



**T.C.**  
**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**YEDİKULE GÖğÜS HASTALIKLARI VE GÖğÜS CERRAHİSİ**  
**EğİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**İNERSTİSYEL AKCİğER HASTALIKLARINDA**  
**BRONKOALVEOLAR LAVAJIN AKCİğER KRİYO**  
**TRANSBRONŞİYAL BİYOPSİSİNE TANISAL EK KATKISI**

**Dr. Umut İlhan**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2024**





**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ**  
**EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**3. GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA**  
**BRONKOALVEOLAR LAVAJIN AKCİĞER KRİYO**  
**TRANSBRONŞİYAL BİYOPSİSİNE TANISAL EK KATKISI**

**Dr. Umut İlhan**

**Tez Danışmanları : Dr. Öğr. Üyesi Barış DEMİRKOL**

**Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2024**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerini bana aktaran; hayata bakış açısıyla bana yön veren, ilgisini ve emeğini daima hissettiğim, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya,

Asistanlık ve tezimin yazım süreci boyunca yanımda olan, hayatın ve mesleğin her alanında bana yol gösteren, ışık tutan değerli büyüğüm, yol arkadaşım ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Barış Demirkol'a,

Beraber çalıştığımız süre boyunca anlayış ve desteklerini esirgemeyen, mesleki kimliğimin oluşmasında büyük emekleri olan Prof. Dr. Mustafa Çörtük ve Prof. Dr. Halit Çınarka'ya,

Asistanlık sürecinde desteklerini esirgemeyen çok kıymetli hocalarım; Doç. Dr. Demet Turan'a, Doç. Dr. Elif Tanrıverdi'ye, Doç. Dr. Efsun Gonca Uğur Chousen'e, Dr. Firdevs Atabey, Dr. Esin Yentürk, Dr. Zeynep Binnaz Yıldırım, Prof. Dr. Gülşah Günlüoğlu, Prof. Dr. Birsen Pınar Yıldız, Doç. Dr. Gülfıdan Aras, Prof. Dr. Mehmet Akif Özgül ve Dr. Özkan Devran'a,

Beraber asistanlık sürecini yönettiğimiz kıdemlim Dr. Burcu Babaoğlu Elkhatroushi'ye, dostum Dr. Ramazan Eren'e ve kardeşlerim Dr. Zeynep Güney, Dr. Bahar Aydoğar, Dr. Beytullah Bayındır, Dr. Duygu Uzunoğlu, Dr. Ayşe Koca Özçelik, Dr. Batuhan Alp Zor ve diğer tüm sevgili asistan arkadaşlarıma,

Eşkıdemlerim Dr. Gizem Nur Akbalık, Dr. Aslı Biçen, Dr. Nevin Altungök, Dr. Fatma Elif Çayır Koçal ve Dr. Bukek Ersöz'e,

Koşulsuz sevgi ve desteği ile bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman yanımda hissettiğim, evlatları olmaktan gurur duyduğum annem ve babama,

Biricik kardeşim Büşra'ya,

Neşesiyle ve varlığıyla her daim yanımda olan, bu zorlu süreçte hep destekçim olan sevgili eşim Betül'e ve hayatımıza neşe katan oğlum Ahmet'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

*Dr. Umut İlhan*

*İstanbul, 2024*



# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT .....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI TANIMI VE SINIFLAMASI3	
2.2. EPİDEMİYOLOJİ .....	8
2.3. PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ .....	9
2.4. KLİNİK BULGULAR VE FİZİK MUAYENE .....	12
2.5. TANI YÖNTEMLERİ.....	13
2.5.1.Noninvaziv Tanı Yöntemleri .....	13
2.5.1.1 Solunum fonksiyon testi ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi.....	13
2.5.1.2. Egzersiz testleri .....	14
2.5.1.3. Radyoloji.....	14
2.5.1.3.1 İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) .....	15
2.5.1.3.2 Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) .....	16
2.5.1.3.3 Respiratuar bronşiolit ile ilişkili- interstisyel akciğer hastalığı (RB-IAH) ve deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP) .....	17
2.5.1.3.4. Kriptojenik organize pnömoni (KOP).....	17
2.5.1.3.5 Akut interstisyel pnömoni (AİP).....	17
2.5.1.3.6. Lenfoid interstisyel pnömoni (LİP).....	17
2.5.1.3.7. İdiyopatik plöroparankimal fibroelastozis .....	18
2.5.1.3.8. İlaçlara bağlı akciğer hastalıkları .....	18
2.5.1.3.9. Bağ doku hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları .....	18
2.5.1.3.10. Sarkoidoz .....	19
2.5.1.3.11. Hipersensitivite pnömonisi (HP).....	20

2.5.2 İnvaziv Tanı Yöntemleri.....	20
2.5.2.1 Serum biyobelirteçler .....	20
2.5.2.2.Bronkoskopik işlemler .....	21
2.5.2.2.1 Bronkoalveolar lavaj (BAL) .....	21
2.5.2.2.2. Transbronşiyal iğne aspirasyonu .....	24
2.5.2.2.3 Endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu.....	24
2.5.2.2.4. Akciğer biyopsisi.....	25
2.5.2.2.5.Transbronşiyal akciğer kriyobiyopsisi .....	25
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>27</b>
3.1 ÇALIŞMA TASARIMI .....	27
3.2 ÇALIŞMA POPÜLASYONU .....	27
3.3 VERİLERİN TOPLANMASI .....	27
3.4 TANIMLAMALAR .....	28
3.4.1 Bronkoalveolar Lavaj.....	28
3.4.2 Transbronşiyal Kriyobiyopsi.....	28
3.5 KOMPLİKASYONLAR.....	29
3.6 MULTİDİSİPLİNER TANI .....	30
3.7 İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	31
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>32</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>42</b>
<b>6. LİMİTASYON.....</b>	<b>48</b>
<b>7. SONUÇ.....</b>	<b>49</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>50</b>
<b>9. EKLER.....</b>	<b>60</b>

## KISALTMALAR

<b>6 DYT</b>	:Altı dakika yürüme testi
<b>AİP</b>	:Akut interstisyel pnömoni
<b>ABD</b>	:Amerika Birleşik Devletleri
<b>AFOP</b>	:Akut fibrinöz ve organize pnömoni
<b>ALAT</b> Derneği)	:Asociación Latinoamericana de Tórax (Latin Amerika Toraks
<b>ATS</b>	:American Thoracic Society (Amerikan Toraks Derneği)
<b>BAL</b>	:Bronkoalveolar lavaj
<b>BDH</b>	:Bağ dokusu hastalıkları
<b>BOOP</b>	:Bronşiolit obliterans organize pnömoni
<b>c-ANCA</b>	:Sitoplazmik-anti nötrofil sitoplazmik antikor
<b>c-TBB</b>	:Kriyo transbronşiyal biyopsi
<b>DİP</b>	:Deskuamatif interstisyel pnömoni
<b>DLCO</b>	:Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
<b>DPAH</b>	:Diffüz parankimal akciğer hastalığı
<b>EBUS-TBİA</b>	:Endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonu
<b>FDG- PET</b>	:Flor-18-florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi
<b>FGF</b>	:Fibroblast büyüme faktörü
<b>FOB</b>	:Fiberoptik bronkoskopi
<b>HP</b>	:Hipersensitivite pnömonisi
<b>İAH</b>	:İnterstisyel akciğer hastalığı
<b>IL-1</b>	:İnterlökin-1
<b>İİP</b>	:İdiyopatik interstisyel pnömoni
<b>İNSİP</b>	:İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni
<b>İPF</b>	:İdiyopatik pulmoner fibrozis
<b>K-TBAB</b>	:Konvansiyonel transbronşiyal akciğer biyopsisi
<b>KDH</b>	:Kollajen doku hastalığı

<b>KL-2</b>	:Krebs von den lungen-2
<b>KL-6</b>	:Krebs von den lungen-6
<b>KOP</b>	:Kriptojenik interstisyel pnömoni
<b>KPET</b>	:Kardiyopulmoner egzersiz Testi
<b>LAM</b>	:Lenfanjiyomiyomatozis
<b>LHH</b>	:Langerhans hücreli histiositozis
<b>LİP</b>	:Lenfositik interstisyel pnömoni
<b>MHC</b>	:Büyük doku uygunluk kompleksi
<b>MBDH</b>	:Miks bağ dokusu hastalığı
<b>MCP-1</b>	:Monosit kemoatraktan protein-1
<b>NSİP</b>	:Nonspesifik interstisyel pnömoni
<b>OIP</b>	:Olağan interstisyel pnömoni
<b>OP</b>	:Organize pnömoni
<b>P-ANCA</b>	:Perinükleer-anti nötrofilik sitoplazmik antikor
<b>PDGF</b>	:Trombosit kaynaklı büyüme faktör
<b>PLHH</b>	:Pulmoner langerhans hücreli histiositoz
<b>PM/DM</b>	:Polimiyozit/ dermatomiyozit
<b>PPFE</b>	:Plöroparankimal fibroelastozis
<b>PH</b>	:Pulmoner hipertansiyon
<b>PPF</b>	:Progresif pulmoner fibrozis
<b>RA</b>	:Romatoid artrit
<b>RB-İAH</b>	:Respiratuar bronşiyolit-İAH
<b>SFT</b>	:Solunum fonksiyon testi
<b>SjS</b>	:Sjögren sendromu
<b>SLE</b>	:Sistemik lupus eritematozus
<b>SSk</b>	:Sistemik skleroz
<b>TBİA</b>	:Transbronşiyal iğne aspirasyonu
<b>TGF-β</b>	:Transforme edici büyüme faktör-beta
<b>TLC</b>	:Total akciğer kapasitesi

<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	:Tümör nekroz faktörü-alfa
<b>VATS</b>	:Video yardımcı torakoskopik cerrahi
<b>VC</b>	:Vital kapasite
<b>VEGF</b>	:Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>YÇBT</b>	:Yüksek Çözünürlüklü akciğer tomografisi



## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> ATS/ERS 2002 Multidisipliner Sınıflandırması.....	4
<b>Tablo 2:</b> ATS/ERS 2013 İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin Sınıflandırılması.....	5
<b>Tablo 3:</b> Olağan İnterstisyel Pnömoni Tanısında Radyolojik Sınıflama .....	16
<b>Tablo 4:</b> Bağ Doku Hastalıkları Akciğer Tutulumları ve YÇBT Bulgularına Göre Tutulum Paternleri.....	19
<b>Tablo 5:</b> Sigara Kullanmayan Sağlıklı Bireylerin BAL Hücresel Dağılımı .....	22
<b>Tablo 6:</b> BAL Sıvısının Tanısal Olduğu Durumlar.....	23
<b>Tablo 7:</b> CD4/CD8 T Lenfosit Oranı ve İlişkili Olduğu Hastalıklar .....	24
<b>Tablo 8:</b> Hastaların Demografik Özellikleri, Antijen Maruziyetleri ve Solunum Fonksiyon Parametreleri .....	32
<b>Tablo 9:</b> BAL ile Alınan Sıvı Sonuçları ve Hücresel Dağılımı .....	34
<b>Tablo 10:</b> Son Tanıya Göre Tanı Alt Gruplarında BAL'ın Tanıya Katkı Oranları.....	37
<b>Tablo 11:</b> Son Tanıya Göre Bazı Hastalık Alt Gruplarında Patolojik Tanı Durumuna Göre BAL'ın Tanıya Katkı Oranının Karşılaştırılması .....	40
<b>Tablo 12:</b> Kriyobiyopsi Sonrası Gelişen Komplikasyonlar.....	41

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1:** Doğuştan Gelen Bağışıklık Sisteminin IPF Patogenezindeki Rolü ..... 11
- Şekil 2:** PAP Hastalarında BAL Sıvısının Süt Kıvamında Görünümü ..... 23
- Şekil 3:** Kriyo Ekipmanları; Kriyo Probu ve Kriyojen Madde (soğutma maddesi) .. 25



