

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SERUM VANİN-1 DÜZEYİ İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS
HASTALARINDA YENİ BİR BİYOMARKER OLABİLİR Mİ?**

DR. GÖZDE ÖKSÜZLER KIZILBAY

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

2024

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SERUM VANİN-1 DÜZEYİ İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS
HASTALARINDA YENİ BİR BİYOMARKER OLABİLİR Mİ?**

DR. GÖZDE ÖKSÜZLER KIZILBAY

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SERAP ARGUN BARIŞ**

**ETİK KURUL UYGUNLUK ONAYI
TARİH: 09/06/2022 Karar No: KÜ GOKAEK-2022/10.31 Proje No:2022/179**

2024

2

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	5
KISALTMALAR DİZELGESİ	6
TABLolar DİZİNİ.....	10
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ	11
1. GİRİŞ VE AMAÇ	12
2. GENEL BİLGİLER.....	14
2.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis	14
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	14
2.1.2. Patogenez.....	15
2.1.3. Risk Faktörleri	16
2.1.3.2. Sigara Öyküsü	17
2.1.3.3. Çevresel ve Mesleki Maruziyet.....	17
2.1.3.4. Enfeksiyon Etkenleri	17
2.1.3.5. Reflü ve Mikroaspirasyon	17
2.1.3.6. Genetik Yatkınlık	18
2.1.4. Klinik Özellikler ve Fizik Muayene Bulguları	18
2.1.5. Tanı Yöntemleri.....	19
2.1.5.1. Laboratuvar İncelemeleri	19
2.1.5.2. Biyobelirteçler.....	20
2.1.5.3. Fonksiyonel İnceleme	21
2.1.5.3.1. Solunum Fonksiyon Testi	21
2.1.5.3.2. Altı Dakika Yürüme Testi	22
2.1.5.4. Radyolojik İnceleme	22
2.1.5.5. Bronkoskopik İnceleme.....	25
2.1.5.6. Histopatolojik Tanı.....	25
2.1.6. Tanı Algoritmaları	27
2.1.7. Tedavi	29
2.1.7.1. İlaç Tedavisi	30
2.1.7.1.1. Nintedanib	30
2.1.7.1.2. Pirfenidon	31
2.1.7.1.3. Antiasit Tedavi	32
2.1.7.2. İlaç Dışı Tedavi	32
2.1.7.2.1. Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT).....	32

2.1.7.2.2. Pulmoner Rehabilitasyon.....	32
2.1.7.2.3. Mekanik Ventilasyon.....	32
2.1.7.2.4. Akciğer Transplantasyonu.....	33
2.1.7.3. Akut Alevlenme	33
2.1.7.3.1. Tanı Kriterleri	34
2.1.7.3.2. Tedavi	35
2.1.8. Takip ve Prognoz.....	35
2.2. VANİN-1	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. Çalışma Popülasyonu.....	41
3.2. Yöntem.....	42
3.3. İstatistiksel Analiz.....	44
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
ÖZET	59
ABSTRACT	61
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	63

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışkanlığıyla, iş bitirme konusundaki güvenilirliğiyle kendisinden çok şey öğrendiğim, konuşmaya, dinlemeye ve bizleri anlamaya her daim açık olup tez yazım sürecimde ilgi ve sabırla bana destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Serap Argun Barış'a,

Sahip olduğu mesleki bilgilerin yanında her türlü sosyal kazanımını ve tecrübelerini de bizlerle cömertçe paylaştan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Haşım Boyacı'ya,

Geçtiği yollardaki deneyimleriyle bizlere yol gösteren, her daim bize cesaret vererek yeni yollardan yürümemize alan açan Prof. Dr. Ahmet Hamdi Ilgazlı'ya,

Akademik konulardaki engin bilgisi ve hastalara olan yaklaşımıyla bizlere her an ilgiyle, yorulmaksızın bir şeyler öğreten, öğrencisi ve asistanı olmaktan onur duyduğum, duruşunu örnek aldığım Prof. Dr. İlknur Başyigit'e

Asistanlık sürecini güzelleştiren, birlikte yürüdüğümüz bu yolda deneyimleri ve destekleriyle her daim kolaylık sağlayan asistan arkadaşlarıma,

Çalışma alanlarımızda yardımlarıyla bizleri rahatlatan, göğüs hastalıkları servis, poliklinik ve bronkoskopi ekibindeki tüm hemşire, sekreter ve personellere,

Kendimi bildiğimden beri hayatımda olan, aramızda çok uzak mesafeler olsa bile ihtiyaç duyduğum her an yanımda olup beni sonsuz destekleyen canım arkadaşım, kardeşim, küçüklüğüm Melisa Arslan'a,

Bana Atatürk sevgisini aşıl原因, onun değerleri doğrultusunda bir Türk kadını olmamı sağlayan, hayatım boyunca sırtımı yaslayabileceğimi bildiğim, sevgi ve özveriyle benim yanımda olan, derdimi, sıkıntımı paylaşıp beni hafifleten canım babam Salih Öksüzler, annem Emine Öksüzler ve abim Hüsnü Mert Öksüzler'e,

Tıp fakültesi ve asistanlık eğitimi boyunca benim yanımda yürüyen, ilk muayenelerimde, ilk nöbetlerimde, verdiğim tüm sınavlarımda yanımda olup elimden tutan, hep daha iyisi olabilmem için beni destekleyen, sonsuz hoşgörülü, sabırlı, sevgili eşim Mustafa Kızılbay'a

Yürekten, sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Gözde Öksüzler Kızılbay

Kocaeli/2024

KISALTMALAR DİZELGESİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AİP: Akut interstisyel pnömoni

ALAT: Latin American Thoracic Association

ANA: Antinükleer antikor

ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor

Anti-CCP: Anti-siklik sitrüllemiş peptid antikorları

Anti-jo-1: Histidil tRNA sentetaz antikor

Anti- PL: Anti-threonyl-tRNA sentetaz

Anti-Sm: Smith antikor

Anti-SSA: Sjögren sendromu antikor A

Anti-SSB: Sjögren sendromu antikor B

ATS: American Thoracic Society

BAL: Bronkoalveolar lavaj

BDH-İAH: Bağ doku hastalığı ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı

BFT: Böbrek fonksiyon testleri

CMV: Sitomegalovirüs

CRP: C reaktif protein

DİP: Deskuamatif interstisyel pnömoni

DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi

DPAH: Diffüz parankimal akciğer hastalıkları

EBV: Epstein-Barr virüsü

ERS: European Respiratory Society

FEV₁: 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm

FVC: Zorlu vital kapasite

FGF: Fibroblast growth faktör

FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite

GİS: Gastrointestinal sistem

GÖR: Gastroözefageal reflü

HP: Hipersensitivite pnömonisi

IMV: İnvaziv mekanik ventilasyon

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı

İFA: İndirekt immünfloresan

İİP: İdiyopatik interstisyel pnömoniler

İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis

JRS: Japanese Respiratory Society

KCFT: Karaciğer fonksiyon testi

KOP: Kriptojenik organize pnömoni

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KPET: Kardiyopulmoner egzersiz testleri

LİP: Lenfositik interstisyel pnömoni

MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1

MDK: Multidisipliner konsey

MMP-7: Matriks metalloproteinaz-7

MUC1: Müsin 1

MUC5B: Müsin 5B

NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon

NSIP: Nonspesifik interstisyel pnömoni

OP: Organize pnömoni

PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

PAP: Pulmoner alveolar proteinozis

PDGF: Platelet derivated growth faktör

PLHH: Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis

PPİ: Proton pompa inhibitörleri

PPF: Progresif pulmoner fibrozis

PRO-BNP: Pro-Brain natriüretik peptit

RA: Romatoid artrit

RB-İAH: Respiratuar bronşiyolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı

RF: Romatoid faktör

RV: Rezidüel volüm

SFT: Solunum fonksiyon testi

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SSk: Sistemik sklerozis

SP-A: Sürfaktan protein- A

SP-D: Sürfaktan protein- D

TBB: Transbronşiyal biyopsi

TBKB: Transbronşiyal kriyobiyopsi

TGF- β : Transforming growth faktör- β

TLC: Total akciğer kapasitesi

TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa

TOLLIP: Toll-interacting protein's

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

UİP: Usual İnterstisyel Pnömoni

USOT: Uzun süreli oksijen tedavisi

VANİN-1: Vasküler noninflamatuvar molekül-1

VC: Vital kapasite

VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör

YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

6DYT: 6 dakika yürüme testi

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.1: İnterstisyel akciğer hastalıkları sınıflaması	12
Tablo 1.2: İdiyopatik interstisyel pnömoniler sınıflaması	13
Tablo 2.1: İPF’de YÇBT paternleri.....	24
Tablo 2.2: İPF tanısında histopatolojik kriterler ve UIP sınıflandırması.....	27
Tablo 2.3: İPF tanısında histopatolojik patern ve YÇBT paterninin kombinasyonu.	28
Tablo 2.4: Akciğer transplantasyon kriterleri	33
Tablo 2.5: İPF’de kötü prognostik parametreler	36
Tablo 2.6: GAP skorlama sistemi.....	37
Tablo 2.7: İAH-GAP skorlama sistemi.....	38
Tablo 3.1: Warrick skorlaması	42
Tablo 4.1: İPF, BDH-İAH ve sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri.....	45
Tablo 4.2: Hastaların başvuru kliniği ve antifibrotik ilaç kullanımları.....	46
Tablo 4.3: İPF ve BDH-İAH gruplarında semptom ve fizik muayene bulguları	47
Tablo 4.4: İPF ve BDH-İAH hasta gruplarının fonksiyonel değerlendirme, radyolojik Warrick skorlaması ve GAP puanları	48
Tablo 4.5: Serum Vanin-1 düzeyi korelasyon analizi.....	52

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

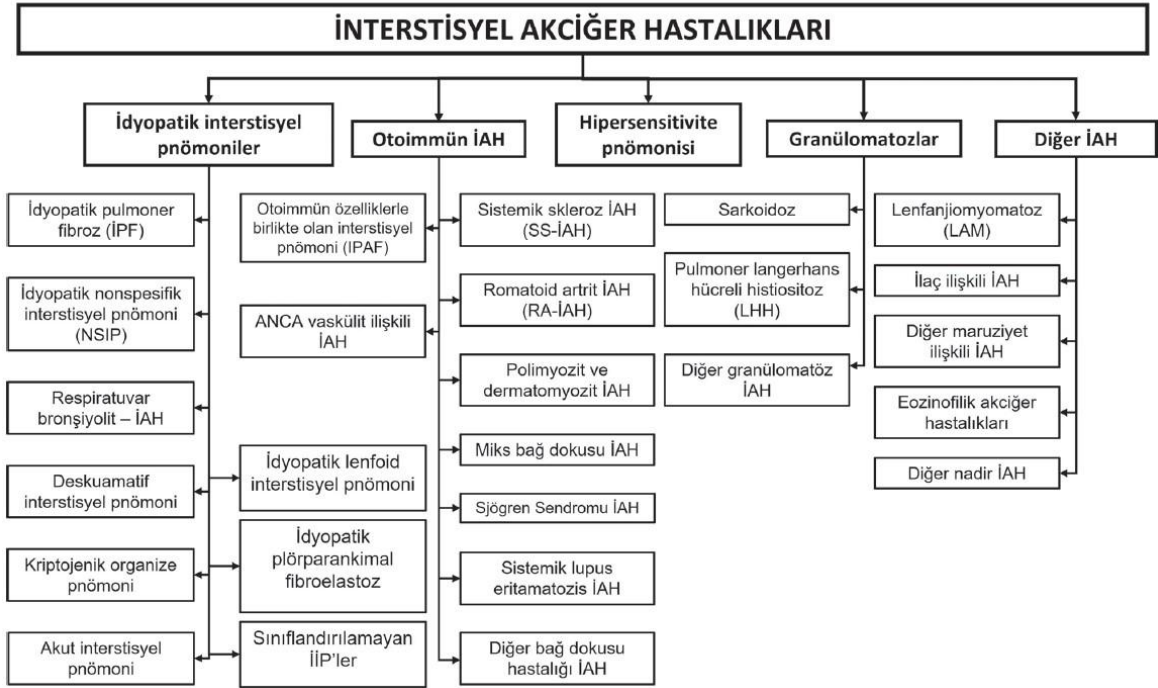
Şekil 2.1: Tekrarlayan hasarlar sonucu alveoler epitel hücrelerin apoptozisi, fibroblast ve miyofibroblastların proliferasyonu, ekstraselüler matriks birikimi ¹	16
Şekil 2.2: UIP paterni olan İPF hastasının posteroanterior akciğer grafi ve toraks YÇBT görüntüleri	23
Şekil 2.3: İPF tanı algoritması.....	29
Şekil 2.4: İPF akut alevlenme tanı algoritması.....	34
Şekil 2.5: Vanin-1'in (panteteinaz) enzimatik aktivitesi ²	39
Şekil 4.1: İPF ve BDH-İAH hasta grubunun radyolojik paternlerinin dağılımı.....	47
Şekil 4.2: Serum vanin-1 düzeyinin çeşitli değişkenlerle karşılaştırması.....	50
Şekil 4.3: Radyolojik paternlere göre serum vanin-1 düzeyi.....	51



1. GİRİŞ VE AMAÇ

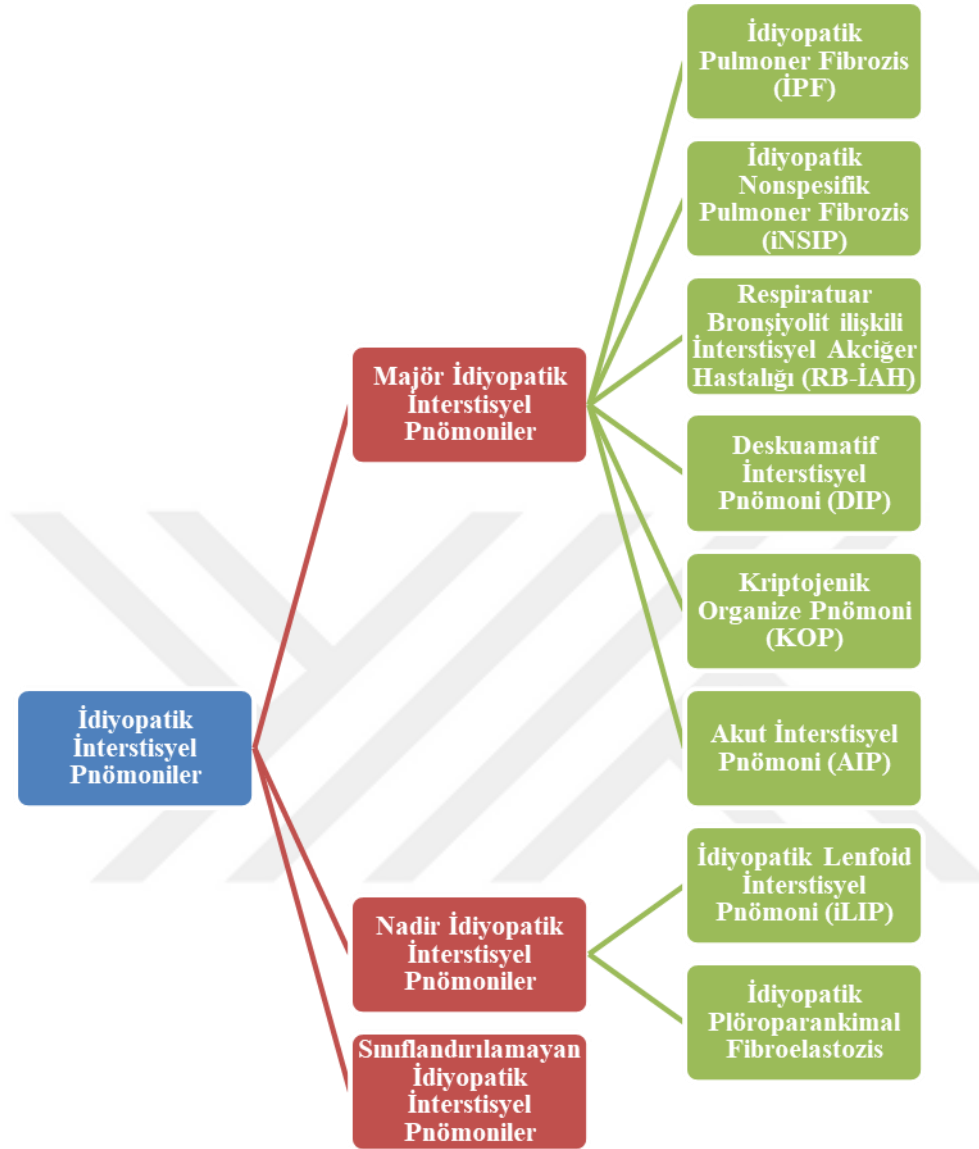
İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH) ya da diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH); interstisyumu, alveolleri ve küçük hava yollarını etkileyen, değişen derecelerde fibrozis ve inflamasyonla seyreden 200'den fazla hastalığı içerir³. Bu tutulum viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyon kaynaklı olabileceği gibi, sistemik sklerozis (SSk), romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), mikts bağ doku hastalığı gibi romatolojik hastalıklar, pnömokonyozlar, ilaç ilişkili durumlar veya sarkoidoz, idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), hipersensitivite pnömonisi (HP) gibi hastalıklar kaynaklı olabilir⁴. *American Thoracic Society/European Respiratory Society*'nin (ATS/ERS) son güncellemesini 2013'te yaptığı klinik rehberine göre İAH'lar idiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP), otoimmün İAH'lar, HP, granülopatözler ve diğer İAH'lar olmak üzere beş farklı kategoriye ayrılmıştır⁵ (Tablo 1.1).

Tablo 1.1: İnterstisyel akciğer hastalıkları sınıflaması



İİP grubu ise 3 alt başlıkta toplanmış ve majör İİP, nadir İİP ve sınıflandırılmayan İİP'ler olmak üzere isimlendirilmiştir (Tablo 1.2) ⁶.

Tablo 1.2: İdiyopatik interstisyel pnömoniler sınıflaması



İPF majör İİP'lerden en sık görüleni ve en önemlisidir⁷. Nedeni bilinmeyen, kronik, ilerleyici fibrozisle seyreden İPF hastalığının radyolojik ve histopatolojik paterni usual interstisyel pnömoni (UİP) olup bu paterne sebep olabilen diğer tüm nedenler dışlandıktan sonra multidisipliner konseylerde biyopsi yapılmadan İPF tanısı konabilir⁸.

Otoimmünite nedenli İAH'lar özellikle sık görülen bağ doku hastalıklarına bağlı olup radyolojik patern olarak İPF ile benzer özellikleri gösterebilirler⁹. UİP, nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP), organize pnömoni (OP), lenfositik interstisyel pnömoni (LİP), deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), respiratuar bronşiyolit ilişkili İAH (RB-İAH), diffüz alveolar hasar (DAH) şeklinde akciğer tutulumları görülebilir¹⁰. RA'ya bağlı İAH olan

hastalarda en sık UIP paterni izlenirken, diğer tüm bağ doku hastalıklarında NSIP paterni ilk sırada görülen tutulum şeklidir¹¹.

İPF hastalığı diğer bağ doku hastalıklarına bağlı İAH'lardan ayırt etmek için multidisipliner konseylerde görüşülmekte; klinik, radyolojik özellikler, fizik muayene bulguları incelenerek, çeşitli laboratuvar tetkikleri kullanılarak uygun tedavi başlanmaktadır. Özellikle erken tanıda minimal girişimsel işlemlerin önceliklendirilmesi ve hastalığa spesifik biyobelirteç arayışı gündemdedir. Vasküler noninflamatuvar molekül-1 (vanin-1) koenzim A metabolizma yolağında rol oynayan protein yapıda bir enzimdir². Yapılan bir hayvan çalışmasında SSK hastalığının deney ortamında indüklenerek farelerde oluşturulması sonrası deri fibroblastlarında ölçülen vanin-1 aktiviteleri kontrol grubu farelere göre daha yüksek saptanmıştır ve bu çalışmanın sonucundan yola çıkarak vanin-1'in de profibrotik etkisinin olabileceği, oksidatif stres ve inflamasyonda rolü olduğu düşünülmektedir^{12,13}.

Bu çalışmada İPF tanısını koymada yardımcı olabilecek biyobelirteç arayışı olarak İPF hastalarında serum vanin-1 düzeyleri incelenmiş, benzer şekilde akciğerde fibrotik tutulumun oluşabildiği bağ doku hastalıklarına bağlı UIP veya fibrotik NSIP paterni olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırma yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

İdiyopatik pulmoner fibrozis; interstisyel akciğer hastalıklarının idiyopatik interstisyel pnömoniler grubundaki en önemli hastalıktır. Majör İİP'ler kronik fibrozisle ilişkili olanlar (İPF ve idiyopatik NSIP), sigara ilişkili olanlar (RB-İAH, DİP), akut-subakut İİP'ler (Kriptojenize organize pnömoni [KOP], akut interstisyel pnömoni [AİP]) olmak üzere alt kategorilere ayrılmıştır⁶.

