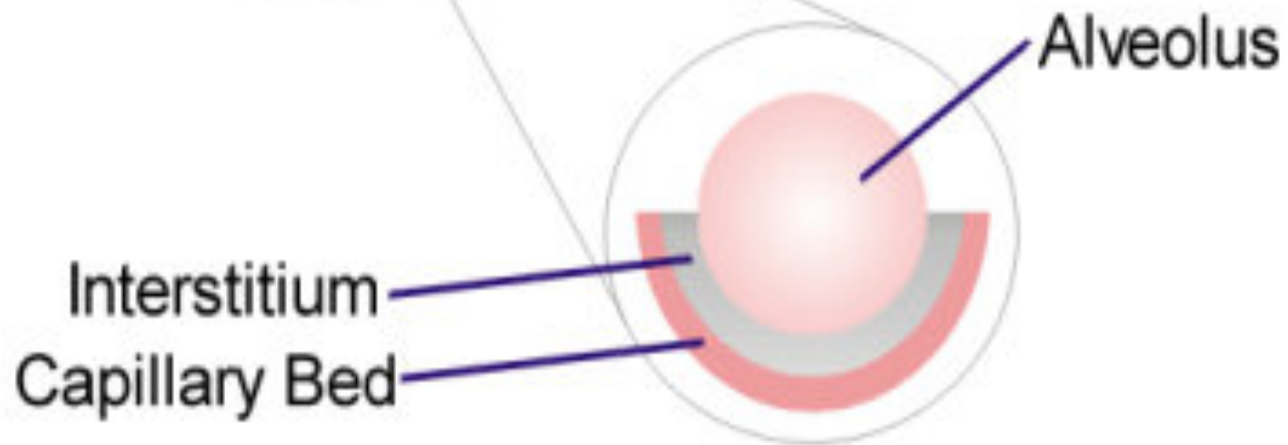
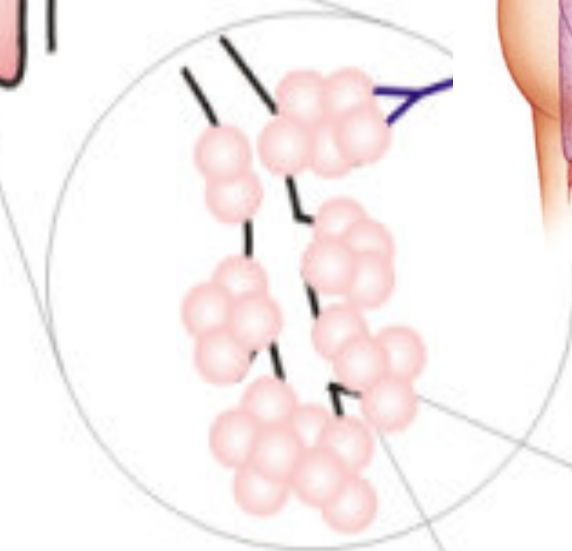
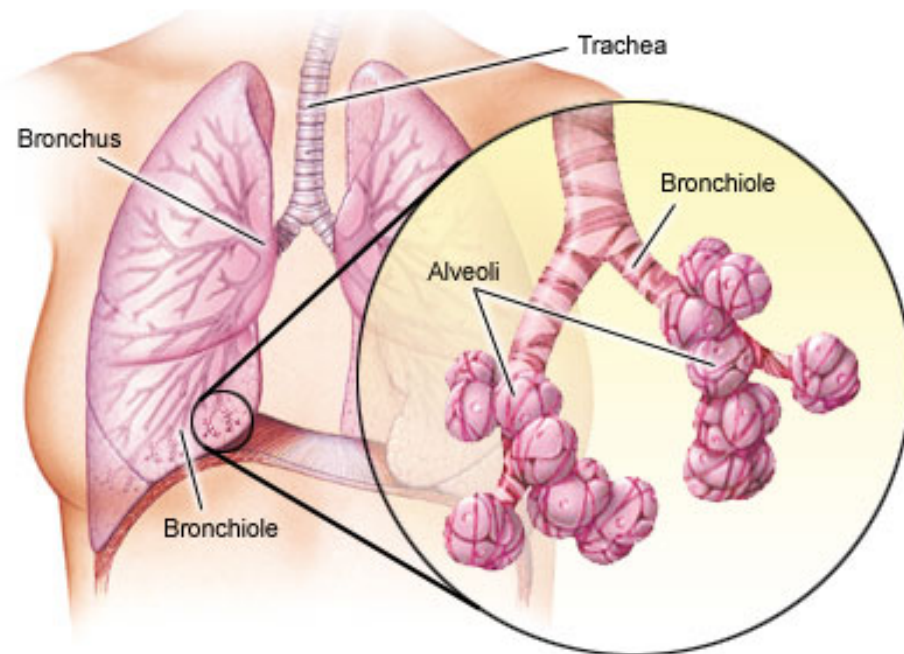
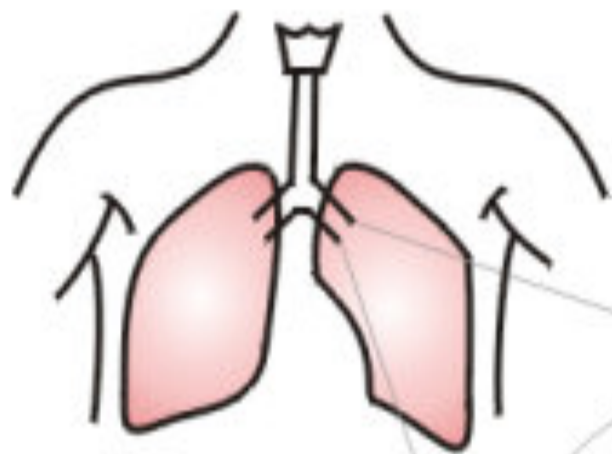


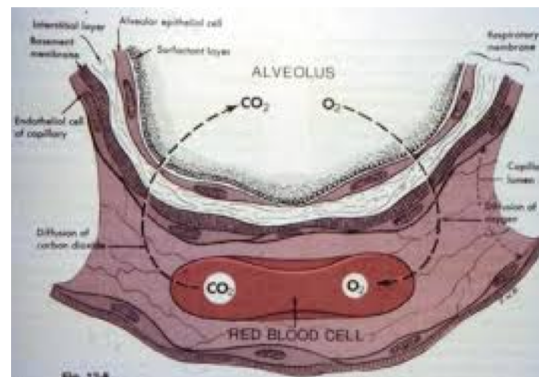
İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI

