

İdiyopatik Pulmoner Fibrozisde Akut Atak ve Tedavisi

Acute Attack of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and its Therapy

Dr. Aslıhan GÜRÜN KAYA, Dr. Yurdanur ERDOĞAN

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

ÖZET

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) akciğer fonksiyonlarında progresif, geri dönüşsüz ve öngörülemez bir azalma ile karakterize olan bir interstisyel akciğer hastalığıdır. İdiyopatik pulmoner fibrozis akut alevlenmeleri (İPF-AA), İPF seyrinde ani olarak ortaya çıkan klinik ve fonksiyonel bozulmalar olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojisi net olarak aydınlatılamamış bu klinik durum, İPF'de mortalitenin önemli bir kısmından sorumludur. Günümüzde spesifik olarak İPF-AA tedavisi ile ilgili yapılmış kontrollü, randomize bir çalışma bulunmamaktadır. İPF-AA tedavisinde sıklıkla kortikosteroidler, antibiyotik ve destek tedavi uygulanmakta olsa da, siklofosfamid, takrolimus, siklosporin, antikoagülanlar, polimiksin ile hemoperfüzyon ve plazmaferez gibi yöntemlerin kullanımına dair çalışmalar literatürde mevcuttur. Bu derlemede İPF-AA'nın epidemiyolojisi, etiyolojisi, radyolojik özellikleri ve tedavisi konusu güncel literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik pulmoner fibrozis, akut alevlenme, idiyopatik interstisyel pnömoni.

SUMMARY

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is an interstitial lung disease characterized by progressive, irreversible and unpredictable reduction in pulmonary function. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis (AE-IPF) are defined as clinical and functional impairments that occur suddenly in the course of IPF. This clinical condition, whose etiology is not clearly known, is responsible for a significant part of mortality in IPF. To date, no blinded, randomized, controlled trials specifically directed on the treatment of AE-IPF have been reported. Corticosteroids, antibiotics and supportive therapy are the most frequently used, but also studies on the use of cyclophosphamide, tacrolimus, cyclosporin, anticoagulants, hemoperfusion with polymyxin B and plasmapheresis are available in the literature. In this review, epidemiology, etiology, radiologic features and treatment of AE-IPF are discussed with the current literature.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis, acute exacerbation, idiopathic interstitial pneumonia.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Aslıhan GÜRÜN KAYA
Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
e-posta: aslihangurun@hotmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2017.0019

GİRİŞ

İdiyopatik pulmoner fibrozis etiyolojisi bilinmeyen, kronik ve progresif bir akciğer hastalığıdır. Prognozu kötü olan bu hastalıkta ortalama sağkalım süresi, tanıdan sonra 2.5-5 yıldır. İPF'nin doğal seyri oldukça değişken olup, hastalığın gidişatını önceden tahmin etmek zordur. Bazı hastalarda hastalık progresyonu hızlı olup, hastaların fonksiyonel bozulması daha kısa sürede olurken, bazı hastalarda hastalık daha yavaş bir ilerleme gösterir⁽¹⁾. İPF akut alevlenmeleri, hastalığın seyrinde hızlı bozulmalara neden olup, İPF ile ilişkili mortalitenin büyük bir kısmından sorumludur⁽²⁾.

İPF-AA için henüz dünya çapında kabul edilmiş bir tanımlama bulunmasa da, hastalığı taklit edebilecek diğer solunumsal patolojilerden ayırmak ve daha sonraki çalışmalara bir bakış açısı oluşturmak için 2007'de Collard ve ark. tarafından tanı kriterleri oluşturulmuş, 2016 yılında revize edilmiştir. Bu kriterlere göre İPF-AA tanısı;

1. Daha önceden veya eş zamanlı olarak İPF tanısı almış olmak,
2. Bir aydan daha kısa süre içerisinde ortaya çıkan dispne artışı,
3. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT)'de olağan interstisyel pnömoni (OİP) zemininde yeni gelişmiş bilateral buzlu cam ve/veya konsolidasyon alanları,
4. Kalp yetmezliği veya artmış sıvı yükünün dışlanması ile konulur^(3,4). İPF hastasında akut solunumsal bozulmada ayırıcı tanı yaklaşımı Şekil 1'de gösterilmiştir⁽⁴⁾.

Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalarda standart bir tanımın olmaması, çalışma popülasyonu ve tasarımlarının farklılıkları da nedeniyle İPF-AA insidansı değişiklik göstermektedir. Song ve ark.'nın 461 İPF hastası ile yapmış oldukları çalışmada, İPF-AA'nın bir ve üç yıllık insidansı sırası ile %14.2 ve %20.7 olarak saptanmıştır⁽⁵⁾. Taniguchi ve ark.'nın çalışmasında ise İPF hastaların bir, iki ve üç yıllık İPF-AA insidansı sırası ile %8.6, %12.6 ve %23.9 olarak bulunmuştur⁽⁶⁾. 2015 yılında 64 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise üç ve beş yıllık İPF-AA insidansı sırası ile %28 ve %43 olarak gösterilmiştir⁽⁷⁾.

İPF-AA, İPF'li hastalarda mortalite ve morbiditenin ana nedenidir. Song ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada, İPF-AA nedeni ile hastaların %50'si hospita-

lize edilmiş ve hospitalize edilen bu hastaların %80'i kaybedilmiştir. Yine bu çalışmada, İPF-AA sonrası medyan sağkalım 2.2 ay olarak bulunmuştur⁽⁵⁾. 2014 yılında Japonya'da 553 İPF hastası ile yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, mortalitenin %40'ında neden akut alevlenmeler olarak tespit edilmiştir⁽⁸⁾.

