

İdiyopatik Pulmoner Fibroziste Patolojik Bulgular ve Özellikler

Pathological Findings and Characteristics in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Dr. Halide Nur ÜRER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi SUAM, Tıbbi Patoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) tipik klinik, radyolojik ve patolojik değişiklikler ile karakterize, kronik, progresif, fibrotik interstisyel akciğer hastalığıdır. İdiyopatik pulmoner fibrozis klinik ve radyolojik bir terminoloji olarak kabul edilirken patolojik karşılığı usual interstisyel pnömoni (UİP) şeklinde adlandırılmaktadır. Etiyopatogeneze çevresel ve genetik faktörler sporadik ve ailesel hastalığın bir arada etkileşimi söz konusudur. Pnömonositlerde surfaktan ve telomer proteinlerinde çeşitli mutasyonlar bulunur. Tekrarlanan epitelyal hasar, apoptoz gelişimi, mikroçevre, epitelyal mezenkimal transformasyon sonucu progresif fibroblastik aktivasyon temel değişikliktir. İmmünize T lenfositler, uyarılmış makrofajlar, sitokin ve mediyatörler rol oynayan inflamatuvar aktörlerdir. Histopatolojik tabloda mekansal ve zamansal fibrozis heterojenitesi bulunur. Yamasal interstisyel fibrozis, bal peteği akciğer ve fibroblastik odaklar karakteristik lezyonlardır. Güncel histopatolojik tanı sınıflaması kesin, olası ve muhtemel UİP patern ile tanıyı dışlayan kriterleri içerir. Ayırıcı tanıda UİP paterni oluşturabilecek ve morfolojiyi taklit edebilecek hastalıklar değerlendirilir. Tanısal girişim yöntemleri arasında transbronşiyal biyopsi yer almakla birlikte transbronşiyal kriyobiopsi ve cerrahi invaziv yöntem en sık tercih edilir. Hastalık tanısının klinik, radyolojik ve patolojik multidisipliner konsensus ile alınması şiddetle vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Usual interstisyel pnömoni, fibroblastik odaklar, bal peteği.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Halide Nur ÜRER
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi SUAM, Tıbbi Patoloji Kliniği, İstanbul
e-posta: nururer@yahoo.com
DOI: 10.5152/gghs.2017.0017

SUMMARY

Idiopathic pulmonary fibrosis is a chronic and progressive fibrotic interstitial lung disease characterized by typical clinical, radiological, and pathological changes. The term idiopathic pulmonary fibrosis is considered to belong to the clinical and radiological terminology, whereas its definition in pathology is usual interstitial pneumonia (UIP). Its etiopathogenesis involves interaction of environmental and genetic factors with sporadic and familial predisposing factors. A variety of mutations exist in surfactant and telomere proteins in pneumonocytes. The basic change is the progressive fibroblastic activation resulting from repeated epithelial damage, apoptotic development, microenvironment, and epithelial mesenchymal transformation. Immunized T lymphocytes, activated macrophages, cytokines, and mediators are the inflammatory actors playing a role in the condition. Its histopathology involves spatial and temporal fibrosis heterogeneity. Patchy interstitial fibrosis, honeycomb lung, and fibroblastic foci are the characteristic lesions. The current histopathological diagnosis classification involves diagnosis of exclusion using definite, probable, and possible UIP patterns. Diseases that may form a UIP pattern and can mimic the morphology are considered in its differential diagnosis. Although transbronchial biopsy is among the diagnostic intervention methods, the transbronchial cryobiopsy and surgical invasive method are the most widely preferred ones. It is strongly stressed that the disease is diagnosed upon a clinical, radiological, and pathological multidisciplinary consensus.

Keywords: Usual interstitial pneumonia, fibroblast foci, honeycombing.

GİRİŞ

İdiyopatik pulmoner fibrozis tipik klinik, radyolojik ve patolojik değişimler ile karakterize, antiinflamatuar ve kortikosteroid tedavilere yanıtızsız, kronik, progresif fibrotik interstisyel akciğer hastalığıdır. Tanıyı takiben hastalar 5-10 yıl içinde kaybedilir. Genellikle dördüncü, beşinci dekatta rastlanan hastalığın belirtileri daha erken ortaya çıkmakla birlikte akciğer fonksiyonlarında ciddi kayıba kadar sessiz kalabilir.

İdiyopatik interstisyel akciğer hastalıkları ilk kez 1969 yılında Liebow tarafından organa özel bir hastalık grubu olarak tanımlandı. Bu tarihten itibaren günümüze kadar sınıflamada dinamik değişiklikler oldu (Tablo 1). Kimi hastalıklar dışlanırken bazı yeni antiteler sınıflamada yer aldı. Her biri bir öncekinden kısmen farklı yaklaşımlarda İPF değişmeyen en önemli hastalık idi. Diğer taraftan anglosakson literatürde hastalık kriptojenik fibrozis alveolit olarak adlandırılrsa da günümüzde kabul görmemektedir. İdiyopatik pulmoner fibrozis klinik ve radyolojik bir terminoloji olarak kabul edilirken patolojik karşılığı UIP şeklinde adlandırılmaktadır⁽⁵⁾.

