

İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Prognoz Belirteçleri Var Mı?

Are There Prognostic Biomarkers For Interstitial Lung Diseases?

Dr. Muzaffer SARIAYDIN, Dr. Sevinç SARINÇ ULAŞLI

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyon

ÖZET

İnterstisyel akciğer hastalıklarının (İAH) oldukça değişken insidans ve sonuçları göz önünde bulundurulduğunda bu hastalıklarda tanı ve prognoz tayininde kullanılabilecek biyobelirteçlerin keşif ve geçerliliğinin sağlanmasındaki gelişmeler büyük önem taşımaktadır. Akciğer kaynaklı biyobelirteçlerin serum veya bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısındaki artışı fibrozis gelişmesini ve akciğer fonksiyonlarındaki kaybı dolayısıyla prognozu belirlemede yol gösterici olabilir. Bu konuda umut veren akciğer epitelini kaynaklı KL-6 (Krebs von den Lungen-6), SP-D (surfaktan protein-D), SP-A (surfaktan protein-A) ve YKL-40 (kitinaz-3-benzeri protein 1 [CHI3L1]) gibi biyobelirteçlerdir. Bu yazıda interstisyel akciğer hastalıklarında serum ve BAL'da bulunan biyobelirteçlerin prognozda potansiyel değerleri gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: İnterstisyel akciğer hastalığı, biyobelirteçler, prognoz

SUMMARY

Progress in the discovery and validation of biomarkers for diagnosis and prognosis is very important due to the extremely variable incidence and outcome of interstitial lung diseases (ILD). An increase in serum or bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of a biomarker of pulmonary origin may be able to predict or reflect the development of fibrosis, the impairment of lung function, and ideally also the prognosis. Promising biomarkers are lung epithelium-derived proteins such as KL-6 (Krebs von den Lungen-6), SP-D (surfactant protein-D), SP-A (surfactant protein-A) and YKL-40 (chitinase-3-like protein 1 [CHI3L1]). This article reviews major biomarkers in serum and BALF with respect to their prognostic value in ILD.

Key Words: Interstitial lung disease, biomarkers, prognosis

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Muzaffer SARIAYDIN, Yrd. Doç. Dr. Sevinç SARINÇ ULAŞLI

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ahmet Necdet Sezer Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Afyonkarahisar

e-posta: msaydin@yahoo.com, sevincsarinc@gmail.com

DOI: 10.5152/gghs.2014.023

GİRİŞ

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH), akciğer interstisyumunda farklı paternlerde inflamasyon ve fibrozis ile karakterize hastalıklar grubu olup; kalıtsal, idiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP), kollajen vasküler hastalık ile ilişkili interstisyel pnömoni (KVH-IP), granümatöz hastalıklar, mesleki veya çevresel nedenlere bağlı İAH ve ilaç kaynaklı İAH (İ-İAH)'ı içermektedir⁽¹⁻³⁾. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), bronkoskopik ve / veya cerrahi akciğer biyopsisi İİP'yi de içeren çeşitli interstisyel akciğer hastalıklarının kesin tanısını koymak için gerekli temel adımlardır^(2,3). Bundan başka, seri solunum fonksiyon testleri genellikle hastalığın aktivitesini izlemek için ve / veya İAH olan hastalarda prognozu tahmin etmek için kullanılır⁽³⁾. İAH için serum biyobelirteçlerinin tanımlanması büyük ölçüde güncel tanı metodlarını artıracaktır. Serum biyobelirteçlerinin diğer tanı yöntemlerine göre kolay, ucuz, tekrarlanabilir ve daha az invaziv olması gibi birçok avantajı bulunmaktadır. Günümüze kadar, çeşitli serum biyobelirteçlerinin İAH'da kullanımı araştırılmıştır⁽¹⁻⁵⁾. Tip 2 pnömositler tarafından üretilen KL-6 (Krebs von den Lungen-6) ve 2 sürfaktan proteini olan SP-A (sürfaktan protein-A) ve SP-D (sürfaktan protein-D) özellikle ilgi çeken biyobelirteçlerdir.

