





OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem sendromu: iki olgu sunumu

Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: two case reports

Hacı Ahmet Bircan¹ , Hatice Çelik¹ 

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta, Turkey

Cukurova Medical Journal 2019;44(1):249-254

Abstract

Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFA) syndrome is characterized by exertional dyspnea, low carbon monoxide diffusion capacity (DL_{CO}), preserved lung volumes, as well as radiological findings of emphysema in the upper lobes and fibrosis in the lower lobes. Two male smoker patients, aged 67 and 62, admitted to our clinic with complaints of dyspnea on effort and nonproductive cough. These cases were diagnosed as CPFA syndrome because they showed low effort capacities due to severe desaturation, impaired DL_{CO} and presence of radiological findings compatible with the syndrome. Stage 4 pulmonary adenocarcinoma which was developed on fibrotic lung area was also detected in one of the cases. He received palliative radiotherapy and 4 cycles of chemotherapy, but not antifibrotic treatment (pirfenidone/nintedanib) for pulmonary fibrosis, and died after 14 months due to severe respiratory failure. In the other case, lung transplantation has been proposed. With the onset of pirfenidone therapy, his pulmonary functions and radiological findings are stable. He is still under our outpatient follow-up. In conclusion, the diagnosis of CPFA should be kept in mind in smoker patients with mixed-type pulmonary function test impairment, severe gas exchange disorder, and radiologic evidence of emphysema and fibrosis. Patients should be followed up for development of lung cancer, and lung transplantation should be recommended in addition to appropriate palliative care.

Keywords: Emphysema, pulmonary fibrosis, lung cancer

Öz

Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem (KPFA) sendromu egzersiz dispnesi, düşük karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DL_{CO}) ve korunmuş akciğer hacimlerinin yanı sıra üst loblarda amfizem, alt loblarda fibroze ait radyolojik bulgularla karakterizedir. Sigara içicisi olan 67 ve 62 yaşlarında iki erkek hasta efor dispnesi ve nonproduktif öksürük yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. Bu olgularda şiddetli desatürasyona bağlı düşük efor kapasitesi, bozulmuş DL_{CO} ve sendrom ile uyumlu radyolojik bulgularının varlığı nedeniyle KPFA sendromu tanısı kondu. Olguların birinde ayrıca fibrotik akciğer alanı üzerinde gelişen evre 4 pulmoner adenokarsinom da saptandı. Antifibrotik (pirfenidone/nintedanib) tedavi almadan, palyatif radyoterapi ve kemoterapi alan olgumuz ciddi solunum yetmezliği nedeniyle 14 ay sonunda kaybedildi. Diğer olgumuza akciğer trasplantasyonu önerisi yapıldı. Başlanan pirfenidon tedavisi ile fonksiyonel ve radyolojik stabil olan hasta halen poliklinik takibimiz altındadır. Sonuç olarak, sigara öyküsü ile birlikte mikst tipte solunum fonksiyon testi bozukluğu, şiddetli gaz değişim bozukluğu ve radyolojik olarak amfizem ve fibrozis varlığı tespit edilen hastalarda KPFA tanısı akılda tutulmalıdır. Hastalar akciğer kanseri gelişimi açısından takip edilmeli ve uygun palyatif tedavilerin yanısıra mutlaka akciğer trasplantasyonu önerilmelidir.

Anahtar kelimeler: Amfizem, pulmoner fibrozis, akciğer kanseri

GİRİŞ

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve idiyopatik interstisyel pnömoniler birbirlerinden tamamen farklı iki hastalık olmasına rağmen aynı

hastada bir arada görülebildiği son zamanlarda bildirilmektedir. İlk kez 2005 yılında kombine pulmoner fibrozis ve amfizem (KPFA) adıyla tanımlanan bu sendrom egzersiz dispnesi, üst lob amfizemi, alt lob fibrozisi, korunmuş akciğer