İdiyopatik pulmoner fibrozisin patogenezi henüz tam anlamıyla çözülebilmemiş değildir. Çeşitli hipotezler hastalığı neyin tetiklediğini ve nasıl geliştiğini açıklamaya çalışmaktadır. Diğer idiyopatik interstisyel pnömonilerde olduğu gibi İPF etiyojisinde çevresel ve genetik faktörlerin bir arada etkileşimi söz konusudur⁽⁶⁻⁸⁾. Hastalığın ileri yaşta gelişmesi gene-

tik sendrom hipotezi ile açıklanmaktadır. Akciğerde yaşlanmayla gelişen küçük miktarda hasarların kümülatif birikimin zamanla hücrede tamir kusuruna yol açtığı ileri sürülmektedir⁽⁹⁾. Diğer taraftan sürekli tekrarlanan epitelyal hasarla karakterize bir yara iyileşme komponenti olan otoinflamasyon teorisi, UIP gelişiminde tekrar önem kazanmaktadır. İmmünize T-lenfositlerin alt tipleri T_H1, T_H2, T_H17, regülatuar T-lenfositler patogeneze önem kazanmaktadır⁽¹⁰⁾. Lenfositler tarafından uyarılan makrofajlar (M1, M2) diferansiye olur ve çeşitli sitokinler, mediyatörler açığa çıkar⁽⁹⁾. Profibrotik sitokinler arasında TGF-β, IL-10, IL-13, endotelin, TNF-α, insülin benzeri büyüme faktörü (ILGF), transkriptik faktör GATA-3 yer alır⁽¹¹⁻¹³⁾. İnterstisyel mikroçevrede CCR7 ekspresyon artışı, proteaz ve tenaskin açığa çıkmasıyla epitelyal hasar, sürfaktan kaybı ve alveolar kollaps gelişimi tekrar ve tekrar eder⁽¹³⁾. Bronkoalveolar lavajda eriyebilir mediyatörler ve immünhistokimyasal çalışmalar ile çok sayıda apoptotik faktörün arttığı tespit edilmiştir⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Fas, p53, p21, Bax, caspase-3 hastalıkta artış gösteren mediyatörler ile birlikte pnömonosit kaybı, epitelyal mezenkimal transformasyon gösteren alveolar epitel hücreleri, perisit ve endotel hücreleri, sirküler ve lokal fibroblastlar, miyofibroblastik proliferasyon tetikleyerek bitmeyen bir fibrozise neden olur⁽¹⁰⁾. Böylece lezyonda uzun iğsi hücreli, hiposellüler kollajenize eski fibrozis ile mikroid zeminde daha hipersellüler, oval hücrelerden oluşan genç bağ doku oluşumları fibroblastik odaklar aynı anda bulunur.

Tablo 1. İdiyopatik interstisyel pnömoni sınıflaması tarihsel gelişim⁽¹⁻⁵⁾.

Liebow (1969)	Katzenstein (1997)	Müller ve Colby (1997)	ATS/ERS (2002)	ATS/ERS (2013)
İdiyopatik interstisyel pnömoni	Usual interstisyel pnömoni	Usual interstisyel pnömoni	Usual interstisyel pnömoni	Majör idiyopatik interstisyel pnömoni
Bronşiolitis obliterans-interstisyel pnömoni	Nonspesifik interstisyel pnömoni	Nonspesifik interstisyel pnömoni	Nonspesifik interstisyel pnömoni	İdiyopatik interstisyel pnömoni
Diffüz alveolar hasar	Deskuamatif interstisyel pnömoni	Deskuamatif interstisyel pnömoni	Organize pnömoni	Nonspesifik interstisyel pnömoni
Akut interstisyel pnömoni	Deskuamatif interstisyel pnömoni	Bronşiolitis obliterans organize pnömoni	Diffüz alveolar hasar	Respiratuar bronşiolit-interstisyel akciğer hastalığı
Lenfoid interstisyel pnömoni	Diffüz alveolar hasar	Akut interstisyel pnömoni	Respiratuar bronşiolit	Deskuamatif interstisyel pnömoni
Deskuamatif interstisyel pnömoni			Deskuamatif interstisyel pnömoni	Kriptojenik organize pnömoni
Dev hücreli interstisyel pnömoni			Lenfoid interstisyel pnömoni	Akut interstisyel pnömoni
				Nadir idiyopatik interstisyel pnömoni
				İdiyopatik lenfoid interstisyel pnömoni
				İdiyopatik plöroparankimal fibroelastozis
				Sınıflanmayan idiyopatik interstisyel pnömoni