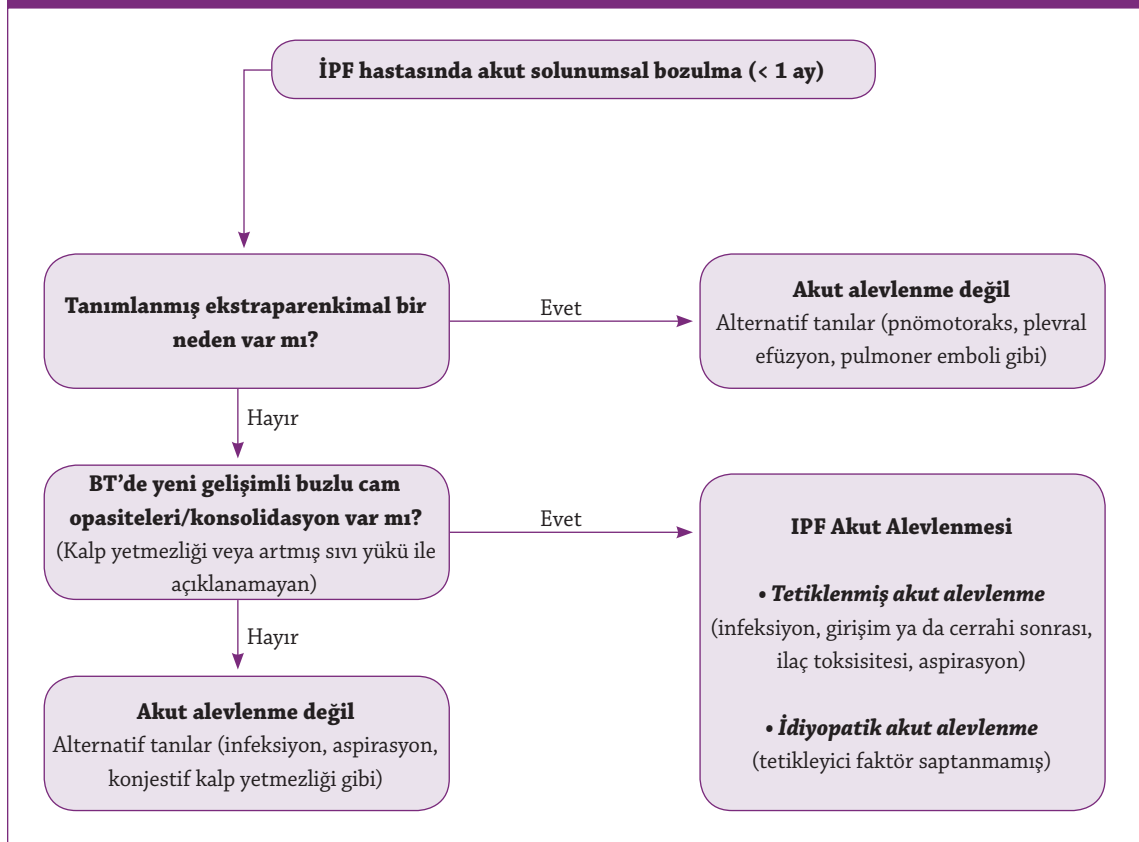
Risk Faktörleri

İPF'nin akut alevlenmesi, fizyolojik ve fonksiyonel olarak ileri evre hastalığı olan hastalarda daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda düşük zorlu vital kapasite (FVC), İPF-AA gelişimini en çok etkileyen faktör olarak saptanmıştır^(5,9-13). İPF-AA ile ilişkisi saptanan diğer fizyolojik parametreler ise düşük karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)^(5,9,12,14), altı dakika yürüme testinde (6MWT) düşük yürüme mesafesi⁽⁹⁾ ve düşük parsiyel oksijen (PaO₂) basıncı^(5,15), artmış pulmoner arter basıncı⁽¹⁶⁾ olarak sayılabilir. Yapılan bazı çalışmalarda genç yaş⁽¹²⁾, eşlik eden koroner arter hastalığı⁽⁹⁾ ve artmış vücut kitle indeksi (VKİ)⁽¹⁷⁾ akut alevlenme ile ilişkili bulunmuştur.

Sporadik ve familial İPF gelişimi ile ilgili olarak TERC, TERT, MUC5B, TOLLIP gibi çeşitli gen mutasyon ve ekspresyonları tanımlanmıştır⁽¹⁸⁻²²⁾. İPF-AA hastalarında ise, stabil İPF ve sağlıklı kontrollere göre CCNA-2 ve alfa defensin genlerinin upregule olduğu, epitel hücrelerinde apoptozisin artmış olduğu saptanmıştır⁽²³⁾.

Biyoelirteçler

Ohshimo ve ark. yapmış oldukları çalışmada, serum Krebs von den Lungen-6 (KL-6) ve CC-Kemokin ligand 18 (CCL18) düzeylerinin İPF'de akut alevlenmeler için prediktör olup olmadığını araştırmışlardır. Bu çalışmada, serum KL-6 düzeyinin ≥ 1300 U/mL olmasının yaş, cinsiyet, sigara öyküsü ve vital kapasiteden bağımsız olarak İPF-AA için bir prediktör olabileceği bulunmuştur. Serum CCL18 düzeylerinin ise akut alevlenme gelişimi ile ilişkisi saptanmamıştır⁽¹⁰⁾. Cao ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada ise, İPF-AA hastalarında plazma leptin düzeyi, stabil İPF hastalarına ve sağlıklı bireylere göre artmış olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, plazma leptin düzeyleri 13.79 ng/mL'den yüksek olan hastalarda mortalite daha yüksek olarak saptanmıştır⁽²⁴⁾. Ando ve ark. da yapmış oldukları çalışmada, akut alevlenme gelişen idiyopatik interstisyel pnömoni olgularında endotelial aktivasyonu sağlayan anjiopietin-2 düzeyini, stabil İPF hastalarına göre artmış olarak bulmuş, anjiopietin-2'nin, pulmoner vasküler permeabilite ve inflamasyonu artırarak, idiyopatik interstisyel pnömonilerde akut alevlenme gelişiminde

Şekil 1. İPF hastasında akut solunumsal bozulmada ayırıcı tanı yaklaşımı⁽⁴⁾.

rol oynayabileceğini belirtmişlerdir⁽²⁵⁾. Yapılan diğer çalışmalarda annexin-1⁽²⁶⁾, heat shock protein 70⁽²⁷⁾, galektin-3⁽²⁸⁾ düzeyleri İPF-AA hastalarında artmış olarak saptanmıştır.

Etiyoloji ve Patogenez

İPF-AA'nın nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Bilinmeyen enfeksiyöz nedenler^(29,30), gastroözefageal reflü ile ilişkili mikroaspirasyonların neden olduğu diffüz alveoler hasar^(31,32), interferon gibi medikal tedaviler⁽³³⁾ gibi bazı olası mekanizmaların alevlenmeleri ortaya çıkardığı tahmin edilmektedir.

İPF'de akut alevlenme ortaya çıkan hastaların bir kısmında solunum sistemi virüslerinin RNA'larının tespit edilmesi⁽³⁴⁻³⁷⁾, İPF-AA nedeniyle kaybedilen hastaların bir kısmının postmortem incelemelerinde solunum sistemi enfeksiyon bulgularının olması^(38,39), epidemiyolojik çalışmalarda akut alevlenmelerin kış ve bahar aylarında artış göstermesi^(9,40) ve immünsüpresif tedavi alan hastalarda görülme oranının yüksek olması^(9,11) gibi nedenler etiyolojide enfeksiyöz durumların rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Lee ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada, İPF-AA hastalarından alınan bronkoalveoler lavaj (BAL) örneklerinde pepsin düzeyleri artmış olarak bulunmuştur⁽⁴¹⁾. Yapılan başka bir çalışmada, akut alevlenme görülen İPF hastalarında gastroözefageal reflü prevalansının artmış olduğu gösterilmiştir⁽⁴²⁾. Bu bulgular mikroaspirasyonlar ile ilişkili olarak İPF-AA gelişebileceğini dolaylı olarak desteklemektedir.

İPF-AA invaziv girişimlerle de ilişkili bulunmuştur. Akciğer biyopsisi, akciğer kanser rezeksiyonu, akciğer kanseri için uygulanan kemoterapi, radyoterapi ve BAL gibi bronkoskopik girişimlerin İPF'de akut alevlenmelerin ortaya çıkmasına neden olduğuna dair olgu sunumları mevcuttur⁽⁴³⁻⁴⁸⁾. Ghatol ve ark.'nın vaka serisinde intraoperatif süreçte uygulanan yüksek oksijen konsantrasyonlarının, yüksek basınçların ve hacimlerin fibrozisi artırabildiği görülmüştür⁽⁴⁹⁾.

İPF-AA'nın patogenezinde epitelyal disfonksiyon, fibroblast birikimi ve aktivasyonu gibi kronik faktörler ile birlikte akut stres ve akut akciğer hasarına neden olan faktörler yer almaktadır. İPF'li hastalarda enfeksiyonlar, mikroaspirasyonlar, mekanik nedenler gibi akut ortaya çıkan durumlar, hyalin membran

formasyonu ile interstisyel ödem bulgularıyla karakterize yaygın akciğer hasarına neden olmaktadır. İPF-AA'nın ayrıca fibrotik sürece neden olan altta yatan kronik faktörlerin hızla artış göstermesi ile de ortaya çıkabileceği düşünülmektedir⁽⁴⁾.