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hacı Ahmet Bircan, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta, Turkey
Geliş tarihi/Received: 15.03.2018 Kabul tarihi/Accepted: 20.08.2018 Çevrimiçi yayım/Published online: 11.10.2018

volümleri ve azalmış gaz değişim kapasitesi ile karakterizedir^{1,2}. Genel popülasyonda idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) prevalansı 100.000 de 14-42.7 arasında değişirken, İPF'li hastaların %8-51'inde³, amfizemli hastaların ise %4.4-8'inde KPFA sendromu görülmektedir⁴. Aşırı derecede sigara içen, egzersiz dispnesi olan ve altta yatan konnektif doku hastalığı olmayan ileri yaş erkek hastalarda bu sendrom özellikle akla gelmelidir. Pulmoner hipertansiyon, akut akciğer hasarı ve akciğer kanseri ile sıklıkla komplike olabilen KPFA sendromunda prognoz oldukça kötüdür. KPFA sendromu akciğer kanseri riskini artırmaktadır ve akciğer kanseri birlikteliği olan olgularda sağkalım süresi olmayanlardan belirgin olarak daha kısadır⁵⁻⁸. Burada tanı ve komplikasyonlarına yönelik farkındalığı artırmak amacıyla oldukça nadir görülen bu sendromu iki olgu nedeniyle sunmak istedik.

OLGULAR

Olgu 1

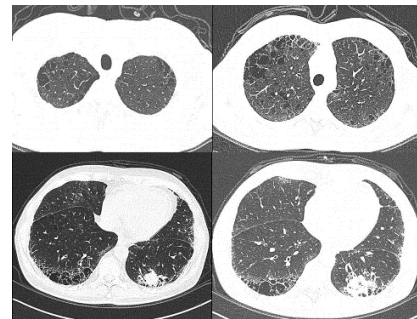
Aktif sigara içicisi 67 yaşında erkek hasta 6 aydır devam eden öksürük, sırt ve bel ağrısı ve efor dispnesi ve kullandığı uzun etkili beta-2 agonist/uzun etkili antikolinerjik (LABA+LAMA) inhaler bronkodilatör tedaviden fayda görememe yakınmalarıyla polikliniğimize müracaat etti. Ateş, balgam, hemoptizi tanımlamıyordu. Geçirilmiş akciğer hastalığı ve tüberküloz teması yoktu. Özgeçmişinde 20 paket-yıl sigara içmişti. Mesleki ve çevresel asbest maruziyeti yoktu.

Fizik muayenesinde genel durum iyi, şuur açık, koopere idi. Hastanın fonksiyonel performans skalası Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG):1 olarak değerlendirildi. İstirahat halinde hemoglobin oksijen saturasyonu (O₂Sat): %93 iken efor sonrasında %83'e düştüğü görüldü. Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyordu. Oskültasyonda bilateral interskapuler alanda solunum sesleri azalmış, bilateral posterobazal bölgelerde ince ralleri mevcuttu. Bilateral parmaklarda çomak parmak bulgusu mevcuttu. Yapılan diğer sistem sorgusu ve muayeneleri normaldi.

Çekilen akciğer grafisinde kalp gölgesinin sola doğru yer değiştirdiği, pulmoner konusun belirgin olduğu ve akciğer parankiminde orta ve alt zonlarda periferik retiküler infiltrasyon olduğu görüldü. Yapılan tetkiklerinde laktik dehidrogenaz: 343 U/L, aspartat transaminaz: 64 U/L, alanin transaminaz:

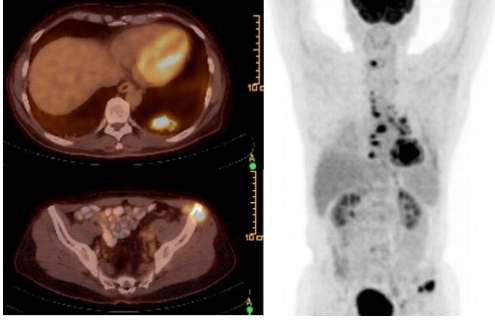
74 U/L, albümin: 3.48 g/dl, alkalin fosfataz: 374 U/L, gama glutamil transferaz: 850 U/L dışında diğer biyokimyasal değerleri normal sınırlar içinde bulundu. Hemogramda beyaz küre: 9300/mm³ (%71.6 nötrofil, %19.3 lenfosit ve %3.7 eozinofil), hemoglobin: 15.1 gr/dL, hematokrit: %43.9, trombosit: 216.000/mm³ olarak bulundu. C-reaktif protein (CRP): 32 mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 72mm/saat idi. İnterstisyel akciğer hastalıkları etiyojisine yönelik istenilen tetkiklerinde anti-nükleer antikor (ANA) (+) pozitif bulunurken, romatoid faktör (RF), hepatit belirteçleri ve insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) testi negatif olarak bulundu. İstirahat halinde alınan arter kan gazı (AKG) incelemesinde pH: 7.44, arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂): 34.4 mmHg, arteriyel oksijen basıncı (PaO₂):74 mmHg, O₂Sat: %94.9, bikarbonat (HCO₃): 24.5 mmol/L olarak bulundu. Yapılan solunum fonksiyon testlerinde zorlu vital kapasite (forced vital capacity-FVC): 3.92 L (%112.6 beklenen), 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (forced expiratory volüme 1 second - FEV₁): 2.56 L (%94.8 beklenen) ve Tiffeneau oranı (FEV₁/FVC): %65,4 bulundu.