İPF akciğer fibrozisinin ilktip hastalığı olarak bilinen, akciğere sınırlı, radyolojik ve patolojik olarak UIP paterni gösteren, etiyolojisi net olarak ortaya konamamış ilerleyici fibrozis ile seyreden bir hastalıktır¹⁴. Sıklıkla erkeklerde görülen, ileri yaş hastalığı olarak karşımıza çıkar¹⁵. Özellikle 50 yaşından sonra tanı konur ve 60'lı yaşlardan sonra görülme sıklığı artmaktadır¹⁶. Dünya çapında görülme insidansı 10/100.000 olduğu düşünülmektedir

ve tüm İAH vakalarının ortalama %20'sini oluşturmaktadır¹⁷. İPF tanı kriterlerinin 2002'de revize edilmesinden sonra yapılan çalışmalarda insidans 0.48-11.7/100.000 olarak tespit edilmiştir¹⁸. İtalya'da yapılan 5 yıllık gözlemi içeren bir çalışmada da insidans benzer bulunmuş ve yıllık %6'lık artış gözlenmiştir¹⁹. Türkiye'de yapılan ve 2 yıllık incelemeyi barındıran bir çalışmada ise insidansın 5/100.000 olduğu tespit edilmiştir¹⁶. Bu çalışmada İPF diffüz parankimal akciğer hastalıkları arasında sarkoidozdan sonra 2.sıklıkta görülmüştür ve Yunanistan verileriyle eş bulunmuştur²⁰.

Türkiye'de yapılan UİP kayıt çalışmasında İPF hastalarının tanı yaşı incelendiğinde %82.9'unun 60 yaşın üzerinde olduğu, erkeklerin kadınlardan 5 kat daha fazla tanı aldığı görülmüştür²¹. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 65 yaş üstü kişilerde yapılan çalışmada 2011 yılında İPF insidansının 93.7/100.000, prevelansının ise 494.5/100.000 ile 10 yıl öncesine göre 2 katına çıktığı tespit edilmiştir²².

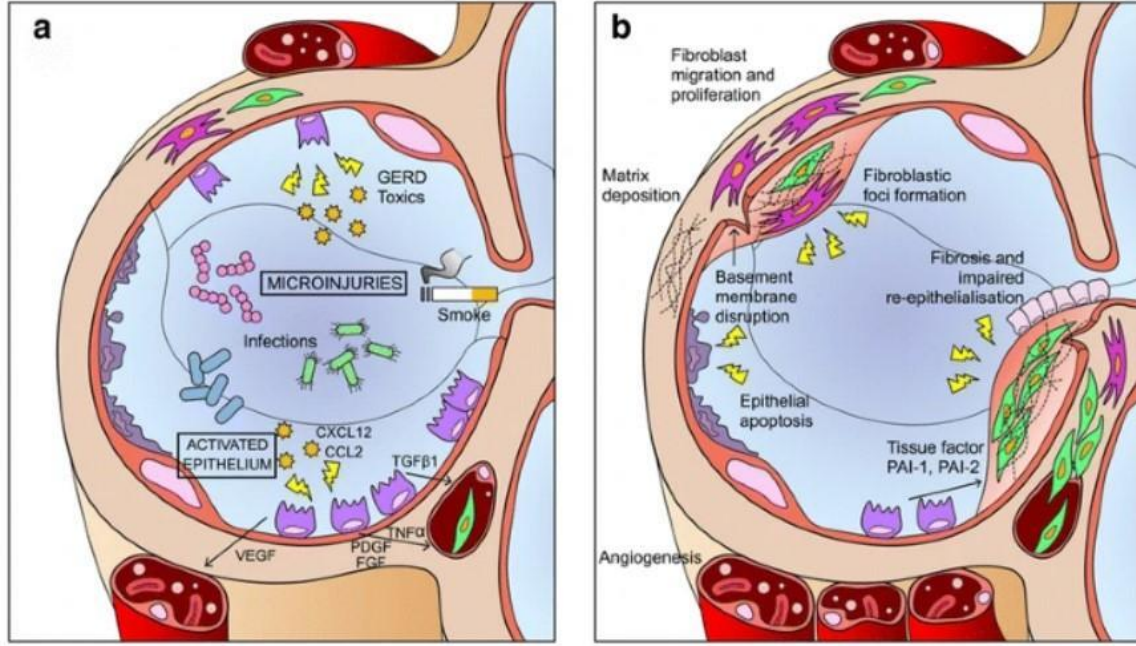
İPF irreversibl, ilerleyici ve solunum yetmezliğine sebep olabilmesi nedeniyle prognozu kötü bir hastalıktır. ABD'de yapılan 12 yıllık gözlemi içeren bir çalışmada yıllık mortalite 50.8/100.000 olarak saptanmış ve yine erkeklerde kadınlara göre daha fazla mortalite görülmüştür^{23,24}.

2.1.2. Patogenez

İPF patogenezi net olarak bilinemese de yıllar içerisinde farklı görüşler üzerinde durulmuş ve hastalığın uygulanan tedaviye cevap vermemesi ile şüphelenilen farklı mekanizmalar gündeme gelmiştir. Bunlardan günümüzde suçlanan mekanizma; tekrarlı alveol epitelyum hasarını ve destrükte olan subepitelyal bazal membranı tamir etmek için farklılaşan miyofibroblast ve fibroblastların hücre dışı matriks birikimine yol açması ve dokuda skar oluşturarak iyileşme gerçekleşmesidir^{3,25}. Farklı etiyolojiye sahip olsalar da hastalardaki ortak mekanizmanın bu olduğu kabul görmektedir¹⁴.

Epiteldeki hasarlanma sonrası ortamdaki hücreler interlökin-1 (IL-1), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), tümör nekroz faktörü- alfa (TNF- α) salgılanmasına sebep olurlar²⁶. Bu proinflamatuvar sitokin ve kemokinler hastalığın başlangıç safhasında fibroblastlar gibi hücreleri aktive ederken aynı zamanda fibroblast growth faktör (FGF), vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), platelet derived growth faktör- β (PDGF- β) ve transforming growth faktör- β (TGF- β) gibi profibrotik mediatörler salgılanır²⁷. Fibroblastlar

akciğerin farklı bölgelerinde artar, bir kısmı miyofibroblasta dönüşerek hastalığın ilerleyen döneminde kollajen sentezler ve mezenkimal hücrelerle yeni üretilmiş olan kollajen birikime uğrar (Şekil 2.1). Bu birikim gaz değişimini, kapiller yüzeyin natürünü bozarak bal peteği akciğeri oluşumuna neden olur¹⁴. Bu değişim geri dönüşsüz ve ilerleyici karakterdedir.



Şekil 2.1: Tekrarlayan hasarlar sonucu alveoler epitel hücrelerin apoptozisi, fibroblast ve miyofibroblastların proliferasyonu, ekstraselüler matriks birikimi¹

2.1.3. Risk Faktörleri

İPF henüz nedeni bilinmeyen, fakat hasta grupları incelendiğinde fark edilen ortak özellikler sayesinde bazı risk faktörlerinin belirlendiği bir hastalıktır. Özellikle yaşla birlikte görülme sıklığının artması nedeniyle yaşlanma, sigara dumanı gibi çevresel maruziyetler, çeşitli enfeksiyon etkenleri, reflü ve mikroaspirasyonlar, genetik yatkınlık ve moleküler değişiklikler suçlanmaktadır²⁸.

2.1.3.1. İleri Yaş

Hastalığın ileri yaşta sık görülme nedeni incelendiğinde yaşla birlikte epitel hasarların iyileşmesinin zorlaştığı, hasarlı epitel hücrelerinden PDGF-β, interlökin-6 (IL-6) ve IL-1 gibi profibrotik sitokinlerin salgılandığı, apoptozise direnç oluşturarak matriks yapıyı doldurduğu tespit edilmiştir²⁹.

2.1.3.2. Sigara Öyküsü

İPF hastalarının %41 – 83'ünde sigara içme öyküsü veya aktif içicilik saptanmış olup 20 paket/yıldan fazla sigara içen kişilerde hastalığın hem görülme sıklığının arttığına hem de prognozun daha kötü seyrettiğine dair çalışmalar mevcuttur^{23,30,31}. Sigara öyküsü oldukça sık görülen bir durum olup önemli bir risk faktörü olmasına rağmen hiç sigara içmemiş kişilerde de hastalık görülebilmektedir.

2.1.3.3. Çevresel ve Mesleki Maruziyet

Hastalığın oluşumunda sigaranın haricinde inhalasyon yoluyla maruz kalınan ahşap, metal tozu, kum, taş ve silika partikülleri de rol oynamakta olup tarım çalışanlarında veya hayvancılıkla uğraşanlarda, kuş besleyenlerde, kuaförlerde İPF görülmektedir³¹⁻³³.

2.1.3.4. Enfeksiyon Etkenleri

İPF akut alevlenme sebeplerinde sıklıkla karşımıza viral enfeksiyon etkenlerinin çıkması, aynı zamanda bazı çeşit virüslerin bu hastaların dokularında normal popülasyona göre daha fazla tespit edilmesi hastalığın gelişiminde de rolleri olup olmadığını düşündürmüştür. Literatürde sıklıkla Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV), Herpes virüsü, Hepatit C ve adenovirüs hastalık patogenezinde yer alabileceği için araştırılmış fakat kesin kanıtlara ulaşılamamıştır^{14,34}. Yine de yüksek bakteri yükü ve akciğer mikrobiyatasının değişmesi hastalığın progresyonu ile ilişkilendirilmiştir³⁵.

2.1.3.5. Reflü ve Mikroaspirasyon

Gastroözofageal reflünün (GÖR) İPF hastalarında sık saptanması sonucu, kronik mikroaspirasyonların pulmoner fibrozisin nedeni olabileceği düşünülmüş, bir dönem hastalara antireflü tedavi verilmiştir³⁶. Yapılan çalışmalarda GÖR'ün akut İPF alevlenmelerine sebep olabildiği fakat GÖR'ün varlığının ve antireflü tedavinin sağkalıma etkisinin olmadığı tespit edilmiştir³⁷.

2.1.3.6. Genetik Yatkınlık

Ailesel İPF vakalarının bildirilmesi, hastalığın genetik geçişli olabileceğiyle ilgili gen çalışmalarının yapılmasını teşvik etmiştir. Bazı çalışmalarda İPF hastalarının %2 – 20'sinin 1. derecede aile üyelerinde de hastalık bulunabildiği ve otozomal dominant aktarılabildiği iddia edilmiştir^{38,39}. Bu tarz ailesel vakaların daha genç yaşta ortaya çıktığı belirlenmiştir⁴⁰.

Patogeneizde sorumlu tutulan gen mutasyonları kategorize edilecek olursa;

1. Konak savunmasını etkileyen genler; MUC5B (Müsin 5B), TGF- β inhibisyonunu kodlayan gen, TOLLIP (Toll-interacting protein's)
2. Hücre yaşlanması ve telomer kısalmasıyla ilgili genler; TERC, TERT, TINF2, RTEL1, DKC1, PARN, NAF1
3. Alveolar stabilizasyondan sorumlu ve sürfaktan protein kodlayan genler; SFTPA1, SFTPA2, SFTPC
4. Epitel bariyer devamlılığını etkileyen genler; DSK

Bu gen mutasyonlarından en sık gördüğümüz MUC5B mutasyonu olup sporadik ve ailesel İPF vakalarının %35'inde görülebilir. Bu polimorfizm İPF hastalarında iyi prognozla ilişkilendirilmiştir⁴¹. TOLLIP geninde varyasyon olmasının, hastalık gelişme riski ve progresyonla bağlantılı olabileceği öne sürülmüştür^{42,43}. Ailesel İPF olgularının %15'inde heterozigot TERT mutasyonu saptanmış olup, sporadik olgularda TERT veya TERC mutasyon varlığı %1 – 3 arasında tespit edilmiştir^{44,45}.

Genç yaşta İPF tanısı konan olgularda genetik tarama yapılması; TOLLIP geninde mutasyon tespit edilmesi ve akciğer transplantasyonuna erken yönlendirilmesi açısından faydalı olabilir¹⁸.

2.1.4. Klinik Özellikler ve Fizik Muayene Bulguları

İPF özellikle ileri yaş, erkek cinsiyette karşımıza çıkan; kronik, ilerleyici bir hastalık olması nedeniyle 50 yaş ve üzerinde yaklaşık 6 aydır olan ve giderek artan kuru öksürük, nefes darlığı şikayetleri olan hastalarda akla gelmelidir^{14,46,47}. Yapılan incelemelerde bu hastaların İPF tanısı almadan önce birden fazla farklı doktor tarafından görüldükleri ve sigara öyküleri nedeniyle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) veya geç başlangıçlı astım, yaş itibarıyla kalp hastalığı ön tanılarıyla takip edildikleri tespit edilmiştir^{48,49}. İnhaler

ve antitüssif ilaçlara yanıt vermeyen kuru öksürük şikayetleri oldukça rahatsız edici olup vakaların büyük çoğunluğunda mevcuttur⁴⁶. Nefes darlığı şikayeti ise genelde 6 aydan uzun süredir var olup egzersiz kapasitesinin giderek azalmasıyla ilerleyici özellik gösterir^{46,47}.

Hastalığın 50 yaş altı gençlerde görülmesi nadir olup, eğer ateş, kilo kaybı, eklem, deri ve kas bulguları gibi sistemik yakınmalar eşlik ediyorsa alternatif tanıları düşünölmeli ve ek testler yapılmalıdır⁵⁰. Sigara, çevresel, hayvan ve meslek maruziyetleri, ilaç kullanımı sorgulanarak özellikle bağ doku hastalıkları, ilaç akciğeri, hipersensitivite pnömonisi gibi tanıları dışlanmalıdır⁵¹.

Hemoptizi sık görölen bir semptom olmayıp genelde eşlik eden akciğeri kanseri, pulmoner tromboemboli, pnömoni gibi komorbiditelerde karşımıza çıkar⁵².

Fizik muayene bulgusu olarak en belirleyici olan oskültasyon bulgusu, bilateral bazal zonlarda inspiratuar ince (velkro) rallerdir. Hastalığın yaygınlığına göre üst zonlara ilerleme gösterebilir⁵³. Traksiyon bronşektazi alanlarında inspiryumda squeaks (gıcırtı) duyulabilir⁵⁴. Parmaklarda çomaklaşma (clubbing) hastaların %30 – 60'ında görölebilir⁵⁵. Pretibial ödem, boyun venöz dolgunluğu ve hepatomegali gibi sağ kalp yetmezliği bulguları, ağır hipoksemik hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişirse saptanabilir⁵⁵.

2.1.5. Tanı Yöntemleri

2.1.5.1. Laboratuvar İncelemeleri

İPF'de hastalığa spesifik laboratuvar testi olmayıp genellikle istenen kan tahlilleri ayırıcı tanı ekartasyonunda faydalı olmaktadır. İlk basamakta karaciğeri ve böbrek fonksiyon testleri, c-reaktif protein (CRP), tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı istenen testler arasında yer almaktadır⁵⁶. Genellikle bağ doku hastalıkları tanısında yol gösterici olan otoantikörler istenmektedir. Anti-nökleer antikör (ANA), romatoid faktör (RF), anti-siklik sitröllenmiş peptid antikörleri (anti-CCP) başlangıçta rutin olarak bakılmakta ve romatoid faktör hastalarda yüksek oranda pozitif görölmektedir⁵⁷. Otoantikör pozitifliği İPF hastalarının %22'sinde, sağlıklı popölasyonun ise %21'inde pozitif görölebilmektedir⁵⁸. Bu nedenle ancak ANA yüksek titrede bulunduğunda ve bağ doku hastalığı düşöndürür klinik bulgular varlığında ek otoantikör testleri istenmelidir⁵⁶. Anti-nötrofil sitoplazmik antikör (ANCA) vaskülitlerde; antitopoizomeraz, anti-sentromer ve anti-fibrillerin antikörleri

SSk'da; Sjögren sendromu antikoru A, B (anti-SSA, anti-SSB) Sjögren hastalığında; Smith antikorları (anti-Sm), anti-ds DNA SLE'de; histidil tRNA sentetaz (anti-Jo-1), anti-threonyl-tRNA sentetaz 7 ve 12 (anti-PL7 ve anti-PL12) idiyopatik inflamatuvar miyopatilerde; anti-U1 ribonükleoprotein antikoru mikst bağ doku hastalığında pozitif görülebilir⁵⁹.

Ayrıca İPF hastasında fibrozisin ilerleyip pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gelişmesi durumunda sol ventrikülden sentezlenen B tipi natriüretik peptid salınımı artar ve kanda pro-BNP veya N-terminal proBNP (NT-proBNP) olarak saptanabilir⁶⁰. ProBNP düzeyi yüksek olan İPF hastaları, düzeyin normal olduğu hastalara göre yaklaşık 3 kat artmış olan mortalite oranıyla ilişkilendirilmiştir ve kötü sağkalım göstergelerinden biridir⁶¹.

2.1.5.2. Biyobelirteçler

İPF hastalığının tanısını koyma, ayırıcı tanılardan ayrışmasını sağlama, tedavi yanıtını değerlendirme ve prognozu öngörmede kullanılabilecek biyobelirteçler üzerinde çalışmalar yapılmış fakat klinik pratikte yer alacak bir biyobelirteç belirlenememiştir. En çok çalışma yapılan biyomarkerlar arasında matriks metalloproteinaz-7 ve 1 (MMP-7, MMP-1), Krebs von den lungen-6 (KL-6), sürfaktan protein A ve D (SP-A, SP-D), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve periostin sayılabilir^{58,62}.

Bazı çalışmalarda kanda bakılan KL-6 düzeyinin İAH tanılı hastalarda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu (sınır değer: 500 U/ml); antifibrotik tedavi alan İPF hastalarında tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında belirgin düşme gerçekleştiği; tanı anında ölçülen değer ne kadar yüksekse mortalite oranının da KL-6 düzeyiyle paralel olarak arttığı saptanmıştır⁶³⁻⁶⁵.

SP-A ve SP-D düzeyi de İPF ve İPF dışı İAH hastalarında farklı düzeyde, radyolojik olarak UIP paterni olan hastalarda NSIP paterni olanlara göre anlamlı olarak yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir⁶⁶. Aynı zamanda serumda SP-A ve SP-D yüksekliği alveolitin yaygınlığı ile ilişkilendirilmiş ve kötü prognoz göstergesi olabileceği sonucuna varılmıştır^{67,68}.

Araştırılan diğer belirteç MMP-7'nin, İPF hastalarında hem serumda hem de bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında yüksek düzeyde bulunduğu, hastaların solunum fonksiyon test (SFT) parametrelerinden FVC (zorlu vital kapasite) ve DLCO

(karbonmonoksit difüzyon kapasitesi) ile ters orantılı olduğu ve yine yüksek serum düzeyinin düşük sağkalım ile ilişkili olabileceği tespit edilmiştir⁶⁹⁻⁷¹.

Yapılan diğer incelemelerde VEGF düzeyinin düşük olduğu İPF hastalarında prognozun kötü seyrettiği, periostin üretiminin fibrotik akciğer hastalıklarında fibrotik olmayanlara göre daha fazla olduğu izlenmiş olup bu biyobelirteçlerle ilgili çok merkezli yeni araştırmalara ihtiyaç vardır^{72,73}.

2.1.5.3. Fonksiyonel İnceleme

İPF ve diğer İAH hastalarında fonksiyonel değerlendirmeyle hastanın akciğer volümleri, egzersiz kapasitesi tespit edilmeli ve tanı anındaki değerler ile hastalığın ağırlığı, takiplerdeki değişim ile de prognozu hakkında çıkarım yapılmalıdır. Bu inceleme için sıklıkla SFT, DLCO ölçümü, 6 dakika yürüme testi (6DYT), kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET) yapılabilmektedir⁵⁶.

2.1.5.3.1. Solunum Fonksiyon Testi

Spirometrik incelemede genellikle akciğer volümlerinin, kompliyansın ve ekspansiyonun azalıp, elastik recoil basıncının artması sonucu restriktif patern izlenirken hastalığın başlangıcında akciğer volümleri etkilenmemiş olup normal bulunabilir⁷⁴. Hastalık ilerledikçe 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁), FVC, vital kapasite (VC), total akciğer kapasitesi (TLC), rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) değerleri azalır, FEV₁/FVC oranı normal veya artmış saptanır⁵⁶. İnflamasyon ve fibrozisin etkisiyle alveolokapiller alanda gerçekleşen gazların difüzyonu etkilenir ve DLCO azalır. Çoğu zaman DLCO diğer akciğer volümlerinde kayıp olmamışken erken dönemde etkilenen ve fonksiyon kaybının göstergesi olan ilk solunumsal parametredir⁷⁵. Eğer hastada amfizem eşlik ediyorsa spirometride obstrüktif patern de izlenebilmekte ve VC'deki düşmeyi gizleyebilmektedir⁷⁶.