İdiyopatik pulmoner fibrozisin sporadik ve ailesel olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Her ikisinde çevresel ve genetik mutasyonlar etkindir. Ancak sporadik formda çevresel etki ailesel formda ise genetik etki daha baskındır⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Son yıllarda olguların yaklaşık %20'sinin ailesel geçiş gösterdiği vurgulanmaktadır⁽²⁰⁻²³⁾. Hastalık gelişiminde etkili olan çeşitli genetik mutasyonel proteinler ve rastlanma oranı Tablo 2'de sunulmuştur⁽¹⁷⁾. Mutasyon sonucunda surfaktan proteininin artan hatalı katlanması pnömonositte hücresel hasara neden olur ve böylece yeniden programlanmış epitel hücre tipi gelişir. Diğer önemli mutasyon TERT ve TERC telomeraz gen mutasyonları telomer tamirini engelleyerek kısalmasına neden

olur^(24,25). Sonuçta apoptozisle son bulan geri dönüşümsüz süreç başlar. Böylece rejenerasyon ve tamir hasarlanması periferik akciğer kök hücre azalmasına yol açar^(26,27).

Tipik Histopatolojik Lezyonlar

Usual interstisyel pnömoni; akciğer lobülünde tipik yamasal tutulum, parankimal hasar ve fibrozisle karakterize lezyonlara sahiptir⁽²⁸⁾. Histopatolojik değişikliklerin diffüz dağılımı nedeniyle UIP'i end stage akciğer hastalığı olarak kabul eden görüş bulunmaktadır⁽²⁹⁾. Akciğer sekonder lobülde geri dönüşümsüz asinus kaybı bu görüşü destekler. Akciğer embriyogenezinde psödoglandüler, kanaliküler, sakküler ve

Tablo 2. İdiyopatik pulmoner fibroziste genetik mutasyonlar.

Protein	Alt tipi	Yüzde oranlar
Surfaktan proteinleri	Surfaktan protein C (SFTPC)	2-25
	Surfaktan protein A2 (SFTPA2)	< 1
	ATP bağlı protein A3 (ABCA3)	< 1
Telomer proteinleri	Telomeraz reverz transkriptaz (TERT)	8-15
	İnsan telomeraz RNA komponenti (hTR)	< 1
	Diskerin (DKC1)	< 1
	Telomer interaktif faktör 2 (TINF2)	< 1
	Telomer regülatuar helikaz (RTEL1)	5

son olarak alveolar evre vardır. Usual interstisyel pnömonide ise bu saat geriye doğru geri dönüşümsüz döner. Sonuçta alveolar çatı parçalanarak fibrozisle çevrili glandüler hava yolu oluşur. Rezeksiyon örnekleri ve otopsi makroskopik incelemede plevra arnavut kaldırım taşı görünümündedir. Bu subplevral yamasal tutulum ve interlobüler septalarda gelişen skara bağlıdır. Kesitlerde akciğer periferinde bal peteği kistler normal süngerimsi parankim arasında yer alır. Histopatolojik incelemede UIP paternine özgü tipik lezyonlar, çatı hasarı oluşturan yamasal interstisyel fibroz, bal peteği akciğer ve fibroblastik odaklardır. Usual interstisyel fibrozis gelişen interstisyel fibrozis diğer interstisyel hastalıklardan farklı olarak mekânsal ve zamansal heterojenite gösterir.

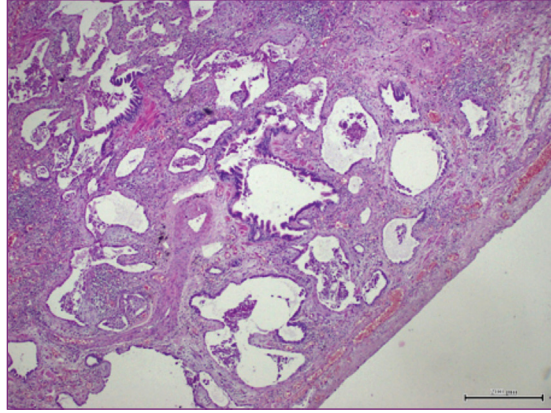
Yamasal İnterstisyel Fibrozis

Hastalıkta fibrozisin niteliği karakteristiktir. Mikroskopik incelemeye en küçük büyütme ile başlamak en iyi tanı yaklaşımıdır. Tamamen normal parankime komşu yamasal tutulum gösteren fibrozis subplevral ve interlobüler septal dağılım gösterir (Resim 1). Lezyon ve parankim geçişi keskin sınırlıdır ve bunu bir büyük büyütme alanında görmek mümkündür. Diğer taraftan lobülün santral bronkosentrik asiner yapıları korunmuş olduğundan parankimal dağılım yamasaldır (mekânsal). Ancak hastalığın ilerleyen evresinde fibrozis tüm lobüle yayılır.

