

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis: Tanım, Sınıflama, Klinik ve Genetik Bulgular, Yeni Biyobelirteçler

Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Definition, Classification, Clinical and Genetic Signs, New Biomarkers

Dr. Gamze KIRKIL

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

ÖZET

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF); histopatolojik veya radyolojik olarak akciğerde “olağan interstisyel pnömoni” paterni ile karakterize, etiyolojisi bilinmeyen, geri dönüşsüz, akciğerlere sınırlı kronik fibrotik bir akciğer hastalığıdır. > 65 yaş olan her 1000 kişiden birinde İPF gelişmesi beklenmektedir. En sık saptanan semptom ve bulgular; nefes darlığı, kuru öksürük, bibaziler inspiratuar raller ve çomak parmaktır. Hastalık gelişiminde genetik yatkınlık önemlidir. Ancak günümüzde klinik pratikte erken İPF tespiti için rutin olarak genetik testlerin kullanılması önerilmemektedir. İPF tanısında, hastalığa yatkınlığı ve prognozu belirlemede sıklıkla kullanılan biyobelirteçler; MMP-7, KL-6, SP-A'dır. Ancak bu biyobelirteçlerin rutin pratikte kullanılmaları uygun görünmemektedir.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik pulmoner fibrozis, genetik bulgular, biyobelirteçler.

SUMMARY

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic, irreversible, fibrotic lung disease with unknown etiology that characterised by “usual interstitial pneumonia” pattern on radiologic or histopathologic evaluations and limited to the lungs. Occurrence of IPF is expected every 1 person of 1000 who are > 65 year. The most seen symptom and signs are; dyspnea, dry cough, bibasilar inspiratory crackles, and clubbing. Genetic susceptibility is important for the occurrence of the disease. But, at the present time, routine use of genetic tests are not recommended for clinical practice. The biomarkers that are used for IPF diagnosis, disease susceptibility, and prognosis are; MMP-7, KL-6, SP-A. But, using these biomarkers in routine practice is not applicable.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis, genetic signs, biomarkers.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Gamze KIRKIL
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ
e-posta: gamkirkil@yahoo.com
DOI: 10.5152/gghs.2017.0013

GİRİŞ

Fibrozisle seyreden idiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP), alveolar interstisyumda progresif skar dokusu gelişimi ile karakterizedir ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) en sık saptanan ve en ağır seyreden İİP tipidir.

Tanım

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis; histopatolojik veya radyolojik olarak akciğerde “olağan interstisyel pnömoni” paterni ile karakterize, etiyojisi bilinmeyen, geri dönüşsüz, progresif ölümlü sonuçlanan, akciğerlere sınırlı kronik fibrotik bir akciğer hastalığıdır.

Sınıflama

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH) başlığı altında 150’den fazla hastalık bulunmaktadır. Genel olarak bir sınıflama yapmak gerekirse dört başlık altında toplanabilir⁽¹⁾;

1. Nedeni bilinen İAH (ilaç, kollajen doku hastalıkları, çevresel maruziyet vb.).
2. İdiyopatik interstisyel pnömoniler,
3. Granümatöz İAH (sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi vb.),
4. Diğer İAH.

İdiyopatik interstisyel pnömoniler ile ilgili sınıflamalar 1969’da başlamıştır. Liebow ve Carrington tarafından yapılan sınıflandırmada İİP beş başlık altında toplanmıştır:

1. Olağan interstisyel pnömoni (OİP),
2. Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP),
3. Lenfositik interstisyel pnömoni (LİP),
4. Bronşiyolit obliterans interstisyel pnömoni,
5. Dev hücreli interstisyel pnömoni⁽²⁾.

ATS/ERS 2002 konsensusunda OİP yerine İPF terimine yer verilmiştir, burada İPF yerine “kriptojenik fibrozan alveolit” teriminin de kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu raporda İİP yedi başlık altında toplanmıştır; İPF, Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP), respiratuar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RBİAH), Kriptojenik organize pnömoni (KOP), akut interstisyel pnömoni (AİP), LİP, DİP⁽³⁾. İİP ile ilgili son sınıflama 2013 yılında yayımlanmıştır. Bu sınıflamaya göre İİP’ler üç başlık altında toplanmıştır⁽⁴⁾;

1. Majör İİP: İPF, idiyopatik NSİP, RBİAH, DİP, KOP, AİP,

2. Nadir İİP: İdiyopatik LİP, idiyopatik plöroparankimal fibroelastozis,
3. Sınıflandırılmayan İİP.

Epidemiyoloji

İdiyopatik interstisyel pnömoniler içinde en sık saptanan form İPF’dir, ancak insidans ve prevalansı halen net olarak tanımlanamamıştır. Bunun nedeni; tanı konmasında zorluklar, medikal raporlarda bildirilen tanının güvenilirliği, hekimlerin tanı yaklaşımlarının farklılığı ve coğrafik bölgeler/ülkeler arasındaki farklılıklardır⁽⁵⁾. Dünya genelinde tahmin edilen insidans erkekler için 10.7/100.000 kişi-yıl, kadınlar için 7.4/100.000 kişi-yıldır⁽⁶⁾. Prevelans 6-20/100.000’dir, yaş ilerledikçe prevalansın arttığı bilinmektedir, > 65 yaş olan her 1000 kişiden 1’inde İPF gelişmesi beklenmektedir⁽⁵⁾. Hastalık ABD’de yılda 50.000 bireyi etkilemektedir⁽⁷⁾. Dünya genelinde veriler az olsa da Asya ve Güney Amerika’da insidansın daha düşük olduğu (0.5-4.2/100.000/yıl) tahmin edilmektedir. Hastalığın nadir olduğu düşünülse de mide, beyin ve testis kanseri ile benzer sıklıkta görülmektedir⁽⁸⁾. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, yıllık kümülatif prevalansın yıllar içinde arttığı (2005 yılında 13.4/100.000-2010 yılında 18.2/100.000), insidansın ise azaldığı (2005 yılında 7.9/100.000 - 2010 yılında 5.8/100.000) bildirilmiştir. İnsidans azalmasının genç yaş hastalarda (18-44 yaş) görüldüğü, yaşlı hastalarda stabil kaldığı belirtilmiştir⁽⁹⁾. Türkiye’de İAH epidemiyolojisinin araştırıldığı çalışmada; İPF’nin sarkoidozdan sonra saptanan ikinci en sık İAH olduğu, insidansının 4.6/100.000 olduğu bildirilmiştir. Cinsiyet ve yaş dağılımı göz önüne alındığında; > 50 yaş erkeklerde İPF’nin en sık saptanan İAH olduğu, > 50 yaş kadınlarda ise ikinci sıklıkta saptanan İAH olduğu belirtilmiştir⁽¹⁰⁾.

