

İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında İnvaziv Tanı Yöntemleri

Invasive Diagnostic Methods in Interstitial Lung Disease

Dr. Elif TANRIVERDİ, Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

İnterstisyel akciğer hastalıklarında çoğu zaman kesin tanıya ulaşabilmek için invaziv tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır. Bronkoalveoler lavaj, transbronşiyal iğne aspirasyonu, transbronşiyal akciğer biyopsisi, cerrahi biyopsi ve kriyobiopsi tanıda kullanılan yöntemlerdir. Transbronşiyal iğne aspirasyonu konvansiyonel olabileceği gibi tanısal başarıyı artırdığı için endobronşiyal ultrasonografi rehberliğinde de yapılabilir. Daha geniş ve az ezilme artefaktları ile daha iyi korunmuş doku örnekleri elde etmeyi sağlayan kriyobiopsi yakın zamanda interstisyel akciğer hastalıklarının tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Tüm tanısal yöntemlerin güncel literatürler ışığında endikasyonları, tanısal başarı oranları ve güvenliği başlıklar altında ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnterstisyel akciğer hastalığı, bronkoskopi, bronkoalveoler lavaj, biyopsi

SUMMARY

Invasive diagnostic methods are generally needed to reach definitive diagnosis in interstitial lung diseases. These methods are bronchoalveolar lavage, transbronchial needle aspiration, transbronchial lung biopsy, surgical biopsy and cryobiopsy. As the transbronchial needle aspiration can be done conventionally, it can be also performed with endobronchial ultrasound guidance to increase the diagnostic yield. Cryobiopsy has recently started to be used in the diagnosis of interstitial lung disease in order to provide larger tissue samples and obtain better preserved tissue samples with less crush artifact. Indications, diagnostic yield rates and security of these methods were reviewed in the light of the current literature.

Key Words: Interstitial lung disease, bronchoscopy, bronchoalveolar lavage, biopsy

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Elif TANRIVERDİ

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

e-posta: dr.elif06@mynet.com

DOI: 10.5152/gghs.2014.022

Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2 (3): 320-326

GİRİŞ

Görüntüleme yöntemleri ve fizyolojik testler sonucunda interstisyel akciğer hastalıklarından (İAH) şüphelenilen çoğu hastada kesin tanıya ulaşabilmek için invaziv yöntemlere gereksinim duyulmaktadır⁽¹⁾. Hastanın klinik ve radyolojik bulgularının değerlendirilmesi hangi invaziv tanı yönteminin öncelikle kullanılacağına karar vermekte esastır. İAH tanısında kullanılan tanı yöntemleri başlıklar altında ele alınmıştır.

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. Bu yöntemle bir milyon alveol örneklenebilir. Bronkoskopi sırasında BAL işlemi biyopsi veya fırçalama sırasında kanama olabileceği için güvenilir materyal sağlamak amacıyla ilk işlem olarak yapılmıştır. BAL, İAH'ın bazı spesifik formlarının doğru ve kesin tanısında önemli rol oynamaktadır. Opak veya süt görünümünde BAL sıvısı pulmoner alveoler proteinozis (PAP) için oldukça tipiktir (Resim 1). BAL işlemi sırasında travma olmaksızın giderek kırmızıya dönen BAL sıvısı alveoler hemorajiyi düşündürmelidir (Resim 2). BAL'ın tanısal olduğu diğer durumlar Tablo 1'de verilmiştir⁽²⁾. Ayrıntılı klinik değerlendirme ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı toraks tomografisi (YRBT) ile birlikte BAL'ın hücresel analizinin kullanılması tanısal değerlendirme için önemli bilgiler sağladığı gibi, invaziv işlem ihtiyacını da belirgin olarak azaltır. Güvenli sonuçlar elde edebilmek için BAL'ın yapılış tekniği, sıvının analiz ve işlem protokolleri önemlidir^(3,4).

Resim 1. PAP için tipik süt görünümünde BAL sıvısı.



İAH'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. BAL sıvısında >%15 lenfosit lenfositik hücresel paterni, >%3 nötrofil nötrofilik hücresel paterni ve >%1eozinofilik eozinofilik hücresel paterni tanımlar. Lenfosit hakimiyetinin \geq %25 olması sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi(HP), nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP), kronik berilyum hastalığı, ilaç reaksiyonu, lenfositik interstisyel pnömoni (LİP), kriptojenik organize pnömoni (COP) veya lenfoma gibi hastalıkları desteklerken %50 üzerindeki lenfosit hakimiyeti daha çok HP ve NSİP'yi destekler. Eozinofil hakimiyeti \geq 25 ise klinik seyir de uyumlu ise eozinofilik akciğer

Tablo 1. BAL'ın tanısal olduğu durumlar.

