

# Yaşlı Olgularda İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)

Arzu Ertürk

*Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Göğüs Hastalıkları Kliniği, Kırşehir*

## ÖZET

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) kronik, progressif, etyolojisi bilinmeyen, mortalitesi yüksek bir akciğer hastalığıdır. İPF ileri yaşla güçlü ilişkilidir. Hastalık genetik yatkınlığın olduğu kişilerde sigara gibi çevresel etkenler ve anormal epigenetik programın etkileşmesi sonucu gelişir. Son yıllarda, genomik instabilite, telomer kısalması, epigenetik değişiklikler, nutrisyon disregulasyonu, mitokondri disregulasyonu, hücresel yaşlanma, kök hücre tükenmişliği, intersellüler iletişim bozukluğu gibi yaşlanmayla ilişkili hücresel ve moleküler özellikler tanımlanmıştır. Bu moleküler mekanizmalar İPF patogeneğinde de vardır.

İnterstiyel akciğer hastalığı tanısı almış yaşlı bireyde doğru ve kesin İPF tanısı koymak önemlidir. İPF için uygun tedavi ve yönetim yaşlı hastanın genel sağlık durumuna (fit-kırılgan olmasına) bağlıdır ve hastanın beklentileri, istekleri göz önüne alınmalıdır. İPF’de komorbiditeler yaşlı hastalarda genç hastalardan daha sıktır. Yaşlı hasta için toksik olacağından immünsüpresiv tedaviler önerilmez. Pirfenidon ve nintedanib gibi antifibrotik ajanlar Türkiye’de İPF tedavisinde kullanılmaktadır. İPF’li hastanın takip ve tedavisinde özellikle komorbiditeleri olan yaşlı hastada ilaç yan etkileri ve ilaç-ilac etkileşimleri konusunda dikkatli olunması, paliyatif ve destek tedavinin zamanında uygulanması önemlidir.

Rehberlerin önerisi ile kişisel tedavi kararı ve yönetimi yaşlı İPF’li hastanın yaşam kalitesini artıracaktır.

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) sebebi bilinmeyen ilerleyici, geri dönüşümsüz, histolojik ve radyolojik olarak olağan interstiyel pnömoni Usual Interstitial Pneumonia (UIP)

ile uyumlu, akciğerlerle sınırlı kronik intersitisyel pnömonilerin bir formudur (1-3). Biyolojik akciğer yaşlanması yapısal değişiklikler ve ilerleyici fizyolojik değişikliklerin oluşturduğu fonksiyonel kayıpla karakterizedir. Diğer organlar gibi akciğerlerde de yaş arttıkça çok sayıda seneskan hücre adı verilen yaşlı hücreler oluşur. Bu yaşlı hücreler stres ve hasara karşı dirençli hücrelerdir, kanser hücreleri gibi apoptozise de dirençlidirler. Hücrelerin yaşlanması fonksiyon ve yapı kaybına neden olur. İPF ileri yaş ile direk ve güçlü ilişkili bir hastalıktır (4,5). Yaşlı hastanın genel sağlık durumu çok önemlidir, aynı yaşta olup tek başına bağımsız, kronik hastalığı olmayan veya düzenli yönetilen, yaşam kalitesi yüksek fit yaşlı olarak (robust yaşlı-fit yaşlı-gürbüz yaşlı; bakımı başkalarına bağımlı, komorbiditeleri çok, birçok ilaç kullanan yaşlı kırılğan (frail) yaşlı olarak tanımlanabilir (5).

Yaşla birlikte akciğer ve toraksın yapısal ve fonksiyonel özellikleri değişir. Akciğer ve göğüs duvarının elastisitesi azalır. Bu durum havayollarını ve alveolar septaları etkiler, yaşlanmayla birlikte havayollarında erken kapanma, kollaps oluşur, ekspiryumda hava hapsi gelişir, air-traping olarak adlandırılan bu durum egzersizde belirginleşir. Alveolar kanalın genişlemesi, alveol duvarın harabiyeti yaşlanmayla olan anatomik değişikliklerdir ve sonuçta yaşla birlikte her bireyde farklı olmak üzere senil amfizem gelişir. Alveolar distansiyon sonucu residual volumde artış izlenir. Her dekatta rezidüel volum %5-10 artar. Bu mekanizma sağlıklı yaşlı bireylerde dispnenin yaşla birlikte artmasının nedenidir. Yaşla birlikte yıllık yaklaşık 30ml birinci saniye zorlu ekspiratuar volum ( $FEV_1$ ) ve zorlu vital kapasite (FVC) kaybı izlenir. Küçük hava yollarının erken kapanması (hava hapsi-air traping), ventilasyon perfüzyon dengesizliği, karbon monoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma, arterial oksijen basıncında ( $PaO_2$ ) azalma yaşla görülen önemli değişikliklerdir (6).

Akciğer hastalığı olmayan 75 yaş üzeri bireylerde çekilen yüksek çözünürlüklü akciğer bilgisayarlı akciğer tomografilerinde (YÇBT) retiküler opasiteler (fibrozisi anımsatan), bronşial kalınlaşmalar, bronşektaziler, hava yolu dilatasyonları 55 yaş altı olgulara göre çok daha fazla izlenmiştir (7). İleri yaş asemptomatik yaşlı olguların YÇBT'lerinde de sentriasiner amfizem alanları, periferik retiküler infiltrasyonlar sıklıkla izlenebilir (6-8).

Akciğer hastalıklarından hem KOAH hem de İPF ileri yaşlarda tanı alır ve prevalansı artar. Hüresel yaşlanma İPF ve KOAH patogenezi ile direk ilişkili bulunmuştur. Her iki hastalığın da 65 yaş üzeri insidansı yüksektir (9). İPF için Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde prevalansı 14-63/100.000 arasında değişirken, Avrupa'da 11.5-26/100.000 olarak bildirilmiştir (10,11).

