

---

# Difüz interstisyel akciğer hastalıklarında tedavi

Oya KAYACAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

## ÖZET

Difüz interstisyel akciğer hastalıkları çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen, çoğu idiyopatik olup akciğer parankimini tutan hastalıklardır. Tedavilerinde başlıca kortikosteroidler ve immünsüpresifler kullanılır. Burada, idiyopatik interstisyel pnömoniler ve sarkoidozun tedavisinden söz edilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Difüz interstisyel akciğer hastalıkları, idiyopatik interstisyel pnömoniler, sarkoidoz, tedavi, kortikosteroidler, immünsüpresif ajanlar.

## SUMMARY

### Treatment in diffuse interstitial lung diseases

Kayacan O

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey.

Diffuse interstitial lung diseases are parenchymal diseases of the lung with many various etiologies and most of which are idiopathic. The mainstays of the treatment are corticosteroids and immunosuppressants. This paper deals with the treatment of idiopathic interstitial pneumonias and sarcoidosis.

**Key Words:** Diffuse interstitial lung diseases, idiopathic interstitial pneumonias, sarcoidosis, treatment, corticosteroids, immunosuppressive agents.

Çeşitli etyolojilere bağlı gelişen ve akciğer parankimini tutan çeşitli hastalıklar difüz interstisyel akciğer hastalıkları (DİAH) adı altında toplanır. Çok çeşitli etyoloji ve patogeneze sahip bu hastalıkların pek çoğu idiyopatiktir. Buna karşın tedavilerinde ortak özellikler vardır. Tedavide başlıca;

1. Kortikosteroidler,
2. İmmünsüpresif ilaçlar kullanılır.

Bu yazıda, başlıca nedeni bilinmeyen DİAH'den idiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP) ve sarkoidozun tedavisinden söz edilecektir.

---

## Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Oya KAYACAN, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
ANKARA - TÜRKİYE  
e-mail: kayacan@medicine.ankara.edu.tr

## İİP'DE TEDAVİ

İİP'de tanı kadar tedavi kararı da hekimi zorlayan bir durumdur. Hastanın yaşı, eşlik eden başka hastalığı olup olmadığı, mevcut lezyonlarının aktivitesi, klinik durumu gibi faktörler klinisyeni, tedavi verip vermeme, tedavi verilecekse nasıl bir tedavi uygulanacağı konusunda karar vermek açısından etkilemektedir (1). Bu durumda kullanılacak ilaçların yan etkileri de göz önünde bulundurulurken en az yan etkiyle en iyi yararı sağlamak hedef olmalıdır. Dolaşım yetmezliği, osteoporoz, diyabet, hipertansiyon ve ileri yaş gibi kortikosteroidlerin kullanımını engelleyecek klinik durumların varlığı hekimin tedavi kararında etkili olmalıdır. Bu gibi eşlik eden hastalıklar olmasa da üç-altı aylık tedaviye klinik, radyolojik ve fizyolojik parametrelerin kontrolüyle yanıt vermeyen veya ciddi yan etkiler gelişen olgular semptomatik tedavi ile izlenmelidir. Burada öncelikle tedavide kullanılan ilaçlar ve özelliklerinden söz edilecek, daha sonra teker teker alt gruptaki hastalıklarda tedavi anlatılacaktır.

İİP'de ortak kullanılan başlıca ilaçlar şunlardır:

- Kortikosteroidler,
- Siklofosfamid,
- Azatioprin,
- Kolşisin,
- Metotreksat,
- Penisilamin,
- Siklosporin.

Önce bu ilaçların etki mekanizmaları, dozları, kullanım süreleri ve yan etkilerinden söz edilecektir.

### Kortikosteroidler

Tek başına kortikosteroidlerle tedavi, bu ilaçların 1948 yılında ilk kez klinik tıbbı girmesiyle birlikte idiyopatik pulmoner fibroz (İPF)'un temel tedavisini oluşturdu (2). Ancak İİP'nin sınıflaması son halini yeni aldığından, daha önceleri kortikosteroidlere iyi yanıt veren nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP), deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), kriptojenik organize pnömoni (COP) gibi olgular da İPF adıyla tedavi ediliyor-

du. Bu da tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde hatalara yol açmaktaydı. Bugün tanı kriterleri ve sınıflama çok daha dikkatli şekilde yapılmakta ve olgular buna göre takip edilmektedir. Tablo 1'de tek başına steroid tedavisine iyi yanıt kriterleri görülmektedir (3,4).

Kortikosteroidler çeşitli mekanizmalarla İİP'de etkili olmaktadır (Tablo 2). Kortikosteroidler, 0.5-1 mg/kg/gün dozunda oral, tek dozda uygulanır. Günlük doz 60 mg/günü geçmemelidir. Tedavinin ikinci haftasında hasta ilacı tolere edip edemediği açısından kontrol edilmelidir. İki-üç aylık tedaviden sonra hastanın klinik, radyolojik ve fizyolojik parametreleri kontrol edilir. İyileşme

**Tablo 1. Kortikosteroid tedavisine iyi yanıt kriterleri.**

- Yaşın genç olması (< 50)
- Kadın cinsiyet
- Semptom süresinin kısa olması (< 1 yıl)
- Dispnenin hafif, solunum fonksiyonlarının korunmuş olması
- YRBT'de buzlu cam dansitesi ve retiküler görünüm bulunması
- Bronkoalveoler lavaj incelemesinde lenfosit hakimiyeti
- Akciğer biyopsisinde aktif inflamasyon bulunması
- Tanı alındığında sigara içiyor olmak
- Üç-altı aylık tedaviden yarar görme veya hastalığın stabil kalması

YRBT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi.