## ÖZET

**Giriş-Amaç:** İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH), akciğerin interstisyumunda inflamatuvar ve fibrotik süreçlerin yer aldığı geniş bir hastalık grubunu kapsamaktadır. Bu hastalıkların tanısında, klinik ve radyolojik bulgularla kesin bir tanıya ulaşmak güç olabilir ve genellikle akciğer biyopsisi gerektirir. Cerrahi biyopsinin yüksek komplikasyon riski dikkate alındığında, transbronşiyal kriyobiyopsi (c-TBB) daha az invaziv bir tanı yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Ancak, c-TBB'nin sağladığı histopatolojik bulguların sınırlı olması, ek incelemeleri gerektirmektedir. Bu süreçte bronkoalveolar lavaj (BAL), tanısal katkı sağlayabilecek ek bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda, c-TBB ile eş zamanlı olarak yapılan BAL'ın tanısal katkısını değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız Kasım 2023 ile Haziran 2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, retrospektif ve kesitsel bir tasarımla gerçekleştirilmiştir. Kasım 2014 ile Eylül 2023 tarihleri arasında İAH ön tanısı almış ve tanısal amaçla BAL ve eşzamanlı c-TBB yapılmış 141 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Malignite tanısı alan ve BAL örneği yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakılarak, uygun 127 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri, sigara öyküsü, antijen maruziyeti, solunum fonksiyon test sonuçları, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, radyolojik bulgular, BAL ve c-TBB sonuçları ile olası komplikasyonlar kaydedilmiştir. BAL işlemi, Amerikan Toraks Derneği kılavuzlarına uygun şekilde uygulanmış olup, alınan örnekler hücresel analiz için değerlendirilmiştir. c-TBB işlemleri genel anestezi altında rijid bronkoskop rehberliğinde yapılmış ve histopatolojik inceleme için örnekler alınmıştır. Tüm hastalar, göğüs hastalıkları, radyoloji, patoloji, romatoloji ve meslek hastalıkları uzmanlarının katıldığı multidisipliner bir konsey tarafından değerlendirilmiş ve nihai tanıları bu konseyin kararına göre belirlenmiştir. İstatistiksel analizler, SPSS 23.0 yazılımı ile gerçekleştirilmiş; tanımlayıcı istatistiklerde medyan, ortalama, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda Student t-testi ve Mann-Whitney U testi uygulanmış;  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Ayrıca, komplikasyonlar ve klinik sonuçlar detaylı olarak sınıflandırılmış ve analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil edilen 127 hastanın %51.2'si (n=65) erkek olup, yaş ortalaması 60 yıl (min=19, maks=79) olarak saptanmıştır. Hastaların %51.2'sinde (n=65) sigara öyküsü bulunurken, %50.3'ünde (n=64) ek komorbiditeler mevcuttu. En sık görülen komorbiditeler hipertansiyon (%20.5, n=26) ve diabetes mellitus (%17.3, n=22) idi. Antijen maruziyet oranı %34.6 (n=44) olarak kaydedilmiştir. BAL ile verilen sıvı medyan 100 ml iken, alınan sıvı medyan 53 ml olarak saptanmıştır. Gruplar arasında BAL'daki lenfosit yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir (p=0.04). Non-fibrotik hipersensitivite pnömonisinde (HP) lenfosit yüzdesi medyan %35 (min=%5, maks=%70), fibrotik HP'de %20 (min=%2, maks=%83), nonspesifik interstisyel pnömonide (iNSİP) %20 (min=%2, maks=%78) ve sarkoidozda %44 (min=%6, maks=%80) olarak tespit edilmiştir. c-TBB ile %76.4 (n=97) oranında histopatolojik tanı konulmuş olup, en sık görülen tanılar fibrotik NSİP (%31.5, n=40) ve non-fibrotik NSİP (%12.6, n=16) idi. Ayrıca, non-nekrotizan granümatöz iltihap (%10.2, n=13), fibrotik HP (%7.1, n=9), organize pnömoni (%3.1, n=4) ve pulmoner langerhans hücreli histiositozis (PLHH) (%1.6, n=2) gibi tanılar da gözlenmiştir. c-TBB ile kesin tanı konulamayan 30 hastanın 22'sine fibrotik HP, 4'üne idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ve birer hastaya non-fibrotik HP, iNSİP, PLHH ve organize pnömoni tanıları multidisipliner değerlendirme (MDD) ile konulmuştur. Histopatolojik tanısı olan hastalarda BAL'ın tanıya katkı oranı %30.9 (n=30) iken, histopatolojik tanısı olmayanlarda bu oran %46.6 (n=14) idi. BAL'ın tüm hastalarda multidisipliner son tanıya katkı oranı %34.6 (n=44) olarak belirlenmiştir. BAL katkısının en yüksek olduğu hastalık non-fibrotik HP (%64.2) olduğu gözlenmiştir. BAL'ın tanısal katkısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.04) ve en yüksek katkı non-fibrotik HP grubunda gözlenmiştir (p=0.01). Son tanı dağılımına göre en sık görülen hastalıklar fibrotik HP (%55.1, n=70), non-fibrotik HP (%11, n=14), sarkoidoz (%10.2, n=13) ve iNSİP (%8.6, n=11) olmuştur. Daha az sıklıkta ise İPF (%4.7, n=6), organize pnömoni (%3.1, n=4) ve PLHH (%2.4, n=3) saptanmıştır. Komplikasyonlar açısından, BAL işlemiyle ilişkili herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir. Ancak, hastaların %42.5'inde (n=54) c-TBB ilişkili komplikasyonlar görülmüş olup, en sık gelişen komplikasyon hemorajidir (%33.8, n=43). Hemorajilerin %55.8'i (n=24) hafif (Grade I) ve %44.2'si (n=19) orta şiddetli (Grade II) olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca, pnömotoraks %17.3

oranında (n=22) izlenmiş ve 15 hastada tüp torakostomi uygulanmıştır. Solunum yetmezliği ise %6.3 (n=8) oranında görülmüş olup, bu hastalar minimal oksijen desteği ile izlenmiştir. c-TBB sonrası ciddi kanama veya hayati tehlike oluşturan başka bir komplikasyon gözlenmemiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızda BAL'ın İAH'ların multidisipliner tanı sürecine önemli bir katkı sağladığı saptanmıştır. Özellikle non-fibrotik hipersensitivite pnömonisi olgularında, BAL'ın istatistiksel olarak anlamlı bir tanısal katkı sağladığı belirlenmiştir. c-TBB ile histopatolojik tanı konulamayan olgularda ise BAL, en yüksek katkıyı fibrotik HP grubunda sağlamıştır. BAL ve c-TBB'nin birlikte kullanılması, İAH'ların multidisipliner değerlendirme sürecinde tanısal verimliliği artıran, güvenli ve etkili bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Bronkoalveolar lavaj, interstisyel akciğer hastalıkları, transbronşiyal kriyobiyopsi

## ABSTRACT

**Introduction and Aim:** Interstitial lung diseases (ILDs) include a broad spectrum of disorders characterized by inflammatory and fibrotic processes in the lung interstitium. Achieving a definitive diagnosis based on clinical and radiological findings can be challenging, often requiring lung biopsy. Considering the high complication risk associated with surgical biopsy, transbronchial cryobiopsy (c-TBB) has emerged as a less invasive diagnostic alternative. However, the limited histopathological data provided by c-TBB necessitates additional evaluations. In this context, bronchoalveolar lavage (BAL) is utilized as a supplementary diagnostic tool. In our study, we aimed to assess the diagnostic contribution of BAL performed simultaneously with c-TBB.

**Materials and Methods:** Our study was conducted retrospectively and cross-sectionally at the University of Health Sciences Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital between November 2023 and June 2024. A total of 141 patients, who were provisionally diagnosed with ILD and underwent both BAL and concurrent c-TBB for diagnostic purposes between November 2014 and September 2023, were retrospectively reviewed. Patients diagnosed with malignancy and those with inadequate BAL samples were excluded, resulting in the evaluation of 127 eligible patients. Demographic characteristics, smoking history, antigen exposure, pulmonary function test results, carbon monoxide diffusion capacity, radiological findings, BAL and c-TBB results, and possible complications were recorded. The BAL procedure was performed in accordance with the American Thoracic Society guidelines, and the samples obtained were evaluated for cellular analysis. c-TBB procedures were conducted under general anesthesia with rigid bronchoscopy guidance, and samples were taken for histopathological examination. All patients were evaluated by a multidisciplinary council consisting of pulmonologists, radiologists, pathologists, rheumatologists, and occupational disease specialists, with final diagnoses determined based on the council's decisions. Statistical analyses were performed using SPSS version 23.0, and descriptive statistics included median, mean, minimum, and maximum values. The Student's t-test and Mann-Whitney U test were used for comparisons between groups, with a p-value of  $<0.05$  considered statistically

significant. Additionally, complications and clinical outcomes were thoroughly classified and analyzed.

**Results:** Of the 127 patients included in our study, 51.2% (n=65) were male, with a mean age of 60 years (min=19, max=79). A history of smoking was present in 51.2% (n=65) of the patients, and 50.3% (n=64) had comorbidities. The most common comorbidities were hypertension (20.5%, n=26) and diabetes mellitus (17.3%, n=22). Antigen exposure was noted in 34.6% (n=44) of the patients. The median volume of fluid instilled during BAL was 100 ml, while the median volume of fluid retrieved was 53 ml. Statistically significant differences in lymphocyte percentages in BAL were observed between the groups (p=0.04). The median lymphocyte percentage was 35% (min=5%, max=70%) in non-fibrotic hypersensitivity pneumonitis (HP), 20% (min=2%, max=83%) in fibrotic HP, 20% (min=2%, max=78%) in nonspecific interstitial pneumonia (iNSIP), and 44% (min=6%, max=80%) in sarcoidosis. Histopathological diagnoses were established in 76.4% (n=97) of cases via c-TBB, with the most common diagnoses being fibrotic NSIP (31.5%, n=40) and non-fibrotic NSIP (12.6%, n=16). Other diagnoses included non-necrotizing granulomatous inflammation (10.2%, n=13), fibrotic HP (7.1%, n=9), organizing pneumonia (3.1%, n=4), and pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) (1.6%, n=2). Among the 30 patients without a definitive diagnosis by c-TBB, multidisciplinary evaluation (MDD) diagnosed 22 patients with fibrotic HP, 4 with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), and 1 patient each with non-fibrotic HP, iNSIP, PLCH, and organizing pneumonia. BAL contributed to the diagnosis in 30.9% (n=30) of patients with histopathological diagnoses, whereas this rate was 46.6% (n=14) in patients without a histopathological diagnosis. Overall, the contribution of BAL to the final multidisciplinary diagnosis was 34.6% (n=44). The highest diagnostic contribution of BAL was observed in non-fibrotic HP (64.2%). A statistically significant difference was found between the groups in terms of BAL's diagnostic contribution (p=0.04), with the highest contribution seen in the non-fibrotic HP group (p=0.01). The most common final diagnoses were fibrotic HP (55.1%, n=70), non-fibrotic HP (11%, n=14), sarcoidosis (10.2%, n=13), and iNSIP (8.6%, n=11). Less frequently observed were IPF (4.7%, n=6), organizing pneumonia (3.1%, n=4), and PLCH (2.4%, n=3). Regarding complications, no complications related to the BAL procedure were

observed. However, c-TBB-related complications were seen in 42.5% (n=54) of patients, with the most common complication being hemorrhage (33.8%, n=43). Hemorrhages were classified as mild (Grade I) in 55.8% (n=24) and moderate (Grade II) in 44.2% (n=19) of cases. Additionally, pneumothorax occurred in 17.3% (n=22) of patients, with 15 requiring tube thoracostomy. Respiratory failure was observed in 6.3% (n=8) of patients, all of whom were managed with minimal oxygen support. No cases of severe bleeding or life-threatening complications were reported following c-TBB.

**Conclusion:** In our study, it was determined that BAL provided significant contributions to the multidisciplinary diagnostic process of ILDs. Specifically, BAL demonstrated a statistically significant diagnostic contribution in cases of non-fibrotic hypersensitivity pneumonitis. In cases where a histopathological diagnosis could not be achieved through c-TBB, BAL made the highest contribution in the fibrotic HP group. The combined use of BAL and c-TBB can be considered a safe and effective approach that enhances diagnostic efficiency in the multidisciplinary evaluation of ILDs.

**Keywords:** Bronchoalveolar lavage, interstitial lung diseases, transbronchial cryobiopsy

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH), diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) olarak da bilinen ve akciğer interstisyumunda inflamatuvar ve fibrotik süreçle seyreden, 200'den fazla hastalığı içeren heterojen bir grup hastalıktır. İAH, çoğunlukla interstisyumu etkilerken, zamanla periferik hava yolları ve vasküler yapıları da etkileyebilir (1). Nadir görülen bu hastalıklar, Amerika'da her 100.000 kişide 74.3, Avrupa'da 76 ve Türkiye'de ise 25.8 insidans ile bildirilmiştir (2). Bu hastalıklar; sebebi bilinen interstisyel akciğer hastalıkları, idiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP), granümatöz interstisyel akciğer hastalıkları ve diğer interstisyel akciğer hastalıkları olarak sınıflandırılmaktadır (3). Alt gruplar incelendiğinde; sebebi bilinen interstisyel akciğer hastalıkları arasında ilaç akciğeri ve romatolojik hastalıkların akciğer tutulumları; İİP'ler arasında idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ve nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP); granümatöz interstisyel akciğer hastalıkları arasında sarkoidoz ve diğer interstisyel akciğer hastalıkları içerisinde ise pulmoner langerhans hücreli histiositozis (PLHH) önemli bir yer tutmaktadır (3,4).

İAH'ın etyolojisinde farklı nedenlerin bulunması ve çok sayıda alt tipe ayrılması, bu hastalık alt gruplarında tedavi seçeneklerinin ve prognozun değişkenlik göstermesine neden olmaktadır. Bu nedenle, İAH'da güvenilir bir tanı, hastalığın yönetimi için kritik bir öneme sahiptir (5). Spesifik tanının, klinik özellikler ile radyolojik ve histopatolojik bulguların multidisipliner konseyde birlikte değerlendirilmesiyle konulması önerilmektedir. Fakat hastaların çoğunda kesin tanıya ulaşabilmek için cerrahi akciğer biyopsisinin gerekli olduğu bildirilmiş olup, bu yöntem tanı sürecinde halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Cerrahi akciğer biyopsisinde ise; enfeksiyon, uzamış hava kaçağı, artmış hastanede kalış süresi ve mortalite gibi riskleri vardır. Bu riskler göz önünde bulundurulduğunda İAH tanısı için akciğer biyopsisi elde etmede, transbronşiyal kriyobiyopsi (c-TBB) yeni bir minimal invaziv yöntem olarak ortaya çıkmıştır. c-TBB'nin, güvenli bir örnekleme tekniği olduğu gösterilmiş ve multidisipliner konsey değerlendirmesi ile tanılabilirliğinin %50-90 arasında değişkenlik gösterdiği rapor edilmiştir. Çoklu komorbiditeleri olan, perioperatif riski yüksek hastalarda cerrahi akciğer biyopsisinin komplikasyonları göz

önünde bulundurulduğunda bu hasta grubunda kriyobiyopsinin öncelikli kullanılabileceği bildirilmiştir (6).

Bronkoalveolar lavaj (BAL), alveolar hücre örneği almak amacıyla fleksibl bronkoskopi ile uygulanan minimal invaziv bir prosedür olup, elde edilen materyalin hücre sayımı, sitoloji ve kültür analizi ile alveolar düzeydeki immünolojik, enflamatuvar, neoplastik ve enfeksiyöz süreçler hakkında bilgi sağlamaktadır. Bu yöntem, İAH'larda doğrudan tanısal bir araç olmaktan ziyade ayırıcı tanı süreçlerinde rehberlik etmekte, bazen de belirli bir İAH tanısı koymada doğrudan tanısal olabilmektedir (7).

c-TBB'nin histopatolojik olarak tek başına cerrahi biyopsi kadar yüksek bir tanısal doğruluk sağlamaması ve BAL'ın tek başına tanısal doğruluğu sağlamada sınırlı kalması nedeniyle her iki yöntemin birlikte veya birbirini tamamlayıcı şekilde kullanılmasının, tanısal doğruluğu artırarak cerrahi biyopsi ihtiyacını daha da azaltabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, İAH ön tanısıyla c-TBB yapılan hastalarda eş zamanlı olarak gerçekleştirilen BAL'ın tanısal katkısına bakılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI TANIMI VE SINIFLAMASI

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH) akciğeri diffüz olarak etkileyen, akciğer parankiminde değişik derecelerde inflamasyon, fibrozis ve yapısal bozulmaya neden olan, akut ya da kronik seyirli bir grup hastalıktır. Benzer klinik, radyolojik, fizyolojik ve patolojik ortak özelliklerin birlikte sınıflandırıldığı, 150-200 kadar farklı histolojik özelliğin bulunduğu, heterojen bir hastalık grubudur. İAH, ilaçlar, inorganik (asbest, silika vb.), organik (kuş proteinleri, termofilik bakteriler vb.) tozlara maruziyet ve kollajen vasküler hastalıklar sonucu gelişebileceği gibi, idyopatik de olabilmektedir.