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	

Tablo 2. BAL sıvısında hücre paterni.

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

Tablo 3. CD4/CD8 T lenfosit oranı ve ilişkili hastalıklar.

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
Romatooid artrit		HIV enfeksiyonu

hastalıkları için tanısaldır. Nötrofil hakimiyetinin ≥50 olması kuvvetle akut akciğer hasarı, aspirasyon pnömonisi ve süpüratif enfeksiyonunu destekler. Mast hücrelerinin >%1, lenfosit hücrelerinin >%50 ve nötrofil sayısının >%3 olması akut HP için destekleyicidir⁽⁵⁾. BAL sıvısının hücresel dağılımına göre ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar Tablo 2'de özetlenmiştir.

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⁽⁶⁾. Lenfosit oranlarına göre ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar tablo 3'de gösterilmiştir⁽⁷⁾.

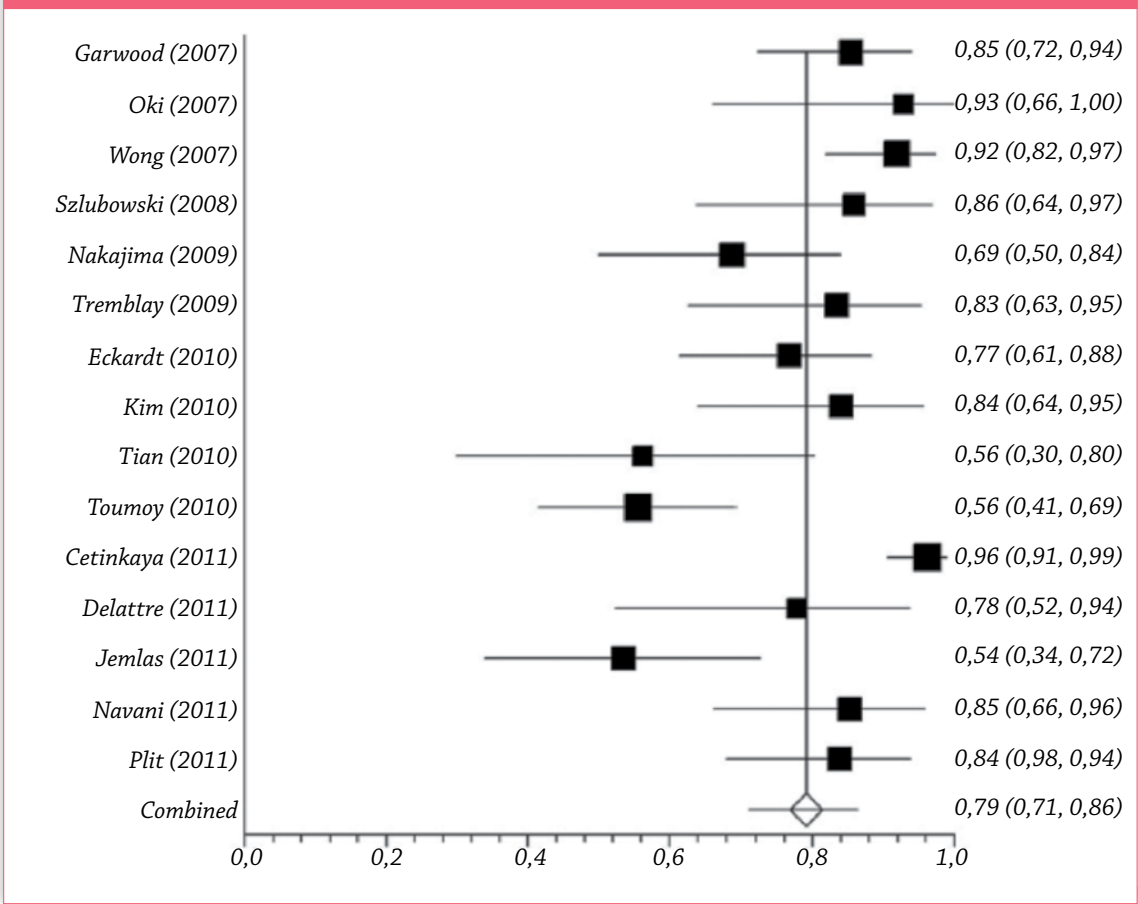
BAL, YRBT bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde respiratuar bronşiyolit ilişkili interstiyel akciğer hastalığının (RB-İLD) tanısında da faydalıdır. Yoğun sigara içicilerinde BAL'da başka anormal bulgular olmadan

fazla sayıdaki pigment makrofajların varlığı biyopsiye ihtiyaç duymadan RB-İLD tanısı koydurur⁽⁸⁾.