Prof. Dr.Kürşat Uzun





İnterstisyel alan

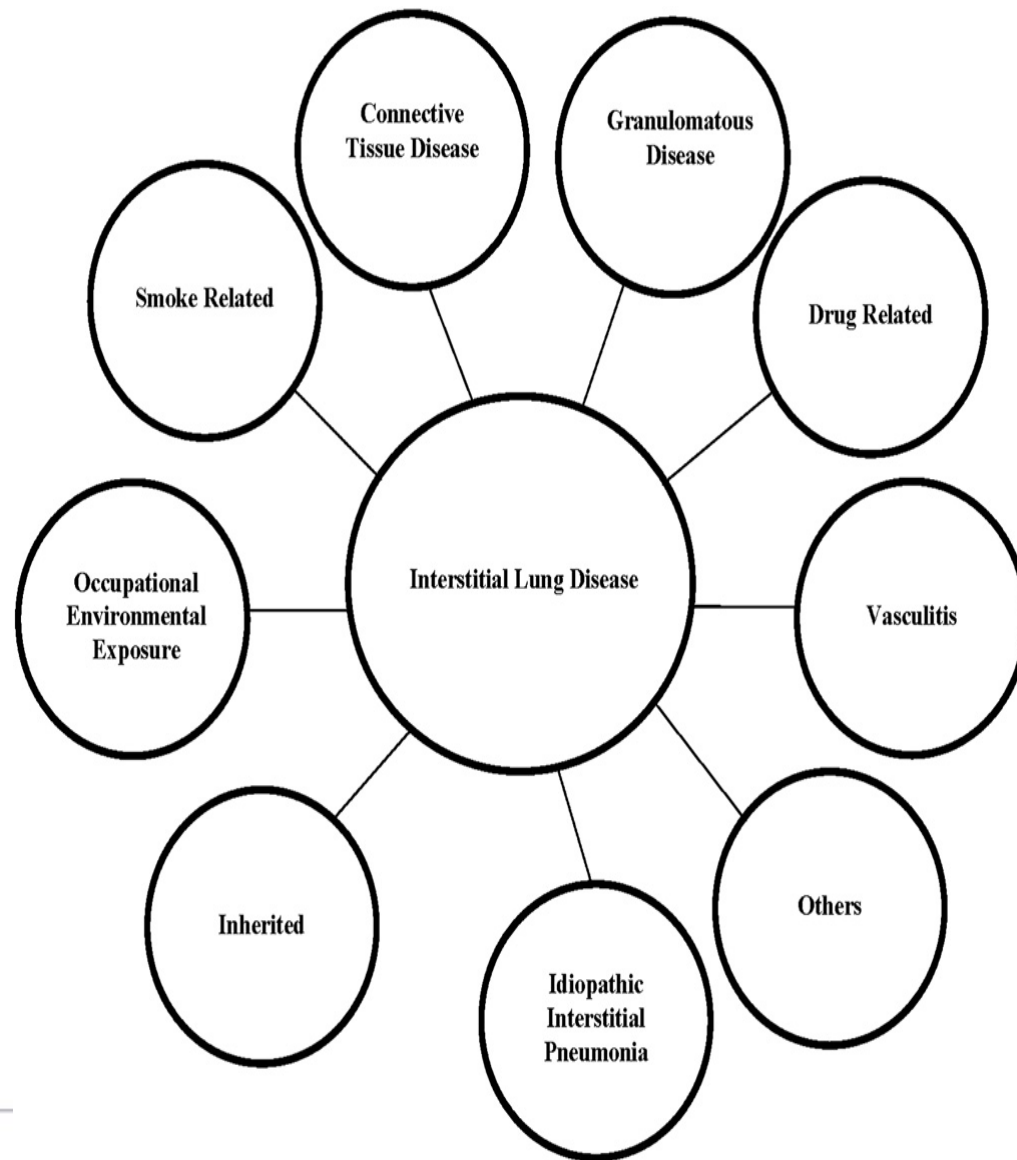




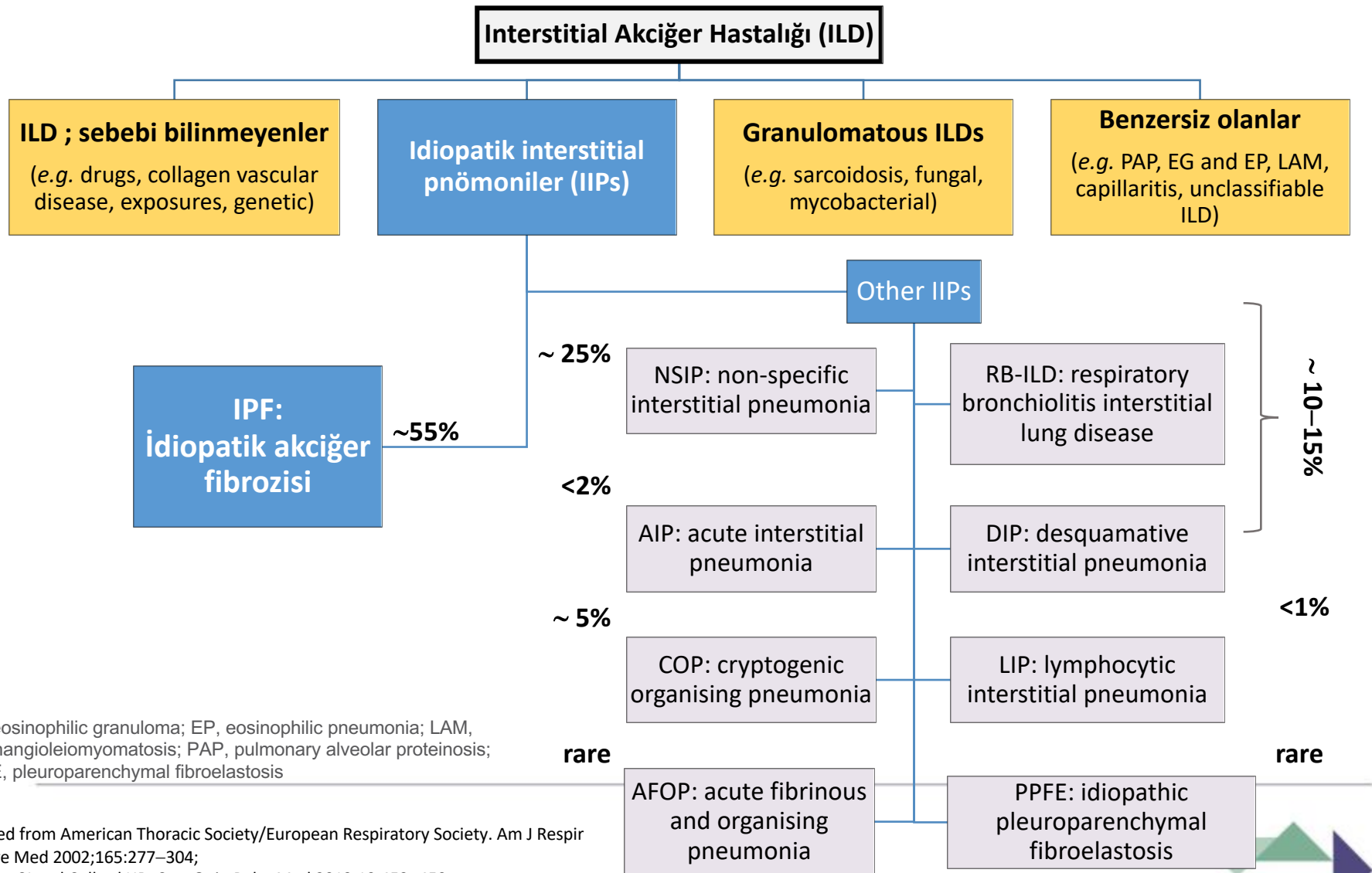
İnterstisyum

- Normalde radyolojik olarak görülmezleri hastalık durumunda (ödem, fibrozis) görülür hale gelirler.
 - İnterstisyel alan akciğer boyunca devam eden gevşek bağ dokusu olarak tanımlanır. 3 alt bölümden oluşur
 - 1.Bronkovasküler alan (aksiyel); akciğer kökünden solunumsal bronşiyole uzanan bronşi arter ve veni sarmalayan yapı
 - 2.Parankimal (asiner); alveol ile kapiller bazal membran arasındaki alan
 - 3.Subplevral; plevra altında yer alan interlobüler septa
-





İnterstitial Akciğer Hastalığı Sınıflandırılması (ILDs)



EG, eosinophilic granuloma; EP, eosinophilic pneumonia; LAM, lymphangioleiomyomatosis; PAP, pulmonary alveolar proteinosis; PPFE, pleuroparenchymal fibroelastosis

•Adapted from American Thoracic Society/European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277–304;
 •Ryerson CJ and Collard HR. Curr Opin Pulm Med 2013;19:453–459;
 •Kim DS et al. Proc Am Thorac Soc 2006;3:285–292;
 •Travis WD et al. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:733–748.



Tanım

- Yaygın olarak akciğer parankimini etkileyen değişik nedenlere bağlı olarak gelişen ve değişken klinik, radyoloji ve histopatolojik görünümüne sahip heterojen bir grup hastalıktır.
- 100 farklı durum İAH olarak sınıflandırılır.
 - İPF
 - Nonspesifik interstisyel pnömoni
 - Kriptojenik organize pnömoni
 - Akut interstisyel pnömoni
 - Respiratuar bronşiyolitis
 - Desquamatif interstisyel pnömoni
 - Lenfositik interstisyel pnömoni
 - Kolajen DH
- Sigara
 - Respiratuar bronşiyolitis
 - Desquamatif interstisyel pnömoni



İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

Nedeni Bilinen

- Mesleksel ve çevresel maruziyet
- İlaçlar
- Zehirler
- Radyasyon
- Enfeksiyonlar (Tb, Mantar, viral, PCP)
- Akciğer ödemi

Nedeni Bilinmeyen

- Sarkoidozis, Kollagen doku hast.
- Esas idiopatik İnterstisyel Pnömoniler
 - İPF
 - İdiopatik Nonspesifik İP
 - Respiratuar bronşiyolitis-İAH
 - Deskuamatif İP
 - Kriptojenik OP
 - Akut İP
- Nadir idiopatik İnterstisyel Pnömoniler
 - İdiopatik Lenfoid İP
 - İdiopatik plöroparankimal fibroelkatozis
- Sınıflandırılmıyan idiopatik İnterstisyel Pnömoniler





Tanı

- Anamnez
- Fizik Muayene
- PA
- YRBT (HRCT)
- Açık akciğer biyopsisi





Klinik

- Anamnez

- Sigara
- Meslek
- Çevre
- İlaç
- Ailesel
- Ek Hastalık

- Nefes darlığı*

- Ay-yıl
- Egzersiz-istirahat

- Öksürük*

- Kuru

- Nonspesifik

- Hırıltılı solunum
- Hemoptizi
- Halsizlik
- Kilo kaybı
- Ateş
- Artralji
- Böbrekler





•Yaş (herhangibir)

•>50y

- Sarkoidoz
- Kollagen DH
- NSIP
- Langarhans hücreli histiyositozis
- IPF
- İdiopatik İP

•ilaç

- Antisitotoksikler
 - Bleomisin
 - Siklofosfamid
 - Metotrakseit
 - Antibiyotikler
 - Nitrofurontain
 - Sulfasalazin
 - Antiinflamatauar
 - Penisilinamin
 - NSAI
 - Kardiyoloji
 - Amiadaron
 - Prokainamid
 - Statinler
 - Kokain
 - Heroin
 - Methadon
-





Meslek

- Asbest
- Silika
- Berilyum
- Kobalt
- Bakır sülfat
- İsosiyanatlar
- Çiftçiler
- Kuş besleyeciler
- Kot taşıyıcılar





Fizik Muayane

- Ek hastalık bulguları
 - İki taraflı, alt taraflarında
 - İnspiratuar ince raller
 - PHT
 - KKP
 - JVD
 - Ödem
 - Çomak parmak
 - Deri
 - Göz
 - Tükrük bezi
 - Troid
 - LAP
 - Karaciğer
 - Dalak
 - Kas
 - Eklem
 - SSS
-





Lab

- Nonspesifik
 - Serolojik testler
 - ANA
 - RF
 - Anti ds DNA
 - Anti BM antikor
 - ANCA
 - Biyokimya
 - İdrar
 - HIV
 - LIP
- SFT
 - Bronkoscopi
 - BAL
-





Ek Durumlar

- GÖR
- PHT
- Uykuda solunum bozuklukları
- Akciğer kanseri





Cerrahi

- Açık Akciğer biyopsisi

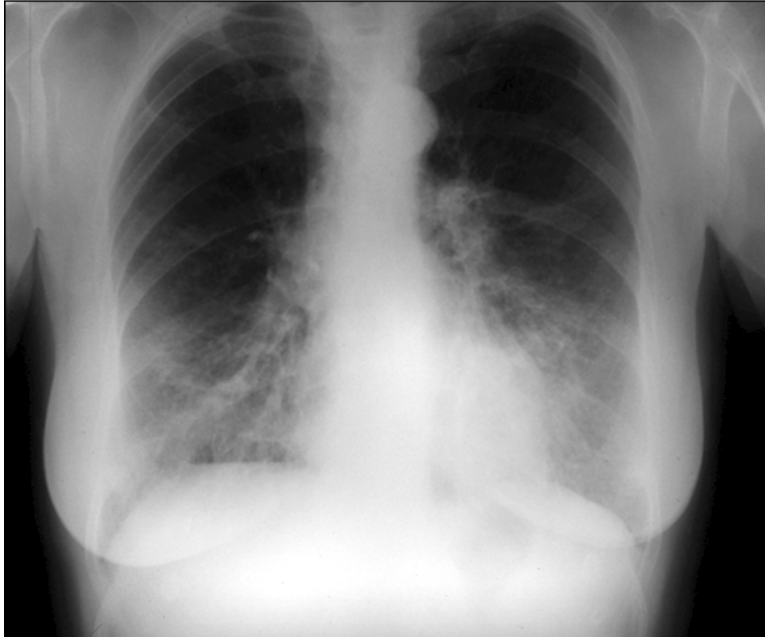
- BT

- TTİAAB

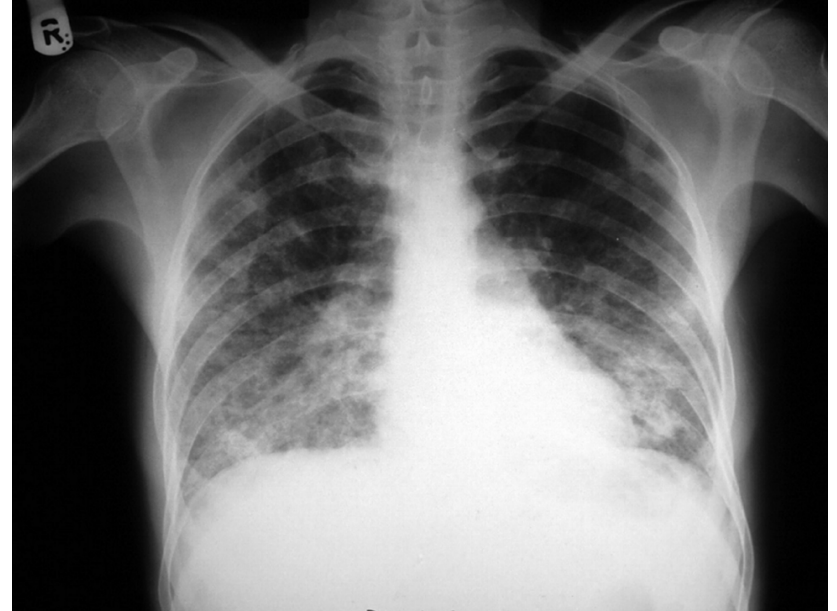


Düz Akciğer grafisi

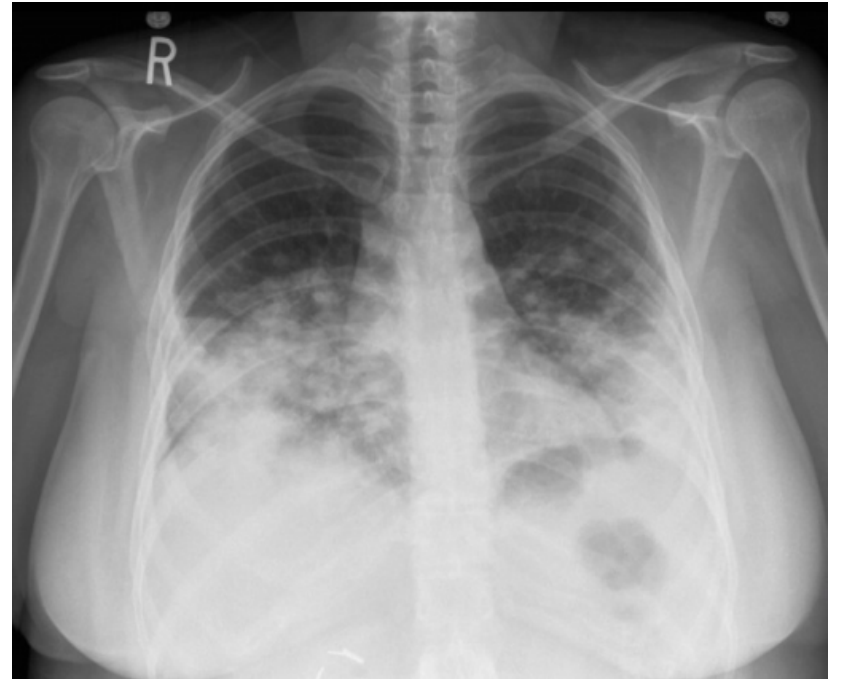
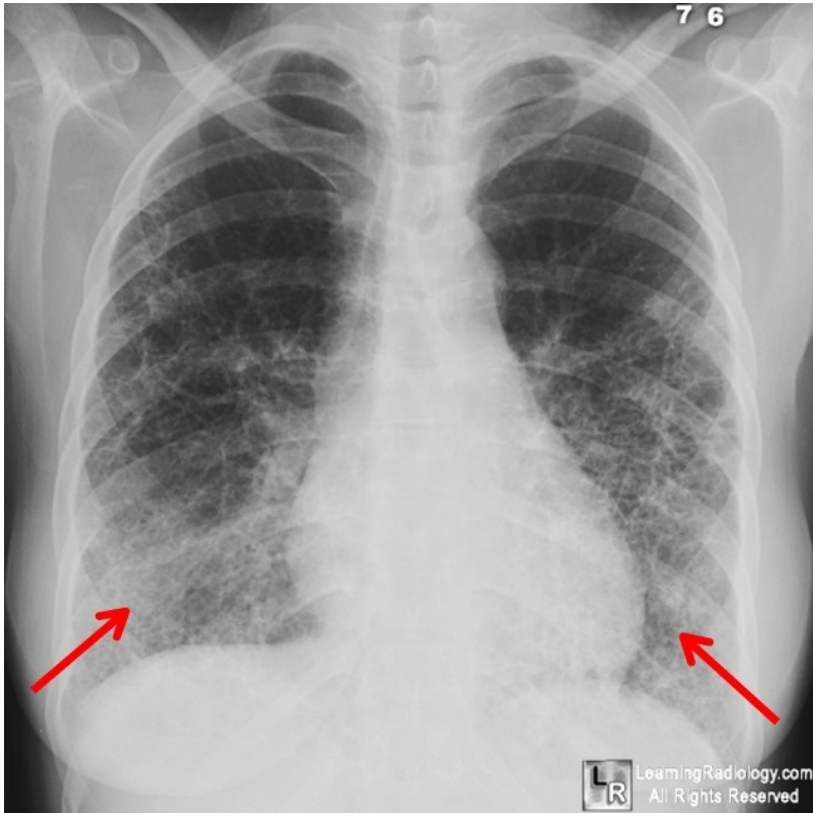
Bilateral Bronchopneumonia



A bilateral infiltrate is present, consistent with bronchopneumonia.