İPF 65 yaş üzeri kişilerde artmıştır ve artmaya devam edecektir. İPF prevalansı son 10 yılda tanı ve tedavi olanaklarının artması, YÇBT'nin yaygın kullanımı ile 65 yaş üzeri hastalarda artış göstermiştir. 2001-2011 yılları arası kayıtların incelendiği Raghu ve arkadaşlarının çalışmasında insidans 100.000'de 93,7 saptanmıştır. Aynı çalışmada kümülatif prevalans 2001'de 100.000'de 202.2 olgu iken 2011'de 100.000'de 494.5

olgu olarak raporlanmıştır. Ortalama yaşam süresi 2001'de 3.3 yıl olarak bildirilirken, 2007'de 4.0 yıl olarak bildirilmiştir, mortalite oranları da azalmıştır. İPF prevalansının artışı hastalığın farkındalığının artması, tomografinin yaygın kullanılması ve son yıllarda İPF'ye yönelik tedavilerdeki gelişmelerin mortalite üzerindeki olumlu etkileri sorumlu tutulmaktadır (12). Dünya genelinde İPF insidansında yıllık 100.000'de 3-9 oranında artış olduğu bildirilmektedir (13). Türkiye'de Müsellim ve ark'nın çalışmasında yıllık insidans 100.000'de 4.69 olgu olarak bulunmuştur (14).

## İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve Yaş

İPF orta yaş ve daha çoğunlukla ileri yaşta görülür. Hastaların yaş ortalaması 65 yıl olup, tanı ve tedavideki gelişmeler son on yılda İPF prevalansında artışa neden olmuştur ve bu artışta devam etmesi beklenmektedir (3,9,12,13).

İdiyopatik pulmoner fibrozis akciğerlerde ilerleyici fibrozis ile karakterizedir ve değişiklikler geri dönüşümsüzdür. Genellikle nedeni bilinmeyen ölümcül bir hastalıktır. Alveolar epitel hücrelerinin (AEH) aberan aktivasyonu ve hücrenin hasarlanmasının tetiği çektiği olayları başlattığı düşünülmektedir. AEH'nin hasarlanması fibroblast ve miyofibroblastlarda migrasyon, proliferasyon, ekstrasellüler matriks artışına neden olur, akciğerde yapısal değişiklikler ve destrüksiyon meydana gelir. Son yıllarda yaş ve yaşlanmayla ortaya çıkan önemli hücresel ve moleküler değişiklikler tanımlanmaktadır. İPF çalışmalarında da yaşlanmayla birlikte çıkan bu önemli değişiklikler etyopatogeneizde bildirilmekte ve bu konuda çalışmalar yapılmaktadır (15-17).

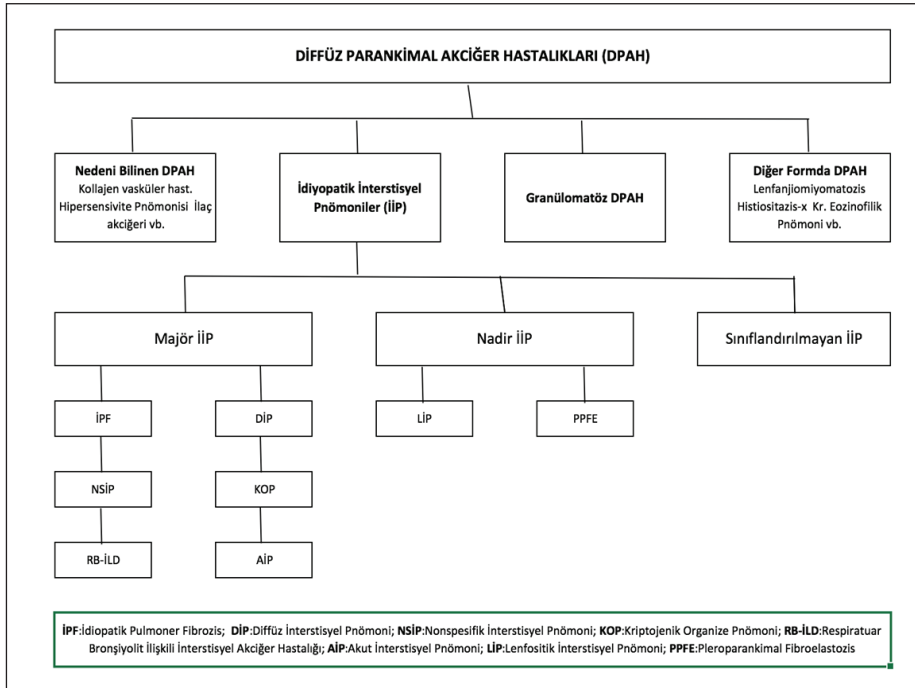
Yaşla birlikte hücrelerde artmış hasarlı DNA birikimi iyi tanımlanmıştır, birçok İPF çalışmasında da DNA hasarı ve genomik instabilite bildirilmiştir (18). Hücresel yaşlanmada etkili mekanizma telomer kısalmasıdır. Telomer kısalması DNA hasarına hücresel yaşlanmaya ve programlı hücre ölümüne neden olur. Anormal telomer kısalması, telomer mutasyonları ailesel İPF'li olgularda ve diğer kronik hastalıklarda da saptanmıştır (19,20,21). Üçüncü biyolojik yaşlanma mekanizması hücresel yaşlanma olup AEH'deki endoplazmik retikulumun stresine bağlıdır, hücre ölümü gerçekleşmez ise yaşlı sekreatuar hücre (senekant hücre) oluşur, bu da ekstrasellüler matriks birikimine neden olur. Mitokondri hücre homeostazisinde önemli organellerdir, mitokondri disfonksiyonu yaşlı hücrelerde ve İPF çalışmalarında gösterilmektedir. Yaşlanma ile protein homeostazisi bozulur, otofagositoz bozulur, İPF fenotipinde kollajen otofagositozunun bozulduğu gösterilmiştir (22-24). Doku hücrelerinin homeostazisinde kök hücre orkestra şefidir, doku yaşlanmasında kök hücre tükenmişliği rol oynar (22). İnsülin-like growth hormon ve insülin sinyallerinde bozulmalar, epigenetik değişiklikler yaşla birlikte hücresel yaşlanmada ortaya çıkar. Yaşlanmada ve İPF'de bildirilen dokuzuncu önemli diğer mekanizma ise DNA metilasyonudur (23,25).

Yaşlanmanın önemli biyolojik mekanizmaları İPF'nin patogenezinde, gelişmesinde ve progresyonunda da rol oynar. Çeşitli hayvan deneylerinde ve çalışmalarda bu mekanizmalar ve bulgular İPF'li olgularda gösterilmektedir (18-25).

Medikal literatürde 65 ve üstü yaşlılık olarak tanımlansa da her birey için organ, doku ve hücre hasarı farklıdır. Bazı yaşlılar fizyolojik olarak fit (robust, gürbüz) ve sağlıklı iken diğerlerinde aynı yaşta olmalarına rağmen belirgin organ disfonksiyonu izlenir ve kırılğan (frail) yaşlı olarak tanımlanır (16,17).

## İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Tanımı

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) birçok farklı hastalık grubunu kapsamasına karşın benzer klinik, radyolojik ve fizyopatolojik özellikler gösteren hastalıklardan oluşur. Bu hastalıklar, başlıca dört başlık altında değerlendirilmektedir. Bunlar; nedeni bilinen DPAH, idiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP), granülomatöz DPAH ve diğer formlardır (**Şekil 1**). İİP, bu hastalıklar arasında, akciğer parankiminde hasarla sonuçlanan, inflamasyonun ve fibrozisin değişik derecelerini içeren neoplastik olmayan bir grup hastalıktır. İİP'lerin etiyojisi halen aydınlatılmamış olmakla birlikte sigara, genetik faktörler, mikroaspirasyonlar etyopatogenezde sorumlu tutulmaktadır. Özellikle deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP) ve respiratuar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığının (RB-İAH) etyopatogenezinde sigaranın etkin rol oynadığı gösterilmiştir. Son 10 yılda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT) ve akciğer biyopsilerinde hastalığa özgü bulguların tanımlanması, hastalığın sınıflandırılmasına



**Şekil 1.** Diffüz Parankimal akciğer hastalıklarının sınıflandırılması (3. kaynaktan uyarlanmıştır).

önemli katkı sağlamıştır (1-3). American Thoracic Society (ATS) ile European Respiratory Society (ERS) tarafından 2002 yılında yayınlanan ortak konsensusta (1) İİP'ler klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgular göz önüne alınarak yedi gruba ayrılmıştır. Bunlar idiyopatik pulmoner fibroz (İPF), nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP), kriptojenik organize pnömoni (COP), akut interstisyel pnömoni (AİP), respiratuar bronşiolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH), deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP) ve lenfositik interstisyel pnömonidir (LİP). Bu sınıflama ATS ile ERS tarafından 2013 Eylül ayında revize edilerek son halini almıştır (3). Güncel sınıflamada İİP'ler başlıca üç ana gruba ayrılmıştır. Bunlar, majör idiyopatik interstisyel pnömoniler, nadir idiyopatik interstisyel pnömoniler ve sınıflandırılmayan idiyopatik interstisyel pnömonilerdir. Majör idiyopatik interstisyel pnömoniler de kendi içerisinde kronik fibrozisli, sigara ile ilişkili ve akut/subakut seyirli olarak üç altgruba ayrılmıştır (**Tablo 1**).

İPF bu hastalık grubunun en sık görülen (çeşitli çalışmalarda ortalama %19) kronik interstisyel pnömonilerin bir formudur. İPF ileri yaşlarda (> 50 yaş) görülür ve akciğerle sınırlı bir hastalıktır. Histopatolojik ve radyolojik olarak, olağan interstisyel pnömoni ile uyumlu patolojik ve/veya radyolojik karakteristik görüntü bulunması ile tanımlanır. Kesin tanı için diğer nedenlerin (ilaca bağımlı interstisyel akciğer hastalığı, kollajen vasküler hastalıklara bağlı akciğer hastalığı vb.) dışlanması gerekir. İPF "kriptojenik fibrozan alveolit" olarak da bilinmekle beraber güncel sınıflamada bu tanımlama terk edilmiştir (1-3).

**Tablo 1.** ATS/ERS 2013 idiyopatik interstisyel pnömonilerin sınıflandırması (3. kaynaktan uyarlanmıştır).

**ATS/ERS 2013 İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin Sınıflandırması (kaynak 3)**

**Majör idiyopatik interstisyel pnömoniler**

- İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF)
- İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP)
- Respiratuar bronşiolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-ILD)
- Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)
- Kriptojenik organize pnömoni (KOP)
- Akut interstisyel pnömoni (AİP)

**Nadir idiyopatik interstisyel pnömoniler**

- İdiyopatik lenfositik interstisyel pnömoni (LİP)
- İdiyopatik pleroparankimal fibroelastozis (PPFE)

**Sınıflandırılmayan idiyopatik interstisyel pnömoniler**

## Yaşlı Hastada İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ( İPF) Tanısı

İnrestisyel akciğer hastalıkları (İAH) her yaşı etkilemesine ve görülmesine rağmen İPF özellikle ileri yaşı etkiler. Hastaların ortalama yaşı 65 olup, erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir (3). Yaşlı hastada İPF tanısı farklı değildir.

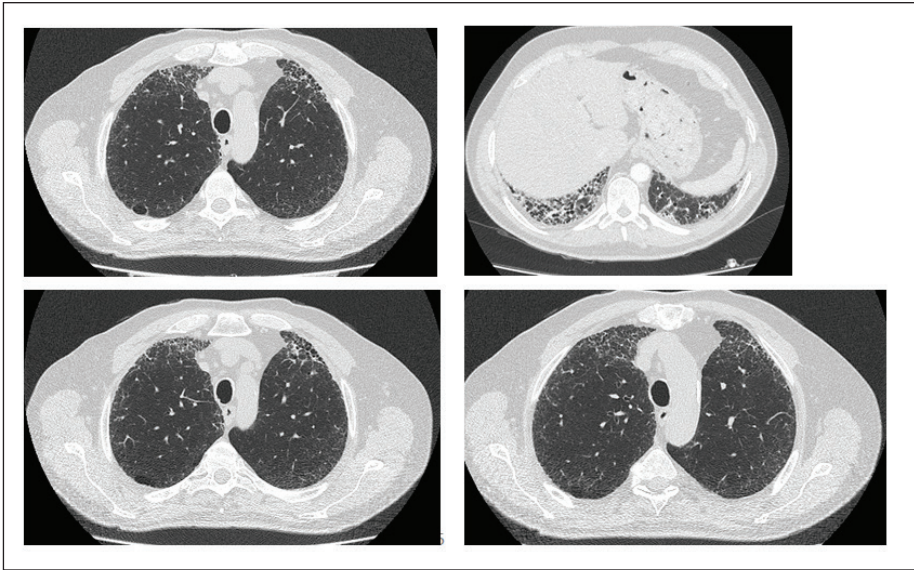
İPF tanı, prognoz ve tedavisi ile ilgili ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzu 2011 yılında yayınlanmış ve 2013’de tekrar güncellenmiştir (1,3). İPF tanı algoritmalarındaki ana tetkik, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografidir. İPF tanısı, interstisyel akciğer hastalığının bilinen diğer nedenlerinin dışlanması, YÇBT’de olağan interstisyel pnömoni (usual interstitial pneumonia: UİP) paterninin görülmesi ve biyopsi uygulanan hastalarda YÇBT ve biyopsi paternlerinin spesifik kombinasyonları ile konulur (3). YÇBT’de İPF ile uyumlu radyolojik görünüm olağan interstisyel pnömoni (UİP) olarak tanımlanmaktadır. ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzunda belirtilen UİP paterni için YÇBT kriterleri **Tablo 2**’de yer almaktadır. YÇBT’de UİP paterni, sıklıkla traksiyon bronşektazilerinin eşlik ettiği retiküler opasiteler ile karakterizedir. Balpeteği görünümü sık olup, tanı için kritik önemde bir bulgudur. YÇBT’de balpeteği, tipik olarak 3-10 mm çapındaki kistik hava boşlukları şeklinde görülür. Balpeteği kist yapılarının büyüklükleri nadiren 2.5 cm’ye kadar ulaşabilir. Genellikle subplevral yerleşimli ve düzgün