Hastalığın takibi boyunca aralıklarla FVC ve DLCO takibi yapılması kötü klinik gidişi ve mortalite riskini belirlemede önemlidir. İlk 6 – 12 ay içerisinde DLCO'da %15'ten fazla, FVC'de %10'dan fazla düşüş görülmesi yüksek mortalite oranıyla ilişkilendirilmiştir⁵¹.

2.1.5.3.2. Altı Dakika Yürüme Testi

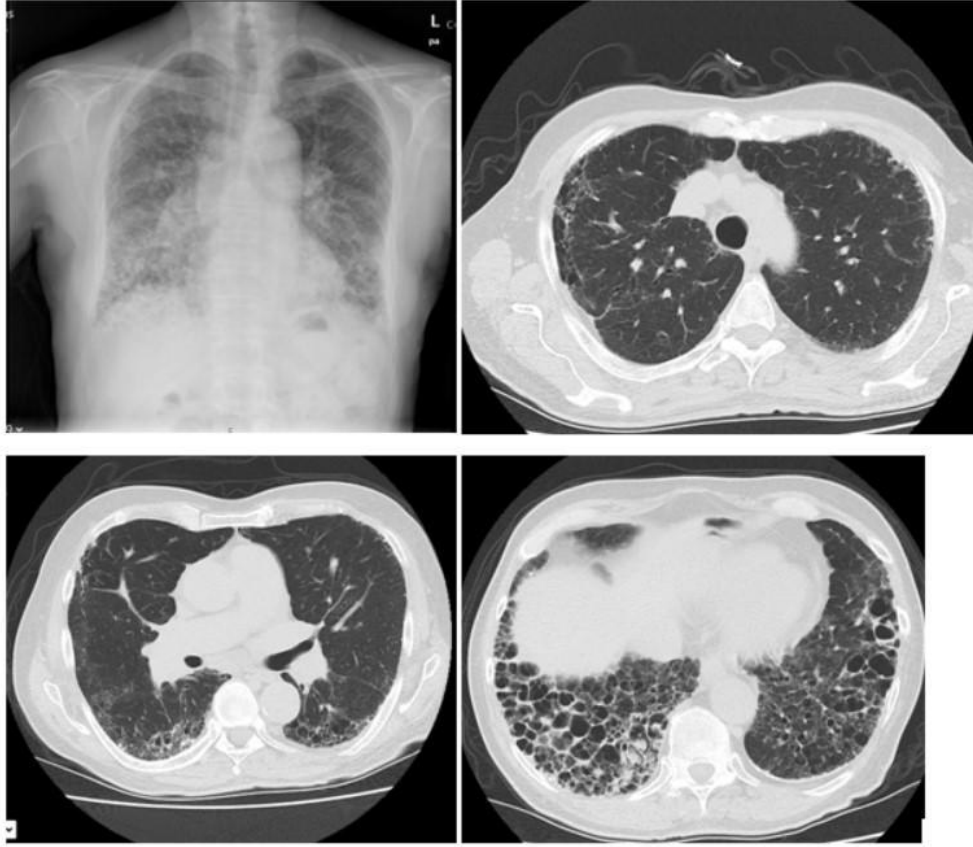
İPF hastalarında fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılan diğer bir yöntem 6DYT olup kişinin 6 dakika boyunca mümkünse en az 30 metrelik bir parkur boyunca kendi hızında yürümesi, işleme başlamadan önce ve yürüme bittikten sonra nabız, tansiyon, oksijen saturasyonu ölçümlerinin yapılmasına dayanır⁷⁷. Hastanın mümkünse yürüyüş boyunca devamlı pulse oksimetri ile parmak ucu saturasyon ve nabzının takibi önerilir. Eğer hastada dispne şikayeti artar, devam edemeyeceğini hissederse teste 6 dakika dolmadan ara verilebilir ve hasta kendini yürümek için iyi hissederse tekrar devam edebilir. Hastanın 6 dakika boyunca yürüyebildiği mesafenin kısa olması ve saturasyon değerindeki düşüklük mortalite belirteçlerinden biri olarak değerlendirilmektedir^{78,79}.

2.1.5.4. Radyolojik İnceleme

İAH şüphelenen hastalarda incelenmesi gereken ilk radyolojik tetkik postero-anterior akciğer grafisidir. Hastaların bir kısmında hastalığın yaygınlığına göre akciğer grafisi normal görünümde olup seçici patolojik özellikler seçilemeyebilir. Genelde akciğer volümlerinin azaldığı, alt zonlarda ve periferik alanlarda retiküler/lineer opasiter lezyonlar olduğu görülür. Pulmoner hipertansiyon geliştirse pulmoner konus belirginleşebilir.

Akciğer grafisinin duyarlılık ve seçiciliğinin düşük olması nedeniyle klinik olarak şüphelenilen hastalardan toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) istenir. YÇBT İAH'ların tanısını koymada %95 duyarlılık, %100'e yakın özgüllüğe sahiptir⁸⁰.

Özellikle İPF tanı algoritması YÇBT bulgularına dayandırılmış olup hastanın radyolojik görüntüsünde kesin ve olası UİP paterni olması cerrahi biyopsiye gerek kalmaksızın tanı koymada oldukça önemlidir⁵⁷. Kesin UİP paterni; periferik traksiyon bronşektazi/bronşiolektazilerinin eşlik ettiği veya etmediği, bazal ve subplevral alanda ağırlıklı retiküler izler ve bal peteği görünümüyle karakterizedir. Fibrozis her iki akciğerde simetrik olmayıp, az miktarda buzlu cam, interlobüler septal kalınlaşmalar görülebilir, fibrotik akciğer alanının yanında sağlam akciğer dokusunun da varlığıyla heterojen bir tutulum izlenebilir. Kesin UİP paterni diyebilmek için UİP ile uyumsuz radyolojik özelliklerin olmaması gerekmektedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: UIP paterni olan İPF hastasının posteroanterior akciğer grafi ve toraks YÇBT görüntüleri

Olası UIP paterni; bal peteğinin olmadığı fakat UIP’te bulunan diğer tüm kriterlerin karşılanması durumudur. 2022’de yayınlanan ATS/ERS/JRS/ALAT İPF ve progresif pulmoner fibrozis (PPF) rehberinde radyolojik olarak kesin UIP ile olası UIP paternine sahip olan hastaların klinik özelliklerinin ve seyrinin benzer olduğu, radyolojik olası UIP paterninin %80 – 85 oranında histopatolojik olarak da UIP ile uyumlu olduğu izlenmiştir⁸. Bu nedenle bu iki grup hastalarda İPF için klinik özelliklerin uygun olduğu ve akla alternatif tanı getiren durumların yokluğunda histopatolojik doğrulama şart değildir^{81,82}.

Belirsiz UIP paterni; akciğerdeki fibrozis baskın subplevral ağırlık göstermeksizin diffüz tutulum yapar, spesifik bir etiyojiye yönlendiren radyolojik özellikler yoktur⁵⁶.

YÇBT’de mozaik atenüasyon, nodüller, kistler, konsolidasyon, yaygın buzlu cam görünümü, üst lob ağırlıklı ve/veya peribronkovasküler tutulum, plevral plaklar, dilate özofagus UIP ile uyumsuz, İPF harici alternatif tanılara yönelmemizi sağlayan radyolojik özelliklerdir⁸. (Tablo 2.1)

Tablo 2.1: İPF’de YÇBT paternleri

	UİP Paterni	Olası UİP Paterni	Belirsiz UİP paterni	Alternatif tanı düşündüren bulgular
Histopatolojik UİP paterni ile uyumluluk oranı	>%90	%70 – 89	%51 – 69	<%50
Radyolojik tutulum dağılımı	<ul style="list-style-type: none">• Subplevral ve bazal dominans gösteren• Sıklıkla fibrozis ve normal akciğer dokusunun bir arada görüldüğü heterojen tutulum• Bazen diffüz tutulum• Asimetrik olabilen	<ul style="list-style-type: none">• Subplevral ve bazal dominans gösteren• Sıklıkla retikülasyon, traksiyon bronşektazi/bronşiol ektazisinin ve normal akciğer dokusunun bir arada görüldüğü heterojen tutulum• Subplevral korunma yok	<ul style="list-style-type: none">• Subplevral dominans olmadan diffüz tutulum	<ul style="list-style-type: none">• Subplevral korunmayla birlikte peribronkovasküler tutulum• Perilenfatik tutulum• Üst veya orta lob tutulumu
YÇBT Bulguları	<ul style="list-style-type: none">• Traksiyon bronşektazisi veya bronşiolektazisinin eşlik ettiği bal peteği• İnterlobüler septada düzensiz kalınlaşma• Retiküler izler• Hafif buzlu cam olabilir	<ul style="list-style-type: none">• Retiküler izler• Traksiyon bronşektazi/bronşiol ektazisi• Hafif buzlu cam olabilir	<ul style="list-style-type: none">• Spesifik bir etiyojiji düşündürmeyen akciğer fibrozis bulguları	<ul style="list-style-type: none">• Kistler• Mozaik atenuasyon veya 3 dansite bulgusu• Buzlu cam tutulumunun yoğun olması• Yaygın sentrilobüler mikronodüller• Konsolidasyon• Plevral plaklar<ul style="list-style-type: none">• Dilate özofagus

Kriterlerle belirlenmiş olan UİP paterni İPF dışındaki hastalıklarda da görülebilmektedir. Bu nedenle BDH’ya bağlı interstisyel pnömoni, kronik HP, asbest maruziyeti gibi ayırıcı tanılar ekarte edildikten sonra İPF tanısı konulabilir⁵⁹.

2.1.5.5. Bronkoskopik İnceleme

İPF tanısında bronkoskopi ile alınan BAL incelemesinin rolü oldukça sınırlı olup UİP paterni dışındaki radyolojik tutulumu olan hastalarda kronik HP, sarkoidoz, eozinofilik pnömoni, malignite ve enfeksiyon hastalıkları gibi ayırıcı tanıları yapabilmek için önerilmektedir⁸. İPF hastalarında sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında eozinofil ve lenfosit yüzdeleri artmış tespit edilebilir⁸¹. Fakat eozinofil %10 ve üzerinde olması daha çok eozinofilik pnömoniyeye, lenfosit %40 ve üzerinde olması hipersensitivite pnömonisine yönlendirici olur⁸³.

Çalışmalar İPF hastasında BAL'da tespit edilen yüksek lenfositin uzun süreli sağkalımla, artmış nötrofil ve eozinofil sayısının ise kötü prognozla ilişkili olabileceğini savunmuştur^{84,85}.

2.1.5.6. Histopatolojik Tanı

İPF hastalığında klinik ve radyolojik özelliklerin kesin tanı koymada yetersiz kalması durumunda bronkoskopik yöntemle transbronşiyal biyopsi (TBB) veya transbronşiyal kriyobiyopsi (TBKB), altın standart olarak da torakoskopik veya torakotomik akciğer biyopsi yöntemleri kullanılabilir⁸⁶. Cerrahi yöntem kullanılacaksa genelde video yardımcı torakoskopik yöntemle birden fazla lobtan biyopsi alınması önerilir⁴⁹. TBB daha az invaziv seçenek olması nedeniyle tercih edilebilir fakat küçük örnek alınabilmesi ve de İPF'nin heterojen, asimetrik tutulumu nedeniyle başarı oranı düşüktür⁸⁷. Daha büyük örnek almayı sağlayan TBKB'de ise işlem sonrası önemli oranda pnömotoraks ve hemoraji görülebilmesi nedeniyle özellikle deneyimli uzmanların bulunduğu ve bu komplikasyonların yönetilebileceği merkezlerde yapılması önerilmektedir⁸⁸. TBKB veya cerrahi akciğer biyopsi yapılması kararı verilen hastalarda kesin tanı koymanın vereceği yarar, işlemin yaratacağı olası komplikasyonlara bağlı zarardan fazla olmalıdır⁸⁹. Eğer hastanın FVC <%50, DLCO <%35, transtorasik ekokardiyografisinde (TTE) sistolik pulmoner arter basıncı >40 mmHg, parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) <55 – 60 mmHg ve düzeltilemeyen kanama riski mevcut ise hastaya akciğer biyopsisi yapılması göreceli kontraendike olarak belirlenmiştir⁹⁰.

Eğer hastanın radyolojik tutulumu UİP veya olası UİP ile uyumlu ise biyopsi ile histopatolojik doğrulama olmaksızın multidisipliner konsey (MDK) kararı ile İPF tanısı

konabilir, fakat UIP ile uyumsuz veya alternatif tanı olasılığı ön planda ise TBKB veya cerrahi akciğer biyopsisi önerilmektedir⁸.

UIP'in histopatolojik özellikleri; akciğerde yapısal bozulmaya neden olan mekansal heterojenite gösteren bal peteği görünümü ve/veya destrüktif skar varlığı, subplevral ve paraseptal alanlarda fibrozis, eski fibrotik akciğer alanlarının yanında zamansal heterojenite gösteren yeni fibroblast odaklarının görülmesi ve alternatif tanıya yönlendiren granülom, hava yolu patolojileri, organize pnömoni, bal peteği alanlarının dışında yoğun inflamasyon benzeri bulguların görülmemesidir⁹¹. UIP paterni için bu kriterlerin tamamını karşılamalıdır. Yapılan histopatolojik değerlendirmede zamansal veya mekansal heterojenite görülmezse "Olası UIP", her iki kriter de yoksa "Belirsiz UIP", alternatif tanılarına spesifik bulgular varlığında ise "UIP dışı patern/Alternatif tanıları" olarak sınıflandırılmaktadır⁸⁶ (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: İPF tanısında histopatolojik kriterler ve UİP sınıflandırması

UİP Paterni	Olası UİP Paterni	Belirsiz UİP paterni	Alternatif tanı düşündürülen bulgular
<ul style="list-style-type: none">• Destruktif skar ve/veya bal peteğinin görüldüğü yapısal bozulmaya sebep olan yoğun fibrozis• Fibrozisin subplevral ve/veya paraseptal alanda baskın olması• Akciğer parankimindeki fibrozisin yamalı tutulumu• Fibroblast odakları• Alternatif tanı düşündürür bulguların olmaması	<ul style="list-style-type: none">• UİP paterni düşündürecek histolojik özelliklerin bazılarının olması <p>VE</p> <ul style="list-style-type: none">• Alternatif tanı düşündürecek bulguların olmaması <p>VEYA</p> <ul style="list-style-type: none">• Sadece bal peteği olması	<ul style="list-style-type: none">• UİP dışı paterni temsil edebilecek özellikler veya sekonder sebebe bağlı* UİP özellikleri gösteren yapısal bozulmayla birlikte olan veya olmayan fibrozis• UİP paterni düşündürülen bazı histolojik özelliklere ek olarak alternatif tanı düşündürülen özellikler**	<ul style="list-style-type: none">• İİP'lerin diğer histolojik özellikleri (fibroblast odaklarının görülmemesi veya gevşek fibrozis)• Diğer hastalıkları düşündürür histolojik bulgular (HP, LHH, Sarkoidozi, LAM)
<p>*Granülomlar, hiyalen membranlar, hava yolu merkezli değişiklikler, fibrozis olmaksızın interstisyel inflamasyon, kronik fibröz plörit, organize pnömoni</p> <p>**Bal peteği alanlarının dışında infiltrasyonlar, sekonder germinal merkezleri içeren lenfoid hiperplazi ve yaygın peribronşiyoler metaplaziyi içerebilecek belirgin bronşiyosentrik dağılım</p>			

2.1.6. Tanı Algoritmaları

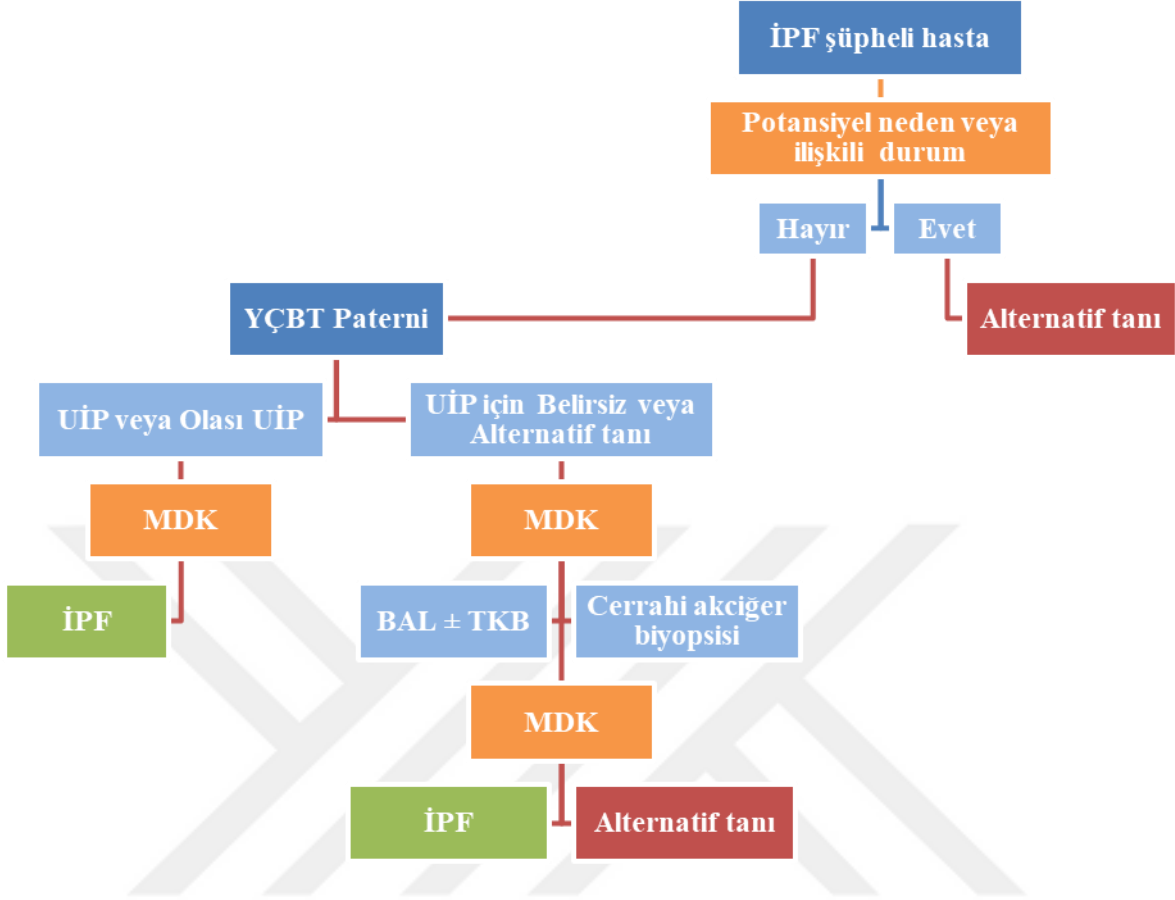
İPF, ayırıcı tanılar da düşünüldüğünde bir dışlama tanısı olup multidisipliner değerlendirilmesi gereken bir hastalıktır. Bu nedenle göğüs hastalıkları, radyoloji, patoloji, romatoloji uzmanlarının bulunduğu bir ekip yani multidisipliner konsey (MDK) tarafından değerlendirilmeli ve hastaların tanı ve takipleri konsey kararları doğrultusunda yapılmalıdır⁸.

İAH'tan şüphelenilen hastalarda yapılacak olan ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleriyle spesifik etiyoloji belirlenebilen hastalıklar dışlandıktan sonra (kronik HP, BDH, ilaç ilişkili akciğer hastalıkları) YÇBT ve histopatolojik paternlerin kombinasyonu ile tanıya ilerlenebilir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3: İPF tanısında histopatolojik patern ve YÇBT paterninin kombinasyonu

İPF şüphesi		Histopatolojik patern			
		UİP	Olası UİP	Belirsiz UİP veya biyopsi yapılmamış	Alternatif tanı
YÇBT paterni	UİP	İPF	İPF	İPF	İPF değil
	Olası UİP	İPF	İPF	İPF olası	İPF değil
	Belirsiz	İPF	İPF olası	Belirsiz	İPF değil
	Alternatif tanı	İPF olası	Belirsiz	İPF değil	İPF değil

İPF tanısı için belirlenmiş olan bazı bulguların bir arada bulunması gerekmektedir. Bilinen bir maruziyet veya hastalık saptanmaksızın radyolojik veya histopatolojik olarak UİP veya olası UİP paterni olan hastalara MDK kararı ile İPF tanısı konabilirken, belirsiz UİP veya alternatif tanıları düşünülen hastalarda yine MDK kararı ile destekleyici tanı yöntemlerinden bronkoskopik BAL ve TKB veya cerrahi akciğer biyopsi yapılarak histopatolojik inceleme sonrasında tekrar MDK'da değerlendirilir ve İPF veya alternatif tanıları gidilebilir⁹² (Şekil 2.3).



