

# Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisi

## Transbronchial Lung Cryobiopsy in the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases

Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA<sup>1</sup>, Dr. Murat ACAT<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

<sup>2</sup> Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Karabük

### ÖZET

*Konvansiyonel transbronşiyal akciğer biyopsisinin tanısasal başarısı çeşitli parankimal akciğer hastalıkları arasında değişkenlik gösterir. Sarkoidoz ve lenfanjitis karsinomatozada bu oran yüksek iken usual interstisyel pnömoni ve nonspesifik interstisyel pnömoni gibi kompleks histopatolojik özelliklere sahip olan hastalıklarda materyalin küçük olması ve ezilme artefaktları nedeniyle oldukça düşüktür. Son yıllarda, kriyoprobaların kullanımı tanıda gittikçe önem kazanmaktadır. Yeterli doku örneklemesine olanak sağlaması yanında pnömotoraks ve kanama gibi kontrol edilebilir yan etkilere sahip olması sebebiyle transbronşiyal akciğer kriyobiopsinin, yakın gelecekte cerrahi akciğer biyopsisine alternatif olabilecek umut verici yeni bir teknik olacağı düşünülmektedir.*

**Anahtar Kelimeler:** Transbronşiyal biopsi, kriyobiopsi, parankimal akciğer hastalığı.

### SUMMARY

*The diagnostic success of conventional transbronchial lung biopsy varies among parenchymal lung diseases. This rate is high in sarcoidosis and lymphangitis carcinomatosa, but it is inadequate in cases of complex histopathologic features such as normal interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia because of the materials small size and crushing artefacts. In recent years, the use of cryoprobes has become increasingly important in diagnosis. Transbronchial lung cryobiopsy is thought to be a promising new technique that may be an alternative to surgical lung biopsy in the near future, as it provides adequate tissue sampling as well as controllable side effects such as pneumothorax and hemorrhage.*

**Keywords:** Transbronchial biopsy, cryobiopsy, parenchymal lung disease.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA

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

e-posta: ecetinkaya34@yahoo.com

DOI: 10.5152/gghs.2017.009

## GİRİŞ

Transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBB), 1960'lı yılların ortalarında diffüz parankimal akciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde tanısıl bir işlem olarak klinik uygulamaya girmiştir<sup>(1,2)</sup>. Akciğer örnekleme, lokal anestezi altında hastalara rijid bronkoskop içinden floroskopi rehberliğinde semifleksibl forseps kullanılarak yapılmaktaydı. Bildirilen ilk 450 vakalık çalışmada %84 oranında akciğer dokusu elde edildiği bildirilmiştir<sup>(3)</sup>. Bununla birlikte, hasta için işlemin zorluğu, mortalite ve morbidite gözardı edilemeyecek düzeyde olması nedeniyle bu yöntem yalnızca çok özel merkezlerde yapılabilirdi. Ikeda tarafından fleksibl bronkoskopi geliştirildikten sonra, TBB akciğer dokusu elde etmek için nispeten noninvaziv ve güvenli bir yöntem olarak yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır<sup>(4)</sup>. Günümüzde konvansiyonel transbronşiyal akciğer biyopsisi (k-TBB) endikasyonu lezyonların bilgisayarlı tomografi özellikleri ile belirlenmektedir<sup>(5)</sup>. Pozitif bronş işareti olan nodüler lezyonlar<sup>(6)</sup>, alveolar opasiteler, perilenfatik bir dağılım gösteren nodüler veya retiküler özellikler ve "tomurcuklanmış ağaç" paterni varlığı k-TBB'nin tanısıl başarı oranının yüksek olacağını öngördürür<sup>(7)</sup>. Bu ilişki, TBB tarafından ulaşılan dokunun esas olarak küçük hava yolları merkezli sentrilobüler zon olduğu göz önüne alındığında anlaşılabilir<sup>(7-9)</sup>. k-TBB komplikasyonlarında en sık pnömotoraks görülür, kanama ise olguların %2'sinden azında görülmektedir<sup>(10)</sup>. Kanama daha sıklıkla bronşiyal arter kaynaklıdır ve pulmoner hipertansiyon varlığında artar, muhtemelen sebebi bronşyo-pulmoner şantların bu durumda daha fazla olmasıdır. Diğer nadir komplikasyonlar olarak hava embolisi, kardiyak aritmi, pulmoner ödem ve ölüm bildirilmiştir.

