T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
3. GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİFFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARINDA TRANSBRONŞİYAL KRİYOBİYOPSİNİN TANISAL DEĞERİ VE GÜVENLİĞİ

(UZMANLIK TEZİ)

DR. KANAN ABBASLI

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ERDOĞAN ÇETİNKAYA

İSTANBUL – 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerini bana aktaran, yardım ve hoşgörüsü ile bizlere destek olan, ilgisini ve emeğini hep üzerimde hissettiğim, asistanı olmaktan gurur duyduğum çok değerli hocam, kıymetli şefimiz Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya,

Beraber çalıştığımız süre boyunca hoşgörüsünü ve sabrını hiç eksik etmeden, her zaman güler yüzüyle yanımızda olan Doç. Dr. Mehmet Akif Özgül'e, Dr. Atayla Gençoğlu'na,

Uzmanlık eğitimimde büyük pay sahibi olan, her zaman desteğini esirgemeyen, bilgi ve becerilerinden faydalandığım, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Elif Tanrverdi'ye,

Asistanlık dönemim boyunca başhekimlik yapan Doç. Dr. Celalettin Kocatürk'e, Prof. Dr. Sedat Altın'a, uzmanlık eğitimim süresince çalıştığım diğer servislerin Şef muavinleri, baş asistanları, uzmanları, asistanlarına,

Asistanlığım süresince beraber çalışmaktan zevk aldığım, her zaman yardım ve dostluklarını gördüğüm 3. servis hemşirelerine, tıbbi sekreterlerimize ve servis personeline,

Beni bugünlere getiren ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili aileme,

En içten duygularımla teşekkür ediyor, saygılarımı sunuyorum.

Dr. Kanan Abbaslı

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **ii**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

TABLO LİSTESİ ..... **iv**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **v**

KISALTMALAR ..... **vii**

ÖZET ..... **ix**

ABSTRACT ..... **x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. TANIM VE SINIFLAMA 3

2.2. EPİDEMİYOLOJİ 8

2.3. ETYOLOJİ 8

2.4. HİSTOPATOLOJİ 9

2.5. TANI YÖNTEMLERİ 12

2.5.1. NONİNVAZİV TANI YÖNTEMLERİ 12

2.5.2. İNVAZİV TANI YÖNTEMLERİ 20

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **29**

4. BULGULAR **32**

5. TARTIŞMA **39**

6. SONUÇ **44**

7. KAYNAKLAR **46**

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DPAH sınıflaması....4
Tablo 2. İdiyopatik interstisyel pnömonilerin histolojik ve klinik sınıflandırması 5
Tablo 3. ATS/ERS 2013 İdiyopatik interstisyel pnömonilerin sınıflaması 7
Tablo 4. DPAH'ta histopatolojik değişiklikler 10
Tablo 5. İdiyopatik interstisyel pnömonilerin histolojik ve klinik-radyolojik-patolojik sınıflandırılması....10
Tablo 6. DPAH'da saptanan restriksiyon paterni....13
Tablo 7. TLC ve VC değerlerine göre restriksiyonun sınıflandırılması 13
Tablo 8. PA Akciğer radyografisinde lezyonların dağılım sıklığı....16
Tablo 9. Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde BAL bulguları 22
Tablo 10. BAL'ın tanısal olduğu durumlar.....23
Tablo 11. BAL sıvısında hücre paterni. 24
Tablo 12. CD4/CD8 T lenfosit oranı ve ilişkili hastalıklar 24
Tablo 13. Hastalarımızın klinik ve demografik özellikleri 33
Tablo 14. Transbronşiyal akciğer kriyobyopsi patolojik tanılar. 33
Tablo 15. Hastaların histopatolojik özellikleri, son tanıları ve komplikasyonları....34
Tablo 16. Transbronşiyal akciğer kriyobiyopsi yapılma yerleri....35
Tablo 17. Kriyo-TBB tanı sonuçlarımızın diğer çalışmalar ile karşılaştırılması....44
Tablo 18. Komplikasyonlarımızın diğer çalışmalar ile karşılaştırması. 45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. YÇBT kesitlerinde UIP bulguları (siyah ok: traksiyon bronşektazileri; siyah ok başı: bal peteği; koronal kesitte bazal predominansı görülmektedir) 17

Şekil 2. NSIP'li hastada peribronkovasküler ve bazal alanlarda buzlu cam dansiteleri 17

Şekil 3. RB-İAH'da bronş duvarlarında kalınlaşma, yaygın sentrilobüler buzlu cam dansiteleri.....18

Şekil 4. DİP'li hastada yaygın buzlu cam dansiteleri ve interlobüler septal kalınlaşmalar 18

Şekil 5. Organize pnömonide ters halo belirtisine sahip periferik buzlu cam dansiteleri.....19

Şekil 6. AİP'li hastada orta ve alt zonlarda yaygın buzlu cam dansiteleri, bronşlarda hafif genişlemeler. 19

Şekil 7. Hipersensivite pnömonisi olan hastada yaygın senrtrilobüler buzlu cam dansitesinde nodüller ve sağ alt lobda hava hapsi alanı 20

Şekil 8. Sarkoidozis tanılı hastada peribronkovasküler yerleşimli çok sayıda perilenfatik küçük nodüller ve bilateral hiler lenfadenomegali. 20

Şekil 9. PAP hastalığında süt görünümünde BAL sıvısı. 22

Şekil 10. Alveoler hemorajide giderek kırmızıya dönüşen BAL sıvısı.....23

Şekil 11. Kriyojen madde (solda), kriyo probu (sağda) 27

Şekil 12. A) Transbronşiyal akciğer kriyobiyopsi örneği, B) Konvasyonel transbronşiyal biyopsi örneği.....28

Şekil 13. Hastalarımızın histopatolojik sonuçları 35

Şekil 14. Kriyo-TBB komplikasyonları 36

Şekil 15. a) Küçük büyütmede 3 adet interstisyel doku H&E, x2, b) İntertisyumda çatısal harabiyet oluşturmayan diffüz tutulum, H&E, x4, c-d) Alveoler septalarda fibrozis ve lenfosittik inflamasyona bağlı genişleme, seyrek

deskumatif makrofajlar, H&E, x10, e) Tip 2 alveoler pnömonisit hiperplazisi, H&E, x40 (NSIP olgusu) 36

Şekil 16. a) 2 adet interstisyel doku, H&E, x2, b-c) İntertisyumda alveoler çatının korunduğu lepidik paternde adenokarsinom H&E, x10 d) TTF-1 pozitif tümör hücreleri, TTF-1 pozitif, x10 (Lepidik patern adenokarsinom olgusu).....37

Şekil 17. a) 4 adet interstisyel doku içeren biyopsi örneği, H&E, x2, b-c) Bronş duvarında ve intertisyumda epiteloid histiyosit ve multinükleer dev hücrelerden oluşan çok sayıda nonnekrotizan granülom, H&E, x10 (Sarkoidoz olgusu) 37

Şekil 18. Her iki akciğer yer yer hava hapsi alanları ve buzlu cam görünümü (Histopatolojik olarak NSIP, son tanı HP) 38

Şekil 19. Sağ alt lobda yoğunluk artışı ve buzlu cam alanı. (histopatolojik tanı lepidik patern adenokarsinom) 38

Şekil 20. Sol akciğer üst ve alt lobda değişik boyutlarda nodüler lezyonlar (Histopatolojik tanı nonnekrotizan granülomatoz iltihap, son tanı sarkoidoz).....38

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIP	: Akut interstisyel pnömoni
AFOP	: Akut fibrinoz ve organize pnömoni
ATS	: American Thorasic Society
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DIP	: Deskuamatif interstisyel pnomoni
DLCO	: Karbonmonoksid difüzyon kapasitesi
DPAH	: Diffüz parankimal akciğer hastalıkları
EBUS-TBİA	: Endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde transbronşiyal iğne Aspirasyonu
ERS	: European Respiratory Society
FEV1	: 1. Sn'deki zorlu ekspiratuar volüm
FOB	: Fiberoptik bronkoskopi
FVC	: Zorlu vital kapasite
GIP	: Giant cell interstisyel pnomoni
H&E	: Hematoksilen&eozin
HP	: Hipersensivite pnömonisi
İİP	: İdiyopatik interstisyel pnömoni
İPF	: İdiyopatik pulmoner fibrozis
İAH	: İnterstisyel akciğer hastalıkları
k-TBAB	: Konvasyonel transbronşiyal akciğer biyopsisi
KL-6	: Krebs von den Lungen-6
KOP	: Kriptojenik organize pnömoni
kriyo-TBB	: Transbronşiyal akciğer kriyobiyopsi

KPET : Kardiyopulmoner egersi testi

KVH-İP : Kollajen vasküler hastalık ile ilişkili interstisyel pnömoni

LIP : Lenfositik interstisyel pnomoni

NSIP : Nonspesifik interstisyel pnömoni

PAP : Pulmoner alveoler proteinozis

PPFE : Plöroparankimal fibroelastozis

RB-İAH : Respiratuar bronşit ilişkili akciğer hastalığı

RV : Rezidüel volüm

SFT : Solunum fonskiyon testleri

SP-A ve D : Sürfaktan protein A ve D

TBİA : Transbronşiyal iğne aspirasyonu

TLC : Total akciğer kapasitesi

UIP : Usual İnterstisyel pnomoni

VA : Alveoler volüm

VATS : Video yardımlı torakoskopik biyopsi

VC : Vital kapasite

YÇBT : Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

6DYM : Altı dakika yürüme mesafesi

6DYT : Altı dakika yürüme testi

ÖZET

GİRİŞ: Diffüz parankimal akciğer hastalıklarının (DPAH) tanısı klinik, radyolojik ve patolojik değerlendirmeyi içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Tanıda cerrahi biyopsi ile histopatolojik değerlendirme altın standart tanı yöntemi olarak değerlendirilmektedir. Son çalışmalarda transbronşiyal akciğer kriyobiyopsinin tanıda giderek artan rolü üzerinde durulmaktadır. Biz de DPAH öntanısıyla başvuran hastalarımızda uyguladığımız transbronşiyal akciğer kriyobiyopsisinin tanısal başarısını ve güvenilirliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kliniğimizde klinik ve radyolojik olarak DPAH olarak değerlendirilen yaşı 52,56±13,81 olan 30 olgu çalışmaya alındı. Bu olgulara genel anestezi altında floroskopi rehberliğinde kriyo transbronşiyal biyopsi yapıldı. Histopatolojik bulgular ve multidisipliner değerlendirme ile tanılar belirlendi. Tanı başarısı ve komplikasyonlar açısından veriler analiz edildi.

BULGULAR: Otuz olgunun yaş ortalaması 52.56±13.81 olup %63,3 kadın, %36,7 erkek idi. Her işlemde ortalama örnek sayısı 3 (1-4) olup, alınan doku boyutları 1-10 mm arasında olmak üzere ortanca değeri 5 mm ve materyal yüzey alanı ortanca değeri 25 (2-70) mm^2 idi. Olguların %93,3 (28/30)'ünde yeterli materyal alındı. Yeterli materyal alınan olgularda kriyo-TBB bulgularının histopatolojik sonuçlarına göre tanı oranı %46,4 iken, kriyo-TBB bulguları multidisipliner bir ekiple değerlendirildiğinde tanı oranı %67,8 idi. Dokuz olgu NSİP, 2 olgu UIP, 2 olgu nonnekrotizan granülomatoz iltihap, 2 olgu adenokarsinom (1 olgu lepidik tip ve 1 olgu müsinöz tip), 1 olgu organize pnömoni, 1 olgu mozaik pattern, 1 olgu alveoler mikrolitiazis ve 1 olgu akut akciğer hasarı olarak histopatolojik sonuçları mevcuttu. Tanısal olmayan 11 hastanın 8'ne açık akciğer biyopsisi yapıldı. Üç olgu UIP, 1 olgu NSIP ve 1 olgu şüpheli kronik HP olarak sonuçlandı. Otuz olgunun 2'sinde (%6) pnömotoraks ve 8'inde (%26) kontrol edilebilen hemoraji gözlendi. Bunlardan 2 (%25) hastada Grade 1, 6 (%75) hastada ise Grade 2 hemoraji gözlendi.

SONUÇ: Tek merkez 30 hastalık deneyimimizde transbronşiyal akciğer kriyobiyopsi yapılan olgularımızda tanı başarımız %67,8 olup pnömotoraks ve kanama oranları ise sırası ile %6 ve %26 idi. Bu sonuçlar transbronşiyal akciğer kriybiyopsisinin tanısal başarısı yüksek, etkin ve güvenilir bir yöntem olduğunu düşündürmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Diffüz parankimal akciğer hastalıkları, kriyobiyopsi, tanısal başarı, güvenilirlik

ABSTRACT

INTRODUCTION: The diagnosis of diffuse parenchymal lung disease (DPLD) requires a multidisciplinary approach involving clinical, radiological and pathologic evaluation. Histopathologic evaluation with surgical biopsy is recognized as the gold standart diagnostic method. Recent studies have focused on the increasing role of transbronchial lung cryobiopsis in diagnosis. We aimed to investigate the diagnostic yield and safety of transbronchial lung cryobiopsy in our patients who were diagnosed as having DPLD.

MATERIALS AND METHODS: Thirty patients who were evaluated clinically and radiologically as DPAH in our clinic were included in the study. In these cases, cryo-transbronchial biopsy was performed under fluoroscopic rehabilitation with general anesthesia. Diagnosis of DPLD were determined by histopathologic findings and multidisciplinary evaluation.

RESULTS: Of these thirty patients, 19 (63,3 %) were female, 11 (36,7 %) were male and the mean age of the patients was 52,56±13,81.The mean number of samples obtained per procedure was 3 (1-4), average specimen size was 5 mm. (1-10 mm) and median specimen area was 25 (2-70) mm^2. The specimen was adequate in 93,3 % of cases. The diagnostic yield was 46.4% according to the histopathological results of cryo-TBB findings when adequate material was taken, whereas the diagnostic yield was 67.8% when the cryo-TBB findings were evaluated in a multidisciplinary approach. Pathologically, 9 cases were reported as nonspecific interstitial pneumonia, 2 cases were UIP, 2 cases were non-necrotizing granulomatous inflammation, 2 cases were adenocarcinoma (one lepidic pattern and one mucinous pattern), 1 case was organizing pneumonia, 1 case was mosaic pattern, 1 case was alveolar microlithiasis and 1 case was acute lung injury. Eleven patients, nondiagnostic with cryobiopsy, were performed surgical lung biopsy. Three patients were diagnosed as UIP, 1 patient was NSIP and 1 patient was suspected hypersensitivity pneumonia 2 patients of pneumothorax (6%) and 8 patients of hemorrhage (26%) were identified. In hemorrhagic cases, 25% of patients had grade 1 bleeding , and 75% had grade 2 bleeding.

CONCLUSION: According to our single-centre experience the percentage of patients that received a diagnostic yield of cryo-TBB was 67,8% and pneumothorax and hemorrhage rates were 6% and 26% respectively. Cryobiopsy is a safe and potentially useful technique in the diagnostic management of patients with DPLD .

KEYWORDS: Diffuse parenchymal lung disease, cryobiopsy, diagnostic yield, safety

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) aynı zamanda interstisiyel akciğer hastalıkları (İAH) olarak da tarif edilen bir hastalık grubudur ve bu grupta 200'den fazla hastalık tanımlanmıştır. Akciğer parankiminin hasarı sonucu ortaya çıkan değişik enflamasyon ve fibröz paternleriyle birlikte görülen neoplastik olmayan heterojen bir hastalık grubudur. DPAH sıklıkla interstisyumu tutmakla beraber, hava boşluklarını, periferik havayollarını ve kendilerine ait epiteliyal ve endoteliyal katmanlarıyla birlikte damarları da etkiler (1). Bu hastalıklar; kalıtsal, idiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP), bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili interstisyel pnömoni (KVH-İP), granülomatöz hastalıklar, mesleki veya çevresel nedenlere bağlı İAH ve ilaç kaynaklı İAH (İ-İAH) gibi pek çok hastalığı içermektedir (2).

Klinik, radyolojik ve patolojik değerlendirilmelerinde bazı ortak ya da benzeşen özellikler taşıması nedenli DPAH tanısı zor bir hastalık grubudur, seyri değişkendir ve ilerleyicidir. Görüntüleme yöntemleri ve fizyolojik testler sonucunda DPAH'dan şüphelenilen çoğu hastada kesin tanıya ulaşabilmek için invaziv yöntemlere gereksinim duyulmaktadır (3). Bu invaziv yöntemler bronkoalveoler lavaj (BAL), konvansiyonel transbronşiyal akciğer biyopsisi (k-TBAB), endobronşiyal ultrasonografi rehberliğinde transbronşiyal iğne biyopsisi (EBUS-TBİA) ve cerrahi akciğer biyopsisidir. Ancak cerrahi akciğer biyopsisinin invaziv olması ve komplikasyonlar gelişme ihtimali, k-TBAB'de ise alınan örneklerin küçük olması ve ezilme artefaktları nedeniyle tanıda sınırlılık bu iki yöntemin dezavantajları olarak görülmektedir. Son yıllarda bu dezavantajları ortadan kaldıran ve tanı başarısı ile cerrahi akciğer biyopsisine alternatif olabileceği düşünülen transbronşiyal akciğer kriyobiyopsi (kriyo-TBB) hakkında artan sayıda çalışmalar yayınlanmaktadır. Kriyo-TBB soğutma bir gazın yüksek basınçlı bölgeden düşük basınçlı bölgeye ani genleşmesi yoluyla soğumanın oluştuğu Joule-Thompson ilkesine göre gerçekleşir. Düşük sıcaklık ile dokunun proba adezyonu sonrası doku kopartılarak alınır. Akımın durdurulması, basınç düşüşü ve çözülme ile doku biyopsi materyali formol içerisine bırakılır ve histopatolojik inceleme için laboratuvara gönderilir. Kriyo-TBB daha fazla alveoler ünite içeren geniş ve daha az ezilme artefaktıyla iyi korunmuş doku örnekleri sağlaması ve cerrahi biyopsiye göre daha az invaziv olması ile yakın zamanda DPAH tanısında kullanılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı; klinik ve radyolojik olarak DPAH'da kriyo-TBB'nin tanısal değeri ve güvenliğinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM VE SINIFLAMA

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) bilateral anormal opasitelerle ilişkili öksürük ve/veya nefes darlığına neden olan hastalıkları kapsayan genel bir terimdir(4). Esas olarak tutulan alan alveoller ile pulmoner kapiller alan arasında kalan parankim olduğu için bu terim kullanılmaktadır. DPAH 200'den fazla farklı hastalığın bulunduğu çok büyük bir hastalık grubudur(2). Hastalığın progresyonu akciğerde bozulmuş gaz alış-verişi ve skarlaşmayla sonuçlanır(4). American Thoracic Society/ European Respiratory Society uzlaşı raporu DPAH tanısı için radyolog, klinisyen ve patolog fikir birliğine dayalı multidisipliner bir yaklaşım önermektedir (2).