İPF, mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır; İPF hastalarının yalnızca %20-30’unun tanıdan beş yıl sonra halen yaşadığı ve ortalama surveyin iki-beş yıl olduğu bilinmektedir⁽⁵⁾. Mortalite oranı 13.36/100.000 olarak bildirilmiştir⁽¹¹⁾. İPF ilişkili mortalite birçok kanser mortalitesi (non-Hodgkin lenfoma, böbrek kanseri, özefagus kanseri gibi) ile benzerdir. İPF ilişkili ölümlerin %60’ı solunum yetmezliği nedeni ile gelişir, kardiyovasküler hastalık, akciğer kanseri, infeksiyon ve pulmoner emboli diğer ölüm nedenlerini oluşturur⁽⁶⁾.

Risk Faktörleri

İPF, etiyojisi bilinmeyen bir hastalık olarak tanımlansa da bazı risk faktörlerinin hastalık gelişimindeki önemi bilinmektedir.

1. Sigara

Birçok hastada sigara öyküsünün İPF gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir, sigara içimi hem sporadik hem de familial İPF hastalarında majör bir risk faktörüdür⁽¹²⁾. İPF hastalarının 2/3'ünde sigara öyküsü mevcuttur. Deneysel pulmoner fibrozis modellerinde de bu bulgu kanıtlanmıştır. Bleomisin uygulanan ve sigara dumanına maruz bırakılan kobaylarda, sadece bleomisin uygulanan kobaylara göre, miyofibroblast sayısında ve fibrotik lezyonların boyutunda belirgin artış olduğu saptanmıştır⁽¹³⁾. Sigara dumanına maruz kalan alveolar epitel hücreleri birtakım profibrotik genlerin salınımına ve TGF-β1 aktivasyonuna neden olarak İPF gelişme riskini artırmaktadır⁽¹⁴⁾.

2. Çevresel Maruziyet

Metal tozlarına (kurşun, çelik, pirinç) ve talaşa maruz kalanlarda hastalık gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Çiftçilik, kuş besleyiciliği, kuaförlük, taş cilalama, çiftlik hayvanlarına temasın da artmış risk ile ilişkili olduğu belirtilmiştir⁽¹²⁾. Çevresel maruziyeti destekleyen önemli bir bulgu Pulmoner fibrozisli hastaların otopsislerinde lenf nodlarında inorganik partikül sayılarının artmış bulunmasıdır⁽¹⁶⁾.

3. Mikrobiyolojik Ajanlar

İPF başlangıç ve progresyonunda herpes virüslerin ko-faktör olarak rol oynadığına dair veriler mevcuttur. İPF akciğerinde herpes virüs sıklığı %30-100 olarak bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Bu farklı sonuçlar teknik nedenlere, hastalık heterojenitesine veya hasta seçimine bağlı olabilir. İPF'li hastaların alveolar epitel hücrelerinde Epstein-Barr virüs (EBV)'nin hem protein hem de DNA'sı saptanmıştır. EBV enfeksiyonunun respiratuar disfonksiyon ve atak/komorbidite gelişimine neden olarak İPF hastalarının klinik sonuçları üzerine kötü etkili olduğu gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. Başka bir çalışmada, İPF hastaları ve kontrol grubunun akciğer dokusunda herpes virüslerin varlığı araştırılmış ve İPF hastalarının hemen tamamında bir veya daha fazla herpes virüs varlığı saptanmıştır, kontrol grubunun ise sadece 1/3'ünde virüs gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. Zıt olarak, Zamo ve ark.'nın çalışmasında EBV ve HHV-8'in İPF patogenezinde rol oynamadığı belirtilmiştir⁽²⁰⁾. Başka bir çalışmada ise sitomegalovirüse karşı antikor yüksekliği bildirilmiştir⁽²¹⁾. Son dönemde yapılan bir çalışmada da, enfeksiyon etkenlerinin bakteriyel yükü (respiratuar mikrobiyom olarak da adlandırılan) içeren daha kompleks bir etkileşim ile İPF hastalarında kötü prognozu öngörebileceği bildirilmiştir⁽²²⁾.

4. Gastroözefajial Reflü

Gastroözefajial reflü (GER)'nin mikroaspirasyonlar nedeni ile İPF gelişimi için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. İPF hastalarında GER, genel popülasyona göre daha fazla tespit edilir⁽²³⁾. Bir vaka-kontrol çalışmasında, GER-ilişkili eroziv özefajitin pulmoner fibrozis ile ilişkili olduğu belirtilmiştir⁽²⁴⁾. İPF hastalarında GER varlığında uygulanan laparoskopik fundoplikasyon ile hem reflü kontrolünün sağlandığı hem de hastalık progresyonunun yavaşlatıldığı bildirilmiştir⁽²⁵⁾. Proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı ile de akciğer fonksiyonlarının stabil kaldığı, akut atak sayısının azaldığı, surveyin uzadığı bildirilmiştir. Bu ilaçların faydalı etkilerinin GER ile mi ilişkili olduğu yoksa antifibrotik ve antiinflamatuvar etkilerine mi bağlı olduğu net tanımlanmamıştır⁽²⁶⁾. Ancak daha sonra yapılan 624 İPF hastasının dahil edildiği üç klinik çalışmanın post hoc analizinde, antiasid tedavinin sonuçları iyileştirmediği, pulmoner enfeksiyon oranını artırdığı bildirilmiştir⁽²⁷⁾. Bu çelişkili sonuçların nedeni PPI'lerin reflüyü engellememesi, sadece gastrik içeriğin pH değerini değiştirmesi ve böylece de hem asidik hem de nonasidik gastrik reflüyü engelleyememesine bağlı olabilir.