k-TBB örneklerinin morfolojik yorumu, klinik ve radyolojik bulgulara göre değerlendirilmektedir<sup>(11-13)</sup>. Biyopsi örnekleri tanısıl olabilecek çok spesifik ve tanı koydurucu lezyonlar (lenfanjitis karsinomatosa, maligniteler, tüberküloz gibi lezyon içerisinde patolojik mikroorganizmalar, alveolar proteinozis ve Langerhans hücreli histiyositoz) içerebileceği gibi klinik ve radyolojik bulgularla birleştirildiğinde tanıya götüren karakteristik fakat spesifik olmayan özellikler de içerebilir (organize pnömoni, sarkoidoz ve hipersensitivite pnömonisi vb.). Ayrıca, tanımlanabilir morfolojik özellikler içermediğinde veya morfolojik bulgular klinik ve radyolojik bulgularla uyumsuz olduğunda tanıya yardımcı olamayabilir. İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), idiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) ve deskuamatif interstisyel pnö-

moni (DIP) gibi idiyopatik interstisyel pnömonilerden şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde k-TBB'nin rolü sınırlıdır. Tomassetti ve ark.'ları<sup>(14)</sup> k-TBB'nin usul interstisyel pnömoni (UIP) paterni için yüksek özgüllüğe, diğer paternler (NSIP ve DIP) için çok düşük özgüllüğe aynı zamanda diffüz akciğer hastalıklarında çok düşük duyarlılığa sahip olduğunu göstermişlerdir. Bunun sebebi konvansiyonel TBB ile küçük biyopsi materyali alınması, ezilme artefaktlarının olması sonucu yeterli doku sağlanmaması idi. Son yıllarda tüm bu dezavantajları ortadan kaldıran ve tanı başarısı ile cerrahi biyopsiye alternatif olabileceği düşünülen transbronşiyal akciğer kriyobiopsi hakkında artan sayıda çalışmalar yayınlanmaktadır. Bu yazıda diffüz parankimal akciğer hastalıkları tanısında ümit vadeden transbronşiyal akciğer kriyobiopsi uygulamasının kendi klinik tecrübelerimiz ile literatür eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

## TRANSBRONŞİYAL AKCİĞER KRİYOBİYOPSİ TEKNİĞİ

Bronkoskopik işlemler için kriyoprobların kullanımı 1977 yılından beri tanımlanmaktadır<sup>(15,16)</sup>. Genellikle büyük hava yollarının lümenini tıkayan tümörlere terapötik amaçla veya debulking amacıyla kullanılmıştır<sup>(17,18)</sup>. Son yıllarda sıklıkla akciğer dokusu elde etmek için kriyoproblar kullanılmaktadır<sup>(19)</sup>.