**Tablo 2. Kortikosteroidlerin etki mekanizması.**

- Fibroblast proliferasyonuna neden olan inflamatuvar sitokinleri inhibe eder.
- Proteazların (metalloproteazlar dahil) sentezini azaltır.
- Akciğerlere nötrofil ve lenfosit göçünü engeller.
- Lenfosit ölümüne yol açar.
- Fonksiyon gösteren nötrofil sayısını azaltır.
- Endotel yüzeylerine nötrofil adezyonunu azaltır.
- Alveoler makrofajların fonksiyonunu değiştirir (proteolitik enzim sekresyonunu ve kemotaktik faktör salınımını azaltarak).
- İmmün kompleks düzeyini azaltır.

veya stabil hastalık söz konusuysa steroid dozu haftada 1-2 mg azaltılarak 0.25 mg/kg/güne düşürülür. Bu dozda üç-altı ay daha devam edilir. Takip sırasında klinik, radyolojik ve fizyolojik parametrelerde bozulma olursa ilaç dozu artırılmalıdır. Tedavinin ne kadar süreceği konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Ancak bu olgular sıklıkla, hayat boyu, idame dozda steroide gereksinim duymaktadır (1).

Agresif ve ciddi hastalık durumlarında kortikosteroidler, intermittant, yüksek doz ve parenteral kullanılabilir (pulse kortikosteroid tedavi). Üç-beş gün altı saat aryla 250 mg metilprednizolon intravenöz (IV) verilebilir. Yüksek doz ilacın etkisi daha iyi olmakla birlikte yan etkilerinin de daha fazla olacağı unutulmamalıdır (1).

Kortikosteroidler, birçok yan etkiye sahip, "iki yanı keskin bıçak" denilebilecek ilaçlardır (Tablo 3). Hastalar, kortikosteroidlerin yan etkileri açısından dikkatle izlenmelidir (1). Ülkemizde özellikle tüberküloz prevalansının yüksek olmasından dolayı üç haftadan uzun süreyle 15 mg/günden yüksek dozda steroid alacak hastalara altı ay süreyle INH profilaksisi verilmelidir (1,5).

#### Siklofosfamid

Siklofosfamid alkilleyici bir ajan olup, lenfositleri azaltarak fonksiyonlarını bozar. İdame dozda steroid ilave olarak 2 mg/kg/gün oral verilir. Günlük en yüksek dozu 150 mg olup, 25

mg/gün başlanıp yavaş yavaş artırılarak bu doza ulaşılır. İlk üç ay iki haftada bir, daha sonra ayda bir lökosit sayısı izlenir. Lökosit sayısı 4000/mm<sup>3</sup>'ün altına düşmemelidir. Hasta ayrıca hemorajik sistit açısından da gözlenmeli ve bol su içmesi önerilmelidir (1).

#### Azatioprin

Azatioprin, siklofosfamidten daha az toksik olup, İP tedavisinde etkili bir ilaçtır. Bir pürin analogudur ve DNA sentezi sırasında pürinlerin yerine geçer. Ayrıca, adenin deaminaz eksikliğine çok duyarlı olan lenfositleri bu enzimi inhibe ederek etkisiz hale getirir. Doğal öldürücü hücre aktivitesini baskılar. Antiinflamatuvar etkisini prostaglandin sentezini ve inflame dokuya nötrofil trafiğini inhibe ederek gösterdiği düşünülür (4). Günlük dozu 2 mg/kg/gün olup, oral kullanılır. 25 mg/gün başlanıp yavaş yavaş artırılarak 100 mg/gün doza çıkılır. Lökosit sayısı 4000/mm<sup>3</sup>'ün, trombosit sayısı 100.000/mm<sup>3</sup>'ün altına düşmemelidir. Hematolojik etkilerinin yanı sıra daha sıklıkla bulantı-kusma, nadiren de peptik ulkus, kolestaz gibi yan etkilere yol açabilir (1,6).

#### Kolşisin

Kolşisin çeşitli mekanizmalarla fibrozu önleyici etki göstererek İP tedavisinde yer almıştır (Tablo 4) (1,8). Günlük doz olarak 1-2 x 0.6 mg/gün önerilmekle birlikte ülkemizde 0.5 mg'lık tabletleri olduğundan günde iki-üç tablet kullanılabilir. Kolşisin, iyi tolere edilmesi ve yan etkilerinin az olması sebebiyle özellikle yaşlılarda tercih nedeni. Ancak çalışmalar ve klinik gözlemlerde çok etkili olduğu gösterilememiştir. Gastrointestinal yan etkilere yol açabilir (1,8).

**Tablo 3. Kortikosteroidlerin yan etkileri.**

- Kilo artışı
- Su ve tuz retansiyonu ile kardiyovasküler hastalığın alevlenmesi
- Cilt değişiklikleri
- Hiperglisemi/aşikar diyabet
- Uykusuzluk, huzursuzluk, depresyon, psikoz (sıklıkla yaşlı kadınlarda)
- Osteoporoz ve eklem bozuklukları
- Peptik ülser
- İmmünsüpresyon ve fırsatçı infeksiyonlar
- Diğer: Hipokalemi, hipertansiyon, böbrek taşı, yara iyileşmesinde gecikme, katarakt, ekimoz, filebit, hirsutizm.

