



TÜRK TORAKS DERNEĞİ İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU

2018



TÜRK TORAKS DERNEĞİ
İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS
TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU
2018

HAZIRLAYANLAR



EDİTÖR: N. Gülfer Okumuş
EDİTÖR YARDIMCISI: Züleyha Bingöl

Göksel Altınışık Ergur

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli

Züleyha Bingöl

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Özlem Özdemir Kumbasar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Nesrin Moğulkoç

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Benan Müsellim

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

N. Gülfer Okumuş

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

H. Gül Öngen

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Levent Tabak

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Haluk Türктаş

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Oğuz Uzun

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

Yayıncı Kuruluş

bilimsel tıp
yayınevi

Bilimsel Tıp Yayınevi
Bükreş Sokak No: 3/20
Kavaklıdere-Ankara
Telefon : +90 312 426 47 47 • 466 23 11
Faks : +90 312 426 93 93
E-mail : bilimsel@bilimseltipyayinevi.com
Web : www.bilimseltipyayinevi.com

Genel Koordinatör

Ecz. İbrahim ÇEVİK
Telefon : +90 532 622 13 23
E-mail : cevik_ibrahim@hotmail.com

KISALTMALAR

ANA: Antinükleer antikor	MMP: Matriks metalloproteinaz
ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor	MUC5B: Mucine 5B promotor bölgesi
Anti-CCP: Anti-cyclicitrullinatedpeptide antikorları	NAC: N-asetilsistein
BAL: Bronkoalveoler lavaj	NSİP: Non-spesifik interstisyel pnömoni
BDH: Bağ doku hastalığı	NYHA: New York Kalp Cemiyeti
BFT: Böbrek fonksiyon testleri	PDGF: Platelet drived growth factor
BNP: Beyin natriüretik peptid	PDGFR: Platelet derived growth factor receptor
CPAP: Continous positive airway pressure	RB-İAH: Respiratuvar bronşiyolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
CRP: C-reaktif protein	RF: Romatoid faktör
DİP: Deskuamatif interstisyel pnömoni	rhTM: Rekombinan insan trombomodülin
DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi	SaO₂: Arteryel oksijen satürasyonu
DM: Diabetetes Mellitus	SFT: Solunum fonksiyon testleri
DPAH: Diffüz parankimal akciğer hastalığı	SGRQ: St. George Solunum Anketi
ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu	SpO₂: Parmak ucu oksijen satürasyonu
EKO: Ekokardiyografi	PA: Pulmoner arter
EuroQoL: Genel yaşam kalitesi ölçeği	PH: Pulmoner hipertansiyon
FGF: Fibroblast growth factor	SKK: Sağ kalp kateterizasyonu
FGFR: Fibroblasts growth factor receptor	SPC: Sürfaktan proteinler C
FVC: Zorlu vital kapasite	SPA: Sürfaktan proteinler A
GER: Gastroözefageal reflü	TERC: Telomerase RNA component
GERH: Gastroözefageal reflü hastalığı	TERT: Telomerase reverse transcriptase
HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi	TAK: Total akciğer kapasitesi
IL-1: İnterlökin-1	TGF-beta: Transforming growth factor-beta
İAH: İnterstisyel akciğer hastalıkları	TNF-alfa: Tümör nekroz faktörü-alfa
İİP: İdiyopatik interstisyel pnömoniler	TOLLIP: Toll-interacting protein
İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis	UİP: Usual interstisyel pnömoni
İPF-AE: İdiyopatik pulmoner fibrozis akut alevlenmesi	USOT: Uzun süreli oksijen tedavisi
KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri	VEGF: Vascular endothelial growth factor
KGA: Kan gazı analizi	VEGFR: Vascular endothelial growth factor receptor
KL-6: Krebsvon den lungen-6	VK: Vital kapasite
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	VTE: Venöz tromboembolizm
KPFA: Kombine pulmoner fibrozis amfizem	6DYT: Altı dakika yürüme testi
KPET: Kardiyopulmoner egzersiz testi	6DYM: Altı dakika yürüme mesafesi
LİP: Lenfositik interstisyel pnömoni	
MCP: Monocyte chemoattractant protein-1	

İÇİNDEKİLER



Önsöz	A-V
Epidemiyoloji	1
Patogenez ve Risk Faktörleri	2
Klinik ve Fizik Muayene Bulguları	3
Laboratuvar İncelemeleri	4
Tanı Algoritmaları	6
Ayırıcı Tanı	7
Tedavi	9
Farmakolojik Tedavi	9
İlaç Dışı Tedaviler	11
İzlem ve Prognozu Belirleyen Parametreler	11
İdiyopatik Pulmoner Fibroziste Akut Alevlenme	14
Komorbiditeler	16
Kaynaklar	17

ÖNSÖZ



İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), nedeni bilinmeyen, kötü prognozlu, ileri fibrozla karakterize, kronik ve ilerleyici bir akciğer hastalığıdır. İnsidans 100.000'de 0.48-11.7, prevalans 100.000'de 1.5-35 olarak hesaplanmıştır. Türk Toraks Derneği (TTD) Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun yaptığı araştırmada İPF insidansı ülkemizde 100.000'de 5 olarak bulunmuştur. İPF ileri yaş hastalığı olup erkeklerde daha sık görülür. En sık görülen semptomlar, ilerleyici özellik gösteren dispne ve kuru öksürüktür. Sigara önemli bir risk faktörüdür.

Tipik klinik prezentasyon varlığında (> 50 yaş, sinsi başlangıçlı progresif dispne ve kuru öksürük) yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide tipik UIP paterni ile birlikte UIP'in diğer olası nedenleri dışlanmışsa multidisipliner bir yaklaşım içinde biyopsi olmaksızın klinik olarak İPF tanısı konulabilir.

İPF tedavisinde son yıllardaki en büyük gelişme, akciğer parankimindeki fibrozun ilerlemesini engelleyen antifibrotik ilaçların üretilmesidir. Bu hedefe yönelik ilaçlar yeni tedavi olanağı sunmakla birlikte, hastalığı tedavi etmekten çok, fonksiyonel kaybı yavaşlatarak, hastalığın kötüleşmesini yavaşlatmış ve sağkalım süresini kısmen uzatabilmişlerdir.

Sağkalım süresinin tanıdan sonra 3-5 yıl civarında olduğu kötü prognozlu bu hastalıkta, erken tanı önemliken, İPF tanısı genellikle geç konulmaktadır. Bu hastaların doğru tanıdan önce birçok hekim tarafından değerlendirildiği ve tanının yıllarca gecikebildiği gözlenmektedir. Hastaların çoğu İPF'den önce bronşit, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kalp hastalığı gibi yanlış tanılar almaktadır.

Bu önemli hastalıkta erken tanı için farkındalığın artırılması ve tedavi yaklaşımının ulusal boyutta iyileştirilmesi, standart bir yaklaşım oluşturmak amacıyla bu uzlaşma raporu oluşturulmuştur. Bu yolla hastalığın mortalitesi, morbiditesi ve gereksiz sağlık harcamalarının azaltılması hedeflenmiştir.

Bu uzlaşma raporunun, ülke genelinde kabul gören ve sıkça başvuru alan bir kaynak olacağı düşünülerek, TTD Klinik Sorunlar Çalışma Grubu, görevi, İPF konusunda deneyimleri ve yayınları olan uzmanlar grubuna vermiştir. Bu komisyon, geçen beş yıl içinde konuyla ilgili tüm uluslararası rehberler, yayınlar ve ülkemiz verilerini değerlendirmiş; bu verilerin kanıt ve önerileri ışığında, ülke koşullarını da dikkate alarak bu uzlaşma raporunu oluşturmuştur.

Prof. Dr. N. Gülfer Okumuş

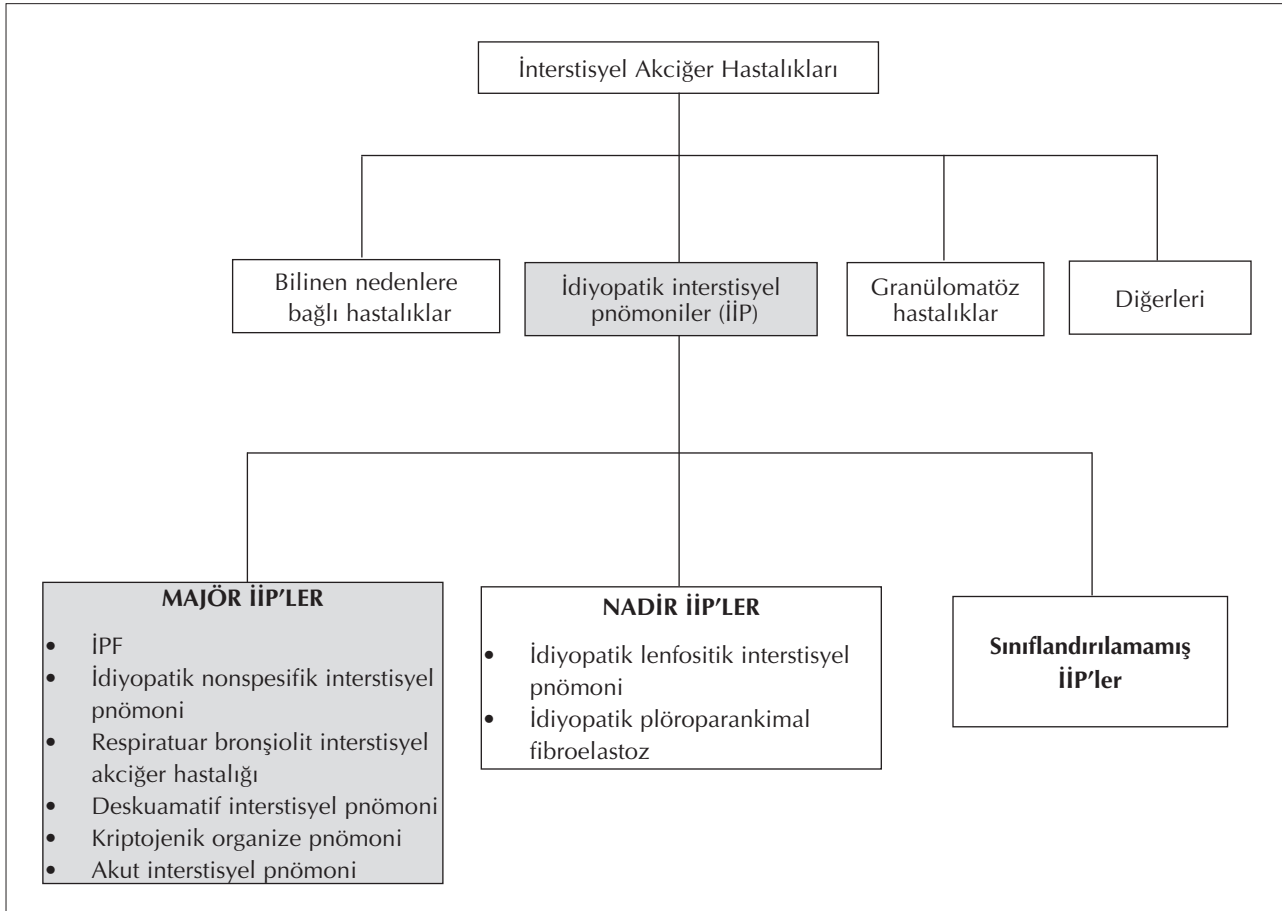
İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS (İPF) TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU

EPİDEMİYOLOJİ

İdiyopatik pulmoner fibroz (İPF), halen etyolojisi bilinmeyen, kötü prognozlu, ileri derecede fibroz ile karakterize, kronik ve ilerleyici bir akciğer hastalığıdır. İdiyopatik interstisyel pnömoniler içinde özellikleriyle en önemli grubu oluşturur (Şekil 1).

Hastalığın epidemiyolojik özellikleri ile ilgili olarak az sayıda araştırma yapılmıştır ve bu araştırmalar arasında metodolojik farklılıklar olduğundan veriler birbirinden farklıdır.

Hastalığın insidansının araştırıldığı ilk çalışma Coultas'ın New Mexico'da yaptığı araştırma olmasına karşın, İPF tanı kriterlerinin günümüzdekine en yakın haliyle belirlendiği 2002 rehberinden sonra yayınlanmış araştırmaları dikkate almak daha doğru olacaktır. Bu çalışmalara göre İPF insidansı 100.000'de 0.48-11.7 arasında bulunmuştur (3). Bu araştırmalar arasında Uzak Doğu ve Güney Amerika'da yapılan çalışmalarda en düşük insidans verileri saptanmıştır (100.000'de 0.48-1.4). Avrupa ve Kuzey Amerika kaynaklı araştırmalarda ise insidans 100.000'de 1.3-11.7 arasındadır. 2002 yılından sonra yapılmış yeterli



Şekil 1. İnterstisyel akciğer hastalıkları ve idiyopatik interstisyel pnömoniler sınıflaması (1,2).

prevalans çalışması olmamasına karşın, ortalama sağkalımın 3-5 yıl olduğu bu hastalıkta insidans verilerine göre prevalansın 100.000'de 1.5-35 arasında olması beklenebilir.

Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun yaptığı, 2007-2009 yılları arasındaki hastaların değerlendirildiği araştırmada İPF insidansı ülkemizde 100.000'de 5 olarak bulunmuştur (4). Bu araştırmada 32 merkezden 52 araştırmacı, 2245 diffüz parankimal akciğer hastalığı (DPAH) olgusu kaydetmiştir. Bu olguların %19.9'u İPF tanısı almış ve sarkoidozdan sonra en sık ikinci hastalık olarak bulunmuştur. Yakın tarihte, ülkemize yakın bir coğrafyada yapılmış olan Yunanistan çalışmasında da bu hasta grubunda İPF oranı %20'dir (5).

İPF ileri yaş hastalığıdır. Hastaların ortalama tanı yaşı 66 olup yaşla beraber prevalansının arttığı görülmektedir. En yüksek prevalans oranları bazı çalışmalarda 65, bazılarında 75 yaşın üzerinde saptanmıştır (6,7). Türk Toraks Derneği'nin devam etmekte olan "Usual İnterstisyel Pnömoni (UİP) Kayıt Çalışması"nda 129 İPF tanısı almış hasta değerlendirildiğinde, yaş ortalaması 66.2 ± 8.4 yıl olarak bulundu. Bu olguların sadece %4.7'si 50 yaşın altında, %82.9'u ise 60 yaşın üstündedir. Olguların %83.7'si erkek olup, erkek/kadın oranı 5.14'tür. Kadın olgular arasında hiç 50 yaşın altında hasta saptanmamıştır. Literatürdeki diğer çalışmalarda da, İPF hastalarının yaş ortalaması 60-80 arasında olup; erkek hasta oranı kadınlardan belirgin şekilde yüksektir (8-12).