**Tablo 2.** Olağan interstisyel pnömoni (usual interstisyel pnömoni: UİP) için yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) tanı kriterleri (3 ve 28. Kaynaklardan uyarlanmıştır).

UİP paterni (4 özelliğın tamamının olması)	Olası UİP paterni (3 özelliğın olması)	UİP paterni ile uyumsuz 7 özellikten herhangi birinin olması
Subplevral, bazal predominans	Subplevral, bazal predominans	Üst veya orta zon predominansı
Retiküler opasiteler	Retiküler opasiteler	Peribronkovasküler predominans
Traksiyon bronşektazisi ile birlikte veya tek başına balpeteğı	UİP paterni ile uyumsuz özelliklerin olmaması	Yaygın buzlu cam opasiteleri (retiküler opasitelerden fazla olması)
UİP paterni ile uyumsuz özelliklerin olmaması		Yaygın mikronodüller (bilateral, üst loblarda daha yoğun)
		Atipik kistler (çok sayıda yaygın)
		Diffüz mozaik atenüasyon/hava hapsi (bilateral, 3 veya daha fazla lobta)
		Segmental/lober konsolidasyon

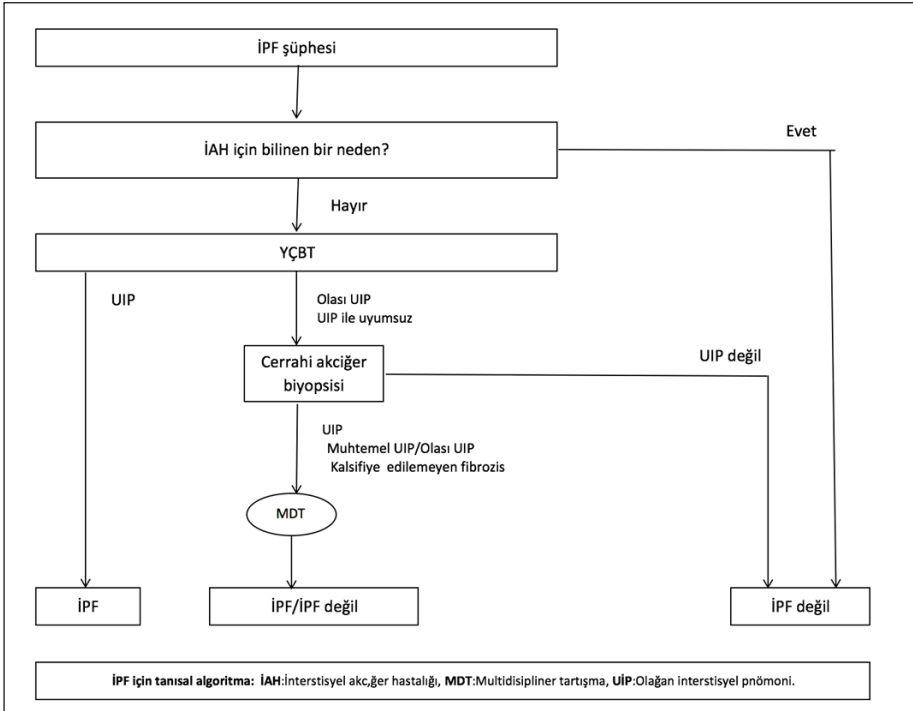
sınırlı duvar ile karakterizedir (2). Buzlu cam opasiteleri sık olarak görülür ancak retiküler opasitelerden daha az yaygındır. YÇBT'de UIP paterni karakteristik olarak bazal ve periferik yerleşimlidir. Bu bulguların tamamının olduğu YÇBT bulgusu UIP için tipiktir, tanımlayıcıdır. Bu tip olgularda histopatolojik tanı gerekmez. **Resim 1**'de krakteristik İPF YÇBT bulgusu olan 77 yaşındaki olgunun YÇBT kesitleri görülmektedir. Plevral plak, kalsifikasyon, fazla miktarda plevral efüzyon gibi eşlik eden plevral anormallikler UIP dışında alternatif bir tanıyı düşündürür. Yine mikronodüller, balpeteği görünümünde olmayan kistler, yaygın buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon veya peribronkovasküler tutulum varlığında alternatif bir tanı düşünülmelidir. Hafif büyümüş mediastinal lenf nodları görülebilir. İPF şüpheli hastalarda göğüs radyografisi YÇBT'den daha az yararlıdır. Bazı çalışmalarda, UIP tanısında YÇBT'nin pozitif prediktif değeri %90-100 olarak bildirilmiştir (26,27).