DPAH şimdiye kadar pek çok kez sınıflandırılmıştır. Genellikle bu sınıflandırmalarda klinik, etyolojik ve histopatolojik özellikler incelenerek sınıflandırmalar yapılmaya çalışılmıştır. Günümüzde klinik davranış, histopatolojik patern ve radyolojik görünüme göre alternatif sınıflandırmalar da yapılmaktadır.

İlk olarak Averill Liebow idiyopatik interstisyel pnömonileri (İİP) klinik ve histolojik olarak ayrı gruplara ayırmada morfolojik özelliklerin kullanışlı olduğu fikrine öncülük etmiştir. Beş paternden oluşan İİP'ler için Usual interstisyel pnömoni (UİP), Bronşiolit obliterans interstisyel pnömoni ve diffüz alveoler hasar, Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), Lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) ve Dev hücreli interstisyel pnömoni (GİP) şeklinde beş grup önermişlerdir(5).

GİP ve Bronşiolitis obliterans interstisyel pnömoni ve alveoler hasar sonraki sınıflama şemalarında kaybolurken UIP ve DIP önemli histolojik gruplar olarak günümüzdeki sınıflandırmalarda da devam etmektedir.

Katzenstein ve Myers İİP'lerin sınıflandırılması için histopatolojik kriterler ve önemli ayırt ettirici özellikler kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir. Bu ayırt ettirici özellikler; inflamasyon ve fibrozisin geçici heterojenliği, inflamasyonun derecesi, fibroblastik proliferasyonun yaygınlığı, intraalveoler makrofaj birikiminin yaygınlığı ve bal peteği veya hyalin membran varlığıdır. Buna göre İdiyopatik intersitisyel pnömonileri Usual interstisyel pnömoni (UİP), Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), Respiratuvar bronşiyolit interstisyel akciğer hastalığı (RB-ILD), Akut interstisyel

pnömoni (AİP), Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) olarak gruplandırmışlardır. Müller ve Colby de benzer bir gruplandırma önermişlerdir.

DPAH sınıflandırması zaman içinde geliştirilerek American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) 2002 uzlaşı sınıflandırması oluşturulmuştur. Uzlaşı raporuna göre bu hastalıklar 4 kategoride sınıflandırılmıştır (Tablo 1) (2).

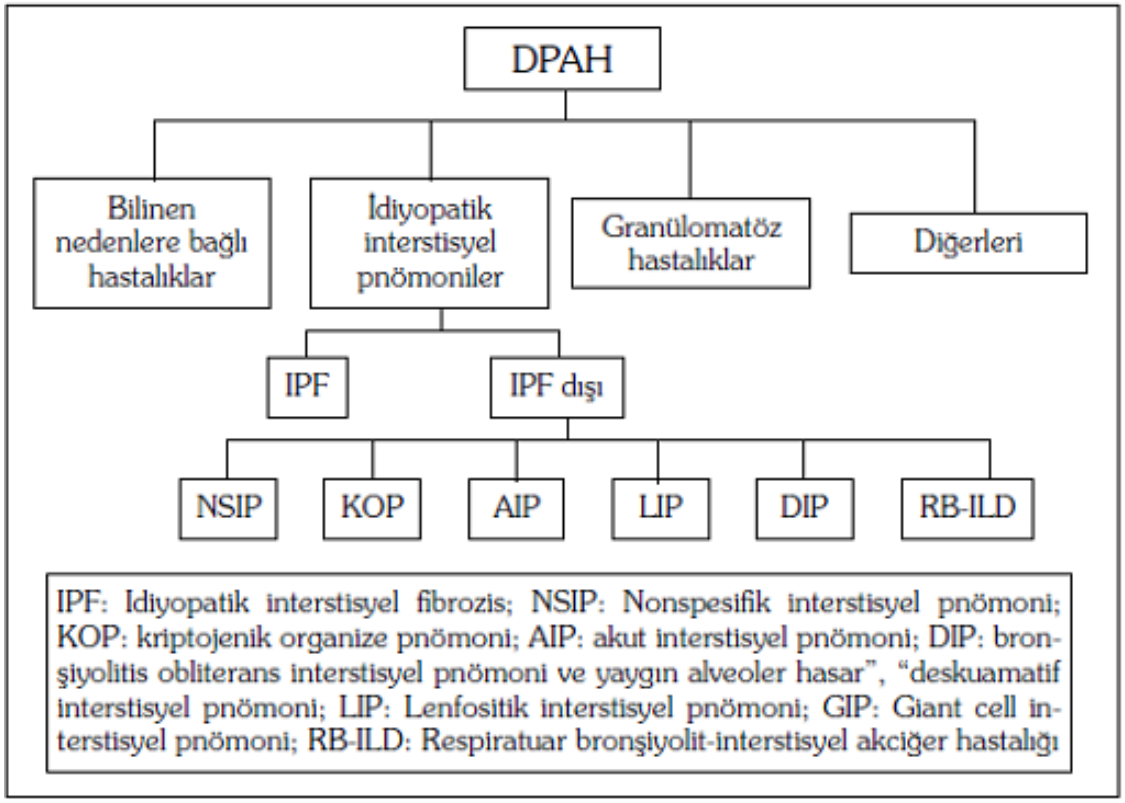
-Bilinen bir nedenle ilişkili DPAH (örneğin, ilaçlar, bağ dokusu hastalıkları ve mesleki/çevresel etkenler)

-Granülomatöz DPAH (örneğin Sarkoidoz)

-İdiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP)

-Diğer sık ve nadir durumlar (örneğin, Lenfanjiyoleimiyomatozis, Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis, Pulmoner alveoler proteinozis ve Eozinofilik pnömoni)

Tablo 1. DPAH sınıflaması(2)



American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) 2002 uzlaşı raporunda İdiyopatik interstisyel pnömonilerin histopatolojik sınıflandırması da güncelleştirilerek (2):

-İdiyopatik pulmoner fibrozis (UİP)

-Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)

-Respiratuvar bronşiyolit interstisyel akciğer hastalığı (RB-İLD)

-Lenfoid interstisyel pnömoni (LİP)

-Kriptojenik organize pnömoni (KOP)

-Akut interstisyel pnömoni (AİP)

-Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) olmak üzere yedi klinikopatolojik grup tanımlanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. İdiyopatik interstisyel pnömonilerin histolojik ve klinik sınıflandırması (2)

Histolojik Paternler	Klinik-Radyolojik-Patolojik Tanı
Usual interstisyel pnömoni	İdiyopatik pulmoner fibrozis/kriptojenik fibrozan alveolit
Nonspesifik interstisyel pnömoni	Nonspesifik interstisyel pnömoni
Organize pnömoni	Kriptojenik organize pnömoni
Diffüz alveoler hasar	Akut interstisyel pnömoni
Respiratuar bronşiyolit	Respiratuar bronşiyolit interstisyel akciğer hastalığı
Deskuamatif interstisyel pnömoni	Deskuamatif interstisyel pnömoni
Lenfositik interstisyel pnömoni	Lenfositik interstisyel pnömoni

İİP sınıflaması ATS/ERS tarafından 2013 yılında revize edilerek son halini almıştır. Son 10 yılda bu alanda yapılan çalışmalarda 2002 İİP sınıflamasına ek olarak özel önem verilen birkaç konuya yer verilmiştir.(6). Bu güncellemeye göre;

1. Heterojen klinik seyire sahip olan NSİP ayrı bir klinikopatolojik durum olarak kabul edilmektedir.

2. Kombine amfizem ve interstisyel fibrozisin de dahil olduğu sigara ile ilişkili akciğer hastalıkları ile ilgili bilgiler toplanmıştır. Respiratuvar bronşiyolit-interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH) klinik, radyolojik özellikleri (buzlu cam opasiteler ve sentrilobüler nodüller) ve bronkoalveoler lavajda sigara içenlerin makrofajları (smoker's macrophages) bulunması ve lenfositoz yokluğu ile sigara içenlerde cerrahi akciğer biyopsisi olmadan teşhis edilebilmektedir.

3. İPF'nin doğal progresyonu oldukça heterojendir. Uzun süre stabil kalan, hızlı progresyon gösteren ve sık atak geçiren fenotipleri mevcuttur.

4. Kronik fibrozisle seyreden İİP'lerde (İPF ve NSİP) karşılaşılan akut ataklar daha iyi tanımlanmıştır.

5. İİP'li bazı hastaların sınıflaması, akciğer hasarında görülen farklı paternlerin bir arada bulunması nedeniyle zordur.

6. Özellikle yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografinin (YÇBT) ve biyopsinin yeterli olmadığı durumlarda İİP olgularının sınıflaması ve takibi için rehberlere ihtiyaç vardır.

7. Plöroparankimal fibroelastozis (PPFE) genellikle idiyopatik ve nadir görülen bir antite olarak kabul edilmektedir. Diğer daha az tanımlanmış histolojik paternler bronşiolosentrik inflamasyon ve fibrozisdir.

8. Tanıya yaklaşımı, farklı tedavilere cevap ve prognozu belirlemek amacıyla kullanılabilecek moleküler belirteçlere yönelik genetik ve moleküler çalışmalar umut vericidir (6).

2013 ATS/ERS İİP revizyonunda temel terimler korunmuştur ancak bazı önemli değişiklikler de yapılmışır;

-Klinik terim İPF korunarak kriptojenik fibrozan alveolit terimi kaldırılmıştır.

-İdiyopatik NSİP geçici bir terim olmaktan çıkarılıp ayrı bir klinik antite olarak kabul edilmiştir.

-LİP sık sık başka hastalıkların varlığında ve nadiren idiyopatik formda gözlenmektedir. Önceden LİP olduğu düşünülen pek çok durumun şimdilerde sellüler NSİP olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle güncellenmiş sınıflamada LİP "Nadir idiyopatik interstisyel pnömoniler" grubuna dahil edilmiştir. Aynı gruba PPFE de ilave edilmiştir. Bu durum plevra ve subplevral akciğer parankiminin fibrozisi ile karakterizedir.

-Majör İİP'ler nadir ve sınıflandırılamayan olgulardan ayrılmıştır (Tablo 3). Sınıflandırılamayan İİP'ler yeterli klinik, radyolojik veya patolojik verinin elde edilemediği ve klinik, radyolojik veya patolojik bulgular arasında temel uyuşmazlıkların olduğu durumları kapsamaktadır.

-Akut fibrinoz ve organize pnömoni (AFOP) ve bronşiyolosentrik dağılımla birlikte olan interstisyel pnömonin nadir histolojik paternleri tanımlanmıştır (6).

Tablo 3. ATS/ERS 2013 İdiyopatik interstisyel pnömonilerin sınıflaması (6)

Major idyopatik interstisyel pnömoniler
İdiyopatik pulmoner fibrozis
Nonspesifik interstisyel pnömoni
Respiratuar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
Deskuamatif interstisyel pnömoni
Kriptojenik organize pnömoni
Akut interstisyel pnömoni
Nadir idiyopatik interstisyel pnömoniler
İdiyopatik lenfositik interstisyel pnömoni
İdiyopatik plöroparankimal fibroelastozis
Sınıflandırılamayan idiyopatik interstisyel pnömoniler

-Majör İİP'ler

1. Kronik fibrozan olanlar; İPF ve NSİP
2. Sigara ile ilişkili olanlar; RB-İAH ve DİP
3. Akut/subakut İİP'ler; KOP ve AİP şeklinde gruplara ayrılmıştır.

-Multidisipliner yaklaşım İİP tanısında "altın standart" olarak önerilmiştir.

İİP sınıflandırmasında başka bir tamamlayıcı yaklaşım da hastalık davranışına göre sınıflandırmadır(6). Klinisyenler için kolay olması ve hastalık heterojenitesini kabul etmesi önemli bir avantajdır. Hastaların prognoz ve yönetiminde önemli olabilen etyoloji ile ilgili potansiyel olarak önemli ayrıntıları görmezden gelmesi temel sınırlayıcısıdır.

Klinik davranışa göre sınıflandırma(6);

- Reverzibl ve kendini sınırlayıcı (örneğin, RB-İAH)

-Progresyon riskinin reverzibl olması (örneğin, sellüler NSİP ve bazı fibrotik NSİP, DİP ve KOP)

-Stabil ve rezidüel hastalık (örneğin, bazı fibrotik NSİP)

-Progresif, irreverzibl hastalık (örneğin bazı fibrotik NSİP)

-Progresif ve tedaviye rağmen irreverzibl hastalık (örneğin, İPF ve bazı fibrotik NSİP)

Tanısal aşamada kolaylık sağlayabilecek BAL sıvısı özellikleri, radyolojik patern ve histopatolojik özelliklere göre yapılan sınıflandırmalar da pratikte uygulanabilir ve kolaydır.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

DPAH'ın dünyadaki ve ülkemizdeki insidansı, prevalansı ve mortalitesine ilişkin yeterli sayıda, geniş ölçekli, güvenilir veri oldukça azdır.

DPAH'da epidemiyolojik araştırmaların coğrafi olarak en çok yayınlandığı ülkeler sırasıyla; Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İngiltere, Çek Cumhuriyeti, Norveç, Finlandiya, Yunanistan, Türkiye, Japonya ve Tayland olmuştur.

Karakatsani ve arkadaşlarının epidemiyolojik çalışmalarında Yunanistan'da DPAH insidansı 4.63/100000 ve prevalansı ise 17.3/100000 olarak rapor edilmişti. En sık sarkoidoz görülürken IPF ve konnektif doku hastalıkları onu takip eden hastalıklar olarak belirlenmişti. IIP'ler arasında en sık hastalık IPF'di (7).

ABD New Mexico'da yapılan çalışmada prevalans erkeklerde 100000'de 81 ve kadınlarda 100000'de 67 olarak saptanmıştır, insidans ise erkeklerde 100000'de 32, kadınlarda 100000'de 26 olarak bulunmuştur (8).

Türkiye'de 6 bölgede, 19 il, 31 merkez ve 54 araştırmacının katıldığı prospektif araştırmaya 1 Haziran 2007- 31 Mayıs 2009 yılları arasında yeni tanı almış interstisyel akciğer hastaları dahil edilmiştir. Ortalama yaş 51,8±16,7 olup, kadınlarda yaş ortalaması erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (53,0±14,6 vs. 50,5±18,6, $p<0,001$). Olguların %23,8'inde DPAH bilinen nedenlere bağlı iken, %39,4'ü granülomatoz grupta, %23,7'si idiopatik ve %4,4'ü sınıflandırılamayan grupta yer almaktadır. Histopatolojik tanı oranı %40,4 olup sarkoidoz en sık saptanan DPAH olmuştur(9).

2.3. ETYOLOJİ

DPAH etyolojisini aydınlatmada anamnez önemlidir. Anamnezde ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, mesleksel ve çevresel maruziyetleri, sigara kullanımı ve ailesel

yatkınlık sorgulanmalıdır (10). Sigara içme durumu ayırıcı tanıda çok önemlidir. Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz ve deskuamatif interstisyel pnömoni sıklıkla sigara içenlerde ya da içip bırakmış olanlarda görülürken respiratuvar bronşiyolit ile ilişkili İAH tanısı alan olguların neredeyse tamamı sigara içicisidir (11).

Bazı ilaçların (amiodaron, azatiyoprin, siklofosfamid, metotreksat ve bazı kemoterapi ilaçları gibi) akciğerde interstisyel tutulum yapabileceği bilinmektedir. İlaca bağlı İAH'nın ilacın kesilmesinden sonra da ortaya çıkabileceği bilinmektedir (12). Radyasyonla ilişkili akciğer hastalıkları açısından öyküde radyoterapi alınıp alınmadığı, akciğerin ne kadarının radyasyon alanına girdiği ve kümülatif doz sorgulanmalıdır. Akut radyasyon pnömonisi ile ilişkili yakınmalar 4-12 hafta sonra ortaya çıkarken geç veya fibrotik radyasyon pnömonisi ile ilişkili yakınmalar 6-12 ay sonra görülebilir (10).

Hayvan protein veya glikoproteinleri, bitkiler, bakteriler, mantarlar, protozoalar, virüsler, düşük molekül ağırlıklı kimyasallar ve ilaçlar gibi 200'ün üzerinde HP'ye sebep olan antijen tanımlanmıştır. Güvercinler HP oluşumuna neden olan en sık kuş türü olmasına karşılık benzer hastalık muhabbet kuşu, papağan, tavuk ve hindi proteinleriyle de HP oluşabilmektedir ve HP şüphelenilen hastalarda anamnezde sorgulanmalıdır. Çiftçi akciğerine neden olan en önemli antijen termofilik aktinomiçeslerdir (13).

2.4. HİSTOPATOLOJİ

DPAH'da klinik, radyolojik ve patolojik multidisipliner yaklaşım tanı için temeldir. Bu nedenle akciğer biyopsilerinde histopatolojik özelliklerin ortaya konması tanıyı sağlarken aynı zamanda etiyoloji, aktivite ve prognoz açısından önemli bilgiler verir (14).

İnterstisyel akciğer hastalıklarında normal histolojik yapı; fibrozis, genç bağ dokusu, lenfosit ve eozinofil gibi inflamatuar hücreler, granülom, Langerhans hücreleri, matür ve inmatür düzkas hücresi proliferasyonu veya elastik lif depolanması ile bozulabilir(14) (Tablo 4).

Tablo 4. DPAH'ta histopatolojik değişiklikler

Fibrozis
Genç bağ dokusu artımı
İnflamasyon (lenfosit , eozinofil)
Elastik lif depolanması
Matür ve immatür düz kas hiperplazisi
Granülomatöz inflamasyon
Vasküler değişiklikler
Nekroz
İntraalveoler makrofaj, proteinö materyal, kalsifiye materyal ve nötrofil depolanması
İntraalveoler hyalen membran ve fibrin depolanması
Epitelyal değişiklikler
Bronşioler değişiklikler
Epitelyal ve mezenkimal tümör infiltrasyonları
Langerhans hücreli histiositozis
Amilioidozis

İdiyopatik interstisyel pnömonilerin ATS/ERS sınıflandırması görece sıklık sırasına göre şu klinikopatolojik antiteleri içerir: IPF, NSIP , KOP, AIP, RB-ILD, DIP ve LIP . Bu antiteler için kullanılmış olan tarihi patolojik ve klinik terimler arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için yeni sınıflandırma en son kliniko-radyolojik-patolojik tanının (CRP tanı) kaynağını oluşturan bir grup histolojik patern tanımlar (Tablo 5) (15). Patologlar tarafından görülen histolojik paternler bu antitelerin ayırt edilmesine, radyologların saptadığı görüntü paternlerinden daha fazla olanak verdiği için, bu histolojik paternler IIP'nin çeşitli kategorilerinin asıl kaynağını sağlar ve sınıflandırmanın temelini oluşturur.

