

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis: Akut Atak

Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Acute Attack

Dr. Gamze KIRKIL

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

ÖZET

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) hastalarında akut gelişen, yeni, yaygın dağılımlı alveolar patoloji ile karakterize, klinik olarak anlamlı solunumsal bozulma şeklinde ortaya çıkan durum İPF-akut atak (AA) olarak tanımlanmaktadır. Bir ve üç yıllık insidans oranları %14.2 ve 20.7 olarak bildirilmiştir. İPF-AA gelişimi için en önemli risk faktörü düşük FVC düzeyidir. Tanı için tüm hastalarda toraks bilgisayarlı tomografisi çektilmesi önerilmektedir; fibrozis alanlarına süperempoze olmuş buzlu cam alanları/konsolidasyon varlığı tanıyı destekler. Günümüzde İPF-AA'nın efektif, ispatlanmış bir tedavisi yoktur, ancak genel eğilim yüksek doz steroid başlanmasıdır. Akut atak geçiren hastalarda ortalama survey 2.2 aydır, hastane mortalitesi %50 olarak bildirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: İPF, akut atak, tanı, tedavi.

SUMMARY

Idiopathic pulmonary fibrosis-acute attack (IPF-AA) is characterised by acute, new, diffuse alveolar pathology with significant respiratory deterioration in IPF patients. One and 3 year incidence rates are 14.2% and 20.7%. The most important risk factor for developing acute attack is decline in FVC. Thorax computerised tomography is recommended for all patients for diagnosis; ground glass opasification/consolidation superimposed on fibrosis areas support the diagnosis. Currently, there is no effective, proven treatment for IPF-AA, but usually pulse corticosteroids are administered. Mean survey after acute attack is 2.2 month, in-hospital mortality is 50%.

Keywords: IPF, acute attack, diagnosis, treatment.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Gamze KIRKIL
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ
e-posta: gamkirkil@yahoo.com
DOI: 10.5152/gghs.2018.020

GİRİŞ

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF); nedeni bilinmeyen, kronik ve progresif fibrozisle seyreden, akciğerlere sınırlı, sıklıkla ileri yaşta görülen, histopatolojik ve radyolojik olarak olağan interstisyel pnömoni (UIP) ile karakterize, en sık saptanan interstisyel pnömoni formudur. Tanıdan itibaren ortalama survey 2.5-3.5 yıl olarak bildirilse de hastalar arasında belirgin farklılık olabilir. Bu nedenle İPF seyri öngörmek mümkün olmayabilir. Genel olarak ileri yaş (> 70), sigara öyküsü, düşük vücut kitle indeksi, ağır fizyolojik bozukluk, radyolojik olarak yaygın hastalık ve pulmoner hipertansiyon varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir⁽¹⁾.

TANIM

İPF hastalarında, hastalık seyri sırasında akut solunumsal bozulmalar görülebilir. Bu akut bozulmaların çoğu idiyopatik ve bu akut bozulma atakları İPF akut atak (İPF-AA) olarak tanımlanmıştır. İlk tanımlanan İPF akut atak tanı kriterleri Tablo 1'de sunulmuştur⁽²⁾.

Daha sonraki tanımlamada "idiyopatik" kelimesinin çıkarılması uygun görülmüştür; kalp yetmezliği veya sıvı yüklenmesi ile tam olarak açıklanamayan, yeni bilateral buzlu cam/konsolidasyon alanı ile karakterize her türlü akut solunum olayı akut atak olarak tanımlanmıştır. Akut atağı idiyopatik olarak tanımlamanın gereksiz bir kısıtlama olduğu vurgulanmıştır. Çünkü idiyopatik İPF-AA'ların klinik özellikleri ve prognozları non-idiyopatik (enfeksiyon, aspirasyon vb.) ataklar ile benzer bulunmuştur⁽³⁾.

Tablo 1. İPF akut atak tanı kriterleri (2 no'lu kaynaktan alınmıştır).

Önceden veya eş zamanlı konmuş İPF tanısı
Nedeni açıklanamayan dispne gelişmesi veya kötüleşmesi
Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YRBT) UIP paterni ile karakterize retiküler infiltrasyon veya bal peteği üzerine eklenen yeni gelişmiş bilateral buzlu cam veya konsolidasyon varlığı
Endotrakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj sıvısında pulmoner enfeksiyon olmadığının kanıtlanması
Alternatif nedenlerin dışlanması;
Sol kalp yetmezliği
Pulmoner emboli
Akut akciğer hasarının tanımlanmış nedenleri

İPF-AA'nın revize tanımı; akut, yeni, yaygın dağılımlı alveolar patoloji ile karakterize klinik olarak anlamlı solunumsal bozulma şeklinde yapılmaktadır. Yeni tanımlamada diğer bir değişiklik "30 gün" yerine "tipik olarak bir aydan az" ifadesinin kullanılmasıdır. Otuz günün rastgele seçildiği, daha esnek olunması gerektiği ve birkaç gün-hafta sürecinin tanım dışına bırakılmaması gerektiği vurgulanmıştır. Tanı kriterlerinden biri de kalp yetmezliği veya sıvı yüklenmesinin neden olduğu akut solunumsal bozulmanın ekarte edilmesidir. Revize tanım Tablo 2'de sunulmuştur⁽⁴⁾.

İPF-AA tanımını klinik olarak karşılayan ancak BT verisi olmaması nedeniyle dört tanı kriterini taşımayan durumlar "şüpheli akut atak" olarak tanımlanmaktadır.