İPF hastalarının %60-75'inde sigara alışkanlığı mevcuttur (13). Sigara alışkanlığının ağırlığı ile İPF gelişim riski artmaktadır, hastaların çoğunda 20 paket-yılından fazla sigara hikayesi bulunmaktadır (14). UİP Kayıt Çalışması'nın verilerine göre ülkemizde değerlendirmesini yaptığımız İPF hastalarının %79.8'inin sigara anamnezi mevcuttur (ortalama 34.3 ± 24.5 paket-yıl). Ancak hastaların sadece %7.8'i tanı anında sigara kullanmaktaydı. Diğerleri ortalama 12.1 ± 9.5 yıl (1-40 yıl) önce sigarayı bırakmıştı. Sigara alışkanlığı cinsiyete göre değerlendirildiğinde; erkeklerin %88'inin sigara alışkanlığı varken kadınlarda bu oran %38.1 idi. Tanı konulduğunda erkeklerin %89.5'inin kadınların ise %100'ünün sigarayı bırakmış olduğu saptandı.

PATOGENEZ ve RİSK FAKTÖRLERİ

İPF'nin spesifik nedeni bilinmemekle birlikte, hastalığın gelişiminde rol aldığı düşünülen bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri arasında genetik mutasyonlar, ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara içilmesi, çevresel veya mesleki maruziyetler, kronik mikroaspirasyon, viral ve bakteriyel infeksiyonlar sayılabilir.

Özellikle ailevi İPF'de SPC ve SPA (sürfaktan proteinler C ve A), MUC5B (mucine 5B promotor bölgesi) ve TERC

(telomerase RNA component) ile TERT (telomerase reverse transcriptase)'de saptanan mutasyonların, sporadik İPF'li hastalardan bazılarında da saptanması genetik yatkınlık ihtimalini düşündürmektedir (15,16). Ancak günümüz koşullarında İPF tanısı konulan her hastada genetik tarama yapılması önerilmez. Sadece ailesel İPF ve erken yaşta İPF gelişen hastalarda, TOLLIP (Toll-interacting protein) mutasyonu olanlarda N-asetilsistein kullanımı açısından karar vermek veya akciğer transplantasyonuna erken refere edilmede genetik tarama yapmak yararlı olabilir.

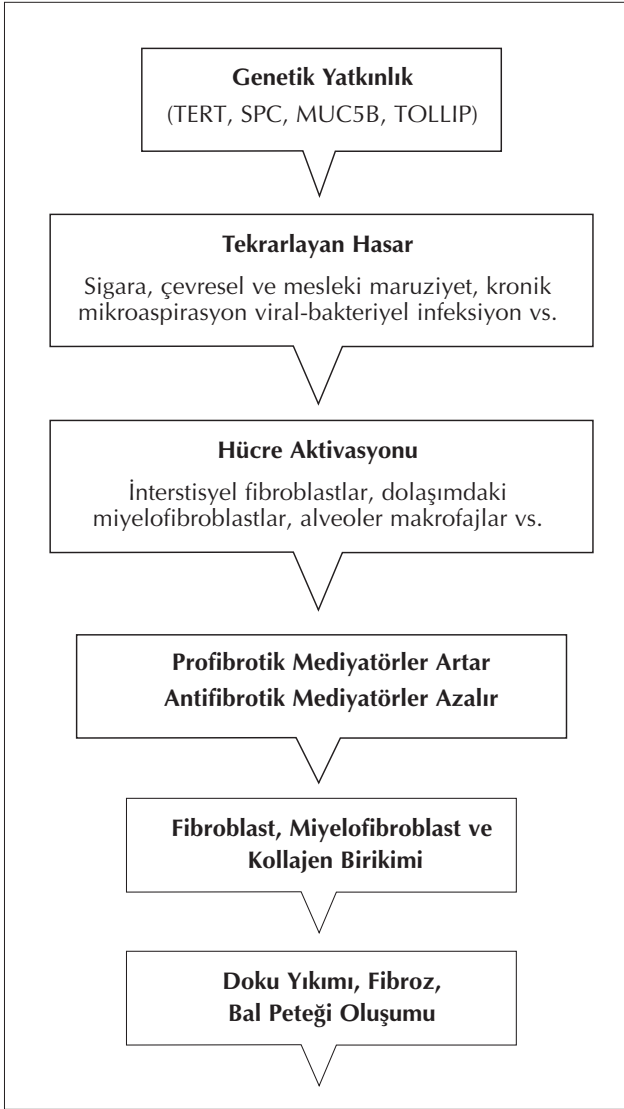
Hastalık 70 yaşından sonra daha sık görülürken, 40 yaşın altında çok nadirdir. İleri yaşlarda daha sık görülmesinin nedeni apoptoz ya da rejenerasyon kabiliyetinin azalmasına bağlanmaktadır (14,17,18).

Yirmi paket-yılından daha fazla sigara içmenin İPF patogenezinde rolü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Ayrıca sigara içenlerde ya da daha önceleri sigara içme öyküsü olanlarda İPF gelişme riski hem yüksektir hem de prognoz, sigara içmemiş İPF'li'lere göre daha kötüdür (19). Sigara içilmesi ile birlikte metal ve ahşap evlerde oturan ya da odun sobası ile ısınan odun dumanına maruz kalanlarda İPF gelişiminin daha fazla olduğu saptanmıştır. Tarım ve hayvancılık, tekstil tozu, kum-taş ve silika maruziyetine yol açan iş kollarında da İPF sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir (20).

Birçok epidemiyolojik çalışmada İPF'li hastalarda gastroözefageal reflü prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir (21,22). Aspirasyon materyalinin pulmoner fibroz gelişimine doğrudan yol açıp açmadığı kesin olmamakla birlikte hastalık gelişimini en azından bir grup hastada olumsuz etkilediği bilinmektedir.

Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, Kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virüs ve human herpes virüs 7, İPF'nin gelişimi ya da akut alevlenmelerinden sorumlu olabilecekleri bildirilmiş viral etkenler arasındadır (23,24). Çalışmaların çoğunda adı geçen bu virüsler kontrollerle kıyaslandığında İPF'li hastaların dokularında daha yüksek oranlarda saptanmıştır ancak bunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur.

Şekil 2'de gösterildiği gibi, genetik olarak yatkın bireyde, bazıları bilinen ama çoğu bilinmeyen ajanların neden olduğu tekrarlayan mikro-yaralanmalar alveoler epitel ve bazal membranı hasara uğratarak, burada bulunan hücreleri aktive edip TNF- α (tümör nekroz faktörü-alfa), IL-1 (interlökin-1) ve MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salgılanmasına neden olur (24). Salgılanan bu mediyatörler interstisyumda bulunan ya da dolaşımdan buraya göç eden başta fibroblastlar olmak üzere diğer hücreleri aktive ederek doku hasarının sürmesine neden olur. Eş zamanlı olarak TGF- β (transforming growth factor-beta), PDGF



Şekil 2. İPF patogenezi evreleri (26).

(platelet driven growth factor), FGF (fibroblast growth factor) ve VEGF (vascular endothelial growth factor) gibi profibrojenik moleküllerde endotelial, epitelyal ve inflamatuvar hücrelerden salgılanır. Bütün bu değişikliklerin sonucunda fibroblastların sayısı artarak, fibroblastların yüzey reseptör ekspresyonunda değişiklikler meydana gelir ve bir bölümü de miyelofibroblastlara dönüşerek aktif olarak kollajen sentezler. Kollajen sentezinin artması ve yıkımının azalması sonucunda aşırı ve anormal kollajen depolanması gerçekleşir. Yeni sentezlenen kollajen ve mezenkimal hücreler bir arada kümelenerek fibroblastik odakları oluşturur. İlerleyici kollajen depolanması, gaz değişim ünitesi ve kapiller yüzeyin normal mimarisini bozarak onarım ve rejenerasyon potansiyeli olmayan bal peteği akciğeri oluşumu ile sonuçlanır (18,25).

KLİNİK ve FİZİK MUAYENE BULGULARI

İPF kronik, ilerleyici, fibrotik bir akciğer hastalığı olup kötü prognozludur. Sağkalım süresi genellikle tanıdan

sonra 3-5 yıl civarındadır. Kötü prognozlu bu hastalıkta erken tanı önemliken, İPF tanısı genellikle geç konulmaktadır. İPF'li hastaların doğru tanıdan önce birçok hekim tarafından değerlendirildiği (hastaların %38'inin İPF tanısından önce en az üç doktor tarafından görüldüğü bildirilmiştir) ve tanının yıllarca gecikebildiği gözlenmiştir (27,28). Hastaların çoğu İPF'den önce bronşit, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kalp hastalığı gibi yanlış tanıları almaktadır.

Efor dispnesi en belirgin yakınmadır. Elli yaş altında İPF nadirdir. Efor dispnesi ile başvuran 50 yaş üzeri olgularda mutlaka İPF akla gelmelidir. Olgu 60 yaş üzerindeyse İPF tanısının çıkma olasılığı daha da yüksektir. Nefes darlığı genellikle sinsi bir şekilde ortaya çıkar ve ilerler; hastalarda sıklıkla 6 ay veya daha uzun bir sürede giderek artan nefes darlığı mevcuttur. Öksürük sık görülen ve çok rahatsız edici düzeylerde olabilen bir yakınmadır, olguların %80'den fazlası inatçı, öksürük kesici ilaçlara yanıt vermeyen, kuru öksürükten yakınıdır (14,27,29).

Bazen hastaların ilk başvurusu İPF'nin akut alevlenme tablosu ile olur. Hasta günler veya haftalar içinde ortaya çıkan solunum sıkıntısı tanımlar. Bu duruma ateş ve influenza benzeri belirtiler eşlik edebilir. Hasta bu tablo ile başvurduğunda İPF'nin akut alevlenmesinin diğer akut interstisyel hastalıklarla ayrımının yapılması çok önemlidir (30). İPF'li olguların gastroözefageal reflü ile uyumlu yakınmaları da olabilir (14,27,28).

İPF akciğere sınırlı bir hastalık olduğu için ateş ve diğer sistemlerle ilgili yakınmalar beklenmez. Hastanın sistematik belirtilerinin olması İPF dışı olasılıkları destekler. Altta yatan bağ doku hastalığı (BDH), ilaca bağlı akciğer toksisitesi, kronik hipersensitivite pnömonisi gibi olasılıkların dışlanması için hastaların öyküsü alınırken bunlara yönelik sorgulama yapılması gerekir. Sonuçta anamnezde tüm sistemlere ait ayrıntılı bir sorgulamanın yanı sıra; sigara kullanımı, çevresel ve mesleki maruziyet, ilaç kullanımı ve kapsamlı bir aile öyküsü sorulmalıdır (27,29). Ayrıca İPF'de hemoptizi beklenen bir bulgu olmadığı için, hemoptizi olması eklenen akciğer kanseri, pnömoni, pulmoner emboli gibi komplikasyonları akla getirmelidir (31).

Fizik incelemede her iki hemitoraksta tabanlarda ince raller-velkro raller duyulur. Velkro raller daha belirtilerin çıkmadığı dönemde bile saptanabilir. Bu nedenle erken tanıda çok değerlidir. Türk Toraks Derneği ÜİP Kayıt Çalışması'nda İPF hastalarının %92.2'sinde velkro raller saptanmıştır. Velkro ral duyulması "usual interstisyel pnömoni" saptanması ile bağlantılı bulunmuştur (30-32). Ancak ÜİP Kayıt Çalışması verilerine göre, kesin veya olası ÜİP paterni olduğu halde, tanısı İPF'den farklı hastalarda da velkro raller saptanma oranı %92.3'tür. Velkro ral duyulması ÜİP olasılığını düşündürür ama İPF ve İPF

dışı ÜİP'ler arasında ayırım yaptırmaz. Çomak parmak İPF'de sık olup, %30-60 gibi oranlar bildirilmektedir (30,31). Türk Toraks Derneği ÜİP Kayıt Çalışması'nda çomak parmak %36.4 olarak bulunmuştur. İPF dışı ÜİP hastalarında ise bu oran %15.4 olarak saptanmıştır.

Alta yatan BDH gibi nedenlerin dışlanması için tüm sistemlerin, eklemlerin ayrıntılı değerlendirilmesi, deri bulgularının araştırılması önemlidir (29,31).

Ağır, hipoksemik İPF olgularında pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği gelişebilir. Bu olgularda pretibial ödem, hepatomegali, boyun ven dolgunluğu gibi sağ kalp yetmezliğinin periferik muayene bulguları saptanır (31).

LABORATUVAR İNCELEMELERİ

İPF'de laboratuvar testleri genellikle BDH ayırıcı tanısını yapmaya yöneliktir. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile birlikte bağ dokusu antikorlarından romatoid faktör, antinükleer antikor (ANA) ve anti-cyclic citrullinated peptide antikorları (anti-CCP) rutin olarak bakılmalıdır. İPF'li hastaların yaklaşık %20'sinde ANA düşük titrelerde pozitif olabilir. Eğer BDH düşündürülen klinik bulgular varsa ya da ANA yüksek titrede pozitif ise ayrıntılı antikor incelemesi yapılmalıdır. Bu amaçla mikst BDH için anti-U1 ribonükleoprotein antikorları, Sjögren sendromu için anti-SSA ve anti-SSB antikorları, sistemik lupus eritematozis için Sm, dsDNA, idiyopatik inflamatuvar miyopatiler için anti-Jo-1, anti-PL7, anti-PL12, sistemik skleroz için anti-sentromer, antitopoizomeraz ve anti-U3RNP, vaskülitler için ise ANCA' lar bakılmalıdır (14,33).

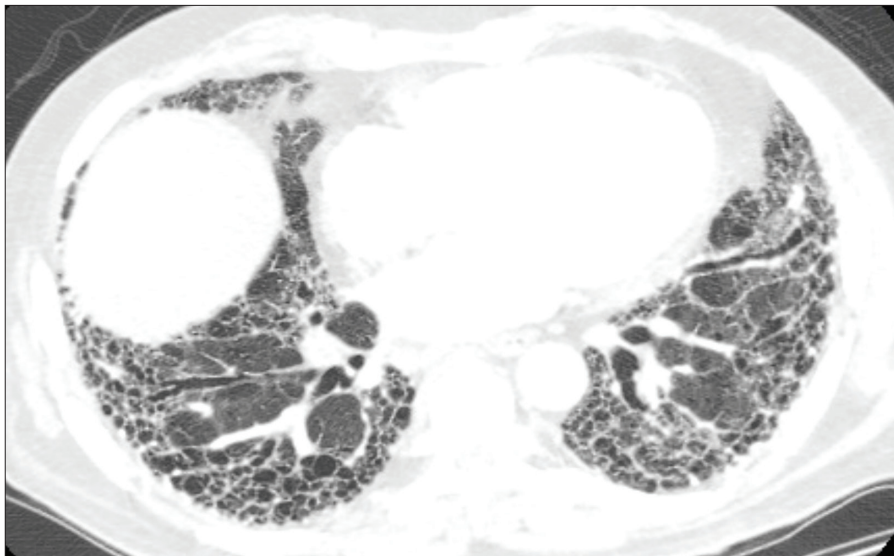
İPF'de Biyobelirteçler

Hastalık gelişme riskinin saptanmasında, hastalığın erken tanısında, prognozun belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde biyobelirteçler önemlidir. İdeal biyobelirteç, noninvaziv yöntemlerle kolayca elde edilebilen, geçerli ve güvenilir olmalıdır. İPF'de birçok biyobelirteç üzerinde çalışmalar yürütülmektedir, ancak henüz rutin klinik pratikte uygulanabilecek bir biyobelirteç belirlenmemiştir. Matriks metalloproteinaz (özellikle MMP-7 ve MMP-1), sülfaktan protein A ve D, endotelin-1, KL-6 (Krebsvon den lungen-6) antijen yakın gelecekte kullanılabilir biyobelirteçler olarak görülmektedir (34-36).