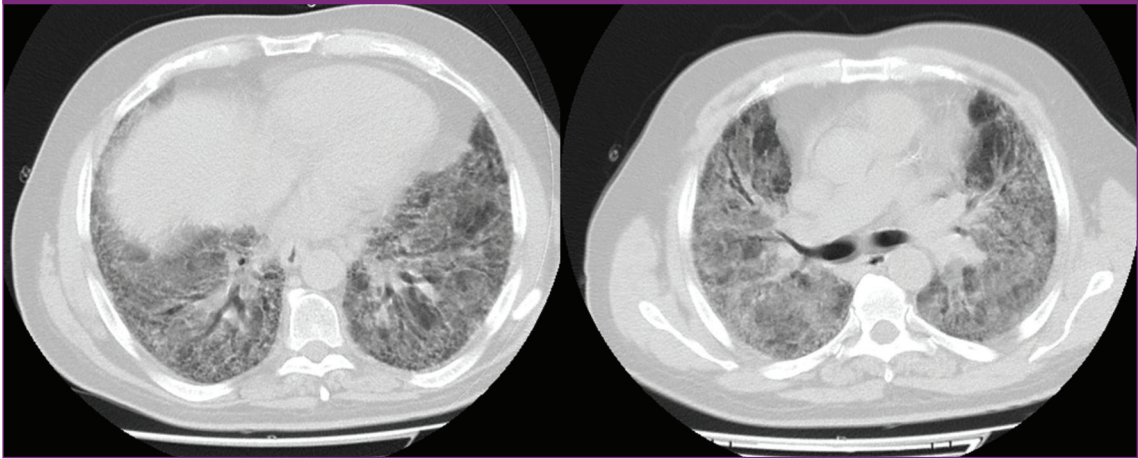
Radyoloji ve Histopatoloji

İPF-AA'nın en sık görülen radyolojik bulgusu, subplevral retiküler gölgeler ve balpeteği görünümü ile süperimpoze olmuş yeni gelişen buzlu cam alanlarıdır^(2,50,51). Buzlu cam opasiteleri, yaygın diffüz tutulum şeklinde olabileceği gibi (Resim 1,2), multifokal (Resim 3) ya da periferik alanlarda hakimiyet gösteren şekilde de (Resim 4) karşımıza çıkabilmektedir. Yapılan çalışmalarda diffüz tutulum olan İPF-AA hastalarının, lokal tutulum olanlara göre daha kötü prognoza sahip oldukları gösterilmiştir⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. Akira ve

ark.'nın YRBT'de 34'ü periferik, 8'i multifokal, 16'sı diffüz tutulum gösteren İPF hastasını değerlendirdikleri çalışmada, diffüz tutulum olan grupta mortalite anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada İPF-AA sonrası medyan sağkalım diffüz tipte 16 gün, multifokal tipte 240 gün, periferik tutulum olanlarda 540 gün olarak bulunmuştur⁽⁵²⁾. İPF hastalarında YRBT'de saptanan diffüz atenuasyon artışının diğer nedenleri olarak pulmoner ödem, ilaç ilişkili pnömoniler, infeksiyonlar (özellikle *Pneumocystis jirovecii* ve virüsler) sayılabilir⁽⁵⁵⁾.

OİP zemininde gelişen diffüz alveoler hasar (DAH), İPF-AA'nın en sık görülen histopatolojik bulgusudur. Bu hastalarda ayrıca organize pnömoni, tip 2 hücre metaplazisi ile görülen alveoler septal ödem bulguları, hyalin membran formasyonu, yaygın fibroblastik odak saptanabilir^(3,29,56,57).

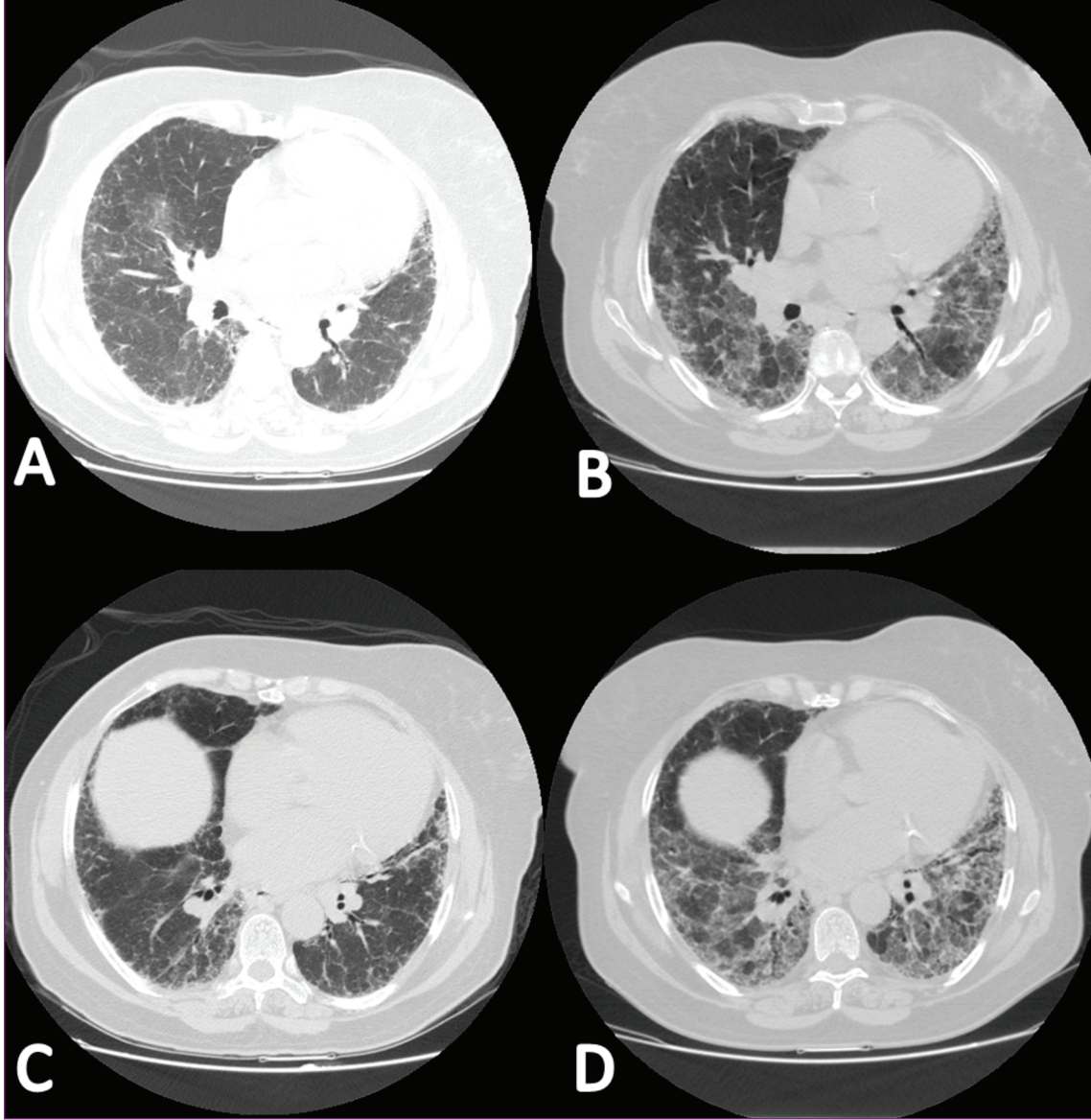
Resim 1. Kliniğimize nefes darlığı ile başvuran 57 yaşında İPF akut alevlenmesi tanısı alan erkek hastanın YRBT kesitlerinde orta ve alt zonlarda hakimiyet gösteren diffüz bilateral buzlu cam alanları, zeminde retiküler opasiteler ve bal peteği alanları.