**Tablo 4. Kolşisinin antifibrotik etki mekanizması.**

- Alveoler makrofajlardan fibronektin ve alveoler makrofaj kaynaklı büyüme faktörü (AMDGF) salınımını,
- Tubuline bağlanarak hücre replikasyonunu,
- Polimorfonükleer lökositlerden sitokin salınımını inhibe eder.
- Fibroblastlardan kollajen sekresyonunu azaltır.
- Kollajenazın etkisini artırarak kollajen yıkımına yol açar.

### Metotreksat

Metotreksat dihidrofolat redüktazı inhibe eden bir folik asit analogudur. T ve muhtemelen B-lenfositlerin replikasyon ve fonksiyonlarını inhibe eder. Ayrıca, nötrofil kemotaksisini bozar. Oral veya intramusküler (IM) kullanılır. Başlangıçta haftada 7.5 mg ile başlanıp haftada bir 2.5 mg arttırılarak haftada 15 mg'a çıkarılır. Etkisini değerlendirmek için en az dört-altı ay kullanılması önerilir. Karaciğer enzimleri ve lökosit sayısı takip edilmelidir. Bunun yanı sıra kemik iliği süpresyonu, bulantı, saç dökülmesi ve deri döküntüleri görülebilir (1).

### Penisilamin

Kollajen sentezini inhibe eder. PO 125-250 mg/gün başlanıp dört-sekiz hafta içinde arttırılarak 500 mg'a çıkarılır. Tolere edebilen olgularda 1000 mg'a kadar çıkılabilir. Gastrointestinal, hematolojik, dermatolojik ve renal yan etkileri olabilir (1).

### Siklosporin

Siklosporin başlıca allograft reddini önlemede kullanılır. DİAH patogeneğinde Th2 immün yanıtın rol oynaması olasılığından dolayı siklosporine ilgi artmıştır. T-hücre fonksiyonlarını inhibe eder. Tedavi dozunda kemik iliği süpresyonu yapmaz. Tedavinin ilk üç-dokuz ayında 5-10 mg/kg/gün 16 dozda verilir. Hastalık stabil hale gelince 5 mg/kg/gün dozda idameye geçilir. Böbrek fonksiyonunda bozukluk, tremor, hirsutizm, hipertansiyon ve diş eti hipertrofisi yapabilir (1).

## İDİYOPATİK PULMONER FİBROZ (İPF) TEDAVİSİ

İPF'ler içinde "Usual Interstitial Pneumonia (UIP)" İPF olarak adlandırılmaktadır. Böylece tedaviye daha iyi yanıt veren DİP, NSİP gibi patolojiler dışlanarak klinik olarak daha homojen bir grup oluşturulmaktadır.

### Kortikosteroid ve İmmünsüpresif Kombinasyon Tedavisi

"American Thoracic Society (ATS)" ve "European Respiratory Society (ERS)"nin 2000 yılında ortaya koyduğu uzlaşma raporuna göre, tedavide kortikosteroidlerle immünsüpresiflerin kombine edilmesi, hasta tarafından iyi tolere edilebilen ve daha iyi yanıt alınabilen bir tedavi şeması oluşturmaktadır (5-7). Tablo 5'te İPF tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları görülmektedir. Hastanın vücut ağırlığı olarak ideal vücut ağırlığı (lean body weight) alınarak doz hesaplanır.

Bu tedavi en az üç ay uygulanmalı, komplikasyon veya yan etki görülüyorsa altı aya tamamlanmalıdır (5). Altı ayın sonunda hasta daha kötüye gidiyorsa medikal tedavi değiştirilmeli veya akciğer transplantasyonu düşünülmelidir. Hasta iyileşiyor veya stabil kalıyorsa ilaçlar aynı dozda 18 aya kadar devam edilebilir. Bundan sonra hastaya göre karar verilmelidir. Tedavi yanıtı klinik, radyolojik ve fizyolojik parametrelerle değerlendirilir. Tablo 6'da iyi yanıt, stabil durum ve yanıtızlık kriterleri görülmektedir.

**Tablo 5. İdiyopatik pulmoner fibrozda kombine tedavi.**

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| Prednizolon                       | 0.5 mg/kg/gün PO 4 hafta<br>0.25 mg/kg/gün PO 8 hafta. Sonra,<br>0.125 mg/kg/gün veya 0.25 mg/kg/gün aşırı               |
| <b>ARTI</b>                       |  |
| Azatioprin<br>(İmuran® tab 50 mg) | 2-3 mg/kg/gün (en fazla: 200 mg/gün)<br>25-50 mg/gün başlanır. Bir-iki haftada bir 25 mg arttırılarak tam doza ulaşılır. |
| <b>VEYA</b>                       |  |
| Siklofosamid                      | 2 mg/kg/gün (en fazla: 150 mg/gün)<br>25-50 mg/gün başlanır. Bir-iki haftada bir 25 mg arttırılarak tam doza ulaşılır.   |