Cerrahi akciğer biyopsisi alındığında, İPF'li hastalardaki histopatolojik patern UIP olarak tanımlanmaktadır. Tanı için en önemli ve temel histopatolojik kriter, daha az etkilenen veya normal parankimin de olduğu skar ve balpeteği değişiklikleri ile birlikte fibrozisin izlendiği heterojen görünümdür. ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzunda belirtilen, UIP paterni için histopatolojik değişiklikler sıklıkla subpleval ve paraseptal parankimi daha ağır şekilde etkiler. İnflamasyon genellikle hafiftir ve tip II pnömo-



**Resim 1.** Yetmişyedi yaşında erkek hastanın yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisinde (YÇBT), olağan interstisyel pnömoni (usual interstisyel pnömoni UIP) paterni izlenmektedir. Bazallerde ve subpleval bölgelerde retiküler infiltrasyonlar, minimal balpeteği görünümü mevcut olup olması gereken lezyonlar yoktur (YÇBT kesitleri Dr. Hakan Ertürk'ün arşivinden alınmıştır).

sit ve bronşiyoler epitel hiperplazisinin eşlik ettiği, lenfosit ve plazma hücrelerinin yamalı interstisyel infiltrasyonundan oluşur. Yamalı subepitelyal fibroblast ve myofibroblast odakları (fibroblast odakları olarak tanımlanır) uyumlu bir bulgu olmasına rağmen, fibrotik zonlar başlıca yoğun kollojenden oluşur. Balpeteği alanları sıklıkla bronşiyoler epitelle sınırlanan ve mukus ile inflamatuvar hücrelerle dolu, kistik fibrotik hava boşluklarından oluşur. Fibrozis ve balpeteği alanlarında interstisyumda düz kas metaplazisi sık görülür. Histopatolojik incelemede UIP saptanan hastaların ayırıcı tanısında İPF dışında düşünülmesi gereken hastalıklar bağ dokusu hastalıkları, kronik hipersensitivite pnömonisi ve özellikle asbestozis olmak üzere pnömokonozlar olarak sıralanabilir. Bazı biyopsilerde, UIP paternini tam olarak sağlamayan bir fibrozis paterni saptanabilir. Bu biyopsiler klasifiye edilemeyen fibrozis olarak tanımlanmaktadır. Hipersensitivite pnömonisi, sarkoidoz gibi alternatif bir hastalık ile uyumlu histopatolojik özelliklerin yokluğunda bu biyopsiler, uyumlu klinik ve radyolojik bulgular varsa, İPF olarak değerlendirilebilir. ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzunda belirtilen İPF tanı algoritması **Şekil 1**'de izlenmektedir. Göğüs hastalıkları, radyoloji ve patoloji uzmanlarının yer aldığı bir multidisipliner yaklaşımla alternatif tanıların dışlanması, doğru tanının konulmasında kilit rol oynar. Multidisipliner tartışmanın



**Şekil 1.** İdiyopatik pulmoner fibrozis tanı algoritması (3. kaynaktan uyarlanmıştır).



yapılamadığı durumlarda, hastanın tecrübeli multidisipliner bir merkeze refere edilmesi önerilmektedir (1-3,28).

ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzunda, iyi kalitede bir YÇBT'nin UİP histopatolojik paternini saptamadaki yüksek spesifitesi nedeniyle artık cerrahi akciğer biyopsisi şart değildir. İdiyopatik interstisyel akciğer hastalığı olan bir olguda uygun klinik bulgular ve radyolojik olarak UİP paterninin olması tanı için yeterli olarak kabul edilirken, klinik-radyolojik bulguların uyumsuz olması veya YÇBT'de atipik özelliklerin bulunması durumunda, kesin tanı gereken ve cerrahiye uygun hastalarda cerrahi biyopsi önerilmektedir (3).

Klinik olarak, sıklıkla yavaş başlangıçlı öksürük ve özellikle eforla ortaya çıkan nefes darlığı görülür. Bazı olgularda klinik, fizyolojik ve radyolojik olarak ani bozulma ile karakterize İPF alevlenmesi bulunabilmekle birlikte, semptomatik progresyon tipik olarak yıllar içinde gelişir. İPF'li yaşlı hastada ilerleyici dispne, üç ayı geçen öksürük halsizlik semptomları belirgindir, zayıflama görülebilir. Solunum fonksiyon testlerinde FVC ve total akciğer kapasitesinde azalma ve DLCO'da düşüklük izlenir. Fizik muayenede bazallerde raller İPF için tipiktir, dikkatli bir muayene ile tesbit edilebilir, parmaklarda çomaklaşma da sık izlenen fizik muayene bulgularıdır. Serolojik testler olası diğer tanıları dışlamak için gereklidir. İPF'de özellikle yaşlı hastalarda romatoid artrit için pozitif serolojik test ve düşük düzeyde antinükleer antikor pozitifliği saptanabilir.

İPF tanısında YÇBT'de tanımlayıcı UİP paterni olan olgularda en önemli basamak alternatif tanıların dışlanmasıdır. Bu alternatif tanıları amiodoran, metotreksat, nitrofurantoin gibi pnömotoksik ilaçlara bağlı İAH, kollajen doku hastalıklarına bağlı İAH, çevresel ve mesleksel maruziyete bağlı İAH'dır. Ayrıntılı bir anamnez, meslek öyküsü, kullandığı ilaçlar, geçirdiği ve mevcut hastalıkları, boş zamanları değerlendirme öyküsü, yaşam yerlerinin saptanması, beslediği hayvanlar, seyahat öyküsü ve diğer yaşam özelliklerini kapsayan ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Fizik muayene ve laboratuvar testleri ile ayırıcı ve dışlama tanısı yapılmalıdır. Kronik hipersensivite pnömonisi de ayırıcı tanıda mutlaka irdelenmelidir. Kronik hipersensivite pnömonisi YÇBT'de UİP paterni gösterir, bu nedenle anamnez çok önemli olup, kronik hipersensivite pnömonisinden süphelenmek ayırıcı tanıya götürebilir.

YÇBT bulgularının tanımlayıcı olmadığı veya olası UİP paterni olan olgularda cerrahi biyopsi gerekir. Cerrahi biyopsi kararı yine multidisipliner konseyde alınmalıdır. Yaşla birlikte cerrahi biyopsi yapma sıklığıda azalmaktadır.

## **Ko-morbiditeler ve Komplikasyonlar**

İPF yaşlı hastalarda genç hastalara göre daha kötü prognozudur. Hastalığın prognozu pek çok kanserden daha kötüdür. Median sağkalım tanıdan sonra ortalama üç yıldır ve beş yıllık sağkalım oranı %20-30 olduğu bildirilmektedir (29,30). Sağkalımı azaltan nedenler arasında ileri yaşta tanı alma, sigara kullanımı, düşük vücut kitle indeksi, yaygın radyolojik tutulum, eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonlar sayılabilir (31).