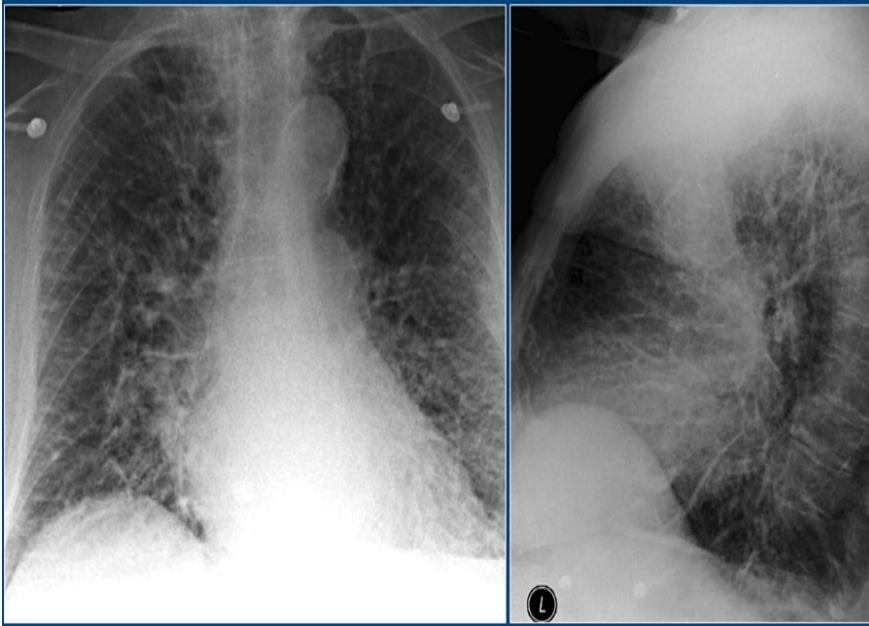
Düz Akciğer Grafisi



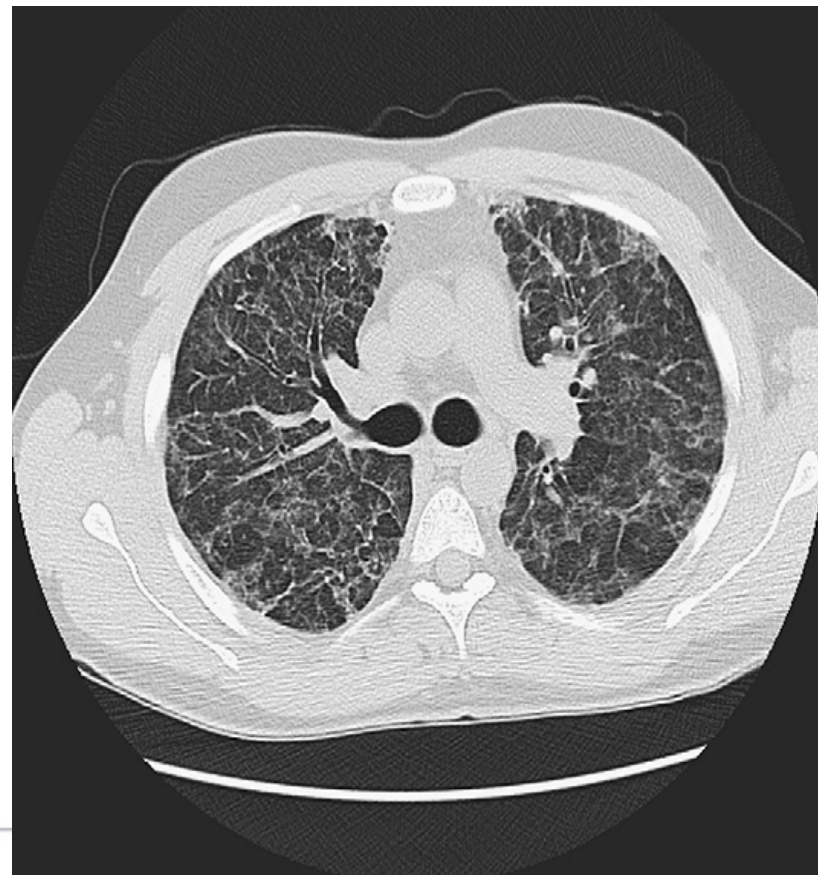
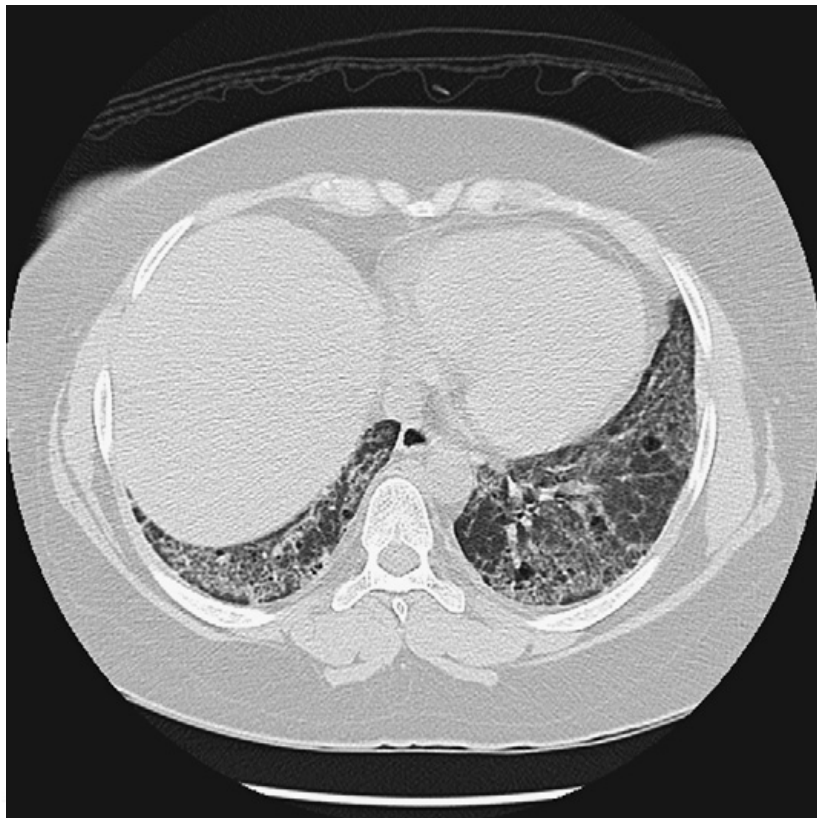
Düz Akciğer Grafisi

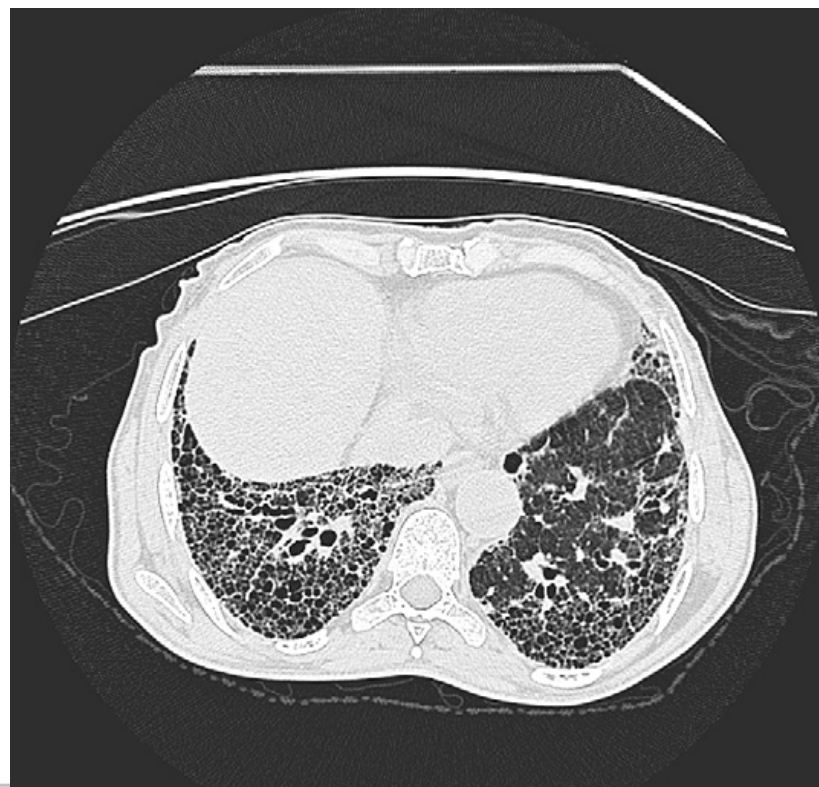
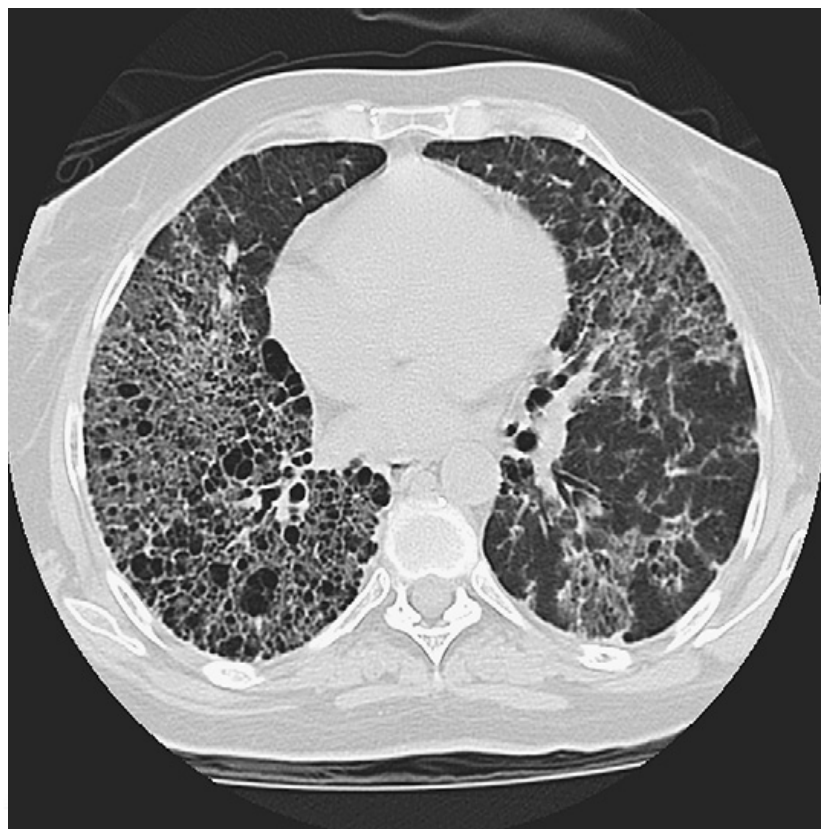


