

# 10. Yoğun Bakımda Fibrotik İnterstisyel Akciğer Hastalığı Yönetimi

**Prof. Dr. Fatma ARSLAN**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

## ÖZET

Fibrotik interstisyel akciğer hastalıkları, ilerleyici solunum yetmezliği ile seyredabilen ve yoğun bakım ünitesinde özel yönetim gerektiren, kötü prognozla karakterize bir grup hastalıktır. Bu hastalıklarda yoğun bakım ünitesinde en sık karşılaşılan durum, interstisyel akciğer hastalığının akut alevlenmesidir. Akut alevlenmenin ayırıcı tanısında akciğer enfeksiyonları, pulmoner ödem, pnömotoraks, plevral efüzyon, pulmoner emboli gibi durumlar düşünülmelidir. Yoğun bakımda hipoksemik solunum yetmezliği tedavisinde yüksek akışlı nazal kanül tercih edilen bir solunum destek yöntemidir. Noninvasif ventilasyon, entübasyondan kaçınılabilen uygun hastalarda fayda sağlayabilir ancak yüksek PEEP seviyeleri dikkatle değerlendirilmelidir. İnvaziv mekanik ventilasyon, genellikle kötü prognozla ilişkilidir, yalnızca dikkatle seçilmiş vakalarda ve transplantasyon için köprü tedavi olarak kullanılmalıdır. Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu, transplantasyon için köprü tedavi olarak uygun hastalarda uygulanabilir. Bu hastalarda erken dönemde yaşam sonu planlamaları ve hasta-aile ile ortak karar verme süreci kritik öneme sahiptir.

## GİRİŞ

Yeni tedavilerin ve destekleyici bakım hizmetlerinin gelişmesiyle, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) tanısı olan hastaların hayatta kalma oranı artmaktadır. Ancak İAH ile yaşayan hasta sayısındaki bu artış, hastaneye yatan İAH hastalarının sayısında da bir artışa neden olmuştur. Hastane yatışlarının en yaygın sebebi ağır hipoksemik solunum yetmezliği şeklinde kendini göstermektedir. Diğer yatış sebepleri ise İAH'ın akut alevlenmeleri veya hastalığın ilerlemesi sonucu gelişen progresif pulmoner fibrozistir. Bu durumların hepsi, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul gerektiren ciddi solunum yetmezliği riski taşımaktadır. Yoğun bakımda İAH'nın değerlendirilmesi ve yönetimi özel bir yaklaşımı gerektirmektedir.

Yoğun bakımda İAH yönetimi şu başlıklar altında değerlendirilebilir:

1. Daha önce tanı almış İAH'da akut alevlenmenin tanısı,
2. Etiyolojisi bilinmeyen İAH ile başvuran hastaların tanısı,
3. Hem İAH'nın akut alevlenmelerinin hem de altta yatan nedenlerin tedavisi,
4. İnterstisyel akciğer hastalığı nedeniyle gelişen ileri solunum yetmezliği için yoğun bakım desteği,
5. İnterstisyel akciğer hastalığı ve ciddi solunum yetmezliği olan hastaların YBÜ'de izlemi.

İnterstiyel akciğer hastalığında solunum yetmezliğinin nedenini ve progresif solunum yetmezliği olan İAH hastalarının yönetiminde hangi ileri solunum destek cihazlarının uygun olduğunu belirlemek için yaklaşımlar önerilmektedir.

### İNTERSTİYEL AKCİĞER HASTALIĞI AKUT ALEVLENMESİ

İnterstiyel akciğer hastalıkları farklı prognoz ve patofizyolojik özelliklere sahiptir ve bir kısmında fibrotik fenotip mevcuttur (Tablo 1) (1). İnterstiyel akciğer hastalığı akut alevlenmesi (İAH-AA), hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir ve YBÜ'ye yatış gerektiren önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilecek akut hipoksemik solunum yetmezliğine neden olabilir (2). Bu durum, en iyi idiyopatik pulmoner fibroziste (İPF) tanımlanmış olup, İPF akut alevlenmesi (İPF-AA) olarak adlandırılır. Alevlenme diğer fibrotik İAH türlerinde de ortaya çıkabilir. İAH-AA için genel bir tanım üzerinde fikir birliği bulunmamakla birlikte, İPF-AA'yı tanımlamak için kullanılan kriterler sıklıkla uygulanır. Bu kriterler, son 30 gün içinde yeni gelişen bilateral buzlu cam opasiteleri/konsolidasyon ile karakterize radyolojik bulgular, alternatif bir etioloji olmaksızın gelişen akut dispne artışıdır. Akut alevlenme tanısında önerilmemesine rağmen cerrahi akciğer biyopsisi histopatolojisinde altta yatan fibrozis üzerine eklenmiş yaygın alveolar hasar ve/veya organize pnömoni izlenir (3).

