

# İdiopatik Pulmoner Fibrozis (12 Olgu Nedeni ile)

Peri ARBAK\*, Özgür KARACAN\*, Ramazan İDİLMAN\*\*, Akın KAYA\*, İsmail SAVAŞ\*,  
Numan NÜMANOĞLU\*

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı,

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı, ANKARA

## ÖZET

Kliniğimizde izlenen 12 İPF (İdiopatik Pulmoner Fibrozis) olgusu tanı ve tedavi yaklaşımı açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların yaş ortalaması  $61.4 \pm 14.3$  ve erkek/kadın oranı bir idi. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) bulguları; 5 olguda (%41.7) interlobüler septal kalınlaşma; 2 olguda (%16.6) retikülonodüler patern, 5 olguda (%41.7) bal peteği paterni gözlemlendi. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern gözlenirken, ortalama DLCO (% beklene- nen değer)  $59.1 \pm 32.9$ , alveolo-arteriyoler gradient ortalama  $36.2 \pm 18.3$  bulundu. Tanı amaçlı bir olguya açık akciğer bi- yopsisi uygulanırken, 5 olguya TBAB uygulanmıştı. Üç hastada (%25) EBV IqG (+), 4 hastada (%33.3) CMV IgG (+), 2 has- tada (%16.6) CMV IgM (+) bulundu. Tedavide steroidler ilk sırada yer alırken (%58.4), semptomatik tedavi (%25) ikinci sıradaydı. Serimizde yer alan 8 hastanın (%66.7) klinik seyrinin izlenemediği, 3 hastanın (%25.6) öldüğü gözlemlendi. Bulgular literatür bilgileri ile karşılaştırıldı.

**Anahtar Kelimeler:** İPF, tanı, tedavi.

## ABSTRACT

### Idiopathic Pulmonary Fibrosis (With 12 Cases)

Twelve cases of idiopathic pulmonary fibrosis who had been hospitalized in our chest department evaluated for diagnos- tic and therapeutic management, retrospectively. Mean age was  $61.4 \pm 14.3$  and male/female ratio was equal. Reticular pat- tern was observed on %41.7 of cases, reticulonodular pattern was observed on %16.6 of cases and honey-combing pre- sented on %41.7 of cases on high-resolution computed tomography. Pulmonary function tests showed reticular pattern. While DLCO was  $59.1 \pm 32.9$  (mean % predictive level), mean P (A-a)  $O_2$  was found as  $36.2 \pm 18.3$ . Open lung biopsy was used for one patient as a diagnostic approach, transbronchial biopsy was chosen for 5 patients. EBV IgG was found posi- tive on 3 cases, four patients had positive results for CMV IgG, and two patients had positive results for CMV IgM, steroids were the first choice for treatment of %58.4 of the cases. Symptomatic therapy was used for three cases (%25), clinical course wasn't observed on eight of patients (%66.7). Three patients died (%25.6). Results were discussed.

**Key Words:** Idiopathic pulmonary fibrosis, diagnosis, treatment.

Nedeni bilinmeyen interstisyel akciğer hastalık- ları içinde en sık görülen grup İdiopatik Pulmo- ner Fibrozis'tir (İPF). İlk kez 1944 yılında Ham- man ve Rich tarafından yayınlanan 4 olgu nede- ni ile literatüre giren hastalıkla ilgili bilgilerimiz

giderek artmaktadır. İPF ile ilgili bilgilerimiz ve terminoloji ilerleyen yıllarda giderek gelişmiş olup, artık Hamman ve Rich'in 4 olgusunun akut interstisyel pnömoni olduğu, İPF'den daha akut seyrettiği ve viral etyolojiye dayandığı anlaşıl-

mıştır. İPF'nin patofizyolojisi ve atogenezin anlaşılmasında kaydedilen anlamlı gelişmeler, ne yazık ki tedavi alanındaki sınırlı yaklaşımı değiştirememiştir (1,2).

Etyolojide viral, genetik, immünolojik faktörlerin sorumlu tutulduğu İPF'de tedavi spesifik veya etkili olamamakta ve hastalık sıklıkla ilerleyici seyretmektedir. Hastalar genellikle tıbbi tedaviden yarar görmemekte, ilaçların yan etkileri ve beklenen klinik iyileşmenin sıklıkla gözlenememesi nedeni ile tedaviye uyumsuzluk göstermektedirler. Bu süreç uzun ve yorucu tanısal yaklaşımlarla da pekişmektedir (3).