Düz Akciğer Grafisi

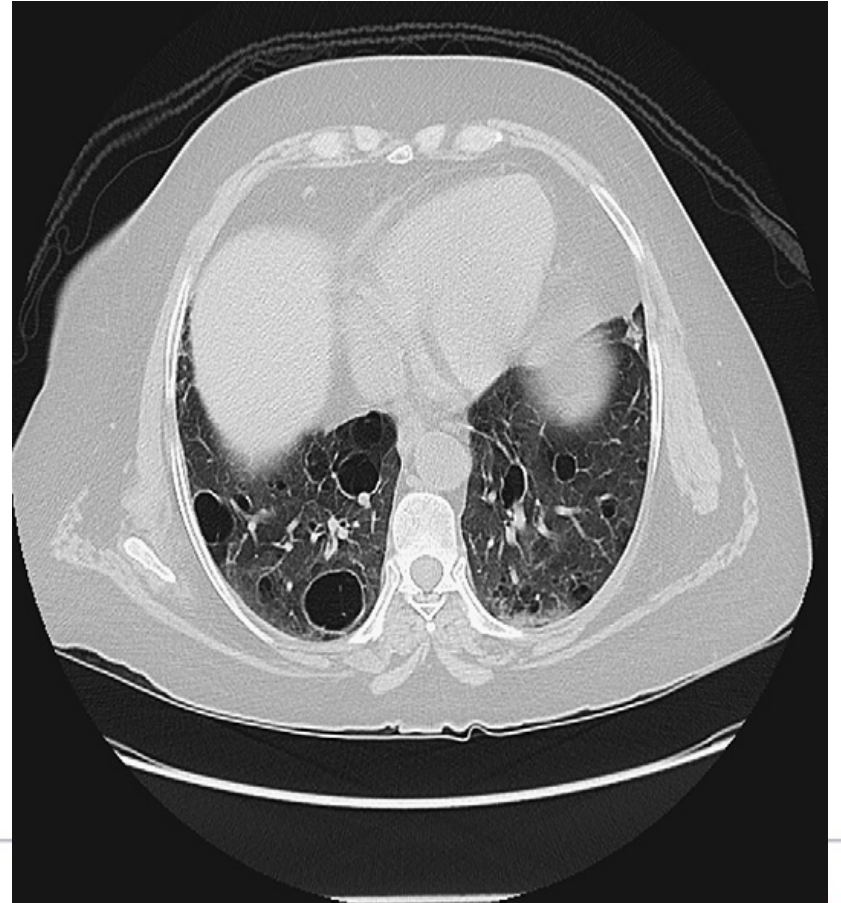
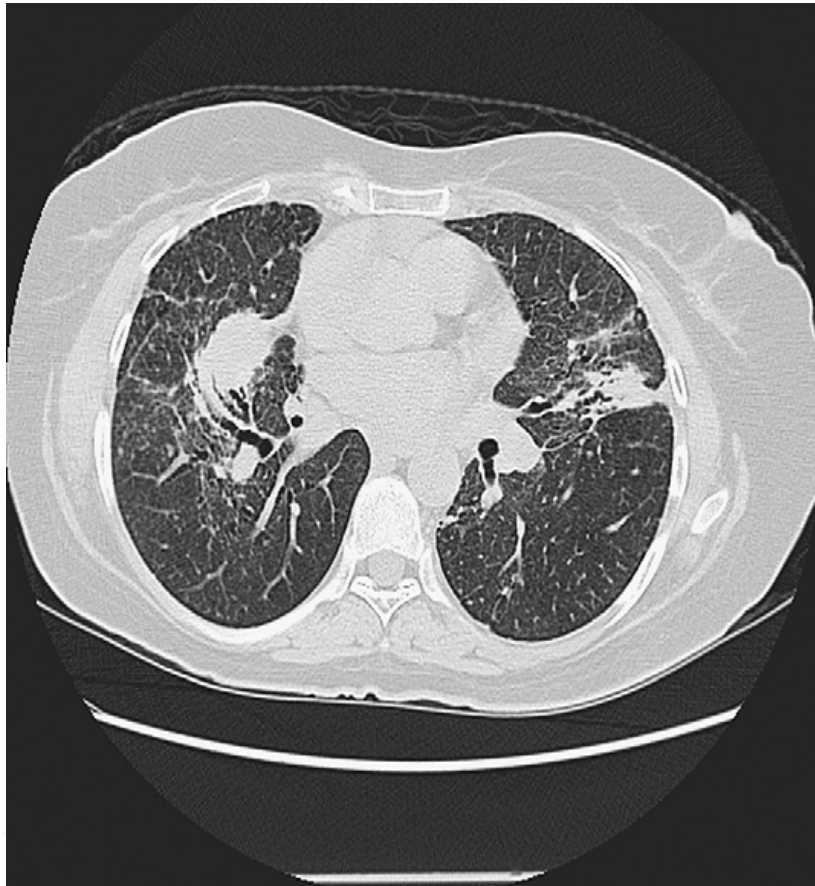


HRCT





HRCT



HRCT



HRCT







Ayırıcı Tanı

- Enfeksiyon
- Akciğer Ödemi
- ARDS
- Alveolar hemoraji





Tedavi

- Steroid
- Azithioprine
- Siklofosfamid





İdiopatik akciğer fibrozisi





İdiopatik akciğer fibrozisi (İPF)

- ▶ İPF
 - Geri dönüşümsüz,
 - İlerleyici
 - Ölümcül fibrotik interstisyel akciğer hastalığı
- ▶ Fiziksel aktiviteyi kısıtlayan progresif akciğer fonksiyonlarında azalma
- ▶ Tahmin edilemeyen bir gidişatı vardır. Sonuç kaçınılmazdır.
- ▶ Prognoz
 - Oldukça kötü
 - Median yaşam 2–5 yıl
- ▶ İPF etiyolojisi bilinmiyor



İPF Tanım

► İPF

- Özellikle yaşlılarda akciğerleri kısıtlayan ve bilinmeyen sebebe bağlı olarak kronik progresif fibrotik interstisyel pnömoni
- idiopathic interstitial pnömoni (IIP)'nin en sık şekli
- Değişik derecede inflamasyon ve fibrozis ile karakterize interstisyel akciğer hastalıklarının bir heterojen grubu

► Fibrotik şekli

- irreversibl ve progresif ve dominant

► İnflamatuar komponenti önemli bir faktör olan sarkoidoz gibi diğer interstisyel hastalıklardan İPF'yi ayırır.



- ▶ Erkeklerde (20.2/100,000), Kadınlarda (13.2/100,000)
- ▶ İPF
 - 16–22/100,000
 - 80,000–110,000 hasta/Avrupa Birliği
- ▶ İPF yaş ile artıyor
 - Tanı
 - 40–80 yaş
 - Sıklık 65–79 yaşlarında en yüksek





IPF sıklık

► *İnsidans*

— 4.6–7.4/100,000 her yıl

► *Prevalans*

— 14–28/100,000

-
1. Gribbin J et al. Thorax 2006;61:980–985; 2. Navaratnam V et al. Thorax 2011;66:462–467;
 3. Ley B and Collard HR. Clin Epidemiol 2013;5:483–492;
 4. Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:810–816;
 5. Fernández Pérez ER et al. Chest 2010;137:129–137; 6. Hodgson U et al. Thorax 2002;57:338–342;
 7. Coultas DB et al. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:967–972.



İPF: Risk faktörleri

Sebebi bilinmemesine rağmen çeşitli faktörleri ileri sürülmüştür

Çevresel faktörler

Sigara

Güçlü bir ilişki

özellikle >20 paket-yıl



Enfeksiyon

Gastroesophageal reflü hastalığı (GERD)

Proposed cause of repeated micro-injury

Genetik faktörler

Tüm İPF'nin < %5

Çevresel kirlenmeler

metal and ağaç tozları, tarım, hayvancılık, sebze ya da hayvan toz kuşlar, kuaförlük, taş kesme / parlatma,



Semptom ve klinik bulgular

- ▶ Yavaş ilerleyen nefes darlığı
- ▶ Kuru öksürük
- ▶ İki taraflı insp ince raller
- ▶ Çomak parmak
- ▶ SFT; restriksiyon
- ▶ Gaz alış verişinde bozulma

➡ Hastanın günlük aktivitesini bozan
bir hastalık





Komorbidite

Subklinik veya aşikar olabilir

- ▶ Pulmoner hipertansiyon
- ▶ Gastroesophageal reflü
- ▶ OSAS
- ▶ Obezite
- ▶ Amfizem

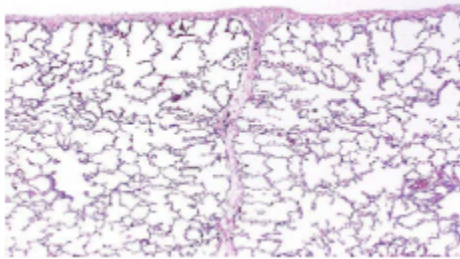
Başlangıçtaki nefes darlığı yaş, kalp hastalığı veya amfizeme bağlı yorumlanabilir ve tanıda gecikme meydana gelebilir.



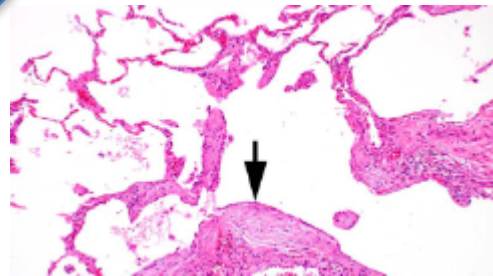
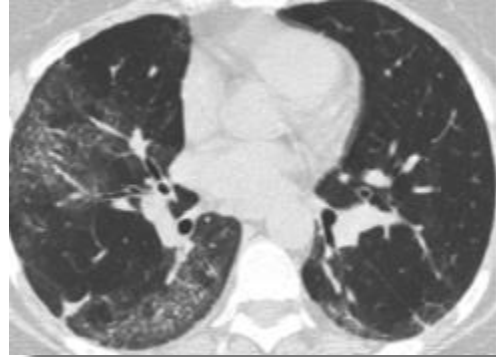
IPF: Progresif bir hastalık