Patogenez

Eskiden İPF'nin fibrozise ilerleyen kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmekteydi. Ancak daha sonra antiinflamatuvar tedavinin sonuçları iyileştirmediği hatta prednizolon ve azatiyopirini içeren immünsüpresif tedavinin mortaliteyi artırdığı tespit edildi⁽²⁸⁾. Günümüzde İPF'nin multipl genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkileşimi sonucu geliştiği bilinmektedir.

Alveolar epitelin yaşlanmasına neden olan tekrarlayan mikro hasarlar hastalık gelişiminde temel rolü oynar. Epitel hasarı sonrası anormal bir yara iyileşme süreci başlar, fibrotik ve antifibrotik mediyatörler arasındaki dengesizlik sonucu fibroblast hiperplazisi, ekstraselüler matriks depolanması görülür. Progresif akciğer remodelingi sonrası bal peteği kistler oluşur. Tekrarlayan alveol epitel hasarını başlatan faktörler; viral enfeksiyonlar, GER, çevresel ve mesleksi maruziyetlerdir. Hasar gelişiminde önemli faktörlerden biri de genetik yatkınlıktır.

Genetik Bulgular

Hem familial hem de sporadik İIP gelişiminde genetik yatkınlık önemlidir, İIP hastalarının %35'inde genetik yatkınlık saptanmıştır⁽²⁹⁾. İPF, 11 bağımsız lokusun hastalık gelişimine katkıda bulunduğu, DNA

metilasyonunda ve transkripsiyonel subtiplerde değişikliklerin olduğu kompleks bir genetik hastalıktır^(30,31). Benzer konsantrasyonda fibrojenik tozlara ve organik antijenlere maruz kalan kişilerin yalnızca bir kısmında pulmoner fibrozis gelişmesi, bazı genetik hastalıklar ile İPF birlikteliği, farklı çevrelerde büyüyen tek yumurta ikizlerinde pulmoner fibrozis gelişmesi ve ailesel İPF olgularının varlığı İPF'nin genetik bir hastalık olabileceğine işaret eden bulgulardır^(32,33).

Aynı biyolojik ailenin iki veya daha fazla üyesinin etkilendiği ailesel İPF, tüm İPF hastalarının %2-20'sini oluşturur⁽³⁴⁾. Ailesel İPF olguları daha genç yaşta ortaya çıkma eğilimindedir ve histopatolojik tipleri aynı ailenin bireyleri arasında farklılık gösterebilir. Ailesel İPF'nin düşük penetranslı otozomal dominant geçişli olduğu düşünülmektedir. Ancak hastalık penetransı bireysel hastalık-ilişkili genlerde net tanımlanmamıştır, bu nedenle aile üyelerinin riskini tanımlamak zor olabilir^(35,36).

Genetik çalışmalarda direkt bir nedensel ilişki gösterilmese de, konak savunmasındaki değişikliklerin (MUC5B, ATP11A, TOLLIP), telomer devamlılığının (TERT, TERC, OBFC1) ve epitel bariyer fonksiyonunun (DSP, DPP9) İPF gelişimindeki önemi tanımlanmıştır^(37,38). TOLLIP'de rs574890 minör alleli taşımalarına rağmen İPF gelişen hastalarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir, bu minör allelin İPF duyarlılığını azalttığı bu nedenle "koruyucu allel" olarak tanımlanabileceği vurgulanmıştır⁽³⁸⁾.

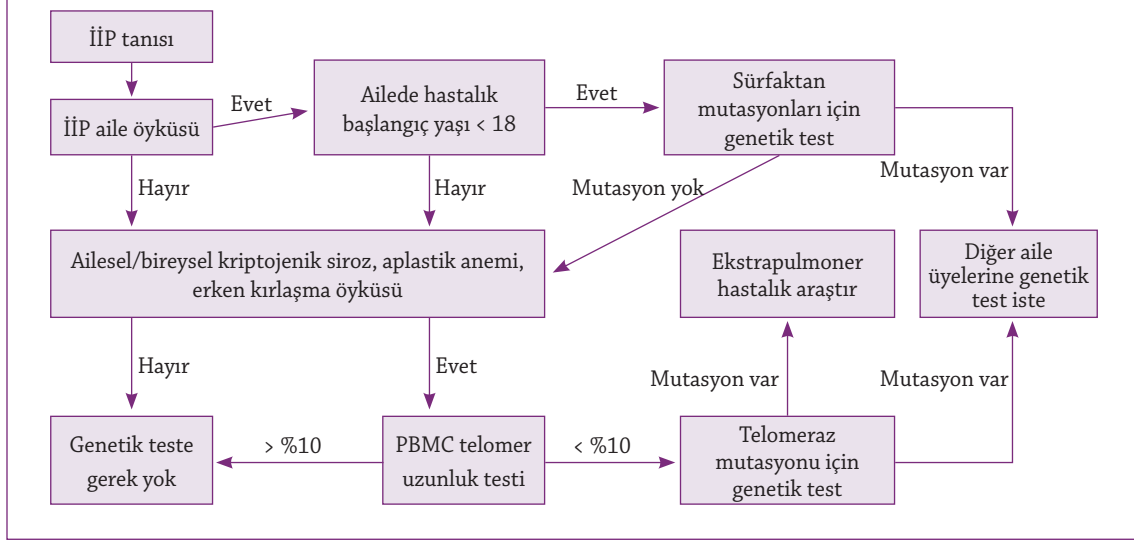
Hem ailesel hem de sporadik İPF gelişiminde en önemli varyantlardan biri MUC5B genidir (OR 4.8/allel). MUC5B varyantı düşük penetransa sahiptir. Havayolu mukus üretimini sağlayan musin-5B prekürsör proteinini kodlar, bu nedenle akciğer konak savunmasında önemli role sahip olduğu düşünülebilir⁽³⁹⁾. MUC5B'de promoter variant olan rs35705950, bireyleri hastalığın erken döneminde tanımlamada kullanılabilir (40). MUCB5 taşıyanlarda İPF duyarlılığı artsa da, surveyin bu hastalarda daha iyi olduğu ve FVC azalmasının daha yavaş olduğu saptanmıştır^(41,42).