PATOFİZYOLOJİ

İPF-AA patofizyolojisinde; alveolar makrofajlar tarafından üretilen proinflamatuvar sitokinlerin aşırı ekspresyonu, bunun sonucu olarak nötrofillerin kemotaksisi, aynı zamanda profibrotik rolü olan antiinflamatuvar M2 sitokinlerin aşırı üretimi rol oynamaktadır. T-helper 2 hücrelerinden salınan, proinflamatuvar uyarı ile sentezi artan bir protein olan ST2 serum düzeylerinin akut atak sırasında arttığı, bu nedenle de sistemik inflamasyonun İPF-AA'nın temel özelliği olduğu bildirilmiştir⁽⁵⁾.

Her ne kadar İPF-AA idiyopatik olarak kabul edilse de, diffüz alveolar hasarın varlığı akut zararlı bir etkenle olayın tetiklendiğini düşündürmektedir. İPF-AA nedeni olabilecek etkenleri düşünürken akut akciğer hasarı (ALI)'nin etyolojisini göz önüne almak faydalı olacaktır, çünkü her ikisinin birçok klinik özellikleri benzerdir. Yapılan bir çalışmada, klinik ve radyolojik olarak ALI tanısı alan

Tablo 2. İPF-AA revize tanım ve tanı kriterleri.

Revize tanım

Akut, yeni ve yaygın dağılımlı alveolar patoloji ile karakterize klinik olarak anlamlı solunumsal bozulma

Revize tanı kriterleri

Önceden veya aynı anda konan İPF tanısı

Bir aydan daha kısa sürede dispne akut kötüleşme veya ortaya çıkma

Toraks BT'de altta yatan UIP paterni üzerine eklenen yeni bilateral buzlu cam opasiteleri ve/veya konsolidasyon varlığı

Kötüleşmenin tam olarak kalp yetmezliği veya sıvı yüklenmesi ile açıklanamaması

hastaların akciğer dokularının histopatolojik incelenmesi sonucu İPF-AA varlığı saptanmıştır⁽⁶⁾. ALI nedenleri; enfeksiyon, aspirasyon, ilaçlar, masif transfüzyon ve cerrahidir. Günümüzde yayınlanan çok sayıda makalede, aynı etkenlerin İPF-AA'ya da neden olduğu bildirilmiştir. Bunlar içinde enfeksiyonlar özellikle önemlidir; bazı İPF hastalarında ateş, grip benzeri semptomlar ve BAL sıvısında nötrofili varlığı tanımlanmamış bir enfeksiyöz etkenin varlığını akla getirmektedir. Yapılan bir çalışmada, İPF-AA hastalarının %9'unda sık rastlanan viral enfeksiyon etkenleri (parainfluenza, rhinovirus, coronavirus) saptanmıştır⁽⁷⁾. İPF-AA nedeni ile ölen hastaların postmortem örneklerinin değerlendirmesinde, bazı kohortlarda daha önce tanı konmamış respiratuar enfeksiyon varlığı tanımlanmıştır⁽⁸⁾. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, İPF-AA hastalarının BAL sıvısında bakteri yükünün stabil döneme göre arttığı bildirilmiştir⁽⁹⁾.

İPF-AA tetikleyici faktörlerinden biri de aspirasyonlardır. Bazı İPF-AA hastalarının BAL sıvısında yüksek düzeyde saptanan pepsin seviyeleri, aspirasyonun ataktan sorumlu olabileceğini düşündürmüştür⁽¹⁰⁾. Mikroaspirasyonların etken olabileceği üç klinik çalışmanın post-hoc analizleri sonucunda saptanmıştır; bu çalışmaların plasebo alan grubunda, sadece antiasid tedavi almayanlarda akut atak saptanmıştır⁽¹¹⁾. Bu durum muhtemelen antiasid tedavinin mikroaspirasyon ilişkili akciğer hasarını azaltmasına bağlıdır. Ayrıca, küçük bir kohort çalışmada, İPF-AA gelişen hastalarda gastroözefajial reflü prevelansının arttığı da bildirilmiştir⁽¹²⁾.

Başka bir grup hastada İPF-AA nedeni olarak akciğerlerin mekanik stresinin artması öne sürülmüştür, akciğer biyopsileri, bronkoskopi veya BAL uygulamaları buna örnektir^(13,14). Retrospektif çalışmalarda, İPF hastalarında akciğer kanseri rezeksiyonu sonrası akut solunumsal kötüleşme ortaya çıktığı, akut atak insidansının %7'den %32'ye yükseldiği bildirilmiştir^(15,16).

Uzamış mekanik ventilasyon, yüksek tidal volüm, yüksek konsantrasyonda oksijen desteği de potansiyel etkenler arasındadır⁽¹⁷⁾. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, dış hava kirliliğinin özellikle ozon ve nitrojen dioksidin İPF-AA nedeni olabileceği bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Bazı biyolojik (anakinra, etanercept, infliximab), nonbiyolojik (ambrisentan), immünmodülatör (everolimus, interferon alpha ve beta) ve antineoplastik (konvansiyonel kemoterapötikler veya tirozin kinaz inhibitörleri gibi yeni ilaçlar) ajanların da İPF-AA gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

İPF-AA gelişiminde immünolojik regülasyonun da önemli olduğu bilinmektedir. Bir otoantijen olan annexin 1'in İPF-AA hastalarında hem humoral hem de hücrel immünolojik yanıtı tetikleyebileceği bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Kollajen-spesifik bir şaperon olan ısı şok protein 47 (HSP47) serum düzeyinin İPF-AA hastalarında stabil dönem İPF hastalarına göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır, bu bulgu HSP47'nin patogeneze rol oynadığını düşündürmektedir⁽²⁰⁾. Başka bir çalışmada, memeli nötrofil peptid ailesinden olan α -defensin ekspresyonunun İPF-AA hastalarında arttığı gösterilmiştir⁽²¹⁾. Ayrıca, İnterlökin 1 reseptör ailesinden olan, T helper 2 hücreler tarafından eksprese edilen ve proinflamatuvar sitokinler tarafından sentezi artan ST2 protein düzeyinin de İPF-AA hastalarında kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek olduğu saptanmıştır⁽⁵⁾. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, tip II alveolar epitel hücre hasar proliferasyon belirteçleri (KL-6, sürfaktan protein-D), endotel hücre hasar belirteçleri (von Willebrand factor gibi) ve koagülasyon anomali belirteçlerinin (protein C, trombomodulin, PAI-1) plazma düzeylerinin İPF-AA hastalarında stabil İPF hastalarına ve ARDS hastalarına göre yüksek saptandığı bildirilmiştir⁽²²⁾.