Radyoloji

Rutin posterior anterior (PA) akciğer grafisinde akciğer volümleri azalmıştır. Özellikle tabanlarda ve periferde retiküler interstisyel gölgelenmeler mevcuttur. İPF kuşku su olan her hastada akciğerin yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisi (HRCT) çekilmelidir. Tomografik bulgular İPF tanısının temelini oluşturur. İPF'de görülen tipik tomografik bulgulara ÜİP paterni denir ve aşağıdaki bulguları içerir (Resim 1):

1. Retiküler imajlar: Sıklıkla traksiyon bronşektazileri ile birlikte görülür.
2. Bal peteği görünümü: Kesin İPF tanısı için önemli bir bulgudur. Birlikte traksiyon bronşektazisi olabilir, olmayabilir.
3. Retiküler imajlar ve bal petekleri özellikle alt zonlarda ve periferde subplevral bölgelerde yoğun görülür.
4. Bu üç özelliğin yanı sıra kesin ÜİP paterni diyebilmek için tomografide aşağıda sıralanan görüntüler olma-



Resim 1. Tipik ÜİP paterni gösteren bir HRCT. Subplevral ağırlıklı retikülasyonlar, traksiyon bronşektazileri ve bal peteği görünümü (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı arşivi).

malıdır. Bu radyolojik bulgular varsa UİP ile uyumsuz olarak kabul edilir.

- Ağırlıklı olarak orta ve üst zon tutulumu,
- Peribronkovasküler tutulum,
- Yaygın buzlu cam görünümü (retiküler lezyonlardan daha fazla),
- Yaygın mikronodüller (bilateral ve üst zon ağırlıklı),
- Kistik lezyonlar (multipl, bilateral),
- Yaygın mozaik atenüasyon ve hava hapsi,
- Konsolidasyon ve bronkopnömoni.

UİP paterni İPF dışında kronik hipersensitivite pnömonisi, BDH'ye bağlı interstisyel pnömoniler gibi diğer kronik fibrotik interstisyel akciğer hastalıklarında da görülebilir. Bu nedenle HRCT'de UİP paterni olan bir hastada ancak tüm diğer nedenler dışlandıktan sonra İPF tanısı konur.

HRCT'de yukarıda sözü edilen dört özelliğın hepsi birlikte varsa buna "**kesin UİP paterni**" denir. Eğer bal peteği yok ve diğerleri varsa (alt zonlarda subpleval yerleşimli retikülasyonlar ve traksiyon bronşektazileri) bu görüntüye "**olası UİP paterni**" denir. Olası UİP görünümünün olması İPF tanısı için yeterli değildir. Histopatolojik inceleme gerekir (14,33,37,38).

İPF'de bronkoalveoler lavaj (BAL) bulgularının tanısal değeri yoktur; nötrofil ve eozinofil artışı (ataklarda ve genellikle eozinofil sayısı < %10) olabilir (39,40). BAL İPF'nin kronik hipersensitivite pnömonisinden ayrılmasında faydalıdır. BAL'da lenfosit yüzdesi > %20 olması durumunda hipersensitivite pnömonisinden şüphelenilmelidir (40).

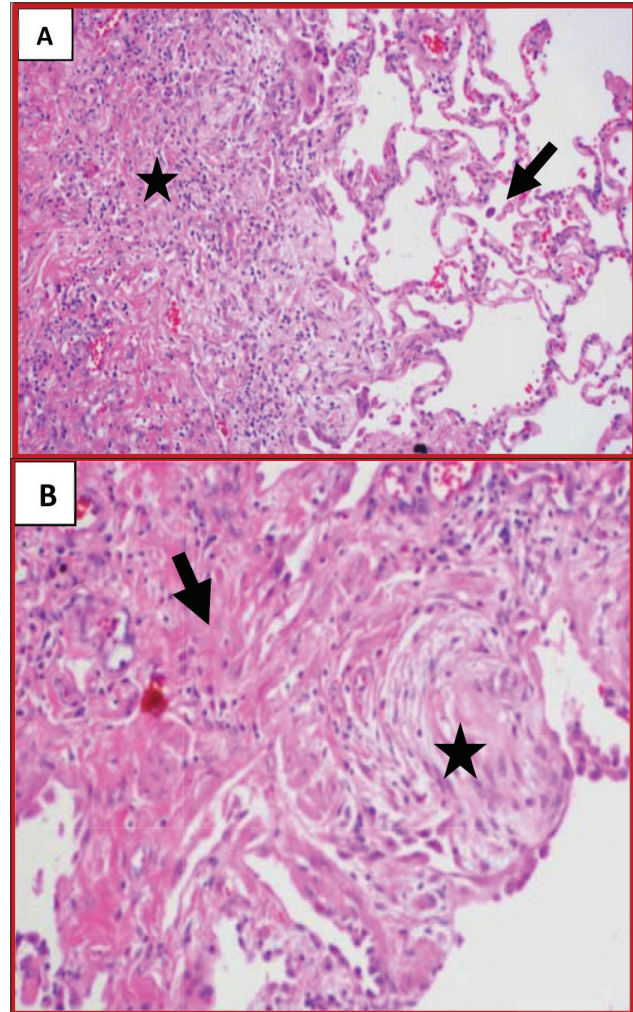
İPF'nin doku tanısı için bronkoskopik transbronşiyal akciğer biyopsisi hastalığın yamalı tutulum göstermesi sebebiyle genellikle yeterli olmaz. Son yıllarda kriyobiopsi ile transbronşiyal biyopsinin yetersizliği aşılmasına çalışılmıştır. Kriyobiopsi ile daha büyük örnek alınarak, daha az artefakt ile tanı şansının artmasına rağmen; kanama riski (%78'lere varan) ve pnömotoraks (%22'lere varan) gibi komplikasyonların da arttığı gösterilmiştir (40-42). Bu nedenle işlemin deneyimli uzmanlarca ve komplikasyonlara müdahale etme olanaklarının bulunduğu merkezlerde yapılması gerekmektedir. Günümüzde İPF tanısı için biyopsiye gerek duyuluyor ise altın standart yöntem, torakoskopik veya torakotomi ile cerrahi biyopsidir (14). Biyopsi kararı verirken kesin tanı elde etmekle kazanılacak yararın cerrahi girişimle alınacak riskten fazla olmasına dikkat edilmelidir.

Histopatoloji

HRCT'de kesin UİP paterni yok ise İPF tanısı için cerrahi akciğer biyopsisi yapılmalıdır. Cerrahi biyopsiler genellikle video torakoskopi aracılığı ile orta lob ve lingula dışındaki (bu bölgelerde nonspesifik fibroz daha fazla

olduğundan) biri radyolojik olarak normal görünen bölgeden, diğeri hafif ve orta hastalık görünen bölgeden olmak üzere birden fazla lobdan alınmalıdır. Tipik UİP histopatolojik görüntüsü aşağıdaki bulguları içerir (Resim 2).

- Akciğer yapısını bozan belirgin fibroz vardır. Fibroz özellikle subpleval ve paraseptal bölgelerde ve birlikte mikroskobik bal peteği olabilir ya da olmayabilir.
- İPF'de fibrozun temel özelliği histolojik olarak heterojen olmasıdır. Akciğer parankiminde fibroz alanları yama tarzındadır. Fibrotik alanların yanı sıra sağlam akciğer dokuları da görülür, buna mekansal (spatial) heterojenite denir.
- Fibrotik alanlarda eski fibroz ile birlikte yeni fibroblastik odaklar da görülür buna zamansal (temporal) heterojenite denir.



Resim 2. Tipik UİP örneği gösteren bir akciğer biyopsisi. Akciğerde heterojen fibroz. A) Yama tarzında fibrotik alanlar (yıldız) ile birlikte normal akciğer dokusu (ok) görülmekte (spatial heterojenite), B) Eski fibroz alanları ile birlikte (ok) fibroblastik odaklar (yıldız) (temporal heterojenite) görülmektedir (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivi)

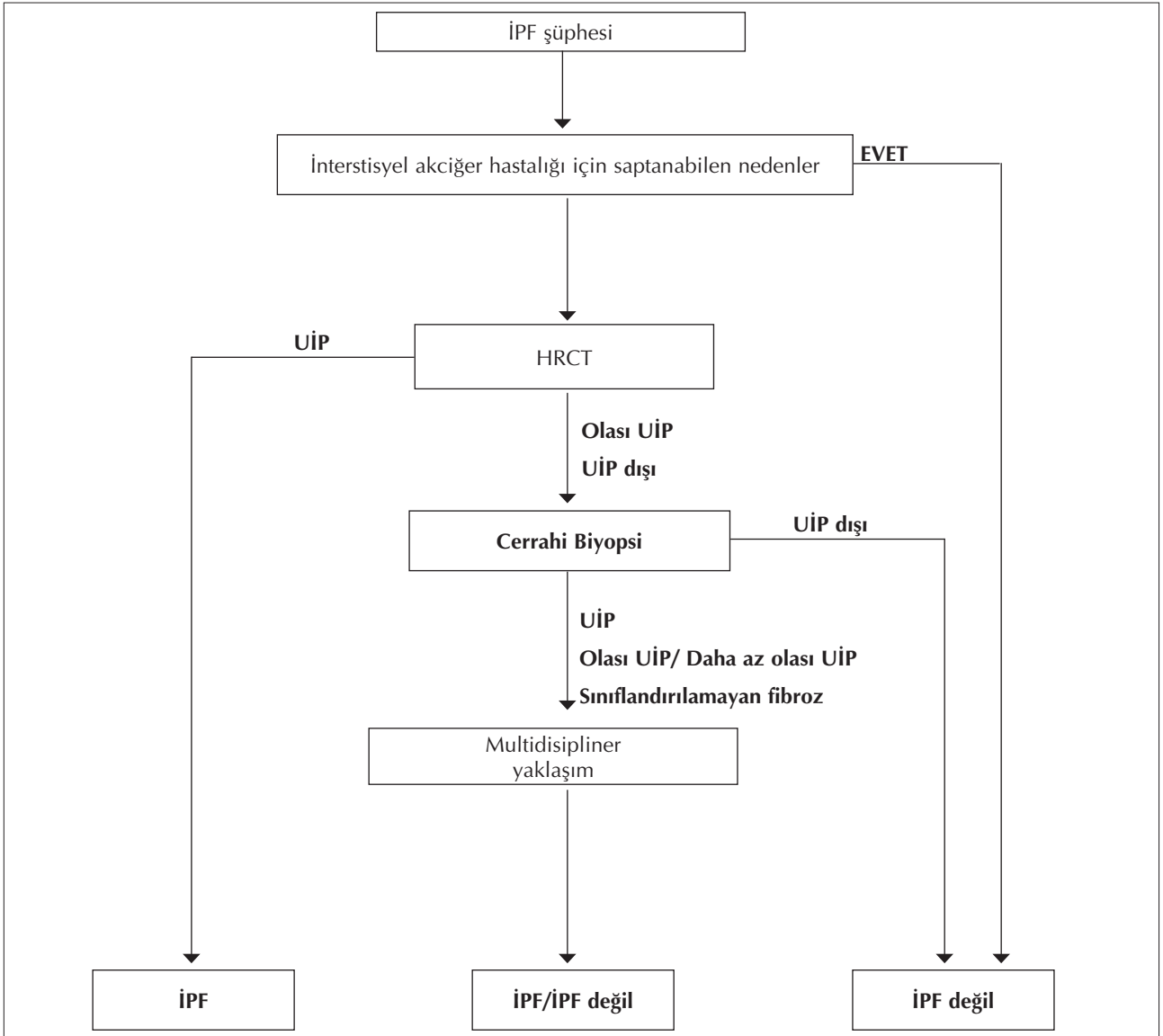
4. Bu üç temel özelliğin yanı sıra ÜİP diyebilmek için bazı histopatolojik bulguların da olmaması gerekir ki bunlar; granülom, hiyalen membran, organize pnömoni, hava yolu merkezli fibroz ve yoğun inflamasyondur. Bu bulgular var ise histopatolojik görüntü için ÜİP değil denebilir.

Akciğer biyopsi incelemesinde yukarıda belirtilen dört özelliğin hepsi birlikte varsa histopatolojik olarak "**kesin ÜİP paterni**" olarak değerlendirilir. Özellikle subplevral, paraseptal bölgelerde akciğer yapısını bozan belirgin fibroz varken; temporal heterojenite veya spatial heterojenitenin ikisinden birisi yoksa buna histopatolojik olarak "**olası ÜİP paterni**" denir. Eğer temporal heterojenite ve spatial heterojenitenin her ikisi de yoksa histopatolojik olarak "**daha az olası ÜİP paterni**" denir (14,33,38).

TANI ALGORİTMALARI

İPF, idiyopatik interstisyel pnömilerin en sık görülen alt türü olup tanı için aşağıdaki basamaklar uygulanmalıdır (14,43-49) (Şekil 3):

- İleri yaştaki (50 yaş üzeri) hastada, sigara öyküsü, başka nedenlerle açıklanamayan ilerleyici efor dispnesi, bilateral velkro raller ve çomak parmak varlığında İPF düşünülmelidir.
- Hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile interstiyel akciğer hastalığının etyolojisi saptanırsa İPF dışlanmalıdır.
- Akciğer grafisi hastalığa spesifik olmadığından İPF tanısı için HRCT çekilmelidir.
- İPF tanısını kesinleştirmek için multidisipliner olarak klinik, radyolojik ve patolojik değerlendirme yapılmalıdır. Multidisipliner yaklaşımda konusunda tecrü-



Şekil 3. İPF tanı algoritması.

beli radyolog ve patoloğun bulunması son derece önemlidir.

Nedeni bilinen interstiyel akciğer hastalıkları dışlandıktan sonra HRCT'de bulgularının ve histopatolojik bulguların kombinasyonu ile tanıya yaklaşılabılır (Tablo 1).

Tipik klinik prezentasyon varlığında (> 50 yaş, sinsi başlangıçlı progresif dispne) HRCT'de tipik UİP paterni ile birlikte UİP'in diğer olası nedenleri dışlanmışsa multidisipliner bir yaklaşım içinde biyopsi olmaksızın klinik olarak İPF tanısı konulabilir (50,51).

- HRCT bulguları İPF için atipik olduğunda; tanı için biyopsi gerekir (14,52). Patolojik olarak kesin UİP tanısı konulmuş olguların %30'unda HRCT bulguları İPF dışı bir tanı ile uyumlu olabilir (50).

AYIRICI TANI

İPF'nin temel özelliği radyolojik ve/veya patolojik olarak UİP paterninin gösterilmesidir (14). Ancak UİP, İPF'ye spesifik bir bulgu değildir. İPF tanısı koyabilmek için UİP paterni yapabilecek diğer idiyopatik interstiyel pnömoniler, otoimmün hastalıklar, ilaçlar, mesleki ve çevresel nedenlerin dışlanması gerekmektedir (Tablo 2).