İdiyopatik pulmoner fibrozis, en yaygın idiyopatik interstiyel pnömoni türü olup, en kötü prognoza sahiptir. Solunum yetmezliği, İPF hastalarında en sık ölüm nedenidir ve ileri evre hastalarda solunum yetmezliği daha yaygındır. Yıllık insidansı %4 ile %20

arasında değişen İPF-AA, hastaneye yatan hastaların yaklaşık yarısında mortalite ile sonuçlanırken, YBÜ'ye kabul edilenlerde ise %90'a varan mortalite oranına yaklaşmaktadır (4,5). Akut alevlenme sonrası hayatta kalan İPF hastalarının ortalama sağkalım süresi 15.5 ay ile 36 ay arasında değişmekte olup, akut alevlenme yaşamayan İPF hastalarına göre belirgin olarak daha kısadır (6).

İdiyopatik pulmoner fibrozis dışı İAH hastalarındaki alevlenmeler (İPF dışı İAH-AA), literatürde daha az sıklıkta tanımlanmıştır. Araştırmalar, İPF dışı İAH hastalarının, İPF hastalarına kıyasla akut alevlenme geliştirme riskinin daha düşük olduğunu göstermektedir (2). Fibrotik hipersensitivite pnömonisi (fHP) hastalarında, fibrotik nonspesifik interstiyel pnömoni veya olağan interstiyel pnömoni (OİP) görünümü ile karakterize edilen İAH türünde, akut alevlenmenin bir yıllık insidansı %6 olarak bildirilmiştir. Bağ dokusu hastalığına bağlı İAH (BDH-İAH) içerisinde, akut alevlenmenin tahmini bir yıllık insidansı %1 ile %3 arasında değişmektedir. Ancak OİP paterni ile birlikte görülen BDH-İAH insidansı %5.6'ya kadar yükselirken, romatoid artrit ile ilişkili İAH dahil olmak üzere, yıllık akut alevlenme insidansı %11 olarak bildirilmiştir. İPF dışı İAH-AA hastalarının hastane içi (%19) ve 90 günlük (%33) mortalitesi, İPF-AA hastalarına göre (%43 ve %57) daha düşük görünmektedir. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) dermatomyoziti ve OİP paterni ile ilişkili romatoid artrit-İAH olan hastalar, BDH-İAH içinde prognoz farklılığı göstermekte olup, en kötü prognoz sonuçlarına sahiptir (9).

Beklendiği üzere, azalmış solunum fonksiyon değerleri olan, özellikle zorlu vital kapasitesi (FVC) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) daha düşük olan hastaların, akut alevlenme geliştirme riski yüksektir (10). İleri yaş da BDH-İAH'da akut alevlenme gelişiminde bir risk faktörüdür. Bir araştırmada, İPF-AA için ileri yaş, YRBT'de bal peteği yoğunluğu ve laktat dehidrogenaz yüksekliğini içeren bir mortalite risk modeli tanımlanmıştır. Akut alevlenme 30 gün içinde tanımlanan yeni bilateral buzlu cam opasiteleri/konsolidasyon ve alternatif etioloji olmadan, cerrahi akciğer biyopsisinde yaygın alveolar hasar ve/veya organize pnömoni gösterilmesi ile tanımlanmıştır (11).