İNSİDANS

İPF-AA insidansı ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir, çünkü insidans hastalık şiddeti, tanıya kadar olan gecikme, kullanılan tanı kriterleri ve enfeksiyonu dışlama çabaları ile büyük oranda ilişkilidir. Çok sayıda hastanın dahil edildiği klinik çalışmalarda, plasebo kolunda bir yıl süresince insidans %6-16 olarak bildirilmiştir⁽²³⁻²⁵⁾. Yakın dönemde yapılan 461 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada, bir ve üç yıllık insidans oranları %14.2 ve 20.7 olarak bildirilmiştir⁽²⁶⁾. Altı klinik çalışmanın dahil edildiği metaanalizde ise, her 1000 hasta yılı için ortalama 41 akut atak geliştiği belirtilmiştir⁽²⁷⁾. Klinik çalışmaların majör limitasyonu, klinik verilerin yetersiz olması nedeni ile atakların kayıt edilmesinde eksiklik olmasıdır; örneğin STEP-IPF çalışmasının post-hoc analizinde, 2007 kriterleri katı olarak uygulandığında İPF-AA insidansı 1000 hasta yılında 40 olarak bildirilmiştir⁽³⁾. Ancak hem kesin hem de şüpheli akut ataklar dahil edildiğinde insidans 1000 hasta yılında 200'e çıkmıştır. Amerika'da > 65 yaş olan kişilerde İPF prevelansı 500/100.000 kişi-yıl olarak tahmin edilmektedir⁽²⁸⁾. İPF-AA insidansı yıllık en az %5 kabul edilirse, kesin tanılı İPF-AA oranı 25/100.000 kişi-yıl, şüpheli İPF-AA oranı ise bu rakamın yedi katı olarak hesaplanabilir.

RİSK FAKTÖRLERİ

İPF seyri sırasında herhangi bir dönemde akut atak gelişebilir, ancak özellikle altı ayın sonunda FVC değerinde belirgin azalma olan hastalarda atak gelişimi daha sıktır⁽²⁹⁾. Birçok çalışmada, düşük FVC düzeyi İPF-AA gelişimi için en önemli risk faktörü olarak tanımlanmıştır^(3,26,29).

Sigara öyküsü ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur; sigara içiminin akut atak gelişimini önlediğini savunanlar⁽²⁶⁾ yanında, sigara içiminin atak gelişimi ile ilgisinin olmadığını bildirenler de vardır⁽³⁰⁾. Pulmoner hipertansiyon varlığı endotelial disfonksiyon nedeni ile atak riskini artırır⁽³¹⁾. Mevsimlerin de atak gelişimini etkilediği bildirilmiştir, özellikle kış ve ilkbahar aylarında İPF-AA riskinin arttığı tespit edilmiştir^(3,32,33). Ayrıca, geçmişte atak öyküsü olanlarda tekrar atak geçirme riski daha yüksektir⁽³³⁾. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, kardiyovasküler hastalık varlığı, yüksek GAP evresi (≥ 2), BAL sıvısında yüksek eozinofil yüzdesi ($\geq \%3.21$) atak gelişimi ile ilişkili bulunmuştur⁽³⁴⁾.

KLİNİK

İPF-AA gelişen hastalarda saptanan bulgular sıklıkla dispne ve ağır hipoksemidir, bazı hastalarda ateş, öksürük, grip benzeri bulgular gözlenebilir. Öyküde sigara alışkanlığı, toksik maruziyet, kullanılan ilaçlar (kortikosteroid, immünsüpresif tedavi, kardiyak hastalık, mevcut veya geçirilmiş solunum sistemi enfeksiyonu, otoimmün hastalıklar) sorgulanmalıdır. Fizik muayenede; takipne, siyanoz, çomak parmak, bilateral inspiratuar raller ve alt ekstremitelerde ödem tespit edilebilir.

Solunum fonksiyon bozukluğunun derecesi hastalar arasında belirgin farklılık gösterir. Hastaların çoğunda ağır solunum yetmezliği gelişir ve teorik olarak mekanik ventilasyona uygun olurlar⁽³⁵⁾.

RADYOLOJİ

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YRBT) klasik bulgu önceden var olan UIP paterni üzerine eklenen buzlu cam opasiteleri veya konsolidasyon varlığıdır. Buzlu cam alanları yaygın olan hastalarda mortalitenin, periferik veya yamasal opasiteleri olan hastalara göre daha yüksek olduğu ve tedaviye daha az yanıt verdikleri bildirilmiştir⁽³⁶⁾. Çok yakın dönemde yapılan bir çalışmada, YRBT'de asimetric tutulum olmasının mortalite için önemli bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Ellidokuz İPF-AA hastasının dahil edildiği bu çalışmada, asimetric tutulum olanlarda 180 günlük mortalite %30.5 iken simetric tutulum gözlenenlerde %68.2 olarak saptanmıştır⁽³⁷⁾.