Tablo 1. İPF tanısı için HRCT ve cerrahi biyopsi kombinasyonuna göre değerlendirme

HRCT Paterni	Cerrahi Biyopsi Paterni	İPF tanısı
UİP	UİP	Evet
	Olası UİP	Evet
	Daha az olası UİP	Evet
	Sınıflandırılmayan fibroz	Evet
Olası UİP	UİP dışı	Hayır
	UİP	Evet
	Olası UİP	Evet
	Daha az olası UİP	Multidisipliner değerlendirme
UİP dışı	Sınıflandırılmayan fibroz	Multidisipliner değerlendirme
	UİP dışı	Hayır
	UİP	Multidisipliner değerlendirme
	Olası UİP	Hayır
UİP dışı	Daha az olası UİP	Hayır
	Sınıflandırılmayan fibroz	Hayır
	UİP dışı	Hayır
	UİP dışı	Hayır

İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis, HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, UİP: Usual interstiyel pnömoni.

Tablo 2. İPF ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar

Hastalık	Ayrırt edici belirti/bulgu	Ayrırt edici araştırmalar
Nonspesifik interstiyel pnömoni	<ul style="list-style-type: none">• BDH ile daha fazla ilişkili; bu yüzden hastalarda cilt, eklem ve diğer sistemik bulgular sıklıkla görülür.	<ul style="list-style-type: none">• HRCT'de daha fazla buzlu cam, bal peteği yokluğu/azlığı• BDH'ye sekonder ise otoantikörlerin pozitifliği
Bağ dokusu hastalığı ile ilişkili interstiyel akciğer hastalığı	<ul style="list-style-type: none">• Cilt, eklem, döküntü ve diğer sistemik belirtiler bulunur.	<ul style="list-style-type: none">• BDH ile ilişkili otoantikör pozitifliği
İlaçlara bağlı pulmoner fibroz	<ul style="list-style-type: none">• Semptomlar İPF'ye benzer.• Amiodaron, bleomisin ve nitrofurantoin gibi pulmoner fibroz yapıcı ilaç maruziyeti ile semptomlar arasında ilişki.	<ul style="list-style-type: none">• HRCT ve SFT nonspesifik
Hipersensitivite pnömonisi	<ul style="list-style-type: none">• Semptomlar İPF'ye benzer.• İPF risk faktörü olmayanlarda pulmoner fibroz görülmesi şüphe uyandırıcıdır.	<ul style="list-style-type: none">• Olası maruziyet araştırılması (çiftçilik, ev içi su kaçaqları, kuş)• HRCT'de üst-orta lob predominansı ve mozaik patern

İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis, BDH: Bağ dokusu hastalıkları, HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi SFT: Solunum fonksiyon testleri.

İPF Dışı Diğer İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

Akut interstisyel pnömoni, lenfositik interstisyel pnömoni ve kriptojenik organize pnömoni; akut/subakut prezentasyon, radyolojik olarak konsolidasyon bulgusunun ön planda olması ve immünsüpresif tedaviye yanıt vermeleri gibi klinik ve radyolojik özellikleri ile İPF'den kolaylıkla ayrılabilir (2).

Respiratuvar bronşiyolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı sigara içenlerde görülür ve tipik HRCT bulguları buzlu cam opasiteleri ile birlikte sentriasiner nodüllerin görülmesidir. Hastalığın seyri değişkendir ve çoğu hastada sigaranın bırakılması ile klinik bulgular gerilerken, bir bölüm hastada ise sigara bırakılmasına rağmen progresif fibroz ilerleyebilir (53). Bu hastalığa benzer klinik bir durum deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)'dir. DİP sigara ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları arasında yer alır ve HRCT'de özellikle bazal bölgelerde yama tarzında tutulumun olduğu buzlu cam opasiteleri ve retiküler opasiteler dikkati çeker. Hastalığın prognozu sigaranın bırakılması ve kortikosteroid tedavisi ile oldukça iyidir (53).

İdiyopatik interstisyel pnömoniler içinde İPF ile en çok karışabilecek hastalık nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP)'dir. NSİP idiyopatik olabileceği gibi başta BDH, ilaç reaksiyonları ve hipersensitivite pnömonisi gibi birçok duruma eşlik edebilir. İdiyopatik NSİP'in farklılaşmamış BDH'nin bir komponenti ve otoimmün olabileceği düşünülmektedir (54,55). NSİP'de HRCT'de her iki akciğerin bazal bölgelerinde diffüz buzlu cam, retiküler patern ve traksiyon bronşektazileri görülür. Bal peteği başlangıçta ya yok ya da azdır; ancak hastalığın ilerleyen dönemlerinde bal peteği yaygınlığı artabilir. Subpleval bölgenin korunması (%21) UİP'den ayırt etmede yardımcı olabilir. NSİP başlangıç yaşının (40-50 yaş) İPF'ye göre değişik serilerde biraz daha erken olduğu bildirilmiştir (1). Hastalık her iki cinste eşit olarak görülürken sigara ile ilişkisi de gösterilmemiştir (1). Fibrotik NSİP'de bazal bölgelerde bal peteği akciğer daha ön plandadır, ancak özellikle fibrotik NSİP'in İPF ile ayırımı çoğu zaman cerrahi biyopsi ile mümkün olabilmektedir. Hastalık hücresele ve fibrotik olarak iki forma ayrılırken fibrotik formun prognozu kötüdür (56).

Bağ Doku Hastalıkları (BDH)

BDH'lerde UİP benzeri akciğer tutulumu görülebileceğinden İPF ayırıcı tanısında mutlaka değerlendirmeye alınmalıdır. Ancak BDH akciğer tutulumunda en sık olarak NSİP paterni görülebileceği unutulmamalıdır. Ayrıca bu hastalıkların başlangıç bulgusunun bazen akciğerler olabileceği, tam hastalık tablosunun yıllar içinde gelişebileceği de akılda tutulmalıdır. Özellikle romatoid artritte UİP benzeri akciğer tutulumu ve sklerodermada fibrotik NSİP sık olarak görülür. HRCT'de BDH'de görülen UİP ile İPF'de görülen UİP ayırt edilemez. Ancak HRCT'de görülen perikardiyal effüzyon, plevral kalınlaşma veya effü-

yon ve özefagus anormallikleri BDH için ipucu olabilir. Hastalık, klinik ve serolojik bulgulara göre ayırt edilmelidir. Artrit, Raynaud fenomeni, cilt bulguları (sklerodaktili, cilt kalınlığının artması, dijital ülserler), kas güçsüzlüğü gibi sistemik bulgular BDH araştırılması açısından yönlendirici olabilir (2).

Asbestoz

Asbestoz gemi işçiliği, asbest madenciliği, kaynakçılık, yıkım işçiliği gibi mesleki olabileceği gibi özellikle ülkemizde çevresel maruziyetlere bağlı olarak da görülebilmektedir. Asbestozun HRCT bulguları İPF'ye benzerdir, fakat eşlik eden plevral kalsifikasyonlar asbest maruziyetinin göstergesidir. Kesin tanı mesleki veya çevresel maruziyetin ortaya konmasıyla birlikte dokuda asbest mineralinin gösterilmesi ile konur (57).

Kronik Hipersensitivite Pnömonisi

Kronik fibrotik hipersensitivite pnömonisi klinik ve radyolojik olarak İPF'ye çok benzer. Klinik olarak İPF için risk faktörleri olmayan hastalarda (sigara içmeyen kadın hastalar gibi) UİP paterninin gelişmiş olması, klinisyeni pulmoner fibroza neden olabilecek diğer otoimmün, çevresel ve mesleki nedenlerle birlikte hipersensitivite pnömonisinden de şüphelendirmelidir. HRCT'de bal peteğinin üst/orta lobda daha belirgin olması, mozaik perfüzyon alanları ile birlikte hava hapsi alanlarının bulunması ve iyi seçilemeyen sentrilobüler nodüllerin görülmesi kronik hipersensitivite pnömonisi lehine bulgulardır (2). Kesin kronik hipersensitivite pnömonisi tanısı koymak güç olmakla birlikte bu tür hastalara BAL, akciğer biyopsisi (transbronşiyal, kriyobiopsi veya cerrahi biyopsi) yapılmasının tanıya yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Hastalarda neden olabilecek bir maruziyet aranması ile birlikte BAL'da lenfosit oranının %20'nin üzerinde olması, biyopsilerde lenfositik bronşiyolit, gevşek non-kazeifiye granülomların ve/veya peribronşiyoler interstisyumda multinükleer dev hücrelerin görülmesi kronik hipersensitivite pnömonisi lehine bulgulardır (58).

İlaçlara Bağlı Pulmoner Fibroz

İlaçlar akciğerlerde interstisyel pnömoninin her türlü histopatolojik formuna yol açabilir (NSİP, organize pnömoni, eozonofilik ve granümatöz pnömoni, UİP, DİP, LİP gibi). İPF ayırıcı tanısında mutlaka ilaçlar düşünülmeli ve ayrıntılı ilaç öyküsü alınmalıdır. Pulmoner fibroza neden olan en sık ilaçlar kemoterapötik ajanlar (siklofosamid, karmustin ve lomustin, bleomisin), amiodaron ve daha nadir olarak altın, sülfasalazin ve metotreksattır (59). İlaçlar ile klinik ve radyolojik bulgular arasında bağlantı kurmak çoğu zaman tanıdaki en büyük zorluğu oluşturur. İlaçlara bağlı akciğer toksisitesi çoğu zaman oral veya parenteral yolla ilaçların kullanımı esnasında gelişir. Şüpheli durumda ilacın kesilmesinden sonra hastada

belirgin düzelme görülmesi, ilacın tekrar başlanması zorunlu olduğu durumda bulguların geri gelmesi ilaç akciğerinin tanısına götürür.

TEDAVİ

Tedavi tanımı "hastanın, hastalıktan tamamen arındırılması" olduğuna göre, ne yazık ki bu hastalığın günümüzde gerçek anlamda bir tedavisi yoktur. Yakın geçmişe kadar uygulanan tüm immün baskılayıcı (prednizon, azatioprin, siklofosamid) antioksidan (glutasyon, N-asetilsistein), interferon gama, etanersept, imatinib, varfarin tedavilerinin ve kortikosteroid, NAC ve azatioprin ile yapılan üçlü kombinasyon tedavilerinin etkisiz olduğu; hatta hastaya zarar verdiği artık bilinmektedir (60,61). Yüksek (0.5 mg/kg/gün) ve düşük (0.15 mg/kg/gün) doz prednizonun "olası İPF" (HRCT'de uyumsuz bulguları olup, histopatolojik olarak İPF tanısı konmuş olan) hastalarındaki etkisini retrospektif olarak araştıran çok yeni bir çalışmada, 6 ay sonra hastaların 2/3'ünde FVC > %5'ten fazla düşmesinin yanında; infeksiyon, hastane yatışında artış ve ölüm gibi ciddi yan etkilerin prednizon alanlarda fazla olduğu gösterilmiştir (62). Bu kanıtlar doğrultusunda İPF tedavisinde kortikosteroidlerin kullanılmaması gereği bir kez daha anlaşılmıştır.

İPF'nin klinik olarak seyri her hastada farklıdır. Bazılarında hızlı, bazılarında daha yavaş seyredebilir. Hastalığın kendisi kadar komplikasyonlarının ve komorbiditelerinin de tedavisi önemlidir. Bu nedenle tedavi seçenekleri her hasta için bireyselleştirilmeli ve multidisipliner konseylerde alınan kararlar doğrultusunda yönetilmelidir.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Antifibrotik Tedavi

İPF tedavisinde son yıllardaki en büyük gelişme, akciğer parankimindeki fibrozun ilerlemesini engelleyen antifibrotik ilaçların üretilmesidir. Bu hedefe yönelik iki yeni ilaç, pirfenidon ve nintedanib yeni tedavi olanağı sunmakla birlikte, hastalığı tedavi etmekten çok, fonksiyonel kaybı yavaşlatarak, hastalığın kötüleşmesini yavaşlatmış ve sağkalım süresini kısmen uzatabilmiştir (60).

Pirfenidon: Pirfenidonun etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İn vitro bir çalışmada TGF-β yolağını inhibe ederek, fibroblastların proliferasyonunu ve miyofibroblastlara diferansiyasyonu engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir (63). Bu bulguyu kontrollü randomize klinik çalışmalar izlemiştir (64-67). Pirfenidon etkisini araştıran ilk çift- kör, randomize, plasebo kontrollü prospektif klinik çalışmayı Japonlar yapmıştır. Bu çalışmada pirfenidon 600 mg/gün (3 x 200 mg) olarak başlanmış, 2 günde bir doz titre edilerek yükseltilmiş, Japon ırkının kilo ve boyuna uygun olarak belirlenmiş olan maksimum doza (1800 mg/gün) erişim hedeflenmiştir (63). Hastalar vital kapasitedeki (VK) değişim ve akut alevlenme sıklığı açı-

sından 9 ay izlenmiş ve sonuçta pirfenidonun İPF akut alevlenmesini ve VC kaybını azalttığı gösterilmiştir (63). Total akciğer kapasitesi (TAK) ve DLCO'da değişim ve dinlenme konumunda PaO₂'de düzelme, plasebo ve tedavi grubunda benzer bulunmuştur (63). Bu çalışmada elde edilen olumlu sonuç, akciğer fonksiyonlarındaki değişimi birincil sonlanım noktası alan, biri Japonya'da, ikisi Kuzey Amerika'da ve Avrupa'da yapılan üç Faz III çalışmaya yol açmıştır (64,65). Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde yapılmış çok uluslu CAPACITY araştırmasına dahil edilen hastalar iki ayrı çalışma olarak (004 ve 006) değerlendirilmiştir (65). CAPACITY 004 çalışmasında pirfenidonun Japon ırkına uygun olduğu belirlenen 1800 mg/gün dozunun; Anglo-Sakson ırkına uyarlanması ile belirlenen 2403 mg/gün ve 1197 mg/gün dozları, plasebo ile kıyaslanmıştır. CAPACITY 006 nolu çalışmada ise 2403 mg/gün doz plasebo ile kıyaslanmıştır. Bu iki araştırmadan elde edilen havuz analiz sonuçlarına göre pirfenidonu 2403 mg/gün dozda kullananlarda 72. haftada, FVC'deki azalmanın daha yavaş, progresyonsuz sağkalımın plaseboya kıyasla daha iyi olduğu görülmüştür. Öte yandan tedavi grubunda, DLCO, dispne, 6DYT sırasında desatürasyon, klinik kötüleşmeye kadar geçen süre ve HRCT'de fibroz yoğunluğunda anlamlı bir değişim saptanmamıştır (66). Bu konuda yapılan bir diğer önemli çalışma olan ASCEND'de 2403 mg/gün pirfenidon kullananlarda 52. haftada FVC değişimi ve ölüm, plasebo ile kıyaslanmıştır. Pirfenidonun FVC'deki düşüşü yavaşlatıp, egzersiz toleransını artırarak hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı, progresyonsuz sağkalım süresini uzattığı sonucuna varılmıştır (67).