Bal Peteği Akciğer

Bal peteği, sekonder lobül periferinde alveolar çatının yıkılıp yerine fibrozis ile çevrelenen kistik yapı gelişimidir (Resim 2). Patolojik ve radyolojik incelemede farklı çapta kistler saptanır. Mikroskopik ve makroskopik büyüklükte hava boşlukları bronşiyoller,

Resim 2. Subplevral alanda fibrozisle çevrili çok sayıda bal peteği kistler (H&E, x40).

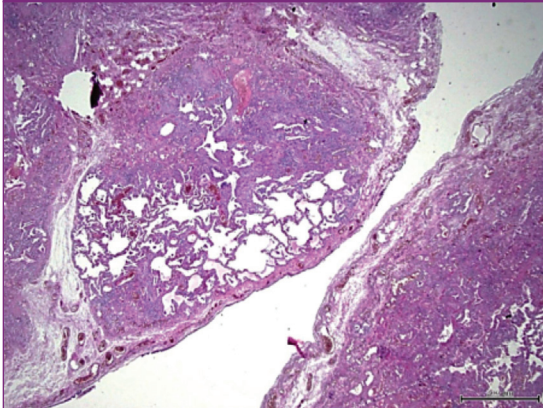


küboidal veya skuamöz metaplazik epitel ile döşenebilir. Kist içi boş veya mûsin ya da makrofaj, nötrofil ve fibrin dolu olabilir. Subplevral ve paraseptal fibrozis kistin mutlaka üç kenarını çevrelemelidir. Lobüler yapının tamamen kayıba uğradığı traksiyon bronşektazisini bal peteği akciğerden ayırmak radyolojik ve patolojik açıdan güç olabilir. Bu nedenle bal peteği akciğer yerine intralobüler mikrokistik obliterasyon terimi önerilmektedir⁽²⁹⁾. Hastalığın ilerleyen evrelerinde kist duvarında sekonder enfeksiyon gelişebilir.

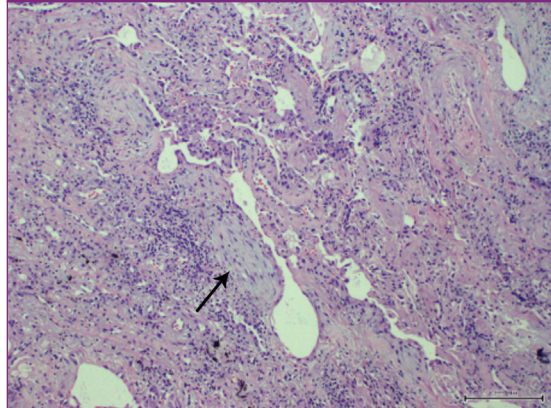
Fibroblastik Fokus

Fibroblastik fokus, kollajenize fibrozisin periferinde ödemli mikroid matriksli aktif fibroblastlardan oluşan proliferasyondur (Resim 3). Hücreler alveolar yüzeye paralel iğsi nükleusludur. Genç ödemli bağ dokusu kuboidal veya yassılaştırmış alveolar epitel hücresi ile çevrilidir. Fibroblastik odaklar hiposellüler kollajenize fibrozisle birlikte bulunup hastalığın tek-

Resim 1. Mikroskopik küçük büyütme alanında subplevral ve paraseptal yamalı interstisyel fibrozis (H&E, x40).



Resim 3. Alveolar epitel altında mikroid stromalı proliferatif iğsi hücrelerden oluşan fibroblastik fokus(ok) (H&E, x 200).



Tablo 3. Histopatolojik UIP kriterleri⁽³¹⁾.

Kesin UIP paterni (Tüm kriter dahil)	Olası UIP paterni	Muhtemel UIP paterni (Tüm kriter dahil)	UIP dışı patern
• Belirgin fibrozis/çatı hasarı, ± subplevral paraseptal bal peteği akciğer • Yamasal parankimal fibrozis • Fibroblastik odak • Usual interstisyel pnömoniyi dışlayan bulgular	• Belirgin fibrozis/çatı hasarı, ± subplevral paraseptal bal peteği akciğer • Yamasal fibrozis veya fibroblastik odak yokluğu • Usual interstisyel pnömoniyi dışlayan bulguların yokluğu • Sadece bal peteği akciğer (end stage akciğer)	• Yamasal veya diffüz parankimal fibrozis • Diğer UIP bulgu yokluğu • Usual interstisyel pnömoniyi dışlayan bulgular	• Hiyalin membran • Organize pnömoni • Granülom • Bal peteği uzağında belirgin interstisyel inflamasyon • Bronkosentrik tutulum

rarlayan epizotlarını yansıtır. Diğer bir değişle farklı yaştaki (zamansal) fibrozis birlikteliğini gösterir. Fibroblastik odağın ayırıcı tanısında organize fibroblastik tıkaç (mason cismi) bulunur. Lezyonun alveolar epitel altında lokalizasyonu, iğsi veya çan şekli, dalanma veya kompleks yapı göstermemesi, çevre dokuya sıkı tutunması, kollajenize fibrozise komşuluğu ve paralel yerleşimi fibroblastik fokus lehinedir⁽³⁰⁾.