Tıpta biyobelirteçlerin kullanımı hastalıkların tespit edilmesi, tanı ve tedavi kararlarının desteklenmesinde yer almaktadır. Yeni araştırmalar ve hastalığın moleküler temelindeki yeni buluşlar, günlük klinik uygulamada kullanım için umut veren çok sayıda yeni biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. İdeal bir biyobelirteç için aşağıdaki şartların sağlanmış olması gerekmektedir⁽⁵⁾:

- 1- Serum seviyesi hastalığın varlığında patolojik olarak yükselmiş olmalıdır.
- 2- Serum seviyesi hastalığın yokluğunda yükselmemelidir.
- 3- Risk veya prognoz hakkında bilgi vermelidir.
- 4- Klinik evreyle uyum halinde değişim göstermeli, hastalığın o anki durumu veya daha iyisini yansıtmalıdır.
- 5- Klinik değişiklikleri önceden tahmin edebilir (örneğin; klinik düzeyde belirgin hale gelmeden önce nüks varlığını gösterebilmesi).
- 6- Tekrarlanabilir, kolay ve ucuz olmalıdır belirlenmelidir.

Günümüzde hiçbir belirteç interstisyel akciğer hastalıkları için bu kriterlerin hepsini karşılamamaktadır.

Krebs von den lungen-6 (KL-6)

İnterstisyel akciğer hastalıklarında en eski ve en çok üzerinde çalışılan biyobelirteçtir. KL-6 bronşiyal epi-

tel hücrelerinden ve çoğunlukla da tip 2 pnömositler tarafından salgılanmaktadır. İlk olarak serum tümör belirteci olarak araştırılmış, fakat pulmoner fibrozisli hastalarda yüksek yanlış pozitif oran tespit edilmiştir⁽⁶⁾. Daha sonraki çalışmalarda İAH için biyobelirteç olarak tanımlanmıştır⁽⁷⁾. Çeşitli çalışmalarda KL-6 serum düzeyinin İAH tanısında sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında önemli derecede yüksek olduğu gösterilmiştir^(8,9). İAH'da serum KL-6 cut-off değeri 500 U/ml'dir⁽¹⁰⁾. Aktif akciğer tüberkülozu hastalarında KL-6 düzeyi anlamlı olarak yüksektir ve yapılan bir çalışmada %28 yanlış pozitiflik oranı bulunmuştur⁽¹¹⁾. Ishii ve arkadaşlarının⁽¹²⁾ çalışmasında serum KL-6 seviyesinin tüm İAH'larının %70-100'ünde yüksek bulunması KL-6'nın idiyopatik pulmoner fibrozisin (İPF) diğer İAH'dan ayırt edilmesinde kullanılmaya çağını göstermektedir.

Çeşitli çalışmalarda İPF hastalarında tedavi ile serum KL-6 seviyelerinde önemli ölçüde düşme saptananların daha uzun süre hayatta kaldığı görülmüştür^(13,14). Ayrıca serum KL-6 seviyesinin İPF aktivitesi ile ilişkili olduğu da belirlenmiştir^(13,14). İPF'li hastalar için serum KL-6 seviyeleri prognoz ile ilişkilidir. İPF'li hastalarda ilk ölçülen yüksek serum düzeyleri, özellikle 1000 U/ml üzerinde ise, artmış mortalite ile ilişkilidir. KL-6 serum seviyesi yüksek olan İPF'li hastalarda hastalık progresyonu daha hızlıdır⁽¹⁵⁾. İdiyopatik interstisyel pnömonisi olan 152 hasta ve bağ dokusu hastalığıyla ilişkili interstisyel akciğer hastalığı olan 67 hastanın değerlendirildiği prospektif bir çalışmada serum KL-6 düzeyi >1000 U / mL olan hastaların serum KL-6 düzeyi daha düşük seviyede olanlarla göre sağ kalım oranlarının daha kötü olduğu görülmüştür⁽¹⁶⁾. Miyoshi ve arkadaşlarının⁽¹⁷⁾ yaptıkları çalışmada sarkoidoz hastalarında parankimal infiltrasyonu olanlarda serum KL-6 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Sarkoidoz hastalarında artmış KL-6 düzeyinin parankimal infiltrasyon yaygınlığını belirlemede önemli olduğu görülmüştür⁽¹⁷⁾.