İAH tanısı ayrıntılı bir anamnez, kapsamlı bir fizik muayene, yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi (YÇBT) ile konur. Birçok vakada histopatolojik tanı için bronkoalveolar lavaj (BAL) ve akciğer biyopsisine de ihtiyaç duyulur. Bu sonuçlar göğüs hastalıkları uzmanları, patologlar ve radyologlardan oluşan multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmelidir (8).

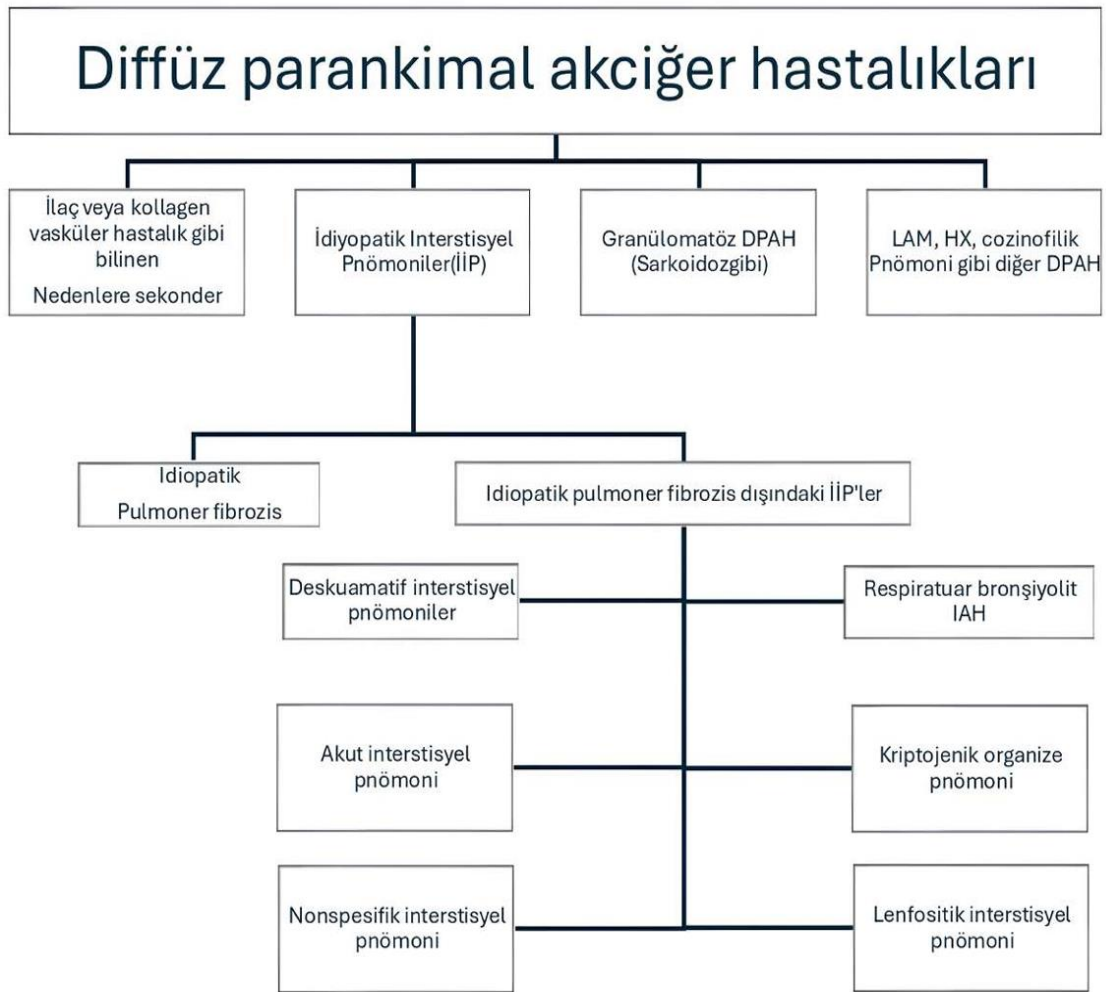
İAH şimdiye kadar çok kez sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama genellikle klinik, histopatolojik ve etiyolojik özellikleri incelenerek yapılmaya çalışılmıştır. Günümüzde klinik davranış, radyolojik görünüm ve histopatolojik paterne bakılarak alternatif sınıflandırmalar yapılmaktadır.

Bu alanda ilk olarak Averill Liebow ve arkadaşları idyopatik interstisyel pnömonileri (İİP) histolojik ve klinik olarak ayırarak morfolojik özelliklerin kullanışlı olacağı fikrine öncülük etmişlerdir. Bu sınıflamada olağan interstisyel pnömoni (OİP) terimi tanıtılmış ve en sık gözlenen patern olarak adlandırılmıştır. Ayrıca deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), lenfositik interstisyel pnömoni (LİP), bronşiolit obliterans organize pnömoni (BOOP), diffüz alveolar hasar ve dev hücreli interstisyel pnömoni (GİP) de tanımlanmıştır (9).

ATS/ERS 2002 multidisipliner sınıflandırmasında İİP'leri, granülomatöz İAH ve nedeni bilinen DPAH ayırmıştır. Bu tanı algoritması ile birkaç patolojik ve radyolojik sınıflandırma kriterleri önerilmiştir. Bu kriterler İİP'li hastaların klinik, radyolojik ve histopatolojik özelliklerini daha iyi tanımlamak olup, nonspesifik

interstisyel pnömoni (NSİP), kriptojenik interstisyel pnömoni (KOP), akut interstisyel pnömoni (AİP), deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), respiratuar bronşiyolit-İAH (RB-İAH) ve lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) olmak üzere 7 farklı form ayırt edilmiştir. (Tablo 1). Bu yeni sınıflamadaki önemli değişikliklerden birisi ise nihai bir klinik, patolojik ve radyolojik tanı için bir dizi histolojik patern tanımlanması olmuştur. Bu grup hastalıklarda “idiyopatik” olarak değerlendirilenler de olmak üzere tüm klinik, histopatolojik ve radyolojik verilerin göğüs hastalıkları uzmanı, patolog ve radyolog tarafından değerlendirildikten sonra tanı konulması gerekliliği belirtilmiştir (10).

**Tablo 1:** ATS/ERS 2002 Multidisipliner Sınıflandırması



2013 İİP sınıflandırması, önceki on yılın gelişme ve deneyimlerini birleştirerek revize edilmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2:** ATS/ERS 2013 İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin Sınıflandırılması

<b>ATS/ERS 2013 İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin Sınıflandırılması</b>
<b>Major idiyopatik interstisyel pnömoniler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İdiyopatik interstisyel pnömoni (İPF)</li><li>• Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP)</li><li>• Respiratuar bronşiolit ile ilişkili interstisyel akciğer pnömoni (RB-İLD)</li><li>• Deskuamatif interstisyel pnömoni (DIP)</li><li>• Kriptojenik organize pnömoni (COP)</li><li>• Akut interstisyel pnömoni (AİP)</li></ul>
<b>Nadir interstisyel idiyopatik pnömoniler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İdiyopatik lenfositik interstisyel pnömoni (LİP)</li><li>• İdiyopatik plöroparankimal fibroelastozis(PPFE)</li></ul>
<b>Sınıflandırılmayan idiyopatik interstisyel pnömoniler</b>

2013 İİP sınıflandırmasında 2002 İİP sınıflandırmasına ek olarak birkaç önemli konuya yer verilmiştir;

1. İdiyopatik NSİP ‘‘geçici’’ olmayıp ayrı bir klinikopatolojik kavram olarak kabul edilmiştir.
2. Özellikle biyopsi ve YÇBT’nin yeterli olmadığı durumlarda, olguların sınıflaması ve takipler için rehberlere ihtiyaç vardır.

3. Sınıflandırılmayan İİP ve idiyopatik plöroparankimal fibroelastoz (PPFE) nadir görülen bir antite olarak kabul edilip yeni gruplar olarak kabul edilmiştir.
4. İİP'nin doğal seyri oldukça çeşitli olup bazı vakalarda uzun süre stabil seyrederken, bazılarında ise hızlı bir progresyon ve sık ataklar gösterebilir.
5. Sigara ile ilişkili akciğer hastalıklarıyla ilgili toplanan bilgiler arasında, kombine amfizem ve interstisyel fibrozisin de yer aldığı belirtilmiştir. Bu hastalık grubuna örnek olarak RB-İAH öne çıkmaktadır. RB-İAH'nin klinik ve radyolojik özellikleri, buzlu cam opasiteleri ve sentrilobüler nodülleri içerir. BAL'da sigara içen bireylerde makrofajların varlığı dikkat çekicidir. Bu hastalıkta lenfositoz genellikle gözlenmemektedir. Bu durum, sigara içenlerde cerrahi akciğer biyopsisi yapılmadan RB-İAH'nin teşhis edilebileceğini göstermektedir.
6. Tanıya yaklaşım, farklı tedavilere yanıt ve prognozu belirlemek için kullanılacak moleküler belirteçlere odaklanan genetik ve moleküler çalışmalar umut vaat etmektedir (11).

Ayrıca, 2013 ATS/ERS İİP revizyonunda, ana terimler korunmuş, ancak bazı önemli değişiklikler yapılmıştır:

- Klinik terim İİP olarak korunmuş ve kriptojenik fibrozis alveolit terimi kaldırılmıştır.
- İdiyopatik NSİP, geçici bir terim olmaktan çıkarılarak ayrı bir klinik antite olarak kabul edilmiştir.
- LİP sık sık başka hastalıkların varlığında ve nadiren idiyopatik formda görülmektedir. Önceden LİP olduğu düşünülen birçok durumun şimdilerde sellüler NSİP olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle güncellenmiş sınıflamada LİP, "Nadir idiyopatik interstisyel pnömoniler" grubuna dahil edilmiştir. Aynı gruba PPFE de eklenmiştir. Bu durum, plevra ve subplevral akciğer parankiminin fibrozisi ile karakterizedir (6).

2018 yılında ATS/ERS/JRS/ALAT tarafından yayınlanan Klinik Uygulama Kılavuzu ise, önceki kılavuzlarda tanımlanan olağan interstisyel pnömoni (OİP) modellerini güncellemiştir. Bu yeni kılavuzda OİP, olası OİP, belirsiz ve alternatif tanımlar olarak dört farklı model sunulmuştur. YÇBT taraması sonuçlarına göre, olası OİP, belirsiz veya alternatif tanıya sahip olan ve yeni tanı almış idiyopatik İAH olan hastalarda BAL ve cerrahi akciğer biyopsisi yapılması için koşullu öneriler getirilmiştir (12).

Aynı yıl Fleischer Derneği de idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) için benzer tanı kriterleri yayınlamıştır. Bu kılavuzda, klinik veya BT bulguları belirsiz olan hastalarda cerrahi akciğer biyopsisi de dahil olmak üzere ek girişimsel incelemelerin düşünülmesi önerilmiştir. Multidisipliner bir yaklaşımda tanısal değerlendirmelerin klinik, radyolojik ve histopatolojik özelliklerin bütünleştirilmesi ile yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Patolojik tanısı olmayan ancak radyolojik olarak OİP paterni gösteren hastalarda, klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak İPF tanısı konulabileceği belirtilmiş ve bu da BT'nin önemini daha da güçlendirmiştir (13).

Son olarak 2022 yılında ATS/ERS/JRS/ALAT Klinik Uygulama Kılavuzu iki kısım olarak yayınlanmıştır. Birinci kısım İPF ve YÇBT bulguları ile ilgilidir. Bu kısımda radyolojik olarak kesin ve olası OİP paterni olan hastalara multidisipliner değerlendirme ile İPF tanısı konulabileceği belirtilmiştir. Belirsiz ve alternatif tanı düşünülmesi gereken olgularda ise biyopsi ile tanı konularak netleştirilmesi önerilmektedir. Cerrahi akciğer biyopsisi, c-TBB ile karşılaştırılmış ve bu kılavuzda kriyobiyopsiye daha belirgin bir yer verilmiştir. c-TBB'nin cerrahi akciğer biyopsisine alternatif olarak sunulabileceği belirtilmiştir. Kılavuzun ikinci kısmında ise daha öncesinde "Progresif fibrozis İAH" olarak tanımlanan durumun Progresif pulmoner fibrozis (PPF) olarak tanımlanması önerilmiştir. PPF'nin fizyolojik ve radyolojik kriterlerinde fikir birliği sağlanarak tanımı daha net bir şekilde yapılmıştır. Radyolojik olarak YÇBT'de pulmoner fibrozis bulguları gösteren, İPF dışındaki etiyojileri bilinen veya bilinmeyen İAH mevcut olan bir hastada, son bir yıl içerisinde alternatif bir açıklama olmaksızın aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığı, PPF olarak tanımlanır.

1. Solunum semptomlarında kötüleşme
2. Hastalık progresyonunun fizyolojik kanıtı (Aşağıdakilerden herhangi biri)
  - Takipte 1 yıl içinde beklenen FVC'de  $\geq$ %5'lik mutlak düşüş
  - Takipte 1 yıl içinde beklenen DLCO'da (Hb'e göre düzeltilmiş)  $\geq$ %10'luk mutlak düşüş
3. Hastalık progresyonunun radyolojik kanıtı (Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası)
  - Traksiyon bronşektazisi ve bronşiolektazinin yaygınlığı veya şiddetinde artış
  - Yeni gelişen traksiyon bronşektazisi ile birlikte buzlu cam alanları
  - Yeni gelişen ince retikülasyon
  - Retiküler anormalliğin yaygınlığı veya yoğunluğunda artış
  - Yeni gelişen veya artış gösteren bal peteği görünümü
  - Lober hacim kaybında artış (14).

## 2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Az sayıda epidemiyolojik araştırma olduğundan, diffüz interstisyel akciğer hastalıklarının gerçek prevalansı ve insidansı hakkında yeterli veri sağlanamamaktadır. Tanısal hataların sonuçları etkilemesi nedeniyle, uniform tanı kriterlerinin son yıllarda belirlenmesine rağmen, İAH'ın coğrafi olarak en çok yayınlandığı ülkeler sırasıyla şunlardır: İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Norveç, Çek Cumhuriyeti, Finlandiya, Türkiye, Yunanistan, Japonya ve Tayland.