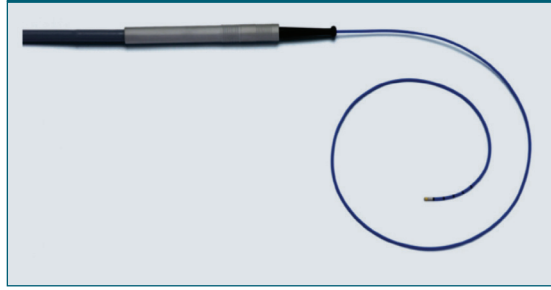
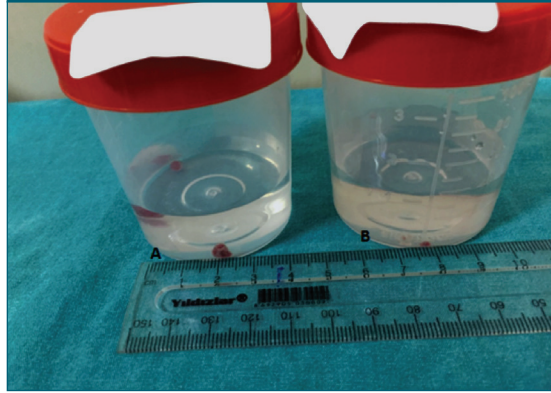
Kriyo ekipmanı; kriyojen madde (soğutma maddesi) ve kriyo probundan (ERBE, Tubingen, Almanya) oluşur (Resim 1,2). Bronkoskopik işlemlerde yaygın olarak nitroz oksit (N<sub>2</sub>O) (-89°C), kriyojen madde olarak kullanılır. Diğer kullanılan kriyojen madde CO<sub>2</sub>'dir. Karbondioksit kriyojen madde olarak çoğunlukla cilt lezyonlarında kullanılmaktadır. Nitroz oksit, oda havasında yüksek basınç altında (45 bar) sıvı halde tüpte depolanır. N<sub>2</sub>O buz topu, yüksek basınçta sıkıştırılmış bir gazın ani atmosferik basınca geçişi ile genişlemesi ve çok düşük ısı oluşturmasıyla kriyoprobonun metal ucunda oluşur (Joule-Thompson) etkisi<sup>(20)</sup>.

Kriyobiopsilerin ağırlığı ve çapı, aktivasyon süresinin uzunluğu ve kriyoprobonun çapının genişliği ile pozitif korelasyon gösterir. Akciğer dokusundan transbronşiyal kriyobiopsi (c-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

**Resim 1. Kriyojen gaz (Nitröz oksit-soğutucu gaz).**

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 (Resim 2). Proben ucunda bulunan donmuş doku, kriyoprobun bronkoskop ile birlikte çekilmesi ile çıkarılır. Seçilmiş segmental veya lobar bronş girişine bronşiyal bloker (Fogarty balon veya başka balonlar) yerleştirilir ve majör kanamayı kontrol altına almak için her biyopsiden sonra şişirilir<sup>(21,22)</sup>. Donmuş örnek serum fizyolojige 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 c-TBB'de alınan doku örneği daha büyüktür, daha az ezilme artefaktı gösterir ve daha korunmuş doku alınır (Resim 3).

**Resim 2. Kriyo probu.****Resim 3. A.Transbronşiyal akciğer kriyobiopsi örneği, B.Konvansiyonel transbronşiyal biyopsi örneği.**

### DİFFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARININ TANISINDA c-TBB

Babiak ve ark.ları<sup>(23)</sup> 2009 yılında diffüz parankimal akciğer hastalığı olan 41 hastayı transbronşiyal akciğer kriyobiopsisi (c-TBB) ile değerlendirdiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, kriyoprobularla alınan örneklerin büyüklüğü, fleksible forseps ile elde edilen örneklerden (5.82 mm<sup>2</sup> karşın 11.11 mm<sup>2</sup>) önemli ölçüde daha büyük idi. Pnömotoraks, iki hastada (%4.87) tüp drenajını gerektiren biyopsi ile ilişkili kanamanın herhangi bir müdahale gerektirmediği bildirildi. Pajares ve ark.<sup>(24)</sup> c-TBB'ye uygun interstiyel akciğer hastalığı (İAH) olan 10 hastada tecrübelerini yayınladıkları çalışmalarında hiçbir önemli komplikasyon bildirmedi. Prosedürün güvenlik ve fizibilitesine odaklanan bu ilk çalışmalardan sonra, bu yöntemin klinik rolünü araştıran çalışmalar da yapılmaya başlandı.