Resim 2. İPF akut alevlenmesi gelişen hastanın tomografi kesitlerinde diffüz tip tutulum. Bilateral akciğer alanlarında bal peteği ve traksiyon bronşektazileri zemininde diffüz buzlu cam opasiteleri (Prof. Dr. Özlem Özdemir Kumbasar'ın izniyle alınmıştır.)



Resim 3. İki yıldır stabil seyreden İPF tanılı hastada akut alevlenme öncesi (A,C) ve sonrası (B, D) multifokal tutulum gösteren tomografi kesitleri. (Prof. Dr. Özlem Özdemir Kumbasar'ın izniyle alınmıştır.)



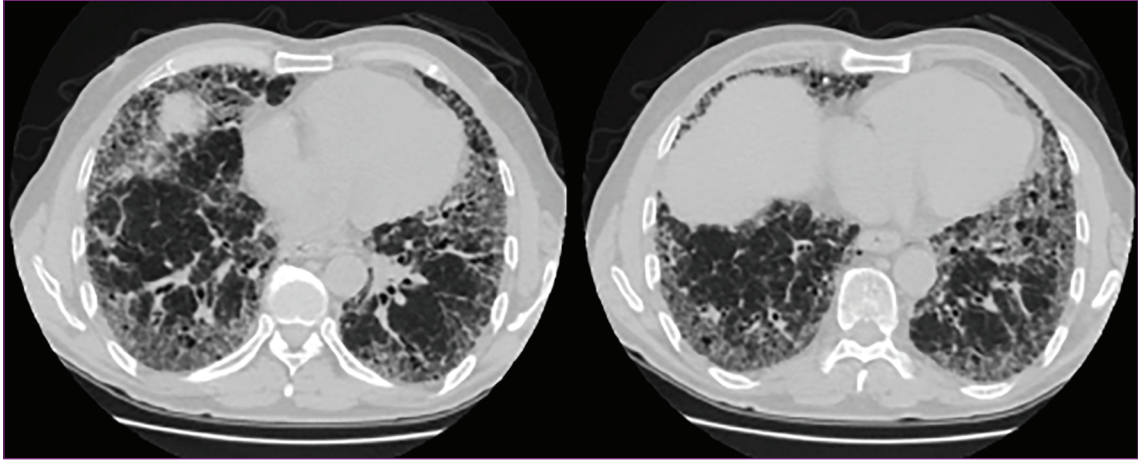
Tedavi

İPF-AA tedavisi ile ilgili spesifik olarak yapılmış randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Amerika Toraks Derneği, Avrupa Solunum Derneği, Japon Solunum Derneği ve Latin Amerika Toraks Derneği (ATS/ERS/JRS/ALAT) tarafından kabul edilmiş 2011 rehberine göre İPF-AA'da destek tedavi ve düşük kanıt düzeyinde kortikosteroidler önerilmektedir. Rehberin 2015 güncellemesinde ise bu konuda herhangi bir güncelleme yapılmamıştır^(58,59). İPF-AA tedavisi ile ilgili Fransız rehberinde ise kortikosteroid ve destek tedavi dışında intravenöz siklofosfamid tedavisi,

tromboemboli şüphesi olanlarda antikoagülan tedavi, enfeksiyonun dışlanamadığı olgularda ise geniş spektrumlu antibiyotiklerin de uygulanabileceği belirtilmektedir⁽⁶⁰⁾. Olası infeksiyöz bir etken tanımlanamayan hastalarda daha önceki kültür sonuçları, mekanik ventilatör destek başlangıcı ve sonuçları gibi faktörleri dikkate alan ampirik antimikrobiyal tedavi verilmelidir⁽⁶¹⁾.

İPF-AA tedavisi interstisyel akciğer hastalıkları açısından özelleşmiş, solunum yoğun bakımının olduğu ünitelerde yapılmalıdır. Noninvasif mekanik ventilasyon uygulanması hastaların solunum iş yükünü

Resim 4. İPF akut alevlenme gelişen hastanın tomografi kesitlerinde periferik ağırlıklı tutulum gösteren balpeteği alanlarına süperpoze olmuş buzlu cam alanları (Prof. Dr. Özlem Özdemir Kumbasar'ın izniyle alınmıştır.)



azaltarak hasta konforunu artıran önemli bir pal-yatif tedavi seçeneğidir⁽⁶¹⁻⁶³⁾. Yapılan bir çalışmada, 2007-2015 tarihleri arasında İPF-AA tanısı almış ve mekanik ventilasyon desteği verilen 62 hastanın retrospektif olarak değerlendirilmiş, pozitif ekspiryum sonu basınç (PEEP) uygulanan hastaların daha iyi sağkalım gösterdiği saptanmıştır⁽⁶⁴⁾.

Kortikosteroidlerin güçlü antiinflamatuvar özelliklerinin olması, diffüz alveoler hasarla seyreden başka bir hastalık olan erişkin respiratuar distres sendromu (ARDS)'de yararının gösterilmiş olması nedeniyle, yeterli kanıt olmamasına rağmen İPF-AA tedavisinde kullanılması bazı kaynaklarda önerilmektedir^(58,65,66). Kortikosteroidlerin İPF-AA'da kullanılmasının (1000 mg/gün metilprednizolon takibinde azalan dozlarda) raporlandığı ilk olgularda akciğer grafisi bulgularında, pulmoner fonksiyonlarda ve arteriyel kan gazı analizi sonuçlarında çeşitli derecelerde iyileşme saptanmıştır⁽³⁰⁾.

Song ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada, ≥ 500 mg/gün metilprednizolon veya değişen dozlarda prednizolon tedavisi alan 65 İPF-AA hastasında mortalite %55 olarak bildirilmiştir⁽⁵⁾. 2006'da yapılmış başka bir çalışmada ise pulse kortikosteroid (1 g/gün üç gün) ve takiben daha düşük dozlarda steroid tedavisi devam edilen 11 hastada üç aylık mortalite %82 olarak saptanmıştır⁽²⁹⁾. Kortikosteroid tedavinin İPF-AA'da etkinliğinin araştırıldığı kontrollü bir çalışma yapılmamıştır.

Akut alevlenme görülen İPF'li hastalarda herhangi bir enfektif neden olmasa da C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı ve lökosit sayısı

ve interlökin-8, α defensin ve ST2 (fibrosit proliferasyonundan sorumlu protein) düzeyleri artar. Bu artış aktifleşmiş T-hücreler ve nötrofiller nedeniyledir⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾. Bu nedenle kortikosteroid tedavinin yanına bazı sitotoksik ajanların eklenmesi gündeme gelmiş ve bu olgularda daha iyi sağkalım sonuçları elde edilmiştir⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾.

Siklofosfamid, alkileyici özelliği olan immunmodülatör bir ajandır, İPF-AA tedavisinde kortikosteroidler ile birlikte kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Bazı olgu serilerinde 500-750 mg/m² dozunda pulse steroid tedavisiyle birlikte kullanıldığı görülmektedir^(57,71,72). Bu olgu sunumlarının bir kısmında tedavinin sonuçlar üzerinde etkisi görülmezken, bir kısmında sonuçları iyileştirdiği görülmektedir. Novelli ve ark.'nın olgu serisinde, toplam 11 İPF-AA hastasına pulse steroid sonrasında (üç gün metilprednizolon 1 g/gün) maksimum 6 kür siklofosfamid tedavisi verilmiştir. Dört hasta 6 kürü tamamlayamadan kaybedilmiş, üç hastada yan etki ortaya çıkmıştır ve yazarlar hastalara kombine yüksek doz steroid ve siklofosfamid tedavisinin düşük yan etki oranı ve güvenli bir ilaç profili ile tedavide kullanılabileceğini belirtmiştir⁽⁷³⁾. Morawiec ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada ise kombine yüksek doz steroid ve siklofosfamid tedavisinin verildiği İPF-AA'lı 10 hasta ve subakut alevlenmesi olan (semptomların başlangıcından 30-90 gün geçmiş olan) yedi İPF hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada üç aylık sağkalım akut alevlenme olan grupta %50, subakut alevlenmesi olan grupta ise %100 olarak bulunurken, altı aylık sağkalım tüm hastalarda %56 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada siklofosfamid içeren kombinasyon

terapisinin bu hasta grubunda faydalı olabileceği belirtilmiştir⁽⁷⁰⁾. Siklofosamid ve steroidin İPF-AA tedavisinde kullanımının değerlendirildiği plasebo kontrollü Faz 3 çalışma halen devam etmekte olup, sonuçları henüz bildirilmemiştir (NCT02460588)⁽⁷⁴⁾.