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde KL-6'nın pulmoner fibrozis gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir. Dolayısıyla, serum KL-6 düzeyi interstisyel akciğer hastalıklarında prognostik biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Sürfaktan proteinler (SP-A, SP-D)

Sürfaktan protein A (SP-A) ve sürfaktan protein D (SP-D) akciğerlere spesifik proteinlerdir. Bunlar esas olarak akciğerlerde tip 2 pnömosit ve clara hücreleri tarafından üretilmektedir. İPF'li hastalarda SP-A yüksek serum düzeyleri ilk kez 1993 yılında tespit edilmiştir⁽¹⁸⁾. İPF ve pulmoner alveoler proteinozu (PAP) olan hastalarda serum SP-A düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bir çalışmada SP-A serum dü-

zeylerinin İPF aktivitesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir⁽¹⁹⁾. Başka bir çalışmada İPF'yi diğer İAH'dan ayırmada serum SP-A düzeylerinin daha anlamlı olduğu görülmüştür⁽¹²⁾. Aynı çalışmada usual interstisyel pnömoni (UIP) hastalarında serum SP-A düzeyleri non-spesifik interstisyel pnömonisi (NSIP) olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur⁽¹²⁾.

Serum SP-D düzeylerinin değerlendirildiği 1995 tarihli bir çalışmada İPF, PAP ve BH-İAH olan hastalarda serum SP-D seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur⁽²⁰⁾. Serum SP-D düzeyleri İPF ve KVH-İAH aktivitesi ile ilişkilidir. Ayrıca, PAP şiddetini yakından göstermektedir⁽²⁰⁾.

Serum SP-A ve SP-D düzeyleri İPF'li hastaların prognozu ile ilişkili bulunduğu çalışmada, SP-A ve SP-D serum düzeyleri alveolit yaygınlığı ile anlamlı korelasyon göstermiştir⁽²¹⁾. SP-A ve SP-D serum düzeyleri yüksek olan hastalarda 3 yıllık sağ kalım oranı daha düşüktür⁽²¹⁾. Serum SP-A düzeyi artışı İPF hastalarında mortalite de artışa neden olmaktadır⁽²²⁾.

Birçok çalışmada bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında KL-6, SP-A ve SP-D seviyeleri araştırılmıştır. BAL sıvısında KL-6 düzeyleri serum düzeyleri ile orantılı olduğu rapor edilmiştir, ancak SP-A ve SP-D düzeyleri serum düzeyleri ile ters orantılı olduğu bulunmuştur⁽¹⁸⁻²⁰⁾. BAL sıvısında KL-6, SP-A ve SP-D düzeyleri İPF için potansiyel biyobelirteç olmasına rağmen, BAL alınmasında yaşanan zorluklardan dolayı klinik kullanımı sınırlı olarak kalmıştır. Bir çalışmada KL-6, SP-A ve SP-D, İAH tanısı için karşılaştırıldığında KL-6'nın en yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olduğu görülmüştür⁽²³⁾, ancak SP-A İPF'yi diğer İAH'dan ayırt etmekte daha spesifik bulunmuştur⁽¹²⁾. Ancak İAH ayırıcı tanısında hala zorluklar vardır. Bu nedenle KL-6, SP-A ve SP-D'yi İPF tanısında bir arada değerlendirmek gerekmektedir.

Matriks metalloproteinaz 7 (MMP 7)

MMP7 İPF hastalarında alveoler makrofaj ve epitel hücrelerinden salgılanır. İPF hastalarının akciğer dokusunda bulunmasına rağmen sağlıklı insanların akciğer dokusunda tespit edilememiştir⁽²⁴⁾. Ayrıca İPF hastalarında BAL sıvısında MMP 7 düzeyleri yüksektir. Bununla birlikte, MMP 7 İPF için spesifik değildir. BAL sıvısı ve akciğer dokusundaki MMP 7 salınımı açısından İPF ve diğer İAH hastaları arasında önemli bir fark olmadığı görülmüştür^(25, 26).