Güncel sınıflama, histopatolojik lezyonların varlığına göre kesin, olası, muhtemel UIP tanı kriterleri belirlemiştir (Tablo 3). Sınıflama aynı zamanda dışlamaya dayandığı için histopatolojik tabloda olmaması gereken lezyonları tanımlar. Yukarıda açıklanan tüm histopatolojik bulguların varlığı kesin UIP paterni için geçerlidir. Olası patern tanısında akciğer ya tamamen bal peteği kistler içermelidir ya da subplevral paraseptal dağılımlı çatı hasarı/balpeteği eşlik eden fibroblastik fokus veya yamasal fibrozis (ikisi aynı anda olmamalı) bulunmalıdır. Sadece diffüz veya yamasal fibrozis varlığı ile kesin ve dışlayan lezyonların bulunmaması muhtemel UIP tanısı için geçerlidir.

Tanıyı dışlayıcı tipik histopatolojik lezyonlar her ne kadar UIP paternde bulunmaması gerekse de İPF akut atak döneminde ve enfeksiyon gelişiminde mevcuttur⁽³²⁾. Temel değişiklikler interstisyel tipik fibrotik tabloya eşlik eden akut alveolar hasar varlığıdır. Akut ve kronik lezyonlar aynı örnekte yer alır. Histopatolojik değişiklikler ayrı komponentler halinde ya da ayırt edilmesi güç miks halde bulunabilir. İnterstisyel fibrozisle birlikte farklı eksüdatif veya proliferatif evrede diffüz alveolar hasar bulunur. Organize pnömoni, alveolar fibrin ve eksüda, hiyalin membran, tip II pnömositler, bal peteği ve tipik interstisyel fibrozis UIP akut atak tablosudur. Bu nedenle diffüz alveolar hasar lezyonlarının her zaman UIP paternini dışlamayacağı bilinmelidir, ayırıcı tanıda atak ve enfeksiyon varlığı

dikkate alınmalıdır. İdiyopatik interstisyel fibrozis dışında diğer UIP paterni gösteren kollajen vasküler hastalıklar, hipersensitivite pnömonisi, asbestozisde de akut atak gelişebileceği dikkate alınmalıdır⁽³⁰⁾.

Ayırıcı Tanı

Usual interstisyel pnömoni ile karakterize İPF, prototipik klinik bir sendromdur. Her ne kadar birçok sağlık hizmeti sunan merkezlerde eş anlamda değerlendirilse de iki terimin sinonim olmadığı asla unutulmamalıdır. Histopatolojik UIP paterne sebebi bilinenden idiyopatik forma kadar geniş bir hastalık yelpazesinde rastlamak mümkündür (Tablo 4). Başta yaygın fibrozis ile karakterize nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) ayırıcı tanı güçlüğü yaratır. İnterstisyel tutulumun homojen niteliği ile bal peteği kistler ve fibroblastik

Tablo 4. Usual interstisyel pnömonide morfolojik ayırıcı tanı⁽³³⁻³⁶⁾.

Nonspesifik interstisyel pnömoni
Kollajen vasküler hastalıklar
Sistemik sklerozis
Romatoid artrit
Sistemik lupus eritematozis
Sjögren hastalığı
Fibrotik tipte hipersensitivite pnömonisi
Kronik fibrotik sarkoidozis
Asbestozis
Pnömokonyoz
Kronik histiositozis X
Kronik aspirasyon pnömonisi
Kronik fibrotik eozinofilik pnömoni
Kronik ilaç reaksiyonu
Kronik radyasyon hasarı
Lokal skar
Kronik ilaç reaksiyonu