Ülkemizde 2007-2009 yılları arasında gerçekleştirilen bir epidemiyolojik çalışmada, Türkiye'de toplam İAH insidansı 25.8/100.000 olarak belirlenmiştir. Olguların %23.8'i bilinen nedenlere bağlı olarak sınıflandırılmış, %39.4'ü granümatöz, %23.7'si idyopatik ve %4.4'ü ise sınıflandırılmayan grupta yer almıştır(15).

2019-2020 yılları arasında gerçekleştirilen çok merkezli epidemiyolojik çalışma olan “RBILD” da en sık görülen İAH; %30.5 oranıyla İPF olarak tespit edilmiştir. Bunu %16.3 oranıyla sarkoidoz, %4.5 oranıyla NSİP ve %4.5 oranıyla sınıflandırılmamış İAH takip etmiştir (16).

ABD New Mexico’da 18 yaş ve üzeri kişiler arasında yapılan çalışmada, tüm İAH prevalansı kadınlarda 67/100.000 ve erkeklerde 81/100.000 olarak saptanmıştır. Bütün ölümler içerisinde tanı konulmamış İAH prevalansı %1.8 olarak tahmin edilmiştir. Hekimlerin bu hastalıklara ilişkin farkındalığı arttıkça, İAH tanısının daha sık konulması beklenmektedir (17).

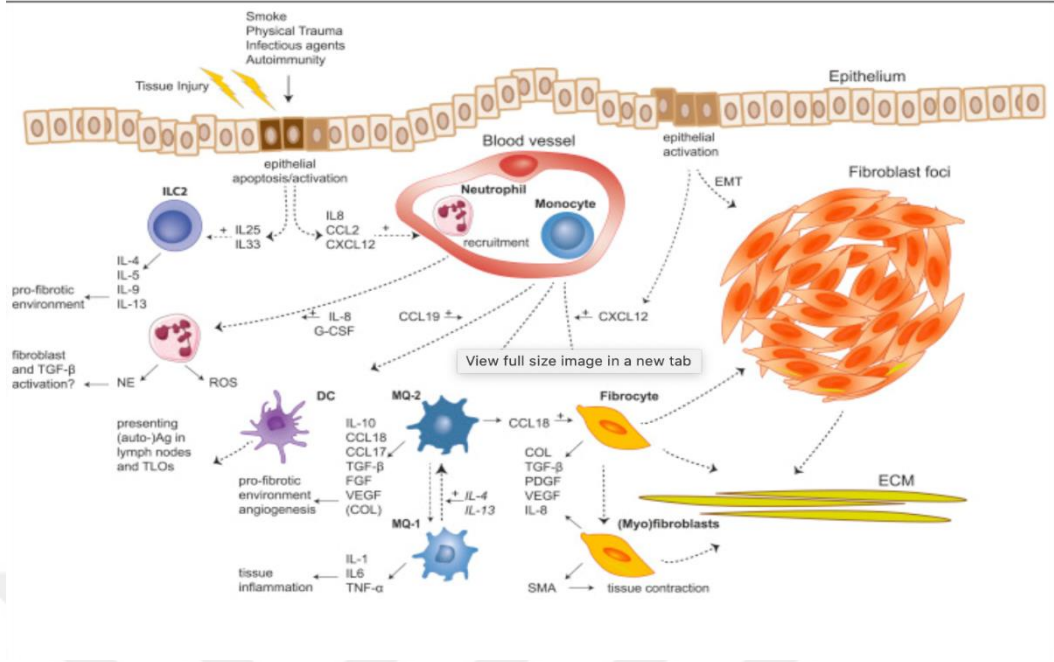
### **2.3. PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ**

İnterstisyel akciğer hastalıkları, klinik seyir, tedavi ve prognoz açısından farklı özellikler gösterirken, benzer patofizyolojik mekanizmalara dayanır. Dolaşım veya inhalasyon yoluyla interstisyuma ulaşan zararlı maddeler, alveolar epitelde hasara yol açarak interstisyel inflamatuar hücre infiltrasyonuna neden olur; ilerleyen aşamalarda ise alveol boşluğunda daha fazla hasar meydana gelir (18).

İPF genellikle yaşlı bireylerde ortaya çıkan progresif, prognozu kötü, kronik fibrotik bir İAH olup gelişimine neden olacak patofizyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. İdiyopatik pulmoner fibrozis, İİP’ler arasında en sık gözlenen olup prevalansı yaklaşık 50/100.000’dir. 50 yaşın altındaki hastalarda bu durum neredeyse hiç görülmezken, 75 yaşın üzerindeki hastaların yaklaşık 200/100.000’ünde bu hastalık mevcuttur (19). Şu anda yaygın olarak kabul gören görüşe göre, İPF'nin sürekli tekrarlayan alveol epitel hasarının, fibroblastlar ve miyofibroblastlarda farklılaşmaya yol açan bir aktivasyon sürecinden kaynaklandığı varsayılmaktadır. Bu farklılaşan miyofibroblastlar ve hücre dışı matriksin aşırı birikmesi, anormal doku onarımını tetikleyerek doku skarının oluşmasına ve geri dönüşümsüz akciğer fonksiyon kaybına yol açar (20).

Risk faktörlerine maruz kalan genetik olarak yatkın bireylerde, çoğu bilinmeyen pek çok ajanın neden olduğu tekrarlayan mikro yaralanmalar alveoler epitel ve bazal membranda hasar bırakarak burada bulunan hücreleri aktive eder. Bu aktivasyon,

tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin (IL)-1 ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasına neden olur(Şekil 1)(20,21). Salgılanan bu mediyatörler, interstisyumda bulunan veya dolaşımdan buraya göç eden hücreleri, özellikle fibroblastları, aktive ederek doku hasarının devam etmesine neden olur. Eş zamanlı olarak endotelial, epitelyal ve inflamatuvar hücreler tarafından trombosit kaynaklı büyüme faktör (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforme edici büyüme faktör-beta (TGF- $\beta$ ) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi profibrojenik moleküller salgılanır. Tüm bu değişikliklerin sonucunda fibroblastların sayısı artar. Fibroblastların yüzey reseptör ekspresyonunda değişiklikler oluşur ve bazıları miyofibroblastlara dönüşerek aktif bir şekilde kollajen sentezler. Kollajen sentezindeki artış ve yıkımın azalması sonucunda aşırı ve anormal kollajen birikimi meydana gelir. Yeni sentezlenen kollajen ve mezenkimal hücreler bir araya gelerek fibroblastik odakları oluşturur. İlerleyici kollajen birikimi, gaz değişim ünitesi ve kapiller yüzeyin normal yapısını bozar, bu da onarım ve rejenerasyon potansiyeli olmayan bal peteği oluşumuna neden olur (22).



**Şekil 1:** Doğuştan Gelen Bağışıklık Sisteminin IPF Patogenezindeki Rolü

EMT; Epitel-mezenkimal geçiş, ILC2; Tip 2 konjenital lenfoid hücreleri, DC; Dendritik hücreler, MQ; Makrofaj, IL; interlökin, CCL; Kemokin (C-C motif) ligandları, CXCL; C-X-C kemokin ligandları, G-CSF; Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör, NE; Nötrofil elastaz, ROS; Reaktif oksijen molekülleri, FGF; Fibroblast büyüme faktörü, VEGF; Vasküler endotelial büyüme faktörü, COL; Kollajen, SMA; Düz kas aktin proteini, ECM; Ekstraselüler matris, TNF; Tümör nekroz faktör, TGF; Transforme edici büyüme faktör.

Hipersensitivite pnömonisinde (HP), immunopatogenez oldukça kompleks olup aynı antijene maruz kalan bireylerin neden hepsinde hastalık gelişmediği belirsizliğini korumaktadır. Sorumlu tutulan antijenlere karşı maruziyet sonrası bir çok kişide immün tolerans gelişir. Bu antijenlerin inhalasyonu sonrası klinik belirti vermeden hafif lokal lenfosit artışıyla sonuçlanacağı gibi çevresel ve/veya genetik faktörlerin etkisiyle antijenlere karşı aşırı bir immün reaksiyon da oluşabilir. Sorumlu antijenlere maruz kalan kişilerin sadece bir kısmında HP gelişmesi genetik yatkınlığı desteklemektedir. Bu yatkınlıkta büyük doku uygunluk kompleksi (MHC) II'nin rolü üzerinde durulmaktadır (23).

NSİP' in histopatolojik özellikleri iyi tanımlanmış olmasına rağmen diğer İAH' dan özellikle de İPF/OİP den ayrılması oldukça güçtür. Bazen uzman patologlar bile belirli biyopsi konusunda fikir ayrılığına düşebilirler (24). NSİP; üniform fibrozis ile

diffüz alveolar duvar kalınlaşması, alveoler septanın genişlemesi, temporal homojenite ve elastin boyalarla incelendiğinde alveolar yapının korunması ile karakterizedir (10).

Sarkoidozda; tetikleyici antijenik faktör henüz tanımlanmamış olmasına rağmen patogenezinde genetik duyarlılığı, immün düzensizlik, önceden enfeksiyon öyküsü ve mesleki veya çevresel faktörler gibi çeşitli faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Majör doku uyumluluk kompleksi genindeki insan lökosit antijeni (HLA) alelleri, hastalığın seyrinde oldukça etkilidir. DRB1\*03 spontan iyileşmeyle bağlantılı iken HLA-DR15(2) veya DR14(6) ise kronik hastalık seyrine işaret eder. HLA-DR17(3) en sık Beyaz popülasyonunda ilişkilidir. Sarkoidozda interlökin (IL)-2, IL-12 ve interferon  $\gamma$  gibi sitokinlerin üretimi ile birlikte anormal bir TH1 yanıtı oluşur. Bunu; IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 anti-inflamatuar TH2 tipi yanıt takip eder. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, sarkoidozun patogenezinde TH17 hücresi aracılığıyla IFN- $\gamma$  üretiminin rolünü vurgulamakta ve Treg'ler ile TH17 hücre yanıtındaki dengesizliklerin ek bir mekanizma olduğunu öne sürmektedir (25).

#### **2.4. KLİNİK BULGULAR VE FİZİK MUAYENE**

İAH' da fizik muayenesinde, çoğunlukla bilateral bazal bölgelerde ince vasıflı raller (velcro) duyulur ancak nadir de olsa solunum sesleri doğal olabilir. Velcro rallerin oskulte edilmesi semptomların başlangıcında olabileceği gibi semptomlar başlamadan önce de duyulabilir. İlerleyen dönemlerde traksiyon bronşektazilerinin de eklenmesiyle inspiyum sonunda 'squeaks' duyulabilir. Bu durumda hastaların erken tanı ve tedavisi için uzman hekime referans edilmesi önemli bir yere sahiptir. Klinik deneyimler ve erken raporlar, hastaların yüzde 45-75'inde çomak parmak tanımlarken; klinik izlemin çomaklaşma nedeninin hipokseminin artışı, sağ kalp yüklenme bulgularına sekonder sağ kalp yetmezliğine gidiş ve pulmoner hipertansiyon (PH) gelişmesine bağlı olduğu yönündedir (26).

## 2.5. TANI YÖNTEMLERİ

### 2.5.1. Noninvaziv Tanı Yöntemleri

#### 2.5.1.1 Solunum fonksiyon testi ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi

İAH' da tanı, takip ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde solunum fonksiyon testi (SFT) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) önemli yere sahiptir. Özellikle de kollajen doku hastalığı (KDH) varlığında SFT 'nin rutin olarak değerlendirmede yer alması gerekliliği vurgulanmıştır (27).

SFT' de restriktif tipte ventilasyon bozukluğu hakimdir. Akciğer ekspansiyonu, kompliyansı ve volümlerinde azalma olup elastik recoil basıncında ise artış izlenmektedir. Vital kapasite (VC) ölçümleri, restriktif patolojilerin saptanmasında önemli bir yere sahip olmakla birlikte, interstisyel akciğer hastalıkları ve diğer patolojik durumlarda, total akciğer kapasitesi (TLC) ölçümü "altın standart" olarak tanımlanmıştır. Dolayısıyla, İAH şüphesi taşıyan hastalarda TLC'nin değerlendirilmesi, doğru tanı koyma açısından kritik öneme sahiptir (28,29).

İAH 'ın temelinde restriktif patoloji bulunmasına rağmen, bazı hastalıklarda obstrüktif patern de gözlenebilir. Hava yolu obstrüksiyonunun görüldüğü İAH'lar arasında Langerhans hücreli histiositoz (LHH), sarkoidoz, lenfanjiyomiyomatozis (LAM), konstrüktif bronşiolit, RB-İLD ve HP bulunmaktadır. LHH, ağır amfizem ve LAM' da DLCO değeri azalırken, konstrüktif bronşiolit gibi izole intrinsik hava yolu hastalıklarında FEV1 değeri 1 L'nin altına düşene kadar DLCO değeri korunur (30, 31).

Mortalite tahmininde seri FVC ölçümleri, diğer SFT parametrelerinden daha hassastır. Monitörizasyonun doğruluğunu sağlamak için hem FVC hem de DLCO seviyelerinin ölçülmesi gereklidir. Klinik takipte bozulma olmaması durumunda, SFT takibi üç aydan daha kısa aralıklarla yapılmamalıdır. İPF'de ise FVC ve DLCO ölçümleri 3-6 aylık periyotlarda yapılabilir. Sarkoidoz için ise başlangıçta 3-6 aylık takipler uygun olabilir, ancak daha sonra hastalığın seyrine göre bu süre değiştirilebilir. İngiliz Toraks Derneği kılavuzuna göre, İPF'li hastalarda ilk 6-12 ay içinde FVC'de %10'dan fazla, DLCO'da %15'ten fazla düşme yüksek mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (32).

### 2.5.1.2. Egzersiz testleri

İAH, egzersize karşı çeşitli yanıt şekilleri gösteren geniş ve heterojen bir hastalık grubunu ifade eder. Bu hastalarda; gaz değişiminde anormallikler, restriktif değişiklikler eşlik eden iskelet kas fonksiyon bozuklukları ve kardiyovasküler patolojiler egzersiz toleranssızlığına sebep olmaktadır. İAH 'ın egzersize karşı oluşturduğu solunum yanıtı tipiktir. Süregelen inflamasyon sonucunda oluşan parankimal hasar, elastik geri çekilmenin azalmasına ve solunumsal işin artmasına neden olur. Bu da egzersiz kısıtlamalarına yol açar (33, 34).