Şekil 2.3: İPF tanı algoritması

2.1.7. Tedavi

İPF kişisel farklılıklar gösteren, klinik gidişatın önceden tahmin edilemediği bir hastalıktır. Kimi hastada hastalık yaşam boyunca stabil seyrederken kimisinde yavaş seyirli olur, kimisinde de hastalığın ilerlemesi hızla olup mortal seyredebilir⁹³. Bu nedenle tedavi seçenekleri hasta bazında değerlendirilmeli, sahip olduğu diğer komorbiditelere göre de MDK kararı ile takip edilmelidir. Önceleri ilaç tedavisi olarak immünsüprese ajanlardan; siklofosfamid, azotioprin, kortikosteroid, antioksidan özellikte; n-asetilsistein, glutatyon ve interferon gama, etanersept, varfarin gibi ilaçlar tek başına veya kombinasyon halinde denenmiş fakat etkilerinin olmadığı, hatta yan etkileri nedeniyle hastaya faydadan çok zarar verdiği ortaya çıkmıştır^{94,95}.

Tam anlamıyla küratif bir tedavisi bulunmamakla birlikte eski tedavi seçeneklerine göre hastalığın progresyonunu yavaşlatabilecek, akciğer kapasitesindeki kaybı ve mortaliteyi

engelleyebilecek, semptomların hafifletilmesini sağlayacak tedavi seçenekleriyle hastalık yönetilmelidir¹⁴.

2.1.7.1. İlaç Tedavisi

2015 ATS/ERS/JRS/ALAT İPF rehberine göre şartlı öneri olarak klinik pratikte kullanılabilen 2 tane antifibrotik ilaç bulunmaktadır. “Nintedanib” ve “Pirfenidon” etken maddeli antifibrotik ilaçlar hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı, akciğerdeki fonksiyon kaybını azaltmayı ve sağkalımı iyileştirmeyi hedeflemektedir⁹³.

2.1.7.1.1. Nintedanib

Nintedanib VEGF, FGF ve PDGF gibi çeşitli büyüme faktörleri üzerinden etki eden bir çeşit tirozin kinaz inhibitörüdür⁴⁹. Büyüme faktörlerinin inhibisyonu ile fibroblast üretimi ve hücre dışı matriks yapımı önlenir ve fibrotik süreç yavaşlatılır. Yapılan çalışmalarda nintedanib kullanımının İPF hastalığının seyrindeki FVC kaybını %50 oranında yavaşlattığı, hayat kalitesini arttırdığı ve akut alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir^{96,97}. FVC kaybındaki düşüş farklı başlangıç FVC oranlarına sahip orta veya ileri İPF hastalarında da benzer görülmüştür bu nedenle hastalığın ilerlemiş olmasına rağmen ilacın etkinliğinin benzer olduğunu düşündürmüştür⁹⁸.

Nintedanib pozolojisi doz titrasyonu gerektirmeyen 300mg/gün (150mg 2x1) şeklindedir⁹⁶. Kullanımı sonrası görülen yan etkilerden %62 oran ile en sık diyare olup genellikle diyet değişikliği ve yemeklerle birlikte alınması, antidiyareik ilaçlar önerilerek nadiren de dozunun 2x100mg'a geçilmesiyle kolaylıkla yönetilebilir^{99,100}. Diğer yan etkileri; bulantı, iştahsızlık, karın ağrısı ve karaciğer enzimlerinde yüksekliktir. Eliminasyonu safra ve feçes yoluyla olduğu için karaciğer hastalığı olanlarda, ağır böbrek yetersizliğinde güvenlik çalışması yapılmadığından kullanımı önerilmemektedir⁵⁶. Nintedanib kanama riskini ve kardiyovasküler olay riskini arttırabileceği için tam doz antikoagülan ilaç alan ve kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır⁴⁹.

2.1.7.1.2. Pirfenidon

Pirfenidon etki mekanizması tam olarak açıklanamasa da TGF- β yolunun inhibisyonu ile fibroblastların çoğalmasını ve miyofibroblastlara dönüşmesini engeller, antifibrotik ve antiinflamatuvar etkinliğe sahiptir¹⁰¹. Pirfenidonun İPF alevlenmesini engellediği, FVC düşüşünde %50 azaltma sağladığı, egzersiz kapasitesini koruduğu ve hastalık ilerlemesi olmaksızın sağkalımda artış sağladığı gösterilmiştir^{102,103(p3)}. Yapılan çalışmalarda ölüm riskini %35 azalttığı, tedavi altında medyan sağkalımın 77,2 ay olduğu, destek tedavisi alan hastalarla karşılaştırıldığında yaşam süresinde 2,47 yıllık artış sağladığı tespit edilmiştir¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

FVC düşüşü ile takibi yapılan ilacın %10'luk FVC düşüşü olan hastalarda dahi kullanıldığı takdirde plaseboya göre daha az FVC düşüşü ve ölüm riski olduğu sonucuna ulaşılmıştır¹⁰⁷.

Ülkemizde 2 farklı oral tablet formu olan pirfenidonun tedaviye başlarken doz titrasyonu yapılması gerekmektedir. 4x200 mg veya 3x267 mg'lık başlangıç tedavisinden sonra haftalık karaciğer fonksiyon testi (KCFT) takibi ile her öğünde alınan tabletleri 1'er tane artırarak hedef doza 200mg'lık tabletleri 4x3, 267mg'lık tabletleri 3x3 kullanarak çıkılır^{103(p3)}. İlaçların 400mg, 600mg ve 801 mg'lık formları da bulunması sebebiyle titrasyon yapıldıktan sonra hastanın tolere edebildiği maksimum doza çıkılıp bu tabletlerle idame tedavi verilebilir⁵⁶.

Pirfenidon kullanımı sırasında %28 – 51 oranı ile en sık görülen yan etki fotosensitivite ve cilt döküntüleridir. Sonrasında ise %5 – 36 sıklık ile gastrointestinal sisteme ait (GİS) dispepsi, iştahsızlık, bulantı, kusma ve ishal şikayetleri takip eder. Baş ağrısı, baş dönmesi ve KCFT yüksekliği de görülebilir¹⁰⁴. Bu yan etkiler genelde hafif veya orta şiddette, çeşitli önlemlerle yönetilebilir düzeyde ve doz bağımlı olduğundan düşük dozda başlanarak aralıklı arttırılan ilaç hastanın tolere edebildiği maksimum düzeyde verilir¹⁰⁵. Yan etkilerden kaçınmak için hastalar mutlaka güneşten kaçınmalı, güneş koruyucu kullanmalı, GİS yan etkileri varsa ilaçları yemeklerle birlikte ve proton pompa inhibitörleri (PPI) ile birlikte almalıdır⁵⁶. Kreatinin klirensi <30 mL/dk olan ağır böbrek yetersizliği ve karaciğer yetersizliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Kontrollerde KCFT ve böbrek fonksiyon testleri (BFT) ilk 3 ay ayda 1, sonrasında 3 ve 6 ay aralarla takip edilmelidir¹⁰⁸.

Hem nintedanib hem pirfenidon etken maddeli ilaçların yan etkileri hasta tarafından tolere edilemeyecek düzeye gelirse hastanın kullandığı ilaçtan diğerine geçilebilir⁵⁶.

2.1.7.1.3. Antiasit Tedavi

2015 ATS/ERS/JRS/ALAT İPF kılavuzunda GÖR mikroaspirasyonların İPF'yi kötüleştirebilmesi nedeniyle solunumsal fonksiyonları koruyabilmek için antiasit tedavi önerilirken^{36,86}, son güncelleme ile antiasit ilaç ve antireflü cerrahi ancak GÖR hastalığı kılavuzlarına göre endikasyonu varsa uygulanması gerektiği belirlenmiştir⁸.

2.1.7.2. İlaç Dışı Tedavi

2.1.7.2.1. Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT)

İPF hastalarının takip ve tedavi rehberine göre istirahat anında hipoksemisi olan hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi endikasyonu mevcuttur⁸⁶. Hastaların istirahatte hipoksemisi olmasa bile 6DYT gibi egzersiz sonrasında desatüre olmalarının prognoz üzerinde negatif etkisi vardır. Bu nedenle bu hastalarda USOT kullanımı dispne şikayetini azaltarak egzersiz kapasitesini arttırmaktadır¹⁰⁹.

2.1.7.2.2. Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon İPF tanı ve tedavi rehberinde zayıf bir öneri olarak yer almasına rağmen yapılan çalışmalar çeşitli İAH hastalarında uygulanan rehabilitasyon sayesinde hayat kalitelerinde ve egzersiz kapasitelerinde artma yaşandığını, daha iyi 6DYT sonuçlarına ulaşıldığını göstermiştir^{86,110}.

2.1.7.2.3. Mekanik Ventilasyon

Solunum yetmezliği gelişen İPF hastalarında prognoz genellikle kötü olmakla birlikte eğer hasta transplantasyon öncesi durumdaysa veya akut alevlenme yaşıyorsa öncelikle noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) yöntemlerinden biri kullanılmalı, eğer hastada yanıt alınamazsa invaziv mekanik ventilasyon (IMV) desteği uygulanmalıdır^{59,86}. Yapılan bir çalışmada mekanik ventilasyon desteği uygulanan İPF hastalarında hastane içi mortalite oranı %50 olarak bildirilmiş olup kimi çalışmalarda bu oran %90'a ulaşabilmektedir¹¹¹.

2.1.7.2.4. Akciğer Transplantasyonu

İPF tedavi yöntemleriyle kür olabilen bir hastalık olmaması ve kronik, ilerleyici özellik gösterip mortal seyredebilmesi nedeniyle orta ve şiddetli İPF hastaları erkenden akciğer transplantasyonu için uygun merkezlere yönlendirilmelidir¹⁴. Transplantasyon yapılan İPF hastalarının medyan yaşam süresi diğer transplantasyon yapılan kronik akciğer hastalarından daha düşük olarak saptanmıştır¹¹². Transplantasyon kriterleri Tablo 2.4'te listelenmiştir.

Tablo 2.4: Akciğer transplantasyon kriterleri

- Altı aydan daha uzun bir sürede FVC'de \geq azalma,
- Oksijen desatürasyonu (arteriyel oksijen satürasyonu $< \%88$),
- 6 dakika yürüme mesafesi < 250 metre,
- Altı aydan daha uzun bir sürede yürüme mesafesinin > 50 metre azalması,
- Pulmoner hipertansiyonun eklenmesi,
- İPF alevlenmesi, fonksiyonel kötüleşme ya da pnömotoraks nedeniyle hastaneye yatış.

Ayrıca tüm İPF hastalarına ihtiyaçları doğrultusunda beslenme desteği sunulması, her birine pnömokok ve yıllık influenza aşısı uygulanması ve sigaranın ivedilikle bırakılması ile ilgili eğitim verilmeli ve yardım önerilerinde bulunulmalıdır⁴⁹. İPF hastalarının hastalık şiddeti ve eşlik eden komorbiditelerine göre hasta bazlı tedavi ve takip planı belirlenmeli, ilaç ve ilaç dışı tedavi seçenekleri bir arada uygulanmalıdır.

2.1.7.3. Akut Alevlenme

İPF hastalığı genellikle kötü prognozlu olup yıllar içinde solunum fonksiyonunda progresif kötüleşme ile ilerler¹¹³. Fakat bazı durumlarda hastada akut solunum semptomlarında kötüleşme ve solunum fonksiyon parametrelerinde kötüleşme görülebilmektedir¹¹⁴. Hastalarda 1 ay veya daha kısa sürede gelişen klinik kötüleşmeyle birlikte akciğerdeki bazal fibrozis ve interstisyel değişiklikler üzerine eklenen bilateral buzlu cam ve/veya konsolidasyonlar görülmesi akla İPF akut alevlenmeyi getirmektedir^{115,116}. İPF hastalarında akut alevlenme 2 şekilde gerçekleşebilir; 1.si idiyopatik, 2.si başka sebeplerle tetiklenmiş alevlenmedir¹¹⁶. Akut alevlenmenin görülme olasılığı bazı çalışmalarda %5 – 10 arasındayken, bazı çalışmalarda %40'a varan insidans tespit edilmiştir^{117,118}. Alevlenme geçiren İPF hastalarında ortalama sağkalım 3 – 4 ay gibi kısa bir süre olmakta ve hastanede takip ve tedavisi yapılan vakaların yarısından çoğu mortal seyretmektedir¹²⁰.

2.1.7.3.1. Tanı Kriterleri

İPF akut alevlenme tanısında solunumsal kötüleşmeye sebep olabilecek pulmoner tromboemboli, pnömotoraks, plevral efüzyon gibi akciğer parankim dışı nedenlerin ekarte edilmesi; kalp yetmezliği ve aşırı sıvı yüklenmesi ile açıklanamayan değişiklikler olması gerekmektedir¹²¹ (Şekil 2.4).



Şekil 2.4: İPF akut alevlenme tanı algoritması

Tetiklenmiş akut alevlenme sebepleri arasında da enfeksiyon, aspirasyon, ilaç/ kemoterapi/ radyoterapiye bağlı akciğer hasarı, cerrahi girişimler, bronkoskopiyle alınan bronkoalveolar lavaj, mekanik ventilasyona bağlı mekanik travmalar bulunmaktadır¹²².

İPF tanılı hastalarda alevlenme için üzerinde durulan çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır; bunlar FVC, DLCO'da düşük oranlar, 6DYT'de yürüme mesafesindeki düşüklük, hastanın bazal oksijen saturasyonunun ve arter kan gazındaki pH'nın düşük olması, akciğer görüntülemesinde bal peteğinin yaygınlığı şeklinde sıralanabilir¹²². İlk akciğer görüntülemesinde buzlu cam dansitesindeki lezyonların ve fibrozisin yaygın olmasının İPF alevlenmesi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir¹²³.

2.1.7.3.2. Tedavi

İPF akut alevlenmesinde spesifik bir tedavi protokolü bulunmayıp genellikle çok düşük kanıt düzeyine sahip, zayıf öneriler olabilecek uzman görüşlerine dayanmaktadır⁵⁷. Hastanın İPF akut alevlenmesi tanısı konduğu anda oksijen ihtiyacı değerlendirilerek hastaneye yatırılması, oksijen desteği verilmesi, ihtiyaç halinde NIMV uygulanması, IMV'un getireceği enfeksiyon ve barotravma riskinden dolayı olabildiğince kaçınılması önerilmektedir¹²⁴. Akciğer transplantasyonu planlanan hastalarda köprü olarak ekstrakorporeal membran oksijenizasyonunun (ECMO) kullanılabileceği üzerinde durulmaktadır^{57,125,126}.

Göğüs hastalıkları uzmanlarının çoğunluğunun tercih ettiği yöntem 3 gün yüksek doz kortikosteroid (0,5-1 gr/gün metilprednizolon) verdikten sonra azalan dozlarla devamı, GÖR hastalığı olanlarda antiasid tedavi, geniş spektrumlu antibakteriyel, antiviral ve gereği halinde fırsatçı patojenlere karşı uygun tedavi verilmesidir¹²⁷. Bu temel kortikosteroid tedavisi yaklaşımına ek olarak siklosporin A, siklofosfomid, takrolimus, ritüksimab, plazma değişimi, azotioprin, sivelestat gibi yaklaşımlar üzerine çeşitli çalışmalar yapılmış fakat yeterli kanıt düzeyine ulaşamadığı için tedavi rehberlerinde bulunmamaktadır^{124,127}.

2.1.8. Takip ve Prognoz

İPF hastaları tanı konulduktan sonra sıklıkla progrese olan, akciğer kapasitelerindeki düşüşle birlikte solunum yetersizliğine ilerleyebilen, ortalama yaşam süresi 2-5 yıl olarak tespit edilmiş olan hasta grubudur¹²⁸. Bu nedenle hastalar farmakolojik tedavi alıyorsa 3 ayda bir, ilaçsız takip ediliyorsa 3-6 ayda bir solunumsal semptomlar, fonksiyonel kapasite ve radyolojik patern açısından kontrol edilmelidir¹²⁹. Kontrollerde İPF hastalığında kötüleşmeyi işaret edecek solunumsal yakınmalarda artış, bu şikayetlerin eşlik eden başka bir hastalık nedenli mi yoksa İPF progresyonundan mı kaynaklandığı, uzun süreli oksijen desteği ihtiyacı olup olmadığı sorularına yanıt aranmalıdır⁵⁶. Her kontrolde solunumsal şikayet sorgulaması ve dispne skorlaması *modifiye Medical Research Council (mMRC)*, SFT ile FVC ve DLCO takibi, 6DYT, pulse oksimetri ile oksijen satürasyon ölçümü, KCFT değerlerini de içeren temel kan tahlilleri yapılmalıdır⁵⁶. Hastada sağ kalp yetmezliği gelişimi açısından yıllık BNP takibi, TTE ile pulmoner sistolik basınç ölçümü kontrol edilebilir¹³⁰.

Hasta takibinde kötü prognozu öngören bazı parametreler Tablo 2.5'te belirtilmiştir.

Tablo 2.5: İPF’de kötü prognostik parametreler

KLİNİK	MORFOLOJİK	FİZYOLOJİK	MOLEKÜLER
Demografik <ul style="list-style-type: none">• İleri yaş• Erkek cinsiyet Semptomlar <ul style="list-style-type: none">• Şiddetli dispne• Öksürük• İstemsiz kilo kaybı Fizik Muayene <ul style="list-style-type: none">• Düşük VKİ Komorbiditeler <ul style="list-style-type: none">• Akciğer kanseri• Kardiyak hastalık<ul style="list-style-type: none">• Pulmoner Hipertansiyon Akut respiratuar kötüleşme <ul style="list-style-type: none">• Akut alevlenme• Solunumsal sebeple internasyon	YÇBT <ul style="list-style-type: none">• Yaygın fibrotik bulgular (retikülasyon, traksiyon bronşektazisi, bal peteği) Akciğer Biyopsisi <ul style="list-style-type: none">• Histopatolojik olarak fibroblastik odakların fazlalığı	Solunum Fonksiyon testleri <ul style="list-style-type: none">• Düşük FVC yüzdesi (<%50)<ul style="list-style-type: none">• Düşük DLCO yüzdesi (<%35)• 3 – 12 ayda FVC’de %10 ya da daha fazla düşüş• 3-12 ayda DLCO’da %15 ya da daha fazla düşüş• CPI (FEV₁, FVC ve DLCO değerleri ile hesaplanan karma skorlama yöntemi) 6 Dakika Yürüme Testi <ul style="list-style-type: none">• Yürüme mesafesinin az olması (özellikle <250m)<ul style="list-style-type: none">• 6 ayda yürüme mesafesinde 50 m ya da daha fazla düşüş• Yeni gelişen hipoksemi	Genomik <ul style="list-style-type: none">• Daha kısa periferik kan telomer uzunluğu (özellikle yaşa göre <10. persentil)• Homozigot agresif tip MUC5B promotor polimorfizmi rs35705950• Hetero/homozigot TOLLIP minör aleli rs5743890• Periferik kan mononükleer hücre gen ekspresyon profili Kan proteinleri <ul style="list-style-type: none">• Yüksek SPA, SPD, KL6, CCL18, MMP7, YKL40, Anti-HSP70 IgG, CXCL13, periostin, fibulin-1, kollajen degradasyon ürünleri, CA 19-9, CA 125

Dispne skorlamasında kötüleşme, 6DYT’de yürüme mesafesinde 6 ayda 50 metreden fazla azalma görülmesi, FVC’de %10 ve fazlası, DLCO’da %15 ve fazlası düşüş görmek hastane yatışı ve mortalite için risk faktörleridir¹³¹. Bu belirteçlerden yola çıkarak cinsiyet, yaş, FVC ve DLCO değerlerini içeren GAP (G:Gender, A:Age, P:Physiology) progresyon ve mortalite ön görücü bir model olarak belirlenen skalalardan biridir (Tablo 2.6)¹³².