Çalışmamızın amacı; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı'nda 1995-1997 yılları arasında izlenen ve İPF tanısı konulan 12 olgu özelinde tanı ve tedavi yaklaşımımızı tartışmaya açmaktır.

#### MATERYAL ve METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı'nda 1995-1997 yılları arasında yatarak izlenen ve İPF tanısı konulan 12 olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi.

#### BÜLGÜLAR

Oniki olgunun yaş ortalaması  $61.4 \pm 14.3$  (20-76) idi. Erkek/kadın oranı 1 olarak bulundu (6 erkek, 6 kadın).

Anamneze göre 1 olguda ailede İPF öyküsü (9.3), 1 olguda asbest maruziyeti (%8.3), 1 olguda ise (%8.3) kuş besleme öyküsü vardı.

Yedi olguda (%58.3) sigara kullanma öyküsü yokken, 5 olguda (%41.7) sigara kullanma öyküsü vardı.

Nefes darlığı semptomu tüm olgularda gözlenirken, ortalama başlangıç süresi  $15.3 \text{ ay} \pm 14.8$  (2 ay-48 ay) idi.

**Tablo 1. PA akciğer grafi bulguları.**

PA grafi	Sayı (n)	%
Retiküler patern	3	25.0
Retikülonodüler patern	8	66.7
Bal peteği görünümü	1	8.3
Toplam	12	100.0

**Tablo 2. YRBT bulguları.**

YRBT	Sayı (n)	%
İnterlobüler septal kalınlaşma	5	41.7
Retikülonodüler patern	2	16.6
Bal peteği görünümü	5	41.7

Fizik muayene bulgularından velcro raller tüm olgularda bulunurken, çomak parmak bulgusu olguların %50'sinde (6 olgu) saptandı.

Hastaların postero-anterior (P-A) akciğer grafi bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Kan gazları analizi Tablo 3'te gösterilmiştir. Solunum fonksiyon testleri uygulanan 8 olgunun ortalama FEV<sub>1</sub> değeri (%beklenen değer) %68.1  $\pm$  12.4 FVC değeri %70.1  $\pm$  18.9 FEV<sub>1</sub>/FVC %82  $\pm$  11.4 idi. Difüzyon testi uygulanan 6 hastada DLCO ortalama değeri (% beklenen değer) %59.1  $\pm$  32.9 DLCO/VA %85.1  $\pm$  18.2 idi.

Bronkoalveoler lavaj (BAL) uygulanan 4 hastada ortalama makrofaj oranı %76.7, lenfosit oranı %8.1, nötrofil oranı %13.6, CD4/CD8 oranı (ortalama) 1 idi. Bir olguda belirgin eozinofil artışı (%9) vardı.

Transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB) uygulanan 5 hastanın 2'sinde normal akciğer dokusu, 2'sinde interstisyel bağ doku artışı, 1'inde interstisyel alanda eozinofilik madde birikimi var-

**Tablo 3. Kan gazları analizi.**

	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHG)	pH
Ortalama-stand. sapma	$56.1 \pm 14.2$	$38.1 \pm 5.0$	$7.43 \pm 0.02$
Minimal-maksimal değerler	33-77	29-48	7.41-7.48

dı. Bir olguya (%8.3) açık akciğer biyopsisi uygulanmış ve sonuç interstisyel fibrozisle uyumlu bulunmuştu.

ANA (anti nükleer antikor) bakılan 8 hastanın 6'sında (%75) sonuç negatif iken, 2'sinde ANA pozitif (%25). Antids-DNA bakılan 7 olgunun (%58.7) tümünde değerler normaldi. RF (romatoid faktör) incelemesi yapılan 9 olgunun 6'sında (%66.7) sonuç negatif, 3'ünde (%33.3) pozitif idi. İmmünglobülinlerin değerlendirildiği 6 olgunun 2'sinde IgG değeri yüksek iken, 1 olguda tüm Ig değerleri (IgA, G, M) yüksek bulundu. Protein elektroforezi yapılan 4 olgunun ortak bulgusu hipoalbuminemi (Ortalama albumin düzeyi 42.1) idi. İki olguda gamma globulinemi saptanmıştı.