Egzersiz testleri, İAH'ın tanısında ve prognozun belirlenmesinde kullanılır. Altı Dakika Yürüme Testi (6 DYT), yaygın olarak kullanılan ve kolay uygulanabilen bir egzersiz testidir. 6 DYT, genel olarak kardiyovasküler, nöromusküler ve pulmoner cevaplar hakkında fikir verir. Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) ise bu bileşenlerden hangilerinin egzersiz kısıtlamasına yol açtığını göstermektedir(35). Sarkoidozlu hastalarda yapılan bir araştırmada, çoğu hastada 6 DYT'nin azaldığı ve bu azalmanın FVC, egzersiz sırasında oksijen desatürasyonu düzeyi ve genel sağlık durumu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (36).

### 2.5.1.3. Radyoloji

İnterstisyel akciğer hastalığı tanısı konulan hastaların %10-15'inde akciğer radyografileri normaldir. Bu hastalarda YÇBT, akciğer radyografilerinden çok daha duyarlıdır. YÇBT tekniği ile interstisyel bir hastalığı tespit etmede özgüllük %100, duyarlılık ise %95'e yaklaşmıştır (37).

Radyolojik ayırıcı tanı birçok nedene bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bunlar; immün sisteminin baskılanmış olmasına, gelişen anomalilerin akut veya kronik olmasına, hastanın organik veya inorganik tozlarla karşılaşmasına, eşlik eden sistemik bir hastalığa ve akciğerleri etkileyebilen ilaç kullanımına bağlı değişiklik gösterebilir.

YÇBT bulguları radyolojik olarak akciğer dansitesinde artış ve azalmış dansite bulguları şeklinde ikiye ayırabiliriz;

Akciğer dansitesinde artış bulguları

- a)Nodüller ve nodüler opasiteler
- b)Çizgisel ve retiküler dansiteler
- c)Parankimal opasiteler

Akciğer dansite azalma bulguları

- a)Mozaik perfüzyon ve atenüasyon
- b)Kistik lezyonlar, amfizem ve bronşektazi
- c)Hava hapsidir (38).

#### **2.5.1.3.1 İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF)**

İPF, histolojisinde OİP saptanan bir kronik fibrotik interstisyel akciğer hastalığı olan tarihsel bir tanıdır. İPF tanısı konulurken, OİP ile birlikte olan çevresel maruziyet, kollajen doku hastalıkları ve ilaç etkisi gibi diğer hastalıkların dışlanması gereklidir.

YÇBT'de, periferik ve bazal alanlarda daha belirgin traksiyon bronşektazileri, retiküler (interstisyel) dansiteler ve bal peteği bulgusu OİP ile uyumlu bulgulardır. Traksiyon bronşektazileri, retikülasyon alanlarında bulunan sentrilobüler bronşiollerin genişlemesi ve/veya distorsiyonu sonucunda oluşur. Uygun klinik bulgular ve tipik YÇBT bulguları var ise histopatolojik tanı olmadan da OİP tanısı konulabilir (39).

ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 kılavuzunda OİP'nin sınıflaması yapılmıştır(12). ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 İPF kılavuzu 2022 Mayıs ayında güncellenmiş olup, radyolojik sınıflamada belirgin değişiklik yapılmamıştır. YÇBT'de tutulum yeri, yerleşimi, bal peteği ve/veya traksiyon bronşektazi olup olmaması şeklinde sınıflandırılarak biçimsel bir değişiklik yapılmıştır. Olağan interstisyel pnömoni tanısında radyolojik sınıflaması tablo 3'te verilmiştir (14).

**Tablo 3:** Olağan İnterstisyel Pnömoni Tanısında Radyolojik Sınıflama

<b>İdiyopatik pulmoner fibroziste yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi paternleri (2022 Rehberi)</b>				
	<b>OİP paterni</b>	<b>Olası OİP paterni</b>	<b>Belirsiz OİP paterni</b>	<b>Alternatif tanıyı düşündüren BT bulguları</b>
<b>OİP histolojisi ile uyum seviyesi</b>	<b>%90</b>	<b>%70-89</b>	<b>51-69</b>	<b>&lt;%50</b>
<b>Dağılım</b>	*Subplevral ve bazal ağırlıklı *Sıklıkla heterojen dağılım (fibrozisin arasında normal akciğer alanları) *Nadiren diffüz *Asimetrik olabilir	*Subplevral ve bazal dominant *Sıklıkla heterojen (retikülasyon ve traksiyon bronşektazisi/ bronşiolektazisi arasında normal akciğer alanları)	*Subplevral baskınlık olmadan diffüz dağılım	*Subplevral korunma ile peribronkovasküler baskın (NSİP düşün) *Perilenfatik baskın (sarkoidoz düşün) *Üst ve Orta akciğer tutulumu (fibrotik HP, KDH-İAH, sarkoidoz) *Subplevral korunma (NSİP, sigara ilişkili İAH)
<b>YÇBT Bulguları</b>	*Traksiyon bronşektazisi/bronşiolektazi ile birlikte veya birlikte olmadan bal peteği *İnterlobüler septalarda irregüler kalınlaşma *Sıklıkla retiküler patern ile süperpoze hafif buzlu cam *Pulmoner ossifikasyon olabilir	*Traksiyon bronşektazisi/bronşiolektazi ile birlikte retiküler patern *Belki hafif buzlu cam *Subplevral korunmanın olmaması	*Akciğer fibrozisinin CT bulguları spesifik bir etyolojiyi düşündürmüyor	*Akciğer bulguları -Kistler (LAM, PLHHx, LIP, DIP) -Mozaik atenüasyon veya üç yoğunluk bulgusu (HP) -Buzlu cam baskın (HP, sigara ilişkili, ilaç, fibrozisin akut alevlenmesi) -Bol sentrilobüler nodüller (HP veya sigara ilişkili) -Nodüller (Sarkoidoz) -Konsolidasyon (Organize pnömoni vs) *Mediastinal bulgular -Plevral plaklar (asbestozis)

### 2.5.1.3.2 Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP)

Primer olarak idiyopatik bir hastalık olup, HP, kollajen doku hastalıkları ve ilaç etkileşiminde de görülebilen bir İİP'dir. Yaygın buzlu cam alanlarının olması, subplevral alanların korunması, bal peteğinin olmaması veya az olması, retiküler dansitelerinin olmaması veya az olması NSİP lehine bulgulardır. NSİP ve OİP paterninin subplevral ve bazal ağırlık göstermesi benzerdir; fakat anormalliklerin çevresel, eşmerkezli (konsantrik) dağılım göstermesi NSİP lehine bulgular arasında olduğunu göstermektedir(40). NSİP ile OİP' yi radyolojik olarak ayırmak zor

olacağından, OİP lehine klinik ve radyolojik bulguları olmadığında NSİP tanısının daha güvenilir olması için histopatolojik tanı gereklidir (19).

#### **2.5.1.3.3 Respiratuar bronşiolit ile İlişkili- interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH) ve deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)**

Genellikle sigara ile ilişkilendirilen akciğer hastalığı olup nadiren bağ doku hastalığına, toksik inhalasyona, ilaç toksisitesine ve surfaktan Protein C gibi mutasyonlara bağlı olabilir(40). RB-İAH'da, YÇBT'de tipik olarak peribronşial kalınlaşmalar, sentrilobüler ve buzlu cam dansiteleri saptanır (12). RB-İAH'da buzlu cam alanları DİP'e oranla daha az, yama paterninde ve daha belirsizdir. DİP'de sentrilobüler nodüller daha nadirdir (41).

#### **2.5.1.3.4. Kriptojenik organize pnömoni (KOP)**

Birçok hastalıkla birlikte eşlik eden inflamatuvar ve nonenfeksiyöz bir hastalık grubudur. Radyolojik olarak peribronşioler ve/veya periferik dağılım gösteren, genellikle alt lob ağırlıklı tutulumu olan buzlu cam dansiteleri ve konsolide opasite alanları saptanır (12).

#### **2.5.1.3.5 Akut interstisyel pnömoni (AİP)**

Genellikle Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) ile ortaya çıkan İİP'dir. Hamman Rich Sendromu olarak da isimlendirilir. YÇBT'de erken eksudatif dönem ve geç organizasyon dönem olmak üzere 2 farklı görüntüyle karşımıza çıkar. Erken eksudatif dönemde bilateral, yama şeklinde buzlu cam alanları, geç organizasyon döneminde ise bronkovasküler distorsiyon ve bronşektaziler ortaya çıkar. Bazı vakalarda bal peteği de gelişebilir (42).

#### **2.5.1.3.6. Lenfoid interstisyel pnömoni (LİP)**

İmmün yetmezlik virüsü (HIV), bağ doku hastalıkları ve immünsüpresif hastalarda görülen lenfoproliferatif bir hastalıktır. YÇBT 'de temel bulgu yamalı

buzlu cam opasiteleri olup buna kistler eşlik edebilir. Sjögren hastalığı veya diğer bağ doku hastalıklarıyla birlikteliği sıktır.

#### **2.5.1.3.7. İdiyopatik plöroparankimal fibroelastozis**

Radyolojik olarak genellikle üst loblarda tutulum gösteren plevral ve parankimal fibrotik kalınlaşma ile karakterize bir hastalık grubudur.

#### **2.5.1.3.8. İlaçlara bağlı akciğer hastalıkları**

Sitotoksik yapıda bazı ilaçların akciğerlerde neden olduğu akut veya kronik akciğer hasarıdır. YÇBT ile spesifik bir tanı konulması oldukça güçtür. Ancak, ayırıcı tanı ve tedaviye yanıtı izlemede fayda verir (43). Genellikle yaygın/ yama tarzında konsolide alanlar, intralobüler retiküler opasite ve buzlu cam opasiteleri ile karakterizedir (44).

#### **2.5.1.3.9. Bağ doku hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları**

Diffüz veya fokal akciğer hastalığı, vasküler anormallikler, plevral veya perikardiyal anormallikler ve özofageal hastalık gibi çeşitli belirtilerle karşımıza çıkmaktadır. OİP, LİP, OP, NSİP, foliküler bronşiolit ve yaygın akciğer hasarı en sık izlenen paternlerdir (42). Yapılan araştırmalarda İAH etiyolojinin yaklaşık %15'inde etiyolojik neden BDH iken, radyolojik paterni NSİP olduğunda etyolojide BDH olma ihtimali %30'un üzerine çıkmaktadır (Tablo 4)(45).

**Tablo 4:** Bağ Doku Hastalıkları Akciğer Tutulumları ve YÇBT Bulgularına Göre Tutulum Paternleri

BDH	UIP	NSIP	OP	LİP	Hemoraji	Havayolu*	Nodül	Serozit
RA	+++	++	++	+	-	+++	+++	+++
SSk	+	+++	+	-	-	-	-	-
PM/DM	+	+++	+++	-	-	-	-	-
SjS	+	++	-	++	-	+	+	-
SLE	+	++	+	++	+++	-	-	+++
MBDH	+	++	+	-	-	-	-	-

#### 2.5.1.3.10. Sarkoidoz

Sarkoidoz hastalarının %90'ından fazlasında akciğer tutulumu görölür. Sarkoidoz tanısında akciğer grafisi ve özellikle YÇBT önemli rol oynar. Gerekli olduğu durumlarda Flor-18-florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) ve sintigrafi (Galyum-67, Sestamibi (MIBI-Tc)) gibi diğer görüntüleme testleri de kullanılabilir. Sarkoidoz hastalarında genellikle bilateral hiler lenfadenopati olup tek taraflı hiler lenfadenopati nadirdir (46).

Siltzbach tarafından sarkoidozun akciğer tutulumu direkt grafi bulgularına dayanarak sınırlandırılmıştır;

Evre 0: Normal sınırlarda akciğer grafisi

Evre 1: Bilateral hiler lenfadenopatiler

Evre 2: Bilateral hiler lenfadenopatiler + parankimal infiltrasyonlar

Evre 3: Bilateral hiler lenfadenopati olmaksızın parankimal infiltrasyonlar

Evre 4: Fibrotik hastalık (47).

Sarkoidozun YÇBT özelliği; perilenfatik bir dağılımda, ağırlıklı olarak peribronkovasküler interstisyumda, aynı zamanda kostal plevra ve interlober septa boyunca ve daha az ölçüde interlobüler septa ve sentrilobüler bölgelerde küçük

nodüllerin (2-5 mm) varlığıdır. YÇBT taramasında genellikle akciğer parankim bulgularının üst-orta bölge baskınlığı bulunmaktadır (46).

### **2.5.1.3.11. Hipersensitivite pnömonisi (HP)**

HP tanı koymada akciğer grafisinin katkısı sınırlı olup bu hastaların %20'sinde akciğer grafisinde anormallik saptanmayabilir(48). YÇBT akciğer grafisine göre daha duyarlı olup hastaların tanı ve takibinde, hastalığın progresyon ve prognozunun belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.(49) HP'nin YÇBT paterni fibrotik ve non fibrotik olmak üzere ikiye ayrılır. Fibrotik HP'nin YÇBT bulguları oldukça değişkenlik gösterir. ATS/JRS/ALAT kılavuzu HP'nin radyolojik bulgularını tipik, uyumlu ve belirsiz olarak değerlendirilmesini önermiştir.

Tipik fibrotik HP'de rastgele veya üst-orta akciğer ağırlıklı akciğer distorsiyonu ile düzensiz lineer opasiteler/kaba retikülasyonlar saptanır. Bunlara ek olarak traksiyon bronşektazisi ve bal peteği görünümü olabilir ancak baskın değildir. Fibrotik HP'ye oldukça spesifik bir durum headcheese bulgusudur. Bu bulgu lobüler buzlu cam opasiteleri, mozaik atenüasyon ve normal akciğer bulgularının karışımını ifade eder. Fibrotik olmayan HP'de ise küçük sentrilobüler nodüller (5 mm' den küçük), buzlu cam alanları, azalmış vaskülarizasyon ve atenüasyon alanları içerir (46).

## **2.5.2 İnvaziv Tanı Yöntemleri**

### **2.5.2.1 Serum biyobelirteçler**

Günümüzde, İAH tanısının konulmasında çeşitli biyobelirteçlerin kullanımı önerilmektedir. İAH'da tanı yöntemlerinden biri olarak serum biyobelirteçleri, diğer invaziv tanı yöntemlerine kıyasla daha ekonomik, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olma gibi avantajlar sunmaktadır. Bu nedenle, serum biyobelirteçlerinin kullanımı, klinik pratiğe entegre edilerek İAH'nın erken teşhis ve yönetiminde önemli bir rol oynayabilir (50).

