiren bildirilmiştir. Akciğer parankimindeki yuvarlak kaviteli nodüllerin patolojik incelemesinde nekrotik alanda fibrinöz eksuda ve nötrofilik infiltrasyon saptanmıştır⁽⁸⁶⁾. Camus ve arkadaşları 2/33 olguda nekrobiyotik nodüllü İBH olgusunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca 3/33 olguda İBH tanısından önce, birlikte veya sonrasında çıkmış pulmoner infiltrat ve eozinofili olgusu rapor etmişlerdir. Olgulardan birinde Churg-Strauss sendromu tanısı konmuştur. Olgularda ilaç etkisini düşündürecek tedavi öyküsü saptamamışlar ve hastaların oral steroid yanıtının iyi olduğunu gözlemlemişlerdir⁽⁹⁴⁾.

Chikano ve arkadaşları ÜK'li bir hastada steroid tedavisine yanıt vermeyen idyopatik interstisyel pnömoni olgusu raporlamışlardır. Bu olguda pulmoner semptomlar gelişmeden 3 ay önce İBH' na yönelik aldığı tedaviyi bıraktığı kaydedilmiş ve sülfosalazin ile ilişkisinin olmadığını vurgulamışlardır⁽⁹⁵⁾.

Camus'un serisinde ise oral steroid ile tam remisyon sağlanan bir interstisyel fibrozis olgusundan bahsedilmektedir⁽⁹⁴⁾.

Sarkoidoz

İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve sarkoidoz arasındaki ilişkinin patofizyolojisi netleşmemiştir. Her iki hastalığın gelişiminde de genetik yatkınlığın ve hücrel immünitedeki bozukluğun önemli rol oynadığı belirtilmiştir. HLA-B8/DR3 haplotiplerinin varlığının İBH ve sarkoidoz için predispozan faktör olarak bildirilmiştir. Crohn hastalığı ve sarkoidoz akciğer ile bağırsak tutulumu dışında göz, eklem ve cilt tutulumu da gösterebilmektedir. Sarkoidoz da olduğu gibi CD4/CD8 oranında artma Crohn hastalığında da gösterilmiştir⁽⁸⁵⁾.

Diğer nadir tutulumlar

İnflamatuvar bağırsak hastalığında vasküler hastalıklar nadiren bildirilmiştir. WG, CSS ve mikroskopik polianjiitis raporlanmıştır. Steroid uygulaması en önemli tedavi seçeneğidir. İnflamatuvar bağırsak hastalarında tromboemboli 3-4 kat daha fazla görülür. İBH'de artmış

tromboembolik olayların patogenezi belli değildir⁽⁸⁵⁾.

Plevra ve perikard tutulumu nadirdir. Genç, erkek ve ÜK'li hastalarda daha sık görülür. Genellikle sıvı eksuda tarzındadır. Steroide iyi yanıt verir. Sadece (NSAİ) tedaviiyle iyileşen olgular da vardır. Serozit aktif İBH ile korele bulunmuştur^(85,86).

KAYNAKLAR

1. Ege E, Uzaslan E, Ursavaş A, Güçlü M, Özkalemkaş F, Tolunay Ş. Primary pulmonary amyloidosis associated with multiple myeloma. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006; 54(1): 65- 70.
2. Mutluay Nİ, Berkaş MB. Pulmoner amiloidoz. In: Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B, eds. *Difüz parankimal akciğer hastalıkları*. Ankara 2006: 397- 405
3. Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis. The Mayo Clinic experience from 1980 to 1993. *Ann Intern Med* 1996; 124: 407- 13
4. Schwarz MI. Miscellaneous interstitial lung disease. In: Schwarz MI, Jr King TE eds. *Interstitial Lung Disease*. London: B.C Decker Inc 1998: 697- 750.
5. Sipe JD, Cohen AS. Amyloidosis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998: 1856- 60.
6. Smith RR, Hutchins GM, Moore GW, Humphrey RL. Type and disturbance of pulmonary parenchymal and vascular amyloid. Correlation with cardiac amyloidosis. *Am J Med* 1979; 66: 96- 104.
7. Graham MC, Stern EJ, Finkbeiner WE, Webb R. High- Resolution CT appearance of diffuse alveolar septal amyloidosis. *AJR* 1992; 158: 265- 67.
8. Erdem H, Şimşek İ, Pay S, Dinc A, Deniz Ö, Ozcan A. Diffuse pulmonary amyloidosis that mimics interstitial lung disease in a patient with familial mediterranean fever. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 34- 36.
9. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. *Chest* 2006; 130(5): 1489- 95.
10. Blavia R, Toda MR, Vidal F, Benet A, Razquin S, Richart C. Pulmonary diffuse amyloidosis and ankylosing spondylitis. A rare association. *Chest* 1992; 102: 1608- 10.
11. Poletti V, Costabel U, Casoni GL, Bigliuzzi C, Drent M, Olivieri D. Rare infiltrative lung diseases: A challenge for clinicians. *Respiration* 2004; 71: 431- 43.
12. Ohdama S, Akagawa S, Matsubara O, Yoshizawa Y. Primary diffuse alveolar septal amyloidosis with multiple cysts and calcification. *Eur Respir J* 1996; 9: 1569- 71.
13. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Aspiration of solid foreign material and liquids. In: Fraser and Pare's *Diagnosis of the Chest*. Philadelphia: WB Saunders Company. 1999; 2485- 516.