Tablo 5. İdiyopatik interstisyel pnömonilerin histolojik ve klinik-radyolojik-patolojik sınıflandırılması (15).

Histolojik Paternler	**Klinik-Radyolojik-Patolojik Tanı**
Usual interstisyel pnömoni	İdiyopatik pulmoner fibrozis/kriptojenik fibrozan alveolit
Nonspesifik interstisyel pnömoni	Nonspesifik interstisyel pnömoni
Organize pnömoni	Kriptojenik organize pnömoni
Diffüz alveoler hasar	Akut interstisyel pnömoni
Respiratuar bronşiyolit	Respiratuar bronşiyolit interstisyel akciğer hastalığı
Deskuamatif interstisyel pnömoni	Deskuamatif interstisyel pnömoni
Lenfositik interstisyel pnömoni	Lenfositik interstisyel pnömoni

IPF histopatolojik olarak usual interstisyel pnömoni (UIP) paterni ile karakterizedir. Bu antitede, akciğerlerde nedeni bilinmeyen, zamanla ağır derecede fibrozise yol açan kronik interstisyel pnömoni tablosu mevcuttur. UIP paterninin en temel özellikleri yama tarzında, periferden özellikle subplevral, paraseptal başlayan, interlobüler fissürler boyunca ilerleyen fibrozis, parankim yapısında bal peteği akciğer oluşturacak kadar yoğun destrüksiyon ve skarlı alanlarda izlenen genç fibroblastik odaklardır. Bu odaklar, temporal heterojenite olarak isimlendirilir ve UIP paternine özgü kabul edilir. Son dönem bal peteği akciğer tablosunun geliştiği dönemdir. Bal peteği değişim alanları kistik fibrotik hava boşluklarından oluşur; bunlar sıklıkla bronşioler epitelle kaplıdır ve müsinle doludur. Fibroz ve bal peteği değişim alanlarında düz kas hiperplazisi yaygın olarak görülür(16). UIP paterni pnömokonyozis, ilaç kullanımı, kollajen vasküler hastalıklar gibi hastalıklarda da gelişebilir. Bu nedenle hasta öyküsünde olası nedenler dikkatli incelenmeli ve eğer etyolojik neden belli ise örneğin; bağ doku hastalığına sekonder UİP paterni tanısı konmalıdır (17,18).

NSIP paterni değişik derecelerde alveoler duvar enflamasyonu ya da fibrozuyla birlikte geniş bir histolojik özellikler spektrumuna sahiptir. Spektrumun hücresel ucunda NSIP paterni çoğunlukla lenfositler ve birkaç plazma hücresiyle birlikte başlıca hafiften orta düzeye interstisiyel kronik enflamasyondan oluşur. Spektrumun fibrozlu ucunda NSIP paterni değişik derecelerde yoğun ya da dağınık interstisiyel fibrozdan oluşur ve bağ dokusu geçici olarak homojendir. (19,20,21).

KOP paterni başlıca alveoler kanallar ve bronşioler intralüminal poliplerle birlikte ya da bunlar olmaksızın alveoleri tutan organizasyonlu pnömoniyle karakterize parçalı bir süreçtir. Bağ dokusunun tümü aynı dönemdendir. Değişimlerin çoğunluğu küçük hava yollarının çevresinde yer alır. Hafif bir bağlantılı interstisiyel enflamatuar infiltrat, Tip II hücre metaplazisi ve bazıları köpüklü olabilen alveoler makrofajlarda bir artış mevcuttur(22,23).

AİP, histopatolojik incelemede, difüz olarak gelişmiş alveoler septal yerleşimli, akut veya subakut akciğer doku zedelenmesi saptanır. Karakteristik bulgu yaygın hyalin membran oluşumudur. Fibrinden zengin, deskuame alveol epitel hücrelerini ve az sayıda nötrofil lökositleri içeren bu membranlar tüm alveoler yapıların iç yüzeylerini döşer ve yer yer atelektaziye yol açar. İnterstisyumda ödem ve akut inflamasyon mevcuttur. Granülom ve vaskülit izlenmez. Bu dönem akut eksudatif evre olarak

adlandırılır. Akut dönemden yaklaşık 5-10 gün sonra izlenen organizasyon evresinde ise alveoler boşluklardaki eksudatif materyalin fibrozis ile organizasyonu, dökülen Tip I alveol epitelin yerine Tip II epitel proliferasyonu ve interstisyel fibrozis gelişir. Küçük çaplı arteriollerde fibrin trombüsleri gözlenir (24).

RB- İAH; küçük büyütmede parçalıdır ve yama tarzında bronşiolosentrik bir dağılımları vardır. Alveoler kanallar ve peribronşioler alveoler boşluklar tozlu kahverengi makrofaj kümeleri içerir (23,25).

RB-İAH ve DİP birbiri ile yakından ilişkili iki lezyon olup, DİP olgularında difüz makrofaj akümülasyonu tanı koydurucudur (24).

LIP lenfositler, plazma hücreleri ve histiyositleri içeren Tip II hücre hiperplazisi ve alveoler makrofajlarda hafif bir artışla bir arada görülen yoğun bir interstisiyel lenfoid infiltrat olarak tanımlanır. Alveoler septumların yaygın olarak infiltre olmuş olması gerekir(23).

2.5. TANI YÖNTEMLERİ

2.5.1. NONİNVAZİV TANI YÖNTEMLERİ

2.5.1.1. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ (SFT)

Solunum fonksiyon testleri (SFT), DPAH tanısında hastalık ağırlığı ve prognozun belirlenmesinde, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılır (26). DPAH'da gelişen akciğer volümlerinde azalma, alveol esnekliğinde kayıp, alveoler hacimde azalma, surfaktan anormalliğine bağlı alveol yüzey geriliminde artış nedeniyle akciğer mekanik fonksiyonları etkilenir (27). Akciğer parankim esnekliğinin kaybı tidal volümde (TV) azalmaya yol açar. Bu nedenle, yeterli ventilasyon ancak solunum sıklığı arttırılarak sağlanabilir (28). Hastalık şiddetlendikçe solunum sayısı artar ve solunum yüzeyselleşir. DPAH'da SFT'de temel olarak saptanan bozukluk restriksiyondur. Restriktif tip ventilasyon bozukluğunun temel özellikleri ise; akciğer kompliyansı, ekspansiyonu ve volümlerinde azalma ile birlikte elastik recoil basıncında artıştır. (Tablo 6)(29) Tüm hastalara ilk başvuru sırasında istirahat spirometre ve karbon monoksit diffüzyon kapasitesi ölçümleri yapılmalıdır. DPAH'da izlem süresi altta yatan hastalığa, hastalığın şiddetine, tedavi değişikliklerine ve hastalık progresyon hızına bağlıdır. Hastaların izleminde değişikliğin "anlamlı" kabul edilebilmesi için FVC'de

%10 veya karbonmonoksit diffüzyon testin (DLCO)'de %15 değişim olması gerekir (29).

Tablo 6. DPAH'da saptanan restriksiyon paterni (29)

VC (L)	Azalır
FVC (L)	Azalır
FEV_1/FVC	Normal veya artar
TLC (L)	Azalır
RV (L)	Normal veya azalır
RV/TLC	Normal veya azalır

Bazı DPAH'da obstruktif veya miks solunum fonksiyon bozuklukları da tespit edilebilir. Sarkoidoz, lenfanjioleiomyomatozis, Langerhans hücreli histiyositozis, konstriktif bronşiyolit, RB-İAH ve HP bu hastalıklara örnektir(30).

Restriksiyon tanısında TLC ölçümü "gold standart" olarak tanımlanmıştır(31). Restriksiyonun şiddeti TLC ve VC değerlerine göre yapılmaktadır (Tablo 7). DPAH'ın erken tanısında gaz değişimini değerlendiren DLCO'nun en duyarlı parametre olduğu bildirilmiştir. DPAH'de DLCO değerinde azalma (<%80) beklenir. DLCO değerinin normal sınırlarda (%80-140) olması, DPAH'ı dışlamada önemlidir. DLCO değeri normalden düşük olan olgularda alveol ventilasyonu (VA) da değerlendirilmeli, DLCO/VA oranı hesaplanmalıdır. Bu oranın normal olması (>%80) parankim destrüksiyonunu, düşük olması hava yolu obstrüksiyonunu, yüksek olması ise ekstraparankimal restriksiyonu gösterir. Bu nedenle hastaların takibinde DLCO, DLCO/VA ve TLC seri ölçümleri anlam kazanmaktadır.

Tablo 7. TLC ve VC değerlerine göre restriksiyonun sınıflandırılması

	TLC (%)	**VC (%)**
Normal	>81	>81
Hafif	66-80	66-80
Orta	51-65	51-65
Ağır	≤50	≤ 50

2.5.1.2. EGZERSİZ TESTLERİ

DPAH egzersize karşı bazı ortak yanıt şekilleri gösteren geniş ve heterojen bir hastalık grubudur. Bu hastalarda tolere edilemeyen egzersiz semptomları, restriktif değişiklikler, gaz değişim anormallikleri, eşlik eden kardiyovasküler patolojiler ve iskelet kas fonksiyon bozuklukları egzersiz intoleransına neden olmaktadır. DPAH'larında egzersize karşı oluşturulan solunum yanıt modeli tipiktir. Süregelen inflamasyon sonucu gelişen parankimal hasar sonucunda elastik recoil azalmış ve solunum işi artmıştır. Bu egzersiz kısıtlanmasına yol açmaktadır(32,33).

Egzersiz testleri, DPAH'larının tanısında ve prognozun saptanmasında kullanılmaktadır. Altı Dakika Yürüme Testi (6DYT) kolay uygulanabilir ve yaygın kullanımı olan bir egzersiz testidir. 6DYT, global olarak pulmoner, kardiovasküler ve nöromusküler cevap hakkında fikir verirken, kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) bu bileşenlerden hangisinin egzersiz kısıtlanmasına neden olduğunu göstermektedir (34). 6DYT'de hastalar egzersiz yoğunluk düzeylerini kendileri seçmekte ve maksimal egzersiz kapasitesine ulaşamaz. Bu nedenle 6DYT hastaların günlük yaşamlarındaki fonksiyonel kapasitelerini daha iyi yansıtmakta ve yaşam kalitesi ölçekleri ile daha iyi ilişki göstermektedir. Ayrıca, tedavi sonrası dispne yanıtı ile de ilişkili olduğu saptanmıştır (34,35). Sarkoidozlu hastalarda 6DYT ve genel sağlık durumunu değerlendiren bir araştırmada sarkoidozlu hastaların çoğunda altı-dakika yürüme mesafesinin (6DYM) azaldığı ve 6DYM'nin FVC, egzersizde oksijen desaturasyon düzeyi ve genel sağlık durumu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (36).

2.5.1.3. RADYOLOJİ

Maliyetinin düşük olması, düşük radyasyon dozu, kolay ulaşılabilmesi ve uygulanabilmesi gibi nedenlerle direkt akciğer grafisi DPAH'ın değerlendirilmesinde yerini korumaktadır. Periferik retiküler, kistik, nodüler ve çizgisel dansiteler interstisyel hastalık lehine bulgulardır. Ancak bunlar çoğu zaman spesifik olmayıp "retikülonodüler patern" olarak değerlendirilir. Genel olarak akciğer grafisinin duyarlılığı %80, seçiciliği %82'dir (37). İlk kez 1982'de tanımlanan YÇBT tekniği ile interstisyel hastalığı tespit etmede duyarlılık %95'e seçicilik %100'e yaklaşmıştır (38).

YÇBT endikasyonları;

1. Direk akciğer filminde, rutin toraks bilgisayarlı tomografide (BT) veya akciğer kesiti içeren diğer BT incelemelerinde saptanan diffüz akciğer hastalıklarının değerlendirilmesi, ayrıcı tanısının yapılması ve biyopsi için en uygun alanın seçimi,

2. Direk akciğer grafisi normal veya normale yakın olup, klinik olarak akciğer hastalığı şüphesi olan hastalarda akciğerlerin değerlendirilmesi,

3. Diffüz akciğer hastalıklarında tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve kuantifiye edilmesi,

4. Küçük ve/veya büyük hava yolu hastalığı şüphesinin değerlendirilmesi mevcuttur ancak bu sayılanlarla sınırlı değildir.

Akciğer YÇBT bulguları kabaca ikiye ayrılabilir; akciğer dansitesinde artış ve akciğer dansitesinde azalma.

Akciğer dansitesinde artış bulguları

a) Çizgisel ve retiküler dansiteler,

b) Nodüller ve nodüler dansiteler,

c)Parankimal opasitelerdir.

Akciğer dansitesinde azalma bulguları ise

a) Kistik lezyonlar, amfizem ve bronşektazi,

b) Mozaik perfüzyon ve atenüasyon

c) Hava hapsidir(39,40).

DPAH'da lezyonların dağılım yerleri akciğer radyografisinde değişiklik göstermektedir. Bu bilgi ışığında ayırıcı tanıya gidilebilir (Tablo 7)(41)

Tablo 8. PA Akciğer radyografisinde lezyonların dağılım sıklığı (41)

Radyolojik dağılım	Tanı
Üst lob predominansı	Sarkoidoz Kömür işçisi pnömokonyozu Silikoz Eozinofilik pnömoni Langerhans hücreli histiyositozis Hipersensitivite pnömonisi
Alt lob predominansı	İdiyopatik pulmoner fibrozis Asbest Kollajen vasküler hastalık
Periferik predominans	İdiyopatik pulmoner fibrozis Asbest Kollajen vasküler hastalık Eozinofilik pnömoni Kriptojenik organize pnömoni
Santral (peribronkovasküler) predominans	Sarkoidoz Langerhans hücreli histiyositozis

YÇBT idiyopatik interstisiyel pnömonili hastanın değerlendirmesinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. YÇBT standart göğüs radyografisiyle spesifik bir tanının güçlü bir şekilde akla geldiği küçük bir hasta grubu dışında bütün hastalarda endikedir. Kesin tanı konmasını sağlamak için tekniğe azami dikkat gereklidir. YÇBT görüntüleri yerleşik temel ilkelere uygun bir biçimde çekilmeli (42,43) ve difüz akciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde deneyimli bir radyolog tarafından yorumlanmalıdır (44).

DPAH olan bir hastanın YÇBT taraması yorumlanırken ilk önce UIP için tipik olan bir paternin varolup olmadığı belirlenmelidir. YÇBT'nin asıl rolü UIP'li hastaları UIP olmayan lezyonları olanlardan ya da diğer idiyopatik interstisiyel pnömonilere (NSIP, RB-ILD, DIP ve AIP) bağlı daha az spesifik bulguları olanlardan ayırmaktır.

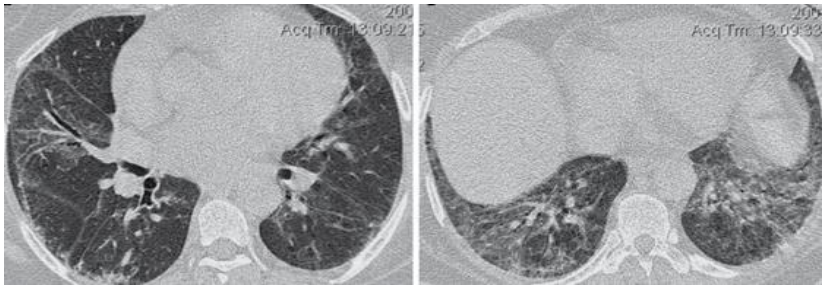
İPF, histolojisinde UIP saptanan bir kronik fibrotik interstisyel akciğer hastalığıdır. İPF tanısı için kollajen doku hastalıkları, ilaç etkisi ve çevresel maruziyet gibi UIP ile birlikte giden diğer hastalıkların dışlanması gerekir. İPF'li hastanın YÇBT tetkikinde periferik ve bazal alanlarda traksiyon bronşiektazileri ve balpeteği bulgusu, koronal kesitte interstisyel tutulumun periferik ve bazal alanlarda daha fazla olduğu görülür (Şekil 1)(45).



Şekil 1. YÇBT kesitlerinde UIP bulguları (siyah ok: traksiyon bronşektazileri; siyah ok başı: bal peteği; koronal kesitte bazal predominansı görülmektedir) (45)

NSİP, primer olarak idyopatik bir hastalık olmakla birlikte kollajen doku hastalıkları, hipersensitivite pnömonisi ve ilaç etkisinde de saptanabilir. NSİP'de histopatolojide homojen tutulum olması UIP'den ayırmada kullanılan temel bir özelliktir. NSİP'de alveolar duvar inflamasyonu ve fibrozis değişik oranlarda saptanır. Bunların oranlarına göre NSİP hücresel ve fibrozan olmak üzere iki alt tipe ayrılır. Hücresel tipte, alveoler septumlarda inflamatuvar hücrelere bağlı kalınlaşma olur, fibrozan tipte ise hafif inflamasyona ek olarak interstisyel fibrozis saptanır(46).

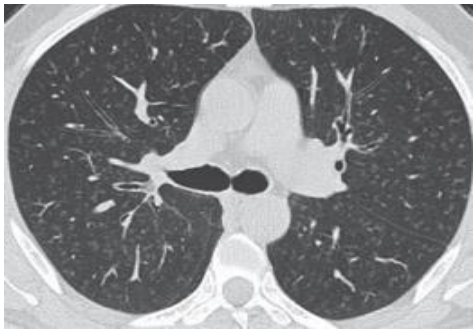
NSİP'de akciğer grafisinde alt zonlarda daha fazla olan infiltrasyonlar saptanır. Hastaların çoğunluğunda akciğer grafisi normal olabilir. Hastaların çoğunluğunda YÇBT'de hakim olan bulgu buzlu cam dansiteleridir (Şekil 2)(45).



Şekil 2. NSIP'li hastada peribronkovasküler ve bazal alanlarda buzlu cam dansiteleri (45)

RB- İAH, patolojik olarak respiratuvar bronşiolitin bulunduğu bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Hastalık 4. ve 5. dekadlarda 30 paket yıldan daha fazla sigara içenlerde ortaya çıkar. Hastaların çoğunluğunda sigara kesildikten sonra iyileşme olur.