**Tablo 6. İdiyopatik pulmoner fibrozda tedavi yanıtı kriterleri.**

|            | <b>İyi yanıt</b>   | <b>Stabil</b>  | <b>Yanıt yok</b>  |
|------------|--|--|---|
| Klinik     | Dispne ve öksürük azalır.  | Değişiklik olmaz.  | Dispne ve öksürük artar.  |
| Radyolojik | PA ve YRBT'de parankim değişiklikleri geriler.   | Değişiklik olmaz.  | PA ve YRBT'de opasiteler artar, bal peteği görünümü ve pulmoner hipertansiyon bulguları eklenir.  |
| Fizyolojik | <ul style="list-style-type: none"> <li>TLC veya VC <math>\geq</math> %10 (veya en az <math>\geq</math> 200 mL)</li> <li>DLCO <math>\geq</math> %15 (veya en az 3 mL/dakika/mmHg)</li> <li>SaO<sub>2</sub> <math>\geq</math> %4 (veya egzersizde PaO<sub>2</sub> <math>\geq</math> 4 mmHg) <b>artar.</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>TLC veya VC <math>&lt;</math> %10 (veya <math>&lt;</math> 200 mL)</li> <li>DLCO <math>&lt;</math> %15 (veya <math>&lt;</math> 3 mL/dakika/mmHg)</li> <li>SaO<sub>2</sub> <math>&lt;</math> %4 (veya egzersizde PaO<sub>2</sub> <math>&lt;</math> 4 mmHg) <b>artar.</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>TLC veya VC <math>\geq</math> %10 (veya en az <math>\geq</math> 200 mL)</li> <li>DLCO <math>\geq</math> %15 (veya en az 3 mL/dakika/mmHg)</li> <li>SaO<sub>2</sub> <math>\geq</math> %4 (veya egzersizde PaO<sub>2</sub> <math>\geq</math> 4 mmHg) <b>azalır.</b></li> </ul> |

İnterferon (IFN)'ların fibrojenizi düzenlemede rol oynadıkları bilinmektedir. Bunlardan birisi IFN- $\gamma$ 1b, son yıllarda araştırma aşamasında olup, ümit veren ilaçlardandır. IFN- $\gamma$ 1b;

- Protein sentezini regüle eder.
- Alveoler makrofaj ve fibroblastların proliferasyonunu düzenleyerek antifibrotik etki gösterir.
- Kendisi Th2 sitokini olup, fibroblast proliferasyonunu ve bağ dokusu matriks proteini sentezini uyaran TGF- $\beta$ 'yı antagonize eder.

Haftada üç gün 200  $\mu$ g subkütan uygulanır. Yan etkileri ateş, titreme ve kas ağrısıdır. IFN- $\gamma$ 1b, 18 dirençli İPF olgusunda denenmiş. Olguların bir kısmına sadece prednizon verilirken bir kısmına ise prednizonla birlikte IFN- $\gamma$ 1b verilmiş. Bir yıl sonraki kontrolde kombine tedavi grubunda total akciğer kapasitesi ile istirahat ve maksimal eforla PaO<sub>2</sub>'de belirgin düzelme saptanmış (1,9). Bu ümit vadeden ilaçla incelemeler sürmektedir.

Bir başka antifibrotik ilaç olan pirfenidon oral kullanılmaktadır. Fibrotik sitokinleri inhibe eder. Ellidört ileri İPF olgusunda kullanılmış, iyi tolere edildiği ve SFT parametrelerindeki bozulmayı yavaşlattığı bildirilmiştir (10).

#### Diğer Tedavi Yöntemleri

İnflamatuvar hücrelerden salınan O<sub>2</sub> radikallerinin İPF patogeneğinde rolü olduğu düşünülmüş (11). Ayrıca, İPF'li olguların alveol yüzey epitelinde önemli bir antioksidan olan glutatyonun eksik olduğu gösterilmiştir (12). Hem oksidan

stresin artmış olması hem de antioksidan sistemdeki eksiklik bir glutatyon prekürsörü olan N-asetil sistein (N-AC)'in tedavide denenmesine yol açmıştır (13). Etkinliği tam olarak bilinmemekle beraber güvenli olması, iyi tolere edilebilmesi ve teorik yararı olması nedeniyle önerilmektedir. En az 12 hafta süreyle 3 x 600 mg/gün PO verilir.

ACE inhibitörleri (kaptopril), endotelin antagonistleri ve statinler (lovastatin) de antifibrotik etkileri nedeniyle halen İPF'de denenmektedir. İki yeni anti-TGF ajan olan etanersept ve infliximab da araştırılmakta olan ilaçlardır (1).

İPF'li olguların %85-95'inde gastroözefageal reflü (GÖR) saptanmıştır (14). Bunun İPF'nin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu bilinmemektedir. Gerçek ne olursa olsun GÖR saptanan olgulara proton pompa inhibitörleri verilmesi, hatta cerrahi yaklaşımların düşünülmesi semptomatik tedavinin bir parçası olmalıdır.

#### Destek Tedavi

Kortikosteroid ve immünsüpresiflerin yanı sıra destek tedavi de uygulanmalıdır (1). Tablo 7'de destek tedavide yapılabilecekler görülmektedir.

Kalsiyum kanal blokeri ve prostasiklinin etkinliğini gösteren yeterli klinik çalışma yoksa da pulmoner hipertansiyon gelişmiş olgularda denebilir.