PATOLOJİ

İPF-AA patolojisi; UIP paterni üzerine eklenmiş diffüz alveolar hasar veya organize pnömoninin eşlik ettiği akut akciğer hasarı ile karakterizedir⁽³⁸⁾. İPF-AA geçiren ve iyileşen hastaların uzun dönem prognozları genellikle iyidir, ancak bazı hastalarda rekürrens veya kronik, progresif fonksiyonel bozulma görülebilir⁽³⁹⁾. İPF-AA nedeni ile ex olmuş hastaların otopsi örneklerinde diffüz alveolar hasar dışında pulmoner hemoraji, pulmoner tromboemboli, akciğer karsinomu gibi durumların da gözlenebildiği bildirilmiştir⁽⁸⁾.

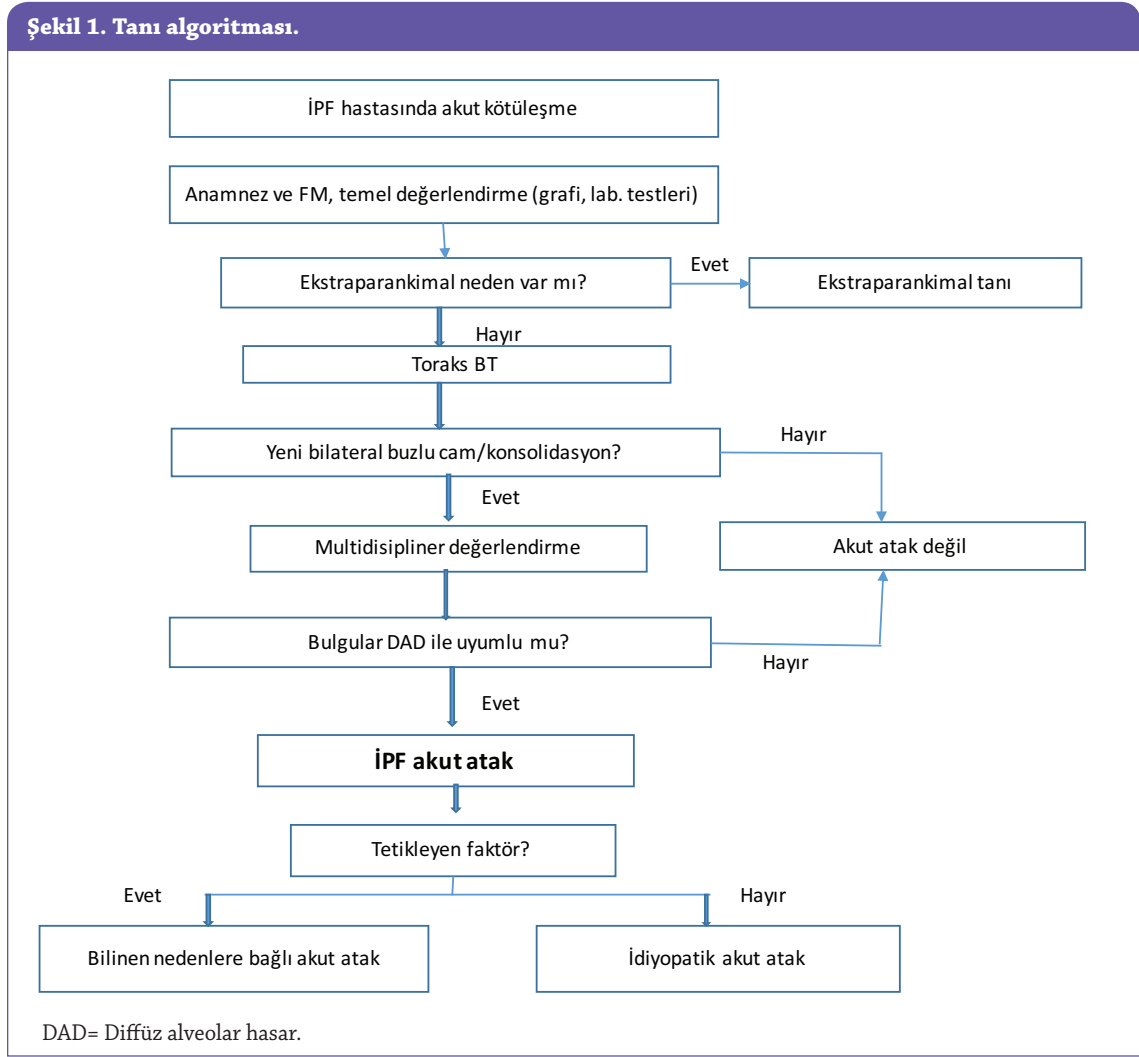
TANI

Akut solunumsal kötüleşme ile başvuran İPF hastalarında ekstraparankimal nedenler (pulmoner emboli, pnömotoraks, plevral efüzyon vb.) dikkatle araştırılmalıdır, akut atak tanısını destekleyecek radyolojik, histopatolojik bulgular tanımlanmalıdır. Bu amaçla tüm hastalarda istenecek tetkik YRBT olmalıdır. YRBT'de görülen buzlu cam alanları devam eden fibroproliferatif süreç varlığında gelişen diffüz alveolar hasarın göstergesi olabilir ancak İPF-AA'ya özgü değildir ve enfeksiyonlar ile ilişkili olabilir. Nedeni bilinmeyen, hızla gelişen solunum yetmezliği varlığında tüm İPF hastalarında pulmoner emboliyi ekarte etmek için tanıda altın standart olan BT pulmoner anjiyografi çekilmesi önerilmektedir⁽⁴⁰⁾.