Tablo 2.6: GAP skortlama sistemi

		Öngörü parametresi	Puan
G (cinsiyet)		Kadın	0
		Erkek	1
A (yaş/yıl)		≤60	0
		61-65	1
		>65	2
P (Fizyoloji)		FVC (% beklenen)	
		>75	0
		50-75	1
		<50	2
		DLCO (% beklenen)	
		>55	0
		36-55	1
		≤35	2
	Yapamayan	3	
Evre	I	II	III
Puan	0-3	4-5	6-8

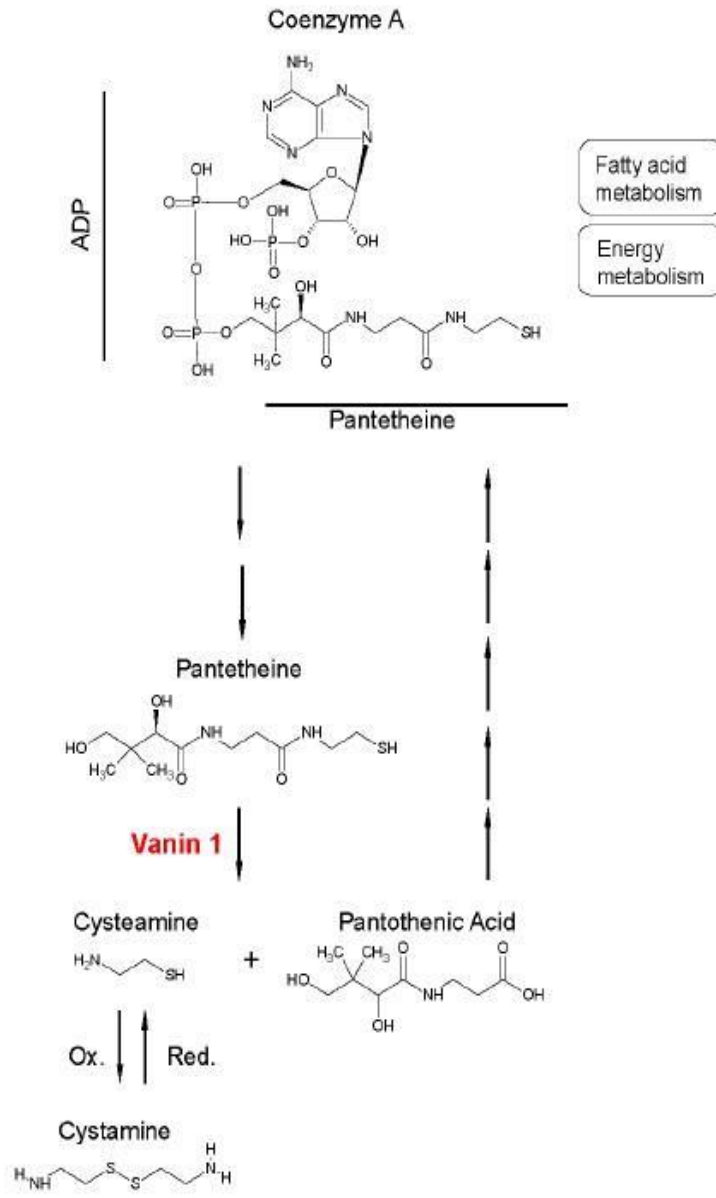
İAH-GAP modeli ise İPF hastaları dışındaki diğer İAH'lar için (NSIP, BDH-İAH, Kronik HP, sınıflandırılmayan İAH) kullanılabilir bir risk tahmin modelidir¹³³. İAH-GAP modelinde cinsiyet, yaş, FVC ve DLCO değerlerinin haricinde hastanın sahip olduğu İAH alt tipleri de bulunur. Skortlama modelinde İPF ve sınıflandırılmayan İAH hastaları 0 puan alırken, BDH-İAH ve idiyopatik NSIP hastaları -2 puan almakta ve bu hastaların mortalite risklerinin daha düşük olduğu vurgulanmaktadır (Tablo 2.7)¹³⁴.

Tablo 2.7: İAH-GAP skorlama sistemi

		Öngörü parametresi	Puan
İAH tipi	İPF		0
	Sınıflandırılmayan İAH		0
	BDH-İAH		-2
	Kronik HP		-2
G (cinsiyet)	Kadın		0
	Erkek		1
A (yaş/yıl)	≤60		0
	61-65		1
	>65		2
P (Fizyoloji)	FVC (% beklenen)		
	>75		0
	50-75		1
	<50		2
	DLCO (% beklenen)		
	>55		0
	36-55		1
	≤35		2
Yapamayan		3	
Evre	I	II	III
Puan	0-3	4-5	6-8

2.2. VANİN-1

Vanin-1 (Vasküler noninflamatuvar molekül-1); panteteinaz aktivitesine sahip bir enzimdir². Pantetein Koenzim A (CoA)'nın yapısında bulunur ve vanin-1 tarafından enzimatik reaksiyona girdiğinde yapıtaşları olan pantotenik asit ve sisteamine ayrılır¹³⁵. Bu reaksiyon sonucunda ortaya çıkan sisteamin sistamine oksitlenirken, pantotenik asit 5 adımlı bir reaksiyon dizisiyle tekrar panteteine dönüşerek CoA'nın yapısına katılır¹³⁶ (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Vanin-1'in (panteteinaz) enzimatik aktivitesi ²

Böylece vanin-1 pantotenik asitin geri dönüşümüne katkıda bulunur ve CoA turnoverının yüksek olduğu karaciğer, böbrek, barsak gibi dokularda yüksek oranda tespit edilir. CoA yağ asitlerinin sentezi ve oksidasyonunda kofaktör olarak görevli olduğu için de vanin-1 CoA ve lipid metabolizmasında, enerji üretiminde rol alır¹³. Farelerde SSk hastalığının indüklenerek deney ortamında oluşturulması sonrası deri fibroblastlarında ölçülen vanin-1 aktiviteleri ve serum pantotenik asit düzeylerinin kontrol grubu farelere göre daha yüksek saptanmıştır¹². Pantotenik asitin dermal fibroblastların proliferasyonu ve migrasyonunda etkin olması ve bu

çalışmanın sonucundan yola çıkarak vanin-1'in de profibrotik etkisinin olabileceği, oksidatif stres ve inflamasyonda rolü olduğu düşünülmektedir¹³.

Son yıllarda hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan birçok çalışmada çeşitli organ ve hastalıklarıyla vanin-1 ilişkisi gösterilmiştir. Karaciğerde lipit birikimi ve fibrozis ile bağlantılı olabileceği, hepatotoksite için koruyucu olabileceği, ilaç ilişkili akut böbrek hasarında artan serum ve/veya idrar vanin-1 düzeyinin böbrek hasarını tanımlayabilecek biyomarker olabileceği düşünülmektedir¹³⁷⁻¹³⁹. Üriner obstrüksiyon ve hidronefroz gelişiminde idrar vanin-1 düzeyleri yüksek bulunmuş böbrek tübüler hasarını göstermek için biyomarker olarak kullanılabilceği işaret edilmiştir¹⁴⁰. Vanin-1 proinflamatuvar etkisiyle intestinal inflamasyonda regülatör olarak görev alırken inflamatuvar barsak hastalıkları tanısında fekal düzeyine bakılabilir veya tedavi hedefi olabileceği üzerinde durulmuştur^{141,142}.

Vanin-1'in akciğerdeki rolü için yapılan bir çalışmada ise astım hastalarında sistemik kortikosteroid tedavi yanıtını belirlemede etkisi olabileceği sonucuna ulaşılmış fakat diğer solunumsal hastalıklardaki spesifik rolünü anlayabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir¹⁴³. SSk'nın indüklenerek oluşturulduğu çalışmada fibrozis patogenezindeki rolüne ışık tutulmuş olup İPF gibi fibrotik akciğer hastalarında daha önce yapılmış çalışması bulunmayan vanin-1 enziminin İPF hastalarında tanıda ve hastalık şiddetini belirlemede etkisi olup olmadığı incelenmesi amaçlanmıştır¹².

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya 15.06.2022 ve 15.06.2023 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran 28 İPF tanılı, 28 BDH-İAH tanılı hasta ve 28 sağlıklı gönüllü olmak üzere 3 grup hasta dahil edilmiştir. BDH-İAH ve sağlıklı gönüllüler kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş üzerinde olan;
- İPF tanılı hasta grubu: Klinik, radyolojik olarak multidisipliner İAH konseyinde İdiyopatik Pulmoner Fibrozis hastalığı düşünülen ve/veya histopatolojik olarak bu hastalığın tanısına sahip olan hastalar
- BDH-İAH tanılı hasta grubu: Bağ doku hastalığı tanısı olan ve akciğerinde UİP veya fibrotik NSIP tutulumu olan hastalar
- Sağlıklı kontrol grubu: Bilinen herhangi bir fibrotik akciğer hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler

Çalışmada dışlama kriterleri:

- Diğer interstisyel akciğer hastalıkları (Sarkoidoz, Hücresel NSIP, Respiratuvar bronşiolit ilişkili İAH, Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni vs...)
- Radyolojik olarak UİP ve fibrozis görünümüne neden olabilecek diğer nedenler (Asbestoz, ilaca bağlı UİP, Kronik Hipersensitizasyon Pnömonisi)

Çalışmaya katılan hastalar ve sağlıklı gönüllüler poliklinik muayeneleri esnasında çalışma hakkında detaylı bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır. Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.06.2022 tarihinde **GOKAEK-2022/10.31** karar numarası ile onay alınmış ve Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri birimi (BAP) (Proje kodu: TTU-2022-3119) tarafından desteklenmiştir.

3.2. Yöntem

Çalışmaya dahil olan İPF ve BDH-İAH hastalarının demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, meslekte inhalasyon yoluyla zararlı kimyasal maruziyeti, hayvan maruziyeti, sigara alışkanlıkları), antropometrik ölçümleri (kilo, boy, vücut-kitle indeksi-VKİ) değerlendirildi. Ayrıntılı fizik muayene yapılarak çomak parmak varlığı, oskültasyon bulguları (velcro ral, ronküs) kaydedildi. Komorbid hastalıkları, antifibrotik ilaç kullanım durumları, uzun süreli oksijen tedavisi alıp almadıkları, çalışmaya dahil oldukları andaki başvuru şekilleri (stabil hastalık/atak kliniği), solunumsal semptomları sorgulandı. Tanı konma evresinde fiberoptik bronkoskopi (FOB) yapılıp yapılmadığı, BAL örneği alındıysa lenfosit yüzdeleri, histopatolojik örnek alınıp alınmadığı bilgileri hastaların medikal kayıtlarından incelendi.

Radyolojik değerlendirme: İPF ve BDH-İAH hastalarının toraks YÇBT'leri deneyimli toraks radyoloji uzmanınca modifiye Warrick skoru kullanılarak değerlendirildi. Warrick skorlaması 1991 yılından bu yana İAH hastalarının akciğer tutulumunun yaygınlık ve ağırlığını ölçmeye yarayan semikantitatif bir yöntemdir¹⁴⁴. İlk kullanıldığında SSk hastalarının akciğer tutulumu değerlendirilmiş ve sonrasında diğer İAH'larda da akciğerdeki tutulumun yaygınlığını ve ağırlığını ölçmede başvurulan değerlendirme yöntemlerinden biri haline gelmiştir. Warrick skorlamasında ağırlık skorunu belirleyen parametreler; buzlu cam opasitesi, plevrada düzensizlik, septal/subplevral çizgilenme, bal peteği ve subplevral kist iken, yaygınlık skoru bu lezyonların kaç bronkopulmoner segmentte görüldüğü incelenerek hesaplanır. Hasta ağırlık skorundan en yüksek 15, yaygınlık skorundan en yüksek 15 puan alır ve total skor maksimum 30 olabilir (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Warrick skorlaması

Ağırlık skoru		Yaygınlık skoru	
Patolojik bulgu	Puan	Bronkopulmoner segment	Puan
Buzlu cam opasitesi	1	1-3 segment	1
Plevral düzensizlik	2	4-9 segment	2
Septal/subplevral çizgiler	3	>9 segment	3
Bal peteği	4		
Subplevral kist	5		
Maksimum ağırlık skoru	15	Maksimum yaygınlık skoru	15

Fonksiyonel değerlendirme: Solunum fonksiyon testleri hastaların 4-6 saat öncesine kadar kısa etkili β_2 agonist etkili ilaç kullanmamasına, test günü sigara kullanmamasına dikkat edilerek uzman tekniker tarafından yapıldı. FEV₁, FVC değerleri litre (L) ve yüzde (%) cinsinden, FEV₁/FVC değerleri yüzde (%) cinsinden kaydedildi. SFT sonuçları obstrüktif, restriktif veya miks patern olarak gruplandırıldı. DLCO testi tek soluk yöntemiyle hastaya % 0.3 karbon monoksit, % 21 oksijen, helyum/metan (inert gaz) ve nitrojen karışımı test gazı solutularak, 10±2 sn nefes tutma sonrası kesintisiz 4 sn ekspiryum yaptırılarak uygulandı. Ekspiryum havasındaki ilk 0,75-1 L volüm atıldıktan sonra alveolden gelen alveoler karbon monoksit ve inert gaz konsantrasyonları analiz edildi.

Hastalara 6 dakika yürüme testi yaptırılarak, hastaların başlangıç ve bitiş saturasyon ve nabız değerleri, metre cinsinden yürüme mesafeleri kaydedildi.

Laboratuvar değerlendirmesi: İPF ve BDH-İAH grubunda hastalık takibinde rutin değerlendirilen akut faz reaktanları (CRP, eritrosit sedimentasyon hızı), hücre sayımı, kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri (kreatinin, üre), karaciğer fonksiyon testleri (aspartat aminotransferaz [AST], alanin aminotransferaz [ALT]), N-terminal pro B-tipi natriüretik peptit (NT-ProBNP); İPF ve BDH'larının ayırıcı tanısında değerlendirilen romatolojik tetkikleri (ANA, ekstrakte edilebilir nükleer antijen (ENA), anti-CCP, RF, ANCA) indirekt immünfloresan mikroskopi yöntemiyle (İFA) incelendi ve tam idrar analizi kaydedildi.

İPF ve BDH-İAH hasta grubunun GAP skorları hesaplanarak, 3 evreye ayrıldı.

Sağlıklı gönülleri içeren kontrol grubunun ise demografik bilgileri kaydedildi ve serum vanin-1 düzeyi için kan alındı.

Serum vanin-1 seviyesi ölçümü: Çalışma gruplarını oluşturan tüm bireylerden 8-10 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde, herhangi bir antikoagülan içermeyen vakumlu tüplere venöz kan örnekleri alındı. Örnekler +4 °C'de 3000 rpm'de, 10 dk santrifüj edildi. Antikoagülansız tüpteki üst fazdan serum ayrılarak analizler yapılincaya kadar -80 °C'de saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra, vanin-1 düzeyleri Elisa kitleri kullanılarak Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda Alisei Quality System Seac Radim Company Analyser ELISA plate okuyucu cihazında ölçüldü.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. yüzdeler) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız örneklem t testi ve tek-yönlü varyans analizi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile belirlendi. Çoklu karşılaştırmalarda Tukey, Dunnett ve Dunn testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile belirlendi. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile belirlendi. Hipotez testlerinde $p < 0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 28 İPF hastası, 28 BDH-İAH hastası (16 SSk, 11 RA, 1 SLE), 28 sağlıklı gönüllü dahil edildi. İPF hastalarının yaş ortalaması 69 ± 6 yıl, BDH-İAH grubunun 62 ± 11 yıl, sağlıklı kontrol grubunun ise 56 ± 8 yıl idi. İPF hastalarıyla BDH-İAH grubunun yaşları arasında ($p=0,002$), İPF hastalarıyla sağlıklı kontrol grubunun yaşları arasında ($p < 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. İPF grubunda erkek cinsiyet predominansı izlenirken (26 erkek hasta (%92)), BDH-İAH grubunda 20 kadın hasta (%71), sağlıklı kontrol grubunda 26 kadın hasta (%92) ile BDH-İAH ve sağlıklı kontrol grubunda kadın cinsiyet baskın olarak görüldü. Gruplar arası cinsiyet karşılaştırmasında $p < 0,001$ olarak hesaplandı.

Gruplar arasında VKİ değerleri sırasıyla İPF grubunda medyan 26,8 (24,6-28,7) kg/m^2 , BDH-İAH grubunda 26,1 (23,2-29) kg/m^2 ve sağlıklı kontrol grubunda 30,2 (25,3-33,8) kg/m^2 olarak bulundu. İPF ve BDH-İAH grubu arasında ($p=0,002$), İPF ve sağlıklı kontrol grubu arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p < 0,001$).

İPF grubundaki bireylerin yaklaşık yarısında (n:13, %46,4) mesleki maruziyet belirtilirken, bu oran BDH-İAH grubunda (n:3, %10,7) ve sağlıklı kontrol grubunda (n:2, %7,1) İPF grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p değerleri sırasıyla $p=0,009$ ve $p=0,003$). Hayvan maruziyeti olarak gruplar arasında fark görülmedi.

Sahip oldukları komorbid hastalıklar sorgulandığında BDH-İAH grubundan 13 hasta (%46,4) en az 1 ek hastalığa sahipken, İPF grubunda 6 hastada (%21,4) ek hastalık tespit edildi (p=0,001). Çalışmaya katılan sağlıklı kontrol grubunun 21'i (%75), BDH-İAH grubunun 14'ü (%50) hiç sigara içmemiş kişilerden oluşurken, İPF grubunda 20 hasta (%71,4) bir dönem sigara içip bırakmış olarak kaydedildi. Ayrıntılı demografik veriler tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: İPF, BDH-İAH ve sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri

	İPF	BDH-İAH	Sağlıklı Kontrol	p değeri
Yaş (yıl) [ort±SS]	69±6	62±11	56±8	0,002^a <0,001^b 0,120 ^c
Cinsiyet [n (%)]				
Kadın	2 (%8)	20 (%71)	26 (%92)	0,002^a
Erkek	26 (%92)	8 (%29)	2 (%8)	<0,001^b
VKİ [medyan (25.-75.persentil)]	26,8 (24,6-28,7)	26,1 (23,2-29)	30,2 (25,3-33,8)	0,008
Meslek Maruziyeti [n (%)]	13 (%46,4)	3 (%10,7)	2 (%7,1)	0,009^a 0,003^b
Hayvan Maruziyeti [n (%)]	8 (%28,6)	10 (%35,7)	7 (%25)	0,756
Komorbidite [n (%)]				
Var	6 (%21,4)	13 (%46,4)	1 (%3,6)	0,001^c
Yok	22 (%78,6)	15 (%53,6)	27 (%96,4)	
Sigara Öyküsü [n (%)]				
Hiç kullanmamış	4 (%14,3)	14 (%50)	21 (%75)	<0,001^b - 0,013^a
Aktif içici	4 (%14,3)	2 (%7,1)	6 (%21,4)	
Bırakmış	20 (%71,4)	12 (%42,9)	1 (%3,6)	<0,001^b - 0,001^c
a:İPF ve BDH-İAH grupları arası fark, b: İPF kontrol grubu arası fark, c:BDH-İAH ve kontrol grubu arası fark				

Hastaların çalışmaya alındığı andaki hastaneye başvuru şekilleri incelendiğinde İPF grubundan 2 hastanın (%7,1), BDH-İAH grubundan 3 hastanın (%10,7) interstisyel akciğer hastalığı atak kliniği ile başvurduğu görülmüştür. Hastaneye başvuru şekilleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=1,00). İPF hastalarının 25'i (%89,3), BDH-İAH hastalarının 4'ü (%14,3) antifibrotik ilaç kullandığı, gruplar arası ilaç kullanımını açısından istatistiksel fark olduğu saptanmıştır (p<0,001). İlaç kullanan hastalar ve etken maddelerine göre dağılım tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Hastaların başvuru kliniği ve antifibrotik ilaç kullanımları

	İPF n (%)	BDH-İAH n (%)	p değeri
Başvuru şekli			
Stabil hasta	26 (%92,9)	25 (%89,3)	1.000
İAH atak kliniği olan hasta	2 (%7,1)	3 (%10,7)	
Antifibrotik ilaç kullanımı			
Var	25 (%89,3)	4 (%14,3)	<0,001
Yok	3 (%10,7)	24 (%85,7)	
Antifibrotik ilaç kullanımı			
Nintedanib	9 (%36)	3 (%75)	0,279
Pirfenidon	16 (%64)	1 (%25)	

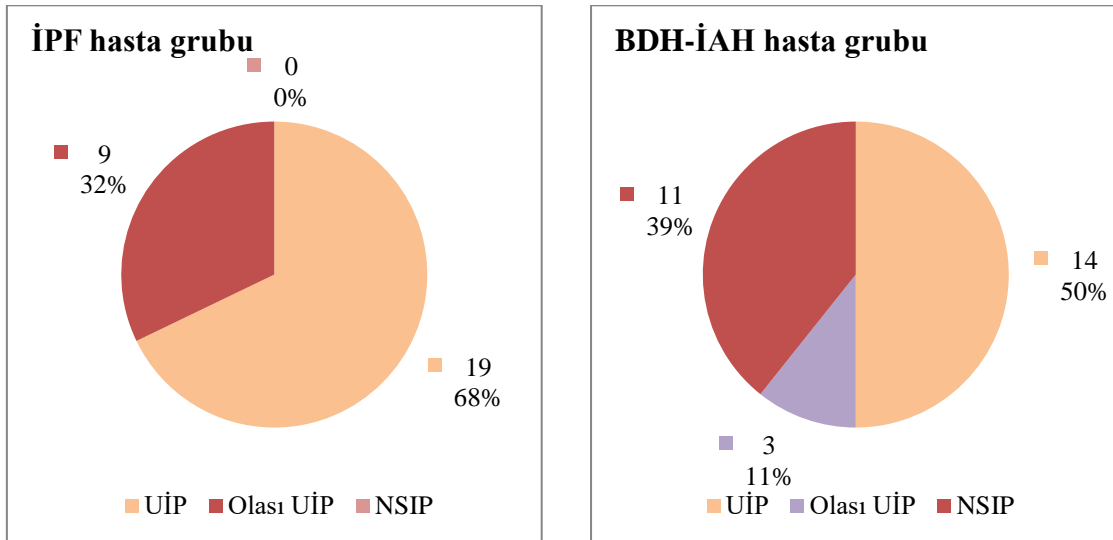
Hastaların çalışmaya dahil edildikleri kontrollerinde mevcut olan semptomatik sorgulamada İPF grubunda 16 (%57,1), BDH-İAH grubunda 21 (%75) hastanın nefes darlığı şikayeti ön plandayken; öksürük şikayetleri İPF hastalarında 11 kişide (%39,3), BDH-İAH hastalarında 14 kişide (%50) var olarak 2.sıklıkta gelmektedir.