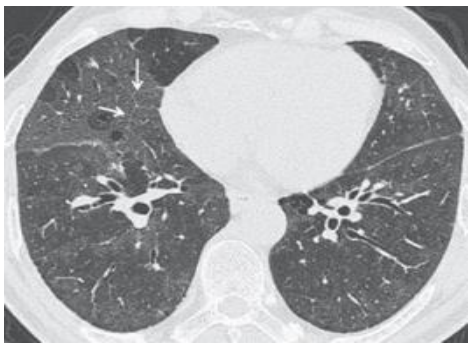
RB-İAH'da akciğer grafisinde santral ve periferik bronş duvarlarında kalınlaşma ve buzlu cam dansiteleri saptanır. Olguların bir kısmında (%14) akciğer grafisi normal olabilir. YÇBT'de tipik olarak sentrilobüler dansiteler ve eşlik eden buzlu cam dansiteleri ve peribronşiolar kalınlaşmalar saptanır (Şekil 3)(45)



Şekil 3. RB-İAH'da bronş duvarlarında kalınlaşma, yaygın sentrilobüler buzlu cam dansiteleri (45)

DİP'in, sigara içicilerinde görülmesi ve benzer patolojisi nedeniyle RB-İAH ile birlikte aynı hastalığın farklı tabloları olduğu düşünülmektedir. DİP'in prognozu iyi olup sigaranın bırakılması ve steroid kullanımıyla hastaların çoğunluğu iyileşir. Ancak, bazı hastalarda solunum yetmezliği gelişir ve ölüm olur.

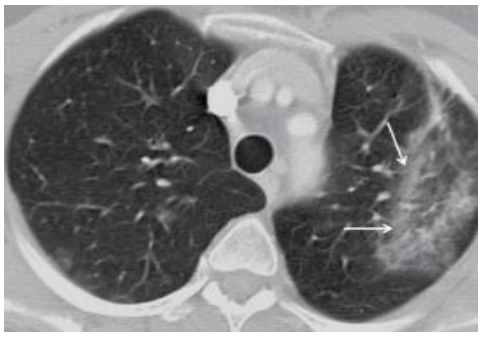
DİP'li hastaların bir kısmında akciğer grafisi normal olabilir. Direkt grafi bulguları olarak yaygın, yama paterninde buzlu cam dansiteleri tanımlanmıştır. YÇBT'de bütün olgularda buzlu cam dansiteleri vardır (Şekil 4)(45). Olguların çoğunluğunda alt zonlarda tutulum fazladır, yaklaşık yarısında periferik tutulum görülür(2,46,47).



Şekil 4. DİP'li hastada yaygın buzlu cam dansiteleri ve interlobüler septal kalınlaşmalar (45)

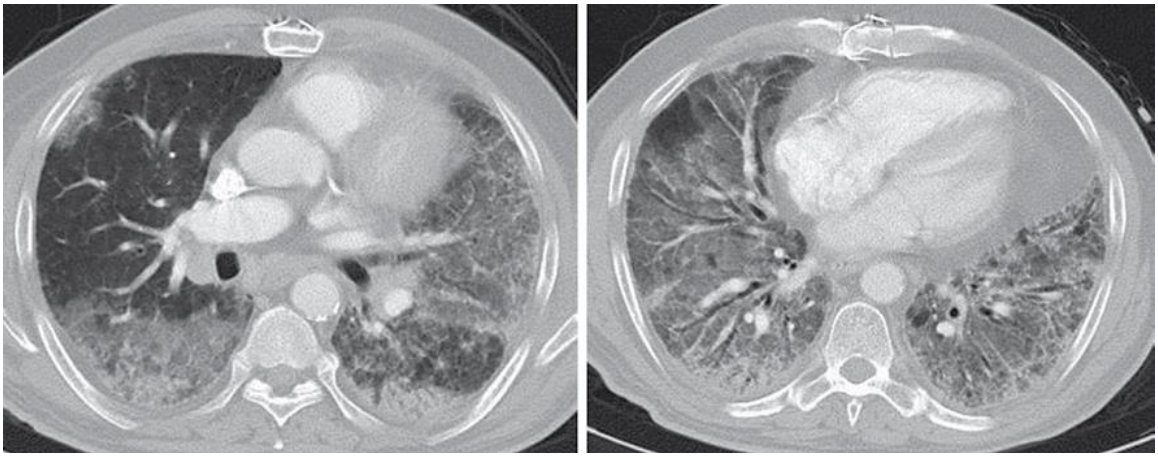
KOP, karakteristik klinik ve radyolojik bulguları olan bir İİP'dir. KOP'da akciğer grafisinde iki taraflı veya tek taraflı konsolidasyonlar bulunur. Dağılım genellikle yama paterninde olmakla birlikte az bir kısmında subplevral alanlara sınırlı olabilir. Bazı hastalarda nodüler opasiteler saptanabilir. BT'de akciğer grafisinden daha yaygın

bulgular saptanır. Tipik olarak periferik veya peribronşiolar dağılım gösteren, buzlu cam dansitesi ile konsolidasyon arasında değişen akciğer opasiteleri saptanır (Şekil 5) (45).



Şekil 5. Organize pnömonide ters halo belirtisine sahip periferik buzlu cam dansiteleri (45)

AİP, İİP'ler içinde belirtileri akut başlayan tek hastalıktır. Klinik ve radyolojik olarak akut solunum yetmezliği bulguları (ARDS) saptanır. AİP'li hastaların akciğer grafisinde, bilateral hava bronkogramı içeren opasiteler saptanır. BT'de erken eksudatif dönemde bilateral, yama paterninde buzlu cam dansiteleri saptanır, bazı lobüllerin korunması coğrafi bir görünüme neden olur. Bu dansiteler subplevral veya santral dağılım göstermez. Çoğunlukla bazal alanlar daha fazla etkilenmekle birlikte diffüz tutulum veya ağırlıklı olarak üst zonların tutulumu olabilir (Şekil 6) (45)



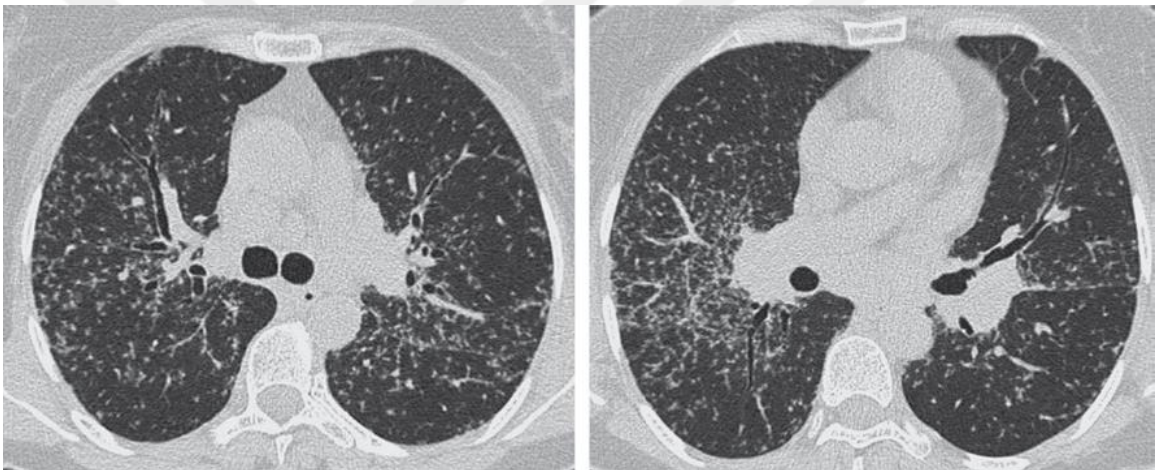
Şekil 6. AİP'li hastada orta ve alt zonlarda yaygın buzlu cam dansiteleri, bronşlarda hafif genişlemeler (45).

YÇBT'de ayrıca bağ dokusu hastalıklarının ve vaskülit ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarının (Sistemik lupus eritrematozus, romatoid artirit, sjögren, wegener granülomatozis, churg strauss), pnömokonyozların (kömür işçisi pnömokonyozu, slikozis. asbestozis), granulamatöz hastalıkların (sarkoidoz, hipersensivite pnömonisi)

(Şekil 7,8), ilaca bağlı interstisyel akcğer hastalıklarının ve diğer parankimal hastalıkların (akut eozinofilik pnömoni, pulmoner langerhans hücreli histiositozis, lenfanjiyoleimyomatozis) tanısında önemli radyolojik ipuçları görülür (45).



Şekil 7. Hipersensivite pnömonisi olan hastada yaygın senrtrilobüler buzlu cam dansitesinde nodüller ve sağ alt lobda hava hapsi alanı (45)



Şekil 8. Sarkoidozis tanılı hastada peribronkovasküler yerleşimli çok sayıda perilenfatik küçük nodüller ve bilateral hiler lenfadenomegali (45).

2.5.2. İNVAZİV TANI YÖNTEMLERİ

2.5.2.1. SERUM BELİRTEÇLER

DPAH tanısı için tanı yöntemlerinden biri olan serum biyobelirteçlerinin diğer tanı yöntemlerine göre kolay, ucuz, tekrarlanabilir ve daha az invaziv olması gibi bir çok avantajı bulunmaktadır. Günümüze kadar, çeşitli serum biyobelirteçlerinin DPAH'da kullanımı araştırılmıştır (1,48).

KVH-İAH ’ta tanı koymada bize yol gesterici olarak bazı serum belirteçler tanımlanmıştır. Örneğin; Romatoid artiritte romatoid faktör ve anti cyclic citrullinated peptide, sistemik lupus eritrematozusta anti nükler antikor ve anti double stranded DNA, dermatomyozit ve polimyozitte anti-jo1, kreatin kinaz ve aldolaz, mikst konnektif

doku hastalıklarında anti-Smith ve anti ribonükleoprotein (anti sm/rnp), sistemik sklerodermada anti-topoizomeraz I (anti-scl70) gibi antikorlar kullanılan serum belirteçlerdir. Vaskülitlerden, wegener grnaülomatozis'te proteinaz 3'e karşı oluşan sitoplazmik-antinötrofilik sitoplazmik antikor (c-ANCA), churg strauss'ta ve mikroskopik polianjinitis'te myeloperoksidoza karşı gelişen perinükleer-antinötrofilik sitoplazmik antikor (p-ANCA), Godpasture sendromunda anti glomerüler bazal membran antikoru(anti-GBM) yol gösterici diğer belirteçlerdir.

Tip 2 pnömositler tarafından üretilen KL-6 (Krebs von den Lungen-6) ve KL-2 (Krebs von den Lungen-2), sürfaktan proteini olan SP-A (surfaktan protein- A) ve SP-D (surfaktan protein-D) özellikle ilgi çeken biyobelirteçlerdir (48). İİP tanılı hastaların serumunda KL-6, SP-A, SP-D gibi çeşitli biyolojik belirteçler yüksek bulunmuş ve potansiyel biyolojik belirteç olduğu gösterilmiştir(49,50). Özellikle KL-6 ; IPF, NSIP ve KOP olmak üzere major İİP'lerde artış göstermektedir (51).

Serum ACE düzeyinin yüksekliği tanıya yardımcıdır, sarkoidozda total granülom yükünü yansıtır. Duyarlılığı düşüktür, bu nedenle tanısal değildir; diğer granülomatöz hastalıklarda, diabetes mellitus ve hipertroidizmde yanlış pozitif olabilir. Tanıda yeri olmasa da aktivitenin izlenmesi için kullanılabilir (52).

2.5.2.2. BRONKOSKOPİK YÖNTEMLER

Bronkoalveoler lavaj, transbronşiyal iğne aspirasyonu, transbronşiyal akciğer biyopsisi, cerrahi biyopsi ve kriyobiyopsi tanıda kullanılan yöntemlerdir. Hastanın klinik ve radyolojik bulgularının değerlendirilmesi hangi invaziv tanı yönteminin öncelikle kullanılacağına karar vermekte esastır.

2.5.2.2.1. BRONKOALVEOLER LAVAJ

Bronkoalveoler lavaj (BAL) distal hava yolları ve alveollerden bronkoskopi işlemi sırasında alınan, hücresel ve hücresel olmayan elemanlar içeren parankimal hastalıkların tanısına katkı sağlayan önemli bir tanı yöntemidir. Bronkoskopi sırasında BAL işlemi biyopsi veya fırçalama sırasında kanama olabileceği için güvenilir materyal sağlamak amacıyla ilk işlem olarak yapılmalıdır.

Diffüz hastalıklarda orta lob ve linguladan, lokalize leyonlarda ise lezyon yerinden lavaj alınmalıdır. Fiberoptik bronkoskopi (FOB), örnek alınacak lob segmentine wedge pozisyonunda yerleştirilip bronkoskopi içinden iletilen katater

vasıtasıyla 20-50 ml porsiyonlar halinde serum fizyolojik verilir ve bekletilmeden geri alınır. Toplamda 100-300 ml serum fizyolojik sıvı verilebilir. Verilen serum fizyolojik sıvının en az %30'u geri alınmalıdır. Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde BAL bulguları tablo 9'da verilmiştir.

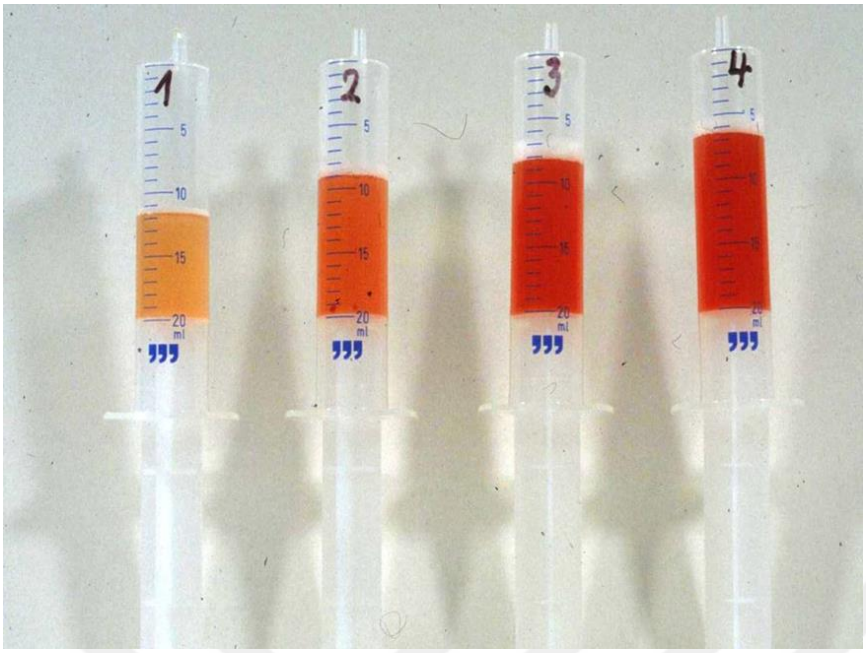
Tablo 9. Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde BAL bulguları (54)

Alveolar makrofaj	**>%85**
Lenfosit (CD4+/CD8+=0.9-2.5)	**%10-15**
Nötrofil	**≤%3**
Eozinofil	**≤%1**
Squamöz epitel hücreler/ siliyer kolumnar epitelyal hücreler	**≤ %5**

BAL, DPAH'ın bazı spesifik formlarının doğru ve kesin tanısında önemli rol oynamaktadır. Opak veya süt görünümünde BAL sıvısı pulmoner alveoler proteinozis (PAP) için oldukça tipiktir (Şekil 9). BAL işlemi sırasında travma olmaksızın giderek kırmızıya dönüşen BAL sıvısı alveoler hemorajiyi düşündürmelidir (Şekil 10). BAL'ın tanısal olduğu diğer durumlar Tablo 10'da verilmiştir(53).



Şekil 9. PAP hastalığında süt görünümünde BAL sıvısı.



Şekil 10. Alveoler hemorajide giderek kırmızıya dönüşen BAL sıvısı.

Tablo 10. BAL'ın tanısal olduğu durumlar (53).

Enfeksiyonlar	Enfeksiyon dışı durumlar
Pneumocystis jiroveci pnömonisi	Pulmoner alveoler proteinozis(PAS+ süt gibi BAL sıvısı)
Toxoplasma Gondii	Maligniteler (Malign hücre pozitifliği)
Strongyloides	Diffüz alveoler hemoraji (kanlı BAL sıvısı)
Legionella	Lipoid pnömoni
Histoplasma	LHH (CD1a+ hücre miktarının totalin >%4-5'i olması)
Mycobacterium tuberculosis	
Mycoplasma	
İnfluenza	
Respiratuar sinsityal virüs	

DPAH'dan şüphelenilen ve BAL yapılan hastalarda öncelikle diferansiyel hücre analizi (lenfosit, nötrofil, eozinofil ve mast hücre dağılımı) yapılmalıdır. Klinik gereklilikte mikrobiyolojik, virolojik ve/veya malign hücre sitolojisi için geriye kalan BAL sıvısı kullanılabilir. BAL sıvısı hücre analizi klinik ve radyolojik bulgularla kombine edildiğinde baskın hücre paternine göre spesifik bir hastalığı tanımlayabilir veya ayırıcı tanı listesini daraltmaya yardımcı olabilir (Tablo 11).

Tablo 11. BAL sıvısında hücre paterni (54).

Lenfositik hücresel patern hakimiyeti olan BAL sıvısı	Eozinofilik hücresel patern hakimiyeti olan BAL sıvısı	Nötrofilik hücresel patern hakimiyeti olan BAL sıvısı
HP (%60-80)	≥25 eozinofil hakimiyet	Kollajen vasküler hastalıklar
Sarkoidoz (akut-%40-60)	Kronik eozinofilik pnömoni(≥%40)	İPF(%15-40)
İPF (%15-30)	Churg Strauss sendromu	Aspirasyon pnömonisi
Berilyozis	İdyopatik akut eozinofilik pnömoni(≥%25)	Enfeksiyon:bakteriyel,fungal
Amiodarone pnömonitisi*	Tropikal pulmoner eozinofili(%40-70)	Bronşit
Granit pnömokonyozu	<%25 eozinofil hakimiyeti	ARDS
Lenfoma/psödolenfoma	Kollajen doku hastalıkları	Diffüz alveoler hasar
Pulmoner LHH (erken evrede)	İlaç ilişkili pnömoniler	Sarkoidoz (kronik)
Kollajen vasküler hastalıklar	Fungal pnömoni (ABPA)	Asbestozis
Radyasyon pnömonitisi	İPF(<%10)	Silikozis
NSİP	PLHH	Sigara kullanımı (<%10)
	Sarkoidoz	HP (akut)
	Pnömosistis	Sarkoidoz (yaygın)
*Köpüksü görünümündeki lipid yüklü alveoler makrofajlar amiodoron toksisitesi tanı oranını artırır		

Lenfositik paternin hakim olduğu durumda lenfosit subgruplarının çalışılması, CD4/CD8 oranı, olası tanıya ulaşmada yol gösterebilir. Özellikle sarkoidoz ve hipersensitivite pnömonisinde aydınlatıcıdır, sarkoidozda oran >2:1 iken hipersensitivite pnömonisinde<1 dir(55). Lenfosit oranlarına göre ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar tablo 12'de gösterilmiştir(56).