Akut atak şüphesi varlığında enfeksiyonu dışlamak zordur. Solunum örneklerinde bakteri, fırsatçı patojen veya solunum yolu virüslerinin tanımlanması için çaba gösterilmelidir ancak mikrobiyolojiden negatif sonuç alınmasının olası bir enfeksiyonu ekarte etmeyeceği akıldan tutulmalıdır. *S. pneumoniae* veya *Legionella* için üriner antijen, kan ve balgam kültürleri gibi noninvaziv moleküler metodlar kullanılabilir. Akut solunum yetmezliğinin diğer nedenlerini özellikle enfeksiyonu ekarte etmek için BAL faydalı olabilir. Ancak genellikle ağır dispne ve solunum yetmezliği varlığı nedeniyle bronkoskopi yapılması zordur, bu nedenle her hastada kar-zarar oranı göz önünde bulundurulmalı ve bireysel olarak karar verilmelidir. Eğer yapılabılırsa BAL'da saptanacak bulgular; nötrofil ve hiperplastik tip II hücrelerde artış⁽⁴¹⁾. İPF-AA'nın revize tanımı ve tanı kriterleri göz önünde bulundurulursa, enfeksiyon veya diğer tetikleyici faktörlerin dışlanmasının akut atak tanısı için gereksiz olduğu söylenebilir. Tanı algoritması Şekil 1'de sunulmuştur⁽⁴²⁾.

Akut klinik kötüleşmenin nedeni olabilecek konjestif kalp yetmezliği varlığını tanımlamada transtorasik ekokardiyografi faydalıdır, ayrıca pulmoner hipertansiyonun indirekt bulguları da saptanabilir.

Şekil 1. Tanı algoritması.



Açık akciğer biyopsisi ile İPF-AA kesin tanısı konulabilmekle birlikte, İPF-AA şüphesi varlığında uygulanması birçok hastada kontrendikedir⁽³⁸⁾. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve entübe edilmiş hastalarda diğer diffüz parankimal akciğer hastalıkları ekarte edilemiyorsa ve İPF tanısı akut atak öncesi konmuşsa açık akciğer biyopsisi düşünülebilir.

PROGNOZ

Mevcut veriler, İPF'ye bağlı ölümlerin %46'sının akut atak sonrası geliştiğini göstermektedir⁽⁴³⁾. Akut atak geçiren hastalarda ortalama survey 2.2 aydır, hastane mortalitesi %50 olarak bildirilmektedir⁽²⁶⁾. Çok yakın dönemde yapılan bir çalışmada, İPF-AA geçiren 47 hastanın sadece 28'inin atak sonrası üçüncü ayda halen yaşadığı bildirilmiştir⁽⁴⁴⁾. Ellidokuz İPF-AA hastasının retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada, İPF evresi, GAP indeksi, semptom süresi ve YRBT skoru univariate analiz sonucu prognoz ile ilişkili bu-

lunmuştur, multivariate analizde ise semptom süresi anlamlı prognostik faktör olarak kalmıştır (yaşayanlarda semptom süresi ortalama üç gün, yaşamayanlarda 6.5 gün). Ayrıca, tedaviye geç başlananlarda (> 5 gün) survey süresinin erken başlananlara (< 5 gün) göre belirgin kısa olduğu bildirilmiştir⁽⁴⁵⁾. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, serum IL-6 ve IL-8 değerlerinde artış olan hastaların prognozlarının kötü olduğu, her 1 pg/mL artışın ölüm oranını %5.6 ve %6.7 oranında artırdığı bildirilmiştir⁽⁴⁶⁾.

TEDAVİ

Günümüzde İPF-AA'nın efektif, ispatlanmış bir tedavisi yoktur. Halen hastaların çoğunda sistemik kortikosteroid tercih edilmektedir, ancak bu yaklaşımı destekleyecek net bir kanıt yoktur. Uluslararası kaniya dayalı kılavuzlarda steroid kullanımı için "zayıf öneri" tanımı yapılmaktadır⁽⁴⁷⁾. Çünkü sadece steroid tedavisi alan hastaların kısa ve uzun dönem mortali-

te oranlarında azalma olmadığı bildirilmiştir⁽⁴⁸⁾. Bazı hastalara pulse doz (0.5-1 g IV metilprednizolon üç gün süre ile) kortikosteroid uygulanabilir, hastalığı hafif olanlarda düşük doz prednizon (1 mg/kg/gün) tercih edilebilir. Birçok yazar steroid başlamadan önce bakteri kültürleri için örnek alınmasını ve geniş spektrumlu antibiyotik başlanmasını (özellikle *Pneumocystis jirovecii* için ko-trimaksazol) önermektedir. Prednizon başlandıktan sonra birkaç hafta içinde hızla kesilmelidir⁽⁴²⁾.

İPF hastalarında akciğer fonksiyonlarındaki bozulma hızını azaltacak iki antifibrotik ilacın etkinliği gösterildikten sonra, bu ilaçların İPF-AA ortaya çıkışını da azaltacağı ümit edilmiştir. Gerçekten de nintedanib ile yapılan çalışmalarda ilk atak ortaya çıkana kadar olan süreyi uzattığı bildirilmiştir⁽²⁵⁾. Pirfenidon'un etkinliğinin araştırıldığı çift kör randomize kontrollü çalışmada, sadece plasebo alan grupta akut atakların gözlenmesi üzerine çalışma erken sonlandırılmıştır⁽⁴⁹⁾. Diğer faz III çalışmalarda pirfenidon alan hastalarda İPF-AA sayısında ve ortaya çıkış süresinde plasebo alanlara göre farklılık saptanmamıştır⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Ancak postoperatif dönemde akut atak riskini azalttığını bildiren çalışma mevcuttur⁽⁵³⁾.