### İNTERSTİYEL AKCİĞER HASTALIĞINDA AKUT ALEVLENMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TANISI

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalar, bilinen bir İAH tanısına sahip olabilir veya yeni fark edilen, tanı konulmamış bir İAH'na sahip olabilir. Uluslara-

**Tablo 1. Fibrotik interstiyel akciğer hastalığı etiyojisi.**

<b>Fibrotik İAH</b>
İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF)
İdiyopatik interstiyel pnömoniler
Bağ dokusu hastalığına bağlı İAH (BDH- İAH)
Fibrotik hipersensitivite pnömonisi (fHP)
Pnömokonyozlar
İlaç veya madde kaynaklı İAH
Sarkoidoz
Enfeksiyon sonrası İAH
Radyasyon kaynaklı İAH
Sigara ilişkili İAH
Sınıflandırılmayan İAH

rası İAH kılavuzlarına göre, İPF-AA hastasında akut solunum bozukluğu meydana geldiğinde, ilk adım ekstraparankimal nedenleri (örneğin; pnömotoraks, plevral efüzyon, pulmoner emboli) dışlamak, ardından yeni bilateral buzlu cam opasiteleri/konsolidasyon için bir pulmoner BT taraması yapmaktır. Bu akut bulgular mevcutsa ve bulgular sıvı yüklenmesi, akciğer ödemi gibi diğer nedenlerle açıklanamıyorsa, İAH-AA tanısı konur (3).

Akut alevlenmeler idiyopatik olabilir ya da akut enfeksiyon, aspirasyon, hava kirliliği, transfüzyonlar, ilaç toksisitesi veya yakın zamanda yapılan invaziv işlemler gibi tetikleyicilerden kaynaklanabilir. Ayrıntılı bir öykü almak, solunum yolu kültürleri ve solunum yolu viral paneli almak, ilaçları gözden geçirmek, etiyolojiyi ve potansiyel geri döndürülebilir tetikleyicileri belirlemeye yardımcı olur. İnterstisyel akciğer hastalığı akut alevlenme tetikleyicileri değerlendirildiğinde ilk sırayı bakteriyel enfeksiyonlar almaktadır (3). Alevlenme sebebi olarak İPF vakalarının %23'ünde ve İPF dışı vakaların %15'inde bakteriyel enfeksiyonlar izlenmiştir. En sık görülen ikinci tetikleyici İPF grubunda viral enfeksiyon iken, İPF dışı İAH grubunda, *Pneumocystis jirovecii* dahil, mantar enfeksiyonlarıdır (12). Buna karşılık, akut hipoksemik solunum yetmezliği ve lobar konsolidasyon ile başvuran İAH hastaları akut alevlenme tanımına uymamaktadır ve pnömoni tanısı için değerlendirilmelidir.

Balgam örneği alınamayan hastalarda, bronkoalveolar lavaj (BAL) ile örnekleme düşünülebilir. Alevlenme olmayan stabil hastalarda BAL güvenli görünmesine rağmen, İPF-AA'de BAL'ın güvenliği ve yararını inceleyen sınırlı veri bulunmaktadır. Bir çalışmada İAH-AA olan 106 hastada BAL yapıldıktan sonra solunum yetmezliğinde anlamlı artış bildirilmiş ve BAL işleminden yalnızca %13'lük bir tanısal verim sağlanmış, bu da sonuçları iyileştiren anlamlı tedavi değişikliklerine yol açmamıştır (13).

İdiyopatik pulmoner fibroziste, non-invaziv kültürlerde sonuç elde edilemezse de enfeksiyonun ampirik olarak tedavi edilmesi uygundur. Bununla birlikte, İPF dışı İAH hastalarının birçoğu kronik immüno-süpresif tedavi almaktadır ve bu hastalar fırsatçı enfeksiyonlara yatkındır. İnvaziv olmayan yöntemlerle kültür sonuçları elde edilemezse, İAH-AA tanısal yaklaşımında BAL dikkatle düşünülerek karar verilmeli, kan kültürleri, legionella ve pnömokok idrar antijen testi, serum galaktomannan seviyeleri, kriptokok antijen testi ve endemik mantarların değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Bilinen BDH-İAH hastalarında, enfeksiyonun yanı sıra ilaç toksisitesi ve difüz alveolar hemoraji (DAH) gibi akut solunum yetmezliğinin diğer nedenleri göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç kaynaklı pnömonitis, metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, tümör nekroz faktör-alfa inhibitörleri ve siklofosamid gibi BDH tedavisinde kullanılan birçok ilaç tarafından tetiklenebilir. Küçük damar inflamasyonu, özellikle lupus hastalarında, ancak daha nadir olarak romatoid artrit, mikst bağ dokusu hastalığı, sistemik skleroz ve dermatomyozit hastalarında DAH gelişimine yol açabilir. Difüz alveolar hemoraji, artan eritrosit sayısını gösteren ardışık BAL örnekleri ile teşhis edilebilir. Anti-MDA5 pozitif dermatomyozit hastaları, ARDS'ye yol açan hızlı ilerleyen İAH geliştirme riski taşırlar (14).