Kalsinörin inhibitörü olan siklosporin A, İPF-AA tedavisinde steroidler ile birlikte kullanılmış diğer bir ajandır. Sakamoto ve ark.'nın 2010 yılında yapmış oldukları çalışmada, İPF-AA tanılı siklosporin (100-150 mg/gün) ve steroid (üç gün 1 g/gün, idame olarak 0.5-1 mg/kg/gün) tedavisi almış 11 hasta ile sadece steroid tedavisi almış 11 hastanın verileri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarında siklosporin alan grupta ilk atakta ölüm iki hastada görülür iken, sadece steroid alan grupta yedi hastada saptanmıştır. İlk alevlenmeden sonra ortalama sağkalım siklosporin grubunda 285 gün, siklosporin almayan grupta ise 60 gün olarak bildirilmiştir. Prognoz, siklosporin grubunda daha iyi olarak saptanmıştır⁽⁶⁸⁾. Yapılan başka bir çalışmada, yedisi siklosporin tedavisi (1-2 mg/kg/gün) almış, tümü kortikosteroid tedavi almış (üç gün 1 g/gün, idame olarak 40-60 mg metilprednizolon) 13 İPF-AA hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Siklosporin almamış olan altı hastanın tümü, akut alevlenme sonrası 66 hafta içinde kaybedilmiştir, siklosporin grubundaki yedi hastanın dördü 60, 120, 276 ve 208 haftalık sağkalım gösterirken, ikisi sekiz hafta içinde kaybedilmiştir. Bir kişinin ölüm nedeni siklosporin kullanımının bırakılmasından 87 hafta sonra viral ensefalit olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada, steroid tedavisine eklenen siklosporinin yeniden alevlenme gelişimini önlediği ve daha uzun bir sağkalım sağladığı bildirilmiştir⁽⁶⁹⁾. Homma ve ark. 2005 yılında yapmış oldukları çalışmada, steroid dirençli hastalarda siklosporinin interstisyel pnömoneilerde kullanımının etkinliğini değerlendirmiştir. Bu çalışmada siklosporin kullanılan İPF akut alevlenmelerinde prognozun, kullanılmayanlara göre daha iyi olduğu saptanmıştır⁽⁷⁵⁾.

Başka bir kalsinörin inhibitörü olan takrolimusun (20 mg/gün) İPF-AA tedavisinde pulse steroid tedavisi ile birlikte kullanıldığı hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği çalışma 2011 yılında Horita ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, steroid ile birlikte takrolimus alan beş hastanın dördünde, takrolimus almayan grupta ise on hastadan sadece birinde sağkalım sağlanmıştır. Takrolimus grubunda ortalanca sağkalım 92 günden daha uzun bulunurken, takrolimus almayan grupta 38 gün olarak saptanmıştır ($p < 0.05$)⁽⁷⁶⁾.

Nötrofil elastastaz inhibitörü olan sivelestat'ın İPF-AA tedavisinde kullanımı 2007 yılında yayınlanmış olan bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, 10 İPF-AA hastası 180 gün boyunca takip edilmiştir. Hastalar ilk üç gün pulse steroid ile sivelestat, sonrasında 0.5 mg/kg/gün prednizolon almıştır. 180 günün sonunda 10 hastanın dördü hayatta kalmış, bu olguların da tedavinin yedinci gününde başlangıca göre parsiyel arteriyel oksijen basıncı/inspire edilen oksijen fraksiyonu ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP), nötrofil sayısı ve CRP düzeyinde artış saptanmıştır⁽⁷⁷⁾.

İPF-AA'da, yararını gösteren randomize bir çalışma olmamasına rağmen, hastaların büyük bir bölümüne ampirik antibiyotik tedavisi uygulanmaktadır. Bu durum genellikle bu hastalarda ateş, grip benzeri semptomlar, BAL'da nötrofili saptanması nedeniyle^(29,78,79). İPF-AA hastalarında, fazladan ve uzamış antibiyotik tedavisinin uygulanması, mantar enfeksiyonlarının ve dirençli organizmaların insidansında artışa, yüksek maliyete ve istenmeyen antibiyotik reaksiyonlarına neden olmaktadır^(79,80). Ding ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada, İPF-AA hastaları prokalsitonin düzeyine göre antibiyotik tedavisi alanlar ve standart antibiyotik tedavisi alanlar şeklinde iki gruba randomize edilmiş, 0.25 ng/mL ve üzerinde prokalsitonin düzeyleri olan hastalara antibiyotik tedavisi uygulanmıştır. Çalışmada her üç günde bir prokalsitonin düzeyleri ölçülmüş ve prokalsitonin düzeyi 0.25 ng/mL değerinin altına düşene kadar tedavi sürdürülmüştür. Standart tedavi grubunda ise hastaların balgam kültürü, lökosit sayısı gibi konvansiyonel laboratuvar testleri dikkate alınmıştır. Çalışma sonunda antibiyotik verilme süresi prokalsitonin düzeyi ölçülen grupta daha düşük bulunmuştur (8.7 ± 6.6 gün vs 14.2 ± 5.2 gün, $p < 0.001$). Bununla birlikte tedavi başarısı, mortalite oranı, ventilatör ihtiyacı, hastane yatış süreleri açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır⁽⁷⁹⁾. İPF tedavisinde konvansiyonel ajanlar ile birlikte makrolid tedavisi verilen ve verilmeyen iki grubun karşılaştırıldığı çalışmada, 36 ay sonunda İPF-AA gelişim sıklığı makrolid grubunda %13.8 iken, makrolid almayan grupta %34.8 olarak bulunmuştur. Ek olarak makrolid grubunda sağkalım anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır⁽⁸¹⁾.

İPF-AA tedavisinde antikoagülan tedavi kullanılması ile ilgili farklı sonuçları olan çalışmalar bulunmaktadır. Bu konudaki ilk çalışmada, İPF-AA tedavisinde antikoagülan ve steroidin birlikte verildiği hasta grubunda, sadece steroid alan gruba göre sağkalım artmış, İPF-AA'ya bağlı mortalite ise azalmış olarak

bulunmuştur⁽⁸²⁾. Yapılan başka bir çalışmada ise, İPF-AA ve İPF tedavisinde warfarin kullanımının etkisiz olduğu, mortalitenin ise warfarin grubunda, plasebo grubuna göre daha yüksek olduğu (warfarin grubunda 14, plasebo grubunda 3, $p = 0.005$) saptanmıştır. Çalışma warfarin grubunda mortalitenin belirgin artmış olması nedeniyle erken sonlandırılmıştır (83). Bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde İPF tedavisinde antikoagülan kullanımının değerlendirildiği retrospektif bir kohortta, bir ve üç yıllık sağkalım oranları antikoagülan alan grupta, almayanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (sırasıyla %84 ve %53 vs. %89 ve %64)⁽⁸⁴⁾.