Serum ve BAL sıvısında MMP 1 ve 7 düzeyleri İPF hastalarında sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur⁽²⁷⁾. Richards ve arkadaşları⁽²⁸⁾ yaptıkları çalışmada 241 İPF'li hastada 92 protein düzeyini incelemişlerdir. Bu proteinlerden 5 tanesi (MMP 7, ICAM 1, IL8, VCAM 1 ve S100A12)

mortalite ve hastalık progresyonu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca serum MMP 7 seviyeleri İPF hastalarında mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur. Song ve arkadaşlarının⁽²⁹⁾ 118 İPF hastasıyla yaptığı çalışmada, MMP 7 ve SP-A seviyelerinin 2 yıllık takibi karşılaştırılmış, her iki biyobelirtecin yüksek olduğu hastalarda 1 yıllık sağ kalım % 59, düşük olduğu hastalarda ise 1 yıllık sağ kalım % 83.3 olarak tespit edilmiştir.

MMP 1 ve MMP 7 pulmoner fibrozis gelişiminde rol oynamaktadır. Prognostik biyobelirteç olarak yararlı olabilir ve hastalıkların seri izlenmesinde kullanılabilirler.

Beşin natriüretik peptid (BNP)

BNP kalp miyozitleri tarafından salgılanır⁽³⁰⁾. Akut dekompanse kalp yetmezliği için serum BNP düzeyleri mortalite için bağımsız risk faktörüdür⁽³¹⁾. BNP düzeyleri pulmoner hipertansiyonda (PHT) ve sağ ventrikül disfonksiyonunda biyobelirteç olarak incelenmiştir⁽³²⁾. İlerlemiş hastalığı olan İPF hastalarında PHT ve sağ ventrikül disfonksiyonu gelişebilir. Song ve arkadaşları⁽³³⁾ 131 İPF'li hastada serum BNP düzeyleri ve ekokardiyografi bulgularını karşılaştırmış, hastaların %25'inde PHT ve %14,5'inde yüksek serum BNP düzeyi tespit etmişlerdir. Yüksek BNP düzeyi olan hastalarda sağ kalım, normal olanlara göre anlamlı derecede daha kısa bulunmuştur. Yüksek BNP düzeyi olan hastalarda 1 yıllık ölüm oranı %70, 5 bulunurken, normal BNP düzeyi olanlarda ise %23,7 olarak saptanmıştır.

Yüksek BNP ve mortalite arasındaki ilişki, çeşitli İAH çalışmaları ile gösterilmiştir^(34, 35). BNP İPF patogenezi ile ilişkili değildir fakat bu sonuçlar yüksek BNP düzeyinin prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) alveol epitel hücrelerinden salınan bir glikoproteindir, vasküler geçirgenliği indükler ve önemli bir anjiogenez düzenleyicisidir. Birçok interstisyel akciğer hastalığında anormal anjiogenezin fibrozis ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve VEGF potansiyel biyobelirteç olarak araştırılmaktadır. Bir çalışmada VEGF ile İPF ilişkisi olduğu bulunmuştur⁽³⁶⁾. İki ayrı çalışmada İPF hastalarında BAL'daki VEGF seviyelerinin, sağlıklı sigara içmeyen kişilere göre anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir^(37, 38). BAL VEGF konsantrasyonu İPF ve sarkoidoz hastalarında diffüzyon kapasitesi ile de ilişkili bulunmuştur⁽³⁸⁾. Sadece altı İPF'li hastada uygulanan bir analizde ise İPF hastalarında BAL ve serum VEGF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır⁽³⁸⁾.

Ando ve arkadaşları⁽³⁹⁾ tarafından yapılan 41 İPF hastasının alındığı bir çalışmada serum VEGF düzeyleri ortalamasının üzerinde olan İPF hastalarında serum seviyesi ortalamasının altında olanlara göre sağ kalım oranında kötüleşme eğilimi saptanmıştır (5 yıllık sağ kalım sırasıyla %42,9 ve %80). Bu veriler, serum VEGF değerinin İPF'nin şiddetini yansıtabileceğini düşündürse de bu çalışmanın tek merkezli retrospektif bir çalışma olduğu dolayısıyla bu bulguları doğrulamak için çok merkezli daha büyük çalışmalara gereksinim olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Fibrozis gelişiminde VEGF'in rolü belirsizliğini sürdürmektedir. Bununla birlikte, VEGF prognostik bir biyobelirteç olma potansiyeline sahiptir.