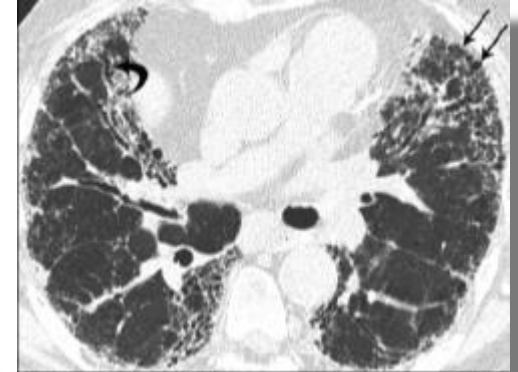
†



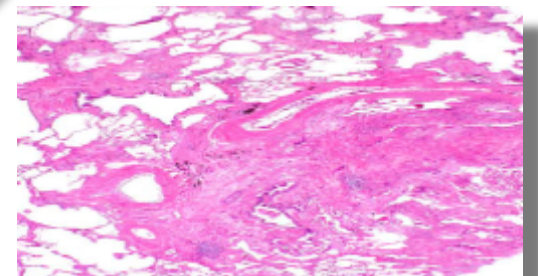
Normal akciğer



Aktif fibrotik odak



*



Yoğun fibrotik olay

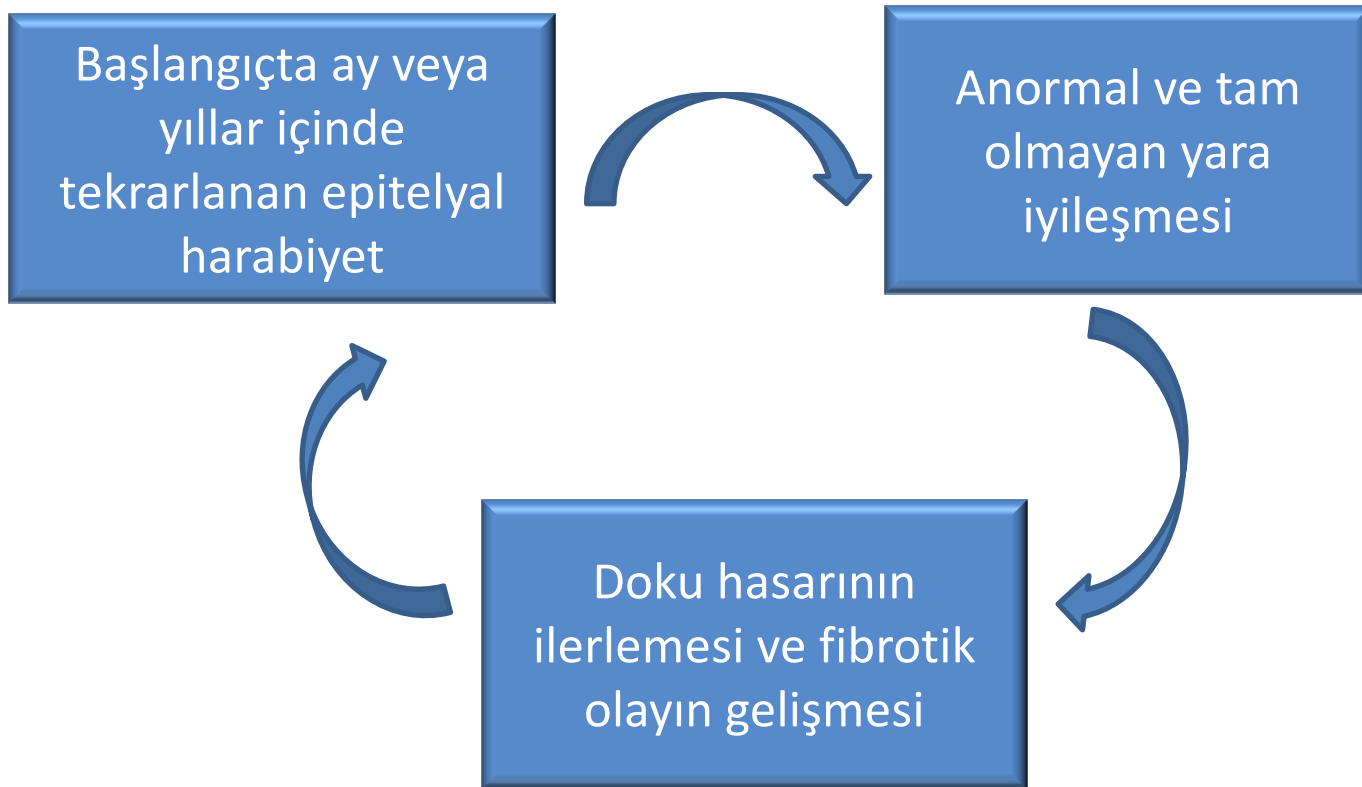
§

İPF patofizyoloji

- ▶ Etkili patojenik modeller inflamasyonun İPF’de anahtar faktör değildir.
 - Biyopsi örneklerinde çok az inflamasyon bulgusu vardır.
 - Hayvan modellerinde inflamatuvar cevap inhibe edildiğinde fibrozisin uyarıldığı
 - İPF’li hastaların akciğerlerinde inflamasyon yok
 - Anti-inflammatory tedaviler (e.g. corticosteroids) İPF tedavisinde etkisiz
 - Kortikosteroids ile kombinasyonlar (Pred/NAC/Azathioprine) ölüm veya hastaneye yatışı artıran komplikasyonlara neden olabilir.
- ▶ İPF oldukça çok az inflamasyon ile fibroze neden olan **tekrarlayan micro-injury ve yetersiz yara tamirinden kaynaklanabilir.**



Patogenez



Başlangıçtaki epitelyal hasar

1. alveolar epithelial hücrelerinin hasarı



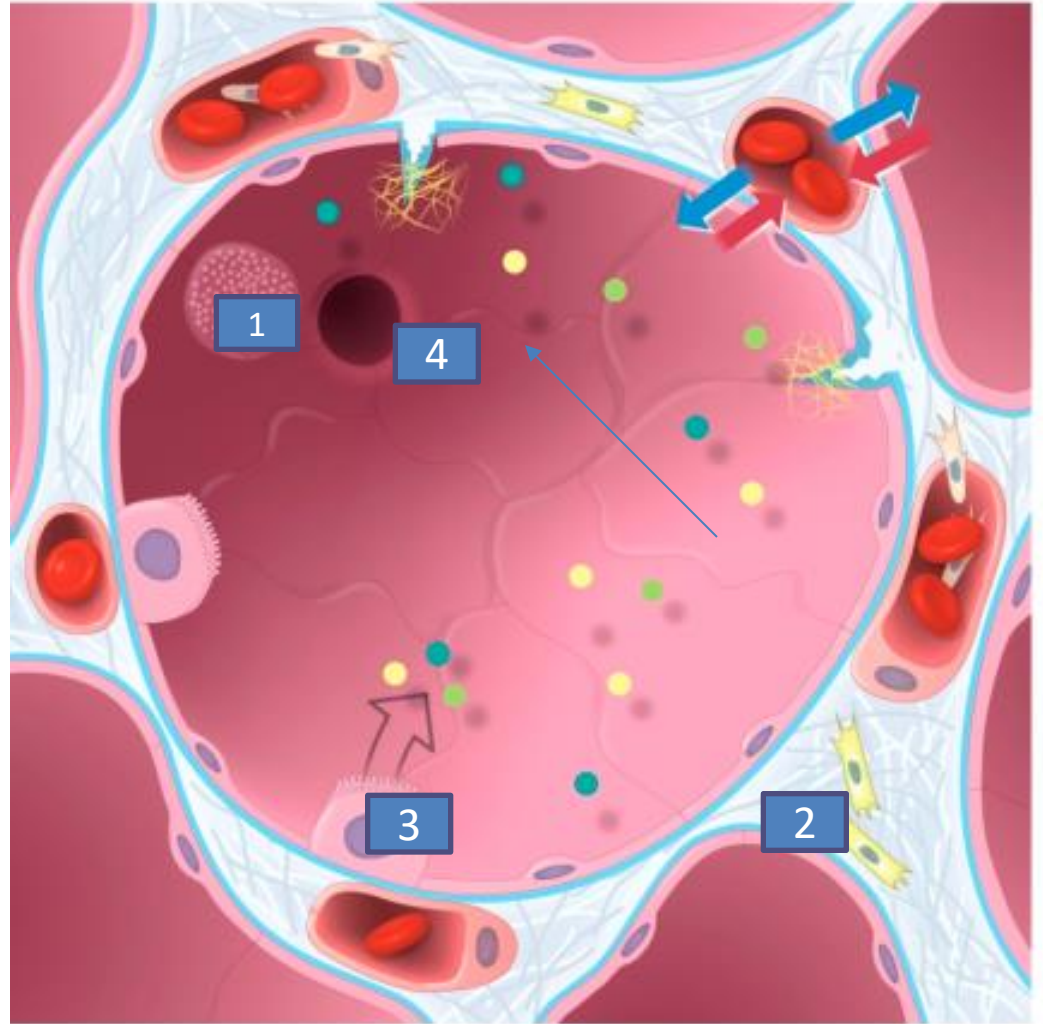
2. Normal tamir mekanizmaların başlaması



3. Alveolar lümen içinde pro-mediatörlerin salınması



4. Yara grubunun oluşumu





Epithelial hasarının başlaması için muhtemel nedenler

- Viral enfeksiyon
- Sigara
- GÖR
- Çevresel tozlara maruziyet
- Oksidanlar
- Epitelyal bariyerde yaşlanmanın etkisi

IPF de anormal tamir cevabi

myofibroblast larda anormallik ve yeterli re-epitelizasyonde yetersizlik



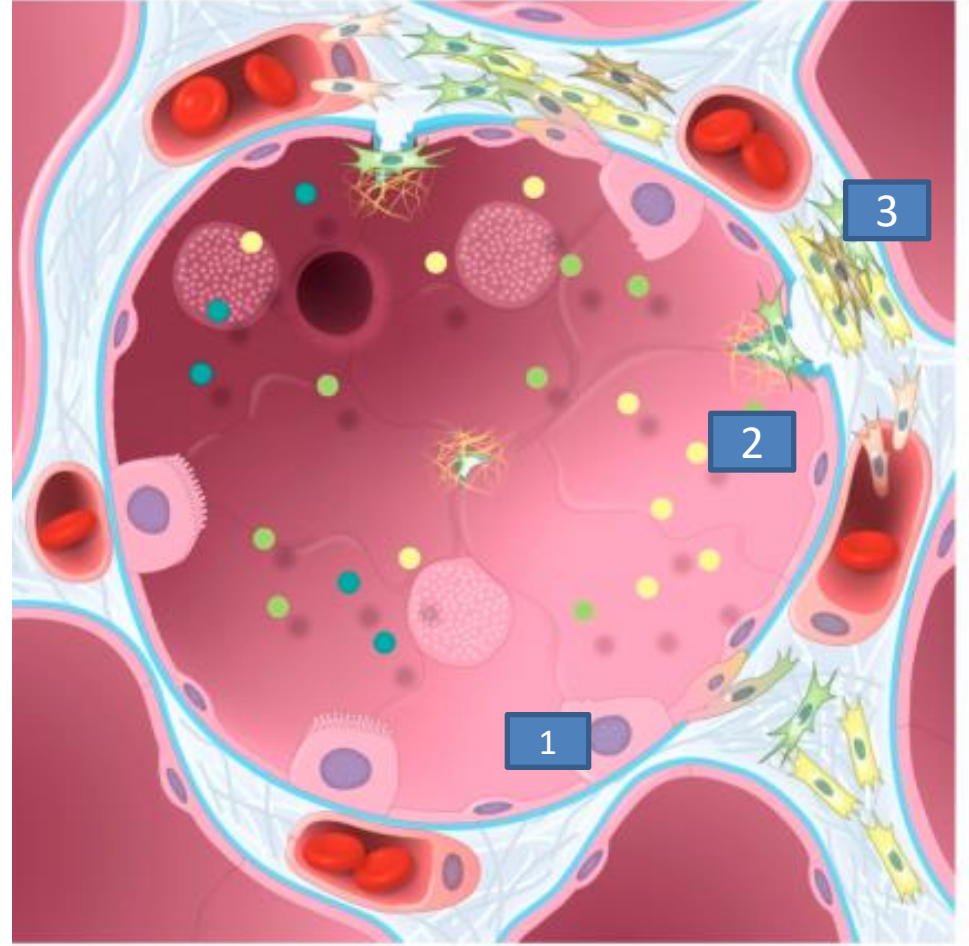
1. Miyofibroblastların ana unsur olduğu fibroblasts ların birikmesi ve proliferasyonu



2. Fibrotik dokunun progresif oluşmasını uyaran anti ve profibrotik mediatörleri arasındaki dengenin bozulması



3. Alveolar duvarlarının kalınlaşması ve normal akciğer yapının kollapsı (bal peteği)



IPF; progresif fibrozis

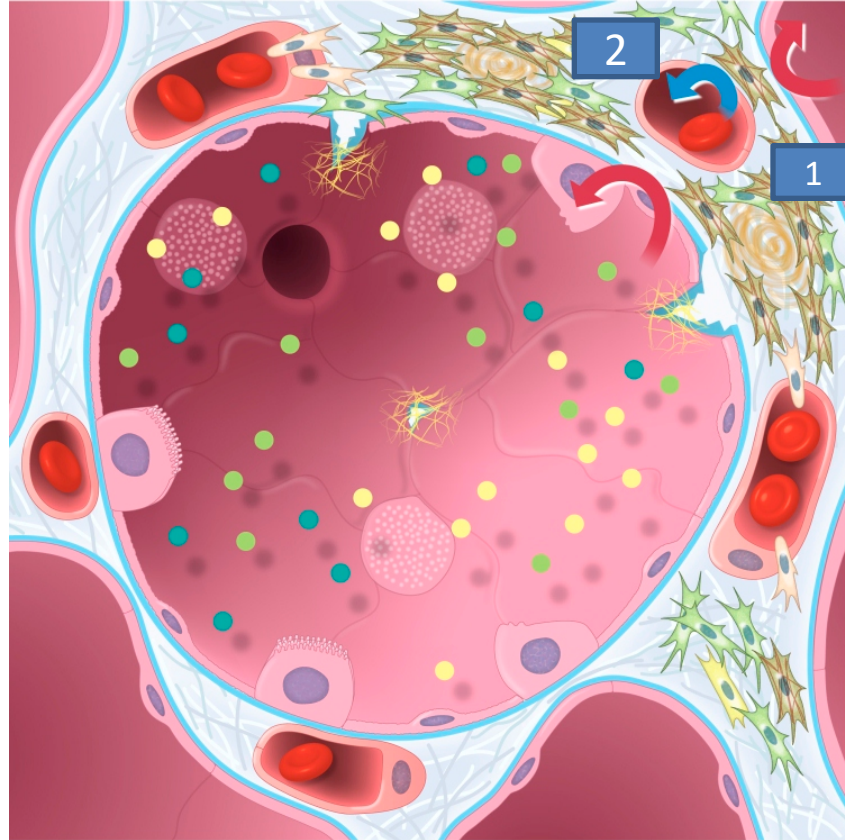
1. Myofibroblastların fibroblastik odak olarak bilinen organizasyonu