Antifibrotik tedavilerin İPF-AA insidansını azaltıp azaltmadığı veya sonuçlar üzerine nasıl etki ettiğini belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. İPF-AA sırasında antifibrotik tedavinin devamı konusu tartışmalıdır. Atak öncesi pirfenidon+nintedanib kullanılan bir hastada, atak geliştiğinde nintedanib'in kesildiği, yüksek doz metiprednizolon, polimiksin B ile hemoperfüzyon, iv siklofosfamid ve siklosporin başlandığı bildirilmiştir⁽⁵⁴⁾. Aynı olguda atak sonrası nintedanib 30. gün tekrar başlanmıştır. Bir olgu sunumunda ise, hastaya atak sırasında nintedanib 150 mg 2 x 1 olacak şekilde başlanmış, antibiyotik veya steroid verilmeksizin hastanın yatışının 11. gününde oksijen ihtiyacı olmaksızın taburcu edildiği, bir ay sonra radyolojik bulgularda düzelme saptandığı bildirilmiştir⁽⁵⁵⁾.

Etkinliği net olarak bildirilmese de kortikosteroidler immünsüpresifler ile kombine edilebilir. Fransa kılavuzu immünsüpresif olarak steroidlere iv siklofosfamid eklenmesini önermektedir⁽⁵⁶⁾. İmmünsüpresif olarak genellikle tercih edilen iv siklofosfamid (ilk gün 500 mg, daha sonra her iki haftada bir 200 mg artış ile 1500 mg'a ulaşılması)⁽⁵⁷⁾, bazen siklofosfamid yerine siklosporin veya tacrolimus tercih edilebilir^(58,59). İmmünsüpresiflerin atak sırasında kesilmesi

gerektiğini, destek tedavi, geniş spektrumlu antibiyotikler ve tetikleyici etkenin tedavisinin yeterli olacağını savunan araştırmacılar da mevcuttur⁽⁶⁰⁾.

Antikoagülan tedavi atak tedavisinde önerilmemektedir⁽⁶¹⁾. Ancak antikoagülan etkili olan recombinant human thrombomodulin (rhTM) uygulamasının mortaliteyi azalttığına dair bulgular mevcuttur⁽⁶²⁾. Son dönemde yapılan bir çalışmada, 45 İPF-AA hastasına steroid tedavisi ile birlikte rhTM 0.06 mg/kg/gün altı gün süre ile uygulanmış, rhTM tedavisi verilmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında, üç aylık survey oranının rhTM grubunda belirgin yüksek olduğu bildirilmiştir (%66.6 vs. %37.1)⁽⁶³⁾.

Bazı çalışmalarda, polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) ile hemoperfüzyon tedavisinin etkili olduğu bildirilmiştir, muhtemelen bu etki proinflamatuar, profibrotik ve proanjiojenik sitokinlerin PMX'e adsorbe olması ile ilişkilidir^(64,65). Retrospektif bir çalışmada, PMX uygulanan İPF-AA hastalarının bir, iki ve üç aylık survey oranları %47, %32 ve %26 olarak bildirilmiştir⁽⁶⁶⁾. Başka bir çalışmada, PMX uygulanan 14 İPF-AA hastasında bir yıllık survey %48.2 olarak bildirilirken bu oran sadece destek ve steroid tedavisi alanlarda %5.9 olarak sunulmuştur⁽⁶⁷⁾.

İPF patogeneğinde otoantikörlerin rolü olabileceği kanıtlandıktan sonra, İPF-AA tedavisinde otoantikörlerin kullanılması gündeme gelmiştir. Plazma değişimi, rituximab ve iv immünglobulin verilen hastalarda bir yıllık surveyin daha iyi olduğu bildirilmiştir⁽⁶⁸⁾.

İPF-AA'yı bronkopulmoner enfeksiyondan ayırt etmek güç olabileceğinden, akut kötüleşen dispne varlığında geniş spektrumlu antibiyotikler sıklıkla uygulanmaktadır⁽⁶⁹⁾. Antibiyotik tedavisi düşünüldüğünde prokalsitonin (PCT) düzeyinin kontrol edilmesi uygun olacaktır. PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisi ile klinisyen kararına göre antibiyotik tedavisinin karşılaştırıldığı randomize çalışmada, PCT grubunda antibiyotikler PCT < 0.25 ng/mL olduğunda kesilmiştir ve bu grupta antibiyotik tedavi süresinin daha kısa olduğu (ortalama 5.8 gün daha kısa, p < 0.001), ancak mekanik ventilasyon süresinin ve mortalitenin gruplar arasında benzer olduğu bildirilmiştir⁽⁷⁰⁾. Antibiyotik başlanması düşünüldüğünde azitromisin tercih edilebilir. Azitromisin tercih edildiğinde surveyin daha iyi olacağını bildirildiği bir çalışmada, İPF-AA tanısı alan 47 hastaya florokinolon, 38 hastaya azitromisin (500 mg/gün) beş gün süre ile uygulanmıştır, mortalite azitromisin alan grupta belirgin düşük saptanmıştır (azitromisin grubunda %26, florokinolon grubunda %70)⁽⁷¹⁾.