Yakın dönemde yapılan bir çalışmada da, FAM13A gen poliformizminin İPF gelişimine yakınlık oluşturduğu, akciğer fonksiyonlarında bozulma ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır⁽⁴³⁾.

Tüm İPF hastalarında yaşa bakılmaksızın aile öyküsü sorgulanmalıdır. Sporadik İPF olarak tanımlanan olguların %10'unda takipleri süresince, bazen yıllar sonra kan bağı olan yakınlarında İIP geliştiği bildi-

rilmiştir⁽⁴⁴⁾. Bu hastaların aile öyküsünde sadece İAH değil, aynı zamanda kriptojenik siroz, aplastik anemi, erken kırılma gibi kısa telomer sendromlarının da araştırılması gerekir. Genetik testlerin pozitif prediktif değerini yükseltmek için hastanın medikal öyküsü ve aile öyküsü ile birlikte biyobelirteçlerin kullanımı önerilmektedir. Örneğin; kişisel veya ailesel kısa telomer sendromu öyküsü olanlarda, periferik kan mononükleer hücre (PBMC) telomer uzunluğu ölçülebilir. Telomer uzunluğunun ölçülmesinde özellikle flow sitometrik ölçüm önerilmektedir⁽⁴⁵⁾. Eğer PBMC telomer uzunluğu kısa ise (yaşa göre < %10), telomeraz ilişkili gende patojenik mutasyon olasılığı yüksektir. Telomer uzunluğunun nadir genetik varyanttan bağımsız olarak da kalıtsal geçiş gösterebileceği unutulmamalıdır, bu şekilde mutasyon kalıtımı olmaksızın kısa telomer (ve hastalık riski) kalıtımı mümkündür; bu durum "gizli genetik hastalık" olarak tanımlanmaktadır^(46,47). Aile öyküsünde erken başlangıçlı akciğer hastalığı varsa (özellikle çocukluk döneminde) veya < 45 yaş ortaya çıkan ailesel hastalık hikayesi varsa, akciğer kanseri hikayesi varsa sürfaktan ilişkili gen mutasyonu olasılığı daha fazladır⁽⁴⁸⁾. Bu nedenle günümüzde nadir varyantların dizilimi için önerilen genler; telomeraz genleri (TERT, hTR, DKC1, TIN2, RTEL1, PARN) veya sürfaktan protein genleridir (SFTPC, SFTPA2, ABCA3). Günümüzde klinik pratikte erken İPF tespiti için rutin olarak genetik testlerin kullanılması önerilmemektedir. Çünkü genetik bilgiler ile İPF erken evrede tespit edilse bile sonuçta hastalık seyrini değiştirip değiştirmeyeceği bilinmemektedir. Ancak seçilmiş riskli popülasyonlarda önerilebilir⁽⁴⁹⁾. Aile öyküsü olan bireylerde genetik araştırma yapılması uygun olabilir çünkü hastalık prognozunu öngörmeye ve akciğer transplantasyon riskini belirlemede faydalı olabilir. Ailesel İIP şüphesi varlığında genetik varyantların araştırılmasında önerilen tanısal genetik testler Şekil 1'de gösterilmiştir⁽⁴⁴⁾.

Genetik mutasyonların teorikte direkt olarak akciğer fibrozisine neden olacağı düşünülse de bu olasılığı ispatlayan veri yoktur. Örneğin; telomeraz-eksik farelerde akciğer fibrozisi gelişimi gösterilememiştir^(50,51). Benzer olarak, fare alveolar tip II hücrelerinde sürfaktan protein C'den mutasyona uğramış L188Q'nun aşırı ekspresyonu, alveolar tip II hücrelerin apoptozisinde artışa rağmen akciğer fibrozisine neden olmamıştır⁽⁵²⁾. Bununla birlikte, bleomisin maruziyeti veya gammaherpes virüs infeksiyonu sonrası yaşlı farelerde daha ağır fibrozis geliştiği saptanmıştır⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. Ayrıca, L188Q eksprese eden farelerde bleomisin

Şekil 1. Ailesel İİP şüphesi varlığında önerilen tanısal genetik testler.

uygulaması sonrası akciğer fibrozisi geliştiği ancak kontrol grubunda aynı dozda bleomisin'in fibrozise neden olmadığı gösterilmiştir⁽⁵²⁾. Bu veriler ışığında, genetik mutasyonların tek başına akciğer fibrozisi gelişimi için yeterli olmadığını, çevresel maruziyet gibi ikincil bir olayın gerekli olduğunu söyleyebiliriz. Hangi çevresel faktörün ne zaman profibrotik moleküler programlanmayı aktive ettiği halen araştırılmaktadır.

Klinik Bulgular

İİP semptom ve bulguları zaman içerisinde gelişir, çoğu zaman akciğerlere ciddi zarar vermeden önce hastalık saptanamaz. Nadiren akut bir başlangıç görülebilir; solunum fonksiyonları günler-haftalar içinde bozulabilir, ateş ve grip benzeri semptomlar eşlik edebilir. Bu akut atakları diğer akut İAH tiplerinden ayırt etmek zordur.