Kropski ve ark<sup>(25)</sup> üçüncü basamak akademik bir sağlık kuruluşunda diffüz parankimal akciğer hastalığının değerlendirilmesi için bronkoskopik kriyobiopsi uygulanmış hastalar üzerine retrospektif bir çalışma yayınladılar. Yirmibeş hasta çalışmaya alınmıştı. Kri-

yobiyopsiler ortalama 64.2 mm<sup>2</sup>lik bir alana sahipti ve bu örneklerin konvansiyonel transbronşiyal forseps biyopsi ile alınan örneklerden daha büyük olduğu bildirildi. Yirmibeş hastanın 19'unda spesifik tanı elde edildi. Tanı oranı %80 olup, en sık görülen tanı UIP (n= 7) idi.

Casoni ve ark.ları<sup>(26)</sup> yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografiye (YRBT) göre tanısal olmayan 69 fibrotik diffüz parankimal akciğer hastalığı olgusuna yapılan kriyobiyopsinin sonuçlarını yayınladılar. Çalışmaya alınma kriterleri > 18 y, FVC > %50, DLCO > %35 ve EKO sPAB < 40 mmHg'den idi. Dışlama kriterleri; koagülopati (trombosit < 70.000\*10<sup>9</sup> dan ve INR > 1.5 olması), FEV<sub>1</sub> < 0.8 L, yaygın büllöz hastalık, hemodinamik instabilite ve şiddetli hipoksemi (PaO<sub>2</sub> < 55 mmHg oda havası) idi. 2.4 mm çapında fleksibl kriyoprob kullanılarak ve prob beş-altı saniye süreyle dondurularak biyopsi alındığı bildirildi. Biyopsiler, her zaman daha fazla etkilenmiş olan bölgelerden, alt loblardan ve vakaların çoğundan aynı segmentten alınmıştı.

Vakaların 68'inde (%99) yeterli örnek elde edildiği görüldü. Kriyobiyopsilerin ortalama boyutu 43.11 mm<sup>2</sup> (aralık 11.94-76.25) idi. Patologlar yeterli c-TBB örnekleri olan 68 vakanın değerlendirilmesinde histopatolojik kriterlerin 52 hastada (%76) güvenle spesifik örnek tanımladığını bildirdiler (yüksek güven), 47 hastadan 36'sı UIP (%77) idi. UIP saptanmasında patologlar arasındaki uyumun, 0.83'lük bir kappa katsayısıyla çok iyi [%95 güven aralığı (CI), 0.69-0.97] olduğu raporlandı.

Fruchter ve ark.larının<sup>(27)</sup> yaptığı çalışmada İAH'ı düşündüren klinik ve radyolojik özellikleri olan 75 hastada (ortalama yaş 56.2 yıl) c-TBB'nin tanısal rolü üzerinde duruldu. Hastalar sadece midazolam ile sedatize edilmişti, ancak entübe edilmemişti. Elde edilen biyopsi örneğinin ortalama kesit alanı 9 mm<sup>2</sup> ve ortalama %70'inde alveollü doku mevcut idi. En yaygın patolojik tanıları idiyopatik nonspesifik interstiyel pnömoni (n= 22), kriptojenik organize pnömoni (n= 11) ve usual interstiyel pnömoni (n= 7) idi. Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozu olan üç hasta ve pulmoner lenfanjiyoleiomiyomatozisli bir hasta vardı. Hastaların %70'inde kesin ve %28'inde olası bir klinik-patolojik konsensus tanısı konulabilmişti. Hastaların sadece %2'sinde tanı konulamadı.

Fruchter ve ark.ları<sup>(28)</sup> 40 akciğer transplantasyonlu hastada (ortalama yaş, 58.3 yıl) rutin transplantasyon sonrası sürvelans bronkoskopisi olarak (n= 27) veya klinik olarak bronkoskopi (n= 13) gerektirdiği