Fizik muayene bulgularına bakıldığında İPF hastalarının 16'sında (%57,1), BDH-İAH hastalarının 15'inde (%53,6) velkro ral duyulmuş olup gruplar arası fark görülmedi (p=1,00). İPF grubundan 2 (%7,1), BDH-İAH grubundan 3 (%10,7) hastada ronküs duyuldu. İPF hastalarının 11'inde (%39,3), BDH-İAH hastalarının 8'inde (%28,6) çomak parmak tespit edildi. İPF hastalarından 2'sinde (%7,1), BDH-İAH hastalarının 6'sında (%21,4) pretibial ödem görüldü. Gruplar arası semptom ve fizik muayene bulguları tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3: İPF ve BDH-İAH gruplarında semptom ve fizik muayene bulguları

	İPF n (%)	BDH-İAH n (%)	p değeri
Solunumsal Semptomlar			
Asemptomatik	3 (%10,7)	2 (%7,1)	1.000
Nefes darlığı	16 (%57,1)	21 (%75)	0,259
Öksürük	11 (%39,3)	14 (%50)	0,591
Balgam	7 (%25)	6 (%21,4)	1.000
Kilo kaybı	6 (%21,4)	5 (%11,9)	1.000
Halsizlik, yorgunluk	10 (%35,7)	12 (%42,9)	0,784
İştahsızlık	3 (%10,7)	1 (%3,6)	0,611
Fizik muayene			
Normal	12 (%42,9)	10 (%35,7)	0,784
Patolojik	16 (%57,1)	18 (%64,3)	
Fizik muayene bulguları			
Velcro ral	16 (%57,1)	15 (%53,6)	1.000
Ronküs	2 (%7,1)	3 (%10,7)	0,611
Çomak parmak	11 (%39,3)	8 (%28,6)	0,572
Pretibial ödem	2 (%7,1)	6 (%21,4)	0,252

Radyolojik değerlendirme kapsamında 3 gruba ayrılan hastalardan İPF grubundan 19'unda (%67,9) UİP paterni görülürken, 9'unda (%32,1) olası UİP izlenmiş, BDH-İAH grubundan 14'ünde (%50) UİP, 3'ünde (%10,7) olası UİP, 11'inde (%39,3) fibrotik NSIP paterni tespit edilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: İPF ve BDH-İAH hasta grubunun radyolojik paternlerinin dağılımı

Tablo 4.4: İPF ve BDH-İAH hasta gruplarının fonksiyonel değerlendirilmesi, radyolojik Warrick skorlaması ve GAP puanları

	İPF	BDH-İAH	p değeri
SFT			
FEV ₁ (L) [medyan (25.-75. persentil)]	2,28 (1,90-2,67)	1,76 (1,39-2,37)	0,035
FEV ₁ (%) [ortalama±SS]	78,2±18,4	71,3±18,9	0,180
FVC (L) [ortalama±SS]	2,80±0,76	2,27±0,82	0,018
FVC (%) [ortalama±SS]	72,3±17,7	71,3±19,1	0,829
DLCO (%) [ortalama±SS]	54,1±11,8	55,1±14,8	0,797
Normal [n(%)]	9 (%33,3)	7 (%31,8)	
Obstrüktif [n(%)]	3 (%11,1)	3 (%13,6)	
Restriktif [n(%)]	15 (%55,6)	12 (%54,5)	
MMRC skoru [medyan (25.-75. persentil)]	1 (0-1,7)	1 (0,25-2,0)	0,501
6DYT			
Yürüme mesafesi (mt) [ortalama±SS]	413±139,1	354,4±127,2	0,126
Başlangıç satürasyon (%) [medyan (25.-75. persentil)]	94 (72,0-98,0)	95 (94,0-96,0)	0,187
Bitiş satürasyon (%) [medyan (25.-75. persentil)]	90 (75,0-97,0)	93 (87,0-95,0)	0,019
Warrick skoru			
Ağırlık skoru [medyan (25.-75. persentil)]	9,5 (6,7-14,0)	10,0 (6,0-13,5)	0,549
Yaygınlık skoru (ortalama±SS)	9,0±2,4	8,7±2,7	0,721
Total skor (ortalama±SS)	19,0±5,9	17,9±6,1	0,510
İAH-GAP puan [medyan (25.-75. persentil)]	4 (3,0-4,7)	0 (0-3,0)	<0,001

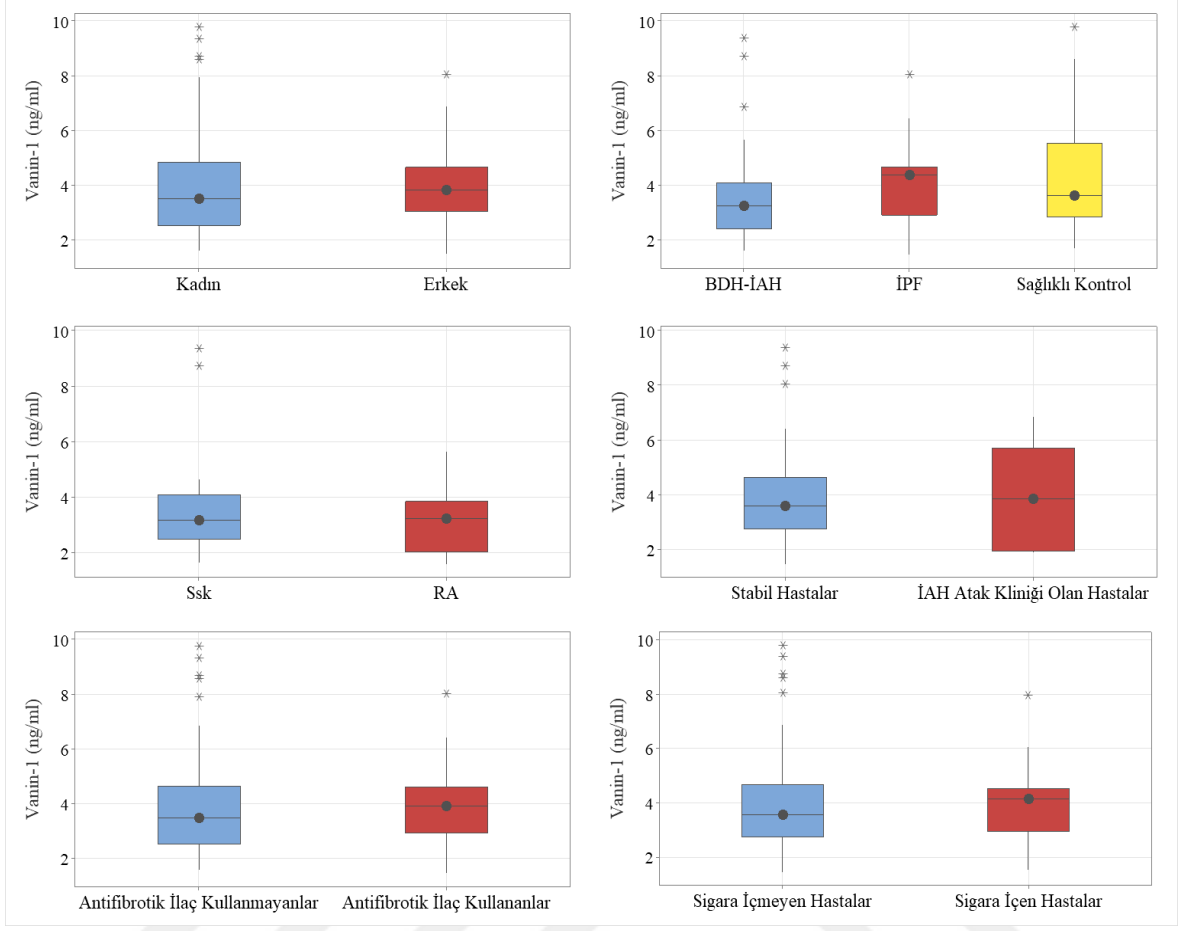
Gruplar arası laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında İPF ve BDH-İAH hastalarında sırasıyla üre medyan değeri 29 (25-36) vs 24,5 (19,2-31,2); kreatinin medyan değeri 0,8 (0,8-0,9) vs 0,6 (0,6-0,8) ve HGB ortalama değeri 14,2±1,5 vs 12,7±1,6 değerlerinde olup istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı fark vardır (p=0,018, p=0,001, p=0,001). İPF ve BDH-İAH hasta gruplarının fonksiyonel değerlendirilmesinde uygulanan SFT, DLCO ve 6DYT sonuçları tablo 13'te gösterilmiş olup gruplar arasında ve FEV₁(L), FVC(L) değerleri, hastaların 6DYT sonunda görülen bitiş parmak ucu satürasyon değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur. İPF hasta grubunda 15 kişide (%55,6), BDH-İAH hasta grubunda 12 kişi (%54,5) restriktif fonksiyon bozukluğuna sahip olup, her iki grupta da 3'er hastada obstrüktif fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Hastaların SFT parametreleri, 6DYT verileri ve radyolojik Warrick skoru ile GAP skorları tablo 4.4'te detaylandırılmıştır.

Hastalardan alınan kan tetkiklerinde otoantikordlardan ANA pozitifliği İPF hastalarında sadece 2 hastada (%7,7), BDH-İAH hastalarında 23 hastada (%82,1) saptanmış olup (p<0,001), RF pozitifliği İPF hastalarının 4'ünde (%17,4) BDH-İAH hastalarının 10'unda

(%38,5) saptanmıştır (p=0,189). BDH-İAH grubunda 7 hastada (%33,3) anti-CCP, 3 (%25) hastada ANCA, 1 hastada (%4) anti-Sm, 14 hastada anti-Scl, 2 hastada nonspesifik ENA pozitifliği tespit edildi. Fibrotik hastalıkların ayırıcı tanısında İPF hastalarından 8'ine (%28,6), BDH-İAH hastalarından 3'üne (%10,7) FOB yapılarak BAL'da lenfosit oranları incelenmiştir. İPF hastalarından 4 tanesinde (%14,3), BDH-İAH hastalarından 1'inden (%3,6) akciğerden histopatolojik örnek alınmıştır.

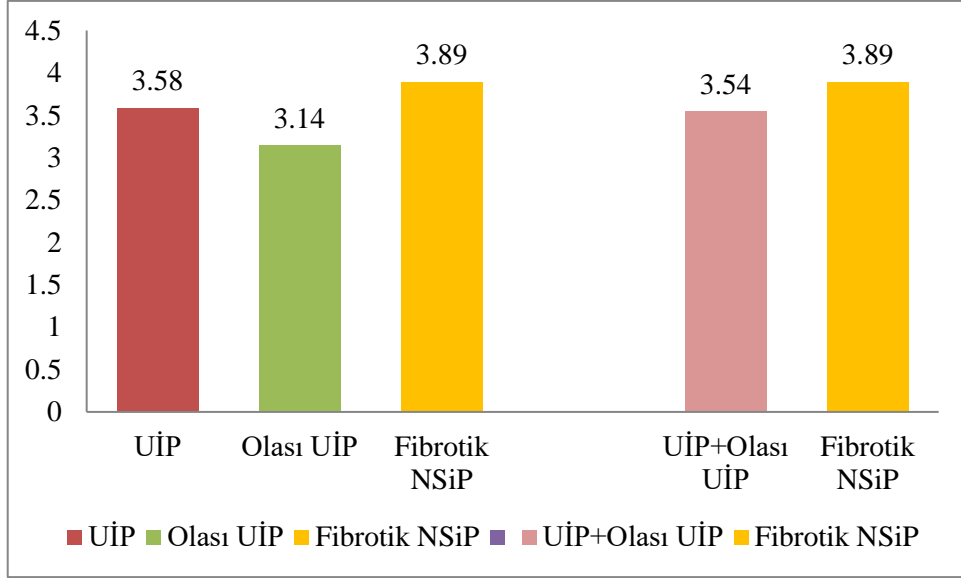
Hastalar GAP skoruna göre cinsiyet, yaş ve SFT'de görülen FVC (%) değerlerinden aldığı puanların karşılığı olarak evre 1, 2 ve 3 olarak kategorize edildiğinde İPF grubunda 13 hasta (%46,4) evre 1, 13 hasta (%46,4) evre 2, 2 hasta (%7,1) evre 3 olarak bulunmuştur. BDH-İAH hastalarında skorlamanın yapılabildiği 21 hastanın tamamı da (%100) evre 1 olarak tespit edilmiştir. Hastaların evde USOT ihtiyaçları sorgulandığında İPF grubundan 3 kişinin (%10,7), BDH-İAH grubundan 2 kişinin (%7,1) oksijen desteği aldıkları görülmüştür.

Serum vanin-1 düzeyleri karşılaştırıldığında İPF hastalarında medyan vanin-1 düzeyi 4,35 (2,89-4,65) ng/ml, BDH-İAH hastalarında 3,23 (2,38-4,08) ng/ml ve sağlıklı kontrol grubunda 3,59 (2,82-5,53) ng/ml olarak tespit edildi. İPF hastalarında vanin-1 düzeyi BDH-İAH hastalarına ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek görülmesine rağmen aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p=0,309) (Şekil 4.2). BDH-İAH alt gruplarında, SSk ve RA hastalarında sırasıyla serum vanin-1 düzeyi 3,17 (2,50-4,08) ng/ml ve 3,22 (2,04-3,85) ng/ml olarak bulundu. SSk ve RA hastaları arasında vanin-1 düzeyleri açısından fark görülmedi (p=0,680). Klinik açıdan stabil İPF ve BDH-İAH hastalarının serum vanin-1 düzeyi 3,58 (2,76-4,64) ng/ml iken İAH atak kliniği olan hastaların serum vanin-1 düzeyi 3,85 (1,96-5,69) ng/ml olup, hastaneye başvuru klinikleri açısından stabil ve ataktaki hastalar arasında vanin-1 düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark görülmedi (p=0,96). Antifibrotik ilaç kullananlar ve ilaçsız takip edilen hastalarda da serum vanin-1 düzeyleri arasında istatistiki fark yoktu (p=0,48). Aktif sigara içenlerin medyan serum vanin-1 düzeyleri sigara içmeyen hastalardan daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı [4,14 (2,94-4,51) ng/ml vs 3,56 (2,75-4,65) ng/ml, (p=0,759)].



Şekil 4.2: Serum vanin-1 düzeyinin çeşitli değişkenlerle karşılaştırması

UİP, olası UİP ve fibrotik NSIP paterni gösteren hastaların medyan serum vanin-1 düzeyleri şekil 4.3'te gösterilmiş olup gruplar arası fark izlenmedi ($p=0,297$).



Şekil 4.3: Radyolojik paternlere göre serum vanin-1 düzeyi

Serum vanin-1 düzeyi ile yaş, VKİ, hastalık tanı süresi, sigara öyküsü, hemogram ve biyokimya kan parametreleri, BNP, FEV₁ (L), FEV₁ (%), FVC (L), FVC (%), DLCO (%) değerleri, 6DYT başlangıç-bitiş satürasyon farkı ve yürüme metresi, GAP puanı, Warrick skorlamasında hastalık ağırlık ve yaygınlık dereceleri arasındaki korelasyon analizi uygulanmıştır. Vanin-1 serum düzeyi ile FVC (%) ve tanı süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif korelasyon bulunmuştur (FVC (%); p= 0,021, r = -0,314), (Tanı süresi; p=0,011 r = -0,336) Bazı değerlerin korelasyon ilişkisi tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Serum Vanin-1 düzeyi korelasyon analizi

	Vanin-1 düzeyi (ng/ml)	
	r	p
Yaş (yıl)	-0,098	0,373
VKİ (kg/m ²)	0,102	0,358
Tanı süresi (yıl)	-0,336	0,011
BNP	-0,138	0,34
FEV ₁ (L)	-0,142	0,305
FEV ₁ (%)	-0,155	0,262
FVC (L)	-0,213	0,121
FVC (%)	-0,314	0,021
DLCO (%)	0,007	0,963
GAP Puan	0,186	0,201
Warrick ağırlık derecesi	0,054	0,694
Warrick yaygınlık derecesi	0,201	0,138
Warrick total skor	0,125	0,36
6DYT yürüme mesafesi (m)	0,177	0,218
6DYT başlangıç-bitiş satürasyon farkı (%)	-0,037	0,798

5. TARTIŞMA

İPF, İİP'ler arasında en sık görülen, henüz etiyojisi net olarak ortaya konamamış, ileri yaşta tanı konan, kronik, progresif fibrozisle karakterize hastalıktır ¹⁴. Radyolojik olarak UİP paterni izlenen hastalarda ayırıcı tanılar tetkik edilip ekarte edildikten sonra histopatolojik inceleme gerekmeksizin tanı konulabilir ⁸. İPF hastalığından şüphelenen hastalar mutlaka romatoloji, radyoloji, göğüs hastalıkları ve patoloji branşlarının uzman hekimlerinin yer aldığı MDK'da görüşülerek, hastanın semptom, fizik muayene bulguları, sigara, meslek, maruziyet hikayesi, bağ doku hastalıklarına ait otoantikör belirteçleri, fonksiyonel ve radyolojik inceleme sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmeli ve tanı konmalıdır ⁸.

İPF tanısını daha objektif verilere dayanarak koyabilmek için noninvaziv yöntemlerle alınan, kolay test edilebilir çeşitli biyobelirteçler üzerinde durulmuştur. MMP-1 MMP-7, KL-6, SP-A, SP-D, VEGF ve periostin biyobelirteçlerinin tanıda, hastalık şiddetini belirleyebilmede, tedavi yanıtını değerlendirmede ve sağkalımı öngörmedeki güçleri araştırılmış fakat rutin kullanımda yer alabilecek yeterli spesifite ve sensitivitede bir biyobelirteç belirlenememiştir.

Vanin-1 panteteini sisteamin ve pantotenik asite parçalayan dış membran enzimidir ve insanda asıl olarak karaciğer, dalak, timus ve barsak dokularında bulunur ¹⁴⁵. Oksidatif stres

sırasında gen ekspresyon düzeyinin değişmesiyle ilgili organda glikolipid metabolizmasını, enflamatuar yanıtı ve hücre göçünü düzenler ¹⁴⁶. Panteteinin hidroliziyle ortaya çıkan sisteamin sistamine dönüşür ve glutatyon (GSH) sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan g-glutamil sentazı inhibe eder. Glutatyon üretiminin azalmasıyla reaktif oksijen ürünlerinin temizlenmesi büyük oranda azalır ve dokuda birikime uğrayarak hücrel yapıları hasara uğratar ¹². Bu zamana dek çeşitli hastalıklarda vanin-1'in gen aktivasyonu ve translasyonel dönüşümüne, dokularda ve/veya serumda düzeyindeki değişime bakılmıştır. Deney fareleri üzerinde yapılan araştırmada karaciğerde ilaca bağlı toksisitede vanin-1'in varlığının koruyucu olduğu, vanin-1 içermeyen farelerin hepatotoksite için daha duyarlı oldukları sonucuna ulaşılmıştır ^{138,147}. Önce farelerde sonra da insanlarda tetkik edilen idrar ve serum vanin-1 düzeylerinin tübüler hasar varlığında arttığı izlenmiş ve akut böbrek hasarını göstermede biyobelirteç olarak kullanılabilceği düşünülmüştür ¹⁴⁸. Koroner arter hastalığında serum vanin-1 seviyelerine bakılmış ve hastalık olmayanlara göre yüksek olduğu, hastalığın mevcut olduğu damar sayısı arttıkça da düzeyinin anlamlı olarak yükseldiği; dolayısıyla hastalık şiddetiyle serum vanin-1 seviyesinin ilişkilendirilebileceği gösterilmiştir ¹⁴⁹. İnflamatuar barsak hastalığı, özellikle ülseratif kolit hastalarında fekal biyobelirteç olarak kullanılabilceği üzerinde durulmuş, travma hastalarında sepsisi erken saptamada serum vanin-1 yüksekliğinin biyobelirteç olarak kullanımı araştırılmıştır ^{142,150}.

Yapılan diğer çalışmalarda da; periodontis, kolorektal kanser, tip 1 ve tip 2 diyabet, diyabetik nefropati, sepsis ve sepsis aracılı akciğer hasarı, septik şok, influenza virüs enfeksiyonu, astım, KOAH, SLE, SSk hastalıkları ve vanin-1 ilişkisi incelenmiştir. Çoğu hastalıkta vanin-1 gen ekspresyonu artmış, vücut sıvılarında veya serumda vanin-1 düzeyi sağlıklı kişilere göre yüksek olarak izlenmiştir ^{12,145}. Daha önce İPF hastalarında çalışılmamış olan bu belirtecin diğer solunum hastalıklarındaki etkilerinin değerlendirildiği çalışmaların 2 tanesi hayvan çalışması sadece 1 tanesi klinik çalışmadır. Yapılan çalışmalarda çoğunlukla gen ekspresyon analizi yapılmış olup bazılarında kan seviyeleri ve dokudaki seviyeleriyle verilerin doğrulaması sağlanmaya çalışılmıştır ^{12,143,151}.