Hastaya çekilen toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT) en büyüğü sol hiler bölgede 13x18 mm olmak üzere çok sayıda ve patolojik boyutta mediastinal ve hiler lenfadenopatiler ve her iki akciğer üst loblarda panlobüler amfizem alanları ile her iki akciğer alt loblarda kostal pleural yüzde çok katlı bal peteği, traksiyon bronşiektazi alanları izlendi. Ayrıca sol akciğer alt lob süperior segmentte bronşlarda distorsiyona neden olan çevreye spiküler uzanımları izlenen içerisinde kistik bronşiektazik segmentler bulunan 66x54x41 mm boyutlarında semisolid karakterde kitle lezyonun plevraya kadar uzandığı ve plevrada çekintilere yol açtığı görüldü (Resim1).



Resim 1. Olgu 1 hastasına ait toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi kesitleri.

Her iki akciğerde parankimal ve subplevral milimetrik boyutta 4-5 adet nodül ile inceleme dahilinde kemik yapılarında osteolitik metastatik hipodens lezyonlar izlendi. Skar zemininde gelişen akciğer kanseri ön tanısı ile hastaya F18-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (¹⁸FDG PET/BT) incelemesi yapıldı (Resim 2).



Resim 2. Olgu 1 hastasına ait ¹⁸FDG PET/BT görüntüleri.

PET/BT'de sol akciğer alt lob posterior segmentteki lezyonun maksimum standart tutulum değeri (SUVmax) 9.15 ve mediasten/hiler bölgedeki lenf nodlarının SUVmax değeri 7.5 ölçülerek hipermetabolik oldukları, vertebral kolon, sternum ve sol iliak kanatta yerleşik litik ve hipermetabolik lezyonların da metastaz ile uyumlu olduğu tespit edildi.

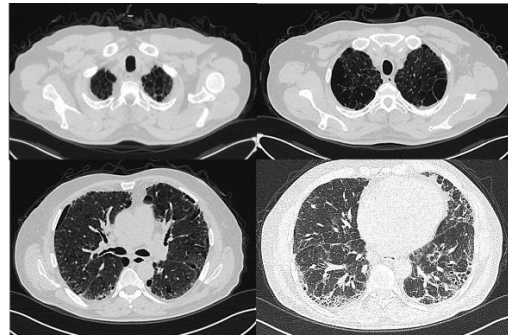
Hastaya tanı ve evreleme amaçlı olarak krsta iliaka anteriordan kemik biyopsisi yapıldı ve patolojik incelemelere göre kemik ve yumuşak dokuda akciğer adenokarsinom metastazı olarak raporlandı. Hastaya bu bulgularla skar zeminde gelişen akciğer adenokanser ile komplike olan kombine pulmoner fibrozis ve amfizem sendromu tanısı kondu. Hastanın primer ve metastatik lezyonlarından yapılan biyopsilerinden epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) mutasyon analizleri negatif olarak bulundu. Beklenen sağkalımın düşük olması nedeniyle antifibrotik (pirfenidon/nintedanib) tedavi önerilmeyen hastaya uzun süreli oksijen tedavisi, palyatif ağrı tedavisi yanı sıra vertebra metastazlarına yönelik palyatif radyoterapi, bifosfonat tedavisi ve 4 kür sistemik kemoterapi (Cisplatin+Pemetrexet) verildi. Tanıdan 14 ay sonra solunum yetmezliği artan hasta kaybedildi.