için yaptıkları c-TBB deneyimlerini bildirdiler. İşlem sırasında iki ila üç biyopsi örneği alınmıştı. c-TBB ile alınan numunenin ortalama çapı 10 mm<sup>2</sup> idi, buna karşın normal forseps kullanılanlarda numune çapı sadece 2 mm<sup>2</sup> idi (p < 0.05). Çalışma grubundaki biyopsi numunelerinin artan boyutu ve kalitesi, alveollü doku yüzdesinde anlamlı olarak artmasını (sırasıyla %34'e karşın %65, p < 0.05) bu da akut rejeksiyon, pnömoni (n= 3), diffüz alveolar hasar (n= 1/1)'in histolojik olarak belirgin bir şekilde saptanmasını (n= 4), ayrıca akut rejeksiyon, infeksiyon veya pnömoni (%32)'nin dışlanmasını sağladı. Yarmus ve ark.larının<sup>(29)</sup> yaptığı akciğer transplantasyonundan sonra c-TBB'yi standart forseps TBB ile karşılaştıran bir pilot çalışmada 21 prosedürden alınan güvenlik profili ve biyopsi sonuçları sunuldu. c-TBB tekniği ile ortalama örnek büyüklüğü standart forseps TBB'ye göre anlamlı olarak daha büyüktü; c-TBB grubundaki alınan biyopsi örneği boyutu 50 mm<sup>2</sup> iken, standart forseps TBB grubunda 12.5 mm<sup>2</sup> idi.

c-TBB örneği üzerinde herhangi bir ezilme artefaktı kanıtı yoktu, oysa tüm standart forseps TBB örneklerinin patolojik incelemesinde belirgin miktarda ezilme artefaktı mevcuttu. Roden ve ark.ları<sup>(30)</sup> akciğer transplantasyonundan sonra incelenen hastalarda, konvansiyonel TBB örneklerine kıyasla kriyobiyopsilerin daha büyük olduğunu ve daha fazla alveol (p < 0.001) ve küçük hava yolları (p= 0.04) içerdiğini gösterdi.

Fruchter ve ark.ları<sup>(31)</sup> bağışıklığı baskılanmış akciğer infiltrasyonu olan hastalarda c-TBB'nin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirdi. Çoğu hastada hematolojik maligniteler (11'i), nedeniyle immün sistem baskılanmıştı. c-TBB ile alınan örneğin ortalama yüzey alanı 9 mm<sup>2</sup> idi. Numunelerin %70'inde alveollü doku izlendi. c-TBB ile elde edilen tanı bilgileri, 12 hastanın (%80) yönetiminde değişikliğe yol açtı. Ancak, akciğer infeksiyonlarının tanısında eğer bronkoalveolar lavajdan sonuç alınamazsa kriyobiyopsi düşünülebilir. Hastanın invaziv fungal infeksiyon riski varsa (örneğin; anjiinvaziv aspergilloz) kriyo biyopsi major kanamaya sebep olabileceği unutulmamalıdır.

Ravaglia ve ark.ları<sup>(32)</sup> literatürde 150 hastaya yapılan cerrahi akciğer biyopsi (VATS) ve 297 hastaya yapılan c-TBB'yi içeren toplam 447 İAH olgusunu retrospektif, karşılaştırmalı olarak değerlendirdiler. c-TBB 246 hastada (%82.8) tanısal iken, VATS 148 hastada tanısalı (%98.7, p= 0.013).

İnterstiyel akciğer hastalıklarında c-TBB tanı değerinin ve komplikasyonlarının değerlendirildiği 11

çalışma (7'si tam metin, 4'ü özet), 731 hastayı içeren sistemik literatür taraması ve metaanalizde, sadece c-TBB bulguları yorumlandığında tanı oranının %83 (%74-98), c-TBB bulguları multidisipliner ekiple değerlendirildiğinde tanı oranının %79 (%51-98) olduğu gösterildi<sup>(33)</sup>.

### c-TBB ve MULTİDISİPLİNER YAKLAŞIM

Multidisipliner yaklaşımda transbronşiyal akciğer kriyobiopsisinin rolü iki çalışma ile ele alınmıştır. Pajares ve ark.ları<sup>(34)</sup> kriyobiopsinin konvansiyonel transbronşiyal akciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığında daha fazla tanısal bulgular (c-TBB tanı oranı %51.3 iken, konvansiyonel TBB'nin %29.1, yan etki olarak istatistiksel olarak anlamlı olmayan orta/şiddetli kanama artışı) verdiğini bildirdiler.