Xiao ve arkadaşları akut astım atağı ile acil servise başvuran çocuk hastaların kortikosteroid tedavisine verdikleri iyi yanıt ve kötü yanıt belirlemede vanin-1 gen ekspresyon düzeyini incelemişlerdir ¹⁴³. İlk başvuru anında ve acil serviste sistemik kortikosteroid tedavi aldıktan 18-24 saat sonrasında nazal epitel örnekleri alınmış ve genom profili çıkarılmış, kortikosteroid tedavisine iyi yanıt alınan grupta vanin-1 gen ekspresyonu

anlamli olarak indüklenmiş olarak tespit edilmiştir. Bulgularını desteklemek üzere oluşturulan 25 kişilik prospektif kohort grubunda da vanin-1 mRNA ekspresyonu kortikosteroid tedavisine iyi yanıt veren grupta daha yüksek görülmüş ve hastaların vanin-1 mRNA ekspresyonundaki değişiklik ile hastane yatış süresi arasında ters ilişki tespit edilmiştir. Nazal vanin-1 ekspresyonu kortikosteroid alinan yanıt açısından tedavisi zor astımlı çocukların bir alt kümesini tanımlamak için bir biyobelirteç olabileceği, vanin-1 yolunun hedeflenerek kortikosteroid yanıtının arttırılmasının yararlı bir terapötik strateji olabileceği düşünölmüştür.

Kavian ve arkadaşları ise SSk hastalığındaki vanin-1 (panteteinaz) enzim aktivitesinin hastalık patogenezindeki rolünü ve hastalık şiddetine olan etkisini deney fareleri üzerinde incelemişlerdir ¹². Vanin-1'in substratı olan panteteinin indirgenmiş formu olan pantetinin damar endotel hücrelerinde sitoprotektif özellikte olması nedeniyle vanin-1 yolunun aşırı aktivasyonunun vasküloprotektif etkiyi azaltabileceği düşünölmüştür. Diğer yandan vanin-1 enziminin ürünü olan pantotenik asit dermal fibroblastların proliferasyonunu, göçünü, kolajen sentezini arttırması nedeniyle profibrotik etkiye sahiptir ve SSk hastalarında fibrozisi arttırabileceği yorumlanmıştır. SSk'nın indüklediği farelerin deri fibroblastlarında vanin-1 aktiviteleri ve serum pantotenik asit düzeyleri kontrol grubu fareler ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu izlenmiştir. Serum vanin-1 seviyelerine bakıldığında SSk'lı 51 farenin ortalama vanin-1 seviyesi 4.65 ± 0.38 ng/ml, 30 sağlıklı kontrol grubu farenin ortalama vanin-1 seviyesi 2.53 ± 0.35 mg/ml tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark görölmüştür ($p < 0,0001$). Diffüz SSk hastalarının serum vanin-1 düzeyi, sınırlı kutanöz SSk hastalarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (5.873 ± 0.82 vs 3.654 ± 0.45 mg/ml, $p = 0,0114$). Aynı zamanda pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği SSk hastalarında serum vanin-1 düzeyi de pulmoner arter basıncı normal olanlara göre daha yüksek izlenmiştir (6.33 ± 1.002 vs 4.133 ± 0.39 mg/ml, $p = 0.0427$). SSk hasta grubunun 17'sinde akciğer fibrozisi mevcut olup bu alt gruba spesifik bir serum vanin-1 karşılaştırılması yapılmamıştır. Vanin-1'in fibrozisle seyreden İPF hastalarındaki etkisini değerlendirmeyi amaçlayan bu çalışmamız Kavian ve arkdan referansla planlanmıştır. Ancak deney hayvanları üzerinde yapılan o çalışmadan farklı olarak insanlarda planlanmış ve sadece serum vanin-1 düzeyi ölçümü yapılmıştır.

Zhang ve arkadaşları vanin-1'in KOAH hastalarında olası rolünü anlayabilmek için, serum ve akciğerdeki ekspresyonunu ölçmüştür¹⁵¹. 99 KOAH hastası ve 62 KOAH olmayan, akciğerde nodül veya şüpheli kitle nedeniyle akciğer biyopsisi yapılan kişileri dahil ettikleri çalışmada serumda vanin-1 düzeyi, interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör- α (TNF- α), pantotenik asit ve reaktif oksijen türleri (ROS) tetkik edilmiş, biyopsi materyalinde real-time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemiyle vanin-1 mRNA seviyeleri ölçülmüştür. KOAH grubunda KOAH olmayan gruba göre serum ve akciğer dokusundaki vanin-1 ekspresyon düzeyi anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p < 0,0001$). KOAH tanısında kullanılabilirliğini test etmek için yapılan ROC analizinde serum için eğri altında kalan alan (AUC)= 0.7342, doku için AUC= 0.9061 bulunmuş olup serum ve dokuda vanin-1 düzeyinin tanısal değerinin olduğunu ortaya koymuştur. Aynı zamanda bakılan pantotenik asit düzeyinin de KOAH hastalarında KOAH olmayanlara göre daha yüksek olduğu ve vanin-1 seviyesi ile korelasyon gösterdiği görülmüştür. İnflamatuar belirteçlerden IL-6 ve TNF- α ve ROS aynı şekilde KOAH hastalarında daha yüksek bulunmuş ve vanin-1 seviyesi ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak KOAH tanısında serum vanin-1 düzeylerinin tanıda yol gösterici olabileceği, tedavi hedefi olarak vanin-1 ekspresyonunu normalleştiren gen terapisi gibi yöntemlerin tedavide kullanılabileceği ön görüşünde bulunulmuştur.

Literatürde Vanin-1 ve hastalıklardaki rolü ile ilgili primer akciğer patolojilerini konu alan oldukça kısıtlı sayıda kaynak mevcuttur; akciğer fibrozisi ve İPF üzerine etkisini değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz İPF ve BDH-İAH hastalarının serum vanin-1 düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek çıkmasına rağmen istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşamamıştır. Bu durumun görece kısıtlı hasta sayısı, hastalığın natürü gereği İPF ve kontrol grupları arasındaki yaş ve cinsiyet uyumsuzluğu ve İPF hastalarının çoğunun antifibrotik tedavi kullanıyor olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Zhang ve arkadaşlarının KOAH'lı hastalarda vanin-1 seviyesini değerlendirdikleri çalışmasında, KOAH hastalarının solunum fonksiyon parametrelerinden FEV₁/FVC (%), FEV₁ (L) ve (%) değerleri KOAH olmayanlara göre daha düşük görülmüştür. KOAH hastalarında görülen solunum fonksiyon kaybı olmayanlara göre beklenen bir sonuç olup karşılaştırmanın klinik anlamı yoktur. Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun

herhangi bir pulmoner patolojisi olmaması nedeniyle SFT uygulanmamış olup, BDH-İAH grubunda FEV₁ (L) ve FVC (L) değerleri İPF hastalarına göre anlamlı düşük izlenmiştir. Fonksiyonel parametrelerle vanin-1 ilişkisine bakıldığında 6DYT yürüme mesafesi ve GAP skoru sonuçları ile fark izlenmezken solunum testi parametrelerinden FVC (%)’si ile vanin-1 arasında negatif korelasyon izlenmiştir. Bu durum hastalıkta fonksiyonel kayıp arttıkça vanin-1’in de arttığını düşündürmektedir. Bu sonuçlar literatürdeki SSk indüklenmiş fare çalışması sonucu ile benzerdir ¹².

KOAH çalışmasında serum vanin-1 düzeyleri karşılaştırılırken hastalık ağırlığıyla ilgili subgrup analizi yapılmamış ve sigara içiciliğinin, ek hastalıkların serum vanin-1 düzeyine olan katkısıyla ilgili yorumda bulunulamamıştır. Sigaranın ROS’u arttırdığı, oksidatif strese katkıda bulunduğu düşünülecek olursa KOAH hastalarında serum vanin-1 düzeyini yükselten durumlardan biri de sigara kullanımı olabilir. Zhang’ın çalışmasında KOAH hastalarında sigara içme oranı KOAH olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda aktif sigara kullanan kişi yüzdesi oldukça düşük olup, gruplar arası fark görülmeyip sigarayı daha önceden kullanıp sonradan bırakanlar İPF ve BDH-İAH grubunda, hiç sigara kullanmayanlar sağlıklı kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmaya dahil olan tüm popülasyon incelendiğinde sigara içen kişilerin medyan vanin-1 düzeyi içmeyenlerden daha yüksek bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmamıştır. Bu durumun çalışma popülasyonunda aktif sigara kullanan kişi sayısının az olması ile açıklanabileceği düşünülmektedir.

Aynı şekilde KOAH hastalarının değerlendirildiği çalışmada komorbidite durumları göz önüne alınmamış, buna dair sorgulama ve subgrup serum vanin-1 analizi yapılmamıştır ¹⁵¹. Bizim çalışmamızda BDH-İAH grubunda eşlik eden ek hastalıkların oranının sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olması serum vanin-1 düzeyini yükselten durumlardan biri olabilir.

Çalışmamızda İPF hastalarının çoğu antifibrotik tedavi altındaydı, aksine BDH-İAH grubunda ilaç kullanımı oldukça düşüktü. Özellikle İPF hastalarında tedavi öncesi serum vanin-1 düzeyinin bilinmiyor oluşu antifibrotik tedavinin vanin-1 düzeyine olan etkisini değerlendiremememize neden oldu. Yeni yapılacak çalışmalarda antifibrotik ilaç tedavisi öncesi ve ilaç tedavisi sonrası serum vanin-1 düzeyinin ölçülerek karşılaştırılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Vanin-1 enzimi koenzim A'nın yapıtaşlarından biri olan pantoteini pantotenik asit ve sisteamine parçalayan ve esas olarak lipid ve enerji metabolizması ile ilişkili olan bir hormondur ². Vanin-1 ve çeşitli hastalıklarla olan ilişkisini açıklayabilmek adına 1996 yılından bu yana birçok çalışma yapılmış ve vanin-1 gen ekspresyonunun bazı durumlarda hastalık oluşumunu kolaylaştırıcı etkisinin, bazı durumlarda hastalıklara karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Karaciğerde ilaca bağlı toksisitede, akut tübüler hasarda, inflamatuvar barsak hastalığı, özellikle ülseratif kolit hastalarında, travma hastalarında sepsisi erken saptamada, koroner arter hastalığında, periodontis, kolorektal kanser, tip 1 ve tip 2 diyabet, diyabetik nefropati, sepsis ve sepsis aracılı akciğer hasarı, septik şok, influenza virüs enfeksiyonu, astım, KOAH, SLE, SSk hastalıkları ile vanin-1 ilişkisi incelenmiş ve dokularda veya serumda yüksekliğinin biyobelirteç olarak kullanımı araştırılmıştır ^{138,142,145,147,148,150}. Literatürde görebildiğimiz kadarıyla; SSk'nın indüklendiği deney farelerinde özellikle cilt fibrozis derecesiyle ilişkilendirilen vanin-1 gen ekspresyonu ve serum vanin-1 düzeyi yüksekliğine benzer şekilde fibrozisin serum vanin-1 düzeyine olan etkisini gösteren herhangi bir insan çalışması bulunmamaktadır ¹². Bu çalışma serum vanin-1 düzeyinin akciğer fibrozisinde de biyobelirteç olarak kullanılabileceği fikriyle yola çıkarak dizayn edilmiştir. Çalışmamızda İPF hastalığı olan kişilerde BDH-İAH'ı olanlara ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan kişilere göre daha yüksek serum vanin-1 düzeyi saptanmış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık düzeyine ulaşılamamıştır. Ancak İPF'de solunumsal fonksiyonel değerlendirme ve prognozu ön görmede en etkili parametrelerden biri olan FVC (%)'si ile serum vanin-1 düzeyi arasında negatif korelasyon izlenmiştir. Bu veri diğer hastalıklarla yapılan çalışmalarla benzer şekilde hastalık ağırlığıyla serum vanin-1 seviyesinin yüksekliğinin ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan ilki çalışmanın kesitsel olup, hastaların hastaneye başvuru anındaki durumlarıyla dahil edilmeleriydi. Çalışmaya katılacak kişilerin tedavi alıp almamaları bir kriter olarak belirlenmemiştir. Diğer İPF ve BDH-İAH hastalıklarının doğası gereği hastalarda yaş ve cinsiyet açısından homojen bir grup yaratılamaması ve gruplar arası farklılıklar olmasıydı. Bir diğeri de vanin-1 varlığının sadece serumdaki düzeyleri açısından incelenebilmesi, gen ekspresyon düzeyi veya vanin-1 enziminin ürünü olan pantotenik asit düzeylerine bakılamamış olmasıydı.

Bütün bu veriler doğrultusunda oksidatif stres, inflamasyon ve fibrozis için düzenleyici rolü olduğu düşünölen vanin-1 enziminin özellikle İPF hastalığında fibrozisi durdurmaya yönelik kullanılan, antifibrotik tedavinin öncesinde ve sonrasında etkinliğin değerlendirilebileceği, gen ve dolaylı belirteci olan enzimatik reaksiyonda açığa çıkan ürünlerinin de ölçölebileceği daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünölmektedir.



ÖZET

Serum vanin-1 düzeyi idiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında yeni bir biyomarker olabilir mi?

Giriş ve Amaç

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF); akciğere sınırlı, radyolojik ve patolojik olarak olağan interstisyel pnömoni (UİP) paterni gösteren, etiyojisi net olarak ortaya konamamış ilerleyici fibrozis ile seyreden bir hastalıktır. İPF tanısını koymak ve diğer bağ doku hastalıklarına bağlı interstisyel akciğer hastalıklarından (İAH) ayırt etmek için çeşitli biyomarkerlar üzerinde çalışılmış fakat pratikte yer alacak bir biyomarker belirlenememiştir. Vasküler noninflamatuvar molekül-1 (vanin-1) koenzim A metabolizma yolağında rol oynayan protein yapıda bir enzimdir ve vücuttaki oksidatif stres, inflamasyon ve fibrozis süreci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada İPF tanısını koymada etkisi olabilecek biyomarker arayışı olarak İPF hastalarında ve bağ doku hastalıklarına bağlı interstisyel akciğer hastalığı (BDH-İAH) olan hastalarda serum vanin-1 düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada yer alan 28 İPF tanılı, akciğer tomografi görüntülemelerinde UİP veya fibrotik nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) paterni olan 28 BDH-İAH tanılı hasta ve 28 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplamda 84 hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların ve sağlıklı gönüllerin demografik verileri, antropometrik ölçümleri, sigara ve komorbid hastalıkları sorgulanmış; İPF ve BDH-İAH grubunun fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri, solunum fonksiyon testleri, 6 dakika yürüme testleri, Warrick skorları, GAP indeksi kaydedilmiştir. Hasta ve sağlıklı gönüllülerin serum vanin-1 düzeyleri incelenmiştir.

Bulgular

İPF hastalarının yaş ortalaması 69 ± 6 yıl, BDH-İAH grubunun 62 ± 11 yıl, sağlıklı kontrol grubunun ise 56 ± 8 yıl bulunarak İPF hastalarıyla BDH-İAH grubunun yaşları arasında ($p=0,002$), İPF hastalarıyla sağlıklı kontrol grubunun yaşları arasında ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. İPF grubunda 26 hasta (%92) ile erkek cinsiyet predominansı izlenirken, BDH-İAH grubunda 20 kadın hasta (%71), sağlıklı kontrol grubunda 26 kadın

hasta (%92) ile BDH-İAH ve sağlıklı kontrol grubunda kadın cinsiyet baskın olarak görüldü ($p < 0,001$). Serum vanin-1 düzeyleri karşılaştırıldığında İPF hastalarında medyan vanin-1 düzeyi 4,35 (2,89-4,65) ng/ml, BDH-İAH hastalarında 3,23 (2,38-4,08) ng/ml ve sağlıklı kontrol grubunda 3,59 (2,82-5,53) ng/ml olarak tespit edildi. İPF hastalarında vanin-1 düzeyi BDH-İAH hastalarına ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek görülmesine rağmen aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p = 0,309$). Değişkenler ile serum vanin-1 düzeyleri arasındaki korelasyon ilişkisi incelendiğinde FVC (%) ve tanı süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif korelasyon bulunmuştur (FVC (%); $p = 0,021$, $r = -0,314$), (Tanı süresi; $p = 0,011$ $r = -0,336$)

Sonuç

Literatürde görebildiğimiz kadarıyla; akciğer fibrozisiyle serum vanin-1 düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir insan çalışması bulunmamaktadır. Çalışmamızda serum vanin-1 düzeylerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmasa dahi oksidatif stres, inflamasyon ve fibrozis için düzenleyici rolü olduğu düşünülen vanin-1 enziminin özellikle İPF hastalığında tanısal ve prognostik değerinin incelenebilmesi için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İPF, vanin-1, fibrozis, biyomarker

ABSTRACT

Could serum vanin-1 level be a novel biomarker in patients with idiopathic pulmonary fibrosis?

Introduction and Aim

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a disease characterized by progressive fibrosis with a pattern of usual interstitial pneumonia (UIP) radiologically and pathologically, limited to the lungs, and with an unknown etiology. Various biomarkers have been studied to aid in the diagnosis of IPF and to distinguish it from interstitial lung diseases (ILD) due to other connective tissue diseases, but a practical biomarker has not been identified. Vascular non-inflammatory molecule-1 (vanin-1) is an enzyme protein involved in the coenzyme A metabolism pathway and has been shown to be associated with oxidative stress, inflammation, and fibrosis processes in the body. This study aimed to investigate serum vanin-1 levels in IPF patients and patients with interstitial lung disease due to connective tissue diseases (CTD-ILD) as a potential biomarker for diagnosing IPF.

Materials and Methods

A total of 84 patients, including 28 patients diagnosed with IPF, 28 patients diagnosed with CTD-ILD showing UIP or fibrotic non-specific interstitial pneumonia (NSIP) patterns on lung tomography, and 28 healthy volunteers, were prospectively evaluated in the study. Demographic data, anthropometric measurements, smoking status, and comorbidities of the patients and healthy volunteers were queried. Physical examination findings, laboratory values, pulmonary function tests, 6-minute walk tests, and Warrick scores were recorded for the IPF and CTD-ILD groups. Serum vanin-1 levels of patients and healthy volunteers were examined.

Results

The mean age of IPF patients was 69 ± 6 years, CTD-ILD group was 62 ± 11 years, and healthy control group was 56 ± 8 years, showing a statistically significant difference between the ages of IPF patients and the CTD-ILD group ($p=0.002$) and between IPF patients and healthy controls ($p<0.001$). While male gender predominance was observed in 26 patients (92%) in the IPF group, 20 female patients (71%) were observed in the CTD-ILD group, and female gender dominance was seen in the CTD-ILD and healthy control groups with 26 female patients (92%) ($p<0.001$). When comparing serum vanin-1 levels, the median vanin-1 level was found to be 4.35 (2.89-4.65) ng/ml in IPF patients, 3.23 (2.38-4.08) ng/ml in CTD-ILD patients, and 3.59 (2.82-5.53) ng/ml in the healthy control group. Although vanin-1 levels were higher in IPF patients compared to CTD-ILD patients and healthy controls, the difference was not statistically significant ($p=0.309$). When examining the correlation between variables and serum vanin-1 levels, a statistically significant negative correlation

was found between FVC (%) and time of diagnosis (FVC (%); $p=0.021$, $r = -0.314$), (Time of diagnosis; $p=0.011$ $r = -0.336$).

Conclusion

To the best of our knowledge, there are no human studies demonstrating the relationship between serum vanin-1 levels and lung fibrosis. Although our study did not reveal a statistically significant difference in serum vanin-1 levels between groups, further large-scale studies are needed to investigate the diagnostic and prognostic value of vanin-1 enzyme, which is thought to have a regulatory role in oxidative stress, inflammation and fibrosis, especially in IPF disease.