Etiyolojisi bilinmeyen İAH ile YBÜ'ye kabul edilen ve solunum yetmezliği gelişen hastalarda ise, altta yatan etiyolojiyi belirlemek için daha fazla araştırma yapılmalıdır. Mesleki/çevresel maruziyetler, ilaçlar, ilaç kullanımı, sigara, romatolojik semptomlar, son enfeksiyonlar, aile öyküsü ve radyasyon tedavisini içeren kapsamlı bir öykü alınması önemlidir. Anti-nükleer antikor, romatoid faktör, anti-siklik sitrül-linlenmiş peptid antikor, miyozit otoantikörleri ve klinik öyküye dayalı diğer nükleer antijen otoantikörleri içeren tam bir BDH immün paneli çalışmak zorunludur. İnterstisyel akciğer hastalığı, BDH'nın sistemik diğer semptom ve bulguları ortaya çıkmadan ilk ortaya çıkan ve hatta tek özelliği olabilir.

Etiyolojisi bilinmeyen İAH olan ve YBÜ'ye başvuran hastalarda anti-MDA5 dermatomyoziti tanısı da düşünülmelidir. Her vakada görülmemekle birlikte, birçok anti-MDA5 dermatomyozit hastasında proksimal kas güçsüzlüğü ve/veya cilt bulguları (periorbital heliotrop döküntü, anterior göğüs veya sırt ve omuzlarda eritematöz döküntü, parmak eklemelerinin dorsal yüzeyinde morumsu papüller, çatlamış palmar uçlar veya palmar papüller) olabilir. Kapsamlı bir miyozit paneli anti-MDA5 antikorunu içermelidir, ancak sonuçların alınmasının uzun sürebileceği unutulmamalıdır.

Bronkoskopi ile BAL, akut eozinofilik pnömoni, DAH, enfeksiyon ve organize pnömoni ve fHP gibi lenfosit baskın süreçleri dışlamaya yardımcı olabilir, ancak İAH-AA'de çok dikkatli karar verilmelidir. Transbronşiyal biyopsiler (TBB), granümatöz hastalığı dışlamaya yardımcı olabilir ancak TBB prosedürü, İAH-AA'de hastanın zaten kırılğan olan solunum durumunu daha da kötüleştirebilir. Cerrahi biyopsi

İAH tanısında gerekli olgularda yapılmaktadır. Ancak İAH-AA hastalarında çok yüksek postoperatif mortalite riski nedeniyle, gereksiz cerrahi biyopsilerden kaçınılmalıdır.

## TEDAVİ

Tedavi seçeneklerini destekleyen güçlü kanıtların yetersizliği nedeniyle, İAH-AA tedavisine yönelik standart bir yaklaşım yoktur. Tedavi genellikle sitotoksik ajanlar ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle birlikte yüksek doz steroidlerin uygulanmasına odaklanır.

### İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Akut Alevlenme Tedavisi

İdiyopatik pulmoner fibrozis akut alevlenme tedavisi, esas olarak destekleyici bakım (oksijen desteği ve dispnenin azaltılması) ve geri döndürülebilir tetikleyicilerin tedavisinden oluşur. Gözlemsel kohort çalışmaları, takrolimus-pulse doz steroid, siklosporin-kortikosteroid- rekombinant insan trombomodulin, rituximab ile plazma değişimi/IV immünoglobulin ve polimiksin B-immobilize fiber kolon perfüzyonu gibi çeşitli tedavileri incelemiştir. Bu tedaviler akut alevlenme bağlamında tek tek araştırmalarda iyileşmiş sağkalım ile ilişkilendirilmiş olsa da etkinlikleri belirsizliğini korumaktadır.

Akut alevlenme sırasında antifibrotik tedaviye başlanması da önerilmemektedir. Ancak retrospektif bir araştırmada, İAH-AA'de nintedanib başlatılması ile daha düşük mortalite arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (15).