TRANSBRONŞİYAL İĞNE ASPIRASYONU

Konvansiyonel transbronşiyal iğne aspirasyonu

Konvansiyonel transbronşiyal iğne aspirasyonu (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⁽⁹⁾. Konvansiyonel TBİA endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) eşliğinde TBİA'ya göre daha az komplike, onun kadar ilave eğitim gerektirmeyen ve daha az pahalı bir yöntemdir⁽¹⁰⁾. Konvansiyonel

Tablo 4. Sarkoidozda EBUS-TBNA'nın tanısal başarısı.**Resim 2. Alveoler hemorajide işlem sırasında gittikçe koyulaşan BAL sıvısı (Prof. Dr. Ulrich Costabel'in slaytlarından alınmıştır).**

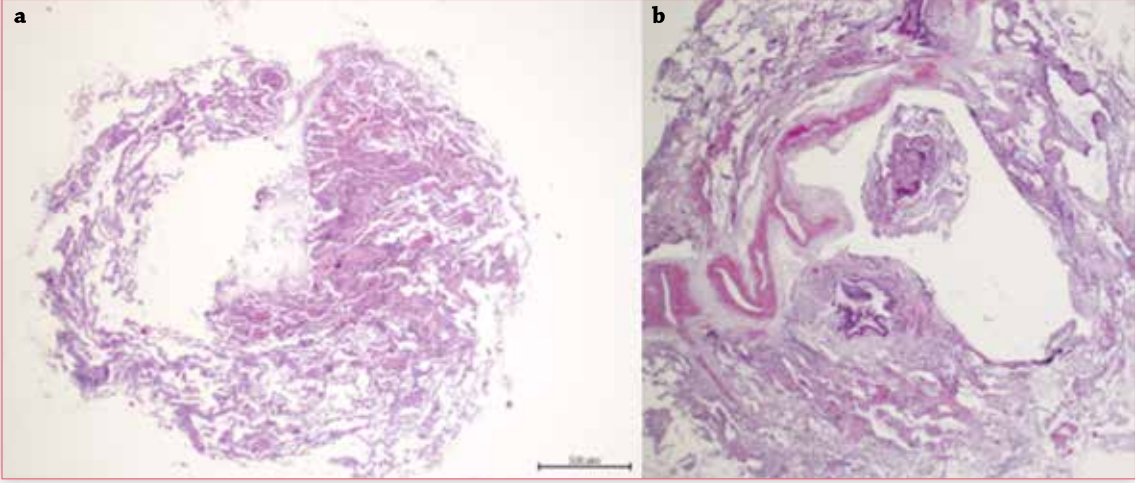
TBİA'nın tanısal başarısı çalışma sonuçlarına göre oldukça değişkendir. Bir çalışmada mediastinal lenf adenopatili sarkoidoz hastalarının tanısında konvansiyonel TBİA'nın başarı oranı %87.5 olarak rapor edil-

miştir⁽¹¹⁾. Başka bir çalışmada ise sarkoidoz şüpheli hastalarda konvansiyonel TBİA'nın duyarlılığı %53.8 olarak EBUS-TBİA'ya göre anlamlı düşük bulunmuştur⁽¹²⁾. Trisolini ve arkadaşlarının^(13, 14) çalışmalarında ise evre 1 ve 2 sarkoidoz hastalarında konvansiyonel TBİA'nın duyarlılığı %72 iken aynı grubun başka bir çalışmasında %79'dur.

Endobronşiyal ultrasonografi rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu

EBUS-TBİA üzerine yapılmış çoğu çalışma sarkoidoz hastalarında kullanımı ile ilişkilidir. Bu çalışmalarda EBUS-TBİA'nın duyarlılığı %54-93 arasında bulunmuştur (Tablo 4)⁽¹⁵⁾.