Kollajen doku hastalıkları ile ilişkili İAH bize gerçek anlamda yol gösteren bazı serum belirteçleri tanımlanmıştır. Örneğin; SLE'de anti nükleer antikor ve anti

double stranded DNA, polimiyozit ve dermatomiyozit Anti-Jo1, kreatinin kinaz ve aldolaz; Romatoid Artritte romatoid faktör ve anti cyclic citrulinated peptide; sistemik sklerodermada anti-topoizomeraz 1(Anti-scl 70); mikst konnektif doku hastalıklarında anti-smith ve anti ribonükleoprotein serum belirteçleri kullanılmaktadır. Ayrıca vaskülitlerden; good-pastore sendromunda anti glomerüler bazal membran antikoru (anti-GCB), mikroskopik PAN ve polianjiitli eozinofilik granülomatozu (churg straussta) myeloperoksidaza karşı geliştirilen perinükleer-antinötrofilik sitoplazmik antikor; granülomatöz polianjitte proteinaz 3'e karşı oluşan sitoplazmik-anti nötrofil sitoplazmik antikor (c-ANCA) yol gösteren diğer belirteçlerdendir (51).

### **2.5.2.2. Bronkoskopik işlemler**

İAH tanısında klinik, radyolojik ve histopatolojik olarak multidisipliner bir yaklaşım önerilmektedir. Histopatolojik tanı için cerrahi invaziv yöntemler ve/veya bronkoskopik işlemlere ihtiyaç duyulur. Bunlar; BAL, transtorasik biyopsi, transbronşiyal kriyobiyopsi, transbronşiyal iğne aspirasyonu, video eşliğinde yapılan torakoskopik cerrahi (VATS) biyopsi, endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA) ve açık akciğer biyopsisidir. ATS/ERS/JRS/ALAT İPF tanı tedavisi rehberinde radyolojik olarak kesin UIP olgularında patoloji desteği artık önerilmezken olası/kesinleşmemiş grupta ise özellikle ayırıcı tanı açısından önerilmektedir (52).

#### **2.5.2.2.1 Bronkoalveolar lavaj (BAL)**

BAL, distal hava yolları ve alveollerden bronkoskopi sırasında alınan, parankimal hastalıkların tanısına önemli katkı sağlayan, hücreli ve hücreli olmayan elemanları içeren bir tanı yöntemidir. Bronkoskopi esnasında BAL işlemi ile birlikte biyopsi ve fırçalama da yapılacaksa, güvenilir materyal sağlamak amacıyla ilk önce BAL işlemi yapılmalıdır.

İAH'da genellikle orta lob ve linguladan, lokalize lezyon olduğu durumlarda ise lezyon olan yerden lavaj alınmalıdır. FOB, örnek alınacak segmente wedge pozisyonunda yerleştirilip kateter vasıtasıyla 20-50 ml'lik serum fizyolojik porsiyonlar

halinde verilir ve hemen geri alınır, bekletilmemelidir. Toplam 100 ile 300 ml arasında serum fizyolojik sıvı verilebilir. Verilen sıvının en az %30'u geri alınmalıdır. Sigara kullanmayan sağlıklı bireylerin BAL hücresel dağılımı tablo 5'te verilmiştir (53).

**Tablo 5:** Sigara Kullanmayan Sağlıklı Bireylerin BAL Hücresel Dağılımı

Alveolar Makrofaj	% 85
Lenfosit	%10-15
Nötrofil	%3'den az
Eozinofil	%1 'den az
Skvamöz epitel hücreler/siliyer kolumnar epitelyal hücreler	%5'ten az

BAL, İAH'ın bazı formlarının kesin ve doğru tanısında önemli rol oynar. BAL sıvısının opak veya süt kıvamında olması pulmoner alveoler proteinozis(PAP) için oldukça tipiktir (Şekil 2). İşlem esnasında travma olmaksızın BAL sıvısının giderek kırmızıya dönüşmesi alveoler hemorajiyi düşündürür. BAL sıvısının tanısız olduğu durumlar Tablo 6'da verilmiştir (54).



**Şekil 2:** PAP Hastalarında BAL Sıvısının Süt Kıvamında Görünümü

**Tablo 6:** BAL Sıvısının Tanısal Olduğu Durumlar

<b>Enfeksiyonlar</b>	<b>Enfeksiyon dışı Durumlar</b>
Toxoplasma Gondii	Pulmoner Alveolar Proteinozis
Mycobacterium tuberculosis	Diffüz alveoler hemoraji
Mycoplasma	Langerhans Hücreli Histiositoz
Pneumocystis jirovecii pnömonisi	Maligniteler
Legionella	Lipoid Pnömoni
İnfluenza	
Respiratuar Sinsityal Virüs	
Histoplasma	

BAL’da lenfosit hakimiyetinin olduğu durumlarda, CD4/CD8 oranı ve lenfosit subgruplarının çalışılması tanıya ulaşmada yol gösterici olabilir. Özellikle , NSİP ve sarkoidozda aydınlatıcıdır. HP’de CD4/CD8 oranı 1’den düşük iken ,

sarkoidozda bu oran 3.5 ve üstüdür.(50) CD4/CD8 T lenfosit oranlarına göre ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar Tablo 7’de gösterilmiştir (56).

**Tablo 7:** CD4/CD8 T Lenfosit Oranı ve İlişkili Olduğu Hastalıklar

<b>Artmış CD4/CD8 oranı</b>	<b>Normal CD4/CD8 oranı</b>	<b>Azalmış CD4/CD8</b>
Sarkoidoz	Lenfanjioleiomyomatozis	Hipersensitivite Pnömonisi
Asbestozis	Tüberküloz	Kriptojenik Organize Pnömoni
Berilyozis		Silikozis
Romatoid Artrit		İlaç reaksiyonu
Crohn Hastalığı		HIV Enfeksiyonu

#### **2.5.2.2.2. Transbronşiyal iğne aspirasyonu**

Transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA), tanı ve evreleme amacıyla doku elde etmek için yapılan bir girişimsel işlemdir. TBİA’da trakea ve bronş duvarındaki komşu mediastinal ve patolojik lenf nodlarından bir iğne yardımı ile sitolojik, mikrobiyolojik ve histolojik örnekler alınmaktadır. TBİA’da yapılan bu örneklemeler cerrahi işlemlere (mediastinotomi, mediastinoskopi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), torakotomi) olan ihtiyacı ve cerrahi işlemlere göre komplikasyonları oldukça azaltmaktadır (57).

#### **2.5.2.2.3 Endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu**

Endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA) İAH’ da pek yaygın kullanılsa da Sarkoidoz gibi granülomatöz akciğer hastalıklarında mediastinal lenf nodu örnekleme yapmak için kullanılan bir tekniktir. EBUS-TBİA üzerine yapılmış birçok çalışma genellikle sarkoidoz hastalarında kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bu çalışmalarda EBUS-TBİA duyarlılığı %54 ile %93 arasında bulunmuştur (58).

#### 2.5.2.2.4. Akciğer biyopsisi

Akciğer biyopsisi, bronkoskopi eşliğinde Konvansiyonel transbronşiyal akciğer biyopsisi (k-TBAB) yapılabileceği gibi daha invaziv bir şekilde torakotomi veya video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ile de gerçekleştirilebilir. Biyopsi yerinin belirlenmesinde YÇBT referans olarak kullanılmaktadır. İşlem esnasında 4-6 kez örnek alınmalıdır(32). Cerrahi biyopsiler (VATS ve/veya mini torakotomi) daha büyük boyutlarda örnekler alınması, yüksek tanı oranına ve düşük mortalite riskinden dolayı tercih edilen bir yöntemdir. Cerrahi biyopsilerde yapılan örneklemeler farklı loblardan ve alanlardan alınmalıdır (59).

#### 2.5.2.2.5. Transbronşiyal akciğer kriyobiyopsisi

Bronkoskopik işlemlerde kriyoproblarının kullanılması 1977 yılından itibaren tanımlanmış olup genellikle büyük hava yollarını oblitere eden tümörlere terapötik amacıyla kullanılmıştır (55,61). Son yıllarda ise genellikle cerrahi biyopsilere alternatif olarak akciğer dokusu elde etmek için kriyoproblar kullanılmaktadır(62). Kriyo ekipmanları; kriyo probu ve kriyojen maddeden (soğutma maddesi) oluşur (Şekil 3). Bronkoskopik işlemlerde kriyojen madde olarak nitroz oksit (N<sub>2</sub>O) (-89°C) ve karbondioksit (CO<sub>2</sub>) kullanılmaktadır.



**Şekil 3:** Kriyo Ekipmanları; Kriyo Probu ve Kriyojen Madde (soğutma maddesi)

Akciğer dokusundan c-TBB ile örnek almak için, derin sedasyon altında, rijit tüp veya fleksibl orotrakeal tüpler ile entübasyon yapılır. İşlem sırasında; kan basıncı, EKG, oksijen saturasyonu, parsiyel karbondioksit basıncı sürekli olarak izlenmektedir. Kriyoprob, fleksible bronkoskopi ile floroskopi rehberliğinde seçilen alana yönlendirilir. Göğüs duvarına yaklaşık olarak 10-20 mm'lik uzaklıkta ve kriyo probunun göğüs duvarı ile dikey bir pozisyonda olması optimal uygulama olarak kabul edilir. Bu konuma getirildikten sonra büyük prob (2.4 mm) ile yaklaşık 3-6 sn, daha küçük problarla (1.99 mm) ise 7-8 sn süre ile dondurma işlemi gerçekleştirilir. Daha sonra kriyoprob ile birlikte donmuş olan doku bronkoskopi ile birlikte çekilip çıkartılır. Kanama kontrolünü sağlamak amacıyla biyopsi alımının hemen ardından segment veya lob girişine fogarty balon şişirilir ve kontrollü bir şekilde yavaşça indirilir. Bu şekilde majör kanama riski azaltılmaya çalışılır. İşlem esnasında genellikle 3-6 adet biyopsi alınır ve alınan donmuş örnekler serum fizyolojiğe alınıp formalinle sabitlenir. İşlemden sonra pnömotorakstan klinik olarak şüphelenildiğinde (ani başlayan ağrı veya artmış oksijen ihtiyacı) veya işlemden 3 saat sonra rutin olarak göğüs radyografisi ve/veya ultrasonografik değerlendirme yapılmalıdır (63).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 ÇALIŞMA TASARIMI**

Çalışmamız Kasım 2023 ile Haziran 2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Göğüs Hastalıkları Kliniğinde tek merkezli, retrospektif, kesitsel bir çalışma olarak yapılmıştır. Merkezimiz, interstisyel akciğer hastalıkları ve girişimsel pulmonoloji vakaları için Türkiye'nin önde gelen referans hastanelerinden birisidir. Çalışma için etik onay hastanemiz Etik Kurul'undan alınmıştır ve Helsinki Deklarasyonu (1989) kapsamında gerçekleştirilmiştir (Onay Tarihi: 09.11.2023, Karar No: 2023-411).

#### **3.2 ÇALIŞMA POPÜLASYONU**

Kasım 2014 ile Eylül 2023 tarihleri arasında, İAH ön tanısıyla tanısal amaçlı BAL ve eşzamanlı c-TBB yapılan ve multidisipliner konseyde son tanısı İAH konulan 141 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Malignite tanısı alan (n=4) ve BAL örneği yetersiz olan (n=10) hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya uygun 127 hasta değerlendirmeye alınmıştır.

#### **3.3 VERİLERİN TOPLANMASI**

Hastaların demografik özellikleri, sigara öyküsü, antijen maruziyeti, solunum fonksiyon testi değerleri, karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), radyolojik bulguları, c-TBB komplikasyonları, BAL sonuçları ve histopatolojik bulguları kaydedilmiştir.

### 3.4 TANIMLAMALAR

#### 3.4.1 Bronkoalveolar Lavaj

BAL protokolü, işlem öncesi hazırlıklar ve BAL işlemi de dahil olmak üzere Amerikan Toraks Derneği (ATS) klinik uygulama kılavuzlarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. İşlem yapılacak alanın belirlenmesinde radyolojik tutulum önemli bir faktör olarak rol oynamaktadır. Yaygın radyolojik tutulum varlığında BAL işlemi orta lob veya lingula bölgesinden, lokalize tutulum durumunda ise tutulumun olduğu bölgeden yapılmaktadır. İşlem sırasında, ilgili segmentin girişi bronkoskopi ile kapatılarak oda sıcaklığındaki %0.9 NaCl solüsyonu 20 cc'lik porsiyonlar halinde enjekte edilir ve hava yolu kollapsını önlemek amacıyla sıvı yavaşça aspire edilir. Optimal örnekleme için ardışık olarak en az 100 mL (en fazla 300 mL) normal salin uygulanmakta olup, en az %30'unun geri alınması önerilmektedir. BAL sıvısının hücresel analizi ise ATS kılavuzlarına göre yapılmıştır. BAL'da normal hücre dağılımı şu şekildedir: alveolar makrofaj > %85, lenfosit %10-%15, nötrofil ≤%3, eozinofil ≤%1, skuamöz epitel/silyalı kolumnar epitel hücreleri ≤%1 (53).

#### 3.4.2 Transbronşiyal Kriyobiyopsi

c-TBB işlemleri, genel anestezi altında rijid bronkoskopi rehberliğinde gerçekleştirilmiştir. Biyopsi yapılacak alan, toraks bilgisayarlı tomografisinde tutulumun en yoğun olduğu bölge olarak seçilmiştir. Rijid bronkoskop ile trakea ve ana bronşlar değerlendirildikten sonra, fleksibl bronkoskop rijid bronkoskop içinden biyopsi alınacak segmente ilerletilmiştir. İşlemden önce 1.9 mm çapında ve 90 cm uzunluğunda kriyoprob ile nitroz oksit (N<sub>2</sub>O, -89°C) kullanılmıştır. Fleksibl bronkoskopun çalışma kanalı içerisinden, çoğunlukla floroskopi rehberliğinde, biyopsi yapılacak akciğer segmentinin distaline kriyoprob ilerletilmiş ve göğüs duvarından en az 1 cm geri çekilerek yerleştirilmiştir (ERBE, Almanya). Kriyoprob ile 3-5 saniye süreyle dondurma işlemi gerçekleştirilmiş ve donmuş akciğer dokusu prob ucunda kalacak şekilde fleksibl bronkoskop, kriyoprob ile birlikte hızla geri çekilerek biyopsi alınmıştır. Alınan biyopsi örneği, hasar görmeden formalin solüsyonu içerisine yerleştirilmiştir. Aynı lobun bir segmentinden veya farklı iki segmentten biyopsiler alınmıştır. Her biyopsi alımının hemen ardından kanama kontrolü için Fogarty balonu

şişirilmiş ve kontrollü bir şekilde yavaşça indirilmiştir. Kanama kontrolü sağlandıktan sonra işlem sonlandırılmıştır. İşlemden 2 saat sonra, işleme bağlı gelişebilecek pnömotoraks riskine karşı akciğer grafisi çekilerek kontrol edilmiştir.