Tablo 12. CD4/CD8 T lenfosit oranı ve ilişkili hastalıklar (56).

Artmış CD4/CD8 oranı	Normal CD4/CD8 oranı	Azalmış CD4/CD8 oranı
Sarkoidoz	Tüberküloz	Hipersensitivite pnömonisi
Berilyozis	Lenfanjioleiyomiyomatozis	Silikozis
Asbestozis		İlaç reaksiyonu
Crohn Hastalığı		COP
Romatoid artrit		HIV enfeksiyonu

2.5.2.2.2. TRANSBRONŞİYAL İĞNE ASPİRASYONU

Transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) tanı ve evreleme amaçlı doku elde etmek amacı ile kullanılan bir girişimdir. Bu işlemde doku örneklemek için trakeobronşiyal ağaca komşu mediastinal patoloji ve lenf nodlarından, trakea ve bronş duvarındaki ve

akciğer parankimindeki patolojilere bir iğne batırılarak sitolojik, histolojik ya da mikrobiyolojik örnek alınmaktadır.

TBİA intratorasik lenf nodlarını örneklemede cerrahi prosedür (mediastinoskopi, mediastinotomi, torakotomi, video rehberliğinde torakoskopi) ihtiyacını azaltan bir yöntemdir. Mediastinoskopi gibi genel anestezi gerektirmez. Ayrıca komplikasyon oranları medistinoskopide %2-3 iken, konvansiyonel TBİA'da %1'den azdır(57).

TBİA'nın tanısal başarısı çalışma sonuçlarına göre oldukça değişkendir. Bir çalışmada mediastinal lenf adenopatili sarkoidoz hastalarının tanısında konvansiyonel TBİA'nın başarı oranı %87.5 olarak rapor edilmiştir (58). Başka bir çalışmada ise sarkoidoz şüpheli hastalarda TBİA'nın duyarlılığı %53.8 olarak EBUS-TBİA'ya göre anlamlı düşük bulunmuştur (59)

2.5.2.2.3. ENDOBRONŞİYAL ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE TRANSBRONŞİYAL İĞNE ASPİRASYONU

Endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA) DPAH'da yaygın kullanılmasa da sarkoidoz hastalığında mediastinal lenf nodu örneklenmesi yapmak için yardımcı bir teknik olarak kullanılmaktadır. EBUS-TBİA üzerine yapılmış çoğu çalışma sarkoidoz hastalarında kullanımı ile ilişkilidir. Bu çalışmalarda EBUS-TBİA'nın duyarlılığı %54-93 arasında bulunmuştur (60).

Sarkoidoz şüphesi olan mediastinal lenfadenopatili hastalarda yapılan çalışmalarda EBUS-TBİA, k-TBAB, TBİA ve endobronşiyal biyopsi ile karşılaştırıldığında EBUS-TBİA tanıda istatiksel olarak duyarlı bulunmuştur(61,62).

2.5.2.3. AKCİĞER BİYOPSİSİ

Akciğer biyopsisi daha az invaziv olarak bronkoskopi eşliğinde k-TBAB yapılabileceği gibi daha invaziv olarak mini torakotomi veya video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) eşliğinde de yapılabilir. Küçük biyopsilerin tanısal olabileceği özellikle bronkosentrik tutulma eğilimi gösteren sarkoidoz, lenfanjitis karsinomatoza, eozinofilik pnömoni, Goodpasture's sendromu ve enfeksiyon gibi hastalıklarda ilk işlem olarak k-TBAB seçilmelidir (63). Biyopsi yerinin seçiminde YÇBT kılavuz olarak kullanılmalıdır. İşlem sırasında 4-6 örnek alınmalıdır.

Cerrahi biyopsi (mini torakotomi veya VATS eşliğinde) daha büyük boyutta örnekler sağlaması, yüksek tanı ve düşük mortalite oranlarıyla tercih edilen bir

yöntemdir. Cerrahi biyopside örnekler birden fazla lobdan ve farklı alanlardan alınmalıdır. Tek akciğer anestezisini tolere edememe ve plevral yapışıklık gibi uygulamayı engelleyen durumlar dışında VATS eşliğinde biyopsi daha geniş doku örneklenebilmesi ve birden fazla sahadan biyopsi yapılabilmesi nedeniyle daha çok tercih edilir.

Başlıca akciğer biyopsi endikasyonları (64,65):

1. Spesifik tanı koymak: Atipik; özellikle 50 yaş altında, ateş, kilo kaybı, hemoptizi, vaskülit bulgularının varlığında, açıklanamayan akciğer dışı bulguların varlığında; sebebi bilinmeyen pulmoner vasküler hastalık varlığında,

2. Kronik progresif DPAH'ı taklit eden malign ve enfeksiyöz hastalıkların dışlanmasında,

3. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde,

4. Ciddi yan etkileri olan bir tedaviye başlamadan önce tedaviye cevap olasılığını öngörmede,

5. Nadir de olsa, pulmoner fonksiyon testleri kuvvetle DPAH düşündüren ve normal YÇBT bulgularına sahip, hipoksemisi olan hastalarda DPAH tanısı koymada akciğer biyopsisi kullanılabilir.

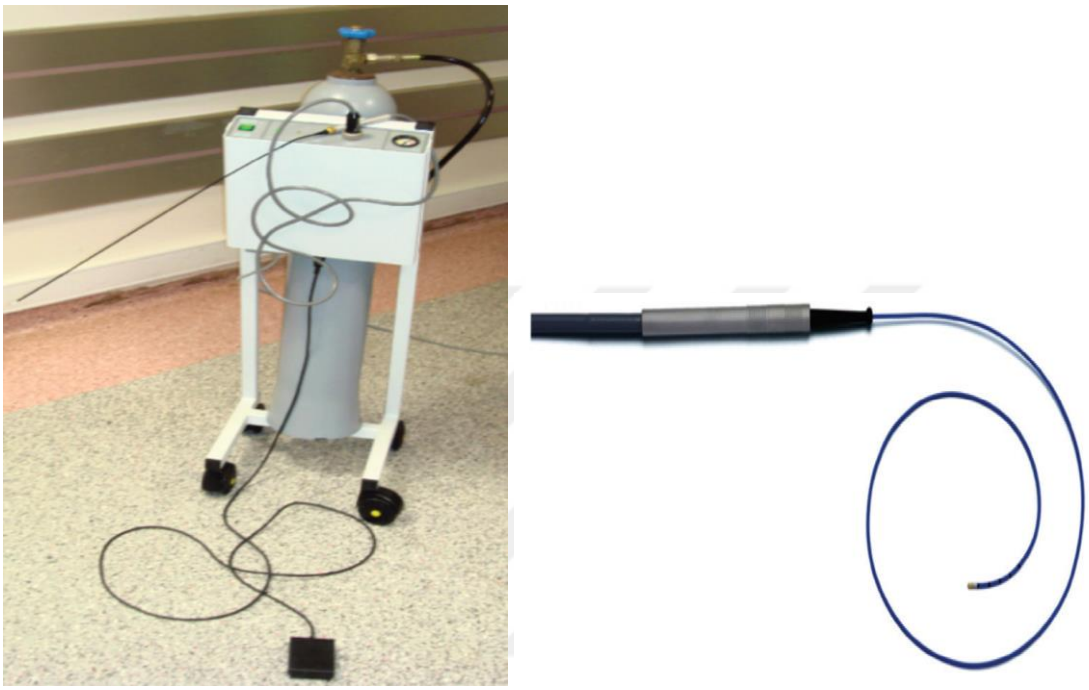
Konvansiyonel TBAB, diffüz lezyonu olanlarda alt lobların lateral yada posterior segmentlerinden, lokalize lezyonu olanlarda ilgili alandan yapılır. Plevranın anatomik yerleşimi, pnömotoraks riski yüksekliği nedeniyle orta lobdan ve linguladan alınmaması önerilmektedir. Biyopsiler aynı akciğerin iki farklı lobun segmentlerinden alınabilir. Fakat her iki akciğerden biyopsi alınması kontrendikedir.

2.6 TRANSBRONŞİYAL AKCİĞER KRİYOBİYOPSİ

Bronkoskopik işlemler için kriyoprobların kullanımı 1977 yılından beri tanımlanmaktadır(66,67). Genellikle büyük hava yollarının lümenini tıkayan tümörlere terapötik amaçla veya debulking amacıyla kullanılmıştır(68,69). Son yıllarda sıklıkla akciğer dokusu elde etmek için kriyoproblar kullanılmaktadır(70).

Kriyo ekipmanı; kriyojen madde (soğutma maddesi) ve kriyo probundan (ERBE, Tubingen, Almanya) oluşur (Şekil 11). Bronkoskopik işlemlerde yaygın olarak nitröz oksit (N_2O) (-89°C), kriyojen madde olarak kullanılır. Diğer kullanılan kriyojen madde

CO2'dir. Karbondioksit kriyojen madde olarak çoğunlukla cilt lezyonlarında kullanılmaktadır. Nitröz oksit, oda havasında yüksek basınç altında (45 bar) sıvı halde tüpte depolanır. N^2O buz topu, yüksek basınçta sıkıştırılmış bir gazın ani atmosferik basınca geçişi ile genişlemesi ve çok düşük ısı oluşturmasıyla kriyoprobunun metal ucunda oluşur (Joule-Thompson etkisi)(71).

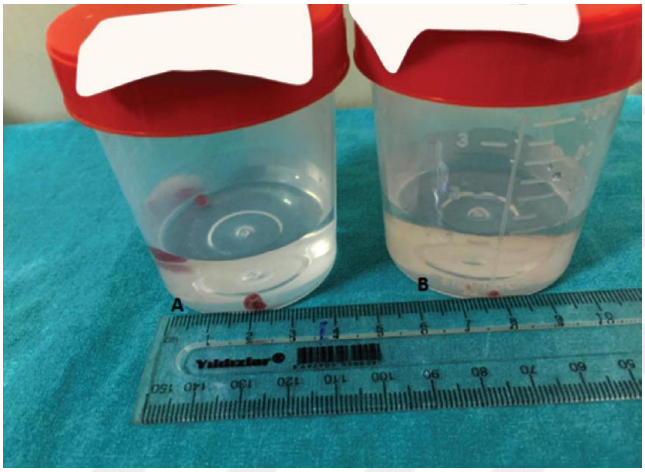


Şekil 11. Kriyojen madde (solda), kriyo probu (sağda)

Kriyobiyopsilerin ağırlığı ve çapı, aktivasyon süresinin uzunluğu ve kriyoprobun çapının genişliği ile pozitif korelasyon gösterir. Akciğer dokusundan kriyo-TBB ile örnek almak için remifentanil içeren veya içermeyen intravenöz propofol ile derin sedasyon altında rijid tüp veya fleksibl orotrakeal tüpler ile entübasyon yapılır. İşlem süresince oksijen satürasyonu, kan basıncı, EKG ve transkutanöz karbondioksit kısmi basıncı sürekli olarak izlenir. Kriyoprob, floroskopi rehberliğinde seçilen alana fleksible bronkoskop ile gönderilir. Göğüs duvarından yaklaşık 10-20 mm'lik bir mesafe ve göğüs duvarı ile prob arasında dikey bir ilişki optimal uygulama kabul edilir. İstenilen konuma getirildiğinde, büyük prob (2.4 mm) ile yaklaşık üç-altı saniye soğutma gerektirirken, daha küçük prob kullanıldığında dondurma süresi daha uzun (yedi-sekiz saniyeye kadar) olmalıdır. Probun ucunda bulunan donmuş doku, kriyoprobun bronkoskop ile birlikte çekilmesi ile çıkarılır. Seçilmiş segmental veya lober bronş girişine bronşiyal bloker (Fogarty balon veya başka balonlar) yerleştirilir ve majör

kanamayı kontrol altına almak için her biyopsiden sonra şişirilir(72,73). Donmuş örnek serum fizyolojiğe alınır ve formalinde sabitlenir. Alınan biyopsi sayısı genellikle 3-6'dır.

İşlemden sonra göğüs radyografisi veya ultrasonografik değerlendirme, pnömotorakstan klinik olarak şüphelenildiğinde (ağrı ve oksijen ihtiyacı) veya işlemden üç saat sonra rutin olarak yapılır. Konvansiyonel TBB'ye göre kriyo-TBB'de alınan doku örneği daha büyüktür, daha az ezilme artefaktı gösterir ve daha korunmuş doku alınır (Şekil 12).



Şekil 12. A) Transbronşiyal akciğer kriyobiyopsi örneği, B) Konvasyonel transbronşiyal biyopsi örneği

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastalar

Şubat 2015-Haziran 2017 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve DPAH öntanısıyla kriyo-TBB yapılan 30 olgu çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, alışkanlıkları ve hobileri, mesleksel ve çevresel maruziyetleri ile ilgili verileri kaydedildi. Bu hastalar, YÇBT'de DPAH paternine sahip hastalar, "olası UIP" veya "UIP ile uyumsuz" olarak tanımlanan ve histolojik değerlendirme (ATS / ERS kılavuzlarına uygun olarak) planlanan hastalar idi. Kriyobiyopsinin yapıldığı lob veya loblar radyologların tavsiyelerine göre belirlenmişti. Bal peteği ile çok şiddetli fibrozis bulguları mevcut ise, biyopsi bal peteğinin daha az olduğu ve daha az etkilenen alanlar hedeflendi. Akciğerde fibrozis veya balpeteği bulguları yok ise, örnek radyolojik açıdan anormal alanlardan yapıldı. Patolojik boyutta mediastinal ya da hiler lenfadenopatisi, konsolidasyon ve kitlesel lezyon olarak tanımlanan radyolojik bulguları olan hastalar alınmadı. Fizik muayene, kan gazları, hemogram, biyokimya, kanama pıhtılaşma zamanları, solunum fonksiyon testleri, DLCO, YÇBT, BAL sonuçları, kriyo-TBB ile alınan materyallerin boyutu, örnek sayısı, materyalin yeterlilik düzeyi, tanısal başarısı, işlem sırasında ve sonrasında oluşan komplikasyonları kaydedildi. Tüm hastaların işlem öncesi alınmış onam formları mevcuttu. Çalışmanın etik kurul onayı Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan alndı (Etik kurul onay tarihi: 03.02.2017, karar no: 38).

İşlem

Kriyo-TBB işlemi; genel anestezi altında yapıldı. Anestezide premedikasyonda kısa etkili benzodiyazepin (midazolam 0,01-0,1 mg/kg/dk i.v.) ve anestezi için kısa etkili hipnotik ajan olan diprivan (1-2 mg/kg) ve/veya opioid ajanlar (fentanil veya remifentanil 1 mg/kg yükleme dozu, 0,1-0,2 mcg/kg/dk infüzyon dozu) kullanıldı. Rijit bronkoskop (Karl Storz- Endoskope, Tuttlingen, Almanya) ile hasta entübe edildi. Rijid tüp içerisinden fiberoptik bronkoskopi (çalışma kanalı-2,8 mm, Olympus, Tokyo, Japonya) ile girildi. Tüm bronş sistemi lezyon varlığı açısından değerlendirildi. YÇBT'de en yoğun tutulan alan hedeflenerek floroskopi (Philips Integris Allura, Hollanda) rehberliğinde fiberoptik bronkoskop çalışma kanalından kriyoprobu (2.4 mm, ERBE, Tubingen, Almanya) segmentin distaline, plevraya 1-2 cm mesafeye kadar göğüs

duvarına dik olacak şekilde ilerletildi. Kriyoprobuyla dört-altı saniye süresince doku adezyonu sağlandı ve doku koparılarak alındı. Prob, bronkoskop ile birlikte geri çekildi. Biyopsi sonrası lob bronşuna oluşabilecek az ya da çok hemorajinin kontrol altına alınabilmesi için Fogarty balon kateteri insersiyonu yapıldı. Akımın durdurulması ve çözülme ile doku biyopsi materyali serum fizyolojik içerisine bırakıldı. Daha sonra formol solüsyonu içerisine alındı. Olası komplikasyonlara, hasta toleransına ve büyüklüğüne göre total biyopsi sayısı da göz önüne alınarak örnek alındı. İşlemden sonra hasta extübe edildi ve iki saat sonra pnömotoraks kontrolü için akciğer grafisi çekildi. Özellikle kanama ve pnömotoraks olmak üzere tüm komplikasyonlar kaydedildi. Kanama hafif derece (grade 1) : endoskopik müdahale gerektirmeyen , orta derece (grade 2): endoskopik girişim 3 dk içinde (bronşiyal oklüzyon ve / veya soğuk serum fizyolojik), şiddetli (grade 3): hemodinamik ve respiratuar stabiliteyi bozan endoskopik olarak durdurulamayan ve işlemin sonlandırılmasını gerektiren şiddetli kanama olarak değerlendirildi (74).

İşleme alınma kriterleri:

FVC > %50

DLCO> %35

EKO sPAB < 40 mmHg

YÇBT'de diffüz parankimal akciğer hastalığı tutulum bulguları

İşlem için uygun olmayan durumlar:

FEV1 < 0.8 L veya beklenenin <%50 si olması

DLCO≤%35

PaO2 <55 mmHg(oksijen desteğiyle)

Koagülopati (trombosit < 70000/µL ve INR >1.5 olması)

Yaygın büllöz hastalık varlığı

Hemodinamik instabilite

İşlemde kullanılan gereçler:

Rijid bronkoskop (Karl Storz- Endoskope, Tuttlingen, Almanya)

Kriyo ekipmanı (ERBE, Tubingen, Almanya)

-Kriyojen madde: soğutma maddesi-Nitröz oksit N_2O (-89oC)

-Kriyoprob: 2.4 mm çapında

Floroskopi (Philips Integris Allura, Hollanda)

Fogarty balonu kateteri

Histopatolojik değerlendirme

Örnekler %10 formaldehit ile fikse edildi ve histopatoloji labaratuvarına yollandı. Labaratuvarda örnekler makroskopik olarak tariflenip rutin histopatolojik sürece alındı. Örnekler tam otomatize doku takip cihazlarında patolojik incelemeye hazır hale getirildi. Herbir örnek parafine gömülü blok haline getirildi. Bloklar 3-4 mikron kalınlığında kesilerek lama alındı. Rutin biyopsi boyası hematoksilen&eozin boyası ile boyandı. Ardından histopatolojik inceleme yapıldı. Analiz için biyopside yeterli alveol mevcut değilse yetersiz materyal olarak raporlandı. Bulgular ile spesifik tanıya gidilemiyorsa biyopsi tanısal değil şeklinde raporlandı.