CAPACITY, ASCEND ve iki Japon çalışmasının verilerinin havuz analizinin yapıldığı iki ayrı meta-analiz sonucuna göre pirfenidonun, 1 yıllık mortaliteyi %48 (HR 0.52, %95 CI 0.31-0.87; p= 0.01), İPF'ye bağlı mortaliteyi %68 (HR 0.32, %95 CI 0.14-0.76; p= 0.006) oranında azalttığı görülmüştür (68,69).

- **Kullanım önerileri:** Bu kanıtlar ışığında dünyada ve ülkemizde pirfenidon, FVC ≥ %50, DLCO ≥ %30 olan hafif ve orta düzeydeki olgularda 2400-2403 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. İlacın 267 mg kapsül ve 200 mg'lık tablet formu ülkemizde bulunmaktadır. Yan etkileri önlemek açısından yemeklerle alınması önerilir. Tedaviye düşük dozla (600-800 mg/gün) başlanır. Haftalık aralıklarla karaciğer fonksiyon testleri ve hemogram takibi ile her öğün bir kapsül veya tablet artırılarak, tolere edilebilen doza çıkılır. Hedef doza 267 mg'lık kapsül formunda; günde 3 x 3 ile, 200 mg'lık tablet formunda 4 x 3 ile ulaşılır. Etkili minimum doz 1200 mg/gün olduğundan bunun üzerinde kalmak gerekir.
- **Yan etkileri ve yönetimi:** Pirfenidonun en sık görülen yan etkileri, cilt (döküntü %26.2, fotosensitivite

%9.3) ve gastrointestinal sistemle (%16-32; dispepsi, iştahsızlık, bulantı, kusma, diyare) ilişkilidir. Baş ağrısı, baş dönmesi gibi nörolojik bulgular, halsizlik ve karaciğer toksisitesi de diğer yan etkileridir. Bu yan etkiler genellikle hafif ya da orta şiddette olup ilacın kesilmesini gerektirmez. Gastrointestinal sistem yan etkilerinin önlenmesi için ilaçların yemek arasında alınması, kapsül ya da tabletlerin aralıklarla yutulması ve proton pompa inhibitörleri ile birlikte alınması önerilir. Cilt yan etkileri konusunda hasta bilgilendirilmeli, güneş ışığına çıkması kısıtlanmalı ve çıkarken mutlak koruyucu giysiler ve güneş kremleri kullanması önerilmelidir (70-72). Yan etkiler doza bağlı olduğundan ilaç başlanırken düşük dozda başlanır ve tolere edilebilen maksimum doza haftalık doz artırımları ile ulaşılır. Yan etki görüldüğünde 1200 mg/gün'e kadar doz azaltılabilir. Baş edilemeyen yan etki durumunda ilaç kesilerek, nintedanibe geçilmelidir. Ağır böbrek (kreatinin klirensi < 30 mL/dk) ve karaciğer yetersizliği olanlarda kullanılmamalıdır. Bu yan etkiler açısından tüm hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyonları ilk 3 ayda, ayda bir sonrasında 3-6 aylık aralıklarla kontrol edilmelidir. Pirfenidon klirensini yavaşlattığı bilinen siprofloksasin, fluvoksamin ve omeprazol ile birlikte dikkatle kullanılmalıdır (72).

Nintedanib: Nintedanib bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Antifibrotik etkiyi "Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR)", "Fibroblasts Growth Factor Receptor (FGFR)" ve "Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR)"ünü inhibe ederek, fibroblast proliferasyonunu ve hücre dışı matriks yapımını önleyerek sağlar. Bir Faz II araştırma olan TOMORROW çalışmasında, günde iki kez 150 mg'lık dozun İPF hastalarında FVC düşüşünü yavaşlattığı, yaşam kalitesini düzelttiği ve akut alevlenmeleri önlediği gösterilmiştir (73). Bunu Faz III olan INPULSIS I ve INPULSIS II çalışmaları izlemiştir (74). Bu çalışmalarda nintedanibin FVC'deki yıllık düşmeyi %50, akut alevlenmeleri ise %68 oranında yavaşlattığı saptanırken, iki araştırmanın havuz analizinde ise sağkalım üzerine anlamlı bir etki gösterilememiştir. Ancak anlamlı olmasa da, nintedanib alanlarda, tüm nedenlere ve solunumsal nedenlere bağlı ve tedavi altındayken ölümlerin daha az ve ilk akut alevlenmeye kadar geçen sürenin daha uzun olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar ilacın Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde İPF hastalarının tedavisinde onay almasını sağlamıştır. Ülkemizde de bu ilacın onayı ve geri ödemesi vardır. Nintedanib kullanım dozu günde iki kez 150 mg'dır.

- **Yan etkileri ve yönetimi:** Nintedanibin önemli yan etkileri diyare, karın ağrısı, bulantı ve kusmadır. En sık görülen yan etki orta-hafif şiddette diyaredir (%62.4). Başlangıçta tedaviye lopermid eklenerek bu yan etki kısmen önlenabilir. Bu şekilde kontrol altına

alınmazsa doz azaltılmalıdır (100 mg günde iki kez) (75,76). Çoğunlukla nintedanibin kesilmesini gerektirmeyen hafif diyareler görülsede, ağır diyare (%3.3) varsa ilaç kesilmelidir (77). Karaciğer toksisitesi açısından hastalar izlenmelidir. Tedavi öncesi karaciğer fonksiyon testleri yapılmalı ve tedavi başlangıcından itibaren ilk 6 ayda; 2. ve 4. haftalarda daha sonra ayda bir kez tekrarlanmalıdır ve tedavi süresinde 3-6 aylık aralarla izlenmelidir. Nintedanibin %90'ından fazlası safra/feçes yoluyla elimine edildiği için bilinen karaciğer hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır. Ağır böbrek yetersizliği olanlarda güvenli olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle kullanılmamalıdır. VEGFR inhibisyonu yaptığından antikoagülan ilaç alan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Ağır kalp ve damar hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Antifibrotik Tedaviye İlişkin Genel Öneriler

- İPF'de klinik seyrin nasıl olacağını önceden kestirmek olanaksızdır. Gerçek yaşam verilerine bakıldığında, bazı ileri evre hastalarda yıllık FVC kayıplarının kimi hastada yavaş, kimi kliniği hafif hastalarda ise çok hızlı olduğu görülür. FVC kaybının fazla olması mortalite ile ilişkilidir. Antifibrotik ilaçların çalışmalarda, ilaç yanıtının hastalığın evresi ile ilişkili (FVC > %70 olanlarla, < %70 olanlar arasında fark yok) olmadığı görülmüştür (77,78). Bu nedenle hastalığın erken ve ileri evrelerinde dahi antifibrotik tedavinin başlanmasının faydalı olduğu belirtilirken, özellikle ağır grup için elde yeterli veri olmaması nedeniyle bu grupta tedavi verilmesi olgu bazında değerlendirilmelidir (70,79).
- Ağır İPF hastalarında antifibrotik ilaçların kullanılmasını destekleyen kanıtlar azdır. Ancak pirfenidon ve nintedanib araştırmalarının post-hoc analizlerinde tedavi altındakilerin FVC yanıtında, hastanın başlangıç FVC ve GAP indeks verilerine göre anlamlı bir fark göstermediği saptansa da ülkemizde bu ilaçların ağır grupta kullanım endikasyonu yoktur (80-82).
- Antifibrotik ilaç alan hastalar, tedavinin devam kararı için altı ayda bir solunum fonksiyon testleri (FVC) ile değerlendirilmelidir. Tedavinin birinci yılı sonunda, tedavi başlangıcına göre FVC'de artış elde edilen, stabil kalan ya da %10'dan daha az kayıp gösteren olgularda tedavi başarılı kabul edilir ve ilaca devam edilir.
- Birinci yıl sonunda yapılan değerlendirmede tedavi başlangıcındaki predikte değere göre FVC'de %10 veya daha fazla düşüş varsa tedavi yanıtı zayıf olarak kabul edilir. Bu hastalarda diğer antifibrotik ilaca geçmek, aynı ilaca devam etmek ya da antifibrotik ilaçları kesmek konusu tartışmalıdır ve bu konuda

yeterli kanıt yoktur (79,83). Bu sorulara yanıt aramak amaçlı yapılan tek çalışmada ilk 6 ayda FVC'de %10 ve üzeri kayıp gösteren hastalarda 6 ay daha pirfenidona devam edilmiş ve bunların sadece %5.9'unda ikinci %10'luk bir kayıp daha görülmüştür. Ölümün ise tedaviye devam eden grupta %2.9, plasebo grubunda %20.6 olduğu görülmüştür (84). Ülkemiz koşullarında tedaviye yanıt yoksa ilacın kesilmesi veya diğer bir antifibrotik ajana geçilmesi önerilir.

- Her iki ilacın etki ve güvenliğini kafa kafaya karşılaştıran henüz bir çalışma olmadığı için ilaçların birbirlerine üstünlüğü gösterilmemiştir.
- Antifibrotik ilaçlardan biri ile tedavi altındaki hastalarda etki elde edilemediğinde ya da başa çıkılmayan yan etkilerle karşılaşıldığında pirfenidon ve nintedanib etken maddeleri arasında tedavi geçişleri yapılabilir (85). Önemli yan etkiler ilacın kesilmesini gerektirir (79).
- Pirfenidon ve nintedanibin güvenle birlikte kullanılmalarını destekleyen henüz hiçbir kanıt olmadığından birlikte kullanılmaları önerilmez.
- Pirfenidon ve nintedanibin uzun süreli kullanılmaları halinde etkileri ve güvenlikleri korunmaktadır (85-88).
- İPF akciğerde "kesin UIP paterni" yapan tek hastalık değildir. Fibrotik NSİP, kronik hipersensitivite pnömonisi, BDH'nin akciğer tutulumu ve asbeste bağlı interstisyel akciğer hastalığında da, akciğer parankiminde UIP paterni görülebilir. Bu grup hastalıkta henüz antifibrotik ilaçların kullanılmasını destekleyen kanıt yoktur. Fakat yakın gelecekte sonuçlanacak araştırmalar yürütülmektedir (14).
- Olası UIP olan hastalarda antifibrotik tedavinin etkinliği konusunda henüz yeterli kanıt olmadığından biyopsi ile İPF olduğu doğrulanmadan kullanılmamalıdır (70).
- İPF ve amfizemin birlikte olduğu olgularda fibroz bileşeni daha belirgin ise antifibrotik tedavi yapılmalıdır (70).
- Bazı İPF hastalarında gastroözefageal reflü yakınmalarının olduğu ve bu durumun mikroaspirasyonlarla alveoler hasarı ve akut alevlenmeyi arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle yüksek doz antioksidanların (NAC 3 x 600 mg/gün) ve antiasitlerin tedaviye eklenmesi düşünülmüştür. Ancak yüksek doz NAC ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalar antioksidan tedavinin etkinliğini kanıtlamamıştır (61,89). Bu nedenle kullanılmaları önerilmemektedir.
- Antiasit tedavinin kanıt düzeyi çok yüksek olmasa da, FVC'deki düşüşü yavaşlattığını ve akut alevlenme sıklığını azalttığını gösteren araştırmalar vardır (90). Buna karşılık CAPACITY ve ASCEND çalışmalarının post-hoc analizlerinde etkileri gösterilememiştir

(66,67). Yan etkileri az olan bu ilaçlar, gastroözefageal reflü yakınması olan hastalarda güçlü kanıtları olmasa da, kullanılabilir.

İLAÇ DIŞI TEDAVİLER

Uzun Süreli Oksijen Tedavisi

Dinlenme konumunda hipoksemi ve egzersiz sırasında desatürasyon (6DYT sırasında $SaO_2 \leq \%88$) prognozu olumsuz etkileyen faktörlerdir (89). Uzun süreli oksijen tedavisinin İPF tedavisindeki yeri ile ilgili çok çalışma yoktur. Ancak yaşam kalitesini arttırdığı bilindiğinden İPF'de farmakolojik tedavisinin yanı sıra önerilmektedir (70,71,91-93).

Mekanik Ventilasyon

İnvaziv mekanik ventilasyon yapılan İPF hastalarında mortalite çok yüksektir ($> \%90$) (94). Bu yüzden öncelikle yüksek akımlı oksijen veya noninvaziv mekanik ventilasyon denenebilir. Hastalar geçici olabilen, infeksiyon, kalp yetersizliği, pulmoner emboli ve hiperkapnik solunum yetersizliği nedenleriyle hastaneye yatmışlarsa ve noninvaziv mekanik ventilasyon sonuç vermemişse, invaziv mekanik ventilasyon yapılabilir (70).

Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon, psikososyal yardım, hastalık hakkında bilgilendirme eğitim ve beslenme önerileri, İPF hastalarının yaşam kalitesini arttıran destek yaklaşımlarıdır (95). Başlangıç fonksiyonel durumu kötü olanlarda daha da etkili ve gerekli olabilir (95).

Transplantasyon

Hastalığın gerçek anlamda farmakolojik tedavisi olmadığına göre, ek hastalığı ve mutlak kontrendikasyonu olmayan her, orta-ağır İPF hastasına, transplantasyon, tedavi seçeneği olarak sunulmalıdır. Transplant sonrası 5 yıllık sağkalım yaklaşık %50'dir (96). Altmış beş yaş altı hastalarda tercih edilse de yaş mutlak kontrendikasyon değildir. Transplantasyon kriterleri şunlardır (97):

- a. Altı aydan daha uzun bir sürede FVC'de $\geq \%10$ ya da DLCO $\geq \%15$ azalma,
- b. O_2 desatürasyonu ($SaO_2 < \%88$),
- c. 6DYM < 250 m,
- d. Altı aydan daha uzun bir sürede yürüme mesafesinin > 50 m azalması,
- e. Pulmoner hipertansiyonun eklenmesi,
- f. Akut alevlenme, fonksiyonel kötüleşme ya da pnömotoraks nedeniyle hastaneye yatış.

İZLEM ve PROGNOZU BELİRLEYEN PARAMETRELER

İPF hastalarının deneyimli merkezlerde düzenli aralıklarla değerlendirilmesi önemlidir. Yeterli prognostik bilgi sağlayan ve tedavi kararını yönlendirmede kullanılacak

tek bir test yoktur (98). Bu nedenle klinik, morfolojik ve fizyolojik parametrelerle kapsamlı bir değerlendirme gerekir. Her kontrolde aşağıdaki soruların yanıtları aranır:

1. Son değerlendirmeden bu yana klinik kötüleşmeye işaret eden bulgu var mı?
2. Eğer varsa, klinik kötüleşme, İPF'nin progresyonuna mı, yoksa eşlik eden bir hastalığa mı bağlı?
3. Solunum fonksiyonları stabil mi? Uzun süreli oksijen tedavisi gereksinimi var mı?

Bu soruları yanıtlayabilmek için, çok yönlü bir değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Tablo 3'te İPF'de kötü prognoza işaret eden parametreler özetlenmiştir. Altı aydan daha uzun bir sürede FVC'de \geq %10 veya DLCO'da \geq %15 azalma, kötüleşen kan gazı, $\text{SaO}_2 < \text{\%}88$ olması, dispne ve öksürük semptomlarının artması, 6DYM < 250 m altı ayda 6DYM > 50 m azalma, kesinleşen pulmoner hipertansiyon tanısı, solunumun kötüleşmesi, pnömotoraks veya akut alevlenme nedenleriyle hastaneye yatış bunlar arasındadır (98-103).