İİP hastalarında en sık saptanan semptom ve bulgular; nefes darlığı, kuru öksürük, baziler inspiratuar raller ve çomak parmaklardır. Hastalık sıklıkla 6-7. dekada görülür, 50 yaş altında görülmesi nadirdir⁽⁵⁾. Dispne en çok saptanan ve fonksiyon kaybına neden olan semptomdur, genellikle progresiftir ve birçok hastada tanıdan altı ay öncesinde mevcuttur. Eğer hastaların sedanter bir yaşantıları varsa dispne ancak belirgin akciğer fonksiyon kaybı olduktan sonra algılanabilir. Yapılan bir çalışmada, semptomların ortaya çıkışı ile hekime ilk başvuru arasındaki süre 18 ay olarak saptanmıştır⁽⁵⁶⁾. Dispne, depresyon ve debilité gibi önemli komorbiditelere eşlik eder⁽⁵⁷⁾. Ayrıca, solunum fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde bozul-

ma ile ilişkilidir⁽⁵⁸⁾. Hastalık progresyonunu ve mortaliteyi öngörmeye çok önemli bir semptomdur⁽⁵⁹⁾. İİP hastalarında mMRC (Modified Medical Research Council) dispne skorunun hastalık progresyonunun monitörizasyonunda kullanılabileceği ve survey için bağımsız bir belirteç olduğu belirtilmiştir. mMRC dispne skorunda 0-3'ten 4-5'e artış olması durumunda mortalitenin belirgin arttığı tespit edilmiştir⁽⁶⁰⁾.

Birçok İİP hastasında öksürük ilk saptanan semptomdur, hastaların yaklaşık %70-85'inde mevcuttur⁽⁶¹⁾. İİP hastalarında öksürük ortaya çıkışının nedeni periferik öksürük reseptörlerinin hem mekanik hem de kimyasal yollar ile uyarılmasıdır. Mekanik öksürük reseptörlerinin uyarılması, fibrozisin artması nedeni ile ortaya çıkan yapısal distorsiyon ile ilişkilidir. Kimyasal öksürük reseptörlerinin uyarılması ise subklinik inflamasyonun sonucudur, İİP hastalarının balgam ve BAL sıvısında eozinofillerin ve diğer inflamatuvar belirteçlerin yüksek saptanması bu hipotezi desteklemektedir^(62,63). Öksürüğün diğer bir mekanizması da havayolu mukusunun üretilmesi ve temizlenmesidir. Havayolu musini kodlayan MUC5B genindeki poliformizm İİP gelişimi ve öksürük şiddetinin artışı ile ilişkilidir⁽⁶⁴⁾. Öksürük genellikle kuru vasıftadır, egzersizle ve özellikle telefon ile görüşürken artar. Hastalardaki öksürük sayısı ortalama 9.4/saattir ve gündüzleri daha fazladır (gündüz 14.6/saat, gece 1.9/saat)⁽⁶⁵⁾. İİP öksürüğü genellikle tedaviye dirençlidir, birçok hastada yaşam kalitesini kötü etkiler. İİP hastalarında öksürük hiç sigara içmeyenlerde ve hastalığı ilerlemiş olanlarda daha sıktır. Öksürük hastalık progresyonunun bağımsız bir

belirteçidir ve ölüm veya akciğer transplantasyonu olacak zamanı öngörebilir⁽⁶⁶⁾. Öksürük sık görülen bir solunum sistemi semptomu olması nedeni ile İPF hastalarında öksürüğe neden olabilecek diğer komorbiditelerin tanımlanması da önemlidir. Bir çalışmada, öksürüğü olan İPF hastalarının %50'sinde öksürük nedeni olarak başka bir etyoloji saptanmıştır⁽⁶⁷⁾. Bu çalışmada en sık öksürük nedenleri; GER, öksürük-varyant astım, üst hava yolu öksürük sendromu ve ilaçlar olarak tanımlanmıştır. Bu komorbid durumların saptanması uygun tedavinin başlanabilmesi için çok önemlidir.

İPF'nin klinik seyri oldukça değişkendir. Bazı hastalarda hızlı kötüleşme saptanırken diğerleri daha yavaş bir seyir gösterebilir, bazı hastalarda ise stabil bir seyir gözlenirken akut ataklar gelişebilir. Tanı anında hangi hastanın nasıl bir seyir göstereceğini tahmin etmek mümkün değildir. İleri yaş, sigara öyküsü, düşük vücut kitle indeksi, ağır fizyolojik bozukluk, radyolojik olarak yaygın hastalık, pulmoner hipertansiyon, amfizem ve bronkojenik karsinom gibi komorbidite varlığı survey kısalığı ile ilişkilidir^(59,68-70).

Yakın dönemde surveyi öngörmede CRP (klinik, radyolojik ve fizyolojik etkenler) olarak isimlendirilen klinik tahmin modeli geliştirilmiştir⁽⁵⁹⁾. Bu modelde yaş, sigara öyküsü, çomak parmak, akciğer grafisinde fibrozisin yaygınlığı ve pulmoner hipertansiyon varlığı, total akciğer kapasitesi ve maksimum egzersiz sırasında saptanan arteriyel oksijen basıncı değerlendirilmektedir. CRP skoru klinik pratikte rutin olarak ölçülmeyen bazı parametreleri içermesi nedeni ile geniş oranda kabul görmemiştir⁽⁷¹⁾. Ayrıca, altta yatan patobiyolojiyi yansıtmadığından hastalığın farklı moleküler fenotiplerini tanımlamada yetersiz kalmıştır. İPF hastalarında prognozu öngörmede kullanılması önerilen diğer bir indeks; bir yıl içindeki VKİ değişikliği, %FVC değişikliği ve hospitalizasyon sayısıdır, bu değişkenlerin mortalitenin bağımsız belirteçleri olduğu bildirilmiştir⁽⁷²⁾.

Biyobelirteçler

Biyobelirteçler üç grupta incelenir:

1. Tanısal biyobelirteçler; bir hastalığı diğerinden ayırmada, hastalığın sınıflandırılmasında ve tanısında kullanılan biyobelirteçlerdir.
2. Hastalığa yatkınlığı artıran biyobelirteçler-sıklıkla hastalıkla ilişkili gen mutasyonları ve poliformizmleri- sıklıkla tanısal belirteçler olarak gruplandırılırlar ama gerçekte farklı bir gruptur. Çünkü sağlıklı bireylerde artmış riski gösterirler.