Multidisipliner değerlendirme

Klinik, radyolojik ve histopatolojik parametreler hastanemiz DPAH multidisipliner konseye düzenli olarak katılan uzmanlar tarafından gözden geçirildi. Histopatolojik bulgular belirli bir hastalığın spesifik tanısına olanak veriyorsa konsey tarafından alınan örnek diagnostik olarak değerlendirilmiştir. Histopatolojik rapor elde edildiğinde, multidisipliner konseyin üyeleri, rapora ve hastanın klinik ve radyolojik özelliklerine dayanarak hastanın kesin tanısı koymaktadır.

İstatistiksel Analiz

İstatiksel analizi için Statistical PackageforSocialSciences (SPSS) version 22.0 paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılımını değerlendirmek için Shaiporo-Wilks testi kullanıldı ve p değeri > 0,05 ise dağılım normal kabul edildi. Sürekli değişkenler normal dağılım durumuna göre ortalama±standart sapma (SD) veya ortanca (minimum-maximum) olarak ifade edildi.

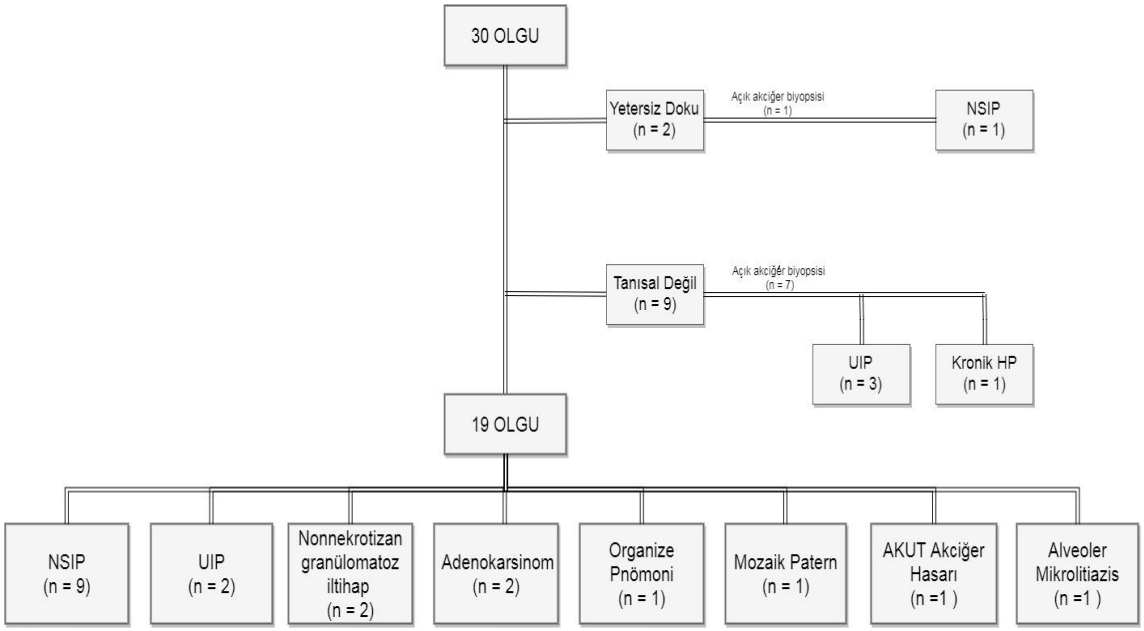
4. BULGULAR

Otuz olgudan 11'i (%36,6) erkek, 19'u (%63,4) kadındı ve yaş 52,56±13,81 idi. SFT sonuçları değerlendirildiğinde FVC 2,46±0,83 L (%78,19±19,20), FEV1 ortalaması 2,09±0,71 L (%80,07±21,38) ve DLCO 13,11±4,74 ml/mmHg/dk (% 56,63 ±19,3) idi. Hastalarımızın klinik ve demografik özellikleri tablo 13'de verilmiştir. Kriyo-TBB'de alınan ortalama materyal sayısı 3 (1-4) adet, materyal boyutu ortanca değeri 5 (min 1-max 10) mm ve yüzey alanı ortanca değeri 25 (min 2-max 70) mm^2 idi. Onbeş hastaya sağ alt lobdan (12'si tek segment, 3'ü farklı segment), 5 hastaya sağ üst lobdan, 1 hastaya sol alt lob farklı segmentlerden, 1 hastaya sol üst lobdan, 1 hastaya sağ orta lobdan, 7 hastaya sağ alt lob ve sağ üst lobdan (5'i tek segment, 2'si farklı segment) kriyo-TBB yapılmıştı (Tablo 16). Yirmi sekiz (%93,3) olguda alınan materyal yeterli olarak değerlendirilmişti. Yeterli materyal alınan 28 olgunun 19'unda (%67,8) spesifik tanı mevcuttu. Dokuz olgu NSİP (Şekil 15,18-26. olgu), 2 olgu UIP, 2 olgu nonnekrotizan granülomatoz iltihap (Şekil 17,20-15. olgu), 2 olgu adenokarsinom (1 olgu lepidik tip ve 1 olgu müsinöz tip) (Şekil 16,19-4. olgu), 1 olgu organize pnömoni, 1 olgu mozaik pattern, 1 olgu alveoler mikrolitiazis ve 1 olgu akut akciğer hasarı olarak histopatolojik sonuçları mevcuttu (Şekil 13). Tanısal olmayan 8 hastaya açık akciğer biyopsisi yapıldı. Üç olgu UIP, 1 olgu NSIP ve 1 olgu şüpheli kronik HP olarak sonuçlandı (Tablo 14). 30 olgudan 2 olguda (%6) tüp torakostomi gerektiren pnömotoraks görüldü. Hastanın birinde yatış süresi 2 gün iken diğerinde uzamış hava kaçağı nedeniyle hastane yatış süresi 6 gün idi. Bu hastalardan ilkinde kriyo-TBB tek segmentten yapılmışken, 2. hastamızda farklı iki lob ve farklı segmentlerden kriyo-TBB yapılmıştı. Sekiz olguda (%26) kontrol edilebilen hemoraji gözlendi. Dördü 24 saat hastaneye yatırılarak takip edilmişti. Bir olgu (%3) hastalığın progresyonu sonucu işlem sonrası 15. gününde exitus oldu (Şekil 14). Hastaların histopatolojik özellikleri, son tanıları ve komplikasyonları tablo 15'de özetlenmiştir.

Tablo 13. Hastalarımızın klinik ve demografik özellikleri

	n=30
Yaş (yıl), ortalama±SD	52,56±13,81
Cinsiyet Erkek, n (%) Kadın, n (%)	 11 (36,6) 19 (63,4)
Sigara öyküsü Yok, n (%) Var, n (%) Bilinmiyor, n (%) Sigara paket yılı, ortanca (min-max)	 19(63) 8(46) 3(10) 26 (20-52)
FEV1 (L), ortalama±SD	2,09±0,71
FEV1 (%),ortalama±SD	80,07±21,38
FVC (L), ortalama±SD	2,46±0,83
FVC (%),ortalama±SD	78,19±19,20
DLCO (ml/mmHg/dk)	13,11±4,74
DLCO (%)	55,63±19,3

Tablo 14. Transbronşiyal akciğer kriyobyopsi patolojik tanılar.



Tablo 15. Hastaların histopatolojik özellikleri, son tanıları ve komplikasyonları

No	Cins	Yaş	Kriyo-TBB sayısı	Alınan materyal çapı (mm) ve yüzey alanı (mm^2)	Patolojik tanı	Son tanı	Komplikasyonlar
1	K	42	2	5x5x2 ve 3 mm/25 mm^2	UIP	IPF	Px(2 gün TT)
2	K	56	2	5x5x2 mm/25 mm^2	Akciğer hasarı	AIP	Yok
3	K	64	2	6x5x3 mm/30 mm^2	NSIP	İdiyopatik NSIP	Yok
4	K	51	2	8x6x3 ve 6x3x2/48 mm^2	Lepidik Adenokarsinom	Lepidik Adenokarsinom	Grade 2 hemoraji
5	E	45	4	6x6x2 ve 5x5x2 mm/36 mm^2	Tanısal değil	IPF	Px(6 gün TT)
6	E	60	2	6x6x3 ve 4x2x2 mm/36 mm^2	Tanısal değil	IPF	Yok
7	E	65	4	7x6x3 ve 1 mm/42 mm^2	Yetersiz doku	IPF	Yok
8	E	60	4	6x5x2 mm/30 mm^2	Tanısal değil	IPF	Yok
9	E	59	3	4x4x3 ve 3x2x1 mm/16 mm^2	Organize Pnömoni	KOP	Yok
10	K	38	2	7x2x2 ve 4x2x2 mm/14 mm^2	NSIP	İdiyopatik NSIP	Yok
11	K	69	1	6x2x2 mm/12 mm^2	Yetersiz doku	İdiyopatik NSIP	Grade 2 hemoraji
12	K	47	1	4x4x2 mm/16 mm^2	Mozaik patern	Mozaik Atenüasyon	Yok
13	E	62	2	6x6x2 ve 5x5x2 mm/36 mm^2	NSIP	Kronik HP	Yok
14	K	60	3	6x6x2 ve 5x5x2 mm/36 mm^2	Tanısal değil	Kronik HP	Yok
15	K	65	4	4x4x2 ve 3 mm/16 mm^2	Nonnekrotizan granülomatoz iltihap	Sarkoidoz	Yok
16	E	24	3	5x5x2 ve 4x4x2 mm/25 mm^2	Nonnekrotizan granülomatoz iltihap	Sarkoidoz	Yok
17	K	38	4	5x5x2 mm/25 mm^2	Tanısal değil	-	Yok
18	E	34	3	2 ve 1 mm/2 mm^2	NSIP	İlaç Akciğeri	Ex(15 gün YB)
19	K	68	3	10x7x3 mm/70 mm^2	Tanısal değil	-	Grade 2 hemoraji
20	K	57	4	5x4x3 mm/20 mm^2	NSIP	İdiyopatik NSİP	Grade 2 hemoraji
21	K	65	3	4x3x2 mm/12 mm^2	Fibrotik NSIP	İdiyopatik Fibrotik NSIP	Grade 1 hemoraji
22	K	65	2	5x5x3 ve 3 mm/25 mm^2	Tanısal değil	-	Grade 1 hemoraji
23	E	52	4	4x4x3 ve 3 mm/16 mm^2	Tanısal değil	-	Yok
24	E	66	4	6x4x3 ve 3 mm/24 mm^2	UIP	Kronik HP	Yok
25	K	62	3	5x5x3 ve 4x4x3 mm/25 mm^2	Tanısal değil	Kronik HP	Yok
26	K	21	3	6x6x3 ve 4x4x3 mm/36 mm^2	NSIP	Akut HP	Yok
27	K	43	3	5x3x2 ve 3 mm/15 mm^2	Müsinöz Adenokarsinom	Müsinöz Adenokarsinom	Grade 2 hemoraji
28	K	55	4	6x6x3 ve 5x5x3 mm/36 mm^2	Fibrotik NSIP	İdiyopatik Fibrotik NSIP	Grade 2 hemoraji
29	E	25	4	5x5x3 ve 1 mm/25 mm^2	Fibrotik NSIP	İdiyopatik Fibrotik NSIP	Yok
30	K	59	3	5x5x3 ve 5x5x3 mm/25 mm^2	Alveoler mikrolitiazis	Alveoler mikrolitiazis	Yok

Px: Pnömotoraks, TT: Tüp Torakostomi

Grade 1 (hafif derece) hemoraji: endoskopik müdahale gerektirmeyen,

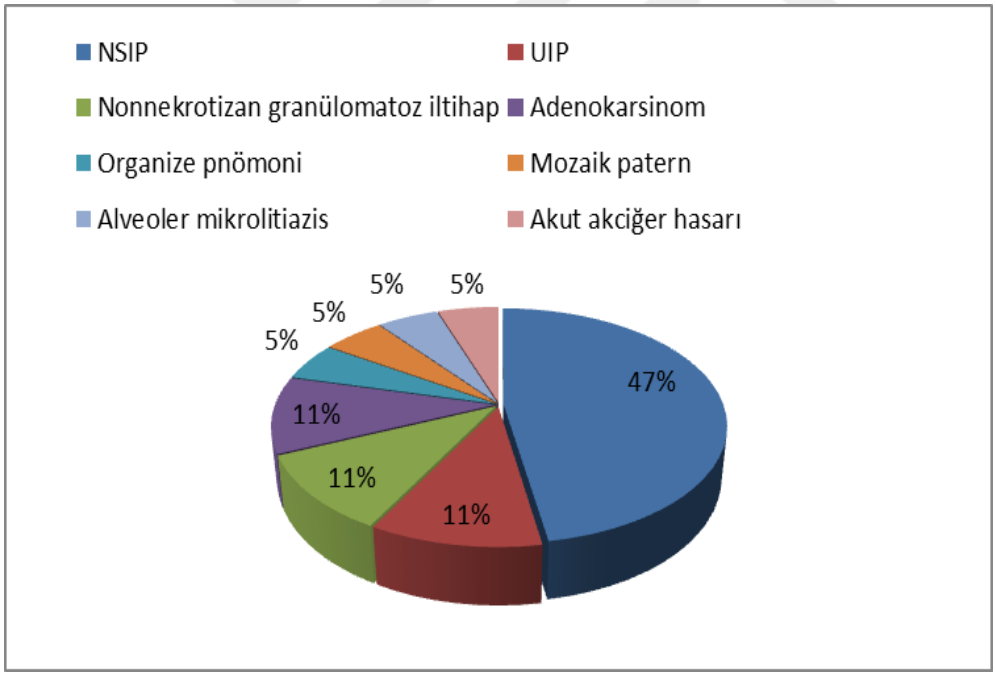
Grade 2 (orta derece) hemoraji: endoskopik girişim 3 dk içinde (bronşiyal oklüzyon ve/veya soğuk serum fizyolojik),

Grade 3 (şiddetli) hemoraji: hemodinamik ve respiratuar stabiliteyi bozan endoskopik olarak durdurulamayan ve işlemin sonlandırılmasını gerektiren şiddetli kanama

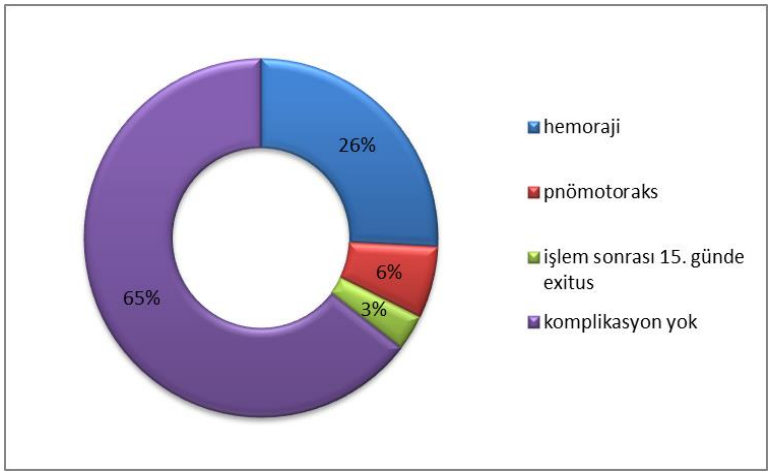
Tablo 16. Transbronşiyal akciğer kriyobiyopsi yapılma yerleri

Biyopsi Alınan Lob	Tek segmentten biyopsi alınan hasta sayısı	2 ve daha fazla segmentten biyopsi alınan hasta sayısı
RLL	12	3
RUL	5	0
LLL	0	1
LUL	1	0
RML	1	0
RLL+ RUL	6	1
LLL+LUL	0	0

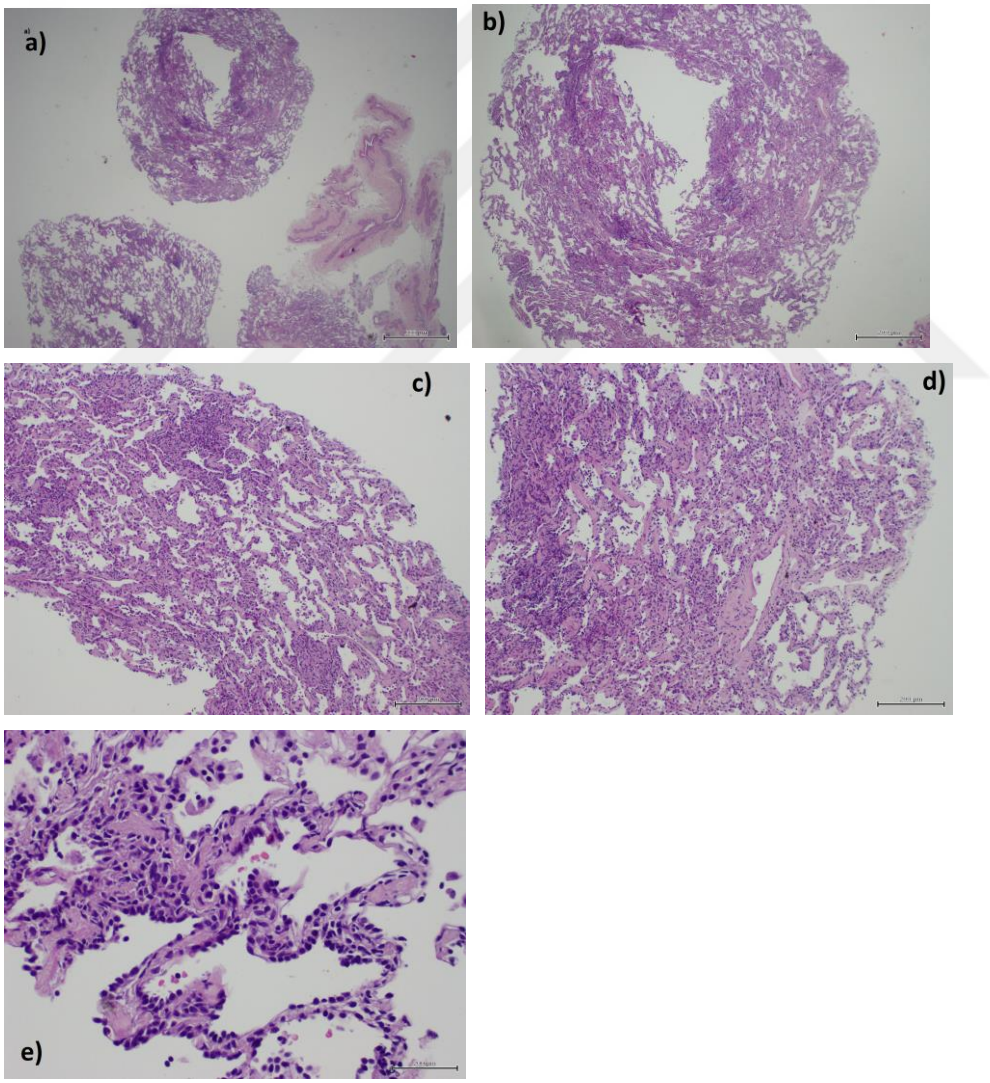
RLL: Sağ alt lob, RUL: Sağ üst lob, RML: Sağ orta lob, LLL: Sol alt lob, LUL: Sol üst lob