#### İPF'de Akut Alevlenme

Bazı olgular akut ve hızlı ilerleyen bir hastalık tablosuna girebilir. Bu, "akut alevlenme" veya

**Tablo 7. İdiyopatik pulmoner fibrozda destek tedavi.**

|   |   |
|---|---|
| O <sub>2</sub> desteği                          | SaO <sub>2</sub> > %90 olacak şekilde   |
| Aşılar  | Beş yılda bir <i>Streptococcus pneumoniae</i> ve her yıl sonbaharda influenza aşısı                             |
| Solunum fizyoterapisi                           | Solunum kaslarını (özellikle diyafragmaı) etkin kullanarak akciğer volümünü artırıp dispne hissini azaltabilir. |
| Proton pompa inhibitörleri                      | Gastroözefageal reflüsü olan olguda   |
| Kalsiyum kanal blokleri/prostasiklin            | Pulmoner hipertansiyonda  |
| Derin ven trombozu ve tromboemboli profilaksisi | Özellikle yatağa bağımlı, kronik hipoksemik ve kronik kor pulmonale gelişmiş olgularda                          |

“akselere evre” olarak tanımlanabilir. Hastanın dispnesi veya öksürüğü artar, ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir. Radyolojik bulgularda ilerleme ve solunum fizyolojisinde bozulma izlenir. Mekanik ventilasyona gereksinim duyulacak düzeyde bir solunum yetmezliği gelişir. Olguların %90’dan fazlası altı ay içinde kaybedilir (1). Bunun dışında İPF’li olguların kliniğini bozabilecek diğer faktörler Tablo 8’de görülmektedir. Kontrollerde bunlara dikkat edilmelidir.

Çok yaşlı ve son dönem hastalığı olan (bal peteği akciğer, DLCO < %20) olgularda sadece destek ve palyatif tedavi verilir.

### İPF’de Akciğer Transplantasyonu

İlaç tedavisine yanıt vermeyen ve hızlı progresyon gösteren olgular akciğer transplantasyonu adaydır. Transplantasyon endikasyonları Tablo 9’da, kontrendikasyonları ise Tablo 10’da görülmektedir.

**Tablo 8. İdiyopatik pulmoner fibrozlu olguların kliniğini bozabilecek faktörler.**

- Fırsatçı akciğer infeksiyonları
- Pnömotoraks
- Kardiyovasküler hastalık
- İlaç yan etkileri
- Pulmoner emboli
- Akciğer kanseri

**Tablo 9. İdiyopatik pulmoner fibrozda transplantasyon endikasyonları.**

- VC veya TLC < %60
- DLCO < %40
- Oksijene bağımlılık

**Tablo 10. İdiyopatik pulmoner fibrozda transplantasyon kontrendikasyonları.**

- Yaş > 60
- Psikososyal sorunlar
- Önemli ekstrapulmoner bozukluklar:
  - Karaciğer
  - Kalp
  - Böbrek bozukluğu

### Prognoz

Tüm çabalara karşın İPF’de prognoz kötüdür. Beş yıllık sağkalım %20-30 olarak bildirilmiştir.

### Diğer İİP’lerde Tedavi

Diğer İİP’lerde de tedavi benzerdir. Tek başına steroid veya yanı sıra immünsüpresifler kullanılabilir. Ancak tedaviye verilen yanıt değişmektedir.

NSİP’li olguların çoğu steroid tedavisine iyi yanıt verir. Bu yanıt başlangıçtaki fibrozisin düzeyiyle ilgilidir. Olguların az bir kısmı 5-10 yıl içinde progresyon göstererek kaybedilir. DİP’nin tedavisinde en önemli faktör sigaranın bırakılmasıdır. Bununla bile spontan remisyon görülebilir, tek-



rar sigaraya başlayan veya pasif dumana maruz kalanlarda bile nöksler görülebilir. RB-ILD'de de sigaranın bırakılması çok önemlidir. Kortikosteroidlere yanıt çok iyi olup, prognoz amfizemin derecesine bağlıdır. COP'li olguların 1/3'ü steroid tedavisine klinik, radyolojik ve fizyolojik parametrelerin düzelmesiyle yanıt verir. Ancak relapslar sık görülür. Bu durumda da aynı tedavi verilir. Yanıt vermeyen olgularda sitotoksik ajanlar eklenmelidir. AİP'de temel tedavi destek tedavidir. Olguların çoğu solunum yetmezliğinde olduğu için mekanik ventilasyon gerekebilir. Steroid tedavisi başlangıçta yararlı olabilir, ancak geç proliferatif ve fibrotik faza geçildiğinde yanıt alınmaz. Olguların %60'ı altı ay içinde kaybedilir (1).

### SARKOİDOZ TEDAVİSİ

Sarkoidoz, lenfoproliferatif dokuyu sistemik olarak tutan, benign, granümatöz bir hastalıktır. En sık tutulum yeri akciğerler ve mediasten olduğundan göğüs hastalıkları uzmanlarını yakından ilgilendirmektedir. Sarkoidozda tanı konulduktan sonra ilk iş, "bu hasta tedavi edilmeli mi, yoksa edilmemeli mi?" sorusuna yanıt aranmasıdır. Çünkü sarkoidoz spontan remisyon gösteren, bunun yanı sıra da steroid verildiğinde daha sık nöks gözlenen bir hastalıktır. Evrelerine göre çeşitli oranda remisyon görülür. Erken evrede ve akut klinik tablo gösteren olgularda spontan remisyon daha sıktır (15). Olguların %10'u progresyon göstererek tedaviye ihtiyaç duyar ve organ yetmezliğine girebilir (16-18) (Tablo 11).