YKL-40 (kitinaz-3-benzeri protein 1 [CHI3L1])

YKL-40 hücre çoğalması ve sağ kalımı regüle eden kitinaz benzeri bir proteindir. İPF için spesifik değildir. Karaciğer hastalıkları⁽⁴⁰⁾, sarkoidoz⁽⁴¹⁾, KOAH⁽⁴²⁾ ve astım⁽⁴³⁾'da da yüksek düzeyler izlenmektedir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte YKL-40'ın akciğer fibroblastları⁽⁴⁴⁾ üzerinde mitojenik etkileri olduğu ve alveoler makrofajlardan profibrotik ve proinflatuar sitokin⁽⁴²⁾ salınımını uyardığı görülmektedir. İmmünohistokimyasal boyama ile YKL-40'ın İPF hastalarında bronşiyoler epitel hücreleri ve fibrotik alanlara bitişik alveoler makrofajlara lokalize olduğu izlenmiştir⁽⁴⁵⁾. Furuhashi ve arkadaşları⁽⁴⁵⁾ İPF hastalarında YKL-40'ın yüksek aktivitesinin ayrıca BAL'a da yansıdığını ve YKL-40 düzeylerinin İPF hastalarında sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli derecede yükselmiş olduğunu göstermişlerdir. Korthagen ve arkadaşları⁽⁴⁶⁾ İPF ve sağlıklı gönüllülerde YKL-40 düzeyini incelemişler, İPF hastalarında YKL-40'ın BAL ve serum düzeylerinin önemli derecede arttığını doğrulamışlardır. Ek olarak, BAL ve serum YKL-40 değerleri ile solunum fonksiyon testleri arasında da anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Serum YKL-40 seviyeleri >0,79 ng / mL ve BAL düzeyleri >17 ng / mL olanlarda sağ kalım oranında kötüleşme görülmüştür⁽⁴⁶⁾.

Her ne kadar fibrozis gelişiminde YKL-40'ın rolü tam olarak bilinmese de, YKL-40 İAH'larında kullanılan bir prognostik biyobelirteç olma potansiyeline sahiptir.

Osteopontin

Osteopontin doku onarımı ve immün yanıtta rol olan bir glikoproteindir. Deneysel çalışmalarda, osteopontinin fibroblastlar ve epitel hücrelerinin migrasyon, adhezyon ve proliferasyonunda rol aldığı ve hücre dışı matriks birikimini desteklediği gösterilmiştir⁽⁴⁷⁾.

Takahashi ve arkadaşlarının⁽⁴⁷⁾ yapmış oldukları çalışmada BAL osteopontin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre İPF'li hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kadota ve arkadaşları⁽⁴⁸⁾ tarafından yapılan sarkoidozu olan 9 hasta, 20 sağlıklı kontrol ve interstiyel pnömonisi olan 17 hastanın katıldığı bir çalışmada, interstiyel pnömonisi olanlarda sağlıklı grup ve sarkoidozlu kişilere göre osteopontin konsantrasyonlarının yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada İPF'li hastalar ile diğer interstiyel pnömonisi olan hastalar arasında plazma osteopontin değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır⁽⁴⁸⁾.

Osteopontinin pulmoner fibrozis gelişiminde rol aldığı düşünüldüğünde, seri izlemlerde kullanılacak bir biyobelirteç olarak yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Periostin

Periostin akciğerler, kalp ve kemik iliginde fibrozis gelişimine katkıda bulunan hücre dışı matriks proteini olup interlökin-13 (IL-13)'e cevap olarak bronşiyal epitel hücrelerinden salgınır⁽⁴⁹⁾. İmmünohistokimyasal analizler, periostinin akciğer dokusundaki salınımının yüzde olarak İPF'li hastalarda, non-spesifik interstiyel pnömoni ve kriptojenik organize pnömoniyide içeren diğer interstiyel akciğer hastalıkları ve İAH'ı olmayan kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğunu göstermiştir⁽⁴⁹⁾. Periostinin artmış serum düzeylerinin, altı aylık bir süre içinde vital kapasitede daha büyük düşüşler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir⁽⁴⁹⁾. Bazı çalışmalarda da IL-13'ün fibroblast proliferasyonuna yol açarak İPF gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir^(50, 51).