Hepatitis C virüsü araştırılan 5 hastanın tümünde sonuç negatif idi. Sitomegalovirüs serolojik tetkiki yapılan 4 olguda da CMV IgG pozitif, 2 olguda CMV IgM pozitif bulundu. Üç hastada Epstein-Barr IgG pozitif saptandı.

Ekokardiyografi yapılan 4 hastanın 3'ünde sonuç normal, 1'inde sağ kalp boşlukları büyüktü. Pulmoner arter kateterizasyonu bir hastaya uygulanmış olup, ortalama PAB 22 mmHg bulundu.

Ga-67 sintigrafisi yapılan 4 olgunun 3'ünde difüz aktivite artışı gözlenirken, 1'inde sonuç normaldi.

Bir hastada Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, bir hastada DM (Diabetes mellitus), bir hastada sensoromotor polinoropati, bir hastada ise konjestif kalp yetmezliği eşlik eden hastalık olarak dikkati çekmekte idi.

Tedavi yaklaşımı Tablo 4'te gösterilmiştir. Hastaların prognozu Tablo 5'te gösterilmektedir.

### TARTIŞMA

İPF (İdiopatik Pulmoner Fibrozis) tıptaki gelişmeler sonucunda giderek daha çok tanı konulabilen, ancak sıklıkla kötü prognozla seyreden bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %50'si tanı konulduktan sonraki ilk 4 yılda ölmektedirler (4). Genel olarak interstisyel akciğer hastalıklarının (İAH) değerlendirilmesinde uygulanan hastalığın nedenini ortaya çıkarmak, hastalığın yaygınlığı-

**Tablo 4. Tedavi yaklaşımı.**

Tedavi	Sayı (n)	%
Semptomatik tedavi	3	25.0
Tedavisiz izleme	1	8.3
Steroid	6	58.4
Steroid+immünsüpresif	1	8.3
Toplam	12	100.0

**Tablo 5. Prognoz.**

Prognoz	Sayı (n)	%
Bilinmiyor	8	66.7
Ölüm (Ortalama tanı konulduktan sonra 15.6 ay)	3	25.0
Halen izlemede	1	8.3
Toplam	12	100.0

ni ve şiddetini belirlemek olarak özetlenen yaklaşım IPF için de geçerlidir. Ayrıntılı özgeçmiş (çevresel, mesleki maruziyet, önceki hastalıklar, ilaç kullanımı, kalıtsal hastalıkları içeren), fizik muayene, PA akciğer grafisi, yan grafi, solunum fonksiyon testleri (akciğer volümleri, difüzyon kapasitesi, arteriyel kan gazları) her olguda uygulanmalıdır (1). IPF tanısı pulmoner fibrozise neden olabilecek diğer etyolojik faktörler dışlandıktan sonra konulabilir. Serimizde yer alan olguların 1'inde asbest maruziyeti (%8.3), 1'inde (%8.3) kuş besleme öyküsü vardı. Ancak bu iki olguda da klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile asbestozise bağlı pulmoner fibrozis ve hipersensitivite pnömonisi (son devre-fibrozis) desteklenmediği için serimize alındılar. Olguların birinde (%8.3) ailede İPF öyküsü vardı.

İPF sıklıkla 50-60 yaşlarında başlayan, iki cinsi eşit düzeyde tutan, fizik muayenede çomak parmak ve velcro rallerin varlığı ile karakterize bir hastalıktır (5). Serimizde yer alan hastalar eşit cins dağılımı göstermekte idi. Yaş ortalaması  $61.4 \pm 14.3$  idi. Olgularımızın tümünde gözlenen eforla artan dispnenin başlangıç süresi ortalama  $15.3 \text{ ay} \pm 14.8$  idi. Velcro raller olguların tümünde, çomak parmak bulgusu ise olguların %50'sinde gözlenmekteydi.