14. Lomotan JR, George SS, Brandstetter RD. Aspiration pneumonia: Strategies for early recognition and prevention. *Postgrad Med* 1997; 100: 225- 9.
15. Barnes TW, Vassallo R, Tazelaar HD, Hartman TE, Ryu JH. Diffuse bronchiolar disease due to chronic occult aspiration. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 172- 76.
16. Canbakan S. Aspirasyona Bağlı İnfiltratif Akciğer Hastalıkları. In: Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B, eds. *Difüz parankimal akciğer hastalıkları*. Ankara 2006: 407- 25.
17. Epstein PE. Aspiration diseases of the lungs. In: Fishman AP ed. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. 3rd. ed. New York: McGraw Hill 1996; 877- 92.
18. Matsuse T, Oka T, Kida K, Fukuchi Y. Importance of diffuse aspiration bronchiolitis caused by chronic occult aspiration in the elderly. *Chest* 1996; 110: 1289- 93.
19. Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Tmoita T, Ouchi Y, Akritid N et al. Diffuse aspiration bronchiolitis due to achalasia. *Chest* 2004; 125: 349- 50.
20. Lee JS, Im JG, Song KS, Seo JB, Lim TH. Exogenous lipid pneumonia: high-resolution CT findings. *Eur Radiol* 1999;9: 287- 91.
21. Goitein O, Elstein D, Abrahamov A, Halpern IH, Melzer E, Kerem E, et al. Lung involvement and enzyme replacement therapy in Gaucher's disease. *QJM* 2001; 94: 407- 15.
22. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Metabolic pulmonary disease. In: *Fraser and Pare's Diagnosis of the Chest*. Philadelphia: WB Saunders Company. 1999; 2699- 735.
23. Miller A, Brown LK, Pastores GM, Desnick RJ. Pulmonary involvement in Type 1 Gaucher disease: functional and exercise findings in patients with and without clinical interstitial lung disease. *Clin Genet* 2003; 63: 368- 76.
24. Fernandez CJC, Jardim C, Carvalho LAS, Farias AQ, Filho MT, Souza R. Clinical response to sildenafil in pulmonary hypertension associated with Gaucher disease. *J Inherit. Metab. Dis.* 2005; 28: 603- 5.
25. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, Mistry P, Pastores GM, Cheng AP, et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med* 2005;7(2): 105- 10.
26. Kobashi Y, Yoshida K, Miyashita N, Niki Y, Matsushima T. Hermansky-Pudlak Syndrome with mutation of HSP 1 Gene. *Internal Medicine* 2005; 44: 616- 21.
27. Iwakawa J, Matsuyama W, Watanabe M, Yamamoto M, Oonakahara K, Machida K et al. Hermansky-Pudlak Syndrome with a novel mutation. *Internal Medicine* 2005; 44: 733- 8.
28. Nakatani Y, Nakamura N, Sano J, et al. Interstitial pneumonia in Hermansky-Pudlak syndrome: significance of florid foamy swelling/ degeneration (giant lamellar body degeneration) of type-2 pneumocytes. *Virchows Arch* 2000; 437: 304- 13.
29. Brantly M, Avila NA, Shotelersuk V, Lucero C, Huizing M, Gahi WA. Pulmonary function and high-resolution CT findings in patients with an inherited form of pulmonary fibrosis, Hermansky-Pudlak Syndrome, due to mutations in HPS-1. *Chest* 2000; 117: 129- 36.