#### Kortikosteroidler

Sarkoidozda tedavinin temelini kortikosteroidler oluşturur. Kortikosteroidler sarkoidozda rol oynayan mononükleer fagositler ve T-lenfositlere etki ederek inflamasyonu önler veya hafifletir. Steroidler hücre sitoplazmasına girip steroid reseptörlerine bağlanır. Bu steroid-reseptör

**Tablo 11. Sarkoidozda spontan remisyon oranları.**

- Evre I'de %50-90
- Evre II'de %40-70
- Evre III'te < %30
- Evre IV'te 0

kompleksi nükleusa girip gen transkripsiyonunu değiştirir. Bunun sonucunda nükleer faktör kapp B (NF-κB) inaktive olur. Sitokin genlerini aktive eden ve tümör nekroz faktörü (TNF)'nün proinflamatuvar etkisinin mediatörü olan bu proteinin (NF-κB) inaktivasyonu sitokinlerin sentezinin bozulmasına ve steroidlerin temel immünsüpresif etkilerinin ortaya çıkmasına neden olur. Böylece, sarkoidoz patogenezinde rolü olduğu düşünülen başlıca sitokinler olan TNF-α, interlökin (IL)-1 ve IL-2, granülosit koloni stimüle edici faktör, IFN-γ inhibe olur (16).

Sarkoidozda tedaviye başlamadan önce olgunun tedaviye gereksinimi olup olmadığına karar verilmelidir. Olgular önce üç-altı aylık aralarla klinik, radyolojik ve fizyolojik verilerle izlenmelidir (16). İzlemde tutulması önerilen olgular Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 13'te sarkoidozda tedavi endikasyonları görülmektedir. Kortikosteroidler oküler fibrozis ve körlüğü, akciğer fibrozisini ve kalsiyum metabolizmasını düzenleyerek nefrokalsinozisi engeller. Tedavi verilecek olgular dikkatle seçilmelidir. Gerçekten gereksinimi olmayan olgularda hem istenmeyen ilaç etkileriyle klinik tablo karmaşık bir hal alır hem de steroid verilen olgularda nöksler daha sık olmaktadır. İlaç dozu konusunda tam bir fikir birliği olmamakla birlikte ideal vücut ağırlığına göre 0.5-1 mg/kg/gün (30-60 mg/gün) prednizolon veya eş değeri önerilir. Hastalar dört-altı hafta sonra kontrol edilir. Bu sürenin sonunda stabil kalan veya düzelen hastalarda doz, dört-sekiz haftada bir 5-10 mg dü-

**Tablo 12. Sarkoidozda izlemde tutulması gereken olgular.**

- Asemptomatik evre I olgular (eritema nodosum olsun veya olmasın)
- Solunum fonksiyonları normal veya hafif restriktif veya obstrüktif bozukluk gösteren, arter kan gazı normal evre II olgular (bunların %50'sinde üç yıl içinde rezolüsyon görülebilir)
- Solunum fonksiyonları normal veya hafif restriktif veya obstrüktif bozukluk gösteren, arter kan gazı normal evre III olgular (bunların %33'ünde beş yıl içinde rezolüsyon görülebilir, ancak büyük kısmı tedaviye ihtiyaç gösterir)

**Tablo 13. Sarkoidozda tedavi endikasyonları.**

- Orta şiddetli veya progresif semptomlu evre II ve III olgular
- Israrlı sistemik semptomlar: Ateş, kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik
- Nörolojik tutulum
- Posterior üveit/topikal steroide yanıt vermeyen anterior üveit
- Üst solunum yolu tutulumu
- Kardiyak tutulum
- Karaciğer tutulumu: Organomegali/fonksiyon bozukluğu
- Hipersplenizm
- Trombositopeni
- Malign hiperkalsemi/hiperkalsiüri
- Böbrek tutulumu
- Görünümü bozan cilt lezyonları/lenfadenopatiler
- Parotis tutulumuna bağlı ağız kuruluğu
- Lakrimal bez tutulumuna bağlı göz kuruluğu

şürülerek 0.25 mg/kg/güne (10-15 mg/gün) inilir. İdame doz en az altı ay, toplam tedavi ise 12 ay sürdürülmelidir. Takip sırasında semptomları artan olgulara idame doza 10-20 mg daha eklenerek tekrar azaltma yapılabilir (16).

Steroidin, gün aşırı verilmesi yan etki oranını azaltacağından bir-üç ay, günde 40 mg uygulandıktan sonra azaltılarak gün aşırı 10-20 mg'a düşülmesi de önerilen şemalardandır.

Genellikle bir-iki ayda tedavi yanıtı gözlemlenir. Üç ayda yanıt görülüyorsa olgu steroide rezistan kabul edilmeli ve ilaç kesilmelidir (15).

Yüksek doz steroid tedavisi (80-100 mg/gün) kalp, göz, üst solunum yolu ve nörolojik tutulumu olan olgularda önerilir (16).

### İnhaler Steroidler

Sarkoidozlu olguların önemli bir bölümünde yalnızca akciğer tutulumu olması, lezyonların bronkosentrik yerleşimi ve lenfositik alveolitin bulunması topikal steroid tedavisinin yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle çeşitli serilerde inhaler steroidler kullanılmıştır. Bu klinik çalışmaların sonucunda radyolojik ve fonksiyonel olarak çok belirgin yarar sağlanamasa da

linik rahatlama olmakta, sistemik steroid gereksinimi azalmaktadır. Bu nedenle nüks eden olgularda ve idame tedavide yeri olabileceği düşünülmektedir (19,20). Öksürüğü, semptom ve akciğer fonksiyonları bozukluğu hafif olan erken dönem olgularda da önerilebilir (16).