YRBT, İPF'nin diğer interstisyel akciğer hastalıklarından ayrılmasında (silikozis, sarkoidozis, lenfanjitik karsinomatozis), hastalığın erken dönemde saptanmasında (başlangıçta göğüs grafisi normal bulunan hastalar) ve hastalığın yaygınlığı ile yerleşimini belirlemede yararlıdır (6). İPF'nin YRBT bulguları; daha çok alt zonlarda yerleşen, sıklıkla subplevral retiküler patern ile eşlik eden alveoler dolum paterni şeklinde özetlenir. Bal peteği manzarası da gözlenir. YRBT'nin hastalığın yaygınlığı ve aktivitesini değerlendirmedeki yeri halen sınırlı olup, radyoloğun deneyimi ile yakından ilişkilidir. Serimizde YRBT bulgularının dağılımına bakıldığında interlobüler septal kalınlaşma 5 olguda (%41.7), retikülonodüler patern 2 olguda (%16.6), bal peteği görünümü 5 olguda (%41.7) saptandı. Serimizde P-A akciğer grafi ile bal peteği görünümü 2 olguda (%16.6) belirlenirken, YRBT ile bal peteği görünümü daha yüksek oranda bulunmakta idi. Sonuçta tedavi ile gözlenebilecek klinik düzelme düzeyinin YRBT ile daha doğru olarak tahmin edilebileceği düşünüldü.

Ga-67 sintigrafisi İPF hastalarında alveoler inflamasyonu evrelemede kullanılabilir, ancak tanıya katkıda bulunmamaktadır. Ga-67 sintigrafisinde aktivite artışı açık akciğer biyopsisi ile uyumlu olup, nötrofil artışı ile koreledir. Ancak hastanın klinik seyrini yansıtmaz (7). Serimizde Ga-67 sintigrafisi uygulanan 4 hastanın birinde sonuç normal, 3'ünde ise difüz aktivite artışı vardı.

İPF'de solunum fonksiyon bozuklukları erken dönemde görülmez iken, hastalık ilerledikçe restriktif patern ortaya çıkar. FEV<sub>1</sub> ve FVC değerleri azalırken, FEV<sub>1</sub>/FVC normal veya yüksek bulunur. Solunum fonksiyonları değerlendirmesi histopatolojik bozukluğun düzeyi veya klinik gidişi belirlemede uygun olmasa da hastalığın tanısında değerlidir (8). Kan gazları analizinde İPF'nin en anlamlı iki bulgusu dinlenme sırasındaki hipoksemi ile alveolo-arteriyoler gradient artışıdır. Alveoloarteriyoler gradient histopatolojik bozuklukla ve klinik gidişle uyumlu iken, istirahat hipoksemisi fibrozisin yaygınlığını, pulmoner hipertansiyon varlığını ve kötü prognozu düşündürmektedir (8,9). Karabıyıköğlü ve arkadaşlarının 131 pulmoner fibrozis olgusu ile yap-

tıkları bir çalışmada ortalama FEV<sub>1</sub>/FVC (%beklenen değer) %67.7 ± 1.2 PaO<sub>2</sub> (ortalama) 67.5 ± 1.1, PaCO<sub>2</sub> (ortalama) 38.3 ± 0.7, pH 7.39 ± 0 bulunmuştur. Çalışma sonuçlarından kan gazları analizi literatürle uyumlu bulunulmuştur (10). Serimizde ortalama FEV<sub>1</sub> (%beklenen değer) %68.1 ± 12.4, FVC %70.1 ± 18.9, FEV<sub>1</sub>/FVC %82 ± 11.4 idi. Ortalama PaO<sub>2</sub> 56.1 ± 14.2, PaCO<sub>2</sub> 38.1 ± 5.0, pH 7.43 ± 0.02 bulundu. Serimizde bulunan alveolo-arteriyoler gradient ortalaması 36.2 ± 18.3 (2-73) idi. Alveolo-arteriyoler gradient ortalamasının yüksek bulunması serimizdeki olguların manifest IPF grubuna girdiğini düşündürdü.

İAH'nin tümünde ve alt grup olarak IPF'de de değerli bir yardımcı tanı aracı olan DLCO ve DLCO/VA değerlerine bakıldığında; Serimizde ortalama DLCO (%beklenen değer) %59.1 ± 32.9, DLCO/VA %85.1 ± 18.2 idi. İPF seyrinde DLCO erken dönemde düşmeye başlar. Ancak DLCO değeri ne alveolitis ne de fibrozisin yaygınlığını veya şiddetini göstermez. Klinik seyri izlemede veya tedavi yanıtını değerlendirmede DLCO değerleri kesin bir korelasyon göstermemektedir. Ancak DLCO'nun %50'nin altına düştüğü durumlarda pulmoner hipertansiyon ve alveoloarteriyoler gradient artışı gözlenmektedir (8,9). Serimizde bir olguya pulmoner arter kateterizasyonu uygulanmış olup, ortalama PAB 22 mmHg bulunmuştur. IPF'ye bağlı pulmoner arter hipertansiyonu ölçüm yapılan bir olguda saptanmıştır.