odakların göreceli sıklığı tanıyı İPF'den uzaklaştırır⁽³⁷⁾. Hatta bazı olgularda NSİP ve UIP aynı akciğerde bulunabilir ki bunlarda cerrahi biyopsi, ayırım için altın standarttır⁽³⁸⁾. Çok sayıda fibroblastik odak içeren UIP benzeri kronik hipersensitivite pnömonisi (HP) klinik-radyolojik ve patolojik olarak İPF'yi taklit eder. Hatta bu olgular olağan HP seyirden daha kötü prognoza sahip olabilir. Korunmuş akciğer parankiminde sentrilobüler fibrozis, köprüleşme fibrozisi, organize pnömoni, granülom ve dev hücrelerin varlığı ayırıcı tanıda HP lehine değerlidir⁽³⁹⁾. Yanı sıra lenfositik alveolit, lenfoid folikül ve bronşiolit olgularında istatistiksel anlamda daha sık tespit edildiği vurgulanmaktadır⁽⁴⁰⁾. Asbest maruziyetinde gelişen asbestozis UIP paterni şeklinde olabilir. Dokuda asbest partikülleri özellikle diffüz akciğer fibrozis zemininde tespit edilebilir^(41,42). Kollajen vasküler hastalıklar, akciğer baskın kollajen hastalıklar ve otoimmün karakterde interstisyel pnömoni akciğerde farklı histopatolojik tablo yaratabilir ki bunlar arasında UIP paterni de yer almaktadır⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. Tipik lezyonlara eşlik eden kronik plörit, organize pnömoni, bronşiolit, lenfoid agregat, belirgin plazmasitik infiltrasyon ve yoğun perivasküler fibrozis varlığı kollajen vasküler hastalıkları destekler^(36,43). Biyopsi örneğinde fibrozisin lokalizasyonu, patern belirlemede dikkat edilmesi gereken önemli unsurdur. Fibrozis ile seyreden küçük hava yolu merkezli interstisyel akciğer hastalıkları buna bir örnektir⁽⁴⁶⁾. Usual interstisyel pnömoni her ne kadar periferik tutulum ile karakterize olsa da, fibrozisin hava yoluna doğru progresyonu sentrilobüler fibrozis, bronşiolitik interstisyel pnömoni, idiyopatik bronşiyolosentrik interstisyel pnömoni ve peribronşiyoler metaplazi mutlaka dışlanmalıdır.

Biyopsi Seçimi

İdiyopatik interstisyel akciğer hastalıklarında UIP ile uyumsuz veya şüpheli klinik, radyolojik tablo histopatolojik tanı gerekliliğini yaratır. Deneyimli merkezlerde klinik irdelemesi tamamlanan seçilmiş olgularda biyopsi uygulanmalıdır⁽⁴⁷⁾. En az invaziv tanısal girişim olan transbronşiyal akciğer biyopsisi ilk tercih edilecek yöntemler arasında yer alır. Ortalama 0.2-0.3 cm çapında alveolar çatıyı içeren doku tanısal değere sahiptir. Örnek akut, subakut akciğer hasarı (enfeksiyon, ilaç reaksiyonu, sistemik otoimmün hastalık), kronik interstisyel ve granülomatoz inflamasyon, vasküler hastalıklar (vaskülit/diffüz alveolar hemoraji, pulmoner hipertansiyon), alveolar proteinozis gibi alveolar dolum defektlerinin tanımlanmasına yardımcı olabilir⁽⁴⁸⁾. Yöntemden beklenen UIP için tanısal olmasından daha çok diğer histopa-

tolojik tabloların tanımlanmasıdır. Çünkü örneklerin göreceli küçüklüğü, sayısı, keskin yamasal tutulum geçişini net tespit edememesi ya da fibrozis alanına rastlamaması nedeni ile örnekleme yetersizliği (hava yolu mukozası, artefaktlar) olağandır. Ancak özellikle dinamik multidisipliner yaklaşımda, klinik ve radyolojik bulguların tranbronşiyal biyopsi ile birlikte değerlendirilmesi ile tanısal değerin artırabileceği ileri sürülmektedir⁽⁴⁹⁾.

Diğer taraftan uzun yıllardır kullanılan endobronşiyal kriyobiopsi, transbronşiyal biyopsiye önemli bir alternatiftir. Yöntem fibrotik interstisyel akciğer hastalıklarının tanısı için güvenilir bir seçenektir⁽⁵⁰⁾. Alveolar parankim içeren en az bir adet örneğin kriyobiopsi için yeterli olduğu belirtilse de standart olarak aynı lobun iki farklı segmentinden en az ikişer adet örnek alımı önerilir^(51,52). Ayrıca, tanı oranını artırmak için her bir örnek boyutunun en az 0.5 cm olması gerektiği vurgulanır⁽⁵³⁾. Histopatolojik UIP tanısında gözlemciler arası uyumu önemli derecede yüksek saptanması nedeniyle kriyobiopsinin güncel kullanımı giderek artmaktadır.