### Alternatif Tedaviler

Steroid almak istemeyen, yan etkileri nedeniyle steroid kullanamayan olgularda tek başına veya steroid tutucu etkilerinden yararlanmak üzere steroidle kombine edilerek alternatif ilaçlar kullanılabilir.

**Sitotoksik ilaçlar:** Steroide yanıt vermeyen veya ciddi yan etkiler ortaya çıkan olgularda sitotoksik ilaçlara başvurulur (16,21). Tablo 14'te başlıca sitostatikler ve özellikleri görülmektedir.

**Nonsteroidal antiinflamatuvarlar:** Akut eksüdatif sarkoidozda oksifenbutazon, naproksen, indometazin gibi antiinflamatuvarlar kullanılabilir (22,23). Eritema nodozum, sarkoid poliartriti, akut üveit, fliktenli konjunktivit gibi klinik durumlarda yarar sağladıkları gösterilmiştir.

**Antimalaryal ilaçlar:** Klorokin ve hidroksiklorokin antiinflamatuvar etkileri nedeniyle özellikle deri sarkoidozunda kullanılmaktadır. 200 mg/gün PO verilir. Retinopati yapabildiği için hastalar bu açıdan izlenmelidir. Ayrıca, hidroksiklorokin, eksternal D vitamini sentezini inhibe ederek hiperkalsemi ve hiperkalsiüride etkili olduğu gösterilmiştir. Karaciğer ve santral sinir sistemi tutulumlarında steroide alternatif olarak kullanılabilir (24).

**Kolşisin:** Sarkoid artritinde kullanılabilir.

**Allopürinol:** Kronik dissemine deri sarkoidozunda remisyonu sağlayabilir.

**Ketokonazol:** Bir antifungal olan ketokonazol D vitamini sentezini inhibe eder. Özellikle hiperkalsemili olguların tedavisinde yararlı olabilir. Günde 600-800 mg önerilir (16).

### Antisitokinler:

**1. Pentoksifilin:** TNF ve IL-12 salınımını inhibe eder. Tek başına veya steroidle beraber olumlu etkileri bildirilmiştir (25).

**2. Talidomid:** TNF- $\alpha$  üretimini baskılar. Deri sarkoidozunda kullanılmıştır. Teratojeniktir (26).



**Tablo 14. Sarkoidoz tedavisinde sitotoksik ajanlar.**

| İlaç adı   | Metotreksat   | Azatioprin  | Klorambusil                         | Siklofosamid   | Siklosporin A  |
|------------|---|---|-------------------------------------|--|--|
| Yapısı     | Folik asit antagonisti  | Pürin analogu   | Alkilleyici ajan                    | T-hücrelerini aktive, B-hücrelerinin immünglobulin sentezini inhibe eder   | Sitokin sentezini etkiler  |
| Etkisi     | Düşük dozda antiinflamatuvar  | Steroid tutucu  |                                     | Kardiyak, renal, santral sinir sistemi tutulumlarında  | Granülatöz inflamasyonu azaltır  |
| Dozu       | 10 mg/hafta   | 50 mg/gün PO başlanır. Haftada bir 25-50 mg arttırılarak 100-200 mg/güne çıkarılır. | Düşük doz steroidle kombine verilir | 100-150 mg/gün PO veya 1-1.5 g/2 hafta IV  | 5-7 mg/kg/gün kan düzeyi: 100-300 ng/mL olmalı   |
| Yan etkisi | Karaciğer<br>Kemik iliği<br>Gastrointestinal<br>Stomatit<br>Astım<br>Pnömonitis<br>Cilt lezyonları<br>Alopesi<br>Sık infeksiyonlar<br>Teratojenik | Kemik iliği<br>Gastrointestinal<br>İdiyosinkrazi<br>Karsinojenik<br>Teratojenik     |                                     | Karaciğer<br>Kemik iliği<br>Gastrointestinal<br>Kan<br>İAH<br>Hemorajik sistit<br>Mesane kanseri<br>Sık infeksiyonlar<br>Teratojenik | Hipertansiyon<br>Böbrek<br>Santral sinir sistemi<br>Kozmetik değ.<br>Hiperlipidemi<br>Hiperglisemi<br>Gastrointestinal<br>Sık infeksiyonlar<br>Karsinojenik<br>Teratojenik |
| İzlem      | İlk 2 ay 2 haftada bir, sonra 4 haftada bir tam kan, karaciğer ve böbrek fonksiyonları.<br>1-1.5 g kümülatif dozdan sonra karaciğer biyopsisi     | Tam kan ve karaciğer fonksiyonları  |                                     | Tam kan ve karaciğer fonksiyonları   |  |

**Tablo 15. Sarkoidozda iyi ve kötü prognoz göstergeleri.**

| İyi                   | Kötü   |
|-----------------------|--|
| Beyaz ırk             | Afrika kökenli Amerikalı   |
| Löfgren sendromu      | Yaş > 40   |
| HLA-DR 17 pozitifliği | Progresif akciğer tutulumu<br>Nefrokalsinozis<br>Nörosarkoidozis<br>Kemik tutulumu<br>Lupus pernio |

**3. İnflksimab:** TNF- $\alpha$  antikoru olup, kortikosteroide yanıt vermeyen olgularda uygulanmıştır. İdeal vücut ağırlığına göre 5 mg/kg dozda başlangıçta ve iki, dört ve 12. haftada IV infüzyonla uygulanır.

**4. Etanercept:** Solubl p75 TNF- $\alpha$  reseptörü olup, TNF- $\alpha$ 'ya doğal reseptörden daha uzun süreli bağlanabilir. Progresif evre II ve III olgularda denenmiş ve tedavi başarısızlığı gözlenmiştir (16).