Açık akciğer biyopsisi İPF tanısında en kesin test olmakla birlikte, hastaların onayının alınmasındaki güçlükler, tanı kansa bile tedavideki sınırlılıklar, klinisyenin bu incelemenin yapılması konusundaki kararını engelleyebilmektedir. Bu nedenle TBAB (Transbronşiyal akciğer biyopsi), BAL (bronkoalveoler lavaj) daha sık kullanılan yöntemler olarak öne çıkmaktadır. Serimizde bir olguya (%8.3) tanı açık akciğer biyopsi ile konulmuş olup, TBAB yapılan 5 olgunun (%41.7), 3'ünde biyopsi materyali tanısal katkı sağlamıştır. BAL 4 olguya uygulanmış olup (%33.3), nötrofil oranı ortalaması %13.6, CD4/D8 ortalaması 1 idi ve bulgular literatürle uyumlu idi (2,3). Kliniğimizde İPF olgularına tanısal yaklaşım anlayışı diğer merkezlerle uyumlu bulundu. İngilte-

re'de yapılan bir araştırmada tanısıl yaklaşım olarak TBAB işlemi %33 oranında, açık akciğer biyopsisi %7.5 oranında kullanılmıştır (11). Amerika'da yapılan bir çalışmada ise çoğu klinisyen İPF tanısında klinik öykü ve göğüs radyografilerini ön plana alırken, TBAB %39, açık akciğer biyopsisi %13 oranında tercih edilir bulunmuştur. Bir diğer çalışmada ise akademik ortamda çalışan klinisyenlerin invaziv testlere daha fazla yöneldiği ve akciğer transplantasyonunu seçenek olarak daha çok tercih ettikleri belirtilmiştir (2).

İPF tanısı konulan birçok hastada semptomların geçirilmiş bir viral infeksiyon sonunda çıkması ile İPF'nin etyolojisinde virüslerin rolü tartışılmaya başlanmıştır. HCV ve EBV, İPF'nin etyolojisinde sorumlu olduğu düşünülen etkenler iken, sonradan adenovirüslerin de etyolojik faktör olabileceği ileri sürülmüştür (12,13,14). Adenovirüs ve EBV gibi latent infeksiyon yapan virüslerin proteinleri aracılığı ile kronik inflamasyon ve onarım sürecini aktive ederek veya p53 gen ekspresyonunu arttırarak İPF'ye neden olabileceği ileri sürülmüştür (4,12).

Serimizde 5 olguda yapılan anti HCV antikor incelemesi tüm olgularda negatif bulunurken, EBV için 3 olguda uygulanan serolojik tetkik sonucu tüm olgularda EBV IgG (+) olarak saptanmıştır. CMV tetkiki yapılan 4 olgunun 2'sinde CMV IgM (+), 4'ünde ise CMV IgG (+) idi. Olgu sayısı az olmakla birlikte 3 olgudaki geçirilmiş EBV infeksiyonu serolojik kanıtı ile 2 olguda gözlenen taze CMV infeksiyonu dikkati çekmekteydi. Bulgular ülkemizde de İPF olgularında viral infeksiyonların rolü üstüne serolojik çalışmalar ve diğer virüs izolasyonu tetkiklerinin planlanması gerektiğini düşündürdü.

Kortikosteroidler 1950 yıllarından beri İPF tedavisinde ilk seçenek olmuştur. Halen tedavinin başlangıç aşamasındaki yerlerini korumaktadırlar. Alveolitisi ve fibrojenезisi baskılamak için kullanılan kortikosteroidlerin hayatta kalma süresini veya yaşam kalitesini arttırdığına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (2,3). Kortikosteroidler alveolitisi aşamasında etkili olamazlarsa, immünsüpresif bir ilaçla (tercihen siklofosamid) birlikte kullanılmaktadırlar (15).