30. Lederer DJ, Kawut SM, Sonett JR, Vakiani E, Seward SL, White JG, et al. Successful bilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis associated with the Hermansky-Pudlak Syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1697- 9.
31. Berktaş MB, Bayız H. Genetik kökenli İnterstisyel Akciğer hastalıkları. In: Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B, eds. *Difüz parankimal akciğer hastalıkları*. Ankara 2006: 365- 79.
32. Woo SI, Song H, Song KE, Kim DJ, Lee KW, Kim SJ, et al. A case report of familial benign hypocalciuric hypercalcemia: A mutation in the Calcium-sensing receptor gene. *Yonsei Med J* 2006; 47: 255- 8.
33. Auwerx J, Boogaerts M, Ceuppens JL, Demedts M. Defective host defence mechanism in a family with hypocalciuric hypercalcaemia and coexisting interstitial lung disease. *Clin Exp Immunol* 1985; 62(1): 57- 64.
34. Auwerx J, Demedts M, Bouillon R, Desmet J. Coexistence of hypocalciuric hypercalcaemia and interstitial lung disease in a family: a cross-sectional study. *Eur J Clin Invest* 1985; 15(1): 6- 14.
35. Tanner LM, Salonen KN, Niinikoski H, Huoponen K, Simell O. Long-term oral lysine supplementation in lysinuric protein intolerance. *Metabolism* 2007; 56: 185- 9.
36. Vici CD, Felice LD, Hachem ME, Bottero S, Rizzo C, Paoloni A, et al. Intravenous immune globulin in lysinuric protein intolerance. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 95- 102.
37. Santamaria F, Brancaccio G, Parenti G, Francalanci P, Squitieri C, Sebastio G, et al. Recurrent fatal pulmonary alveolar proteinosis after heart-lung transplantation In a child with lysinuric protein intolerance. *J Pediatr* 2004; 145: 268- 72.
38. Ceruti M, Rodi G, Stella GM, Adami A, Bolongaro A, Baritussio A, et al. Successful whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis secondary to lysinuric protein intolerance: a case report. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 14.
39. Asakura S, Colby TV. Agnogenic myeloid metaplasia with extramedullary hematopoiesis and fibrosis in the lung. Report of two cases. *Chest* 1994; 105: 1866- 8.
40. Glew RH, Haese WH, McIntyre PA. Myeloid metaplasia with myelofibrosis: The clinical spectrum of extramedullary hematopoiesis and tumor formation. *Johns Hopkins Med J* 1973; 132: 253- 70.
41. Bayız H, Başay N. Diğer İnterstisyel Akciğer Hastalıkları In: Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B, eds. *Difüz parankimal akciğer hastalıkları*. Ankara 2006: 549- 53.
42. Yusen RD, Kollef MH. Acute respiratory failure due to extramedullary hematopoiesis. *Chest* 1995; 108: 1170- 2.
43. Diner EK, Verghese M. Interstitial pneumonitis secondary to intravesical Bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in-situ of the bladder. *Int Braz J Urol.* 2004; 30: 400- 2.