### 3.5 KOMPLİKASYONLAR

İşleme bağlı kanamalar üç kategori halinde sınıflandırılmıştır. Sadece bronkoskopik aspirasyon ile kontrol altına alınabilen kanamalar derece 1 (hafif kanama) olarak kabul edilmiştir. Eğer kanama 2-3 dakika süren bronkoskopik tamponad veya adrenalin ve soğuk salin kullanımı ile kontrol altına alınabiliyorsa, bu durum derece 2 (orta şiddetli kanama) olarak değerlendirilmiştir. Hemodinamik ve solunumsal instabiliteye yol açan, transfüzyon ve/veya yoğun bakım ünitesine yatış gerektiren ya da acil cerrahi müdahale gerektiren kanamalar ise derece 3 (şiddetli kanama) olarak adlandırılmıştır (64).

İşlem sonrası pnömotoraks için çekilen akciğer grafisinde apekte, plevra ile göğüs duvarı arasındaki mesafenin 2 cm'den az olduğu asemptomatik yada minimal semptomları olan hastalar, nazal oksijen altında yakın klinik gözlem yapılmıştır. Bu mesafenin 2 cm'den fazla olması veya 2 cm'den az olup var olan semptomların kötüleşmesi veya bu mesafeden bağımsız olarak ciddi semptomların varlığı durumunda tüp torakostomi uygulandı (65,66).

İşlem öncesinde oda havasında takip edilen ve işlem sonrası oksijen desteği ihtiyacı gelişen hastalar, arter kan gazında non-hiperkapnik, hipoksemik solunum yetmezliği ( $pO_2 < 55$  mmHg) saptanması ve 1-6 L/dk nazal oksijen desteği ile izlenmeleri durumunda minimal oksijen gereksinimi olan hastalar olarak sınıflandırılmıştır. Oksijen ihtiyacı 6 L/dk'nın üzerinde olan hastalar ise ileri solunum desteği gereksinimi olan hastalar olarak değerlendirilmiştir (67).

### 3.6 MULTİDİSİPLİNER TANI

Hastalar, göğüs hastalıkları, radyoloji, patoloji, romatoloji, çevresel ve meslek hastalıkları uzmanlarının katılımıyla gerçekleştirilen multidisipliner bir konseyde değerlendirilmiş ve nihai tanıları bu konseyin kararı doğrultusunda konulmuştur.

ATS/JRS/ALAT 2020 HP rehberine göre, HP tanısı için maruziyetin tanımlanması, uygun YÇBT bulguları, BAL'da lenfositoz varlığı ve histopatolojik tanının bulunması tanısal kriterler arasında yer almaktadır. Bu rehber YÇBT bulgularını tipik, uyumlu veya belirsiz olarak sınıflamıştır. YÇBT'de tipik ve/veya uyumlu HP olarak değerlendirilen ve tipik HP histopatolojisi tanısı olanlarda, maruziyete ve/veya BAL lenfositozuna bakılmaksızın kesin HP tanısı kabul edilmektedir. Fakat YÇBT'de olası ve/veya belirsiz HP olarak değerlendirilen hastaların da nihai tanısı için antijen maruziyeti ve BAL lenfositozun tanıya katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bunun yanısıra ayırıcı tanıda fibrotik ve fibrotik olmayan HP'nin de bulunduğu tüm İAH şüphesi taşıyan hastalarda BAL yapılması önerilmektedir. Fibrotik HP'li hastaların çoğunluğunda BAL lenfosit sayıları yüzde 20'nin üzerindeyken, bazı hastalarda lenfosit sayıları normal veya düşük de olabilir. Fakat rehber %30'luk bir eşik değeri tanısal katkı açısından anlamlı kabul etmiştir (68). Çalışmamızda, histopatolojik olarak HP tanısı gelen hastalar kesin HP olarak kabul edilmiştir. Histopatolojik olarak NSİP saptanan, antijen maruziyeti ve BAL lenfositozu %30 üzerinde bulunan hastalar multidisipliner değerlendirme sonrası HP olarak kabul edilmiştir. Histopatolojik tanısı olmayan hastalarda ise tipik HRCT bulguları, antijen maruziyeti ve BAL'da %30 üzerinde lenfositozu olan hastalar multidisipliner değerlendirme sonrası HP tanısı almıştır.

ATS BAL klinik uygulama rehberine göre, sarkoidoz tanısında BAL'da lenfosit sayısının %25 veya üzerinde olması durumunda, sarkoidozun ayırıcı tanılar arasında değerlendirilmesi gerektiği ve CD4+/CD8+ oranının >4 olmasının sarkoidoz için oldukça spesifik olduğu rapor edilmiştir(53). 2020 yılında yayımlanan güncel ATS Sarkoidoz kılavuzunda da BAL lenfositozu ve/veya yüksek CD4/CD8 oranının sarkoidoz tanısına katkıda bulunduğu belirtilmiştir (69). Çalışmamızda, histopatolojik olarak non-nekrotizan granülomatöz iltihap raporlanan hastalarda BAL lenfositozunun

%25'in üzerinde olması ve CD4/CD8 oranının  $>4$  olması ile multidisipliner değerlendirme sonucunda son tanı sarkoidoz olarak kabul edilmiştir.

Pulmoner langerhans hücreli histiyositoz (PLHH) tanısında, uygun klinik özellikler varlığında BAL'da %5'ten fazla langerhans benzeri dendritik hücre (CD1a) bulunması, tanıyı güçlü bir şekilde desteklemektedir (70). Çalışmamızda, histopatolojik tanı bulunmayan, ancak BAL'da %5'in üzerinde CD1a pozitif hücre tespit edilen ve uygun klinik özelliklere sahip hastalarda PLHH tanısı konulmuştur.

ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 İPF/PPF rehberine göre, tipik YÇBT ve/veya histopatoloji bulgularının yokluğunda, İPF tanısı için belirli kriterlerin kullanılması önerilmiştir. Bu kriterler arasında; 50 yaşın üzerindeki erkek veya 60 yaşın üzerindeki kadın hastalarda orta ila şiddetli traksiyon bronşektazisi ve/veya bronşiyolektazi varlığı, 70 yaş üzerinde ve HRCT'de yaygın (%30'dan fazla) retikülasyon varlığı, BAL sıvısında artmış nötrofiller ve/veya lenfositözün yokluğu yer almaktadır (9). Bu kriterlere dayanarak multidisipliner değerlendirme ile İPF tanısının güvenilir bir şekilde konulabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda, İPF tanısı için bu kriterler dikkate alınarak multidisipliner konseyde karar verilmiştir.

### 3.7 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler Statistical Package for the Social Sciences (IBM® SPSS Statistics for Windows, Version 23.0, Armonk, NY, USA) yazılım paketine girildi. Tanımlayıcı istatistikler kullanıldı ve nicel değişkenler ortalama, maksimum (maks) ve minimum (min) değerleri kullanılarak karakterize edilmiş ve nitel değişkenler için yüzdeler kullanılmıştır. Dağılımların normal olup olmadığına Kolmogorov-Smirnov analizi ile karar verildi. Normal dağılımlar ortalama değerler olarak rapor edildi, standart sapmaları (SD) hesaplandı ve gruplar arası karşılaştırma gerektiğinde Student t-testi kullanıldı. Parametrik olmayan sürekli değişkenler medyan olarak kaydedildi ve gruplar arası karşılaştırma gerektiğinde Mann-Whitney U testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Medyan olarak kaydedilen değerlerde aynı zamanda Inter Quantile Range (çeyrekler arası aralık-IQR) sonucu da verildi. Nitel değişkenlerin karşılaştırma analizi için Pearson'ın ki-kare testi kullanıldı; ancak, örnek boyutu küçükse ( $\leq 5$  ise) Fisher'in exact testi kullanıldı. p değeri  $<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 127 hastanın %51.2'si (n=65) erkek olup yaşları ortalamaları 60 yıl (min=19 yıl, maks=79 yıl) idi. Hastaların 65'inde (%51.2) sigara öyküsü vardı. Olguların %50.3'ünde (n=64) komorbidite vardı. En sık komorbidite HT (n=26, %20.5) iken ikinci sıklıkta görülen DM (n=22, %17.3) idi. Olgularda antijen maruziyet oranı %34.6 idi (n=44). Zorlu vital kapasite (FVC) ortalama % 75.6 iken (min=%38, max=%105), 1. saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi (FEV1) ortalaması %79.3 (min=%30, max=%133) olarak hesaplandı. DLCO ortalaması ise %59.0 (min=%20, maks=%108) idi. Hastaların demografik özellikleri, antijen maruziyetleri ve solunum fonksiyon testleri sonuçları Tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 8:** Hastaların Demografik Özellikleri, Antijen Maruziyetleri ve Solunum Fonksiyon Parametreleri

Değişkenler	Veri (n=127)
Yaş, yıl, medyan/IQR	60 / 18
Cinsiyet, n/%	
Erkek	65 / 51.2
Kadın	62 / 48.8
Komorbidite, n/%	64 / 50.3
HT, n/%	26 / 20.5
DM, n/%	22 / 17.3
KOAH, n/%	3 / 2.4
Astım, n/%	10 / 7.9
İKH, n/%	21 / 16.5
Hipotiroidi, n/%	5 / 3.9

<b>SVO, n/%</b>	1 / 0.8
<b>Aritmi, n/%</b>	8 / 6.3
<b>Kollajen doku hastalığı, n/%</b>	6 / 4.7
<b>Malignite, n/%</b>	2 / 1.6
<b>Sigara kullanımı, n/%</b>	65 / 51.2
<b>Sigara, paket/yıl, medyan/IQR</b>	30 / 30
<b>Antijen maruziyeti, n/%</b>	
<b>Bilinmiyor</b>	7 / 5.5
<b>Yok</b>	76 / 59.8
<b>Var</b>	44 / 34.6
<b>FVC (litre), ortalama/SD</b>	2.66 / 0.87
<b>FVC, %, ortalama/SD</b>	75.6 / 17.2
<b>FEV1, (litre), ortalama/SD</b>	2.25 / 0.73
<b>FEV1, %, ortalama/SD</b>	79.3 / 18.7
<b>FEV1/FVC, %, ortalama /SD</b>	85.5 / 8.7
<b>DLCO (mLCO/dk/mm), medyan/IQR</b>	6.02 / 8.58
<b>DLCO, %, ortalama/SD</b>	59.0 / 17.1

SD; standart sapma, IQR; çeyrekler arası aralık, DLCO; karbon monoksit difüzyon kapasitesi, FEV1; 1.saniye zorlu ekspiratuar volüm, FVC; zorlu vital kapasite DM; diabetes mellitus, İKH; iskemik kalp hastalığı, KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, HT; hipertansiyon, SVO; serebrovasküler olay

BAL ile verilen sıvı medyan 100 ml iken alınan sıvı medyan 53 ml idi. BAL'ın tanıya katkısı olan hastalar arasında BAL ile alınan sıvı ortalama  $55.0 \pm 15.0$  ml iken BAL'ın tanıya katkısı olmayan hastalar arasında bu miktar  $54.4 \pm 14.5$  ml idi

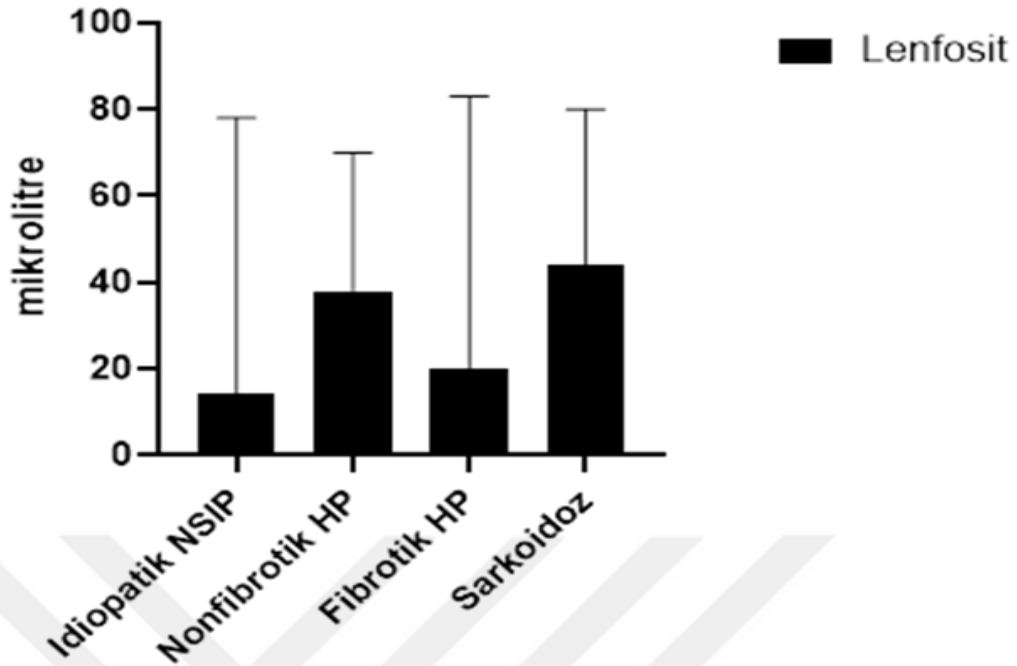
(p=0.863). BAL'da medyan lenfosit oranı %21 olarak saptanmış olup diğer sıvı hücre analiz sonuçları Tablo 9'de gösterilmiştir.