Hastalık YRBT'de ileri fibrokistik değişikliklerin bulunduğu (bal peteği) bir aşamada ise kortikosteroidlere yanıt daha da azalmaktadır (3). Kortikosteroidlerin yan etkileri de İPF'li olgularda klinisyeni zaman zaman tedavisiz izleme veya yalnızca semptomatik yaklaşıma yönlendirmektedir. Antiinflamatuvar tedavide kolşisin fibroblast proliferasyonunu ve kollagen sentezini inhibe etmesi ile yeniden gündeme gelmiştir. Bazı çalışmalarda kortikosteroidlere göre daha az yan etki gözlenmesi ve klinik iyileşme gözlenmesi nedeni ile tedavi başlangıcında da tek ilaç olarak önerilmektedir (16).

Serimizde kortikosteroidler 6 olguda kullanılırken (%58.4), bir olguda (%8.3) steroid ile birlikte immünsüpresif tedavi, üç olguda (%25) semptomatik tedavi (bronkodilatör vb.), bir olguda (%8.3) ise tedavisiz izleme tercih edilmiştir.

İPF olgularında prognoz sıklıkla kötü seyretmektedir (4). Serimizde 3 hasta (%25) tanı konulduktan sonra ortalama 15.6 ayda ölürken, 8 hastada (%66.7) prognoz izlenememiş, bir hastada ise (%8.3) steroid kullanımı ile klinik düzelme, hipoksemi ve DLCO'nun düzeldiği gözlemlenmiştir. Düzelme gözlenen hastanın tanısı açık akciğer biyopsi ile konmuş olup, hasta 3 yıldır izlenmektedir.

Sonuçta; kliniğimizin İPF olgularına yaklaşımı (tanı ve tedavi) literatürle uyumlu bulunmuş olup, İPF olgularını içeren daha büyük serilerin incelenmesi, izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Talmadge EK. *Diagnostic Advances in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, Chest 1991; 100: 238-41.
2. Mapel DW, Samet JM, Coultas DB. *Corticosteroids and the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. Chest 1996; 110: 1058-67.
3. Reynolds HY. *Diagnostic and management Strategies for Dissuse Interstitial Lung disease*. Chest 1998; 113: 192-202.
4. Egan JJ, Woodcock AA, Stewart JP. *Viruses and Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, Eur Respir J 1997; 10: 1433-7.
5. Warwick MT. *Interstitial Lung Disease of Unknown Etiology*, Chest 1991; 100: 232-3.

6. Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, et al. Chronic diffuse infiltrative lung disease: Comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography *Radiology* 1983; 171: 111-6.
7. Line BR, Fulmer JD, Reynolds HY, et al. Gallium 67 citrate scanning in the staging of idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with physiologic and morphologic features and brochoalveolar lavage, *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 355-65.
8. Keogh BA, Crystal RG. Clinical significance of pulmonary function tests: Pulmonary function testing in interstitial pulmonary disease-what does it tell us? *Chest* 1980; 78: 856-65.
9. Watters LC, King TE, Schwarz MI, et al. A clinical, radiographic and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 97-103.
10. Karabıyıköğlü G, Enacar N, Bartu S. İnterstisyel Akciğer Fibrozisli vakalarımızdaki pulmoner Hipertansiyon Oranı; *Tüberküloz ve Toraks* 1986; 34: 81-7.
11. Johnston IDA, Gorn SA, Kalra S, et al. The management of cryptogenic Fibrosin alveolitis in three regions of the United Kingdom. *Eur Respir J* 1983; 6: 891-3.
12. Veda T, Ohta K, Suzuki N, et al. Idiopathic pulmonary Fibrosis and high prevalence of serum antibodies to Hepatitis C Virüs. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 266-8.
13. Vergnon JM, Vincent M, De The G, et al. Cryptogenic Fibrosing alveolitis and Epstein Barr virüs: an association *Lancet* 1984; 768-70.
14. Kuwano K, Nomuto Y, Kunitake R, et al. Defection of adenovirüs EIA DNA in pulmonary fibrosis using nested polymerase chain reaction. *Eur Respir J* 1997; 10: 1445-9.
15. Lunch JP, McCune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacology for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 395-420.
16. Douglas WW, Rya JH, Bjoraken JA, et al. Colchicine Therapy for idiopathic pulmonary fibrosis (abstract) *Am Rev Respir Crit Care Med* 1996; 153: 149.

**Yazışma Adresi:**

Dr. Akın KAYA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

Dikimevi, ANKARA