44. Jasmer RM, MCCowin MJ, Webb WR. Miliary lung disease after intravesical Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Radiology* 1996; 201: 43- 4.
45. Chang H, Klein JS, Norotsky M, Cooper K. Granulomatous chest disease following intravesical Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *J Thorac Imaging* 2004; 19: 60- 2.
46. Ergün P, Turay ÜY, Erdoğan Y, Oran D, Biber Ç, Demirağ F. Miliary tuberculosis induced by intravesical Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy: A rare complication. *Turkish Respiratory Journal* 2003; 4(2): 79- 81.
47. Benbassat CA, Stern E, Kramer M, Lebzelter J, Blum I, Fink G. Pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 2001; 322(3): 127- 32.
48. Weynand B, Jonckheere A, Frans A, Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. *Respiration* 1996; 66: 14- 9.
49. Innocenti F, Fabbri A, Anivhini R, et al. Indications of reduced pulmonary function in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 25: 161- 8.
50. Strojek K, Ziora D, Sroczyński JW, et al. Pulmonary complications of type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 1992; 35: 1173- 6.
51. Schnack C, Festa A, Schwarzmaier-D'Assie A, et al. Pulmonary dysfunction in type 1 diabetes in relation to metabolic long-term control and to incipient diabetic nephropathy. *Nephron* 1996; 74: 395- 400.
52. Fuso L, Cotroneo P, Basso S, et al. Postural variations of pulmonary diffusing capacity in insulin-dependent diabetes mellitus. *Chest* 1996; 110: 1009- 13.
53. Schuyler MR, Niewoehner DE, Inkley SR, et al. Abnormal lung elasticity in juvenile onset diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 37- 41.
54. Maccioni FJ, Colebatch HJ. Lung volume and distensibility in insulin dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1253- 6.
55. Britton J. Is the carbon monoxide transfer factor diminished in the presence of diabetic retinopathy in patients with insulin dependent diabetes mellitus? *Eur Respir J* 1988; 1: 403- 6.
56. Özşahin K, Tuğrul A, Mert S, Yüksel M, Tuğrul G. Evaluation of pulmonary alveolo-capillary permeability in Type 2 diabetes mellitus using technetium ^{99m}Tc-DTPA aerosol scintigraphy and carbon monoxide diffusion capacity. *J of Diabetes and Its Complications* 2006; 20: 205- 9.
57. Lange P, Groth S, Kastrup J, et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Eur Respir J* 1989; 2: 14- 19.
58. Davis TME, Knudman M, Kendall P, et al. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diab Res Clin Prac* 2000; 50: 153- 9.
59. Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, et al. Association between glycemic state and lung function: The Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 911- 6.
60. Barrett-Connor E, Frette C. NIDDM, impaired glucose tolerance, and pulmonary function in older adults: The Rancho Bernardo Study. *Diab Care* 1996; 19: 1441- 4.
61. Lange P, Pamer J, Schnohr P, Jensen G. Copenhagen City Heart Study: Longitudinal analysis of ventilatory capacity in diabetic and nondiabetic adults. *Eur Respir J* 2002; 1406- 12.
62. Litonjua AA, Lazarus R, Sparrow D, DeMolles D, Weiss ST. Lung function in type 2 diabetes: the normative aging study. *Respiratory Medicine* 2005; 99: 1583- 90.
63. Brassard P, Ferland A, Bogaty P, Desmeules M, Jobin J, Poirier P. Influence of glycemic control on pulmonary function and heart rate in response to exercise in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006; 55: 1532- 7.
64. Usuki J, Enomoto T, Azuma A, Matsuda K, Aoyama A, Kudoh S. Influence of hyperglycemia to the severity of pulmonary fibrosis. *Chest* 2001; 120: 715.
65. Enomoto T, Usuki J, Azuma A, Nakagawa T, Kudoh S. Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003; 123: 2007- 11.
66. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Secondary neoplasms. In: Fraser and Pare's *Diagnosis of the Chest*. Philadelphia: WB Saunders Company. 1999; 1381- 417.
67. Acikgoz G, Kim SM, Houseni M, Cermik TF, Intenzo CM, Alavi A. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis (PLC): Spectrum of FDG-PET findings. *Clin Nucl Med* 2006; 31: 673- 8.
68. Kikuchi N, Shiozawa T, Ishii Y, Satoh H, Noguchi M, Ohtsuka M. A patient with Pulmonary Lymphangitic Carcinomatosis successfully treated with TS-1 and Cisplatin. 2007; 46(8): 491- 4.
69. Castaner E, Gallardo X, Pallardo Y, Branera J, Cabezuolo MA, Mata JM. Diseases Affecting the Peribronchovascular Interstitium: CT Findings and Pathologic Correlation. *Curr Probl Diagn Radiol* 2005; 34(2): 63- 75.
70. Gurney JW. Interstitium, Neoplastic, Lymphangitic Carcinomatosis In: Gurney JW, Winer-Muram HT, Stern EJ eds. *Diagnostic Imaging Chest*. 1st ed. Canada Amirsys Inc, 2006; 1(2): 52- 60.
71. Erdoğan Y, Turay ÜY, Aydoğdu M. Görüntüleme yöntemleri. In: Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B, eds. *İnterisyel Akciğer Hastalıkları Genel Yaklaşım*. Ankara Güneş Kitapevi 2002: 119- 56.
72. Kalaç ŞN, Aydın LY. İnterisyel akciğer hastalığı ile birlikte olan otoimmün hastalıklar. In: Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B, eds. *Difüz parankimal akciğer hastalıkları*. Ankara 2006: 535- 48.
73. Fontana V, Horstman LL, Donna E, Dudkiewicz P, Ahn ER. Interstitial lung disease and severe ITP. *Hematology* 2007; 12(11): 75- 80.
74. Swords R, Power D, Fay M, O'Donnell R, Murphy PT. Interstitial pneumonitis following rituximab therapy for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *American Journal of Hematology* 2004; 77: 103- 4.
75. Zackrisson LH, Katz P. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with essential mixed cryoglobulinemia. 1993; 36: 1627-30.
76. Lambie PB, Quismorio FP. Interstitial lung disease and cryoglobulinemia