Keywords: IPF, vanin-1, fibrosis, biomarker



KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respiratory Research*. 2018;19(1):32. doi:10.1186/s12931-018-0730-2
2. Bartucci R, Salvati A, Olinga P, Boersma YL. Vanin 1: Its Physiological Function and Role in Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):3891. doi:10.3390/ijms20163891
3. Peros-Golubicic T, Sharma OP. *Clinical Atlas of Interstitial Lung Disease*. Springer Science & Business Media; 2006.
4. Travis WD, Colby TV, Koss MN, Rosado-de-Christenson ML, Müller NL, King TE. *Non-Neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract*. American Registry of Pathology and the Armed Forces Institute of Pathology; 2002. doi:10.55418/1881041794
5. Cottin V, Valenzuela C. Diagnostic approach of fibrosing interstitial lung diseases of unknown origin. *La Presse Médicale*. 2020;49(2):104021. doi:10.1016/j.lpm.2020.104021
6. 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(6):733-748. doi:10.1164/rccm.201308-1483ST
7. Buendía-Roldán I, Mejía M, Navarro C, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical behavior and aging associated comorbidities. *Respir Med*. 2017;129:46-52. doi:10.1016/j.rmed.2017.06.001
8. 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(9):e18-e47. doi:10.1164/rccm.202202-0399ST
9. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy*. 2005;60(6):715-734. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00761.x
10. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277-304. doi:10.1164/ajrccm.165.2.ats01
11. de Lauretis A, Veeraraghavan S, Renzoni E. Review Series: Aspects of Interstitial lung disease: Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: How does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis*. 2011;8(1):53-82. doi:10.1177/1479972310393758

12. Kavian N, Mehlal S, Marut W, et al. Imbalance of the Vanin-1 Pathway in Systemic Sclerosis. *The Journal of Immunology*. 2016;197(8):3326-3335. doi:10.4049/jimmunol.1502511
13. Guan W, Xu J, Shi Y, Wang X, Gu S, Xie L. VNN1 as a potential biomarker for sepsis diagnosis and its implications in immune infiltration and tumor prognosis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1236484. doi:10.3389/fmed.2023.1236484
14. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):1-19. doi:10.1038/nrdp.2017.74
15. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2):646-664. doi:10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00
16. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *The Clinical Respiratory Journal*. 2014;8(1):55-62. doi:10.1111/crj.12035
17. REGISTRATION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES BY 20 CENTRES OF RESPIRATORY MEDICINE IN FLANDERS: Acta Clinica Belgica: Vol 56, No 3. Accessed July 13, 2023. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/acb.2001.026>
18. Okumuş NG, Bingöl Z. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) ve Progresif Pulmoner Fibrozis (PPF) Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu 2023.
19. Iommi M, Bonifazi M, Faragalli A, et al. Occurrence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Italy: Latest Evidence from Real-World Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):2510. doi:10.3390/ijerph19052510
20. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respiratory Medicine*. 2009;103(8):1122-1129. doi:10.1016/j.rmed.2009.03.001
21. Department of Chest Diseases, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul, Turkey, Benan M, Nesrin M, et al. Evaluation of Patients with Fibrotic Interstitial Lung Disease: Preliminary results from the Turk-UIP Study. *Turk Thorac J*. 2021;22(2):102-109. doi:10.5152/TurkThoracJ.2021.20028
22. Strongman H, Kausar I, Maher TM. Incidence, Prevalence, and Survival of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. *Adv Ther*. 2018;35(5):724-736. doi:10.1007/s12325-018-0693-1
23. Sauleda J, Núñez B, Sala E, Soriano JB. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Natural History, Phenotypes. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(4):110. doi:10.3390/medsci6040110
24. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, Norris JM, Wilson CG, Brown KK. Mortality from Pulmonary Fibrosis Increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(3):277-284. doi:10.1164/rccm.200701-044OC

25. Betensley A, Sharif R, Karamichos D. A Systematic Review of the Role of Dysfunctional Wound Healing in the Pathogenesis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med*. 2016;6(1):2. doi:10.3390/jcm6010002
26. Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. *The Clinical Respiratory Journal*. 2022;16(2):84-96. doi:10.1111/crj.13466
27. Heukels P, Moor CC, von der Thüsen JH, Wijsenbeek MS, Kool M. Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment. *Respiratory Medicine*. 2019;147:79-91. doi:10.1016/j.rmed.2018.12.015
28. Mei Q, Liu Z, Zuo H, Yang Z, Qu J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update on Pathogenesis. *Front Pharmacol*. 2021;12:797292. doi:10.3389/fphar.2021.797292
29. Moore C, Blumhagen RZ, Yang IV, et al. Resequencing Study Confirms That Host Defense and Cell Senescence Gene Variants Contribute to the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(2):199-208. doi:10.1164/rccm.201810-1891OC
30. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Published online December 20, 2012. doi:10.1164/ajrccm.155.1.9001319
31. Ley B, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol*. 2013;5:483-492. doi:10.2147/CLEP.S54815
32. Gustafson T, Dahlman-Höglund A, Nilsson K, Ström K, Tornling G, Torén K. Occupational exposure and severe pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2007;101(10):2207-2212. doi:10.1016/j.rmed.2007.02.027
33. Hubbard R, Cooper M, Antoniak M, et al. Risk of cryptogenic fibrosing alveolitis in metal workers. *Lancet*. 2000;355(9202):466-467. doi:10.1016/S0140-6736(00)82017-6
34. Naik PK, Moore BB. Viral infection and aging as cofactors for the development of pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(6):759-771. doi:10.1586/ers.10.73
35. Zaman T, Lee JS. Risk factors for the development of idiopathic pulmonary fibrosis: A review. *Curr Pulmonol Rep*. 2018;7(4):118-125. doi:10.1007/s13665-018-0210-7
36. 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(1):136-142. doi:10.1183/09031936.06.00037005
37. Gastroesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study - PubMed. Accessed November 30, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21829051/>

38. Loyd JE. Pulmonary fibrosis in families. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;29(3 Suppl):S47-50.
39. García-Sancho C, Buendía-Roldán I, Fernández-Plata MR, et al. Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2011;105(12):1902-1907. doi:10.1016/j.rmed.2011.08.022
40. The genetics of interstitial lung diseases - PubMed. Accessed November 30, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31554702/>
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):2232-2239. doi:10.1001/jama.2013.5827
42. Huang Y, Ma SF, Espindola MS, et al. Microbes Are Associated with Host Innate Immune Response in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(2):208-219. doi:10.1164/rccm.201607-1525OC
43. Molyneaux PL, Willis-Owen SAG, Cox MJ, et al. Host-Microbial Interactions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(12):1640-1650. doi:10.1164/rccm.201607-1408OC
44. Armanios MY, Chen JJL, Cogan JD, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2007;356(13):1317-1326. doi:10.1056/NEJMoa066157
45. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein ALA, et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PLoS One.* 2010;5(5):e10680. doi:10.1371/journal.pone.0010680
46. Martinez FJ, Chisholm A, Collard HR, et al. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *Lancet Respir Med.* 2017;5(1):61-71. doi:10.1016/S2213-2600(16)30325-3
47. Oldham JM, Noth I. Idiopathic pulmonary fibrosis: early detection and referral. *Respir Med.* 2014;108(6):819-829. doi:10.1016/j.rmed.2014.03.008
48. Collard HR, Tino G, Noble PW, et al. Patient experiences with pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2007;101(6):1350-1354. doi:10.1016/j.rmed.2006.10.002
49. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1811-1823. doi:10.1056/NEJMra1705751
50. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *Lancet.* 2022;400(10354):769-786. doi:10.1016/S0140-6736(22)01052-2
51. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008;63 Suppl 5:v1-58. doi:10.1136/thx.2008.101691

52. Wells AU, Hirani N, on behalf of the BTS Interstitial Lung Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline. *Thorax*. 2008;63(Supplement 5):v1-v58. doi:10.1136/thx.2008.101691
53. Sellarés J, Hernández-González F, Lucena CM, et al. Auscultation of Velcro Crackles is Associated With Usual Interstitial Pneumonia. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(5):e2573. doi:10.1097/MD.0000000000002573
54. Pereira CAC, Soares MR, Boaventura R, et al. Squawks in interstitial lung disease prevalence and causes in a cohort of one thousand patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(29):e16419. doi:10.1097/MD.00000000000016419
55. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017;389(10082):1941-1952. doi:10.1016/S0140-6736(17)30866-8
56. Türk Toraks Derneği. Accessed January 4, 2024. https://toraks.org.tr/site/community/library/bRhTSGc0ZBpE7M_B
57. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68. doi:10.1164/rccm.201807-1255ST
58. Drakopanagiotakis F, Wujak L, Wygrecka M, Markart P. Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Matrix Biology*. 2018;68-69:404-421. doi:10.1016/j.matbio.2018.01.023
59. Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Switzerland: Diagnosis and Treatment. *Respiration*. 2017;93(5):363-378. doi:10.1159/000464332
60. 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(7):744-750. doi:10.1164/rccm.200510-1545OC
61. Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA, et al. Elevated brain natriuretic peptide predicts mortality in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010;36(4):819-825. doi:10.1183/09031936.00173509
62. Guiot J, Moermans C, Henket M, Corhay JL, Louis R. Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung*. 2017;195(3):273-280. doi:10.1007/s00408-017-9993-5
63. Kitamura S, Hiwada K, Kobayashi J, et al. [Use of the the ED046 kit to analyze serum KL-6 in patients with pneumonitis]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1996;34(6):639-645.
64. 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(3):378-381. doi:10.1164/ajrccm.165.3.2107134
65. Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2006;11(2):164-168. doi:10.1111/j.1440-1843.2006.00834.x
 66. 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(1):52-57. doi:10.1136/thorax.58.1.52
 67. 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(3 Pt 1):1109-1114. doi:10.1164/ajrccm.162.3.9910080
 68. 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. doi:10.1186/1746-1596-6-25
 69. Rosas IO, Richards TJ, Konishi K, et al. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med*. 2008;5(4):e93. doi:10.1371/journal.pmed.0050093
 70. 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(1):67-76. doi:10.1164/rccm.201101-0058OC
 71. 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(5):1422-1429. doi:10.1378/chest.11-2735
 72. Ando M, Miyazaki E, Ito T, et al. Significance of serum vascular endothelial growth factor level in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2010;188(3):247-252. doi:10.1007/s00408-009-9223-x
 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(5):1119-1127. doi:10.1183/09031936.00059810
 74. Boros PW, Franczuk M, Wesolowski S. Value of spirometry in detecting volume restriction in interstitial lung disease patients. Spirometry in interstitial lung diseases. *Respiration*. 2004;71(4):374-379. doi:10.1159/000079642
 75. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration*. 2004;71(3):209-213. doi:10.1159/000077416

76. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2009;103(8):1209-1215. doi:10.1016/j.rmed.2009.02.001
77. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-117. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102
78. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1428-1446. doi:10.1183/09031936.00150314
79. Lancaster LH. Utility of the six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Multidisciplinary Respiratory Medicine.* 2018;13(1):45. doi:10.1186/s40248-018-0158-z
80. Müller NL. Clinical value of high-resolution CT in chronic diffuse lung disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157(6):1163-1170. doi:10.2214/ajr.157.6.1950859
81. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J, Richeldi L, Wilson KC. The 2018 Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Guidelines: Surgical Lung Biopsy for Radiological Pattern of Probable Usual Interstitial Pneumonia Is Not Mandatory. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(9):1089-1092. doi:10.1164/rccm.201907-1324ED
82. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):138-153. doi:10.1016/S2213-2600(17)30433-2
83. Kebbe J, Abdo T. Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy. *J Thorac Dis.* 2017;9(Suppl 10):S996-S1010. doi:10.21037/jtd.2017.06.39
84. Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI, Ix JH, Kervitsky A, King TE. Baseline BAL neutrophilia predicts early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2008;133(1):226-232. doi:10.1378/chest.07-1948
85. Ju Ryu Y, Pyo Chung M, Han J, et al. Bronchoalveolar lavage in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *Respiratory Medicine.* 2007;101(3):655-660. doi:10.1016/j.rmed.2006.06.003
86. 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(6):788-824. doi:10.1164/rccm.2009-040GL
87. Transbronchial biopsy is useful in predicting UIP pattern | Respiratory Research | Full Text. Accessed January 8, 2024. <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-13-96>

88. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis - PubMed. Accessed January 8, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26562389/>
89. Troy LK, Grainge C, Corte T, et al. Cryobiopsy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease (COLDICE): protocol of a multicentre study. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6(1):e000443. doi:10.1136/bmjresp-2019-000443
90. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(10):1161-1167. doi:10.1164/rccm.201508-1632OC
91. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis - PubMed. Accessed January 11, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16809633/>
92. Prasad R, Gupta N, Singh A, Gupta P. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: Current issues. *Intractable Rare Dis Res.* 2015;4(2):65-69. doi:10.5582/irdr.2015.01009
93. Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2015;109(6):661-670. doi:10.1016/j.rmed.2015.02.002
94. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J.* 2017;50(4):1701209. doi:10.1183/13993003.01209-2017
95. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366(21):1968-1977. doi:10.1056/NEJMoa1113354
96. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1079-1087. doi:10.1056/NEJMoa1103690
97. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-2082. doi:10.1056/NEJMoa1402584
98. Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S, Stansen W, Huggins JT, Raghu G. First Data on Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Forced Vital Capacity of ≤ 50 % of Predicted Value. *Lung.* 2016;194(5):739-743. doi:10.1007/s00408-016-9912-1
99. Therapeutic effects of nintedanib are not influenced by emphysema in the INPULSIS trials | European Respiratory Society. Accessed November 24, 2023. <https://erj.ersjournals.com/content/53/4/1801655>
100. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension

study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med.* 2019;7(1):60-68. doi:10.1016/S2213-2600(18)30339-4

101. Conte E, Gili E, Fagone E, Fruciano M, Iemmolo M, Vancheri C. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- β -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharm Sci.* 2014;58:13-19. doi:10.1016/j.ejps.2014.02.014
102. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760-1769. doi:10.1016/S0140-6736(11)60405-4
103. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083-2092. doi:10.1056/NEJMoa1402582
104. Zang C, Zheng Y, Wang Y, Li L. The effects and safety of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Med Res.* 2021;26(1):129. doi:10.1186/s40001-021-00601-y
105. Costabel U, Albera C, Lancaster LH, et al. An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP). *Respiration.* 2017;94(5):408-415. doi:10.1159/000479976
106. Fisher M, Nathan SD, Hill C, et al. Predicting Life Expectancy for Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(3-b Suppl):S17-S24. doi:10.18553/jmcp.2017.23.3-b.s17
107. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2016;71(5):429-435. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207011
108. Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2014;19(5):740-747. doi:10.1111/resp.12297
109. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2008;13(3):394-399. doi:10.1111/j.1440-1843.2007.01205.x
110. Iwanami Y, Ebihara K, Nakao K, et al. Benefits of Pulmonary Rehabilitation in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Receiving Antifibrotic Drug Treatment. *J Clin Med.* 2022;11(18):5336. doi:10.3390/jcm11185336
111. Blivet S, Philit F, Sab JM, et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest.* 2001;120(1):209-212. doi:10.1378/chest.120.1.209

112. Kistler KD, Nalysnyk L, Rotella P, Esser D. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med.* 2014;14:139. doi:10.1186/1471-2466-14-139
113. B L, Hr C, Te K. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2011;183(4). doi:10.1164/rccm.201006-0894CI
114. Balestro E, Calabrese F, Turato G, et al. Immune Inflammation and Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PloS one.* 2016;11:e0154516. doi:10.1371/journal.pone.0154516
115. M A, T K, S Y, M S. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2008;178(4). doi:10.1164/rccm.200709-1365OC
116. 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(3):265-275. doi:10.1164/rccm.201604-0801CI
117. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest.* 2010;137(1):129-137. doi:10.1378/chest.09-1002
118. 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(2):356-363. doi:10.1183/09031936.00159709
119. Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *Eur Respir J.* 2015;46(2):512-520. doi:10.1183/13993003.00419-2015
120. Cuerpo S, Moisés J, Hernández-González F, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: Does clinical stratification or steroid treatment matter? *Chron Respir Dis.* 2019;16:1479973119869334. doi:10.1177/1479973119869334
121. Burgel PR, Contoli M, López-Campos JL. *Acute Exacerbations of Pulmonary Diseases.* European Respiratory Society; 2017.
122. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis (AE-IPF): an overview of current and future therapeutic strategies - PubMed. Accessed March 4, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31994940/>
123. Hirano C, Ohshimo S, Horimasu Y, et al. Baseline High-Resolution CT Findings Predict Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: German and Japanese Cohort Study. *J Clin Med.* 2019;8(12):2069. doi:10.3390/jcm8122069
124. Meyer KC. Acute exacerbations of interstitial lung disease: what is the best treatment? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2021;38(1):e2021001. doi:10.36141/svldd.v38i1.11520

125. Kreuter M, Polke M, Walsh SLF, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: international survey and call for harmonisation. *Eur Respir J*. 2020;55(4):1901760. doi:10.1183/13993003.01760-2019
126. Juarez MM, Chan AL, Norris AG, Morrissey BM, Albertson TE. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis-a review of current and novel pharmacotherapies. *J Thorac Dis*. 2015;7(3):499-519. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.17
127. <https://books.ersjournals.com/content/acute-exacerbations-of-pulmonary-diseases>. Accessed March 4, 2024. <https://books.ersjournals.com/content/acute-exacerbations-of-pulmonary-diseases>
128. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest*. 2011;140(1):221-229. doi:10.1378/chest.10-2572
129. Fernández Fabrellas E, Peris Sánchez R, Sabater Abad C, Juan Samper G. Prognosis and Follow-Up of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(2):51. doi:10.3390/medsci6020051
130. Ley B, Bradford WZ, Weycker D, Vittinghoff E, du Bois RM, Collard HR. Unified baseline and longitudinal mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1374-1381. doi:10.1183/09031936.00146314
131. Predictors of Mortality Poorly Predict Common Measures of Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis - PMC. Accessed January 16, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5027229/>
132. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis - PubMed. Accessed January 16, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22586007/>
133. Fujii H, Hara Y, Saigusa Y, et al. ILD-GAP Combined with the Charlson Comorbidity Index Score (ILD-GAPC) as a Prognostic Prediction Model in Patients with Interstitial Lung Disease. *Can Respir J*. 2023;2023:5088207. doi:10.1155/2023/5088207
134. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, et al. Predicting Survival Across Chronic Interstitial Lung Disease: The ILD-GAP Model. *Chest*. 2014;145(4):723-728. doi:10.1378/chest.13-1474
135. van Diepen JA, Jansen PA, Ballak DB, et al. Genetic and pharmacological inhibition of vanin-1 activity in animal models of type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2016;6:21906. doi:10.1038/srep21906
136. Role of the Vnn1 pantetheinase in tissue tolerance to stress - PubMed. Accessed January 22, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25110008/>
137. Lipid-Induced Hepatocyte-Derived Extracellular Vesicles Regulate Hepatic Stellate Cells via MicroRNA Targeting Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ - ClinicalKey. Accessed January 25, 2024. <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0->

S2352345X15001307?returnurl=https%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2352345X15001307%3Fshowall%3Dtrue&referrer=

138. Enhanced hepatotoxicity by acetaminophen in Vanin-1 knockout mice is associated with deficient proliferative and immune responses - ScienceDirect. Accessed January 25, 2024. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443916300278?via%3Dihub>
139. Hosohata K, Ando H, Fujiwara Y, Fujimura A. Vanin-1: a potential biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Toxicology*. 2011;290(1):82-88. doi:10.1016/j.tox.2011.08.019
140. Hosohata K, Jin D, Takai S, Iwanaga K. Vanin-1 in Renal Pelvic Urine Reflects Kidney Injury in a Rat Model of Hydronephrosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(10):3186. doi:10.3390/ijms19103186
141. Martin F, Penet MF, Malergue F, et al. Vanin-1^{-/-} mice show decreased NSAID- and *Schistosoma*-induced intestinal inflammation associated with higher glutathione stores. *J Clin Invest*. 2004;113(4):591-597. doi:10.1172/JCI19557
142. Kawada M, Arihiro A, Mizoguchi E. Insights from advances in research of chemically induced experimental models of human inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13(42):5581-5593. doi:10.3748/wjg.v13.i42.5581
143. Xiao C, Biagini Myers JM, Ji H, et al. Vanin-1 expression and methylation discriminate pediatric asthma corticosteroid treatment response. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):923-931.e3. doi:10.1016/j.jaci.2015.01.045
144. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol*. 1991;18(10):1520-1528.
145. Vanin1 (VNN1) in chronic diseases: Future directions for targeted therapy - ScienceDirect. Accessed February 28, 2024. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299923007343?via%3Dihub>
146. Jansen PAM, Kamsteeg M, Rodijk-Olthuis D, et al. Expression of the Vanin Gene Family in Normal and Inflamed Human Skin: Induction by Proinflammatory Cytokines. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009;129(9):2167-2174. doi:10.1038/jid.2009.67
147. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury - PubMed. Accessed March 7, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29632419/>
148. Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol*. 1986;1(5):309-334. doi:10.1007/BF03259846
149. Kishimoto Y, Saita E, Ohmori R, Kondo K, Momiyama Y. High plasma concentrations of vanin-1 in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2024;39(1):10-17. doi:10.1007/s00380-023-02305-1

150. Lu H, Zhang A, Wen D, et al. Plasma Vanin-1 as a Novel Biomarker of Sepsis for Trauma Patients: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Infect Dis Ther.* 2021;10(2):739-751. doi:10.1007/s40121-021-00414-w
151. Zhang X, Cong W, Lu A. Vanin-1 as a novel biomarker for chronic obstructive pulmonary disease. *Heart & Lung.* 2022;56:91-95. doi:10.1016/j.hrtlng.2022.06.0