Pulmoner hipertansiyon (PH), amfizem, primer bronkojenik kanser, pulmoner emboli, konjestif kalp yetmezliği, kronik öksürük, akut atak ve pnömoni İPF'li yaşlı hastalarda başlıca pulmoner komplikasyonlardır (17). Koroner arter hastalığı (KAH), gastroözofajial reflü (GÖR), uyku bozuklukları, anksiyete ve depresyon, kırılabilirlik, osteoporoz ve diabetes mellitus İPF'li hastalarda sık karşılaşılan komorbid durumlardır (32). Bu komorbiditeler ve komplikasyonlar yaşam kalitesini bozar ve mortaliteyi artırır. Pulmoner fibrozis ve amfizem birlikteliği sendromu (PABS) 65 yaş üstü erkeklerde sık, DLCO düşüşü belirgin ve kötü prognozlu bir durumdur. PABS tanısı yaşlılarda olduğundan az konulmaktadır, önemli pulmoner hipertansiyon nedenidir. KOAH nedeniyle izlenen, amfizemin ağır olduğu ve pulmoner hipertansiyon olan olgularda YÇBT çekilmesi tanıyı koymada önemlidir (33,34). Koroner arter hastalığı yaşlı hastalarda sık görülen bir komorbidite olup, İPF'den bağımsız bir mortalite nedenidir (35).

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) İPF'li yaşlı olgularda siktir, OUAS'lu olgularda GÖR, PH ve KAH daha sık izlenir (36). GÖR sadece yaşlılıkla artmaz, İPF'li olgularda da sık görülür. GÖR'de izlenen mikroaspirasyonların İPF patogenezinde rol oynadığını bildiren çalışmalar vardır (37,38). Pulmoner fibrozisli hastalarda venöz tromboemboli riski artmıştır, KOAH ve akciğer kanserinden daha yüksek venöz tromboemboli riski vardır (39).

## Yaşlı İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)'li Olgunun Yönetimi

İlk önce tanının doğruluğu kesinliği her İPF tanısında olduğu gibi yaşlı hastada da önem taşır. Yaşlı bireyin genel sağlık durumu, bakımı, bireyin istekleri, beklentileri göz önüne alınmalı ve değerlendirilmelidir. Genel sağlık durumu üç-altı ay arayla yapılan izleme değerlendirilmelidir. Her vizitte genel sağlık durumu, solunum fonksiyon testi, altı dakika yürüme testi, solunum fonksiyon testi yapılmalıdır (40-42). Bu izlemde hastanın beklentileri, palyatif tedavi ve prognoz yönünden danışmanlık ve bilgi verilmeli ve hatta yaşamın sonunun nasıl yönetileceği konusunda aile ve birey bilgilendirilmelidir. Bu izlemler sırasında ko-morbiditeler değerlendirilip, uygun tedaviler planlanmalıdır. Kas-iskelet sistemindeki sorunların, sarkopeni ve osteoporozun 6 dakika yürüme testini negatif yönde etkileyeceği de unutulmamalı ve yaşlı hastanın bütün komorbiditeleri iyi bir şekilde değerlendirilmeli ve yönetilmelidir (17).

İPF'li yaşlı hastada destek tedavisinin çok önemli olduğu unutulmamalıdır. Uzun süreli oksijen tedavisi gereken hastalarda oksijen tedavisi planlanmalı, sistemler, aletler hastanın ihtiyacına göre ayarlanmalı, hastanın oksimetre kullanmasında sağlanmalı ve teşvik edilmelidir (43). Hastaların birçoğunda nokturnal desaturasyon vardır, hipoksik hastalarda pulmoner hipertansiyon daha çabuk gelişir. Oksijen tedavisi yaşam süresini uzatır ve yaşam kalitesini artırır.

Pulmoner rehabilitasyon İPF'li bütün olgularda önerilmektedir. Oksijen tedavisi dispne algısını çok fazla düzeltmez. Dispne yönetiminde en önemli, en faydalı yöntem egzer-

siz ve pulmoner rehabilitasyondur. Yaşlı olgularda pulmoner rehabilitasyonun uzun dönem yararlı etkilerinden yararlanılmalıdır. Hasta için evde günlük aktiviteler ve solunum egzersizleri planlanmalıdır (44).

Yaşlı hastada kırılabilirlik çok önemlidir, hastanın hayat kalitesini olumsuz etkiler, yaşam süresini kısaltır. Kırılabilir KOAH'lı olguların yaşam sürelerinin daha kısa olduğu gösterilmiştir (45). İPF'li yaşlı olgularda kırılabilirlikle ilişkili çalışma yoktur ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Yaşlı İPF'li hastalar sosyal hayattan soyutlanabilir, özellikle öksürük sosyal yaşama katılımı engeller. Hastalığın bulaşıcı olmadığı hastanın torunları ve yakınlarına belirtilmeli ve anlatılmalıdır.

Hastalar destek tedavide O<sub>2</sub> desteği, pulmoner rehabilitasyon dışında, yetişkin aşılama programına alınmalıdır. Yine palyatif bakım, medikal tedavi, akciğer transplantasyonu için değerlendirme, komplikasyonlar (hipoksemi, pulmoner hipertansiyon, pulmoner emboli) ve komorbiditelerin (KOAH, kalp yetmezliği, OUAS, anksiyete depresyon) tespiti ve tedavisi tüm İPF tanılı hastalarda planlanmalı ve multidisipliner olarak yönetilmelidir (**Tablo 3**) (17,32).

## Yaşlı İdiyopatik Pulmoner Fibrozisli Hastalarda Güncel Tedavi Yöntemleri

İPF tanılı yaşlı hastada uygun tedavi multidisipliner yaklaşımla, kılavuzlar doğrultusunda, hasta ile birlikte yapılmalıdır. İPF'de tedavi seçenekleri sınırlıdır ve tamamen kurtuluş şansı yoktur. Uygun tedavi yaklaşımı için hastalığın şiddetini belirlemek önemlidir. Hastalığın şiddeti ve hasta tercihi İPF'de tedavi yaklaşımının temelini oluşturur. Hastalar belirli bir evreleme sistemi olmamasına rağmen semptomlara, radyolojik ve solunum fonksiyon testlerine göre hafif, orta ve ağır olarak değerlendirilirler. Hastalığın seyrinin öngörülmesi zordur uzun süren stabil dönemden sonra hastanın kliniğini kötüleştiren alevlenmeler izlenebilir (3,46,47).