Birçok İPF-AA hastasında akut solunum yetmezliği gelişmektedir. Bu hastaların bazılarında noninvaziv mekanik ventilasyonun entübasyon ihtiyacını azaltabileceği bildirilmiştir⁽³⁵⁾. Uluslararası kılavuzlar solunum yetmezliğinin tedavisinde mekanik ventilasyon uygulanmasını önermemektedir, çünkü hastane mortalitesi %90 civarındadır. Bu hastaların çoğu yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) veya takip sürecinde ölmektedir, bu nedenle özellikle enfeksiyon ve diğer tetikleyici etkenler ekarte edilirse hastaların entübe edilmemesi uygundur^(72,73). Ancak eğer akciğer transplantasyonu uygulanması planlanıyorsa YBÜ'de daha agresif yaklaşım uygulanabilir⁽⁷⁴⁾. Eğer mekanik ventilasyon uygulanacaksa, barotravma riskini azaltmak için koruyucu ventilasyon (düşük tidal volüm) stratejisi önerilmektedir. ECMO'nun, akciğer transplantasyonu uygulanacak hastalarda başarı ile kullanılabilirliğini ispatlayan çalışmada, ECMO ortalama 17 gün (2-56 gün) uygulanmış, 11 hastanın dokuzuna

transplantasyon uygulanmış ve 8'i transplantasyon sonrası bir yıl sonunda hala hayatta kalmıştır⁽⁷⁵⁾.

Tedavi önerileri Tablo 3'te özetlenmiştir⁽⁷⁶⁾.

PALYATİF BAKIM

Dispne ve anksiyete tedavisinde tercih edilen opioid ve benzodiazepinlerdir, ancak solunum depresyonu yapabileceği konusunda hasta ve yakınları bilgilendirilmelidir. Ayrıca, öksürük tedavisi de önemlidir, farklı ilaçlar bu amaçla kullanılabilir. Nefes darlığını engellemek için noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanabilir⁽³⁵⁾. Hipoksemi olan hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi verilmelidir.

KORUNMA

Korunma herhangi bir tedavi seçeneğinden daha etkilidir. Akut atakların önemli bir tetikleyicisi enfeksiyonlar olduğu için enfeksiyonlardan korunma önemlidir; yıllık influenza ve pnömokok aşıları öne-

Tablo 3. Tanı algoritması.

Korunma	Öneri
İnfluenza ve pnömokok aşıları	+
El yıkama/hastalar ile temastan kaçınma	+
GER'i azaltma yaklaşımları	+/-
Havayolu iritanlarından kaçınma	+
Mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğunda akciğer hasarını azaltacak stratejiler	+/-
Düşük tidal volüm	
Noninvaziv ventilasyon	
Yüksek akım nazal kanül oksijen tedavisi	
Nintedanib	+/-
Pirfenidone	-/+
Prednizon + azatiopurin kombinasyonundan kaçınma	+
Tedavi	
Ventilasyon	
Düşük tidal volüm	+
Noninvaziv ventilasyon	+
Yüksek akım nazal kanül oksijen tedavisi	+/-
Farmakoloji	
Kortikosteroid	+
Ampirik antibiyotik	+/-
İmmünsüpresif	-/+
Trombomodulin	-/+
Akciğer transplantasyonu	+/-
Diğer	
ECMO	*
Polimiksin B hemoperfüzyonu	-/+
Rituximab, plazma değişimi, IV immunglobulin	-
Nonsteroid yaklaşım (immünsüpresyonun kesilmesi, destek tedavi, geniş spektrumlu antibiyotik)	-

rilmektedir⁽¹⁷⁾. Ellerin yıkanması ve özellikle kış aylarında yakın temastan kaçınılması faydalı olabilir. GER'in atak gelişimi için risk faktörü olduğu düşünüldüğünden, reflüyü minimize indirecek farmakolojik ve nonfarmakolojik tedaviler faydalı olabilir. Ancak son dönemde yapılan bir çalışmada antiasid tedavinin tüm enfeksiyon riskini artırdığı bildirilmiştir⁽⁷⁷⁾. Bu nedenle, antiasid tedavinin faydası-zararı klinik durumlarda farklılık gösterebilir.

SONUÇ

İPF-AA öngörülemeyen, akciğer fonksiyonlarında ve dispnede hızlı kötüleşmeye neden olan, ölüm riski yüksek, hasta ve yakınları için psikolojik stres oluşturan bir durumdur. İPF-AA farkındalığı artmış olsa da, halen tanısında güçlü çekişmektedir. Etkili bir farmakolojik tedavisi net değildir. Mevcut yaklaşımlar genellikle ampiriktir.

KAYNAKLAR

1. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011;378:1949-1961.
2. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:636-643.
3. Collard HR, Yow E, Richeldi L, et al. Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials. *Respir Res* 2013;14:73.
4. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:265-275.
5. 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):1206-1214.
6. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1538-1548.
7. Wootton SC, Kim DS, Kondoh Y, et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1698-1702.
8. Oda K, Ishimoto H, Yamada S, et al. Autopsy analyses in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2014;15:109-118.
9. Molyneaux PL, Cox MJ, Wells AU, et al. Changes in the respiratory microbiome during acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2017;18(1):29-35.
10. Lee JS, Song JW, Wolters PJ et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012;39:352-358.
11. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, et al, Investigators IP. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:369-376.
12. Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax* 2011;66:226-231.
13. 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;16:229-235.
14. Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Acute exacerbation of IPF following diagnostic bronchoalveolar lavage procedures. *Respir Med* 2012;106: 436-442.
15. Suzuki H, Sekine Y, Yoshida S, et al. Risk of acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection for lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis based on preoperative high-resolution computed tomography. *Surg Today* 2011;41:914-921.
16. Choi SM, Lee J, Park YS, et al. Postoperative pulmonary complications after surgery in patients with interstitial lung disease. *Respiration* 2014;87:287-293.
17. Johannson K, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a proposal. *Curr Respir Care Rep* 2013;2:233-240.
18. Johannson KA, Vittinghoff E, Lee K, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur Respir J* 2013;43:1124-1131.
19. 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;181:756-767.
20. Kakugawa T, Yokota S, Ishimatsu Y, et al. Serum heat shock protein 47 levels are elevated in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cell Stress Chaperones* 2013;18:581-590.
21. 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;180:167-175.
22. Collard HR, Calfee CS, Wolters PJ, et al. Plasma biomarker profiles in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010;299:3-7.
23. King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebocontrolled trial. *Lancet* 2009;374:222-228.
24. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;365:1079-1087.
25. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-2082.
26. 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;37:356-363.
27. Atkins CP, Loke YK, Wilson AM. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis from placebo controlled trials. *Respir Med* 2014;108:376-387.
28. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med* 2014;2:566-572.
29. Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T, et al. Risk factors of acute