Vasküler koagülopatilerde kullanılabilen rekombinant human trombomodulin (rhTM), İPF-AA tedavisi alan 20 hastada prospektif olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olarak ise rhTM tedavisi almamış, altı eski İPF-AA vakası incelenmiştir. Hastalarda 1 g/gün metilprednizolon üç gün aldıktan sonra 1 mg/kg/gün prednizolon ile devam edilmiş, ayrıca 0.06 mg/kg/gün rhTM altı gün boyunca uygulanmıştır. Yirmisekiz günlük mortalite rhTM hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (%35 vs. %83, $p = 0.048$)⁽⁸⁵⁾. Hayakawa ve ark.'nın yapmış oldukları başka bir çalışmada, rhTM tedavisi ile pulse steroid tedavisi alan 10 İPF-AA hastası, rhTM tedavisi uygulanmamış daha önceden İPF-AA tedavisi verilen hastalar ile karşılaştırılmış, rhTM alan hasta grubunda $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ değeri sekizinci günde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında 28 günlük sağkalım açısından farklılık saptanmamıştır⁽⁸⁶⁾.

Antioksidan, antiinflamatuvar ve antifibrotik özellikleri olan transforming growth factor β (TGF- β) inhibitörü olarak etki eden, son yıllarda İPF tedavisinde onay almış pirfenidonun, Japonya'da yapılan faz 2 çalışmasında, plasebo grubuna göre pirfenidon grubunda akut alevlenme sıklığı anlamlı olarak azalmış saptanınca, çalışma erken sonlandırılmıştır⁽⁸⁷⁾. Ancak faz 3 çalışmaları olan CAPACITY 1, 2 (NCT00287729 and NCT00287716) ve ASCEND (NCT01366209) çalışmalarında İPF-AA üzerine etkisi saptanmamıştır^(88,89). Furuya ve ark.'nın Amerikan Toraks Derneği (ATS)'nin 2016 kongresinde poster olarak sunmuş oldukları çalışmalarında, İPF-AA hastalarında kortikosteroid ve rhTM tedavi ile birlikte pirfenidonun verilmiş, bir ay sonunda pirfenidon alan grupta sağkalım, pirfenidon almayan gruba göre daha yüksek (%92.9 vs. %58.3, $p = 0.003$) ve İPF-AA ortaya çıkışından itibaren sağkalım süresi pirfenidon grubunda, pirfenidon almayan gruba göre artmış olarak bulunmuştur (250

gün vs. 75 gün, $p = 0.043$)⁽⁹⁰⁾. Pirfenidonun İPF-AA tedavisinde kullanımının değerlendirildiği yayımlanmış bir çalışma şu an için mevcut değildir.

Tirozin kinaz reseptör blokörü olarak etki eden, İPF tedavisinde onay almış başka bir ilaç olan nintedanibin faz 2 TOMORROW çalışmasında (NCT00514683) 300 mg/gün nintedanib tedavisi alan İPF hastalarında yıllık alevlenme insidansı %2.4 iken, plasebo grubunda %15.7 olarak saptanmıştır ($p:0.02$)⁽⁹¹⁾. Faz 3 çalışmaları olan INPULSIS çalışmalarının INPULSIS-2 (NCT01335477) kolunda ise ilk alevlenmeye kadar geçen süre, plasebo grubuna göre artmış bulunmuştur⁽⁹²⁾. Nintedanibin İPF-AA tedavisinde kullanımına ilişkin kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Tomioka ve ark. 84 yaşındaki İPF tanılı hastalarına akut alevlenme tanısı konduktan sonra kortikosteroid ve antibiyotik tedavisi olmaksızın 300 mg/gün nintedanib başlandığını, 11. günde de hastanın oksijen desteği olmaksızın taburcu edildiğini sunmuşlar, nintedanibin İPF-AA tedavisinde faydalı olabileceğini belirtmişlerdir⁽⁹³⁾. Bu durumun tersine, İkedo ve ark. nintedanib tedavisi alan olgularında İPF-AA sırasında nintedanib tedavisini kesip, pulse steroid, siklofosamid, siklosporin ve polimiksin B ile hemoperfüzyon uyguladıklarını, hastanın kliniği stabil hale geldikten sonra nintedanib tedavisine tekrar başladıklarını belirten bir olgu sunmuşlardır (94).

Polimiksin B (PMX) ile hemoperfüzyon İPF-AA'da potansiyel tedavi yöntemlerinden birisidir. PMX, endotoksinleri ve reaktif oksijen radikallerini absorbe ederek, dolaşımdaki aktifleşmiş nötrofillerin endotel hasarına yol açmasını engeller. İPF-AA'ya benzer özellikte olan diffüz akciğer hasarı ile karakterize ARDS'de kullanımına dair çalışmalar mevcuttur⁽⁹⁵⁾. İPF-AA tanısı alan ve PMX tedavisi verilen altı hastanın değerlendirildiği çalışmada, altı hastanın döründe alveoler-arteriyel gradiyente düzelme olduğu, bu dört hastada başarılı weaning uygulandığı ve İPF-AA sonrasında 30 günden daha uzun sağkalım gösterdikleri görülmüştür⁽⁹⁶⁾. PMX ile hemoperfüzyon tedavisi uygulanmış 73'ü İPF tanısı olan toplam 160 interstisyel pnömoni (İP) akut alevlenmesi hastasının değerlendirildiği Japonya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, İPF-AA hastalarında tedavi sonrası nötrofil sayısında azalma, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ düzeyinde iyileşme olduğu saptanmıştır. Bu klinik değişiklikler tüm İPF hastalarının akut alevlenmelerinde de tespit edilmiştir. İPF-AA hastalarında bir ve üç aylık sağkalım oranları sırasıyla %70.1 ve %34.4 olarak bulunmuştur⁽⁹⁷⁾. Başka bir çalışmada, PMX tedavisi almış 9 İPF-AA hastasının sitokin düzeyleri incelenmiş;

IL-9, IL-12, IL-17, PDGF ve VEGF düzeylerinin PMX hemoperfüzyonu sonrası anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, VEGF düzeyinin azalması ile oksijenizasyonun iyileştiği görülmüştür⁽⁹⁸⁾. ATS 2014'de sunulmuş bir çalışmada, 18'i PMX tedavisi almış, 32 İPF-AA hastası retrospektif olarak değerlendirilmiş, PMX tedavisi alan grupta üç aylık sağkalım %74.4 iken, PMX tedavisi almayan grupta %8 olarak tespit edilmiştir⁽⁹⁹⁾. Yapılan başka bir çalışmada, pulse kortikosteroid tedavisi ile PMX tedavisi alan ve almayan toplam 50 hasta verileri karşılaştırılmış, PMX grubunda bir yıllık sağkalım anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (%41.7 vs. %9.8, $p=0.040$)⁽¹⁰⁰⁾.