3. Prognostik biyobelirteçler, genellikle tanı sırasında klinik sonuçların tahmininde kullanılırlar.

İPF tanısında, hastalığa yatkınlığı ve prognozu belirlemede çok sayıda morfolojik ve moleküler biyobelirteç kullanımı ile ilgili çalışma mevcuttur. Morfolojik biyobelirteçlerden biri olan fibroblastik odak sayısının fizyolojik bozulma ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁽⁵⁹⁾. Periostin, ekstraselüler matriks (ECM) birikimini, mezenkimal hücre proliferasyonu ve parankimal fibrozisi teşvik eden önemli bir ECM proteindir. İPF hastalarının serum ve akciğer dokularında yüksek oranda eksprese edildiği bildirilmiştir⁽⁷³⁾. Periostin, İPF akciğerinde aktif fibrozis, fibroblastik odak, subepitelial ve subendotelial alanlarda lokalizedir ve bazal plazma seviyeleri 48. haftada klinik progresyonu ön görmede etkilidir⁽⁷⁴⁾.

İPF/UIP hastalarının akciğer dokularında epitel instabiliteyi gösteren az sayıda doku belirteci tanımlanmıştır; bunlar İPF'nin neoplastik ve metaplastik hücrelerin proliferasyonunda etkili K-ras ve p53 mutasyonları, guanin nitrasyonu, SCCA aşırı ekspresyonudur^(75,76). İPF tedavisinde bu komplikasyonun anlamlı etkisi olduğundan, neoplastik transformasyon ile ilişkili olabilecek duyarlı biyobelirteçlerin tanımlanmasına ihtiyaç vardır.

İPF progresyonu sırasında oluşan yeni anormal matriksin temel bileşenleri kollajen I ve diğer minör izoformlar (tip III, IV)'dir. Kollajen tipi hastalığın dönemini belirlemede önemlidir; erken dönem İPF'nin karakteristiği kollajen III iken, ileri dönem hastalıkta baskın olan kollajen I'dir⁽⁷⁷⁾. Elastin'deki değişikliklerde erken ve geç dönem İPF'de farklı ECM remodellingine neden olur⁽⁷⁸⁾. İPF erken döneminde kollajen ve elastik lifler farklı metalloproteinaz (MMP) ve elastazlar ile azaltılır. MMP'ler, ECM'nin degradasyon ve remodelling gelişiminde önemli rol oynar; büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler ve hücre yüzey reseptörleri oluşumuna katkıda bulunarak apoptoz, migrasyon, proliferasyon, angiogenez gibi biyopatolojik süreçleri düzenler⁽⁷⁹⁾. İPF'de, serum (MMP-1, -2, -7) ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında (MMP-3, -8, -9) çeşitli MMP'lerin aşırı sentezlendiği bildirilmiştir⁽⁸⁰⁾. İPF'de en çok araştırılan MMP-7'dir. Son dönemde yapılan bir çalışmada, MMP-7, SP-D ve osteopontin kombinasyonunun İPF ile İPF dışı İAH'yi ayırt etmede oldukça duyarlı olduğu bildirilmiştir ve cerrahi akciğer biyopsisi yapılamayacak ve HRCT'nin tanısal olmadığı İPF hastalarında tanı koymada yardımcı olabileceği belirtilmiştir⁽⁸¹⁾. MMP7 aynı zamanda önemli bir

prognostik belirteçtir; FVC ve DLCO ile korelasyon gösterir ve survey ile ilişkilidir⁽⁸²⁾. SP-A ve Krebs von den Lungen-6 antijeni (KL-6) ile birlikte MMP-7'nin yüksek serum düzeyleri İPF hastalarında kısa surveyi öngörmeye daha duyarlıdır (83). Yakın dönemde yapılan 65 İPF, 31 bakteriyel pnömoni ve 101 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmada, İPF hastalarında serum MMP-7, KL-6 ve SP-D değerlerinin diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu, multivariate survey analizinde de MMP-7 ve KL-6 düzeyinin bağımsız prediktörler olduğu ve yüksek değerlerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu iki belirtecin kombinasyonu ile İPF hastalarında surveyin daha iyi öngörüleceği vurgulanmıştır⁽⁸⁴⁾. Çok yakın dönemde yapılan bir çalışmada, bir yıllık takip süresince KL-6 düzeyi giderek artanlarda FVC azalmasının daha fazla olduğu, bu nedenle KL-6 düzeyinin seri olarak takip edilmesi ile prognozun daha iyi öngörülebileceği bildirilmiştir⁽⁸⁵⁾. PROFILE çalışmasında, MMP tarafından üretilen protein fragmanlarının konsantrasyonları (6 neoepitop: BGM, C1M, C3A, C3M, C6M, CRPM) İPF hastalarının serumunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Ayrıca, yüksek serum değerleri hastalık progresyonu ile ilişkili bulunmuştur⁽⁸⁶⁾.

İPF hastalarında çalışılan diğer bir belirteç Club cell protein 16 (CC16)'dir. CC16 siliyasız havayolu epitel hücrelerinden üretilir ve antiinflamatuvar özellikleri olduğu düşünülmektedir. Ayrıca alveolar ve bronşiyal epitel hücrelerinde apoptozisi başlatabileceğine dair kanıtlar vardır. İPF hastalarının serum ve BAL sıvılarında CC16 düzeyinin kollajen doku hastalığı (KDH)-İAH ve kronik hipersensitivite pnömonisi olan hastalara göre belirgin yüksek olduğu, sensitivitesinin %24, spesifitesinin %90, pozitif prediktif değerinin %56, negatif prediktif değerinin %69 olduğu bildirilmiştir⁽⁸⁷⁾.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) fibrotik remodelingte önemli rol oynar, PDGFR aktivasyonunu tetikler, böylece mezenkimal hücre migrasyonu ve proliferasyonunu düzenler. İPF hastalarında, bazal plazma VEGF konsantrasyonunun HRCT'de fibrozis skoru ile pozitif ilişkili olduğu, bazal VEGF konsantrasyonunun progresif hastalığı olanlarda (FVC değerinde altıncı ayın sonunda \geq %10 azalma olan), progresif olmayanlara göre anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır⁽⁸⁸⁾. Ancak İPF hastalarının BAL sıvılarında VEGF seviyelerinin düşük olduğu bildirilmiştir⁽⁸⁹⁾. Pulmoner fibrozis rat modelinde, VEGF ekspresyonunun fibrotik lezyonlarda olmadığı, ama epitelyal ve endotelial hücrelerde belirgin olduğu