Tomassetti ve arkadaşları<sup>(35)</sup>, İPF'nin multidisipliner yaklaşımına c-TBB'nin tanısal etkisini değerlendirmek için YRBT'de tipik UIP paterni olmayan 117 fibrotik İAH varlığı olan hastaları değerlendirdi. Ellisekiz hastaya c-TBB (2011-2012) ve 59 hastaya video yardımcı torakoskopi (VATS) (2001-2012) ile akciğer biyopsisi yapıldı. İki klinisyen, iki radyolog ve iki patoloğ sırayla klinik radyolojik bulguları ve biyopsi sonuçlarını gözden geçirdiler ve süreçteki her adımda tanı göstergelerini ve güven düzeylerini kaydettiler. Klinik ve radyolojik bulgulara c-TBB yada VATS biyopsisi eklenmesinden sonra birbirine benzer şekilde (kriyobiopsi ile %29'dan %63'e, p= 0.0003 ve VATS ile %30'dan %65'e, p= 0.0016 İPF tanısının koyulmasında yüksek güvenilirlik) tanısal güvenilirliğin önemli düzeyde arttığı görüldü.

İPF tanısında gözlemciler arası uyum her iki yaklaşımda da benzerdi (c-TBB kappa 0.96; VATS kappa 0.93). İPF en sık görülen tanı (c-TBB ve VATS grubunda sırasıyla %50 ve %39; p= 0.23) idi. Histopatolojik bilgi eklendikten sonra c-TBB grubundaki vakaların %17'si ve VATS grubundaki vakaların %19'u, yani çoğunlukla idiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni ve hipersensitivite pnömonisi olarak değerlendirilen hastalar İPF olarak yeniden sınıflandırıldı. Sonuç olarak, c-TBB'nin İAH'ların multidisipliner yaklaşımında doğru tanıya anlamlı katkısı olan yeni bir biyopsi yöntemidir ve İPF tanısında cerrahi akciğer biyopsisinin güvenli bir alternatifi olduğu düşünülmektedir. Bu çalışma, VATS biyopsisi ile karşılaştırıldığında c-TBB'nin tanısal doğruluğunu araştıran gelecek çalışmalar için sağlam bir temel oluşturmuştur.