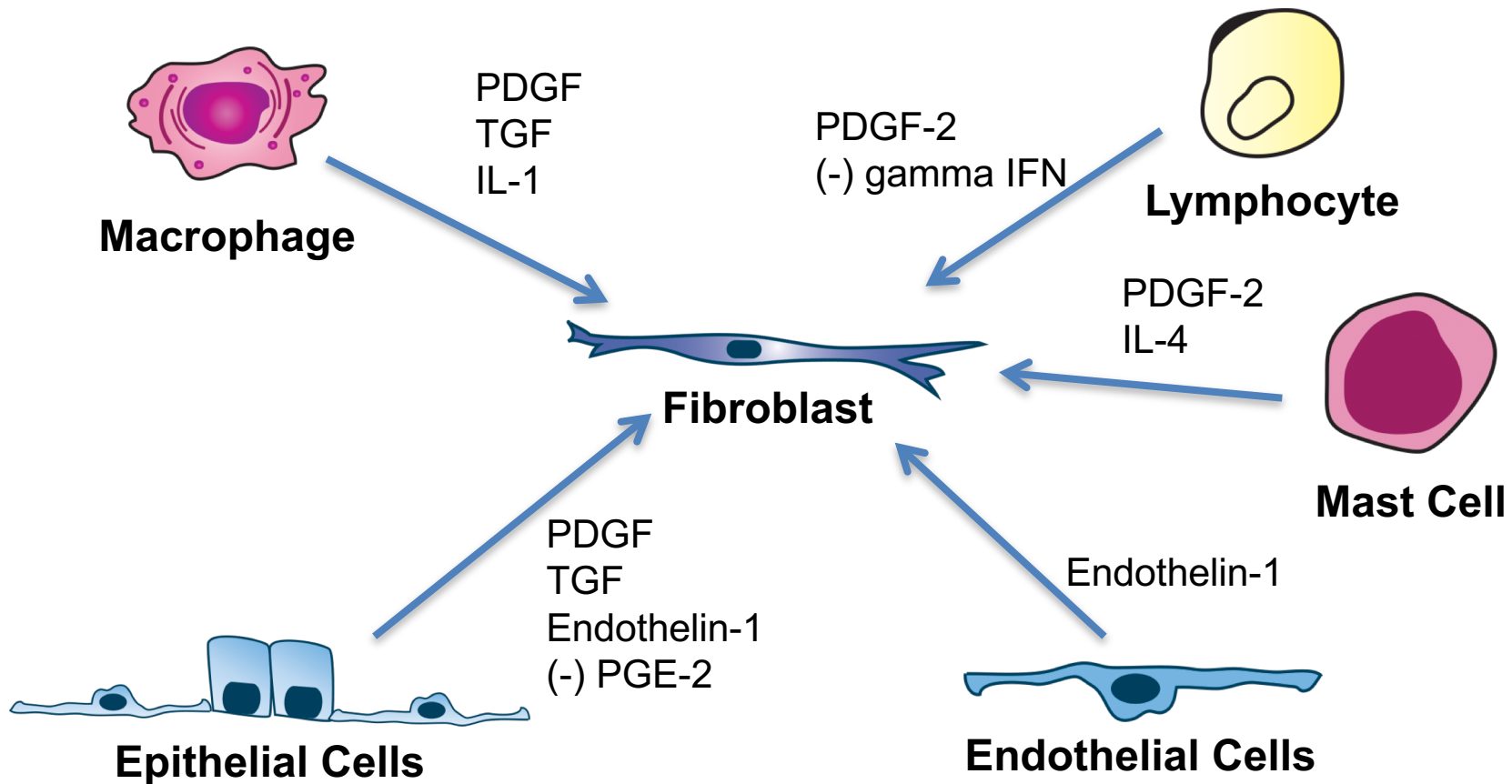
2. Bağ dokusu matriks birikimi ve fibrozis m.gelir.



3. Bazal epitelyal membranın irreversibl kaybı ve gaz alış verişinde bozulma alveol-kapiller arasında kalıcı bozulma



IPF; mediatörler

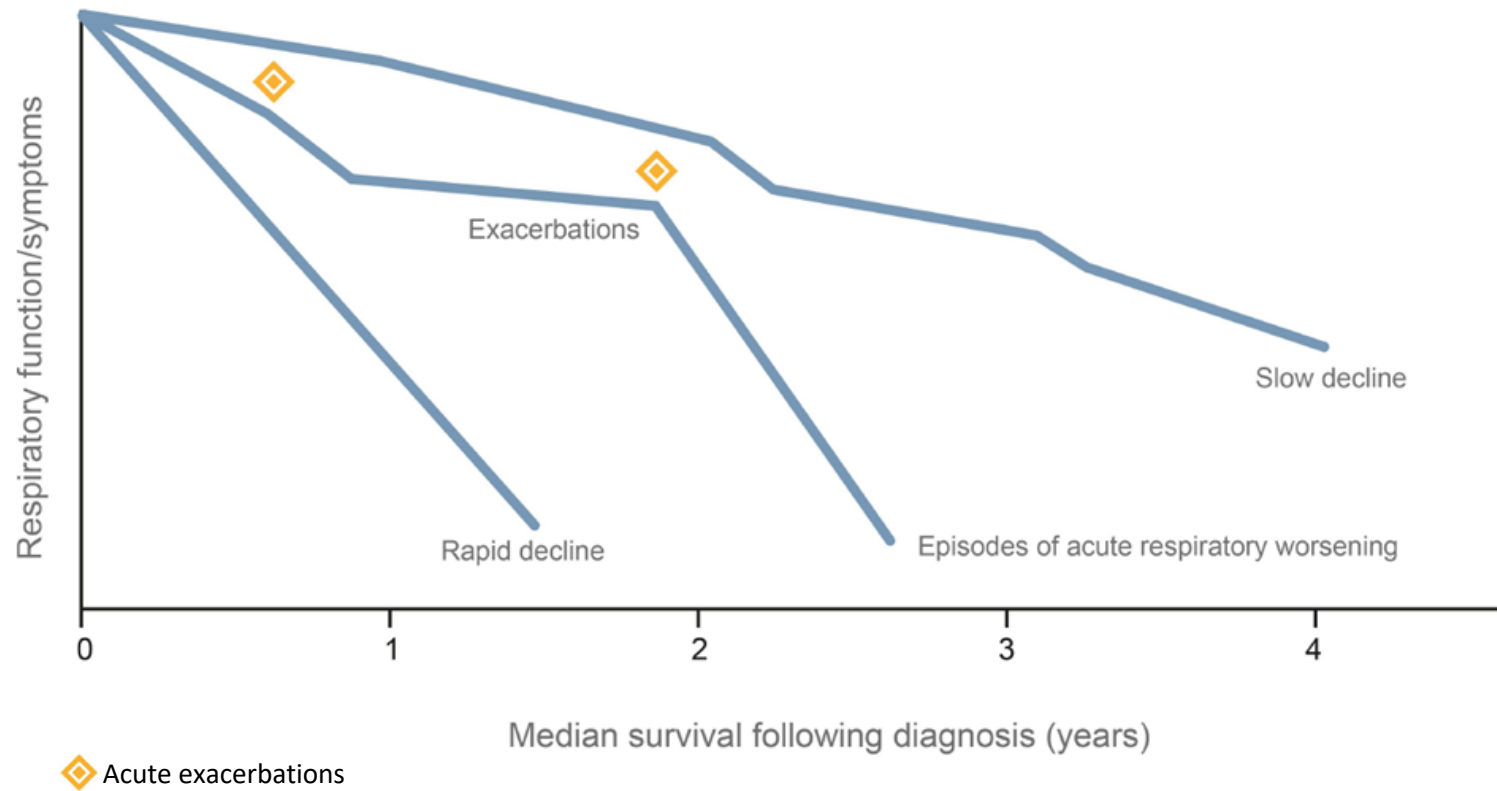


IL, interleukin; PDGF, platelet-derived growth factor; PGE-2, prostaglandin E2; TGF, transforming growth factor

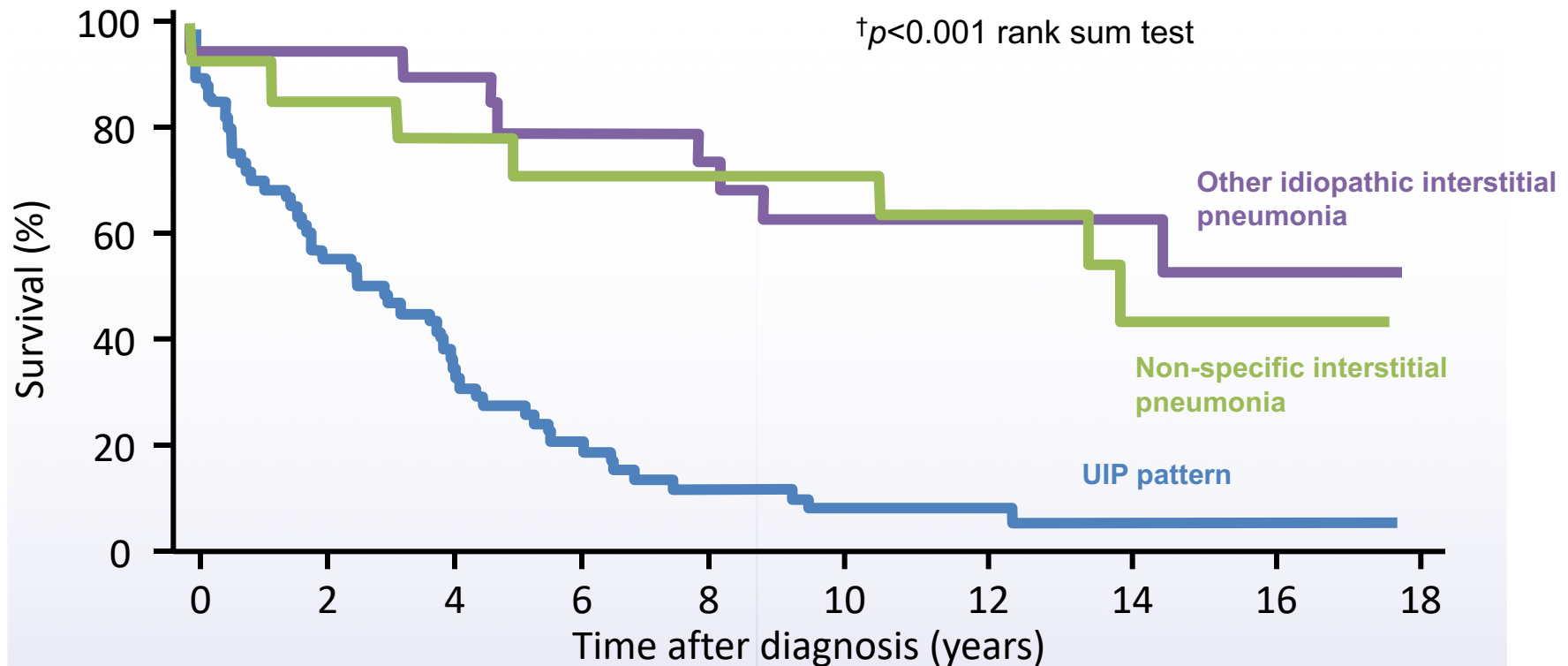
IPF; progresyon-mortalite

- ▶ Klinik gidiş tahmin edilemiyor, akciğer fonksiyonlarında progresif azalma
 - Nadiren akut atak epizodları akciğer fonksiyonları bozabilir
 - Hastaların çok az kısmı çok kısa sürede semptomlar ortaya çıkar hızlı bir gidiş gösterir.
- ▶ Median yaşam 2–5 yıl
 - Solunum yetmezliği IPF ilişkili ölümlerin %80'den sorumludur.
 - Kalp yetmezliği, Akc ca, KAH, Enfeksiyon, PE, IPF mortalitesine katkıda bulunur.
- ▶ 5 yıllık yaşam süresi; % 20 and 40
- ▶ IPF'de mortalite oranı diğer kanser ve idiopathic interstitial pneumonilerden yüksektir.