saptanmıştır⁽⁹⁰⁾. Benzer olarak, İPF hastalarında VEGF ekspresyonu fibrotik lezyonlardaki fibroblast ve lökositlerde düşük olduğu ama kapiller endotel hücrelerinde ve alveolar tip II epitel hücrelerinde artmış olduğu bildirilmiştir⁽⁹¹⁾.

İPF'de biyobelirteçlerin prediktif değeri ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen, rutin pratikte kullanılmaları uygun görünmemektedir. Çalışmalar genellikle az sayıda hastada yapılmıştır, bu belirteçlerin prognozu veya tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Klinik pratikte biyobelirteçlerin kullanımının ön koşulu; geniş, iyi tanımlanmış fenotipli kohortlarda hem klinik hem de moleküler parametrelerin longitudinal takibi ile doğrulanmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Behr J. Approach to the diagnosis of interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 2012; 33(1): 1-10.
2. Liebow A, Carrington CB. The Interstitial Pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, LeMay M (eds). *Frontiers of Pulmonary Radiology*. New York: Grune & Stratton, 1969:102-41.
3. Demedts M, Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2002; 19: 794-6.
4. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-48.
5. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK. 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.
6. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 285-92.
7. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(7): 810-6.
8. International Agency for Research on Cancer. *Cancer incidence in five continents*. 2014. http://www.iarc.fr/en/publications/pdfsonline/epi/sp164/C15volX_Full.pdf. accessed Oct 1, 2016.
9. Raghu G, Chen SY, Hou Q, Yeh WS, Collard HR. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. *Eur Respir J* 2016; 48: 179-86.
10. Müsellim B, Okumuş G, Uzaslan E, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung disease in Turkey. *Clin Respir J* 2014; 8: 55-62.
11. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J* 2015; 46: 795-806.

12. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg* 2005; 49: 259-65.
13. Cisneros-Lira J, Gaxiola M, Ramos C, Selman M, Pardo A. Cigarette smoke exposure potentiates bleomycin-induced lung fibrosis in guinea pigs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: 949-56.
14. Checa M, Hagoood JS, Velazquez-Cruz R, et al. Cigarette smoke enhances the expression of profibrotic molecules in alveolar epithelial cells. *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0150383 March 2, 2016.
15. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1996; 347: 284-9.
16. Kitamura H, Ichinose S, Hosoya T, et al. Inhalation of inorganic particles as a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis: elemental microanalysis of pulmonary lymph nodes obtained at autopsy cases. *Pathol Res Pract* 2007; 203: 575-85.
17. Calabrese F, Kipar A, Lunardi F, et al. Herpes virus infection is associated with vascular remodeling and pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLOS One*. 2013; 8: 55715.
18. Egan JJ, Stewart JP, Hasleton PS, Arrand JR, Carroll KB, Woodcock AA. Epstein-Barr virus replication within pulmonary epithelial cells in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1995; 50: 1234-9.
19. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2633-40.
20. Zamo A, Poletti V, Reghellin D, et al. HHV-8 and EBV are not commonly found in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 123-8.
21. Yonemaru M, Kasuga I, Kusumoto H, et al. Elevation of antibodies to cytomegalovirus and other herpes viruses in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 2040-5.
22. Molyneux PL, Maher TM. Respiratory microbiome in IPF: cause, effect, or biomarker? *Lancet Respir Med* 2014; 2: 511-3.
23. 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.
24. el-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997; 113: 755-60.
25. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1390-4.
26. Ghebre YT, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: novel concepts of proton pump inhibitors as antifibrotic drugs. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(12): 1345-52.
27. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4(5): 381-9.
28. Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ, for the Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Study Group. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968-77.
29. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet* 2013; 45(6): 613-20.
30. Yang IV, Pedersen BS, Rabinovich E, et al. Relationship of DNA methylation and gene expression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(11): 1263-72.
31. Yang IV, Coldren CD, Leach SM, et al. Expression of cilium-associated genes defines novel molecular subtypes of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2013; 68(12): 1114-21.
32. Armanios MY1, Chen JJ, Cogan JD, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1317-26.
33. Javaheri S, Lederer DH, Pella JA, Mark GJ, Levine BW. Idiopathic pulmonary fibrosis in monozygotic twins. The importance of genetic predisposition. *Chest* 1980; 78: 591-4.
34. Kropski JA, Blackwell TS, Loyd JE. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45: 1717-27.
35. Kropski JA, Young LR, Cogan JD, et al. Genetic evaluation and testing of patients and families with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; published online Oct 27. DOI:10.1164/rccm.201609-1820PP.
36. Talbert JL, Schwartz DA, Steele MP. Familial interstitial pneumonia (FIP). *Clin Pulm Med* 2014; 21: 120-7.
37. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 364 (16): 1503-12.
38. Noth I, Zhang Y, Ma S, et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2013; 1 (4): 309-17.
39. Roy MG, Livraghi-Butrico A, Fletcher AA, et al. Muc5b is required for airway defence. *Nature* 2015; 505: 412-6.
40. Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y, et al. MUC5B promoter polymorphism and interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2013; 368(23): 2192-200.
41. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Jama* 2013; 309 (21): 2232-9.
42. Stock CJ, Sato H, Fonseca C, et al. Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis. *Thorax* 2013; 68 (5): 436-41.
43. Hirano C, Ohshimo S, Horimasu Y, et al. FAM13A polymorphism as a prognostic factor in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2017; 123:105-9.
44. Kropski JA, Young LR, Cogan JD, et al. Genetic evaluation and testing of patients and families with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1423-8.
45. Gutierrez-Rodriguez F, Santana-Lemos BA, Scheucher PS, Alves-Paiva RM, Calado RT. Direct comparison of flow-FISH and qPCR as diagnostic tests for telomere length measurement in humans. *PLoS One* 2014; 9: 113747.
46. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein AL, et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PLoS One* 2010; 5: e10680.