Olgu 2

Altmış iki yaşında erkek hasta bir yıldır öksürük, mukopürülan balgam ve ilerleyici efor dispnesi yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde ülseratif kolit tanısı ve 25 paket/yıl sigara öyküsü vardı. Fizik muayenesinde genel durumu iyi olan hastanın dil dudak mukozası siyanotik idi. Solunum sistemi muayenesinde bilateral solunum sesleri azalmış ve bazallerde ince inspiyum ralleri mevcuttu. Her iki elinde çomak parmak bulgusu tespit edildi. Diğer sistem muayeneleri normal bulundu.

Çekilen akciğer grafisinde bilateral alt ve orta zonlarda yerleşmiş kaba retiküler infiltrasyonlar ve sağ akciğer üst zonda hiperlüksensi varlığı tespit edildi. Rutin laboratuvar tetkiklerinde ESH: 72 mm/saat ve CRP: 34,6 mg/dl yüksekliği dışında biyokimyasal ve hematolojik değerlerinde anormallik tespit edilmedi. Oda havası solurken alınan AKG incelemesinde pH: 7,40, PaO₂: 39,3 mmHg, PaCO₂: 24,1 mmHg, HCO₃: 17,7 mmol/L, O₂Sat: %67,3 olarak bulundu. Yapılan solunum fonksiyon testinde FEV₁: 2,9 L (%74,5 beklenen), FVC: 3,87 L (%82,5 beklenen), FEV₁/FVC: %74,8 idi. Akciğer karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DL_{CO}) testinde DL_{CO}: 2.21 L (%28 beklenen) ve transfer katsayısı (KCO): 0.46 (%34 beklenen) çok düşük bulundu.

Hastanın toraks YÇBT'sinde her iki akciğerde üst loblarda paraseptal ve sentrilobüler amfizematöz değişiklikler ile her iki akciğerde orta ve alt loblarının posterobazal kesimlerinde daha belirgin traksiyon bronşiektazileri, interlobüler septal kalınlaşmalar, peribronşial duvar kalınlaşmaları ve çok sıralı bal peteği görünümüleri görüldü (Resim 3).



Resim 3. Olgu 2 hastasına ait toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi kesitleri.

Bu radyolojik görünüm olağan interstisyel pnömoni paterni ile uyumlu bulundu. Romatoloji bölümü ile konsülte edilen hastada ANA: (+; homojenöz), RF: 11,5 IU/mL, anti-nötrofilik sitoplazmik antikorlar (ANCA) perinükleer tip (p-ANCA) (2+) ve sitoplazmik tip (c-ANCA) negatif olarak bulundu. Dudaktan yapılan minör tükrük bezi biyopsisinde diffüz lenfositik infiltrasyon rapor edilmesine karşılık klinik ve laboratuvar değerleriyle birlikte yapılan değerlendirmede romatolojik açıdan patoloji düşünülmedi. Uzun süreli oksijen tedavisi ve antifibrotik pirfenidon tedavisi başlanan hasta halen kontrolümüz altındadır.

TARTIŞMA

Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem (KPFA) adıyla anılmaya başlanan bu sendrom egzersiz dispnesi, üst lob amfizemi, alt lob fibrozisi, korunmuş akciğer volümleri ve azalmış gaz değişim kapasitesi ile karakterizedir^{1,2}. KPFA sendromunda görülen üst lob amfizemi ve alt lob fibrozisine ait radyolojik birliktelik ilk kez 1990 yıllarda tespit edilmesine rağmen, ayrı bir tanı olarak KPFA olarak tanımlanması ve tanı kriterleri 2005 yılında yapıldı¹.

Genel popülasyonda amfizem sigara içme davranışı ile yakından ilişkili olup, 1000 kişide 20.2 oranı ile sık görülürken⁹, idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ise 100.000 kişide sadece %14-42.7 oranında görülür². İPF'li hastalar arasında amfizemin yaygınlığına bağlı olmakla birlikte %8-%51³, amfizemli hastalar arasında ise % 4.4-%8'inde KPFA sendromu görülebilmektedir⁴.