Periostin olasılıkla İPF patogenezinde rol oynamaktadır ve gelecekte yapılacak çalışmalar tanısal ve prognostik bir biyobelirteç olarak kullanımını onaylayacaktır.

SONUÇ

Biyobelirteçlerin İAH varlığını tespit etmek hastalık aktivitesini değerlendirmek ve prognozunu tahmin etmek açısından yararlı olduğu düşünülmektedir. Biyobelirteçlerin birçoğunun klinik uygulama durumu hala başlangıç aşamasında olup araştırmalar sürdürülmektedir. Ne yazık ki, tedavi için indikasyon vermemesi veya inflammatuar sürecin sonunu işaret edememesi, onların prognostik değerlerinin hala kanıtlanmaya ihtiyacı olduğunu göstermektedir. Akciğer epiteli için spesifik proteinler İPF ve diğer İAH'lar için büyük umut vaat etmektedir. Ancak İAH'lı olan hastaların klinik yönetiminde biyobelirteçlerin etkinliğini belirleyecek ileriye dönük çalışmalar gereklidir.

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society. European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
2. 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.
3. Kim R, Meyer KC. Therapies for interstitial lung disease: past, present and future. *Ther Adv Respir Dis* 2008; 2: 319-38.
4. Nukiwa T. The role of biomarkers in management of interstitial lung disease: implication of biomarkers derived from type II pneumocytes. In: Du Bois RM, Richeldi L, editors. *The European Respiratory Monograph 46 Interstitial lung disease*. Leeds: Maney Publishing; 2009. p. 47-66.
5. Tzouveleakis, A, Kouliatsis, G, Anevlavis, S, et al. Serum biomarkers in interstitial lung diseases. *Respir Res* 2005; 6: 78.
6. Kohno N, Akiyama M, Kyoizumi S, Hakoda M, Kobuke K, Yamakido M. Detection of soluble tumor-associated antigens in sera and effusions using novel monoclonal antibodies, KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1988; 18: 203-16.
7. Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, Fukuhara H, Yamakido M, Akiyama M. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest* 1989; 96: 68-73.
8. Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 378-81.
9. Kohno N, Awaya Y, Oyama T, et al. KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 637-42.
10. Kitamura S, Hiwada K, Kobayashi J, et al. Use of the EDO46 kit to analyze serum KL-6 in patients with pneumonitis. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996; 34: 639-45.
11. Inoue Y, Nishimura K, Shiode M, et al. Evaluation of serum KL-6 levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1995; 76: 230-3.
12. Ishii H, Mukae H, Kadota J, et al. High serum concentrations of surfactant protein A in usual interstitial pneumonia compared with non-specific interstitial pneumonia. *Thorax* 2003; 58: 52-4.
13. Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Serum KL-6 in fibrotic NSIP: Correlations with physiologic and radiologic parameters. *Respir Med* 2010; 104: 127-33.
14. Ichiyasu H, Ichikado K, Yamashita A, et al. Pneumocyte biomarkers KL-6 and surfactant protein D reflect the distinct findings of high-resolution computed tomography in non-specific interstitial pneumonia. *Respiration* 2012; 83: 190-7.
15. Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2006; 11: 164-8.
16. Satoh H, Kurishima K, Ishikawa H, Ohtsuka M. Increased levels of KL-6 and subsequent mortality in patients with interstitial lung diseases. *J Intern Med* 2006; 260: 429-34.
17. Miyoshi S, Hamada H, Kadowaki T, et al. Comparative evaluation of serum markers in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2010; 137: 1391-7.
18. Kuroki Y, Tsutahara S, Shijubo N, et al. Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 723-9.
19. Honda Y, Kuroki Y, Shijubo N, et al. Aberrant appearance of lung surfactant protein A in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and its clinical significance. *Respiration* 1995; 62: 64-9.
20. Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1860-6.
21. Takahashi H, Fujishima T, Koba H, et al. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1109-14.
22. Nagata N, Kitasato Y, Wakamatsu K, et al. Prognostic value of immunohistochemical surfactant protein A expression in regenerative/hyperplastic alveolar epithelial cells in idiopathic interstitial pneumonias. *Diagn Pathol* 2011; 6: 25.
23. Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 378-81.
24. Fujishima S, Shiomi T, Yamashita S, et al. Production and activation of matrix metalloproteinase 7 (matrilysin 1) in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Pathol Laboratory Med* 2010; 134: 1136-42.
25. Vuorinen K, Myllarniemi M, Lammi L, et al. Elevated matrilysin levels in bronchoalveolar lavage fluid do not distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from other interstitial lung diseases. *APMIS* 2007; 115: 969-75.
26. Huh JW, Kim DS, Oh YM, et al. Is metalloproteinase-7 specific for idiopathic pulmonary fibrosis? *Chest* 2008; 133: 1101-6.