İPF-AA patogeneğinde otoimmünite ile ilişkili hücrel apoptozisin de etkili olduğu düşünülmesi nedeniyle mevcut antikörlerin ve immünkomplekslerin azaltılmasının tedavide yeri olabileceği düşünülmüştür. Donahoe ve ark.'nın çalışmasında, yoğun bakımda plazmaferez, rituksimab ve intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisi verilen 11 İPF-AA hastası ile daha önceden konvansiyonel steroid tedavisi verilmiş 20 İPF-AA hastasının verileri karşılaştırılmıştır. Plazmaferez, rituksimab ve IVIG verilen hasta grubunun %82'sinde pulmoner gaz değişiminde düzleme saptanırken, kontrol grubunda bu oran %5 olarak tespit edilmiştir. Yine plazmaferez, rituksimab ve IVIG uygulanan grupta bir yıllık sağkalım 39 ± 14 olarak saptanırken, kontrol grubunda bu oran %0 olarak bulunmuştur ($p=0.038$)⁽¹⁰¹⁾. Gastroözefageal reflü (GER) ile ilişkili mikroaspirasyonların İPF ve İPF-AA etiolojisinde yer alabileceği düşünülmektedir. İPF hastalarının %90'ında GER tespit edilmiştir⁽¹⁰²⁾. Ayrıca yapılan bir çalışmada, İPF-AA hastalarının BAL incelemesinde pepsin düzeyi stabil İPF hastalarına göre artmış olarak saptanmıştır⁽⁴¹⁾. Bu nedenle anti-asit tedavilerin İPF-AA tedavisinde kullanılmasını değerlendiren çalışmalar düzenlenmiştir. Lee ve ark.'nın çalışmasında, üç randomize kontrollü çalışma verileri değerlendirilmiş, antiasit tedavi (proton pompa inhibitörü veya H2 antagonisti) alan İPF hastalarında, almayanlara göre daha az akut alevlenme geliştiği saptanmıştır⁽¹⁰³⁾. Yapılan başka bir çalışmada ise, antiasit tedavi alan İPF hastaları ile antiasit tedavi almayanlar arasında FVC değişimi, mortalite, hastane yatışı açısından farklılık bulunmamıştır⁽¹⁰⁴⁾.

Antioksidan özelliği olan N-asetil sisteinin, İPF ve İPF-AA tedavisinde kullanımını değerlendirildiği bir çalışmada, N-asetil sistein ve plasebo alan iki grup hasta 60 hafta boyunca izlenmiş ve gruplar arasında akut alevlenme açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır⁽¹⁰⁵⁾.

Sonuç olarak, İPF-AA tedavisiyle ilgili sonuçlanmış kontrollü, randomize bir çalışma yoktur. Mevcut veriler tedavide genel yaklaşımın kortikosteroidler, geniş spektrumlu antibiyotikler ve bazen immünsupresif tedavilerin kullanıldığı destekleyici tedavi şeklinde olmasını desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda, İPF-AA insidansını ve İPF-AA'da mortaliteyi azaltmada umut vadeden tedavi rejimleri mevcuttur. Prokalsitonin rehberliğinde antibiyotik tedavi planlaması, kortikosteroid ile kombine takrolimus tedavisi, polimiksin ile hemoperfüzyon bunların içinde öne çıkan tedavi stratejileridir.

KAYNAKLAR

1. Fujimoto H, Kobayashi T, Azuma A. Idiopathic pulmonary fibrosis: Treatment and prognosis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2015; 9(Suppl 1): 179-85.
2. Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: Shifting the paradigm. *Eur Respir J* 2015; 46(2): 512-20.
3. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(7): 636-43.
4. 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(3): 265-75.
5. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: Incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37(2): 356-63.
6. Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, et al. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Extended analysis of the pirfenidone trial. *Respir Res* 2011; 12: 93.
7. Sugino K, Nakamura Y, Ito T, Isshiki T, Sakamoto S, Homma S. Comparison of clinical characteristics and outcomes between combined pulmonary fibrosis and emphysema associated with usual interstitial pneumonia pattern and non-usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015; 32(2): 129-37.
8. Natsuizaka 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(7): 773-9.
9. Collard HR, Yow E, Richeldi L, Anstrom KJ, Glazer C, investigators IP. Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials. *Respir Res* 2013; 14: 73.
10. Ohshimo S, Ishikawa N, Horimasu Y, et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2014; 108(7): 1031-9.
11. Johansson KA, Vittinghoff E, Lee K, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur Respir J* 2014; 43(4): 1124-31.

12. Schupp JC, Binder H, Jager B, et al. Macrophage activation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2015; 10(1): e0116775.
13. Kishaba T, Tamaki H, Shimaoka Y, Fukuyama H, Yamashiro S. Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2014; 192(1): 141-9.
14. Mura M, Porretta MA, Bargagli E, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J* 2012; 40(1): 101-9.
15. Kondoh Y, Taniguchi H, Ebina M, et al. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis--Extended analysis of pirfenidone trial in Japan. *Respir Investig* 2015; 53(6): 271-8.
16. Judge EP, Fabre A, Adamali HI, Egan JJ. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 40(1): 93-100.
17. Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T, et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010; 27(2): 103-10.
18. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(18): 7552-7.
19. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet* 2013; 45(6): 613-20.
20. 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(4): 309-17.
21. Nakano Y, Yang IV, Walts AD, et al. MUC5B promoter variant rs35705950 affects MUC5B expression in the distal airways in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(4): 464-6.
22. Zhang Y, Noth I, Garcia JG, Kaminski N. A variant in the promoter of MUC5B and idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 364(16): 1576-7.
23. Konishi K, Gibson KF, Lindell KO, et al. Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(2): 167-75.
24. Cao M, Swigris JJ, Wang X, et al. Plasma Leptin is elevated in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 6940480.
25. Ando M, Miyazaki E, Abe T, et al. Angiopoietin-2 expression in patients with an acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Med* 2016; 117: 27-32.
26. Kurosu K, Takiguchi Y, Okada O, et al. Identification of annexin 1 as a novel autoantigen in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Immunol* 2008; 181(1): 756-67.
27. Kahloon RA, Xue J, Bhargava A, et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with antibodies to heat shock protein 70 have poor prognoses. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 768-75.
28. Okuda R, Matsushima H, Aoshiba K, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 for stable and acute phases of idiopathic pulmonary fibrosis. *Springerplus* 2015; 4: 657.
29. Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006; 27(1): 143-50.
30. Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993; 103(6): 1808-12.
31. Raghu G, Yang ST, Spada C, Hayes J, Pellegrini CA. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest* 2006; 129(3): 794-800.
32. Lee JS, Collard HR, Raghu G, et al. Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Med* 2010; 123(4): 304-11.
33. Selman M. A dark side of interferon-gamma in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(7): 945-6.
34. Tomioka H, Sakurai T, Hashimoto K, Iwasaki H. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: role of *Chlamydomphila pneumoniae* infection. *Respirology* 2007; 12(5): 700-6.
35. Ushiki A, Yamazaki Y, Hama M, Yasuo M, Hanaoka M, Kubo K. Viral infections in patients with an acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Investig* 2014; 52(1): 65-70.
36. Bando M, Ohno S, Oshikawa K, Takahashi M, Okamoto H, Sugiyama Y. Infection of TT virus in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2001; 95(12): 935-42.
37. Huie TJ, Olson AL, Cosgrove GP, et al. A detailed evaluation of acute respiratory decline in patients with fibrotic lung disease: aetiology and outcomes. *Respirology* 2010; 15(6): 909-17.
38. Oda K, Ishimoto H, Yamada S, et al. Autopsy analyses in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2014; 15: 109.
39. Santos GC, Parra ER, Stegun FW, Cirqueira CS, Capelozzi VL. Immunohistochemical detection of virus through its nuclear cytopathic effect in idiopathic interstitial pneumonia other than acute exacerbation. *Braz J Med Biol Res* 2013; 46(11): 985-92.
40. Simon-Blancal V, Freynet O, Nunes H, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: outcome and prognostic factors. *Respiration* 2012; 83(1): 28-35.
41. Lee JS, Song JW, Wolters PJ, et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 39(2): 352-8.
42. Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax* 2011; 66(3): 226-31.
43. Bando M, Ohno S, Hosono T, et al. Risk of acute exacerbation after video-assisted thoracoscopic lung biopsy for interstitial lung disease. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2009; 16(4): 229-35.
44. Sakamoto S, Homma S, Mun M, Fujii T, Kurosaki A, Yoshimura K. Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia following lung surgery in 3 of 68 consecutive patients: a retrospective study. *Intern Med* 2011; 50(2): 77-85.
45. Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Acute exacerbation of IPF following diagnostic bronchoalveolar lavage procedures. *Respir Med* 2012; 106(3): 436-42.