Uluslararası kılavuzlar, İPF-AA'de kortikosteroid kullanımını zayıf bir şekilde önermektedir. Araştırmalarda çoğunlukla, 0.5-1.0 mg/kg/gün veya daha az dozlar kullanmıştır. Bir retrospektif araştırma, 82 İPF-AA hastasını incelemiş ve 37'sinin kortikosteroid aldığı belirlemiştir. Kortikosteroid tedavisi ile hastane içi mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamasına rağmen, kortikosteroid tedavisi alan İPF-AA hastalarında genel sağkalımın azaldığı gösterilmiştir (16). İPF-AA'de kortikosteroid kullanımında, olası enfeksiyon riskine karşı dikkatli olunmalıdır.

Plasebo kontrollü çift-kör bir araştırmada (EXAFIP) ise, İPF-AA tedavisinde yüksek doz metilprednizolon ile birlikte siklofosamid tedavisinin etkinliği çift-kör, plasebo kontrollü bir araştırma ile değerlendirilmiştir. Araştırma sonuçları, üç aylık sürede tüm nedenlere bağlı ölüm oranında artış eğilimi göstererek siklofosamid kullanımına karşı kanıt sağlamıştır (17).

### İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Dışı İnterstiyel Akciğer Hastalığında Akut Alevlenme Tedavisi

İnterstiyel akciğer hastalığı akut alevlenme ile hastaneye yatırılan tüm hastalara enfeksiyon dışlanana kadar antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. İdiyopatik pulmoner fibrozisten farklı olarak, diğer İAH ilişkili akut alevlenme tedavisinde kortikosteroidler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu durumlar arasında BDH, nonspesifik interstiyel pnömoni, organize pnömoni, sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi ve ilaç kaynaklı İAH bulunmaktadır. Bir gözlemsel retrospektif tek merkezli araştırmada, İAH-AA hastalarında yüksek doz kortikosteroidlerin tedavide yararlı olduğu görülmüştür. Prednizolon dozlarının > 1 mg/kg olması, daha yüksek sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (12). İdiyopatik pulmoner fibrozis dışı İAH olgularının akut alevlenme tedavisinde kortikosteroid dozlamasını netleştirmek için daha geniş çapta prospektif araştırmalara ihtiyaç vardır. Pulse steroid tedavisi tipik olarak vaskülit veya anti-MDA5 dermatomyozit ile ilişkili hızlı ilerleyen İAH vakaları için önerilir. Skleroderma hastalarında renal kriz riski nedeniyle > 15 mg/gün prednizon dozlarına dikkat edilmelidir.

### BAĞ DOKUSU HASTALIĞINA BAĞLI İNTERSTİYEL AKCİĞER HASTALIĞI

Bağ dokusu hastalığına bağlı interstiyel akciğer hastalığı akut alevlenmesinde siklofosamid kullanımını değerlendiren retrospektif araştırmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Romatoid artrit ve sistemik skleroz akut alevlenme hastalarında siklofosamid ile daha iyi prognoz arasında bir ilişki bulunmuşken, diğer hasta gruplarında olumsuz bir ilişki bulunmuştur. Siklofosamid, diğer immünosupresanlara göre daha toksik bir yan etki profiline sahiptir. Bağ dokusu hastalığına bağlı İAH-AA tedavisinde siklofosamidin yararını netleştirmek için daha fazla randomize kontrollü araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu grupta da tedaviye yönelik kanıtlar sınırlıdır. Klinik uygulamada, steroid azaltma (spare) sağlayan bir ajan olarak, nispeten güvenli ve iyi tolere edilen, mikofenolat düşünülebilir. Küçük bir vaka serisinde, şiddetli BDH-İAH hastalarında rituksimabın kurtarıcı tedavisi olarak fayda sağladığına dair öneriler bulunmaktadır, ancak bu fayda eşzamanlı siklofosamid kullanımı ile de ilişkili olabilir (18). Retrospektif bir araştırma fHP'de, sitotoksik ajanlar (azatioprin, siklosporin ve siklofosamid) dahil olmak üzere tedavi rejimleri arasında mortalite üzerine anlamlı bir fark gösterememiştir. Steroid azaltma sağlayan ajanların klinik yararlarının görülmesi aylar sürebilir. Sistemik



lupus eritematozus olgularında DAH oluştuğunda, yoğun immünosupresif tedavilere ek olarak refrakter vakalarda otoantikörleri uzaklaştırmak için plazmaferez düşünülebilir. Plazmaferez kullanımının kısa vadeli renal sonuçları iyileştirdiğine dair bazı kanıtlar bulunmakta ancak mortalite üzerine etkisi bulunmamaktadır.