47. Hao LY, Armanios M, Strong MA, et al. Short telomeres, even in the presence of telomerase, limit tissue renewal capacity. *Cell* 2005; 123: 1121-31.
48. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 52-9.
49. Putman RK, Rosas IO, Hunninghake GM. Genetics and early detection in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 770-8.
50. Lee J, Reddy R, Barsky L, et al. Lung alveolar integrity is compromised by telomere shortening in telomerase-null mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 296: 57-70.
51. Rudolph KL, Chang S, Lee HW, et al. Longevity, stress response, and cancer in aging telomerase-deficient mice. *Cell* 1999; 96: 701-12.
52. Lawson WE, Cheng DS, Degryse AL, et al. Endoplasmic reticulum stress enhances fibrotic remodeling in the lungs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 10562-7.
53. Redente EF, Jacobsen KM, Solomon JJ, et al. Age and sex dimorphisms contribute to the severity of bleomycin-induced lung injury and fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011; 301: 510-8.
54. Sueblinvong V, Neujahr DC, Mills ST, et al. Predisposition for disrepair in the aged lung. *Am J Med Sci* 2012; 344: 41-51.
55. Torres-González E, Bueno M, Tanaka A, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in age-related susceptibility to lung fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012; 46: 748-56.
56. Danti ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, et al. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(3): 899-905.
57. De Vries J, Kessels BL, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2001; 17: 954-61.
58. Swigris JJ, Kuschner WG, Jacobs SS, et al. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Thorax* 2005; 60: 588-94.
59. King TE Jr, Toose JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171-81.
60. Mura M, Porretta MA, Bargagli E, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J* 2012; 40: 101-9.
61. Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC, Moss ML, Line BR, Reynolds HY. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann Intern Med* 1976; 85 (6): 769-88.
62. Biring SS, Parker D, McKenna S, et al. Sputum eosinophilia in idiopathic pulmonary fibrosis. *Inflamm Res* 2005; 54: 51-6.
63. Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU, et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 22: 239-44.
64. Scholand MB, Wolff R, Crossno PF, et al. Severity of cough in idiopathic pulmonary fibrosis is associated with MUC5B genotype. *Cough* 2014; 10: 3.
65. Key AL, Holt K, Hamilton A, Smith JA, Earis JE. Objective cough frequency in idiopathic pulmonary fibrosis. *Cough* 2010; 6: 4.
66. Ryerson CJ, Abbritti M, Ley B, Elicker BM, Jones KD, Collard HR. Cough predicts prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2011; 16: 969-75.
67. Madison JM, Irwin RS. Chronic cough in adults with interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11 (5): 412-6.
68. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 538-42.
69. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393-9.
70. Alakhras M, Decker PA, Nadrous HF, Collazo-Clavell M, Ryu JH. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 1448-53.
71. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431-40.
72. Kishaba T, Nagano H, Nei Y, Yamashiro S. Body mass index-percent forced vital capacity-respiratory hospitalization: new staging for idiopathic pulmonary fibrosis patients. *J Thorac Dis* 2016; 8(12): 3596-604.
73. 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.
74. Naik PK, Bozyk PD, Bentley JK, et al; COMET Investigators. Periostin promotes fibrosis and predicts progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 303: 1046-56.
75. Calabrese F, Lunardi F, Balestro E, et al. Serpin B4 isoform overexpression is associated with aberrant epithelial proliferation and lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pathology* 2012; 44: 192-8.
76. Calabrese F, Lunardi F, Giacometti C, et al. Overexpression of squamous cell carcinoma antigen in idiopathic pulmonary fibrosis: clinicopathological correlations. *Thorax* 2008; 63: 795-802.
77. Kirk JM, Heard BE, Kerr I, Turner-Warwick M, Laurent GJ. Quantitation of types I and III collagen in biopsy lung samples from patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Coll Relat Res* 1984; 4: 169-82.
78. Rozin GF, Gomes MM, Parra E., Kairalla RA, de Carvalho CR, Capelozzi VL. Collagen and elastic system in the remodelling process of major types of idiopathic interstitial pneumonias (IIP). *Histopathology* 2005; 46: 413-21.
79. Pardo A, Selman M. Matrix metalloproteinases in aberrant fibrotic tissue remodeling. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 383-8.
80. Dancer RC, Wood AM, Thickett DR. Metalloproteinases in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2011; 38: 1461-7.
81. White ES, Xia M, Murray S, et al. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(10): 1242-51.

82. 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.
83. 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.
84. Hamai K, Iwamoto H, Ishikawa N, et al. Comparative study of circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as disease markers of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dis Markers* 2016;2016:4759040. doi: 10.1155/2016/4759040.
85. Wakamatsua K, Nagata N, Kumazoe H, et al. Prognostic value of serial serum KL-6 measurements in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 2017; 55: 16-23.
86. Jenkins RG, Simpson JK, Saini G, et al. Longitudinal change in collagen degradation biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the prospective, multicentre PRO-FILE study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 462-72.
87. Buendía-Roldaán I, Ruiz V, Sierra P, et al. Increased expression of CC16 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0168552 December 15, 2016.
88. 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.
89. 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.
90. Farkas L, Farkas D, Ask K, et al. VEGF ameliorates pulmonary hypertension through inhibition of endothelial apoptosis in experimental lung fibrosis in rats. *J Clin Invest* 2009; 119: 1298-311.
91. Ebina M, Shimizukawa M, Shibata N, et al. Heterogeneous increase in CD34-positive alveolar capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1203-8.