Tablo 4'te interstisyel akciğer hastalıkları konusunda uzmanlaşmış merkezlerde sıklıkla kullanılan testler ve yapılaş zamanlarına ilişkin öneriler listelenmektedir. Her kontrolde tümünün değerlendirilmesine gerek yoktur. Hastanın fonksiyonel durumu değerlendirilmeli ve egzersiz kapasitesi ölçümü (örn. 6DYM) yapılmalıdır (103-105). Ayrıca, FVC ve DLCO ölçülerek ya da vücut pletismogra-

fisi yapılarak akciğer kapasitesi ile ilgili bilgiler elde edilmelidir (99-102,106).

MUC5B polimorfizmi daha iyi sağkalım ile, TOLLIP variantı yüksek mortalite ile ilişkilidir. Günümüzde MUC5B polimorfizmi ve MMP7, İPF'de hastalık progresyonunu belirlemede potansiyel biyobelirteçler olarak kabul edilmektedir ancak klinik pratikte rutin kullanımını destekleyecek yeterli çalışma yoktur (70).

İPF'ye bağlı mortaliteyi belirlemede klinik ve fizyolojik değişkenlere dayalı GAP modeli (cinsiyet, yaş, FVC, DLCO) kullanılabilir. Hastaların verileri girilerek internet üzerinden otomatik hesaplama yapılabilir (106) (<https://www.acponline.org/journals/annals/extras/gap/>) (Tablo 5).

İPF hastalarının değerlendirilmesinde, eşlik eden hastalıklar, hastalığa ve tedaviye bağlı komplikasyonlar hakkında bilgi sağlanmalıdır. Düzenli aralıklarla yapılan incelemelerle, bu hasta popülasyonunda sıklıkla ortaya çıkan klinik açıdan anlamlı komorbiditeler saptanmalıdır (pulmoner hipertansiyon ve malignite gelişiminin değerlendirmesi gibi) (107).

Önerilen temel laboratuvar değerlendirmeleri arasında aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) yanı sıra kan sayımları yer almaktadır (bkz. ilaç yan etki yönetimi).

Tablo 3. İPF'de kısa sağkalım belirleyicileri

Klinik	Morfolojik	Fizyolojik
Demografik özellikler <ul style="list-style-type: none"> İleri yaş (> 50 yaş) Erkek cinsiyet 	HRCT <ul style="list-style-type: none"> Fibrotik bulguların geniş ölçekte olması 	Solunum fonksiyon testi <ul style="list-style-type: none"> Düşük FVC (özellikle < %50) Düşük DLCO (özellikle < %35) FVC'de 6-12 ayda %10 veya daha fazla düşüş DLCO'da 6-12 ayda %15 veya fazla düşüş Kompozit fizyolojik indeks (FEV_1, FVC ve DLCO'yu içeren karma skorlama sistemi)
Semptomlar <ul style="list-style-type: none"> Nefes darlığının şiddeti Öksürük 	Cerrahi akciğer biyopsisi <ul style="list-style-type: none"> Fibroblastik odakların yaygınlığı 	Altı dakika yürüme testi <ul style="list-style-type: none"> Kısa yürüme mesafesi (özellikle < 250 m) Yürüme mesafesinde altı ayda 50 m veya fazla azalma Desatüre olma ($\text{SpO}_2 < \text{\%}90$)
Fizik Muayene <ul style="list-style-type: none"> Düşük beden kitle indeksi (< 25 kg/m^2) 		
Komorbiditeler <ul style="list-style-type: none"> Akciğer kanseri Kardiyak hastalık Pulmoner hipertansiyon 		
Akut solunumsal kötüleşme <ul style="list-style-type: none"> Akut alevlenme Solunumsal nedenlerle hastane yatışı 		

İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis, HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, FVC: Zorlu vital kapasite.

Tablo 4. İPF'de hastaların izlemi için önerilen değerlendirmeler ve zamanlamalar

	Başlangıçta (tedavi öncesi)	Tedavi alanlar 3-4 ayda bir	Tedavisiz izlenenler (hafif ve stabil hastalık veya komorbidite varlığı) 3-6 ayda bir	Klinik kötüleşme durumunda
Klinik değerlendirme (DSÖ-FS/NYHA)	√	√	√	√
SFT (en azından FVC ve DLCO)	√	√	√	√
6DYM/6DYT (mesafe/en düşük SpO ₂)	√	√	√	√
KGA	√	USOT planlanmıyorsa rutin yapılmamalı	USOT planlanmıyorsa rutin yapılmamalı	√
Temel laboratuvar testleri (sedimentasyon, hemogram, CRP, BFT, KCFT, sistemik otoimmün hastalıklar için serolojik belirteçler (ANA, RF, anti-CCP)	√	Pirfenidon kullananlar KCFT (ilk 6 ay her ay, sonra 3 ayda bir) Nintedanib kullananlar KCFT (ilk 3 ay, sonra 3 ayda bir)		Yeni klinik bulgular gelişirse tekrarlanmalı
Genişletilmiş serolojik testler	√			Öykü ve fizik muayene otoimmün hastalığı düşündürüyorsa
Akciğer grafisi	√			√
HRCT	√			İPF alevlenme kuşkusu, açıklanamayan klinik kötüleleşme, akciğer kanseri kuşkusu, akciğer transplantasyonu öncesi
Anjiyo BT				Pulmoner emboli kuşkusu
Komorbiditelerin değerlendirilmesi	√	√	√	√
Dispne, öksürük, yaşam kalitesi ölççekleri (SGRQ, EuroQoL)	√	√	√	√
Tedavi yan etkilerinin değerlendirilmesi		√		√
EKO	√			Açıklanamayan klinik kötüleleşme
Multidisipliner tartışma	√			√
	Tedavi kararları için			Tedavi değişikliği için

İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis, BT: Bilgisayarlı tomografi, DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı, NYHA: New York Kalp Cemiyeti, SFT: Solunum fonksiyon testleri, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, FVC: Zorlu vital kapasite, 6DYM/6DYT: 6 dakikalık yürüme mesafesi/6 dakikalık yürüme testi, KGA: Kan gazı analizi, USOT: Uzun süreli oksijen tedavisi, KPET: Kardiyopulmoner egzersiz testi, HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, PE: Pulmoner emboli, EKO: Ekokardiyografi, GAP indeksi: Cinsiyet, yaş, fizyoloji parametleri ile İPF'de mortaliteyi belirleme, BFT: Böbrek fonksiyon testleri, KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri, CRP: C-reaktif protein, ANA: Anti-nükleer antikor, RF: Romatoid faktör, Anti-CCP: Anti siklik sitrülennmiş peptid, SGRQ: St. George Solunum Anketi, EuroQoL: Genel yaşam kalitesi ölçeği.

Tablo 5. GAP indeksi ve evreleme sistemi

Öngörü parametresi		Puan	
G	Kadın	0	
	Erkek	1	
A	Yaş (yıl)		
	≤ 60	0	
	61-65	1	
	> 65	2	
P	Fizyoloji		
	FVC (% predikte edilen)		
	> 75	0	
	50-75	1	
	< 50	2	
	DLCO (% predikte edilen)		
	> 55	0	
	36-55	1	
≤ 35	2		
Yapamayan	3		
Olası toplam puan		0-8	
Evre	I	II	III
Puan	0-3	4-5	6-8
Mortalite			
1-yıl	5.6	16.2	39.2
2-yıl	10.9	29.9	62.1
3-yıl	16.3	42.1	76.8
GAP indeksi: Cinsiyet, yaş, fizyoloji parametleri ile idiyopatik pulmoner fibroziste mortaliteyi belirleme.			

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİSTE AKUT ALEVLENME

Yüksek mortaliteye sahip bir hastalık olan İPF'de yıllar içinde solunum fonksiyonlarında düşüş olsa da birçok hastada günler haftalar içinde akut bir solunumsal bozulma görülebilir (108). Bu tablo, özgün tanı ölçütlerinin karşılanması durumunda "İPF akut alevlenmesi" olarak adlandırılmaktadır. Sıklığı %10-20, hatta %40'a varan oranlardadır (109,110). İPF akut alevlenmesi, önemli bir mortalite (kısa dönem mortalite oranı %50'ye yakın ve ortalama sağkalım 3-4 ay) ve morbidite nedenidir (111).

Tanımlama ve Tanı Kriterleri

İPF akut alevlenmesi tanımlamalarında zaman içinde yapılan değişikliklerin nedeni, infeksiyon, kalp yetmezliği, pulmoner emboli gibi durumların da benzer bir tabloya yol açabilmeleri ve özellikle infeksiyonun her hastada kesin şekilde dışlanamamasıdır. İPF tanısı ile izlenen ya da yeni İPF tanısı almış olan bir hastada, klinik olarak dispne akut kötüleşme, radyolojik olarak zemindeki ÜİP görünümü üzerine yeni eklenen bilateral buzlu cam dansiteleri ve/veya konsolidasyon görünümü akut alevlenme olasılığını akla getirir (109,112,113). Uluslararası Akut Alevlenme Çalışma Grubu (International Multidisciplinary Working Group) idiyopatik olan ve

olmayan hastaların klinik, radyolojik, patolojik ve prognostik benzerlikler göstermeleri nedeniyle İPF-akut alevlenmesinde idiyopatik olma koşulunu ortadan kaldırılıp "idiyopatik" ve "tetiklenmiş" şeklinde bir alt gruplama tanımlanmıştır (109). Dispnedeki kötüleşmenin süresi tipik olarak 1 aydan kısa sürede ortaya çıkmasıdır. Tanı algoritması Şekil 4'te sunulmuştur (109). Güncellenen tanımlamaya göre İPF-akut alevlenmesi, yeni ortaya çıkmış, yaygın alveoler anormallikle birlikte klinik olarak akut solunumsal kötüleşme ile karakterizedir. Pnömotoraks, plevral efüzyon ve pulmoner emboli gibi parankim dışı nedenlerin ve izole kalp yetmezliği ya da aşırı sıvı yüklenmesi dışlanmalıdır (114). Birçok hastada altta yatan infeksiyon kanıtlanmaksızın öksürük, balgam, ateş görülebilmektedir. Öte yandan hastalarda infeksiyon, aspirasyon, yeni ilaç kullanımı, BAL ve akciğer biyopsisi dahil girişimsel işlemler, toraks ya da toraks dışı cerrahi uygulanmış olması gibi tetikleyici olay olarak saptanabilen kış ayları, kötü hava kalitesi de suçlanmaktadır (114).

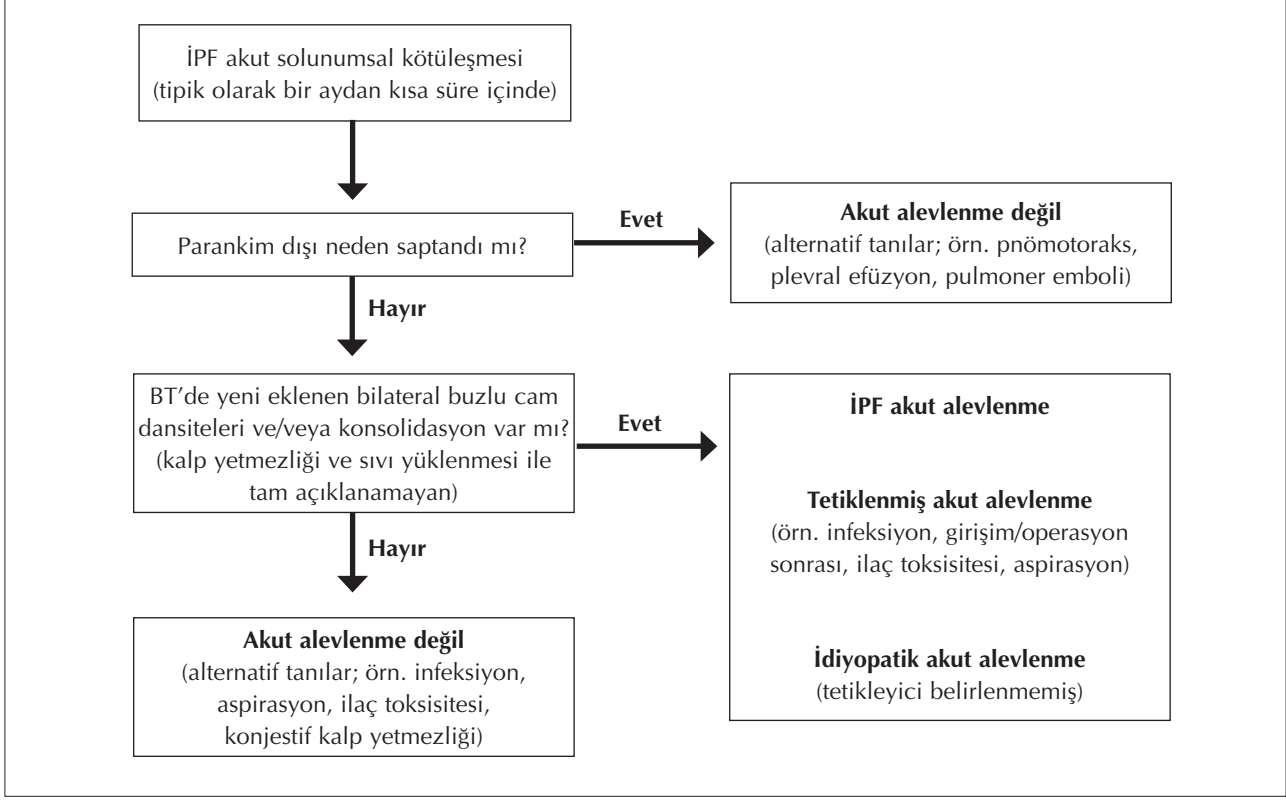
Hastaların genel durumundaki bozukluk ve perioperatif riskler İPF-akut alevlenmesi hastalarında (genellikle akciğer biyopsisi alınmasına engel oluşturur) biyopsi veya nekropsis örneklerinde ÜİP paterni üzerine eklenmiş difüz alveoler hasar saptanmaktadır. Bazı olgularda eşlik eden organize pnömoni görünümü de olabilmektedir (114). BAL yapılabılırsa olası infeksiyöz etkenleri ortaya koyabilmeyi sağlar, ancak akut alevlenmeye özgü, stabil İPF'den farklı bir BAL bulgusu yoktur.

İPF dışı interstisyel akciğer hastalıklarında da akut alevlenme görülebilse de (özellikle idiyopatik fibrotik nonspesifik interstisyel pnömoni, BDH ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları, kronik hipersensitivite pnömonisi) tanı ölçütlerini bu grubu da kapsayacak şekilde genişletmek için yeterli veri yoktur (115).

Tedavi

İPF akut alevlenmesinin tedavisi için görüş birliği sağlayacak çalışmalar bulunmamaktadır. Tedaviye en erken zamanda başlanması güçlü bir prognostik etkindir (116,117).