IPF doğal seyri, ilerleyişi



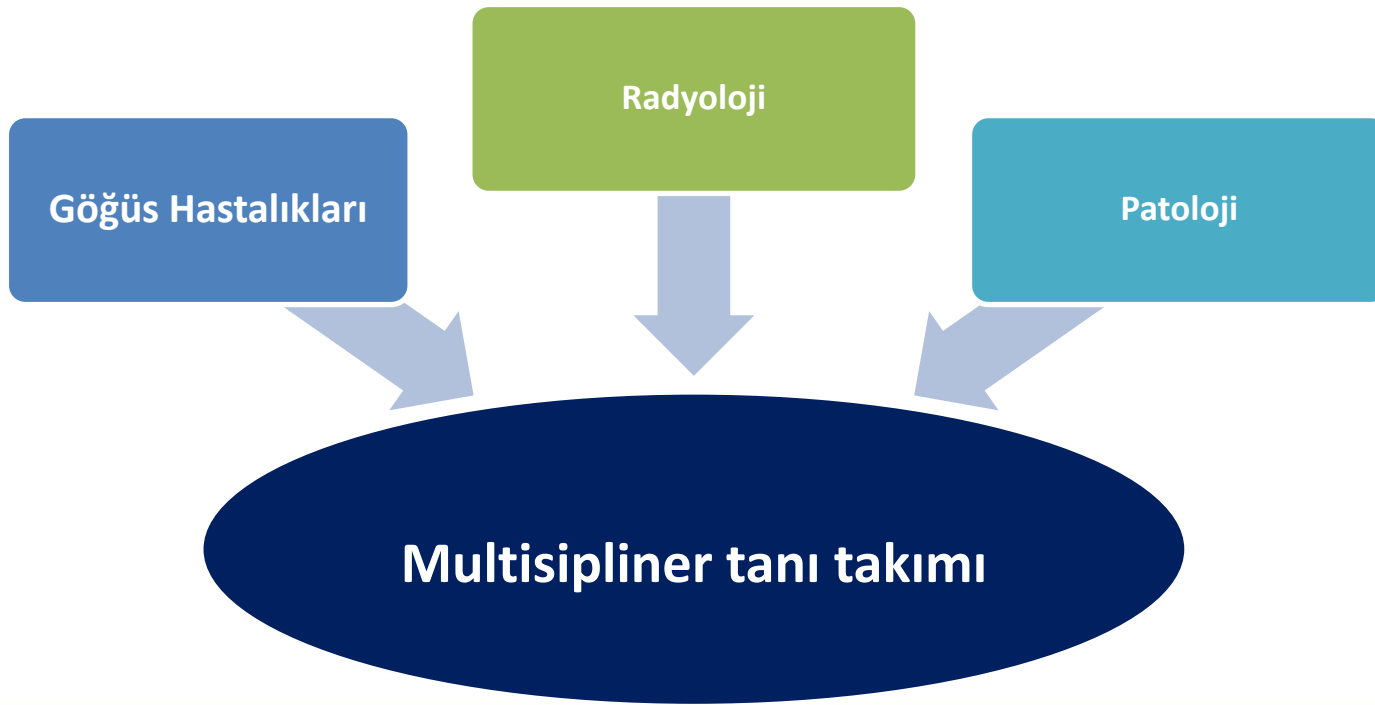
IPF; prognoz diğer hastalıklara göre†



UIP: Usual interstitial pneumonia is the histological pattern usually seen in the clinical diagnosis of IPF

Multidisipliner yaklaşım

IPF tanısı bir multidisipliner yaklaşım ile high-resolution computed tomography (HRCT) **ve patolojik kriter (akciğer biyopsisi)'e dayanır**





Başlangıçta klinik değerlendirme

Hikaye ve FM

- Ek hastalıklar
- İlaç kullanımı
- Çevresel maruziyet
- Ailesel hikaye

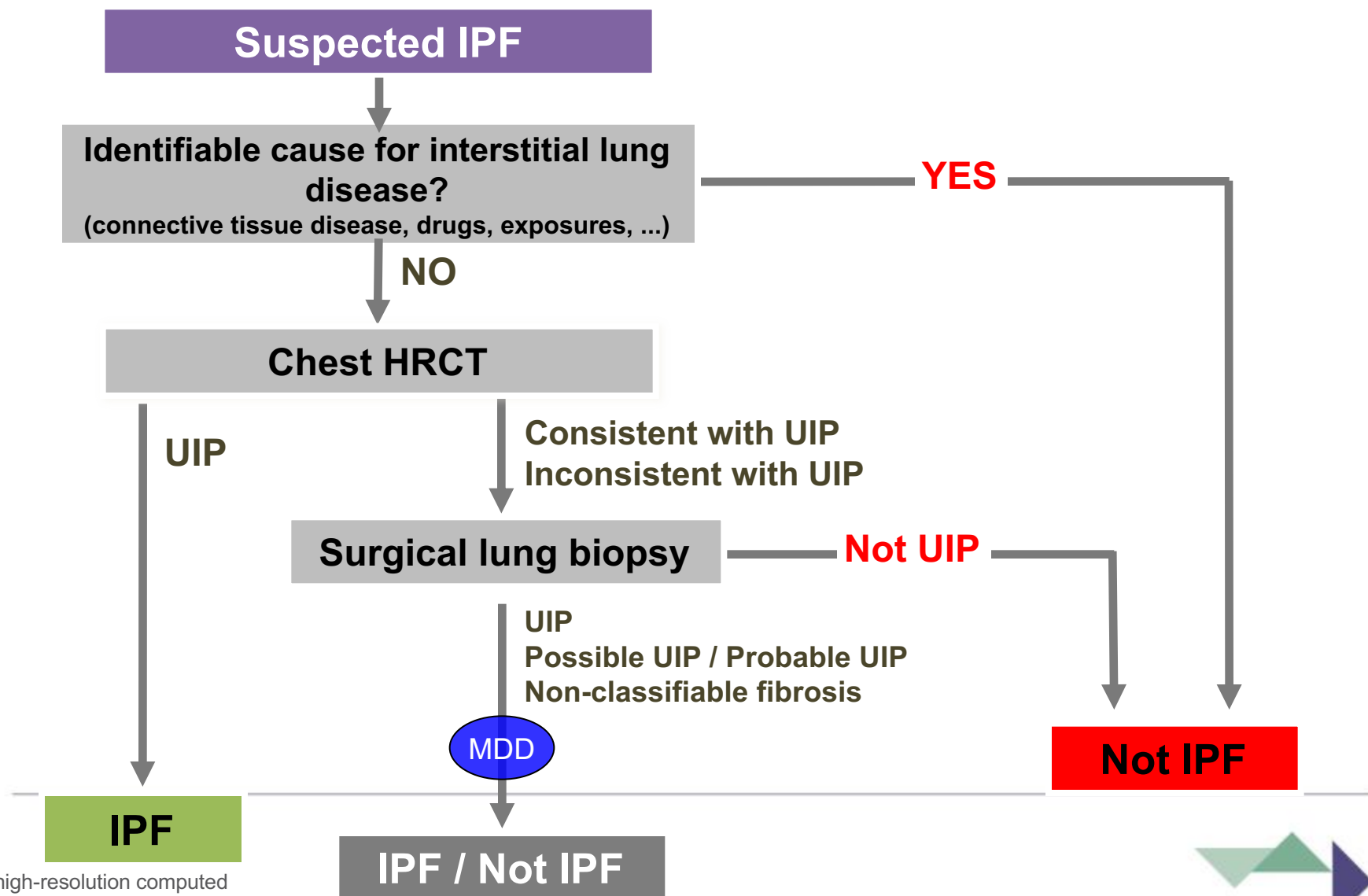




Ayırıcı tanı

- ▶ Diğer idiopathic interstitial pneumoniler
- ▶ Konnektif doku hastalıklar
 - systemic sclerosis, polymyositis, rheumatoid arthritis
- ▶ Atipik otoimmün bozukluklar
- ▶ Kronik hypersensitivity pneumonitis ve diğer çevresel maruziyetler
- ▶ Radyasyon pneumonitis
- ▶ Son dönem sarcoidoz
- ▶ İlaç toksisiteleri
- ▶ Konjenital bozukluklar
 - Hermansky-Pudlak, Gaucher's disease, Niemann-Pick disease, and dyskeratosis congenita

İdiopatik pulmoner fibrozis (IPF) Tanı Algoritması



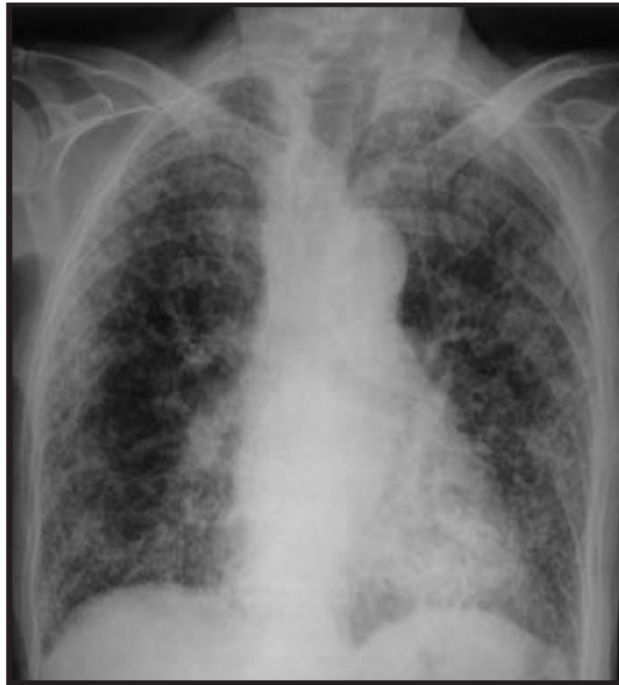
HRCT, high-resolution computed tomography; MDD, multidisciplinary discussion; UIP, usual interstitial pneumonia

Adapted from Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788–824.

PRC-3087

Düz Akciğer Grafisi

- ▶ Akciğer semptomlarında yaygın olarak X-ray istenir
- ▶ IPF'de anormallikler semptomlar başlamadan önce sıklıkla görülür
- ▶ X-ray duyarlılığı < %50
- ▶ Erken ve doğru tanı HRCT ile



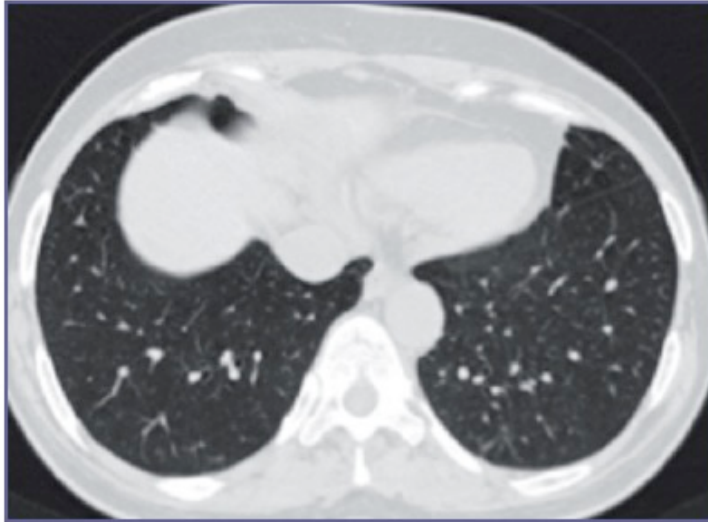
1. Meltzer EB and Noble PW. Orphanet J Rare Dis 2008;3:8–22;
2. Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788–824;

Image reproduced with permission from Perrin SP, Ulano A and Hazelton TR. Applied Radiology 2009;38;8–15.