Klinik çalışmaların tedavi almayan plasebo kollarının incelenmesinde, yıllık FVC kaybının 150-200 mL olduğu gözlenmiştir. Hastalığın saptanmasından itibaren klinik gidişi ve hızlı progresse olan hastaları belirlemek, hastalığın şiddeti hakkında bilgi sahibi olmak için semptomları, zorlu vital kapasite (FVC)'yi, total akciğer kapasitesini (TLC), difüzyon kapasitesini (DLCO) ve oksijenizasyonu düzenli olarak değerlendirmek gerekir. Tedavi başlangıcında daha sık olmak üzere tedavi cevabının değerlendirilmesinde üç-altı ay aralarla bu değerlerin takibi önerilmektedir (40,46). İPF'de medikal tedavi seçenekleri sınırlıdır. Son yıllara kadar İPF'nin inflamatuvar ve otoimmün bir hastalık olduğu düşünüldüğü için kortikosteroidler, immünsüpresifler ve sitotoksik ilaçlar yeterli kanıtlanmış veriler olmamasına rağmen kullanılmaktaydı (1,2).

ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzu İPF'li hastada, immünsüpresif tedavinin hastaya daha zarar verdiğini uygulanmaması gerektiğini bildirmektedir. Son çalışmalar kortikosteroid, azathioprin, siklofosamid ve N-asetilsistein bu hastalarda daha zararlı oldu-

**Tablo 3.** Yaşlı İPF'li hastanın değerlendirilmesi ve yönetimi (17. kaynaktan uyarlanmıştır).**Hastanın multidisipliner-tecrübeli bir merkeze yönlendirilmesi****Hastanın tedavi ve takibi konusunda katılımının sağlanması**

Kişiyi özel klinik değerlendirme ve kişiyi özel testler konusunda hasta bilgilendirilmeli

**Destek tedavisi sağlanmalı**

Pulmoner rehabilitasyon

Uygun olgularda oksijen tedavisi

**Farmakolojik Tedavi**

İmmünsüpresif tedavi verilmemesi (azathioprin, kortikosteroid...)

Antifibrotik tedavi (pirfenidon ve nintedanib) için değerlendirilmesi

Hastanın klinik çalışmaya girmesi için teşvik edilmesi

**Transplantasyon**

75 yaş altı olgular transplantasyon için değerlendirilmeli

**Komorbiditelere tanı konulmalı ve yönetilmeli**

GÖR değerlendirilmeli ve varsa tedavi verilmeli

Uyku hastalıkları ve OUAS yönünden hasta değerlendirilmeli ve tedavi planlanmalı

KAH araştırılmalı ve tedavi edilmesi

Pulmoner hipertansiyon yönünden değerlendirilme yapılmalı, sağ ventrikül fonksiyonları değerlendirilmeli

Venöz tromboemboli değerlendirilmeli

**Semptomların tedavisi**

Öksürük tedavisi

Anksiyete ve depresyon tedavisi

Osteoporoz tedavisi

İnsomnia tedavisi

**Palyatif tedavi ve yaşam-sonu bakım sağlanmalı**

Hastanın istekleri

Olanaklar

ğunu ortaya koymuştur ve son klavuzda da immünsüpresif tedavi önerilmemektedir (3,17,45,46). Antikoagulan tedavi İPF'li hastalarda önerilmez, ancak atrial fibrilasyon ve venöz tromboemboli olaylarında antikoagulan tedavi kullanılmalıdır (17,39,46,47). Anti-reflü tedavi İPF de alevlenmeleri azaltmada ve FVC düşüşünü azaltmada etkili bulunmuştur ve kullanılmaktadır (3,17,37,38,47).

Son yıllarda İPF patogenezinde öne sürülen mekanizmalara yönelik olarak Faz 2 ve 3 çalışmaları epitel hücre hasarı ve hücre ölümü, fibroblast birikimi ve myelofibroblasta dönüşümü, ekstrasellüler matriks (ESM) birikimi gibi anormal yara iyileşmesi komponentlerini hedef alan ajanlar üzerinde yapılmaktadır. Özellikle bu patolojik yolla fibroblast birikimi ve myelofibroblastlara dönüşüm basamağını hedef alan pifenidon ve nintedanibin Faz 2 ve 3 çalışmalarında umut vadeden başarılı sonuçlar bildirilmiştir (3,45,47-50).

Antifibrotik tedavilerin (pirfenidon, nintedanib) İPF'li hastalarda plasebo grubuna göre belirgin yarar sağladığı gösterilmiştir. İPF çalışmalarında genellikle 80 yaş üzeri hastalar çalışmaya alınmamıştır ve bu konuda yeterli bilgi yoktur. Öte yandan CAPACITY çalışmasında alt grub analizinde 65 yaş üzeri hastalarda pirfenidona bağlı artmış bir yan etki izlenmediği bildirilmiştir (47). Yaşlı hastada yan etkiler izlenmeli her iki ilaçta karaciğer enzim yükselmesi ve gastrointestinal intolerans açısından dikkatli olunmalıdır. Pirfenidonda cilt reaksiyonları sıktır, hastaların güneşe çıkmaması, uv koruyucu kremler kullanmaları önerilmelidir (17,47-49). Nintedanibde ise diare sık görülen yan etkilerden olup, doz ayarlaması yapılabilir, antikoagulan kullanan hastalarda kanama komplikasyonu yönünden daha dikkatli izlenmeli ve doz ayarlamasına gidilmelidir (50). Her iki ilaç içinde yaşlı hastaların çok fazla ilaç aldığı unutulmamalı ve ilaç etkileşimi konusunda dikkatli olunmalıdır (17) .

İPF akciğer transplantasyonu için en sık başvuru nedenlerindedir. Tarihi süreçte 65 yaş üzeri olmak transplantasyon dışlama kriteri iken, Kalp ve Akciğer Transplantasyon Topluluğunun Rehberi 2006 yılında yaş limitini 70 yıla çıkarmış, 2014 klavuzunda ise 75 yaş olarak belirlemiştir. İPF hastaları transplantasyon bekleme listesinde hayatını kaybeden en sık hasta grubudur, bu nedenle transplantasyon için hasta referansı tanı konulduğu zaman yapılmalıdır. Ayrıca, transplantasyon için histolojik veya radyolojik olarak UIP paterni olmasının yanında, DLCO < %39, son altı ayda FVC'deki azalmanın > %10 olması, altı dakika yürüme testi boyunca O<sub>2</sub> saturasyonunun %88 altına düşmesi ve YÇBT'de bal peteği görünümünden birinin olması gerekmektedir (51).