Sarkoidoz şüphesi olan mediastinal lenfadenopatili hastalarda yapılan çalışmalarda EBUS-TBİA, transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB), konvansiyonel TBİA ve endobronşiyal biyopsi ile karşılaştırıldığında EBUS-TBİA tamda istatistiksel olarak duyarlı bulunmuştur⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Navani ve arkadaşlarının⁽¹⁶⁾ sarkoidozlu hastalarda yaptıkları çalışmada nonkazeifiye granülomların gösterilmesinde EBUS-TBİA'nın duyarlılığı %85 iken standart bronkoskopik teknikler

Resim 3. a, b. Kriyoprob kullanılarak alınan transbronşiyal doku örnekleri.**Tablo 5. İAH tanısında TBAB'ın katkısı.**

Çoğunlukla yararlı	Sarkoidoz
	Alveoler proteinozis Eozinofilik pnömoni Lenfanjitis karsinomatosa Bronkoalveoler karsinom Berilyozis
Bazen yararlı	LHH Wegener granülomatozu Akciğer lenfoması Lenfositik interstiyel pnömoni (LİP) Amiloidozis Hipersensitivite pnömonisi Pulmoner kapillerit COP
Yararı yok	İdyopatik pulmoner fibrozis İdyopatik İAH yapan diğer hastalıklar

için (floroskopi eşliği olmadan TBAB, BAL ve şayet endoskopik bulgu varsa bronş biyopsisi) için %35 olarak bulunmuştur. Ribeiro ve arkadaşları⁽¹⁹⁾ evre 1 ve 2 sarkoidoz şüphesi ile EBUS-TBİA yaptıkları hastalarda yüksek tanısal doğruluk raporlamışlardır. Çalışma sonuçlarına göre evre 1 ve 2 sarkoidoz şüpheli hastalarda ilk yaklaşım olarak EBUS-TBİA tercih edilmesi önerilmektedir. Böylece cerrahi biyopsi gibi daha invaziv işlemlerden kaçınılır. Evre 1 ve 2 sarkoidozda EBUS-TBİA ile TBAB'ı karşılaştıran başka bir

çalışmada EBUS-TBİA yapılan grupta komplikasyon daha az saptanmıştır. Altmış iki hastadan TBAB sonrası 1 hastada pnömotoraks ve 2 hastada orta derecede kanama görülmüşken, EBUS-TBİA sonrası sadece 1 hastada şiddetli öksürük gözlenmiştir⁽¹⁷⁾.

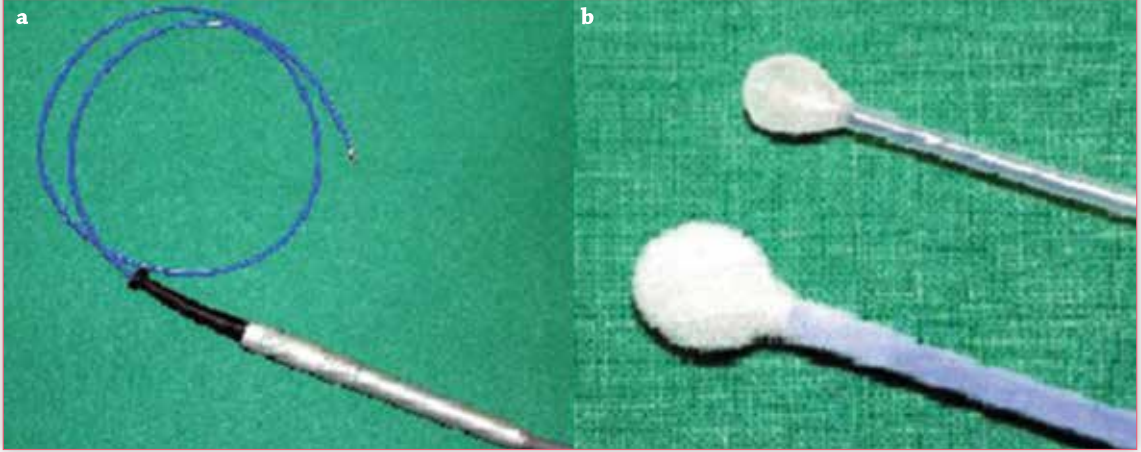
Çalışma sonuçlarına göre mediastinal adenopati olan sarkoidoz hastalarında TBİA yeterli görülse de tanı konulamayan olgularda mediastinoskopi hala gold standarttır⁽²⁰⁾.