Şiddetli Anti-MDA5 dermatomyozit standart ARDS tedavisine ek olarak kombinasyon immünosupresan ajanlar ile agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Önerilen seçenekler, pulse doz kortikosteroidler artı siklofosamid ile birlikte bir kalsinörin inhibitörü (takrolimus) veya takrolimus veya rituksimab ile birlikte bir antimetabolit (azatioprin ve mikofenolat) kombinasyonunu içerir. Refrakter hastalık için ek tedavi seçenekleri arasında IV immünoglobulin veya plazmaferez bulunur. Plazmaferez ve IV immünoglobulin tedavisi artan sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.

### İNTERTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞINDA YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SOLUNUM DESTEK TEDAVİLERİ

#### Yüksek Akımlı Nazal Kanül Oksijen Tedavisi

Yüksek akımlı nazal kanül oksijen (YANKO), nemlendirilmiş oksijenin yüksek akış hızlarına ulaşabilen, oksijen fraksiyonu %100'e kadar ayarlanabilir bir oksijen dağıtım sistemidir. Akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda, YANKO ile solunum desteğinin mortaliteyi azalttığını belirten araştırmalar mevcuttur. Standart oksijen tedavisine kıyasla YANKO'nun birçok fizyolojik avantajı bulunmaktadır. Bunlar arasında ölü boşluğu azaltmak, düşük bir pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) sağlamak, solunum salgılarını azaltmak ve solunum hızını ve solunum iş yükünü azaltmak sayılabilir. Özellikle hipoksemiye düzeltme ve ölü boşluğu azaltma özellikleri ile YANKO; İAH ve dekompanse hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalar için potansiyel olarak ideal bir solunum desteği sağlamaktadır. Ancak İAH-AA hastalarında YANKO tedavisi hakkında veri eksikliği bulunmaktadır. Tek merkezli bir gözlemsel araştırmada, yoğun bakım ünitesinde do-not-resuscitate kararı olan İAH hastalarında, YANKO desteği alan grupta, noninvaziv ventilasyon (NIV) alanlarla kıyaslandığında, solunum hızı daha düşük olmasına rağmen, dispne skorlarında anlamlı fark bulunmamıştır (19). Advers olay ve tedavi uyumsuzluğu değerlendirildiğinde YANKO, NIV tedavisine üstün bulunmuştur. Retrospektif bir kohort araştırmasında, YANKO ile tedavi edilen

İAH-AA hastalarında entübasyon riski, NIV de kullanıldığında daha düşük bulunmuştur. Mortalite oranlarına bakıldığında YANKO ile desteklenen hastalarda 30 günlük mortalite oranı (%23), NIV kullanmayanlara göre (%63) daha düşük bulunmuş ve YANKO, 30 günlük sağkalımla anlamlı olarak ilişkili bağımsız bir faktör olarak gösterilmiştir (19). Solunum desteği cihazının seçimi hastanın özelliklerine göre tedavi eden klinisyen tarafından belirlendiği için, değerlendirilemeyen karıştırıcı faktörler bu farklara sebep olabilir.

#### Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

Noninvaziv mekanik ventilasyon, nazal, ağız, yüz maskesi arayüzü aracılığıyla hastaya pozitif basınç uygulamasını ifade eder. Akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastaların solunumunu destekleme, NIV'un entübasyon oranlarını azalttığını ve hastane içi mortaliteyi iyileştirdiğini gösteren randomize çalışmaların meta-analizleri ile klinik yararı güçlenmiştir. Pozitif ekspirasyon sonu basıncın ana fizyolojik yararı, artırılmış alveolar rekrutman ile ilişkili oksijenasyonun artmasıdır. Bilevel NIV ise solunum iş yükünün azalması ve CO<sub>2</sub> seviyelerinin iyileşmesi gibi ek faydalar sağlar. Hiperkapni, stabil İAH hastalarında yaygın bir bulgu olmamakla birlikte, solunum kasları düşük akciğer kompliyansı karşısında yetersiz olduğunda yükselmiş CO<sub>2</sub> seviyeleri gelişebilir. Bu nedenle, İAH-AA hastalarının NIV'den fayda görme olasılığına dair fizyolojik nedenler vardır, ancak yüksek PEEP seviyesinin riskleri, bu klinik senaryoda kullanımını sınırlayabilir.