46. Samejima J, Tajiri M, Ogura T, et al. Thoracoscopic lung biopsy in 285 patients with diffuse pulmonary disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2015; 23(2): 191-7.
47. Kenmotsu H, Naito T, Kimura M, et al. The risk of cytotoxic chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6(7): 1242-6.
48. 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(8): 504-7.
49. Ghatol A, Ruhl AP, Danoff SK. Exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis triggered by pulmonary and nonpulmonary surgery: a case series and comprehensive review of the literature. *Lung* 2012; 190(4): 373-80.
50. Hyzy R, Huang S, Myers J, Flaherty K, Martinez F. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132(5): 1652-8.
51. Poletti V, Ravaglia C, Bucciolini M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and prognostic evaluation. *Respiration*. 2013; 86(1): 5-12.
52. 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(4): 372-8.
53. Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayashi C, Nishioka M, Yamamoto S. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168(1): 79-83.
54. Fujimoto K, Taniguchi H, Johkoh T, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality. *Eur Radiol* 2012; 22(1): 83-92.
55. Lloyd CR, Walsh SL, Hansell DM. High-resolution CT of complications of idiopathic fibrotic lung disease. *Br J Radiol* 2011; 84(1003): 581-92.
56. Larsen BT, Colby TV. Update for pathologists on idiopathic interstitial pneumonias. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136(10): 1234-41.
57. Parambil JG, Myers JL, Ryu JH. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest* 2005; 128(5): 3310-5.
58. 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(6): 788-824.
59. Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(2): 3-19.
60. Cottin V, Crestani B, Valeyre D, et al. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev* 2014; 23(132): 193-214.
61. Papiris SA, Manali ED, Kolilekas L, et al. Clinical review: idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations--unravelling Ariadne's thread. *Crit Care* 2010; 14(6): 246.
62. Aliberti S, Messinesi G, Gamberini S, et al. Non-invasive mechanical ventilation in patients with diffuse interstitial lung diseases. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 194.
63. Yokoyama T, Kondoh Y, Taniguchi H, et al. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2010; 49(15): 1509-14.
64. Suzuki A, Taniguchi H, Ando M, et al. Prognostic evaluation by oxygenation with positive end-expiratory pressure in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective cohort study. *Clin Respir J* 2016. doi: 10.1111/crj.12602.
65. Cottin V, Crestani B, Valeyre D, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis. From the National Reference and the Competence centers for rare diseases and the Societe de Pneumologie de Langue Francaise. *Rev Mal Respir* 2013; 30(10): 879-902.
66. Spagnolo P, Wells AU, Collard HR. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Drug Discov Today* 2015; 20(5): 514-24.
67. Tajima S, Oshikawa K, Tominaga S, Sugiyama Y. The increase in serum soluble ST2 protein upon acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003; 124(4): 1206-14.
68. Sakamoto S, Homma S, Miyamoto A, Kurosaki A, Fujii T, Yoshimura K. Cyclosporin A in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2010; 49(2): 109-15.
69. Inase N, Sawada M, Ohtani Y, et al. Cyclosporin A followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid. *Intern Med* 2003; 42: 565-70.
70. Morawiec E, Tillie-Leblond I, Pansini V, Salleron J, Remy-Jardin M, Wallaert B. Exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis treated with corticosteroids and cyclophosphamide pulses. *Eur Respir J* 2011; 38(6): 1487-9.
71. Oda K, Yatera K, Fujino Y, et al. Efficacy of concurrent treatments in idiopathic pulmonary fibrosis patients with a rapid progression of respiratory failure: an analysis of a national administrative database in Japan. *BMC Pulm Med* 2016; 16(1): 91.
72. Okamoto T, Ichiyasu H, Ichikado K, et al. Clinical analysis of the acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2006; 44: 359-67.
73. Novelli L, Ruggiero R, De Giacomi F, et al. Corticosteroid and cyclophosphamide in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a single center experience and literature review. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2016; 33(4): 385-91.
74. Assistance Publique – Hôpitaux de Paris. Cyclophosphamide added to corticosteroid in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a placebo-controlled randomized trial. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine (US). 2000- [cited 18 Feb 2016]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02460588>.
75. Homma S, Sakamoto S, Kawabata M, et al. Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. *Intern Med* 2005; 44(11): 1144-50.
76. Horita N, Akahane M, Okada Y, et al. Tacrolimus and steroid treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2011; 50(3): 189-95.

77. Nakamura M, Ogura T, Miyazawa N, et al. Outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic interstitial fibrosis (IPF) treated with sivelestat and the prognostic value of serum KL-6 and surfactant protein D. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2007; 45(6): 455-9.
78. Juarez MM, Chan AL, Norris AG, Morrissey BM, Albertson TE. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis-a review of current and novel pharmacotherapies. *J Thorac Dis* 2015; 7(3): 499-519.
79. Ding J, Chen Z, Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Med Sci* 2013; 10(7): 903-7.
80. Antoniou KM, Cottin V. The challenge of acute exacerbation of pulmonary fibrosis. *Respiration* 2012; 83(1): 13-6.
81. Kuse N, Abe S, Hayashi H, et al. Long-term efficacy of macrolide treatment in idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective analysis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2016; 33: 242-6.
82. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 1475-82.
83. 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(1): 88-95.
84. Tomassetti S, Ruy JH, Gurioli C, et al. The effect of anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis in real life practice. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013; 30: 121-7.
85. Tsushima K, Yamaguchi K, Kono Y, et al. Thrombomodulin for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: a proof of concept study. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 29(2): 233-40.
86. Hayakawa S, Matsuzawa Y, Irie T, Rikitake H, Okada N, Suzuki Y. Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a single arm, non-randomized prospective clinical trial. *Multidiscip Respir Med* 2016; 11: 38.
87. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(9): 1040-7.
88. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377(9779): 1760-9.
89. 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(22): 2083-92.
90. Furuya SSK, Shimizu H, Sekiya M, et al. Efficacy of pirfenidone for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(A2694).
91. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365(12): 1079-87.
92. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2071-82.
93. Tomioka H, Takada H. Treatment with nintedanib for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirol Case Rep* 2017; 5(2): e00215.
94. Ikeda S, Sekine A, Baba T, et al. Administration of nintedanib after discontinuation for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a case report. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 38.
95. Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, et al. Effect of polymyxin B-immobilized fiber on blood metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in acute respiratory distress syndrome patients. *Blood Purif* 2004; 22(3): 256-60.
96. Seo Y, Abe S, Kurahara M, et al. Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2006; 45(18): 1033-8.
97. Abe S, Azuma A, Mukae H, et al. Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. *Intern Med* 2012; 51(12): 1487-91.
98. Oishi K, Mimura-Kimura Y, Miyasho T, et al. Association between cytokine removal by polymyxin B hemoperfusion and improved pulmonary oxygenation in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cytokine* 2013; 61(1): 84-9.
99. Enomoto N OY, Kono M, Hashimoto D, et al. Analysis of an indication for direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column (PMX-DHP) therapy for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: A1419.
100. 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(24): 3551-9.
101. Donahoe M, Valentine VG, Chien N, et al. Autoantibody-targeted treatments for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2015; 10(6): e0127771.
102. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27(1): 136-42.
103. 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(5): 369-76.
104. 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(5): 381-9.
105. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research N, Martinez FJ, de Andrade JA, et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2093-101.