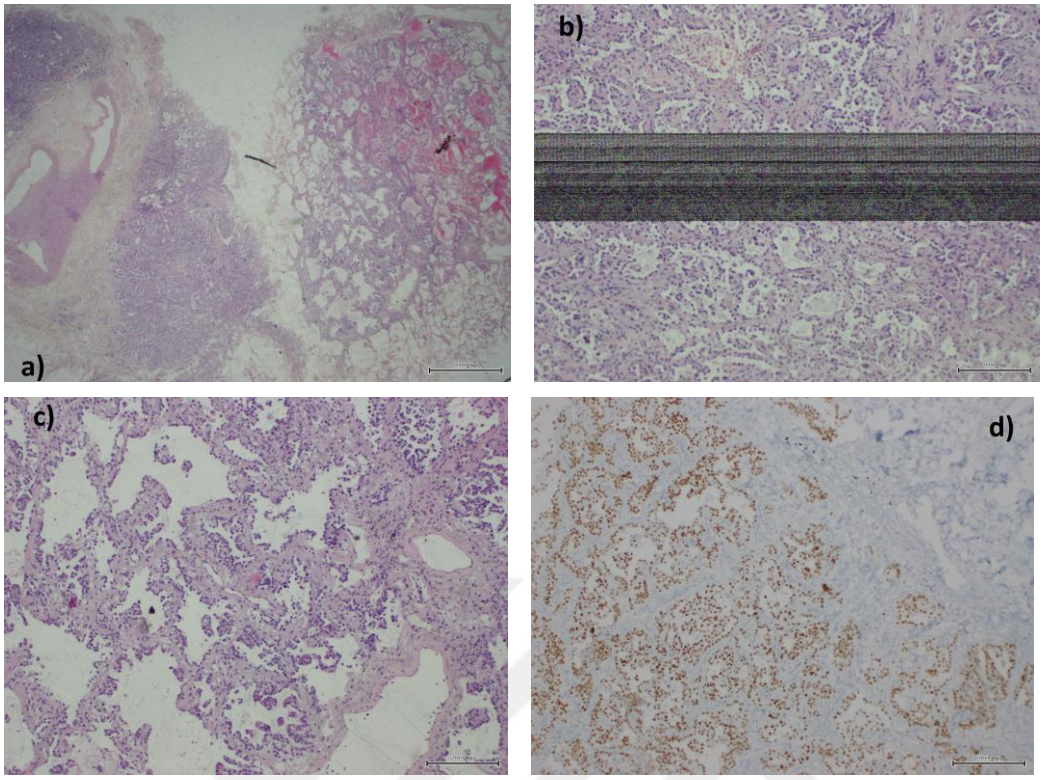
Şekil 13. Hastalarımızın histopatolojik sonuçları



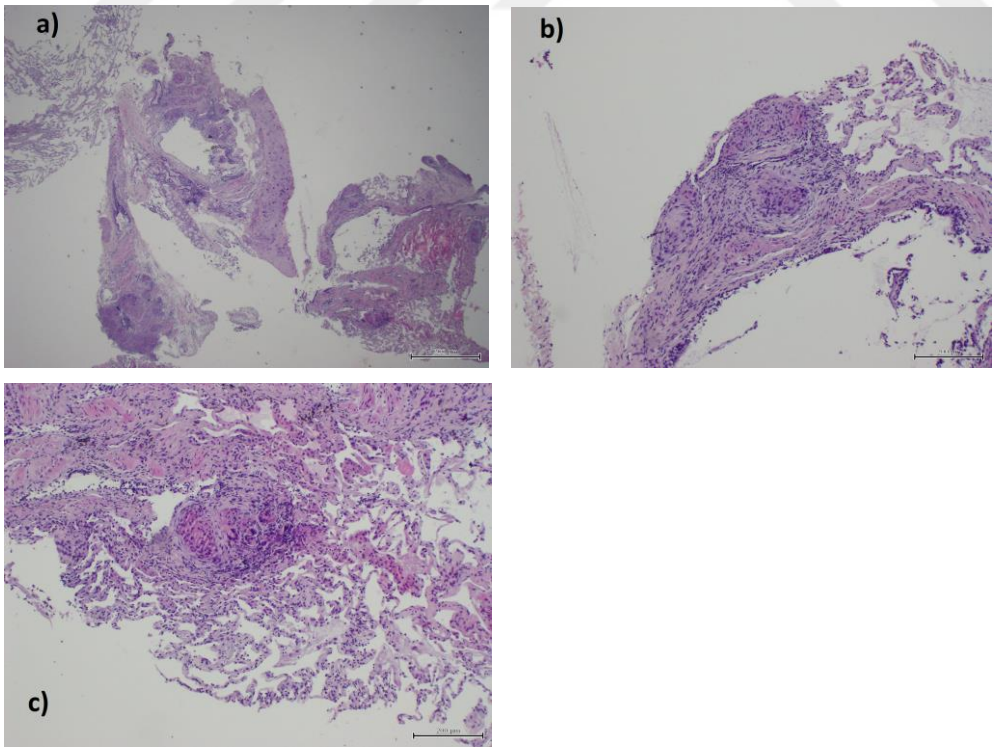
Şekil 14. Kriyo-TBB komplikasyonları



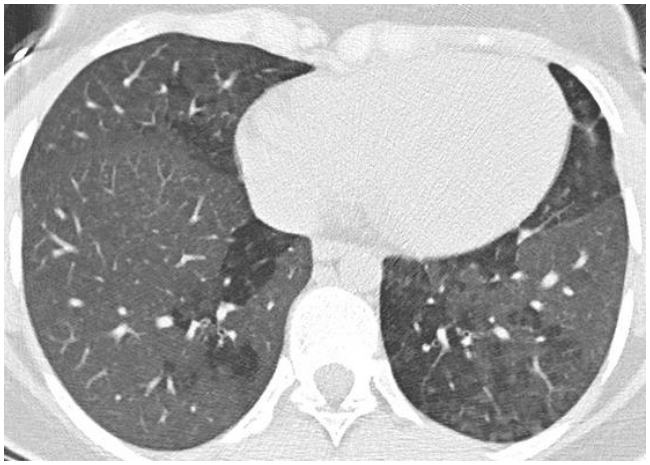
Şekil 15. a) Küçük büyütmede 3 adet interstisyel doku H&E, x2, **b)** İntertisyumda çatısal harabiyet oluşturmayan diffüz tutulum, H&E, x4, **c-d)** Alveoler septalarda fibrozis ve lenfosittik inflamasyona bağlı genişleme, seyrek deskumatif makrofajlar, H&E, x10, **e)** Tip 2 alveoler pnömonisit hiperplazisi, H&E, x40 **(NSIP olgusu)**



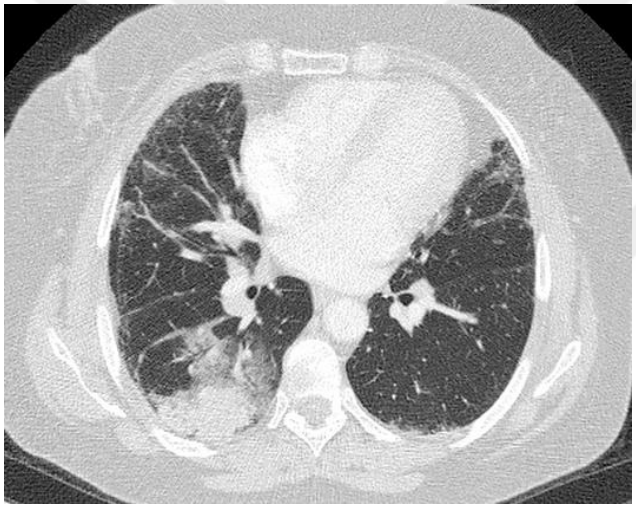
Şekil 16. a) 2 adet interstisyel doku, H&E, x2, **b-c)** İntertisyumda alveoler çatının korunduğu lepidik paternde adenokarsinom H&E, x10 **d)** TTF-1 pozitif tümör hücreleri, TTF-1 pozitif, x10 **(Lepidik patern adenokarsinom olgusu)**



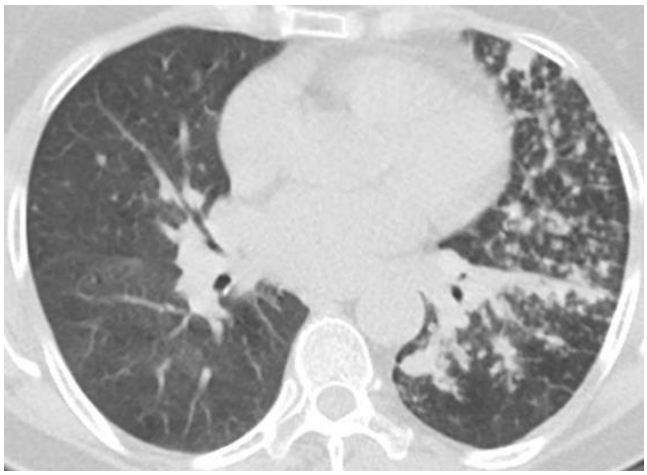
Şekil 17. a) 4 adet interstisyel doku içeren biyopsi örneği, H&E, x2, **b-c)** Bronş duvarında ve intertisyumda epiteloid histiyosit ve multinükleer dev hücrelerden oluşan çok sayıda nonnekrotizan granülom, H&E, x10 **(Sarkoidoz olgusu)**



Şekil 18. Her iki akciğer yer yer hava hapsi alanları ve buzlu cam görünümü (Histopatolojik olarak NSIP, son tanı HP)



Şekil 19. Sağ alt lobda yoğunluk artışı ve buzlu cam alanı. (histopatolojik tanı lepidik patern adenokarsinom)



Şekil 20. Sol akciğer üst ve alt lobda değişik boyutlarda nodüler lezyonlar (Histopatolojik tanı nonnekrotizan granülomatoz iltihap, son tanı sarkoidoz)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda DPAH öntanısı ile transbronşiyal kriyobiyopsi yaptığımız hastalardan elde edilen örneklerin histolojik bulgular, klinik, radyolojik ve laboratuvar verilerle multidisipliner bir yaklaşımla birleştirildiğinde vakaların çoğunda spesifik tanı için başarı oranı yüksek ve yeterli kaliteye sahip olduğu görüldü. Ayrıca, transbronşiyal kriyobiyopsiyi düşük pnömotoraks ve kontrol edilebilir hemoraji komplikasyonlarıyla DPAH'larının tanısında güvenilir bir yöntem olarak değerlendirdik.

Babiak ve ark.ları 2009 yılında diffüz parankimal akciğer hastalığı olan 41 hastayı transbronşiyal akciğer kriyobiyopsisi (kriyo-TBB) ile değerlendirdikleri çalışmalarında, kriyoproblarla alınan örneklerin büyüklüğü, fleksible forseps ile elde edilen örneklerden önemli ölçüde daha büyük olduğunu rapor etmişlerdir (70). Pajares ve ark.ları kriyobiyopsinin konvansiyonel transbronşiyal akciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığında tanısal başarısının daha yüksek olduğunu (kriyo-TBB tanı oranı %51,3 iken konvansiyonel TBB'nin % 29,1) bildirmişlerdir (74). Prosedürün güvenlik ve fizibilitesine odaklanan bu ilk çalışmalardan sonra, yöntemin klinik rolünü araştıran çalışmalarda bildirilmeye başlanmıştır.

Kropski ve ark. DPAH'ın değerlendirilmesi için bronkoskopik kriyobiyopsi uygulanmış hastalar üzerine yaptıkları retrospektif çalışmada yirmibeş hastadan kriyo-TBB ile alınan örneklerin ortalama 64.2 mm^2'lik bir alana sahip olduğunu ve k-TBB ile alınan örneklerden daha büyük olduğu bildirmişlerdir. Yirmibeş hastanın 19'unda spesifik tanı elde edilmiş ve tanı oranı %80 olarak değerlendirilmiştir. Çalışma grubunda en sık görülen tanıları UIP olarak raporlanmıştır (75). Casoni ve ark.ları yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografiye (YÇBT) göre tanısal olmayan 69 fibrotik diffüz parankimal akciğer hastalığı olgusuna yapılan kriyobiyopsi sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada 2.4 mm çapında fleksibl kriyoprob kullanılarak ve prob 5-6 sn süreyle dondurularak biyopsi alındığı bildirmişlerdir. Daha fazla etkilenmiş bölgelerden, alt loblardan ve vakaların çoğundan aynı segmentten aldıkları kriyobiyopsilerin ortalama boyutu 43.11 mm^2 (aralık 11.94-76.25) olarak raporlamışlardır. 68 vakadan (%99) yeterli kriyobiyopsi elde edildiğini ve patologlar tarafından histopatolojik kriterlerin 52 hastada (%76) güvenle spesifik örnek tanımladığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada 47 hastadan 36'sı UIP (%77) olarak değerlendirilmiştir (76). Gonzales ve ark. 33 hastada yaptıkları çalışmalarında 26

hastada spesifik tanı elde edilmiş ve tanı oranlarını %79 olarak belirtmişlerdir (77). Fruchter ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise DPAH'ı düşündüren klinik ve radyolojik özellikleri olan 75 hastada (ortalama yaş 56,2 yıl) kriyo-TBB'nin tanısal rolü üzerinde duruldu. Entübe edilmeden midazolam ile sedatize edilmiş hastalardan elde edilen biyopsi örneklerinin ortalama kesit alanı 9 mm^2 ve ortalama %70' inde alveollü doku mevcut olduğu saptanmıştır. En yaygın patolojik tanılar idiopatik nonspesifik interstisyel pnömoni (n = 22), kriptojenik organize pnömoni (n = 11) ve usual interstisyel pnömoni (n = 7) olarak bildirmişlerdir. Çalışmada hastaların %70'inde kesin ve %28 inde olası bir klinik-patolojik konsensus tanısı konulabildiği belirtilmiştir. Hastaların sadece % 2'sinde tanı konulamadığını bildirmişlerdir (78). Çalışmamızda rijit bronkoskopi ve genel anestezi ile yapılan kriyo-TBB'de ortalama materyal sayısı 3 (1-4) adet ve materyal boyutu ortanca değeri 5 mm (1- 10 mm) ve materyal yüzey alanı ortanca değer 25 (min 2-max 70) mm^2 idi. Diğer çalışmalarla benzer olarak kriyo-TBB daha fazla etkilenmiş bölgelerden ve özellikle alt loblardan yapılmıştı. Kriyo-TBB en çok sağ alt lobdan ve benzer şekilde % 60 vakada aynı segmentten alınmıştı. Yirmi sekiz (%93,3) olguda alınan materyal yeterli olarak değerlendirilmişti. Yirmi sekiz olgunun 19'unda (%67,8) spesifik tanı mevcuttu. Dokuz olgunun NSİP, 2 olgunun UIP, 2 olgunun nonnekrotizan granülomatoz iltihap, 2 olgunun adenokarsinom, 1 olgunun organize pnömoni, 1 olgunun mozaik pattern, 1 olgunun alveoler mikrolitiazis ve 1 olgunun akut akciğer hasarı olarak histopatolojik sonuçları mevcuttu. Sadece kriyo-TBB bulgularının histopatolojik sonuçlarına göre tanı oranımız %46,4 idi.

Tomassetti ve arkadaşları, IPF'nin multidisipliner yaklaşımına kriyo-TBB'nin tanısal etkisini değerlendirmek için YÇBT'de tipik UIP paterni olmayan 117 fibrotik İAH varlığı olan hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında klinik ve radyolojik bulgulara kriyo-TBB yada VATS biyopsisi eklenmesinden sonra birbirine benzer şekilde tanısal güvenilirliğin önemli düzeyde arttığını bildirmişlerdir. İPF en sık görülen tanı iken, histopatolojik bilgi eklendikten sonra kriyo-TBB grubundaki vakaların %17'si ve VATS grubundaki vakaların %19'u olmak üzere idiopatik nonspesifik interstisyel pnömoni ve hipersensitivite pnömonisi olarak değerlendirilen hastalar IPF olarak yeniden sınıflandırıldığını vurgulamaktadırlar (79). Johannson ve ark. interstisyel akciğer hastalıklarında kriyo-TBB tanı değerinin ve komplikasyonlarının değerlendirildiği 11 çalışma (7'si tam metin, 4' ü özet), 731 hastayı içeren sistemik literatür taraması ve metaanalizde, kriyo-TBB bulguları yalıtılmış olarak

yorumlandığında tanı oranının %83 (%74-98), kriyo-TBB bulguları multidisipliner ekiple değerlendirildiğinde tanı oranının %79 (%51-98) olduğunu raporlamışlardır. Kriyo-TBB'nin İAH'ların multidisipliner yaklaşımında doğru tanıya anlamlı katkısı olan yeni bir biyopsi yöntemi olduğu ve İPF tanısında cerrahi akciğer biyopsisinin güvenli bir alternatifi olduğunu düşündüklerini bildirmişlerdir (80). Çalışmamızda sadece kriyo-TBB bulgularının histopatolojik sonuçlarına göre tanı oranımız verilmiş olup %46,4 iken, kriyo-TBB bulguları multidisipliner ekiple değerlendirildiğinde tanı oranımız %67,8 idi. Özellikle fibrotik lezyonu olan yada olası UIP olan olgularda kriyo-TBB'ye multidisipliner değerlendirme eklendiğinde tanı başarısının arttığını gözlemledik. Spesifik tanı konulamayan hastalarda yapılan açık akciğer biyopsisinde 3 hastanın UIP, 1 hastanın kronik hipersensitivite tanısı alması fibrotik lezyonu olan yada olası UIP olan olgulardaki tanı zorluğunu göstermektedir. Tablo 17 'de çalışmamızın alınan örnek boyutu ve tanı başarısı açısından daha önce yapılmış olan çalışmalarla karşılaştırılması görülmektedir.