Transbronşiyal biyopsi ve kriyobiopsi ile karşılaştırıldığında cerrahi invaziv girişimin UIP tanı oranı yüksektir⁽⁵⁴⁾. Çünkü örnek(ler) daha büyük boyutta ve tipik lezyonu temsil eden akciğer periferine aittir. Cerrahi örnekleme yöntemi konvansiyonel veya video eşliğinde torakoskopi olabilir. Biyopsinin yapılabildiği anatomik bölge, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide belirlenmeli ve birden fazla anatomik bölgeden mümkünse multipl örnekleme önerilmektedir⁽⁵⁵⁾. Örnek büyüklüğünün asgari 3-4 cm olması idealdir⁽⁵⁶⁾. Nonspesifik fibrozis, inflamasyon ve vasküler yapılarda kalınlaşma nedeniyle lingula ve orta lob örneklemeden kaçınılmalıdır.

Usual interstisyel pnömoni paterninde geri dönüşümsüz çatı harabiyeti oluşturan fibrozis, dinamik niteliktedir. Patolojik olarak tanımlanan patern, başta idiyopatik interstisyel pnömoni olmak üzere farklı şekilde tedavi edilecek hastalıklar sonucu gelişebilir. Ayrıca, fibrotik tipte nonspesifik interstisyel pnömoni örneğinde olduğu gibi fibrozis ile sonuçlanan çok sayıda interstisyel akciğer hastalığı ayırıcı tanıda yer almaktadır. Bu nedenle doğru tanıya multidisipliner yaklaşım gerekir. Güncel ve bir önceki rehberde klinik, radyolojik ve patolojik konsensus ile tanıya ulaşılması şiddetle önerilmektedir. Yaklaşım, karşılıklı etkileşime olanak sağlayarak sınırlı veri yerine kümülatif multidisipliner bilginin birlikte değerlendirilmesiyle hastalık tanısını oluşturur.

KAYNAKLAR

1. Liebow AA, Carrington CB. The interstitial pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, LeMay M, (eds). *Frontiers of pulmonary radiology*, 1st edition. New York: Grune & Stratton; 1969: 102-41.
2. Katzenstein A-LA. *Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997.
3. Müller NL, Colby TV. Idiopathic interstitial pneumonias: high-resolution CT and histologic findings. *Radiographics* 1997; 17: 1016-22.
4. ATS/ERS 2002 American Thoracic Society, European Respiratory Society. *American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias*. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-48.
6. Kropski JA, Lawson WE, Young LR, et al. Genetic studies provide clues on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dis Model Mech* 2013; 6: 9-17.
7. Spagnolo P, Grunewald J, du Bois RM. Genetic determinants of pulmonary fibrosis: Evolving concepts. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 416-28.
8. Folcik VA, Garofalo M, Coleman J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis is strongly associated with productive infection by herpesvirus saimiri. *Mod Pathol* 2014; 27(6): 851-62.
9. Blackwell TS, Tager AM, Borok Z, et al. Future directions in idiopathic pulmonary fibrosis research. An NHLBI workshop report. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(2): 214-22.
10. Homer RJ, Elias JA, Lee CG, et al. Modern concepts on the role of inflammation in pulmonary fibrosis. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135(6): 780-8.
11. Coward WR, Saini G, Jenkins G. The pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* 2010; 4: 367-88.
12. White ES, Lazar MH, Thannickal VJ. Pathogenetic mechanisms in usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis. *J Pathol* 2003; 201(3): 343-54.
13. Popper HH. Interstitial lung diseases-can pathologists arrive at an etiology-based diagnosis? A critical update. *Virchows Arch* 2013; 462(1): 1-26.
14. Kuwano K, Hagimoto N, Tanaka T, et al. Expression of apoptosis-regulatory genes in epithelial cells in pulmonary fibrosis in mice. *J Pathol* 2000; 190(2): 221-9.
15. Kuwano K, Hagimoto N, Maeyama T, et al. Mitochondria-mediated apoptosis of lung epithelial cells in idiopathic interstitial pneumonias. *Lab Invest* 2002; 82(12): 1695-706.
16. Drakopanagiotakis F, Xifteri A, Polychronopoulos V, et al. Apoptosis in lung injury and fibrosis. *Eur Respir J* 2008; 32(6): 1631-8.
17. Kropski JA, Blackwell TS, Loyd JE. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45: 1717-27.
18. Bonanni PP, Frymoyer JW, Jacox RF. A family study of idiopathic pulmonary fibrosis. A possible dysproteinemic and genetically determined disease. *Am J Med* 1965; 39: 411-21.
19. van Moersel CH, Ten Klooster L, van Oosterhout MF, et al. SFTA2 mutations in familial and sporadic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1249-52.
20. Fernandez BA, Fox G, Bhatia R, et al. A new foundland cohort of familial and sporadic idiopathic pulmonary fibrosis patients: clinical and genetic features. *Respir Res* 2012; 13: 64.
21. Garcia-Sancho C, Buendia-Roldan I, Fernandez-Plata MR, et al. Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2011; 105: 1902-7.
22. Loyd JE. Pulmonary fibrosis in families. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29: 47-50.
23. Coghlan MA, Shifren A, Huang HJ, et al. Sequencing of idiopathic pulmonary fibrosis-related genes reveals independent single gene associations. *BMJ Open Respir Res* 2014; 1: e000057.
24. Alder JK, Chen JJ, Lancaster L, et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(35): 13051-6.
25. Snetselaar R, van Moersel CH, Kazemier KM, et al. Telomere length in interstitial lung diseases. *Chest* 2015; 148: 1011-8.
26. Garcia CK. Idiopathic pulmonary fibrosis: update on genetic discoveries. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8(2): 158-62.
27. Picard C, Thouvenin G, Kannengiesser C, et al. Severe pulmonary fibrosis as the first manifestation of interferonopathy (TMEM173 Mutation). *Chest* 2016; 150(3): 65-71.
28. Tabaj GC, Fernandez CF, Sabbagh E, et al. Histopathology of the idiopathic interstitial pneumonias (IIP): A review. *Respirology* 2015; 20(6): 873-83.
29. Kradin RL. Honeycomb lung- time for a change. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139: 1398-9.
30. Churg A, Wright JL, Tazelaar HD. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung disease. *Histopathology* 2011; 58: 525-30.
31. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
32. Kim DS, Park JH, Park BK, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006; 27(1): 143-50.
33. Song JW, Do KH, Kim MY, et al. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest* 2009; 136: 23-30.
34. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010; 35(6): 1322-8.
35. Gómez Carrera L, Bonilla Hernan G. Pulmonary manifestations of collagen diseases. *Arch Bronconeumol* 2013; 49: 249-60.
36. Smith ML. Update on pulmonary fibrosis: Not all fibrosis is created equally. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140(3): 221-9.
37. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(12): 1338-47.