Araştırmalarda İAH-AA durumunda NIV kullanımı tanımlanmış, NIV desteği alan hastaların yaklaşık %50'sinde entübasyon gereksinimi olmamış ve hastalar YBÜ'den taburcu edilmiştir. NIV başarısızlığı için risk faktörü daha yüksek solunum hızı ile öngörülmüş, ancak yaş, FVC veya İAH'ın radyografik yaygınlığı ile ilişki gösterilememiştir. Ayrıca, NIV başarısı olan hastaların dahi medyan sağkalımı yalnızca 90 gün olmuştur (20). Bu sonuçlar taburcu edilen hastalarda dahi İAH-AA'nin genel olarak kötü prognostik sonuçlarını vurgulamaktadır. Çok merkezli, retrospektif bir araştırma, İAH-AA olgularında NIV kullanımının özellikleri tanımlanmıştır. NIV'nin medyan kullanım süresi 72 saat olup, hastaların %18'inde maskeye karşı toleranssızlık gelişmiştir. NIV desteğinden altı saat sonra, NIV tedavisi başarılı ve başarısız olan gruplar karşılaştırıldığında, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı, gruplar arasında farklılık göstermezken, başarılı grupta solunum hızı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. İAH-AA'de, mortalite riskini arttıran

faktörler, azalmış serum albumin seviyesi ve asidoz varlığı olarak tanımlanmıştır (21).

### İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Araştırma sonuçları ve gerçek yaşam verilerine bakıldığında İAH-AA hastalarında MV ihtiyacı, prognozun oldukça kötü olduğu anlamına gelir, bu nedenle ventilasyon stratejileri dikkatli bir şekilde düşünülmelidir. Hem İPF-AA hem de IPF dışı İAH-AA olgularında, ilk hospitalizasyondan üç ay sonra yaklaşık %10-15 sağkalım oranı bildirilmiştir. Klinik uygulamada, İAH-AA hastalarında sıklıkla solunum desteği mekanik ventilatörle sağlanmaktadır. Erken endotrakeal entübasyon ile, İAH-AA hastalarında sağkalım avantajı sağlanamadığı için erken entübasyon stratejisi önerilmemektedir (22). Mekanik ventilasyonun kısa vadeli sağkalım üzerindeki etkisi ve mortalite oranları İPF-AA ve İPF dışı İAH-AA popülasyonları arasında farklılık göstermemiştir. Mekanik ventilasyon sırasında, düşük ventilasyon basınçları ve düşük volüm hedeflerinin sağlanmasına dikkat edilmelidir, çünkü yüksek ventilasyon basınçları ve hacimleri, özellikle zaten sert ve kompliyansı kötü olan fibrotik akciğerlerde akciğer hasarını kötüleştirebilir (23). Bu hastalarının invaziv mekanik ventilatör yönetimi, deneyimli klinisyenler tarafından gerçekleştirilmelidir.

### AKCİĞER NAKLİ VE EKSTRAKORPÖREAL MEMBRAN OKSİJENİZASYONU

Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO), İAH-AA'de hem kurtarıcı hem de nakil için köprü tedavisi olarak kullanılabilir. Mekanik ventilasyonun aksine, ECMO'nun ventilatör ilişkili akciğer hasarını ortadan kaldırması, transplantasyon bekleyen hastalar için önemli bir avantaj sağlar. Transplantasyon bekleyen İAH-AA hastalarında ECMO'nun başarısı, transplantasyon yapılabilirliğine bağlıdır. Ancak transplantasyon yapılmayan İAH-AA hastalarında ECMO'nun kısa vadeli sağkalım oranları düşüktür ve uzun vadeli prognozu belirsizdir (24). Bu nedenle, İAH-AA'de ECMO kullanımında, hasta seçimi dikkatle ve deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.