### c-TBB'DE KOMPLİKASYONLAR

Ravaglia ve ark.<sup>(32)</sup> diffüz parankimal akciğer hastalığı nedeniyle c-TBB yapılan 297 hasta ile VATS yapılan 150 hastada gözlenen yan etkileri retrospektif olarak karşılaştırdı. Ortalama yatış süresi VATS sonrası 6.1 gün ve c-TBB işlemi sonrası 2.6 gün (p< 0.0001) idi. VATS grubunda 16 hasta işlemin yapıldığı aynı gün eve gönderildi. Dört hastada VATS sonrasında yan etkilere bağlı mortalite gözlemlendi (toplamın %2.7'si); Ölüm 60 gün içinde meydana geldi ve her vakada İPF'nin akut alevlenmesinden kaynaklandı. Uzamış hava kaçağı beş hastanın üçünde uzun süreli göğüs tüpü drenajı ile tedavi edildi; Geriye kalan iki hasta yama yapılarak, bir olguda da cerrahi revizyon ile tedavi edildi. c-TBB grubunda, sadece bir hasta işlemden yedi gün sonra (toplamın %0.3'ü) İPF akut atak ile öldü. Kriyobiopsi sonrası en sık komplikasyon pnömotoraks idi ve 60 hastada (%20.2) görüldü, 46 hastada (%15.5) drenaj gerektirdi. Hiçbir hastada kanamayı kontrol etmek için cerrahi müdahale gerekmedi ve kalıcı ateş veya pnömoni/ampiyem bulunan hiçbir vaka saptanmadı. Diğer komplikasyonlar geçici solunum yetmezliği (iki hasta,%0.7) ve nörolojik bulgular (iki hastada nöbetler, %0.7) idi. VATS grubunda, komplikasyonların geliştiği hastalarda akciğer fonksiyonlarının daha düşük olduğu görüldü (FVC %70.2, 22.0 vs. %82.0 21.2, p= 0.029), kriyo grubunda ise akciğer fonksiyonları ile komplikasyon gelişme arasında ilişkili olmadığı saptandı. Aynı yazarlar, diffüz parankimal akciğer hastalığında c-TBB'den sonra görülen yan etkiler üzerine yayımlanan verileri sistematik olarak gözden geçirdiler. Veriler, 994 hastayı içeren 15 çalışmadan elde edilmişti. Toplam 100 pnömotoraks (%10), dört geçici solunum yetmezliği (%0.4), iki konvülsiyon atağı (%0.2), bir ölüm (%0.1), bir akut alevlenme (%0.1) ve bir uzamış hava kaçağı (%0.1) bildirildi. 100 pnömotoraksın 70'inde göğüs tüpü drenajı gerekli oldu. Göğüs tüpü drenajı gerektiren pnömotoraks gelişme olasılığı 0.03 (CI 0.01-0.08) iken pnömotoraks gelişme olasılığı genel olarak 0.06 (CI 0.02-0.11) idi. Ağır kanama atakları rapor edilmedi. Üçyüzseksenüç hasta dahil olmak üzere 12 çalışmadan orta derecede kanama gelişme ihtimali toplam 0.12 idi (CI 0.02-0.25).

Tomassetti ve ark.ları<sup>(35)</sup> interstisyel akciğer hastalıklarında c-TBB tanı değerini ve komplikasyonlarının değerlendirildiği 11 çalışma (7'si tam metin, 4 ü özet),731 hastayı içeren sistemik literatür taraması ve metaanalizinde komplikasyon olarak pnömotoraks %12 (3-21), orta/ciddi kanama %39 (3-76) oranında gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

## SONUÇ

c-TBB, Konvansiyonel TBB'ye göre daha büyük biyopsi materyali, daha az ezilme artıfaktı, yeterli doku, korunmuş yapı alınmasına olanak sağlar. İşlem düşük maliyetli ve kullanımı kolaydır. Başlıca komplikasyonları pnömotoraks ve Fogarty balonu ile ya da diğer balonlarla kontrol altına alınabilen kanamadır. Transbronşiyal akciğer kriyobiyopsilerle usual interstisyel pnömoni tanısı uzmanlar arası iyi bir uyumla patoloğlar tarafından güvenle konulabilmektedir.

c-TBB'nin, VATS'a kıyasla daha düşük yan etki insidansına sahip olduğu bildirilmektedir; Transbronşiyal akciğer kriyobiyopsi, yakın gelecekte cerrahi akciğer biyopsisine geçerli bir alternatif olabilecek umut verici yeni bir tekniktir.