Sonuç olarak İPF prevalansı yaşlı popülasyonda yüksektir ve yükselmeye de devam edecektir. Yaşlı hastanın genel sağlık durumu önemlidir. Kırılganlığı ve komorbiditeleri değerlendirilmelidir. İPF tanısında YÇBT en önemli test olup tanı olanaklarını artırmış ve kolaylaştırmıştır. Hastalar tanı, takip ve tedavi için multidisipliner yaklaşımın yapılabileceği merkezlere yönlendirilmelidir. İPF'li yaşlı hastalarda tanı geçikmemeli, invaziv girişimlere multidisipliner merkezlerde karar verilmelidir. Hastalığa yönelik destek tedavisi yapılmalı, komorbiditeler değerlendirilmeli ve uygun tedavileri yapılmalıdır. Yaşlı

hastanın takip ve tedavisi hasta ve yakınları ile paylaşılmalı, hastanın istekleri, tercihleri göz önünde bulundurulmalıdır. Antifibrotik tedaviler yaşlı hastalarda da uygulanabilir, ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır, hastalar çok merkezli çalışmalara girmeleri için cesaretlendirilmeli ve 75 yaş altı hastalar transplantasyon için değerlendirilmelidir.

#### 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 3.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
3. 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
4. Selman M, Buendia-Roldan I, Pardo A. Aging and pulmonary fibrosis. *Rev Inves Clin* 2016; 68: 75-83.
5. Hubbard RE, Woodhouse KW. Frailty, inflammation and the elderly. *Biogerontology* 2010; 11: 635-641.
6. Zaugg M, Lucchinetti E. Respiratory function in the elderly. *Anesthesiol Clin North America* 2000; 18: 47-58.
7. Copley SJ, Wells AU, Hawtin KE, et al. Lung morphology in the elderly: Comparative CT study of subjects over 75 years old versus those under 55 years old. *Radiology* 2009; 251: 566-73.
8. Galvin JR, Frazier AA, Franks TJ. Collaborative radiologic and histopathologic assessment of fibrotic lung disease. *Radiology* 2010; 255: 692-706.
9. Akgün MK, Crothers K, Pisani M. Epidemiology and Management of Common Pulmonary Diseases in Older Persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 276-91.
10. Fernandez Perez ER, Daniels CE, Schroder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: A population basic study. *Chest* 2010; 137: 129-37.
11. Nalysnk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence, and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 355-61.
12. 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: 566-72.
13. 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.
14. Müsellim B, Okumus G, Uzaslan E, et al. Turkish Interstitial Lung Diseases Group. *Clin Respir J* 2013; 8: 55-62.
15. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013; 153: 1194-217.

16. Alonso C, Castro M, Rodriguez-Manas L. *Frailty: A basic and clinical challenge for the future*. In: Rahman I, Bagchi D (eds). *Inflammation, Advancing Age, and Nutrition*. Amsterdam, The Netherlands: Academic Press/Elsevier 2014: 345-355.
17. Meyer KC, Danoff SK, Lancaster LH, Nathan SD. *Management of idiopathic pulmonary fibrosis in the elderly patient*. *Chest* 2015; 148: 242-52.
18. Stanley SE, Armanios M. *The short and long telomere syndromes: paired paradigms for molecular medicine*. *Curr Opin Genet Dev* 2015; 33: 1-9.
19. Selman M, Carrillo G, Estrada A, et al. *Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical behavior and gene expression pattern*. *PLoS One* 2007; 2: e482.
20. Lawson WE, Loyd JE, Degryse AL. *Genetics in pulmonary fibrosis--familial cases provide clues to the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis*. *Am J Med Sci* 2011; 341: 439-43.
21. Garcia CK. *Idiopathic pulmonary fibrosis: update on genetic discoveries*. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8: 158-62.
22. Alder JK, Barkauskas CE, Limjunyawong N, et al. *Telomere dysfunction causes alveolar stem cell failure*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 5099-104.
23. Yanai H, Shteinberg A, Porat Z, et al. *Cellular senescence-like features of lung fibroblasts derived from idiopathic pulmonary fibrosis patients*. *Aging (Albany NY)* 2015; 7: 664-72.
24. Patel AS, Lin L, Geyer A, et al. *Autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis*. *PLoS One* 2012; 7: e41394.
25. Chang W, Wei K, Ho L, et al. *A critical role for the mTORC2 pathway in lung fibrosis*. *PLoS One* 2014; 27; 9: e106-55.
26. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, et al. *Radiyologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia*. *Chest* 2003; 124: 1215-23.
27. Flaherty KR, King TE, 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: 904-10.
28. Çiledağ A, Çelik G. Tanı. Kartaloğlu Z, Okutan O, editörler. *İdiyopatik Pulmoner Fbrozis Güncel Tanı ve Yaklaşımları. Birinci baskı. İstanbul: TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi; 2013: 53-61.*
29. King TE, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. *Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171-81.
30. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. *A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis*. *Ann Intern Med* 2012; 156: 684-91.
31. 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: 459-66.
32. King CS, Nathan SD. *Idiopathic pulmonary fibrosis: Effects and optimal management of comorbidities. Review*. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 72-84.
33. Jankowich MD, Rounds SIS. *Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: A review*. *Chest* 2012; 141: 222-231. doi:10.1378/chest.11-1062.
34. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. *Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis*. *Chest* 2006; 129: 746-52.
35. Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, et al. *Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis*. *Respir Med* 2010; 104: 1035-41.

36. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009; 136: 772-8.
37. 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: 136-42.
38. Raghu G, Meyer KC. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: Mounting evidence for anti-reflux therapy? *Eur Respir J* 2012; 39: 242-5.
39. 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.
40. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1382-9.
41. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1084-90.
42. 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: 1231-7.
43. Crockett AJ, Cranston JM, Antic N. Domiciliary oxygen for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3):CD002883.
44. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009; 135: 442-7.
45. Galizia G, Cacciatore F, Testa G, et al. Role of clinical frailty on long-term mortality of elderly subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Aging Clin Exp Res* 2011; 23: 118-25.
46. Meyer KC. Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Transl Respir Med*. 2014; 2: 4.
47. Raghu G, Rochweg 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: 238-48.
48. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760-9.
49. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 821-9.
50. 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.
51. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-first adult lung and heart-lung transplant report-2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 1009-24.