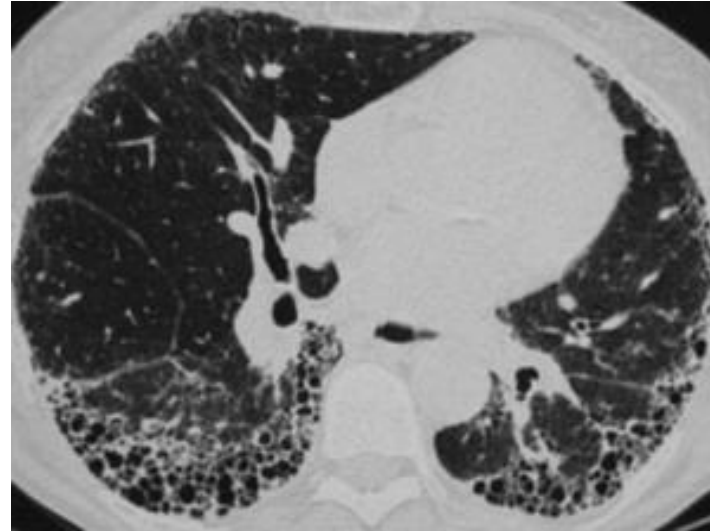


HRCT

- Dağılım ve yaygınlığı gösterir



Normal

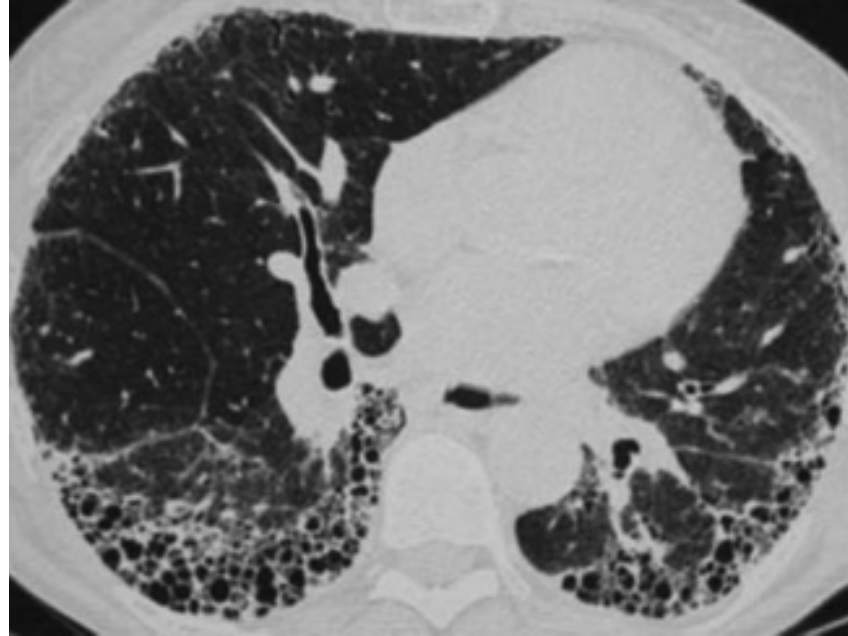


IPF

- HRCT de UIP'in saptanması IPF tanısı için yeterlidir. Akciğer biyopsisine ihtiyaç göstermez
- HRCT de fibrozis ve bal peteğinin görülmesi SFT ve DLCO ile koreledir.

UIP anahtar görünüm

- ▶ 1- Subplevral, bazal yerleşim ön planda, 2- retiküler görünüm, 3-bal peteği, traksiyon bronşektazi, 4-UIP ile uygun olmayan görünümlerin olmaması



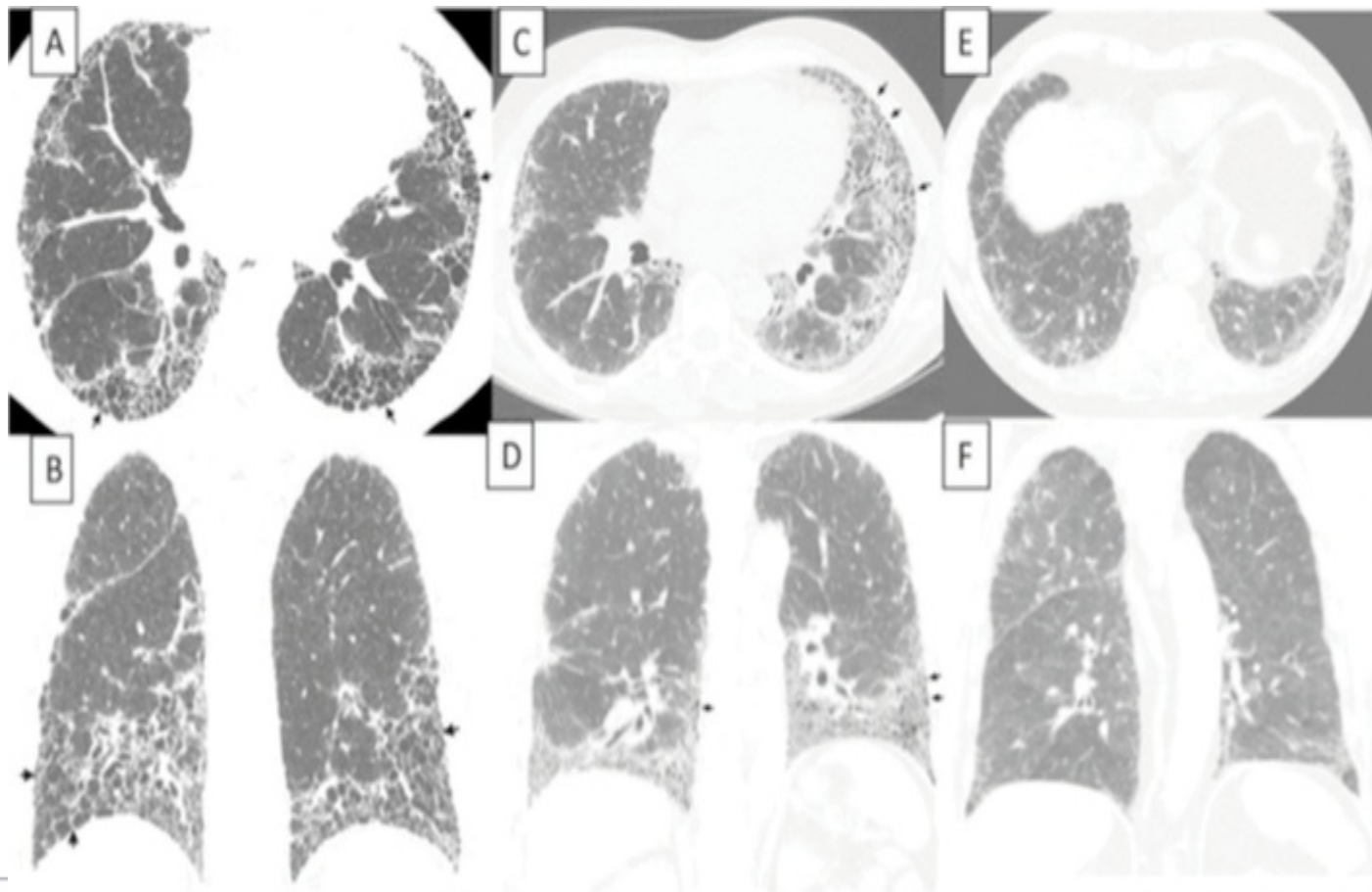
[†]UIP pattern on HRCT is highly predictive of UIP pattern on surgical lung biopsy, with a positive predictive value of 90–100%

[‡]If not all four criteria are identified, then UIP pattern is classified as possible/inconsistent

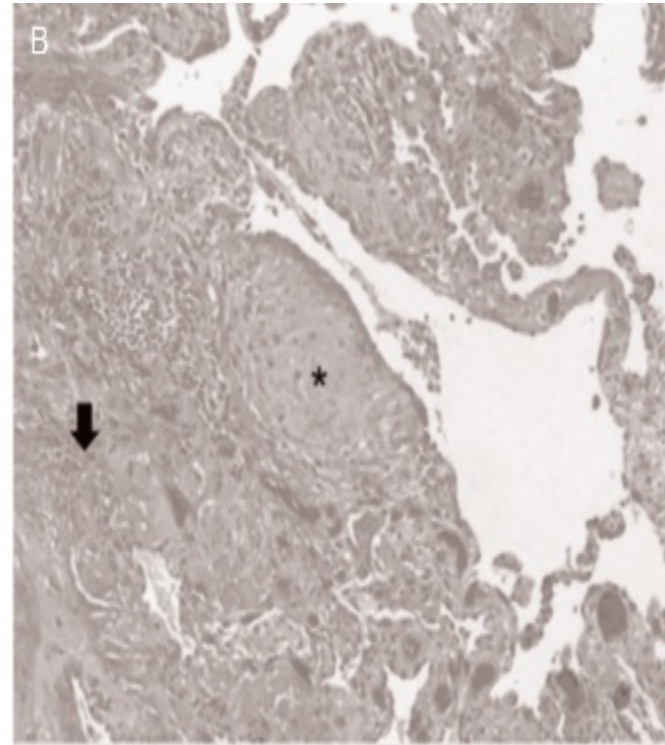
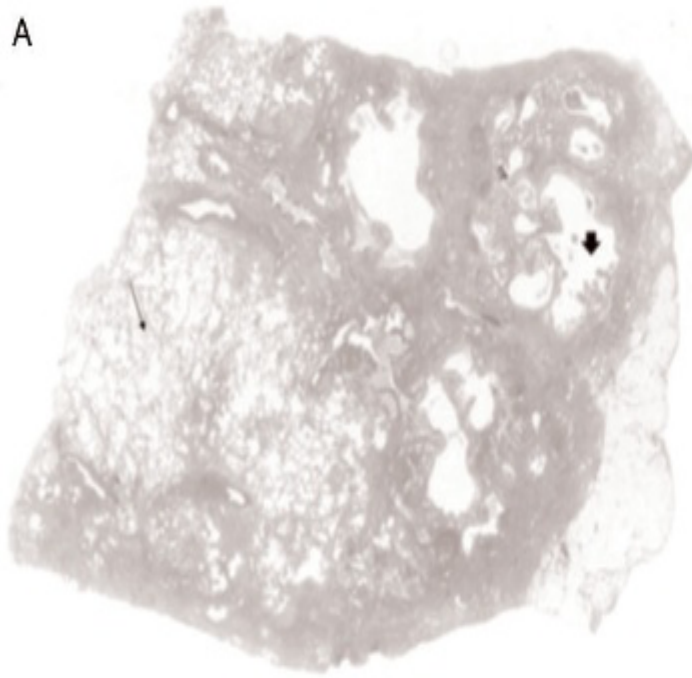
İleri IPF-UIP



Curved arrow: bilateral subpleural reticulation
Straight arrows: honeycombing



Cerrahi görünümü UIP





Semptomlar

Nefes darlığı (%68), öksürük (%59), and halsizlik (%28) en yaygın semptomlar

- ▶ Belirgin komorbiditeler; PHT, Kalp Hast, Akc Ca
- ▶ Duygu durumu bozuluyor; korku, anksiyete, endişe ve panik
 - %23 depresyon



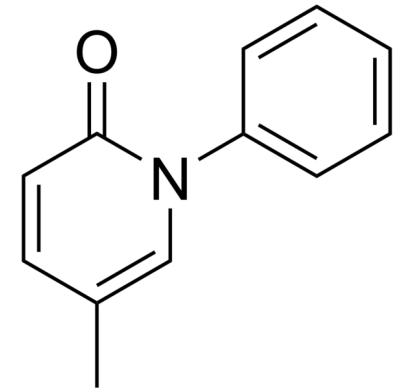
IPF Tedavi

- ▶ Sınırlı seçenekler
 - İlaç tedavisi (araştırma)
 - pulmoner rehabilitasyon
 - oxygen tedavisi
 - Akciğer transplantasyon
 - Palyatif tedavi
- ▶ Sadece akciğer transplantasyon sonucu düzelten bir seçenek
 - 5-yıllık yaşam %50-56



Pirfenidone – Yeni bir anti-fibrotik ajan

- ▶ Hafif-orta IPF’li hastalarda
- ▶ Oral, anti-fibrotik ajanve antiinflamatuvar özelliklere sahip



*The exact mechanism of action is unknown



Nintedanib

FVC de azalmayı %50 azaltıyor.

Fibrozis üzerine etkisi yok



Bleomycin hayvan modeli

Bleomycin-induced fibrosis mouse model²