### KAYNAKLAR

- Andersen HA, Fontana RS, Harrison EG Jr. Transbronchoscopic lung biopsy for diffuse pulmonary diseases. *Dis Chest* 1965; 48:187-192.
- Leoncini B, Palatresi R. Transbronchial lung biopsy (a technical contribution). *Dis Chest* 1968; 53:736-742.
- Andersen HA, Fontana RS. Transbronchoscopic lung biopsy for diffuse pulmonary diseases: technique and results in 450 cases. *Chest* 1972; 62:125-128.
- Joyner LR, Scheinhorn DJ. Transbronchial forceps lung biopsy through the fiberoptic bronchoscope. diagnosis of diffuse pulmonary disease. *Chest* 1975; 67:532-535.
- Poletti V, Chilosi M, Olivieri D. Diagnostic invasive procedures in diffuse infiltrative lung diseases. *Respiration* 2004; 71:107-119.
- Gaeta M, Pandolfo I, Volta S, et al. Bronchus sign on CT in peripheral carcinoma of the lung: value in predicting results of transbronchial biopsy. *AJR* 1991; 157:1181-1185.
- Cazzato S, Zompatori M, Burzi M, et al. Bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in alveolar and/or ground glass opacification. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54:115-119.
- Leslie KO, Gruden JF, Parish JM, Scholand MB. Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131:407-423.
- Colby TV. The pathologist's approach to bronchoscopic biopsies. *Pathologica* 2010; 102:432-442.
- Patel RR, Utz JP. Bronchoscopic lung biopsy. In: Wang K-P, Metha AC, Turner JF Jr, editors. *Flexible Bronchoscopy*. Chichester (UK): Wiley-Blackwell; 2011; pp. 117-131.
- Joyner LR, Scheinhorn DJ. Transbronchial forceps lung biopsy through the fiberoptic bronchoscope. tdiagnosis of diffuse pulmonary disease. *Chest* 1975; 67:532-535.
- Cazzato S, Zompatori M, Burzi M, et al. Bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in alveolar and/or ground glass opacification. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54:115-119.
- Leslie KO, Gruden JF, Parish JM, Scholand MB. Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131:407-423.
- Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, et al. Transbronchial biopsy is useful in predicting UIP pattern. *Respir Res* 2012; 13:96.
- Jaroma M, Pakarinen L, Nuutinen J. Treatment of vocal cord granuloma. *Acta Otolaryngol* 1989; 107:296-299.
- Rodgers BM, Rosenfeld M, Talbert JL. Endobronchial cryotherapy in the treatment of tracheal strictures. *J Pediatr Surg* 1977; 12:443-449.
- Rodgers BM, Talbert JL. Clinical application of endotracheal cryotherapy. *J Pediatr Surg* 1978; 13:662-668.
- Mathur PN, Wolf KM, Busk MF, et al. Fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction. *Chest* 1996; 110:718-723.
- Babiak A, Hetzel J, Krishna G, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration* 2009; 78:203-8.
- Reif F. 'Chapter 5 - Simple applications of macroscopic thermodynamics'. *Fundamentals of Statistical and Thermal Physics*. New York, NY: McGraw-Hill; 1965.
- Poletti V, Casoni GL, Gurioli C, et al. Lung cryobiopsy: a paradigm shift in diagnostic bronchoscopy? *Respirology* 2014; 19:645-654.
- 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.
- Babiak A, Hetzel J, Krishna G, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration* 2009; 78:203-8.
- Pajares V, Torrego A, Puzo C, et al. Transbronchial lung biopsy using cryoprobes. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 111-15.
- Kropski JA, Pritchett JM, Mason WR, et al. Bronchoscopic cryobiopsy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *PLoS One* 2013; 8:e78674.
- Casoni G, Tomassetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One* 2014; 9:e86716.
- Fruchter O, Fridel L, El Raouf BA, et al. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy. *Respirology* 2014; 19:683-688.
- Fruchter O, Fridel L, Rosengarten D, et al. Transbronchial cryo-biopsy in lung transplantation patients: first report. *Respirology* 2013; 18:669-673.
- Yarmus L, Akulian J, Gilbert C, et al. Cryoprobe transbronchial lung biopsy in patients after lung transplantation: a pilot safety study. *Chest* 2013; 143:621- 626.
- Roden AC, Kern RM, Aubry MC, et al. Transbronchial cryobiopsies in the evaluation of lung allografts: do the benefits outweigh the risks? *Arch Pathol Lab Med* 2015.
- Fruchter O, Fridel L, Rosengarten D, et al. Transbronchial cryobiopsy in immunocompromised patients with pulmonary infiltrates: a pilot study. *Lung* 2013; 191:619-624.
- 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 literature. Respiration. 2016;91(3):215-27.*
33. 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.
  34. Pajares V, Puzo C, Castillo D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology* 2014; 19:900-906.
  35. 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.