38. Vogelmeier C. IPF or NSIP? That is the question. *Eur Respir J* 2003; 22(2): 191-2.
39. Chiba S, Tsuchiya K, Akashi T, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis with a usual interstitial pneumonia-like pattern: Correlation between histopathologic and clinical findings. *Chest* 2016; 149(6): 1473-81.
40. Takemura T, Akashi T, Kamiya H, et al. Pathological differentiation of chronic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Histopathology* 2012; 61(6): 1026-35.
41. Kawabata Y, Shimizu Y, Hoshi E, et al. Asbestos exposure increases the incidence of histologically confirmed usual interstitial pneumonia. *Histopathology* 2016; 68(3): 339-46.
42. Attanoos RL, Alchami FS, Pooley FD, et al. Usual interstitial pneumonia in asbestos-exposed cohorts - concurrent idiopathic pulmonary fibrosis or atypical asbestosis? *Histopathology* 2016; 69(3): 492-8.
43. Omote N, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Lung-dominant connective tissue disease: Clinical, radiologic, and histologic features. *Chest* 2015; 148(6): 1438-46.
44. Assayag D, Elicker BM, Urbania TH, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: radiologic identification of usual interstitial pneumonia pattern. *Radiology* 2014; 270(2): 583-8.
45. Kim HC, Ji W, Kim MY, et al. Interstitial pneumonia related to undifferentiated connective tissue disease: pathologic pattern and prognosis. *Chest* 2015; 147(1): 165-72.
46. Virk RK, Fraire AE. Interstitial lung diseases that are difficult to classify: A review of bronchiolocentric interstitial lung disease. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139(8): 984-8.
47. Jones MG, Walsh SL, Jones KD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: securing a confident diagnosis for every patient. *Eur Respir J* 2016; 47: 1057-9.
48. Leslie KO, Gruden JF, Parish JM, et al. Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(3): 407-23.
49. Sheth JS, Belperio JA, Fishbein MC, et al. Utility of transbronchial vs surgical lung biopsy in the diagnosis of suspected fibrotic interstitial lung disease. *Chest* 2017; 151: 389-99.
50. Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One* 2014; 9(2): e86716.
51. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(7): 745-52.
52. Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: Comparison between biopsy from 1 segment and biopsy from 2 segments - Diagnostic yield and complications. *Respiration* 2017; 93(4): 285-92.
53. Colby TV, Tomassetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial cryobiopsy in diffuse lung disease: Update for the pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 2016 Sep 2. doi: 10.5858/arpa.2016-0233-RA.
54. Hagmeyer L, Theegarten D, Wohlschläger J, et al. The role of transbronchial cryobiopsy and surgical lung biopsy in the Clin Respir J 2016; 10(5): 589-95.
55. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, British Thoracic Society Standards of Care Committee.; Thoracic Society of Australia.; New Zealand Thoracic Society.; Irish Thoracic Society. 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:S1-8.
56. Kadokura M, Colby TV, Myers JL, et al. Pathologic comparison of video-assisted thoracic surgical lung biopsy with traditional open lung biopsy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109(3): 494-8.