### SONUÇ

İnterstisyel akciğer hastalığı akut alevlenme medikal tedavisinde kortikosteroidler, anti-MDA5 dermatomyozit gibi durumlarda agresif immünosupresyon, solunum destek tedavisinde ise yüksek akışlı nazal kanül, noninvaziv ventilasyon ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu gibi çeşitli yaklaşımlar bu-

lanmaktadır. Her bir tedavi yöntemi, hastanın klinik durumuna, İAH tanısına ve mevcut sağlık hizmetlerinin olanaklarına göre dikkatle seçilmelidir. Özellikle İAH-AA hastalarının genel olarak kötü prognoza sahip oldukları göz önünde bulundurularak, hasta ve aileleriyle erken dönemde ortak karar verme ve yaşam sonu planlama tartışmaları önemlidir.

### KAYNAKLAR

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: e18-e47.
2. Leuschner G, Behr J. Acute exacerbation in interstitial lung disease. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 176.
3. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265-75.
4. Faverio P, De Giacomo F, Sardella L, et al. Management of acute respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 70.
5. Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *Eur Respir J* 2015; 46: 512-520.
6. 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.
7. Kang J, Kim YJ, Choe J, Chae EJ, Song JW. Acute exacerbation of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: incidence and outcomes. *Respir Res* 2021; 22: 152.
8. Krishnan A, David R, Janz MD, Matthew R, Lammi MD. ICU Management of the Patient With Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Chest Critical Care* 2023; 1(3):100020.
9. Toyoda Y, Hanibuchi M, Kishi J, et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with connective tissue disease. *J Med Invest* 2016; 63: 294-299.
10. Xie M, Zhu C, Ye Y. Incidence, risk factors, and prognosis of acute exacerbation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2023; 23(1): 255.
11. Kamiya H, Panlaqui OM. A systematic review of the incidence, risk factors and prognosis of acute exacerbation of systemic autoimmune disease-associated interstitial lung disease. *BMC Pulm Med* 2021; 21: 150.
12. Jang HJ, Yong SH, Leem AY, et al. Corticosteroid responsiveness in patients with acute exacerbation of interstitial lung disease admitted to the emergency department. *Sci Rep* 2021; 11: 5762.
13. Arcadu A, Moua T. Bronchoscopy assessment of acute respiratory failure in interstitial lung disease. *Respirology* 2017; 22: 352-359.
14. Jablonski R, Borade S, Streck ME, Dematte J. Recognition and management of myositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease. *Chest*. 2020; 158: 252-263

## 10. Yoğun Bakımda Fibrotik İnterstisyel Akciğer Hastalığı Yönetimi

15. Urushiyama H, Jo T, Hasegawa W, et al. Effect of nintedanib on acute exacerbations of fibrosing interstitial lung diseases: a national database study in Japan. *ERJ Open Res* 2022; 8: (00209-2022-02022).
16. Farrand E, Vittinghoff E, Ley B, et al. HR.Corticosteroid use is not associated with improved outcomes in acute exacerbation of IPF. *Respirology* 2020; 25: 629-635.
17. Naccache JM, Jouneau S, Didier M et al. Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 26-34.
18. Keir GJ, Maher TM, Hansell DM et al. Severe interstitial lung disease in connective tissue disease: rituximab as rescue therapy. *Eur Respir J* 2012; 40: 641-648.
19. Omote N, Matsuda N, Hashimoto N et al. High-flow nasal cannula therapy for acute respiratory failure in patients with interstitial pneumonia: a retrospective observational study. *Nagoya J Med Sci* 2020; 82: 301-313.
20. Plantier L, Cazes A, Dinh-Xuan A.T, et al. Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2018; 27170062.
21. 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.
22. Çiftci F, Daştan AO, Erol S, ve ark. İnterstiyel Akciğer Hastalığında Yoğun Bakım Ünitesinde Mekanik Ventilasyon (Mechanical Ventilation Of Patients With Interstitial Lung Disease In ICU. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*, 2018; 32(3): 141-151.
23. Çiftci F, Gülpınar B, Atasoy Ç, ve ark. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: How does cohabitation affect respiratory functions? *Adv Med Sci*. 2019; 64(2): 285-291.
24. Dotan Y, Vaidy A, Shapiro WB, et al. Effect of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis on lung transplantation outcome. *Chest* 2018; 154: 818-826.