Hastalarımızda çekilen YÇBT'de bilateral alt loblarda çok sıralı bal peteği görülmesi hastalarımızın son dönem fibrotik akciğer akciğer hastalığı olduğunu doğruladı. KPFA sendromlu hastalarda karakteristik kalın duvarlı (>1mm) ve > 2cm kistik lezyonların hastaların %73'ünde görüldüğü ifade edilmektedir¹⁰. İPF'de görülen küçük çaplı kistler ve amfizemde görülen ince duvarlı kistlerden tamamen farklı olan bu bulgu bizim hastalarımızda da tespit edilmişti. Ayrıca YÇBT ile hastaların yoğun sigara içimleri ile uyumlu olarak bilateral üst loblarda paraseptal ve sentrilobuler amfizem alanları da tanımlandı. Cotin ve arkadaşları¹⁰ çalışmasına göre bu sendromu olanlarda YÇBT'de görülen amfizem tipinin paraseptal (%62) ve sentrilobüler (%71) amfizem olduğu bildirilmiştir¹⁰.

KPFA sendromu aşırı derecede sigara içen, egzersiz dispnesi olan ve alta yatan konnektif doku hastalığı

olmayan ileri yaş erkek hastalarda görülmektedir. Papiris ve ark çalışmasında sigara öyküsü 5 -73 paket olarak tespit edilmişti². Bizim olgularımız ortalama 23 paket-yıl sigara tüketmişlerdi. Her ne kadar sigara içimi hem İPF hem de amfizem için risk faktörü olabilirse de sigara içiminin KPFA sendromundaki patogenetik mekanizması kesin olarak bilinmemektedir.

KPFA sendromunda öksürük ve nefes darlığı sık görülür ancak KOAH şikayetlerinden daha çok İPF semptomlarına benzer. Kuru nonproduktif öksürük ve progressif nefes darlığı ile birlikte öksürük, zizing, santral siyanoz ve asteni sıklıkla görülür. Fizik muayenede göğüs oskültasyonunda velcro ralleri (kuru raller) (%87-100) ve çomak parmak (%43-45) tespit edilir¹¹.

KPFA sendromu olan hastalarda solunum fonksiyon testlerinde akciğer volümleri korunmasına rağmen (kısmen normal total akciğer kapasitesi ve FVC) difüzyon kapasitesi (DL_{CO}) belirgin olarak azalmıştır^{3,12}. Yapılan bir çalışmada KPFA sendromu ve İPF hasta gruplarında yıllık FVC ve DL_{CO} kayıpları benzer bulunmasına rağmen FEV1/FVC azalmasının KPFA sendromlu hastalarda daha fazla olduğu bulunmuştur¹³. Her iki olgumuzda FVC değerleri normal sınırlarda idi. Bir olgumuzda bakılabilen difüzyon kapasitesinin (DL_{CO}) şiddetli olarak azaldığı gösterildi. Bunun ile uyumlu olarak hastalarımızda egzersiz ile kötüleşen tip 1 solunum yetmezliği söz konusu idi.

KPFA sendromlu hastalarda akciğer kanseri, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ve akut akciğer hasarı gibi ciddi pulmoner komplikasyonlar gelişebilir. KPFA sendromunun akciğer kanseri riskini artırabileceği, 1143 akciğer kanseri hastası arasında %8.9 oranında bir sıklığa sahip olduğu bildirilmektedir⁸. Akciğerdeki tümöral lezyonlar sıklıkla KPFA sendromunun neden olduğu alt loblardaki fibrotik zeminde ve subplevral olarak yerleşir¹⁴. Altı aydır semptomatik olmasına rağmen tanı alamayan hastamızda olduğu gibi fibrotik lezyonlar arasında kanser dokusunun radyolojik olarak gizli kalması akciğer kanseri tanısında gecikmeye neden olmasına ve kanserin ileri evrelerde iken tanı aldığı ifade edilmektedir. KPFA sendromunda gelişen akciğer kanseri histolojik tipleri en sık skuamöz hücreli karsinom %36-48 ve adenokarsinom %30-36 olmak üzere tiplendirilemeyen KHDAK %6, KHAK %6 ve sarkomatoid karsinom %2 oranında bildirilmektedir^{5,14-16}. Olgumuz kemik metastazından