AKCİĞER BİYOPSİSİ

Akciğer biyopsisi daha az invaziv olarak bronkoskopi eşliğinde TBAB yapılabileceği gibi daha invaziv olarak mini torakotomi veya VATS (video yardımcı torakoskopik cerrahi) eşliğinde de yapılabilir. TBAB küçük biyopsilerin tanısal olabileceği özellikle bronkosentrik tutulma eğilimi gösteren sarkoidoz, lenfanjitis karsinomatosa, eozinofilik pnömoni, Goodpasture's sendromu ve enfeksiyon gibi hastalıklarda ilk işlem olarak seçilmelidir⁽²¹⁾. Biyopsi yerinin seçiminde YRBT kılavuz olarak kullanılmalıdır. İşlem sırasında 4-6 örnek alınmalıdır. İAH'da TBAB'nin tanıya katkısı Tablo 5'de özetlenmiştir.

Cerrahi biyopsi (mini torakotomi veya VATS eşliğinde) daha büyük boyutta örnekler sağlama, yüksek tanı ve düşük mortalite oranlarıyla tercih edilen bir yöntemdir. Cerrahi biyopside örnekler birden fazla lobdan ve farklı alanlardan alınmalıdır. Tek akciğer anesteziyi tolere edememe ve plevral yapışıklık gibi uygulamayı engelleyen durumlar dışında VATS eşliğinde biyopsi daha geniş doku örneklenmesi ve birden fazla sahadan biyopsi yapılabilmesi nedeniyle daha çok tercih edilir. Ayrıca göğüs tüpü drenajı ve hastanede yatış süresini de kısaltır^(22,23). Şüphelenilen tanı ve olgunun genel durumuna göre hangi yöntemin uygulanacağına karar verilebilir. Başlıca akciğer biyopsisi endikasyonları şöyledir⁽⁷⁾:

Resim 4. a, b. Fleksibl kriyoprob görülmektedir.



1. Spesifik tanı koymak: Özellikle 50 yaş altında, ateş, kilo kaybı, hemoptizi, vaskülit bulgularının varlığında; ilerleyici hastalıkta; atipik veya hızlı değişen radyolojik bulguların varlığında; açıklanamayan akciğer dışı bulguların varlığında; sebebi bilinmeyen pulmoner vasküler hastalık varlığında
2. Kronik progresif İAH'yi taklit eden malign ve enfeksiyöz hastalıkların dışlanması
3. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde
4. Ciddi yan etkileri olan bir tedaviye başlamadan önce tedaviye cevap olasılığını öngörmeye
5. Nadir de olsa, pulmoner fonksiyon testleri kuvvetle İAH düşündürülen ve normal YRBT bulgularına sahip, hipoksemisi olan hastalarda İAH tanısı koymada akciğer biyopsisi kullanılabilir.

TBAB ve cerrahi akciğer biyopsisi örnekleri histopatolojik analizin yanı sıra klinik şüphe varsa mikobakterial, fungal boyama ve kültür için de incelenmelidir.

KRİYOBİYOPSİ

Cerrahi akciğer biyopsisi endotrakeal entübasyon, genel anestezi, göğüs tüpü yerleştirilmesi ve hastaneye yatış gerektirir. Ayrıca uzamış hava kaçağı ve/veya bronkoplevral fistül gibi komplikasyonlar geliştiğinde hastanede kalış süresinde artış ve yeniden cerrahi riski doğurur. Bu risk düşüktür ancak mortalite için anlamlıdır. Cerrahi akciğer biyopsisinin sayılan potansiyel riskleri ve komplikasyonları yeni daha az invaziv biyopsi tekniklerini gerektirmektedir⁽²⁴⁾. Standart forseps ile yapılan ve cerrahi akciğer biyopsisine göre daha az invaziv olan TBAB ise alınan örneklerin ezilme artefaktları ve daha küçük boyutlarda olması nedeniyle tanıyı sınırlandırmaktadır. Kriyoprob biyopsi ise daha fazla alveoler ünite içeren geniş ve daha az

ezilme artefaktıyla iyi korunmuş doku örnekleri (Resim 3a, b) sağlaması ve cerrahi biyopsiye göre daha az invaziv olması ile yakın zamanda İAH tanısında kullanılmaya başlanmıştır^(25, 26). Babiak ve arkadaşları⁽²⁷⁾ kriyobiyopsinin güvenilirliğini 41 hastanın sadece 2'sinde pnömotoraks gelişmesi haricinde komplikasyon olmaması ile göstermişlerdir⁽²⁷⁾.