Transbronşiyal kriyobiyopsinin güvenilirliğinin araştırıldığı çalışmalardan olan Babiak ve ark. çalışmasında sadece iki hastada (%4,87) tüp drenajını gerektirecek pnömotoraks görüldüğü, biyopsi ile ilişkili kanamanın herhangi bir müdahale gerektirmediği bildirilmiştir (70). Pajares ve ark kriyo-TBB'ye uygun DPAH olan 10 hastada hiçbir önemli komplikasyon olmadığını raporlamışlardır (74). Gonzales ve ark. DPAH ön tanısı ile 33 hastada yaptıkları çalışmalarında komplikasyonların sayısı kabul edilebilir olduğunu, vakaların % 12'sinde pnömotoraks, sadece 1 hastada 48 saatlik göğüs dreni gerektirdiğini ve %20'sinde ılımlı kanama bildirmişlerdir. Kriyoprobun dondurulmasının hemostatik etkisinin kanamanın düşük insidansına katkıda bulunduğunu öne sürmüşler, bu nedenle hiçbir şekilde özel müdahale veya işlemin bırakılmasının gerekli olmadığını belirtmişlerdir (77).

Ravaglia ve ark.larının DPAH nedeniyle kriyo-TBB yapılan 297 hasta ile VATS yapılan 150 hastada gözlenen yan etkileri retrospektif olarak karşılaştırdıkları çalışmalarında kriyo-TBB grubunda, sadece bir hastada işlemden yedi gün sonra (toplamın %0.3'ü) IPF akut atak ile ölüm bildirilmiştir. Kriyobiyopsi sonrası en sık komplikasyon pnömotoraks olduğunu (%2,2), 46 hastada (%15,5) drenaj gerektirdiğini bildirmişlerdir. Hiçbir hastada kanamayı kontrol etmek için cerrahi müdahale gerekmediği ve kalıcı ateş veya pnömoni/ampiyem bulunan hiçbir vaka saptamadıkları

belirtilmiştir. Saptadıkları diğer komplikasyonlar ise geçici solunum yetmezliği (iki hasta,%0.7) ve nörolojik bulgular (iki hastada nöbetler, %0,7) olarak raporlanmıştır (81). Johannson ve ark. yayınladıkları sistemik literatür taraması ve metaanalizde komplikasyon olarak pnömotoraks %12 (3-21), orta/ciddi kanama %39 (3-76) oranında gözlendiği bildirilmektedir. (80). Tomassetti ve arkadaşlarının açık akciğer biyopsisi ile kriyo-TBB sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında kriyo-TBB sonrası pnömotoraks görülme sıklığı %33 olduğu ve bu hastaların %25'inde göğüs tüpü drenajı gerektiği, ciddi kanamanın ise görülmediği raporlanmıştır. Kriyo-TBB'ye bağlı mortalite oranını %1.7 (1/58 hasta) olarak bildirmişlerdir ve çalışmalarındaki pnömotoraks oranlarının kaydadeğer yüksek olmasını kriyo-TBB uygulamasında henüz yeni olmalarına bağlamışlardır ve komplikasyon sıklığını değerlendirmek için daha çok veri ve çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (79). Başka bir tek merkezli kohort çalışmada DPAH'ta kriyo-TBB yapılan hastalarda pnömotoraks ve kanama oranları sırasıyla %1,4 ve %22 olarak raporlanmıştır (82). Çalışmamızda pnömotoraks oranı %6 idi ve oranımızın düşüklüğünü girişimsel pulmonolojideki yetkinliğimize bağlı olduğunu düşündük. Ayrıca pnömotoraks gelişimi ile işlemin tek segment ya da farklı segmentten yapılması arasında ilişki saptanmadı. Pnömotoraks gelişen tek segmentten kriyo-TBB yapılan hastamızda tüp torakostomi süresi 2 gün iken farklı lob ve segmentten kriyo-TBB yapılan hastamızda uzamış hava kaçağı nedeniyle tüp torakostomi süresi 6 gündü. Uzamış hava kaçağının farklı segmentlerden örnek alımıyla ilişkisini söyleyebilmek için olgu sayımızın yetersiz olduğunu ve bu ilişkiyi açıklayabilmek için daha fazla sayıda olgu içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda hemoraji oranı %26 idi ve kanaması olan hastalarımız işlem sonrası gözlem amaçlı 24 saat takip edildi. Kanama sıklığının az olması ve majör kanama gelişen hastamızın olmaması Fogarty balon kateteri kullanmamıza bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Tablo 18 'de çalışmamızda karşılaşılan komplikasyonların daha önce yapılmış olan çalışmalarla karşılaştırılması görülmektedir.

Çalışmamızın limitasyonu tek bir merkezden nispeten az sayıda hasta ile retrospektif gözlemsel çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak, DPAH ön tanılı hastalarda tanı algoritmasında kriyo-TBB kullanımı, birçok hastada daha fazla alveolar ünite içeren geniş ve daha az ezilme artefaktıyla iyi korunmuş doku örnekleri ile histopatolojik tanıya olanak sağlayan

uygulanabilir ve güvenli bir yöntemdir. Probun boyutu, donma süresi, biyopsilerin sayısı veya yeri gibi standardize edilmesi gereken yönleri bulunmasına rağmen, elde edilen bu sonuçlar DPAH tanısal yaklaşımında kriyo-TBB'nin yer alması gerektiğini düşündürmektedir. Yapılacak prospektif, karşılaştırmalı, randomize, çok merkezli çalışmalar, iyi seçilmiş geniş bir hasta serisi ve standardize edilmiş protokol ve metodoloji ile kriyobiyopsinin DPAH tanı algoritmasındaki rolünü tanımlamaya yardımcı olacaktır.

6. SONUÇ

DPAH ön tanılı hastalarda tanı algoritmasında kriyo-TBB kullanımı, birçok hastada daha fazla alveolar ünite içeren geniş ve daha az ezilme artefaktıyla iyi korunmuş doku örnekleri ile histopatolojik tanıya olanak sağlayan uygulanabilir ve güvenli bir yöntemdir. Probun boyutu, donma süresi, biyopsilerin sayısı veya yeri gibi standardize edilmesi gereken yönleri bulunmasına rağmen, elde edilen bu sonuçlar DPAH tanısal yaklaşımında kriyo-TBB'nin yer alması gerektiğini düşündürmektedir. Yapılacak prospektif, karşılaştırmalı, randomize, çok merkezli çalışmalar, iyi seçilmiş geniş bir hasta serisi ve standardize edilmiş protokol ve metodoloji ile kriyobiyopsinin DPAH tanı algoritmasındaki rolünü tanımlamaya yardımcı olacaktır.

Tablo 17. Kriyo-TBB tanı sonuçlarımızın diğer çalışmalar ile karşılaştırılması

Yazar	Dizayn	N	Alınan Doku büyüklüğü	Tanı oranı
Casoni ve ark [76]	Prospektif	69	43,11 mm^2	%77
Fruchter ve ark [78]	Prospektif	75	9 mm	%70
Kropski ve ark[75]	Retrospektif	25	8,7 mm	%80
Tomassetti ve ark[79]	Retrospektif	58	-	%63
Johannson ve ark[80]	Metaanaliz	731	-	%79
Ussavarungsi ve ark[82]	Retrospektif	74	9,2mm	%51
Bizim Çalışmamız	Retrospektif	30	25 mm^2	%67,8

Tablo 18. Komplikasyonlarımızın diğer çalışmalar ile karşılaştırması.

Yazar	Dizayn	N	Pnömotoraks	Hemoraji
Casoni ve ark [76]	Prospektif	69	%28	%1,4
Fruchter ve ark [78]	Prospektif	75	%2	%4
Kropski ve ark[75]	Retrospektif	25	%0	%0
Tomassetti ve ark[79]	Retrospektif	58	%33	%0
Johannson ve ark[80]	Metaanaliz	731	%12	%39
Ussavarungsi ve ark[82]	Retrospektif	74	%1,4	%22
Bizim Çalışmamız	Retrospektif	30	%6	%26 Grade 1 hemoraji: 2 (%25) Grade 2 hemoraji: 6 (%75)

7. KAYNAKLAR

1. Cushley MJ, Davison AG, du Bois RM, Egan J, Flower CD, Gibson GJ, Greening AP, Ibrahim NB, Johnston ID, Mitchell DM, et al . The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. Thorax 1999; 54: S1-S30

2. American Thoracic Society. European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am J Respir CritCare Med 2002; 165: 277-304

3. Nead MA, Morris DG. InterstitialLungDisease: A Clinical Over view and General Approach. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th edition McGrawHill 2008; 1105-24.

4. Morgenthau AS, Padilla ML. Spectrum of fibrosing diffuse parenchymal lung disease. Mt Sinai J Med 2009; 76: 2-23.

5. Demedts M, Wells AU, Antó JM, et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. Eur Respir J Suppl 2001; 32: 2-16.

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: 733-48.

7. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. Respir Med 2009; 103: 1122-9.

8. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. Am J Resp Crit Care Med. 1994; 150(4): 967-972).

9. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. Clin Respir J 2014; 8: 55-62.

10. Raghu G, Brown K. Interstitial lung diseases: Clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis. Clin Chest Med 2004; 25: 409-19

11. Tabak L. İnterstisyel akciğer hastalıklarına genel yaklaşım. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. 1st edition. İstanbul Tıp Kitabevi 2010; 1053-1060

12. Camus P. Drug-induced Interstitial lung disease. In: Interstitial Lung Disease, 4th ed, King TE Jr, Schwarz MI (Eds), B.C. Decker, Hamilton, ON, Canada 2003. P.485

13. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al; HP Study Group. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:952

14. Demirağ F. İnterstisyel Akciğer Hastalığında Histopatolojik Bulgular. In: Kırkıl G, Moğulkoç N, Erdoğan Y (eds). İnterstisyel Akciğer Hastalıkları. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi. İstanbul: Aves, 2014: 275-291

15. Travis WD, King TE, Bateman ED, Lych Da et al. 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.

16. Kanematsu T, Kitaichi M, Nishimura K, Nagai S, Izumi T. Clubbing of the fingers and smooth-muscle proliferation in fibrotic changes in the lung in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 1994; 105: 339-342.

17. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. In: Schwarz MI, King TE Jr. Eds. Interstitial Lung Disease. BC Decker Inc, Hamilton, London. 2003; 452-84.

18. Nicholson AG.Classificationof idiopathicinterstitial pneumonias: making sense of the alphabet soup. Histopathology 2002: 41;381-91.

19. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. Am J Surg Pathol 1994; 18: 136-147.

20. Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby TV. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP (corrigendum: Eur Respir J 1999;13:171). Eur Respir J 1998; 12: 1010-101.

21. Travis WD, Matsui K, Moss JE, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns. Survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. Am J Surg Pathol 2000; 24: 19-33.

22. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. N Engl J Med 1985; 312: 152-158.

23. Travis WD, Colby TV, Koss MN, Müller NL, Rosado-de-Christenson M, King TE Jr. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology and American Registry of Pathology; 2001.

24. Memiş L. Difüz Parenkimal Akciğer Hastalıkları Patolojisi, Solunum 2006; Vol: 8 Özel sayı Sayfa: 33-45.

25. Myers JL, Veal CF Jr,, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 880-884.

26. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 315-21.

27. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. Respiraton 2004; 71: 209-13.

28. Javaheri S, Sicilian L. Lung function, breathing pattern, and gas exchange in interstitial lung disease. Thorax 1992; 47: 93-7.

29. Kırkıl G. İnterstisyel Akciğer Hastalığında Solunum Fonksiyon Testlerinin Tanı ve Hastalık Monitörizasyonundaki Yeri Nedir? , Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2 (3): 313-319

30. Cotes JE, Chinn DJ, Miller MR. Lung function in Asthma, COPD, Emphysema and Diffuse Lung Fibrosis. In: Lung Function: Physiology, Measurement and Application in Medicine, Blackwell Publishing, 6th ed, 2006, India.

31. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005; 26: 948-68.

32. Ulubay G, Eyüboğlu FÖ. Cardiopulmonary exercise testing. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2006; 54: 90-8.

33. Marciniuk DD, Gallagher CG. Clinical exercise testing in interstitisal lung disease. Clin Chest Med 1994; 15: 287-303.

34. Han MK, Martinez FJ. Exercise testing in interstitial lung disease diagnosis and management. Eur Respir Mon 2009; 46: 7-23.

35. Guyatt GH, Townsend M, Keller J, et al. Measuring functional status in chronic lung disease: conclusions from a randomized control trial. Respir Med 1991; 85: 17-21.

36. Baughman RP, Sparkman BK, Lowe EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. Chest 2007; 132: 207-13.

37. Mathieson JR, Mayo Jken R, Staples CA, Müller NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: Comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. Radiology 1989; 171: 111-16.

38. Müller NL. Vlinical value of high-resolution CT in chronic diffuse lung disease. AJR 1991; 157: 1163-70.

39. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, et al. High-Resolution CT of the Lung: Patterns of Disease and Differential Diagnoses. Radiol Clin N Am 2005; 43: 513-42.

40. Webb WB, Müller NL, Naidich DP. Normal Lung Anatomy: High- resolution CT of the lung. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009: 42-64.

41. Lynch DA. İmaging of diffuse infiltrative lung disease. In: Olivieri D, du Bois RM (eds). Interstitial Lung Diseases. Eur Respir Monograph 2000; 5: 29-54.

42. Anonymous. ACR standards 1999-2000. Reston, VA: American College of Radiology; 1999.

43. Austin JH, Muller NL, Friedman PJ, Hansell DM, Naidich DP, Remy-Jardin M, Webb WR, Zerhouni EA. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. Radiology 1996; 200: 327-331.

44. Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, Brauner MW, Lenoir S, Chastang C. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. Radiology 1991; 179: 123-132.

45. Demirkazık FB. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanı ve Takibinde Radyolojinin Rolü: Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2 (3): 291-312.

46. Mueller-Mang C, Grosse C,Schmid K, et al. What Every Radiologist Should Know about Idiopathic Interstitial Pneumonias. RadioGraphics 2007; 27: 595-615.

47. Silva CI, Müller NL, Hansell DM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis: changes in pattern and distribution of disease over time. Radiology 2008; 247: 251-9.

48. Tzouvelekis, A, Kouliatsis, G, Anevlavis, S, et al. Serum biomarkers in interstitial lung diseases. Respir Res 2005; 6: 78.

49. Kohno N, Awaya Y, Oyama T, et al. KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 637–642.

50. Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1860–1866.

51. Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, et al. Periostin, a matrix potein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. Eur Respir J 2011; 37: 1119-27.

52. de Boer S, Wilsher M. Sarcoidosis. Chronic Resp Dis 2010; 7: 247-58.

53. Kayacan O. Bronkoalveoler Lavaj (BAL). In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. 1st edition. İstanbul Tıp Kitabevi 2010; 381-6.

54. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage celluler analysis in interstitiall undisease. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 1004-14.

55. Welker L, Jörres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung disease. EurRespir J 2004; 24: 1000-6.

56. Up todate 2014

57. Patel NM, Pohlman A, Husain A, et al. Conventional transbronchial needle aspiration decreases the rate of surgical sampling of intra thoracic lymphy mphadenopathy. Chest 2007; 131: 773-8.

58. Cetinkaya E, Yıldız P, Kadakal F, et al. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of intrathoracic lymphadenopathy. Respiration 2002; 69: 335-8.

59. Tremblay A, Stather DR, Maceachern P, et al. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. Chest 2009; 136: 340-6.

60. Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN, et el. Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: A systematic review and meta-analysis. RespirMed 2012; 106: 883-92.

61. Navani N, Booth HL, Koejan G, et al. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and stage II pulmonary sarcoidosis. Respirology 2011; 16: 467-72.

62. Çetinkaya E, Özgül MA, Tutar N, Özgül G, Çam E, Bilaçeroğlu S. The diagnostic utility of Real-Time EBUS-TBNA for hilar and Mediastinal Lymph Nodes in Conventional TBNA Negative Patients. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2014; 20: 106-12.

63. 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:

64. Poletti V, Chilosi M, Olivieri D. Diagnostic invasive procedures in diffuse infiltrative lung diseases. Respiration 2004; 71: 107.

65. Halkos ME, Gal AA, Kerendi F, et al. Role of thoracic surgeons in the diagnosis of idiopathic interstitial lung disease. Ann Thorac Surg 2005; 79: 2172.

66. Jaroma M, Pakarinen L, Nuutinen J. Treatment of vocal cord granuloma. Acta Otolaryngol 1989; 107:296–299.

67. Rodgers BM, Rosenfeld M, Talbert JL. Endobronchial cryotherapy in the treatment of tracheal strictures. J Pediatr Surg 1977; 12:443–449.

68. Rodgers BM, Talbert JL. Clinical application of endotracheal cryotherapy.J Pediatr Surg 1978; 13:662–668.

69. Mathur PN, Wolf KM, Busk MF, et al. Fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction. Chest 1996; 110:718–723.

70. Babiak A, Hetzel J, Krishna G, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. Respiration 2009; 78:203-8.

71. Reif F. 'Chapter 5 – Simple applications of macroscopic thermodynamics'. Fundamentals of Statistical and Thermal Physics. New York, NY: McGraw-Hill; 1965

72. Poletti V, Casoni GL, Gurioli C, et al. Lung cryobiopsy: a paradigm shift in diagnostic bronchoscopy? Respirology 2014; 19:645–654.

73. Casoni GL, Gurioli C, Chhajed PN, et al. The value of transbronchial lung biopsy using jumbo forceps via rigid bronchoscope in diffuse lung disease. Monaldi Arch Chest Dis 2008; 69:59–64.

74. Pajares V, Torrego A, Puzo C, et al. Transbronchial lung biopsy using cryoprobes. Arch Bronconeumol 2010; 46: 111–15.

75. Kropski JA, Pritchett JM, Mason WR, et al. Bronchoscopic cryobiopsy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. PLoS One 2013; 8:e78674

76. Casoni G, Tomassetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. PLoS One 2014; 9:e86716.

77. Hernandez-Gonzales F, Lucena CM, Ramirez J, Xaubet A, et al. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and cost-effectiveness analysis. Arch Bronconeumol. 2015 Jun;51(6):257-8

78. Fruchter O, Fridel L, El Raouf BA, et al. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy. Respirology 2014; 19:683–688.

79. 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 Apr 1;193(7):745-52.

80. Johannson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ. Diagnostic Yield and Complications of Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease. A Systematic Review and Metaanalysis.Ann Am Thorac Soc. 2016;13:1828-38.

81. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literatüre. Respiration. 2016;91(3):215-27.

82. Ussavarungsi K, Kern RM, Roden AC, Ryu JH, Edel S, transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: retrospective analysis of 74 cases. Chest 2017; 151(2):400-408.