#### **Diğer Tedaviler**

Çeşitli sistemlerin tutulumuna bağlı komplikasyonlara yönelik tedaviler de uygulanır (15).

Kalp tutulumunda antiaritmik, kalp yetmezliği tedavisi, "pace-maker", kardiyoverter-defibrilatör yerleştirilmesi gerekebilir.

Nörosarkoidozda hidrosefali veya kitle lezyonlar için cerrahi girişim, hatta radyoterapi önerilmiştir.

Göz tutulumunda sikloplejiler ve cerrahi girişim gerekebilir.

Hiperkalsiürde düşük kalsiyum içerikli diyet, bol sıvı, diüretik ve güneş ışınlarından kaçınma önerilir.

Akciğerde kistik lezyonlar geliştiğinde aspergilloma oluşabilir. Antifungaller (itrazonazol) ve cerrahi girişim önerilir.

Solunum yetmezliğinde O<sub>2</sub> tedavisi verilmelidir.

**Transplantasyon:** Medikal tedaviye yanıt veremeyen olgularda akciğer transplantasyonu önerilir. Allograftta sarkoidoz tekrarlama sıklıkla birlikte klinik önemi yoktur. Böbrek, karaciğer, kalp ve kalp-akciğer transplantasyonları da uygulanmıştır (2,16).

**Radyoterapi:** Santral sinir sistemi tutulumlarında düşük dozda tüm beyin ve spinal kord ışınlanması diğer tedaviler denendikten sonra kullanılabilir (16).

### Prognoz

Prognoz hastalığın evresine, hastanın irkına ve HLA tipine göre değişmektedir. Erken evre olguların spontan remisyon gösterdiği, evre ilerledikçe bunun oranının azaldığı bilinmektedir. Tablo 15'te iyi ve kötü prognoz göstergeleri izlenmektedir. Olguların %10'u sekel lezyon taşır. İki yıldan uzun süredir hastalığı olan olguların yalnızca %15'i spontan remisyon gösterir. Evre I olguların bir kısmında hiler lenfadenopatiler yıllarca stabil kalabilir (1).

### KAYNAKLAR

- King TE Jr. Idiopathic interstitial pneumonias. In: Schwarz MI, King TE Jr (eds). *Interstitial Lung Disease*. 3<sup>rd</sup> ed. London: BC Decker Inc, Hamilton, 2003: 701-86.
- Freudenberger T, Ragu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: an evolving approach to diagnosis and treatment. *Eur Respir Mon* 2000; 14: 79-95.
- Nagai S, Kitaichi M. Idiopathic interstitial pneumonias. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, King TE Jr (eds). *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. 7<sup>th</sup> ed. Lippincott: Williams and Wilkins, 2004: 469-80.
- Haslam PL, Turton CW, Lukoszek A, et al. Bronchoalveolar lavage fluid cell counts in cryptogenic fibrosing alveolitis and their relation to therapy. *Thorax* 1980; 35: 328-39.
- ATS/ERS. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment (international consensus statement). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
- Costabel U, King TE. International consensus statement on idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 161: 1172-8.
- Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1172-8.
- Douglas WW, Ryu JH, Swense SJ, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 220-5.
- Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, et al. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 341: 1264-9.
- Raghu G, Johnson WC, Lockhatr D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1061-9.
- Behr J, Maier K, Krombach F, et al. Pathogenetic significance of reactive oxygen species in diffuse fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 146-50.
- Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG. Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 370-2.
- Behr J, Maier K, Degenkolb B, et al. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1897-901.
- Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1804-8.
- Eklund A, Grünewald J. Sarcoidosis. In: Olivieri D, du Bois RM (eds). *Interstitial Lung Diseases*. *Eur Respir Mon* 2000; 14: 96-119.
- Westall GP, Stirling RG, Cullinan P, du Bois RM. Sarcoidosis. In: Schwarz MI, King TE Jr (eds). *Interstitial Lung Disease*. 3<sup>rd</sup> ed. London: BC Decker Inc., Hamilton, 2003: 332-86.
- Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 521-30.
- Baughman RP, Lower EE. New therapies in sarcoidosis. *Clin Pulm Med* 2004; 11: 154-60.
- Özdemir Kumbasar Ö. Sarkoidoz tedavisi. Alper D, Özdemir Kumbasar Ö (editörler). *Güncel Bilgiler Işığında Altında Sarkoidoz*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1999: 121-7.
- Selroos O. Inhaled corticosteroids and pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1988; 5: 104-5.
- du Bois RM, Greenhalgh PM, Southcott AM, et al. Randomized trial of inhaled fluticazone propionate in chronic stable sarcoidosis: a pilot study. *Eur Respir J* 1999; 13: 1345-50.
- Lynch JP, Mc Cune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 395-420.
- Baughman RP, Lower EE. Alternatives to corticosteroids in the treatment of sarcoidosis. *Sarc Vasc Diff Lung Dis* 1997; 14: 121-30.
- Siltzbach LE, Tierstein AS. Chloroquine therapy in 43 patients with intrathoracic and cutaneous sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1964; 425: 302-8.
- Zabel P, Entzian P, Dalhoff K, Schlaak M. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1665-9.
- Moller DR, Wysocka M, Greenlee BM, et al. Inhibition of IL-12 production by thalidomide. *J Immunol* 1997; 159: 5157-61.