- in polymyositis. *J Rheumatol* 1991; 18: 468- 9.
77. Khardori R, Eagleton LE, Soler NG, McConnachie PR. Lymphocytic interstitial pneumonitis in autoimmune thyroid disease. *Am J Med.* 1991; 90(5): 649- 52.
78. Watanabe K, Senju S, Maeda F, Yshida M. Four cases of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with thyroid disease. *Respiration* 2000; 67: 572- 6.
79. Yılmaz A. Nörolojik hastalıklarda akciğer sorunları. Metintaş M, ed. *Sistemik Hastalıklarda ve Özel Durumlarda Akciğer.* Eskişehir. ASD Toraks Yayınları. 2004: 427- 46.
80. McFadden RG, Craig ID, Paterson AM. Interstitial pneumonitis in Myasthenia Gravis. *Br J Dis Chest* 1984; 78: 187- 91.
81. Strobel ES, Bonnet RB, Werner P, Schaefer HE, Peter HH. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia and primary biliary cirrhosis-like lung involvement in a patient with primary biliary cirrhosis. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 246- 9.
82. Hiraoka A, Kojima N, Yamauchi Y, Ninomiya T, Masumoto T, Michitaka K, et al. An autopsy case of primary biliary cirrhosis with severe interstitial pneumonia. *Intern Med* 2001; 40: 1104- 8.
83. Miyamoto H, Azuma A, Taniguchi Y, Takahashi T, Yoshimura A, Hemmi S, et al. Interstitial pneumonia complicated by Sjögren's syndrome, Hashimoto's disease, rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 2000; 39: 970- 5.
84. Hughes P, McGavin CR. Sarcoidosis and primary biliary cirrhosis with co-existing myositis. *Thorax* 1997; 52: 201- 2.
85. Black H, Mendoza M, Murin S. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest* 2007; 131: 524- 32.
86. Ceyhan B. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve akciğer tutulumu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006; 54(3): 292- 8.
87. Mahadeva R, Walsh G, Flower CDR, Shneerson JM. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000; 15: 41- 8.
88. Douglas JG, McDonald CF, Leslie MJ, et al. Respiratory impairment in inflammatory bowel disease: does it vary with disease activity? *Respir Med* 1989; 83: 389- 94.
89. Songur N, Songur Y, Tüzün M, et al. Pulmonary function tests and high-resolution CT in the detection of pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 292- 8.
90. Ceyhan BB, Karakurt S, Çevik H, et al. Bronchial hyperreactivity and allergic status in inflammatory bowel disease. *Respiration* 2003; 70: 60- 6.
91. Karadağ F, Özhan MH, Akçiçek E, Günel Ö, Alper H, Veral A. Is it possible to detect ulcerative colitis-related respiratory syndrome early? *Respirology* 2001; 6: 341- 6.
92. Tzanakis N, Bouros D, Samiou M, et al. Lung function in patients with inflammatory bowel disease. *Respir Med* 1998; 92: 516- 22.
93. Marvisi M, Borrello PD, Brianti M, et al. Changes in the carbon monoxide diffusing capacity of the lung in ulcerative colitis. *Eur Respir J* 2000; 16: 965- 8.
94. Camus P, Piard F, Ashcroft T, et al. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine(Baltimore)* 1993; 72(3): 151- 83.
95. Chikano S, Sawada K, Ohnishi K, Fukunaga K, Tanaka J, Shimoyama T. Interstitial pneumonia accompanying ulcerative colitis. *Intern Med* 2001; 40: 883- 6.