Kontrollü çalışmalardan gelen yeterli kanıt olmasa da İPF akut alevlenmesi tedavisi olarak en iyi destek bakımı ve yüksek doz (pulse), ardından azalan dozlarda oral kortikosteroid verilmesi önerilir (118). Stabil İPF tedavisinde kortikoterapiye immünsüpresif ajan eklemenin yeri olmasa da siklosporin A, takrolimus, siklofosfamid (IV bolus, henüz destekleyen pek kanıt yok), azatioprin veya sivelestat uygulanmaktadır. Takrolimusun immün düzenleyici etkisi azalmadan yan etki riskini azaltmak amacıyla nanopartikül teknolojisi ile hazırlanan inhalasyona uygun formu hayvan modellerinde olumlu sonuçlar vermektedir (117).



Şekil 4. İPF akut alevlenmesinde tanı algoritması (109).

Uzamış ve gereksiz antibiyotik kullanımı zararlıdır. Karar aşamasında prokalsitonin düzeylerine bakılması yararlı olabilir. Ampirik antibiyotik tedavisi için makrolidler (azitromisin ve klaritromisin) ve ko-trimoksazol kullanılmaktadır (117-119).

Polimiksin B eklenmiş fiber kolon ile direkt hemoperfüzyon, İPF-AE tedavisinde çalışılmaya başlanan bir tedavi yöntemidir (117,118,121). Özellikle ağır şiddetli alevlenmelerde sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilmişse de daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Varfarin, alevlenme ve ölümleri artırdığı gösterildiği için önerilmemektedir (122). Rekombinan İnsan Trombomodulini (rhTM)'nin siklosporin A ve/veya pulse ve idame oral kortikoterapiye eklenmesi İPF-akut alevlenmesinde düşük mortalite ilişkili olarak bulunmuş ve bu ajan umut veren tedaviler arasına girmiştir (117).

İPF akut alevlenmesinde hastaya yaklaşım, hastaneye yatırarak oksijen tedavisinin verilmesi, gerektiğinde noninvasif mekanik ventilasyon tedavisi uygulanması (cerrahi sonrası akut alevlenmelerde prognoz daha iyi olduğu için özellikle bu grupta), barotravma ve infeksiyon riski nedeniyle invaziv mekanik ventilasyondan kaçınılıp ancak transplantasyon için zaman kazanmak gerektiğinde (ECMO'da aynı endikasyonda) akciğer koruyucu ayarlarla değerlendirilmesi, kortikoterapi (metilprednizolon 0.5-1

g/gün IV 3 gün, ardından haftalar içinde azaltıp keserek), reflüye yönelik proton pompa inhibitörü, gerektiğinde antibiyotikler (geniş spektrumlu, antibakteriyel, ayrıca fırsatçı patojenlere karşı ve antiviral, *Pneumocystis jirovecii* olasılığına yönelik ko-trimoksazol dahil) şeklindedir (117). Kanıt düzeyi düşük olsa da yüksek-akım nazal oksijen tedavi önerisi yapılmaktadır (123). Palyatif bakımda dispne, öksürük, ağrı ve anksiyete için opioidler ve benzodiyazepinler uygulanmaktadır (123).

Tedavi başarısı bu denli düşük, mortalitesi halen çok yüksek olan bu tabloda korunmanın önemi ortaya çıkmakta olup antifibrotiklerden nintedanib ile akut alevlenme sıklığının azaldığı yönündeki veriler bulunmaktadır (124). Bir çalışmada pirfenidonun akciğer cerrahisi sonrasında akut alevlenme gelişmesini önlediği ileri sürülmektedir (125). Bu ajanların korunma ve tedavideki yeri araştırılmakta olup henüz öneri haline gelmesini sağlayacak yeterli veri bulunmamaktadır.

Eldeki bilgiler ışığında, İPF-akut alevlenmesi için risk faktörleri olan, her türlü cerrahi uygulamalar ve girişimsel işlemlerden olabildiğince kaçınılması, ventilatör desteğinin akciğer koruyucu stratejilerle uygulanması, infeksyondan koruma stratejileri, antireflü önlem ve tedaviler, temiz hava koşullarının sağlanması korunma açısından önemli görünmektedir.

KOMORBİDİTELER

İPF ilerleyici bir hastalık olup, komorbidite ve akut alevlenmeler hastalığın gidişatı ile ilgili önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar İPF’de komorbiditelerin genel popülasyondan belirgin olarak daha yüksek olduğunu ve olgulara çoğunlukla ikiden fazla sayıda komorbiditenin eşlik ettiğini göstermiştir (14,126,127). En sık görülen komorbiditeler Tablo 6’da gösterilmiştir:

Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner vasküler yatağın küçük damarlarını tutan, ilerleyici bir hastalık olup İPF’de kötü prognoz ve mortalite ile belirgin olarak ilişkilidir. Hastalığıdaki genel PH prevalansı %36-86 olarak bildirilmiştir. Transplantasyon adaylarında sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile başlangıç değerlendirmesinde PH prevalansı %38.6 iken; transplantasyona yakın dönemde oranın %86.4’e kadar çıktığı gösterilmiştir (128,129). İPF’deki PH gelişimi hipoksemik vazokonstriksiyon ve vasküler yatağın ilerleyici fibrozisiyle oluşan destrüksiyonuna bağlanmaktadır (130). Presenkop veya senkop, radyoloji ve SFT ile uyumsuz derecede dispne, ileri derecede azalmış difüzyon kapasitesi (DLCO < %30 predikte değer), kısa yürüme mesafesi, oksijen saturasyonunun %85’in altında olması, 6DYT sırasındaki kalp hızı düzelmesinin bozulması, BNP yüksekliğinin yanı sıra bilgisayarlı tomografi PA/Aort > 1 olması, ekokardiyografide (EKO) sağ ventrikül sistolik basıncının artması, sağ kalp boşluklarında genişleme, sağ ventrikül disfonksiyonu İPF’li bir hastada PH’yi kuvvetle düşündürür. Ancak PAB ile solunum fonksiyonları ve radyolojik olarak fibroz yaygınlığının ilişkisi gösterilememiştir. Yapılan çalışmalarda İPF’ye bağlı PH’de spesifik tedavinin etkili olmadığı hatta bazı olgularda kötüleşmeye neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle İPF’ye bağlı olan PH’de spesifik ilaç tedavisinin yeri yoktur. Ancak FVC değeri %70’in üzerinde olup SKK ile ölçülen PABort > 35 mmHg olan olguların tedavi açısından PAH merkezlerine yönlendirilmesi önerilmektedir (129-135).

Tablo 6. İPF’de komorbiditeler

Pulmoner komorbiditeler	Ekstrapulmoner komorbiditeler
Pulmoner hipertansiyon	Gastroözefageal reflü
Kombine pulmoner fibroz ve amfizem	Uyku ile ilişkili hastalıklar
Venöz tromboembolizm	Konjestif kalp yetmezliği
Akciğer kanseri	Koroner arter hastalığı
	Depresyon ve anksiyete
	Diabetes mellitus

İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis.

Kombine Pulmoner Fibroz ve Amfizem

Üst akciğer alanlarında amfizem, alt alanlarda subplevral fibroz ile karakterize bir hastalıktır (136). İPF’li olgularda %8-33 arasında görülür. Olgular egzersizde desatüre olur. Solunum fonksiyon testinde DLCO düşük, psödo-normal akciğer volümleri (amfizeme bağlı hiperinflasyon) mevcuttur. Hastalığın aynı etkenin yol açtığı bir koinsidans mı, yoksa farklı bir antite mi olduğu belli değildir. Çevresel maruziyet ya da genetik yatkınlık suçlansa da elde net bir kanıt bulunmamaktadır. Akciğer kanseri sıklığı yüksek olup, medyan yaşam süresi: 10.8 ay olarak saptanmıştır. PH sıklığı %47 olup; bu hastalığıdaki PH varlığı İPF’den daha sık ve daha ağır seyretmektedir. Kombine pulmoner fibroz ve amfizemde 5 yıllık yaşam süresi %35-80 iken PH geliştiğinde 1 yıllık yaşam süresi %60’a gerilemektedir (137-141). Tedavide, sigaranın bırakılması, infeksiyonlara karşı aşılama, oksijen, pulmoner rehabilitasyon, bronkodilatörler, uygun olgularda akciğer transplantasyonu ve İPF komponentinin daha baskın olduğu durumda antifibrotik ajanlar önerilmektedir (131,142-144).

Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri İPF’li hastalarda normal popülasyondan 5-7 kat fazla görülürken, prevalans %1-48 arasında gösterilmiştir (145,146). İleri yaş, erkek cinsiyet ve sigara riski artırırken; İPF kanser için sigaradan bağımsız olarak bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (147). Akciğer kanserinin en olası ortaya çıkış mekanizması fibrozun lenfatik obstrüksiyona neden olması, karsinojenler artarken, koruma mekanizmalarının bozulması ve genetik yatkınlık olarak kabul edilmektedir (148). Tipik olarak fibrozun olduğu alt zonlarda nodüler lezyonlar şeklinde ortaya çıkar. En sık skuamöz hücreli karsinom görülürken ikinci sırada adenokarsinom bulunur. Hastalığa hemoptizi, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar eşlik eder (145,149-151). Tedavi yaklaşımı net değildir. Literatüre bakıldığında operatif mortalite %17 (kontrol %3.1) iken, postoperatif dönemde morbidite/mortalite ve akut alevlenmelerin de (%7.4-13) arttığı görülmüştür (152-155). Operasyonun yanı sıra kemoterapi ve radyoterapinin de akut alevlenmeyi arttırdığı bildirilmektedir (156).

Venöz Tromboembolizm (VTE)

İPF’li olguların %1-74’ünde ve genel popülasyondan %34 daha fazla görülür. Oluş mekanizması belirsizdir. Hareketsizlik, benzer orijin (koagülasyon kaskadının aktivasyonu fibrozise sebep olur, BAL’da trombin artmıştır) suçlanan mekanizmalar arasındadır. Tedavide kullanılan antikoagülanlar mortaliteyi arttırmaktadır. Antifibrotik tedaviye eklenen antikoagülanlar ise mortalite için bağımsız risk faktörüdür (157-161).

Gastroözefageal Reflü Hastalığı

İPF ile gastroözefageal reflü hastalığı arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. İPF'li olgularda %94'lere varan oranda gastroözefageal reflü hastalığı saptanır. Patolojik olarak gastroözefageal reflü saptanan olguların %25-65'inde tipik semptomlar bulunmaktadır. Tanı stratejisi net değildir. Çünkü 24 saatlik pH monitörizasyonu asit olmayan reflüyü göstermez (22,162,163). Antiasit tedavinin yıllık FVC kaybını azalttığı yönünde çalışmalar olduğu için daha önceleri tüm olgulara proton pompa inhibitörlerinin kullanımı önerilirken; son dönemde yapılan büyük çalışmaların post-hoc analizlerine bakıldığında bu tedavinin solunum fonksiyonlarında herhangi bir değişiklik veya düzelme yaratmadığına dair sonuçlar da bulunmaktadır. Bu nedenle tedavide sadece semptomu olan olgulara proton pompa inhibitörü verilmesi ve beslenme şeklinin modifikasyonu önerilmektedir (164-168).

Uyku ile İlişkili Hastalıklar

İPF'de obstrüktif uyku apne sendromu insidansı %59-90 olarak bildirilmektedir. İPF'li olguların uyku kalitesi bozulur. Gün boyu uyuklama, yorgunluk ve halsizlik görülebilir. Gece öksürüğü, ilaçlar, hipoksi ve obstrüktif apneler uyku yapısını bozar. Alveoler hipoventilasyon, ventilasyon/perfüzyon dengesizliğinin kötüleşmesi ile noktürnal desatürasyon oluşur. Bu durum yaşam kalitesini ve fiziksel fonksiyonları bozarak mortaliteyi de artırır. Tedavide CPAP ile mortalite azalır. Gerekğinde tedaviye oksijen de eklenir (169-176).

Kardiyak Problemler

İPF kardiyak problemler için bağımsız bir risk faktörüdür. Kardiyak problemlerin ortaya çıkış mekanizması belirsiz olup lokal akciğer hasarı ve onarım, proteaz inhibitörlerinin upregülasyonu, koagülopati ve ateroskleroz varlığı, pulmoner olmayan damarlarda trombüs, hipoksi; alta yatan iskemik hastalık ataklarına neden olabilir. En sık olarak atriyal fibrilasyon görülürken; diğer aritmiler %6-19 oranında görülür. Konjestif kalp yetmezliği (%4-26), koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar ve hipertansiyon görülebilecek diğer kardiyak problemlerdir (14,145,177).

Depresyon, Anksiyete, Kondisyon Azlığı

Depresyon prevalansı %21-49, anksiyete prevalansı %27-31'dir. Olgulara antidepresan tedavi, davranış terapisi önerilir. Ortalama 6 dakika yürüme mesafeleri 200 m olan bu olgularda pulmoner rehabilitasyon ile belirgin düzelme sağlanmaktadır (178-183).

Diabetes Mellitus (DM)

İPF'li olgularda DM prevalansı %10-42 olarak bulunur. Mekanizma belirsiz olup reaktif oksijen türleri hiperglisemi yapabildiği görüşünde durulmaktadır. Konvansiyonel DM tedavisi yapılır (184,185).

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733-48.
3. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J* 2015;46:795-806.
4. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J* 2013;8:55-62.
5. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med* 2009;103:1122-9.
6. Nalysnyk L, Cid-Rufaza J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012;21:355-61.
7. Maffessanti M, Dalpiaz G. Diffuse lung diseases; clinical features, pathology, HRCT. 1st ed. Milan, Springer-Verlag, 2006, 66-70.
8. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:967-72.
9. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:810-6.
10. Navarathnam V, Fleming KM, West J, et al. Rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax* 2011;66:462-7.
11. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006;61:980-5.
12. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010;137:129-37.
13. Ohno S, Nakaya T, Bando M, Sugiyama Y. Idiopathic pulmonary fibrosis results from Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records. *Respirology* 2008;13:926-8.
14. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
15. Noth I, Zhang Y, Ma SF, et al: Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2013;1:309-17.
16. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA* 2013;309:2232-39.
17. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:967-72.
18. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2014;9:157-79.
19. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:242-8.

20. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. Collaborating Centers. *Am J Epidemiol* 2000;152:307-15.
21. Savarino E, Carbone R, Marabotto E, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2013;42:1322-31.
22. Lee JS. The role of gastroesophageal reflux and microaspiration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Pulm Med* 2014;21:81-5.
23. Molyneaux PL, Maher TM. The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013;22:376-81.
24. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, et al. Herpes virus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003;41:2633-40.
25. Funke M, Geiser T. Idiopathic pulmonary fibrosis: the turning point is now. *Swiss Med Wkly* 2015;145:1-13.
26. Maher TM. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathobiology of novel approaches to treatment. *Clin Chest Med* 2012;33:69-83.
27. Oldham JM, Noth I. Idiopathic pulmonary fibrosis: Early detection and referral. *Respir Med* 2014;108:818-28.
28. Collard HR, Tino G, Noble PW, et al. Patient experiences with pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007;101:1350-54.
29. Martinez F, Chisholm A, Collard HR, et al. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *Lancet Respir Med* 2017;5:61-71.
30. Richeldi L, Collard HR, Jones M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2017;389:1941-52.
31. Wells AU, Hirani N, British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group. Interstitial Lung Disease Guideline. *Thorax* 2008;63(Suppl V):v1-v58.
32. Sellarez J, Hernandez-Gonzales V, Lucena C, et al. Auscultation of velcro crackles is associated with usual interstitial pneumonia. *Medicine* 2016;95(5):e2573.
33. Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Switzerland: Diagnosis and Treatment Position Paper of the Swiss Working Group for Interstitial and Rare Lung Diseases of the Swiss Respiratory Society. *Respiration* 2017;93:363-78.
34. Ley B, Brown KK, Collard HR. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014;307:681-91.
35. Hambley N, Shimbori C, Kolbi M. Molecular classification of idiopathic pulmonary fibrosis: Personalized medicine, genetics and biomarkers. *Respirology* 2015;20:1010-22.
36. Guiot J, Moermans C, Henket M, et al. Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung* 2017;195:273-80.
37. Cottin V, Crestani B, Valeyre D, et al., French National Reference Centre; Network of Competence Centres for Rare Lung Diseases. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev* 2014;23:193-214.
38. Robalo Cordeiroa C, Campos P, Carvalho L, et al. Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica. *Rev Port Pneumol* 2016;22:112-22.
39. Brix N, Rasmussen F, Poletti V, Bendstrup E. Eosinophil alveolitis in two patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med Case Rep* 2016;19:61-4.
40. Kebbe J, Abdo T. Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy. *J Thorac Dis* 2017;9 (Suppl 10):996-1010. .
41. Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One* 2014;9:e86716.
42. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:745.
43. Esposito DB, Lanes S, Donneyong M, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in United States Automated Claims. Incidence, Prevalence, and Algorithm Validation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1200.
44. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:488.
45. Souza CA, Muller NL, Lee KS, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:995-9.
46. Wells AU. Managing diagnostic procedures in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013;22:158.
47. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:904.
48. Pezzuto G, Claroni G, Puxeddu E, et al. Structured multidisciplinary discussion of HRCT scans for IPF/UIP diagnosis may result in indefinite outcomes. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015;32:32.
49. Chung JH, Lynch DA. The Value of a Multidisciplinary Approach to the Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonitis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Radiology, Pathology, and Clinical Correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206:463.
50. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:433.
51. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003;58:143-8.
52. Quadrelli S, Molinari L, Ciallella L, et al. Radiological versus histopathological diagnosis of usual interstitial pneumonia in the clinical practice: does it have any survival difference? *Respiration* 2010;79:32.
53. Vassalvo R, Ryu JH. Smoking-Related Interstitial Lung Diseases. *Clin Chest Med* 2012;33:165-78.
54. Kinder BW, Collard HR, Koth L, et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia: Lung Manifestation of Undifferentiated Connective Tissue Disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:691-7.
55. Romagnoli M, Nannini C, Piciocchi S, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders? *Eur Respir J* 2011;38:384-91.
56. Kinder BY. Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Clin Chest Med* 2012;33:111-21.
57. Schuhmann M, Brims FJ, and O'Reilly K. Asbestos-related Lung Disease: An Update. *Clin Pulm Med* 2011;18:265-73.
58. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, et al. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:690-9.
59. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, et al. Interstitial Lung Disease Induced by Drugs and Radiation. *Respiration* 2004;73:301-26.
60. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 year. *Eur Respir J Eur Respir J* 2017;50. pii: 1701209. doi: 10.1183/13993003.01209-2017.

61. Raghu G, Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, et al: Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968-77.
62. Wiertz IA, Wuylts, WA. Van Moorsel CHM, et al. Unfavourable outcome of glucocorticoid treatment in suspected idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2017. Dec 5. doi: 10.1111/resp.13230.
63. Conte E, Gili E, Fagone E, et al: Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- β -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharm Sci* 2014;58:13-9.
64. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. for the members of the Research Group for Diffuse Lung Diseases in Japan; and Ganesh Raghu. Double-blind, Placebo-controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040-47.
65. H. Taniguchi, M. Ebina, Y. Kondoh et al. Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821-9.
66. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760-9.
67. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, F, et al: A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-92.
68. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016;47:243-53.
69. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med* 2017;5:33-41.
70. Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Switzerland: Diagnosis and Treatment. *Respiration* 2017;93:363-78.
71. Robalo Cordeiro C, Campos P, Carvalho L, et al. Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Rev Port Pneumol* 2016;22:112-22.
72. Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, et al: Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2014;19:740-7.
73. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;365:1079-87.
74. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-82.
75. Milger K, Kneidinger N, Neurohr C, et al: Switching to nintedanib after discontinuation of pirfenidone due to adverse events in $\dot{I}PF$. *Eur Respir J* 2015;46:1217-21.
76. Fujimoto, Kobayashi T, Azuma A. Idiopathic pulmonary Fibrosis: treatment and prognosis. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine* 2015;9(s1) 179-185 doi: 10.4137/CCrpM.s23321.
77. King CS, Nathan SD. Practical considerations in the pharmacologic treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:479-89.
78. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al: Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS $\text{\textcircled{R}}$. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193: 178-85.
79. Harari S, Caminati A, Albera C, et al: Efficacy of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: an Italian real life study. *Respir Med* 2015;109:904-13.
80. Torrisi SE, Pavone M, Vancheri A, et al. When to start and when to stop antifibrotic therapies. *Eur Respir Rev* 2017;26:170053 [https://doi.org/10.1183/16000617.0053-2017].
81. Fisher M, Nathan SD, Hill C, et al. Predicting life expectancy for pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23:Suppl.3b,17-24.
82. Albera C, Costabel U, Fagan EA, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J* 2016;48:843-51.
83. Kolb M, Richeldi L, Behr J, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017;72:340-6.
84. National Clinical Guideline Centre (UK). *Diagnosis and Management of Suspected Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. London, Royal College of Physicians, 2013.
85. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2016;71:429-35.
86. Crestani B, Ogura T, Pelling K, et al. Interim analysis of nintedanib in an open-label extension of the INPULSIS trials (INPULSIS-ON). *Am J of Crit Care Med* 2015;191:A1020.
87. Kreuter M. Long-term treatment with nintedanib in patients with $\dot{I}PF$: an update from INPULSIS -ON. *Eur Respir J*. 2015;48suppl 60:OA4960.
88. Behr J, Neoser P, Prasse A, et al. Exploring efficacy and safety of oral Pirfenidone for progressive, non- $\dot{I}PF$ lung fibrosis (RELIEF)-a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, phase II trial. *BMC Pulmonary Medicine* 2017;17:122.
89. Dements M, Behr J, Buhl R, et al. High dose acetylcysteine in $\dot{I}PF$. *N Engl J Med* 2005;353:2229-42.
90. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, et al. Anti-acid treatment and disease progression in $\dot{I}PF$: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:369-76.
91. Frank RC, Hicks S, Duck AM, et al: Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit? *Eur Respir J* 2012;40:269-70.
92. Bräunlich J, Beyer D, Mai D, Hammerschmidt S, et al: Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration* 2013;85:319-25.
93. Blivet S, Philit F, Sab JM, Langevin B, et al: Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest* 2001;120:209-12.
94. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008;13:394-9.
95. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009;135:442-7.
96. Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, et al. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant Proc* 2009;41:289-91.
97. Weill D, Benden C, Corris PA, et al: A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1-15.

98. Ley B, Bradford WZ, Vittinghoff E, et al. Predictors of Mortality Poorly Predict Common Measures of Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:711.
99. Ley B, Bradford WZ, Weycker D, et al. Unified baseline and longitudinal mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015;45:1374.
100. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:459.
101. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:962.
102. Mura M, Porretta MA, Bargagli E, et al. Predicting yaşam süresival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J* 2012;40:101.
103. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1231.
104. Swigris JJ, Wamboldt FS, Behr J, et al. The 6 minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimum important difference. *Thorax* 2010;65:173.
105. Nathan SD, du Bois RM, Albera C, et al. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2015;109:914.
106. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012;156:684-691.
107. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015;46:1113.
108. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of yaşam süresival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:431-40.
109. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: an international working group report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:265-75.
110. Natsuzaka M, Chiba H, Kuronuma K, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:773-9.
111. Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *Eur Respir J* 2015;6:512-20.
112. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176: 636-43.
113. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:372-8.
114. Tanizawa K, Collard HR, Ryerson CJ. İPF: definition, severity and impact of pulmonary exacerbations. In: Burgel P-R, Contoli M, López-Campos JL, eds. *Acute Exacerbations of Pulmonary Diseases (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2017:58-65.
115. Hambly N, Cox G, Kolb M. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: tough to define; tougher to manage. *Eur Respir J* 2017; 49:1700811.
116. Spagnolo P, Wuyts W. Acute exacerbations of interstitial lung disease: lessons from idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2017;23:411-7.
117. Condoluci C, Inchingolo R, Mastrobattista A, et al. İPF: treatment and prevention of pulmonary exacerbations. In: Burgel P-R, Contoli M, López-Campos JL eds. *Acute Exacerbations of Pulmonary Diseases (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2017:199-223.
118. Juarez MM, Chan AL, Norris AG, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis-a review of current and novel pharmacotherapies. *J Thorac Dis* 2015;7:499-519.
119. Ding J, Chen Z, Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Med Sci* 2013;10:903-7.
120. Enomoto N, Mikamo M, Oyama Y, et al. Treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized fiber column improve survival. *BMC Pulm Med* 2015;15:15.
121. Oishi K, Aoe K, Mimura Y, et al. Survival from an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with or without direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column: a retrospective analysis. *Intern Med* 2016;55:3551-9.
122. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A Placebo- Controlled Randomized Trial of Varfarin in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:88-95.
123. Bräunlich J, Beyer D, Mai D, et al. Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration* 2013;85:319-25.
124. Collard HR, Richeldi L, Kim DS, et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017;49:1601339.
125. Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711L (PEOPLE Study). *Respir Res* 2016;17:90.
126. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015;46:1113-30.
127. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2016; 11:e0151425.
128. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2008;76:288-394.
129. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2008;31:1357-67.
130. Sherner J, Collen J, King CS, Nathan SD. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiology, diagnosis, and therapeutic implications. *Curr Respir Care Rep* 2012; 1: 233-42.
131. King CS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir Med* 2017;5:72-84.
132. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J*. 2007;30:715-21.
133. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2007;101:2153-9.

134. Kimura, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2013;85:456-63.
135. Nathan SD, King CS. Treatment of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: shortfall in efficacy or trial design? *Drug Des Devel Ther* 2014;8:875-85.
136. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586-93.
137. Suzuki A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Investigation* 2017;55:94-103.
138. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013;144:234-40.
139. Ye Q, Huang K, Ding Y, et al. Cigarette smoking contributes to idiopathic pulmonary fibrosis associated with emphysema. *Chin Med J (Engl)* 2014;127:469-74.
140. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013;144:234-40.
141. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35:105-11.
142. Jankowich MD, Rounds SIS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest* 2012;141:222-231.
143. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-82.
144. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-92.
145. Lee T, Park JY, Lee HY, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: clinical characteristics and impact on survival. *Respir Med* 2014;108:1549-55.
146. Raghu G, Amato VC, Behr J, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015;46:1113-30.
147. Hubbard R, Venn A, Lewis S, et al. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:5-8.
148. Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, Zeibecoglou K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest* 2002;121:1278-89.
149. Kishi K, Homma S, Kurosaki A, et al. High-resolution computed tomography findings of lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:95-9.
150. Antoniou KM, Tomassetti S, Tsitoura E, Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: a clinical and pathogenesis update. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:626-33.
151. Fulton BG, Ryerson CJ. Managing comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Gen Med* 2015;8:309-18.
152. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015;147:157-64.
153. Kumar P, Goldstraw P, Yamada K, et al. Pulmonary fibrosis and lung cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1321-27.
154. Watanabe A, Miyajima M, Mishina T, et al. Surgical treatment for primary lung cancer combined with idiopathic pulmonary fibrosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013;61:254-61.
155. Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, et al. The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced nonsmall cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung Cancer* 2011;71:70-74.
156. Takeda A, Enomoto T, Sanuki N, et al. Acute exacerbation of subclinical idiopathic pulmonary fibrosis triggered by hypofractionated stereotactic body radiotherapy in a patient with primary lung cancer and slightly focal honeycombing. *Radiat Med* 2008;26:504-07.
157. Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, et al. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1257-61.
158. Sprunger DB, Olson AL, Huie TJ, et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2012;39:125-32.
159. Hernandez-Rodriguez NA, Cambrey AD, Chambers RC, et al. Role of thrombin in pulmonary fibrosis. *Lancet* 1995; 346:1071-73.
160. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:1475-82.
161. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:88-95.
162. Gao F, Hobson AR, Shang ZM, et al. The prevalence of gastro-esophageal reflux disease and esophageal dysmotility in Chinese patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Gastroenterol* 2015;15:26.
163. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1390-94.
164. Raghu G, Yang ST, Spada C, et al. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest* 2006;129:794-800.
165. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:369-76.
166. Raghu G, Crestani B, Bailes Z, et al. Effect of anti-acid medication on reduction in FVC decline with nintedanib. *Eur Respir J* 2015;46:A4502.
167. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:381-9.
168. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Treatment of Idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:3-19.
169. Troy LK, Corte TJ. Sleep disordered breathing in interstitial lung disease: a review. *World J Clin Cases* 2014;2:828-34.
170. Phtili A, Bingol Z, Kıyan E, et al. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath* 2013; 17: 1281-8.
171. Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep Breath* 2010;14:387-90.
172. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009;136:772-8.
173. Kolilekas L, Manali E, Vlami KA, et al. Sleep oxygen desaturation predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Sleep Med* 2013;9:593-601.

174. Clark M, Cooper B, Singh S, et al. A survey of nocturnal hypoxaemia and health related quality of life in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 2001;56:482-6.
175. Corte TJ, Wort SJ, Talbot S, et al. Elevated nocturnal desaturation index predicts mortality in interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diff use Lung Dis* 2012;29:41-50.
176. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath* 2015;19:385-91.
177. Zisman DA, Kawut SM. Idiopathic pulmonary fibrosis: a shot through the heart? *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1192-3.
178. Akhtar AA, Ali MA, Smith R. Depression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron Respir Dis* 2013;10:127-33.
179. Ryerson CJ, Arean PA, Berkeley J, et al. Depression is a common and chronic comorbidity in patients with interstitial lung disease. *Respirology* 2012;17:525-32.
180. Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, et al. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest* 2011;139:609-16.
181. Holland AE, Fiore JF Jr, Bell EC, et al. Dyspnoea and comorbidity contribute to anxiety and depression in interstitial lung disease. *Respirology* 2014;19:1215-21.
182. Ryerson CJ, Cayou C, Topp F, et al. Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Respir Med* 2014;108:203-10.
183. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, et al. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:659-64.
184. Kim YJ, Park JW, Kyung SY, et al. Clinical characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis patients with diabetes mellitus: the national survey in Korea from 2003 to 2007. *J Korean Med Sci* 2012;27:756-60.
185. Enomoto T, Usuki J, Azuma A, et al. Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003;123:2007-11.

Bu raporun basımındaki koşulsuz eğitim destekleri nedeniyle;
- Boehringer Ingelheim İlaç Tic. A.Ş.
- Nobel İlaç San. ve Tic. A.Ş.
- Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
firmalarına teşekkür ederiz.