27. Rosas IO, Richards TJ, Konishi K, et al. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med* 2008; 5: e93.
28. Richards TJ, Kaminski N, Baribaud F, et al. Peripheral blood proteins predict mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 67-76.
29. Song JW, Do KH, Jang SJ, Colby TV, Han S, Kim DS. Blood biomarkers MMP-7 and SP-A: predictors of outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013; 143: 1422-9.
30. Kim HN, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation* 2011; 123: 2015-9.
31. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1943-50.
32. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 764-70.
33. Song JW, Song JK, Kim DS. Echocardiography and brain natriuretic peptide as prognostic indicators in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 180-6.
34. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 744-50.
35. Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA, et al. Elevated brain natriuretic peptide predicts mortality in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010; 36: 819-25.
36. Simler NR, Brenchley PE, Horrocks AW, Greaves SM, Hasleton PS, Egan JJ. Angiogenic cytokines in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Thorax* 2004; 59: 581-5.
37. Koyama S, Sato E, Haniuda M, et al. Decreased level of vascular endothelial growth factor in bronchoalveolar lavage fluid of normal smokers and patients with pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 382-5.
38. Meyer KC, Cardoni A, Xiang ZZ. Vascular endothelial growth factor in bronchoalveolar lavage from normal subjects and patients with diffuse parenchymal lung disease. *J Lab Clin Med* 2000; 135: 332-8.
39. Ando M, Miyazaki E, Ito T, Hiroshige S, Nureki SI, Ueno T, et al. Significance of serum vascular endothelial growth factor level in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2010; 188: 247-52.
40. Johansen JS, Christoffersen P, Moller S, et al. Serum YKL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis. *J Hepatol* 2000; 32: 911-20.
41. Kruit A, Grutters JC, Ruven HJ, van Moorsel CC, van den Bosch JM. A CHI3L1 gene polymorphism is associated with serum levels of YKL-40, a novel sarcoidosis marker. *Respir Med* 2007; 101: 1563-71.
42. Letuve S, Kozhich A, Arouche N, et al. YKL-40 is elevated in patients with chronic obstructive pulmonary disease and activates alveolar macrophages. *J Immunol* 2008; 181: 5167-73.
43. Duru S, Yuce G, Sarinc Ulasli S, et al. The relationship between serum YKL-40 (chitinase-3-like-1) level and severity of asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2013; 12: 247-53.
44. Ober C, Chupp GL. The chitinase and chitinase-like proteins: a review of genetic and functional studies in asthma and immunemediated diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 401-8.
45. Furuhashi K, Suda T, Nakamura Y, et al. Increased expression of YKL-40, a chitinase-like protein, in serum and lung of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2010; 104: 1204-10.
46. Korthagen NM, van Moorsel CH, Barlo NP, et al. Serum and BALF YKL-40 levels are predictors of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2011; 105: 106-13.
47. Takahashi F, Takahashi K, Okazaki T, et al. Role of osteopontin in the pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 264-71.
48. Kadota J, Mizunoe S, Mito K, et al. High plasma concentrations of osteopontin in patients with interstitial pneumonia. *Respir Med* 2005; 99: 111-7.
49. Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, et al. Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2011; 37: 1119-27.
50. Saito A, Okazaki H, Sugawara I, Yamamoto K, Takizawa H. Potential action of IL-4 and IL-13 as fibrogenic factors on lung fibroblasts in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 132: 168-76.
51. Murray LA, Argentieri RL, Farrell FX, et al. Hyper-responsiveness of IPF/UIP fibroblasts: interplay between TGFbeta1, IL-13, and CCL2. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40: 2174-82.