Kriyo teknolojisi temel olarak obstrüksiyona yol açan endobronşiyal tümörlerin palyatif tedavisinde kullanılmaktadır. Kriyo cihazı üç bölümden oluşur: konsol, kriyojen ve kriyoprob (Resim 4a, b). Konsol kriyo basıncı ve probun ucundaki sıcaklığı monitorize etmeye yarar. Kriyojen olarak nitroz oksit (N₂O), karbondioksit (CO₂) ve likit nitrojen kullanılabilir. Soğutma bir gazın yüksek basınçlı bölgeden düşük basınçlı bölgeye ani genişmesi yoluyla soğumanın oluştuğu Joule-Thompson ilkesine göre gerçekleşir. Düşük sıcaklık dokunun proba adezyonu ile sonuçlanır. Akımın durdurulması ve basınç düşüşünü çözülme takip eder. Donma-çözülme siklusu sırasında doku parçası alınır.

Yakın zamanlı çalışmalar kriyobiyopsinin İAH'da tanı koymada uygun ve güvenilir olduğunu gösterse de tanısal rolünü belirlemek için prospektif kontrollü yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Nead MA, Morris DG. *Interstitial Lung Disease: A Clinical Overview 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.
2. Kayacan O. *Bronkoalveoler Lavaj (BAL)*. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. *Solumun Sistemi ve Hastalıkları*. 1st edition. İstanbul Tıp Kitabevi 2010; 381-6.
3. Wells AU. *The clinical utility of broncoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease*. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 237-41.

4. Meyer KC, Raghu G. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: is it clinically useful? *EurRespir J* 2011; 38: 761-9.
5. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1004-14.
6. 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.
7. up todate 2014
8. Okumuş G. Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıklarında Bronkoskopik ve Cerrahi Biyopsinin Yeri. *Toraks Kitapları*. Editör. Tabak L, Kumbasar Ö. 29-36.
9. Patel NM, Pohlman A, Husain A, et al. Conventional transbronchial needle aspiration decreases the rate of surgical sampling of intra thoracic lymph nodeopathy. *Chest* 2007; 131: 773-8.
10. Jiang J, Browning R, Lechtzin N, et al. TBNA with and without EBUS: a comparative efficacy study for the diagnosis and staging of lung cancer. *J Thorac Dis* 2014; 6: 416-20.
11. Cetinkaya E, Yıldız P, Kadakal F, et al. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of intrathoracic lymphadenopathy. *Respiration* 2002; 69: 335-8.
12. 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.
13. Trisolini R, Lazzari AL, Cancellieri A, et al. Transbronchial needle aspiration improves the diagnostic yield of bronchoscopy in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 147-51.
14. Trisolini R, Tinelli C, Cancellieri A, et al. Transbronchial needle aspiration in sarcoidosis: yield and predictors of a positive aspirate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 837-42.
15. Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN, et al. Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: A systematic review and meta-analysis. *RespirMed* 2012; 106: 883-92.
16. 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.
17. Oki M, Saka H, Kitagawa C, et al. Prospective study of endobronchial ultra sound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes versus transbronchial lung biopsy of lung tissue for diagnosis of sarcoidosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 1324-9.
18. 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.
19. Ribeiro C, Oliveria A, Neves S, et al. Diagnosis of sarcoidosis in the endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration era. *Rev Port Pneumol* 2014; 20: 237-41.
20. Low A, Medford AR. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Rev Recent Clin Trials* 2013; 8: 61-71.
21. 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: 1-58.
22. Poletti V, Chilosi M, Olivieri D. Diagnostic Invasive Procedures in Diffuse Infiltrative Lung Diseases. *Respiration* 2004; 71: 107-19.
23. Aydoğdu K, Fındık G, Kaya S, et al. İnterstisyel akciğer hastalıklarının tanı için akciğer biyopsisi almada video torakoskopi ve torakotominin karşılaştırılması. *Turk Toraks Derg* 2013; 14: 59-63.
24. Kropski JA, Pritchett JM, Mason WR, et al. Bronchoscopic Cryobiopsy for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Disease. *Plosone* 2013; 8: 1-6.
25. Griff S, Ammenwerth W, Schönfeld N, et al. Morphometrical analysis of transbronchial cryobiopsies. *Diagnostic Pathol* 2001; 6: 53-58.
26. Dincer EH, Amin K, Gibson H. A new tool in diagnosis of lung diseases: Cryoprobe lung biopsy case series and the review of literature. *Clinical Pulmonary Medicine* 2014; 21: 181-4.
27. Babiak A, Hezel J, Krishna G, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration* 2009; 78: 203-8.