yapılan biyopsi ile ikinci sıklıkta görülen adenokanser tanısı kondu. Akciğer kanserine bağlı ortalama sağ kalım süresi KPFA grubunda, KPFA olmayan gruba göre daha düşüktür^{5-7,14}. Erken evre KHDAK nedeniyle komplet rezeksiyon ve lenf nodu diseksiyonu yapılan olgularda bile KPFA sendromu varlığı sağkalımı düşüren önemli bir prognostik faktördür^{5,7,15-17}. Metaanaliz çalışmalarına göre akciğer kanseri ve KPFA sendromu birlikteliği olan hastalarda ortalama sağkalımın olmayanlara göre, sırasıyla 19 ay ve 53 ay, belirgin düşük olduğu, postoperatif komplikasyon insidansının, 30 ve 90 günlük mortalite oranlarının, yüksek olduğu belirtilmektedir^{5,15}. Rezeksiyondan sonra tümör rekürrensi açısından KPFA varlığının bağımsız risk faktörü olduğu, bu sendroma sahip olanlarda kötü histolojik diferansiyasyon, lenfatik yayılım, intratümöral vasküler invazyon, lenf nodu metastazı gibi postoperatif patolojik prognostik faktörlerin daha sık tespit edildiği bildirilmektedir¹⁷.

CD (+) hücrelerin aktivasyonu, T reg hücrelerin sayı ve fonksiyonlarında azalma, nükleer ve sitoplazmik antijenlere karşı dolaşan antikörlerin varlığı gibi hem İPF hem de KOAH patofizyolojisinde otoimmünitenin rolünü gösteren çalışmalar mevcuttur. Serum ANA ve p-ANCA pozitiflikleri KPFA sendromu olan hastalarda amfizemi bulunmayan İPF hastalarına göre daha fazla oranda tespit edilmekte ve bu hastaların sağ kalımlarının diğer gruba göre daha iyi olduğu rapor edilmektedir¹⁸. İkinci hastamızda ANA ve p-ANCA pozitifliği ve tükürük bezi biyopsisinde lenfositik infiltrasyon tespit edilmesine rağmen romatoloji kliniği tarafından bir bağ doku hastalığı olarak kabul edilmemişti.

İnterstisyel hastalıkların sık bir komplikasyonu olan PAH'ın, (mPAP) >25 mmHg, Cottin ve ark çalışmasında olguların tanı anında %47'sinde bulunduğu, takip sırasında ise %55'inde geliştiği gösterilmiştir¹. Olgularımızın tanı anında yapılan transtorasik ekokardiyografilerinde pulmoner hipertansiyon tespit edilmedi. PAH, bu hastalarda görülen dispne, gaz değişim bozukluğu ve egzersiz hipoksemisine olumsuz yönde katkıda bulunur ve hastaların kötü prognozu ile ilişkili bulunmuştur. PAH geliştikten sonra bu hastaların sağkalımları, PAH olmayan KPFA hastalarından ve İPF veya KOAH ilişkili PAH hastalarından daha düşük bulunmuştur^{19,20}.

Hastaların tedavinde spesifik etkin bir tedavi yöntemi günümüzde henüz yoktur. KOAH ve İPF

için önerilen palyatif tedaviler ve alevlenmelerin önlenmesine yönelik tedbirler bu hastalara da uygulanabilir. Hastalığın ilerlemesini durduracak en önemli önlem olan sigara içiminin bırakılması mutlaka sağlanmalıdır. Spesifik antifibrotik ajanların, pirfenidon/nintedanib, KPFA sendromlu olgularda etkinliği henüz bilinmemektedir. Pulmoner hipertansiyon gelişmiş olgularda PAH spesifik ajanların birçok klinik çalışmada hipoksemiye daha da kötüleştirdiği bildirilmiştir²⁰. Hastalığın ileri olduğu olgularda sağkalımı artırmaya yönelik önerilecek makul tek seçenek transplantasyondur.