- te exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010;27:103–110.
30. 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;27:143–150.
 31. Judge EP, Fabre A, Adamali HI, Egan JJ (2012) Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 40:93–100
 32. Olson AL, Swigris JJ, Raghu G, Brown KK. Seasonal variation: mortality from pulmonary fibrosis is greatest in the winter. *Chest* 2009;136:16–22.
 33. Simon-Blancal V, Freynet O, Nunes H, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: outcome and prognostic factors. *Respiration* 2012;83:28–35.
 34. Kakugawa T, Sakamoto N, Sato S, et al. Risk factors for an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2016;17(1):79-90.
 35. Yokoyama T, Kondoh Y, Taniguchi H, et al. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2010;49:1509–1514.
 36. 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.
 37. Sokai A, Tanizawa K, Handa T, et al. Asymmetry in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res* 2017; 12:3(2).
 38. Churg A, Wright JL, Tazelaar HD. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung disease. *Histopathology* 2011;58:525–530.
 39. 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;188:733–748.
 40. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276–2315.
 41. Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993;103:1808–12.
 42. Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *Eur Respir J* 2015;46(2):512-520.
 43. Jeon K, Chung MP, Lee KS, et al. Prognostic factors and causes of death in Korean patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2006;100:451-457.
 44. Koyama K, Sakamoto S, Isshiki T, Shimizu H, Kurosaki A, Homma S. The activities of daily living after an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2017;56(21):2837-2843.
 45. Atsumi K, Saito Y, Kuse N, et al. Prognostic factors in the acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective single-center study. *Intern Med* 2018;57(5):655-661.
 46. Papirisa SA, Tomosa IP, Karakatsania A, et al. High levels of IL-6 and IL-8 characterize early-on idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations. *Cytokine* 2018;102:168–172.
 47. 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.
 48. Papiris SA, Manali ED, Kolilekas L, Triantafyllidou C, Tsangaris I, Kagouridis K. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbation: defenders or killers? *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:587–588.
 49. 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;171:1040–7.
 50. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol* 2010;35:821–829.
 51. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760–1769.
 52. 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;370:2083–2092.
 53. Iwata T, Yoshida S, Nagato K, et al. Experience with perioperative pirfenidone for lung cancer surgery in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Surg Today* 2015; 45:1263-70.
 54. 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;16:38-42.
 55. Tomioka H, Takada H. Treatment with nintedanib for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirol Case Rep* 2017;5(2):e00215.
 56. 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(132):193–214.
 57. 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;38:1487–1489.
 58. 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;42:565–570.
 59. Horita N, Akahane M, Okada Y, et al. Tacrolimus and steroid treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2011;50:189–195.
 60. Papiris SA, Kagouridis K, Kolilekas L, et al. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations: the non-steroid approach. *BMC Pulm Med* 2015;15:162-171.
 61. 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.
 62. 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;29:233–40.

63. Sakamoto S, Shimizu H, Isshiki T, Sugino K, Kurosaki A, Homma S. Recombinant human soluble thrombomodulin for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A historically controlled study. *Respir Invest* 2018;56(2):136-143.
64. 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;51:1487-1491.
65. Hara S, Ishimoto H, Sakamoto N, et al. Direct hemoperfusion using immobilized polymyxin B in patients with rapidly progressive interstitial pneumonias: a retrospective study. *Respiration* 2011;81:107-117.
66. Tachibana K, Inoue Y, Nishiyama A, et al. Polymyxin-B hemoperfusion for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: serum IL-7 as a prognostic marker. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28:113-122.
67. Enomoto N, Mikamo M, Oyama M, et al. Treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized fiber column improves survival. *BMC Pulm Med* 2015;15:15.
68. Donahoe M, Valentine VG, Chien N, et al. Autoantibody-targeted treatments for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS ONE* 2015;10:e0127771.
69. Agarwal R, Jindal SK. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur J Intern Med* 2008;19:227-235.
70. Ding J, Chen Z, Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Med Sci* 2013;10:903-907.
71. Kawamura K, Ichikado K, Yasuda Y, Anan K, Suga M. Azithromycin for idiopathic acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective single-center study. *BMC Pulm Med* 2017;17(1):94-102.
72. Rangappa P, Moran JL. Outcomes of patients admitted to the intensive care unit with idiopathic pulmonary fibrosis. *Crit Care Resusc* 2009;11:102-109.
73. Al-Hameed FM, Sharma S. Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J* 2004;11:117-122.
74. Gaudry S, Vincent F, Rabbat A, et al. Invasive mechanical ventilation in patients with fibrosing interstitial pneumonia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:47-53.
75. Dellgren G, Schersten H, Kjellman U, et al. ECMO can be a bridge to lung transplantation. New method saves life in acute pulmonary failure according to a retrospective study. *Lakartidningen* 2011;108:1493-1497.
76. Kondoh Y, Cottin V, Brown KK. Recent lessons learned in the management of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2017;26:170050.
77. Kreuter M, Spagnolo P, Wuyts W, et al. Antacid therapy and disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis who received pirfenidone. *Respiration* 2017;93:415-23.