Sonuç olarak, sigara öyküsü ile birlikte mikst tipte solunum fonksiyon testi bozukluğu olan veya akciğer hacimlerinin korunmasına rağmen şiddetli gaz değişim bozukluğu olan hastalarda KOAH ve İPF dışında sigaraya bağlı başka bir mortalite nedeni olarak KPFA tanısı akılda tutulmalıdır. Hastalığın pulmoner hipertansiyon, akciğer hasarı ve akciğer kanseri gelişimi ile komplike olabileceği, genel olarak beklenen sağkalımın düşük olması nedeniyle hastalara uygun destekleyici tedavilerin yanı sıra akciğer transplantasyonu mutlaka önerilmelidir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: HAB, HÇ; Veri toplama: HÇ; Veri analizi ve yorumlama: HAB; Yazı taslağı: HAB; İçerğin eleştirel incelenmesi: HAB; Son onay ve sorumluluk: HAB, HÇ; Teknik ve malzeme desteği: HÇ; Süpervizyon: HAB, HÇ; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : HAB, HÇ; Data acquisition: HÇ; Data analysis and interpretation: HAB; Drafting manuscript: HAB; Critical revision of manuscript: HAB; Final approval and accountability: HAB, HÇ; Technical or material support: HÇ; Supervision: HAB, HÇ; Securing funding (if available): n/a.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. Eur Respir J. 2005;26:586-93.
2. Papisir SA, Triantafillidou C, Manali ED, Kolilekas L, Baou K, Kagouridis K et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema. Expert Rev Respir Med. 2013;7:19-31.
3. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, Abbritti M et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in

- idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013;144:234-40.
4. Sakai F, Tominaga J, Kaga A, Usui Y, Kanazawa M, Ogura T et al. Imaging diagnosis of interstitial pneumonia with emphysema (combined pulmonary fibrosis and emphysema). *Pulm Med*. 2012;2012:816541.
 5. Li C, Wu W, Chen N, Song H, Lu T, Yang Z et al. Clinical characteristics and outcomes of lung cancer patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema: a systematic review and meta-analysis of 13 studies. *J Thorac Dis*. 2017;9:5322-34.
 6. Portillo K, Perez-Rodas N, Garcia-Olive I, Guasch-Arriaga I, Centeno C, Serra P et al. Lung cancer in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema and idiopathic pulmonary fibrosis. A descriptive study in a Spanish series. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:304-10.
 7. Takenaka T, Furuya K, Yamazaki K, Miura N, Tsutsui K, Takeo S. The prognostic impact of combined pulmonary fibrosis and emphysema in patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer. *Surg Today*. 2018;48:229-35.
 8. Usui K, Tanai C, Tanaka Y, Noda H, Ishihara T. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology*. 2011;16:326-31.
 9. Trends in COPD (Chronic Bronchitis and Emphysema): Morbidity and Mortality. 2013. <http://www.lung.org/assets/documents/research/copd-trend-report.pdf>. (accessed 15.3.2018).
 10. Cottin V, Nunes H, Mouthon L, Gamondes D, Lazor R, Hachulla E et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum*. 2011;63:295-304.
 11. Cottin V. The impact of emphysema in pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22:153-7.
 12. Jankowich MD, Rounds SIS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest*. 2012;141:222-31.
 13. Kim YJ, Shin SH, Park JW, Kyung SY, Kang SM, Lee SP et al. Annual change in pulmonary function and clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema and idiopathic pulmonary fibrosis: over a 3-year follow-up. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;77:18-23.
 14. Gao L, Xie S, Liu H, Liu P, Xiong Y, Da J et al. Lung cancer in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema revisited with the 2015 World Health Organization classification of lung tumors. *Clin Respir J*. 2018;12:652-8.
 15. Koo HJ, Do KH, Lee JB, Alblushi S, Lee SM. Lung cancer in combined pulmonary fibrosis and emphysema: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0161437.
 16. Mima T, Suzuki K, Tsuboi M, Nagai K, Ikeda N, Mitsudomi T et al. Surgical outcomes of lung cancer in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:1371-9.
 17. Maeda R, Funasaki A, Motono N, Sekimura A, Usuda K, Uramoto H. Combined pulmonary fibrosis and emphysema predicts recurrence following surgery in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Med Oncol*. 2018;35:31.
 18. Tzouvelekis A, Zacharis G, Oikonomou A, Mikroulis D, Margaritopoulos G, Koutsopoulos A et al. Increased incidence of autoimmune markers in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *BMC Pulm Med*. 2013;13:31.
 19. Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009; 136:10-5.
 20. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D109-16.