**Tablo 9:** BAL ile Alınan Sıvı Sonuçları ve Hücresel Dağılımı

<b>Değişkenler</b>	<b>Veri (n=127)</b>
<b>BAL ile verilen sıvı (ml), medyan/IQR</b>	100 / 20
<b>BAL ile alınan sıvı (ml), medyan/IQR</b>	53 / 28.5
<b>Makrofaj (%), ortalama/SD</b>	49.2 / 21.4
<b>Lenfosit (%), medyan/IQR</b>	21 / 28.5
<b>Nötrofil (%), medyan/IQR</b>	15 / 21.3
<b>Eozinofil (%), medyan/IQR</b>	1.0 / 3.0
<b>CD4/CD8 (%), medyan/IQR</b>	1.13 / 1.14

BAL; bronkoalveoler lavaj, SD; standart sapma, IQR; çeyrekler arası aralık

Non-fibrotik HP, fibrotik HP, iNSİP ve sarkoidozda BAL'daki lenfosit yüzdesi Şekil 4'de gösterilmiştir. Non-fibrotik HP'de BAL'daki lenfosit yüzdesi medyan 35 (min=5, maks=70), fibrotik HP'de medyan 20 (min=2, maks=83), iNSİP'de medyan 20 (min=2, maks=78) ve sarkoidozda medyan 44 (min=6, maks=80) olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında BAL'daki lenfosit yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.04). Ancak, non-fibrotik HP'deki lenfosit yüzdesi ile fibrotik HP, iNSİP ve sarkoidoz grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla, p=0.130, p=0.112 ve p=0.423). Fibrotik HP ile iNSİP arasında da lenfosit yüzdesi açısından bir fark bulunmamışken (p=0.473), iNSİP grubundaki lenfosit yüzdesinin sarkoidoz grubundakine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir (p=0.04). Ayrıca, sarkoidozdaki lenfosit yüzdesinin fibrotik HP grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0.02).



**Şekil 4.** Bazı Hasta Gruplarında Lenfosit Düzeyi (medyan ve aralık olarak verilmiştir)

c-TBB ile histopatolojik olarak hastaların 97 (%76.4)'ünde tanı konuldu. c-TBB ile histopatolojik tanı dağılımına bakıldığında en sık olarak fibrotik NSİP (n=40, %31.5) ve non-fibrotik NSİP (n=16, %12.6) olduğu görüldü. Hastaların 13 (%10.2)'ünde non-nekrotizan granülomatöz iltihap, 9 (%7.1)'unda fibrotik HP, 4 (%3.1)'ünde OİP, 4 (%3.1)'ünde non-fibrotik HP, 3 (%2.4)'ünde organize pnömoni, 2 (%1.6)'sinde PLHH, birer hastada ise respiratuar bronşiolit (%0.8), kollajen doku hastalığı akciğer tutulumu (%0.8), sınıflandırılmayan İAH (%0.8), akut akciğer hasarı (%0.8), pulmoner alveoler mikrolitiyazis (%0.8), ve RB-İAH (%0.8) vardı.

c-TBB ile histopatolojik olarak tanısal olmayan ancak MDD ile kesin tanı konulan 30 hastanın 22'sinde fibrotik HP, 4'ünde İPF, birer hastada ise non-fibrotik HP, iNSİP, PLHH ve organize pnömoni tanısı konulmuştur.

c-TBB ile histopatolojik tanı konulan 97 hastanın 30'una, BAL bulgularının katkısıyla MDD ile son tanı konulmuştur. Histopatolojik olarak fibrotik NSİP tanısı alan 12 hastaya, BAL katkısıyla yapılan MDD'de fibrotik HP son tanısı konulmuştur. Ayrıca, histopatolojik olarak non-fibrotik NSİP tanısı alan 4 hastaya, BAL katkısı ve

MDD sonucunda non-fibrotik HP son tanısı konulmuştur. Histopatolojik olarak non-nekrotizan granülatöz iltihap saptanan hastalar içerisinde, BAL katkısı ve MDD ile 5 hastaya sarkoidoz tanısı konulmuştur. Histopatolojik olarak non-fibrotik HP (belirsiz/olası) olan hastalar içerisinde, BAL ve MDD katkısıyla 4 hastaya non-fibrotik HP tanısı konulmuştur. Aynı şekilde, histopatolojik olarak fibrotik HP (belirsiz/olası) tanısı alan ve MDD değerlendirilmesi gereken hastalar arasında, BAL katkısıyla 4 hastaya fibrotik HP tanısı konulmuştur. Histopatolojik olarak OİP tanısı konulan 1 hastaya ise, BAL ve MDD ile son tanı olarak fibrotik HP tanısı konulmuştur.

c-TBB ile histopatolojik olarak tanı konulamayan 30 hastanın 14'üne, BAL bulguları ve MDD ile son tanı konulmuştur. On dört hastanın 10'una fibrotik HP, birer hastaya ise iNSİP, non-fibrotik HP, PLHH ve İPF tanısı konulmuştur.

c-TBB ile histopatolojik tanısı olan hastalar arasında BAL'ın tanıya katkı oranı %30.9 (n=30) iken histopatolojik tanısı olmayan hastalar arasında bu oran %46.6 (n=14) idi, ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.113, Odds ratio=0.512, %95CI=0.222-1.181).

BAL'ın tüm hastalarda (n=127) multidisipliner son tanıya katkı oranı %34.6 (n=44) olarak tespit edilmiştir. BAL katkısının bulunduğu hastalar arasında en sık HP tanısı konulmuştur. HP'ler içinde 27'si (%38.5) fibrotik HP, 9'u (%64.2) ise non-fibrotik HP olarak saptanmıştır. Ayrıca, BAL katkısının olduğu 5 hastada sarkoidoz, birer hastada ise iNSİP, PLHH ve İPF tanısına katkı sağlandığı görülmüştür. BAL'ın son tanıya en yüksek katkısı non-fibrotik HP, fibrotik HP ve sarkoidozda görülmüştür (sırasıyla %64.2, %38.5 ve %38.5). Beşten fazla hasta içeren tanıları arasında, BAL'ın tanıya katkı oranının en düşük olduğu hastalıklar ise iNSİP ve İPF olarak tespit edilmiştir (sırasıyla %9.1 ve %16.7). BAL'ın son tanıya katkı oranları Tablo 10'da sunulmuştur.

**Tablo 10:** Son Tanıya Göre Tanı Alt Gruplarında BAL'ın Tanıya Katkı Oranları

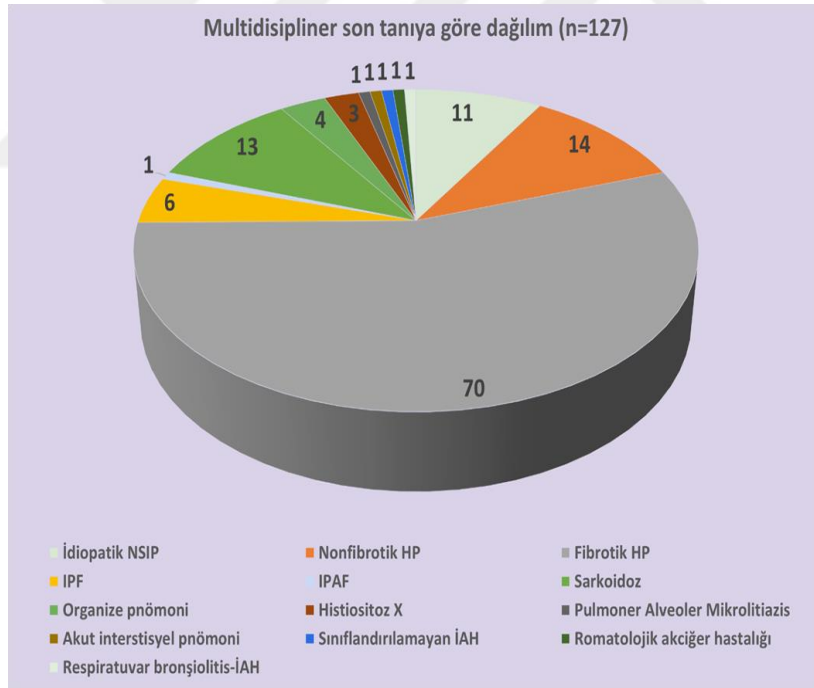
<b>Multidisipliner son tanı</b>	<b>BAL katkısı</b>	
	<b>Yok</b>	<b>Var</b>
	<b>n/%</b>	<b>n/%</b>
İdiyopatik NSİP (n=11)	10 / 90.9	1 / 9.1
Non-fibrotik HP (n=14)	5 / 35.8	9 / 64.2
Fibrotik HP (n=70)	43 / 61.5	27 / 38.5
Sarkoidoz (n=13)	8 / 61.5	5 / 38.5
İPF (n=6)	5 / 83.3	1 / 16.7
Organize pnömoni (n=4)	4 / 100	--
PLHH (n=3)	2 / 66.7	1 / 33.3
İPAF (n=1)	1 / 100	--
Pulmoner alveoler mikrolitiazis (n=1)	1 / 100	--
Akut interstisyel pnömoni (n=1)	1 / 100	--
Sınıflandırılmayan İAH (n=1)	1 / 100	--
Romatolojik akciğer hastalığı (n=1)	1 / 100	--
RB-İAH (n=1)	1 / 100	--
<b>Toplam (n=127)</b>	<b>83 / 65.4</b>	<b>44 / 34.6</b>

BAL; bronkoalveoler lavaj, İAH; interstisyel akciğer hastalığı, İPAF; otoimmün ilişkili interstisyel pnömoni, İPF; idiyopatik interstisyel pnömoni, HP; hipersensitivite pnömonisi, NSİP; nonspesifik interstisyel pnömoni, n; sayı, PLHH; pulmoner langerhans hücreli histiositozis, RB-İAH; respiratuar bronşiyolitle ilişkili-interstisyel akciğer hastalığı

BAL'ın son tanıya katkısı iNSİP, non-fibrotik HP, fibrotik HP ve sarkoidoz hastalıkları karşılaştırıldığında, bu gruplar arasında BAL'ın tanıya katkısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0.04). BAL'ın tanıya en fazla katkı sağladığı grup ise non-fibrotik HP hastaları olmuştur (p=0.01).

Son tanı dağılımına göre, hastalıkların sıklığı şu şekildeydi: fibrotik HP (n=70, %55.1), non-fibrotik HP (n=14, %11), sarkoidoz (n=13, %10.2) ve iNSİP (n=11, %8.6).

Daha az sıklıkta; 6 hastada İPF (%4.7), 4 hastada organize pnömoni (%3.1), 3 hastada PLHH (%2.4) ve birer hastada İPAF (%0.8), pulmoner alveoler mikrolitiazis (%0.8), akut interstisyel pnömoni (%0.8), sınıflandırılmayan İAH (%0.8), romatolojik akciğer hastalığı (%0.8) ve RB-İAH (%0.8) saptanmıştır. Son tanıya göre hastalıkların dağılımı Şekil 5'de gösterilmiştir.



**Şekil 5.** Son Tanıya Göre Tanı Alt Gruplarında Dağılım

Son tanısı fibrotik HP (n=70) olarak konulan hastalar arasında, %68.5'inin (n=48) patolojik tanısı elde edilmişken, geri kalan 22 hastanın (%31.5) patolojik tanısı yoktu. Fibrotik HP tanısı konulan grupta, patolojik tanısı olan hastalar arasında BAL'ın tanıya katkı oranı %35.4 (n=17) iken, patolojik tanısı olmayanlarda bu oran %45.5

(n=10) olarak saptanmıştır. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.423, Odds ratio=0.658, %95 CI=0.236-1.837).

Son tanısı iNSİP (n=11) olan hastalar arasında, %90.9'unun (n=10) patolojik tanısı mevcutken, yalnızca bir hastanın (%9.1) patolojik tanısı bulunmamaktadır. iNSİP tanısı alan hastalar arasında, patolojik tanısı olanlarda BAL'ın tanıya katkı oranı %0 iken, patolojik tanısı olmayan hastada bu oran %100 (n=1) olarak saptanmıştır. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=1.000).

Son tanısı non-fibrotik HP (n=14) olan hastalar arasında, %92.8'inin (n=13) patolojik tanısı mevcutken, yalnızca bir hastanın (%7.2) patolojik tanısı yoktu. Non-fibrotik HP tanısı alan hastalarda, patolojik tanısı olanlarda BAL'ın tanıya katkı oranı %61.5 (n=8) iken, patolojik tanısı olmayanlarda bu oran %100 (n=1) olarak belirlenmiştir. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=1.000, Odds ratio=1.625, %95 CI=1.057-2.497).

Son tanısı sarkoidoz (n=13) olan hastaların tamamında patolojik tanı mevcuttu. Bu hastalarda BAL'ın tanıya katkı oranı %38.5 (n=5) olarak tespit edilmiştir (Tablo 11).

**Tablo 11:** Son Tanıya Göre Bazı Hastalık Alt Gruplarında Patolojik Tanı Durumuna Göre BAL'ın Tanıya Katkı Oranının Karşılaştırılması

Son tanı	Patolojik Tanı	BAL'ın tanıya katkı oranı n/%	P değeri
Fibrotik HP (n=70)	Var (n=48)	17 / 35.4	0.423
	Yok (n=22)	10 / 45.5	
İdiopatik NSİP (n=11)	Var (n=10)	0 / 0	1.000
	Yok (n=1)	1 / 100	
Non-fibrotik HP (n=14)	Var (n=13)	8 / 61.5	1.000
	Yok (n=1)	1 / 100	
Sarkoidoz (n=13)	Var (n=13)	5 / 38.5	Uygulanamaz
	Yok (n=0)	--	
Tüm hastalar (n=127)	Var (n=97)	30 / 30.9	0.113
	Yok (n=30)	14 / 46.6	

BAL; bronkoalveoler lavaj, n; sayı; HP; hipersensitivite pnömonisi, NSİP; nonspesifik interstisyel pnömoni

BAL işlemine bağlı komplikasyon görülmemiştir. Hastaların %42.5'inde (n=54) ise c-TBB ilişkili en az bir komplikasyon gelişmişti. En sık gelişen komplikasyon hemoraji (n=43, %33.8) idi. Hemoraji gelişen hastalar arasında en sık görülen hemoraji tipi Grade I hemoraji idi (n=24, %55.8). Geri kalan 19 hastadaki hemoraji tipi Grade II idi. Hastaların %17.3'ünde (n=22) pnömotoraks izlendi. Pnömotoraksın tedavisinde sıklıkla tüp torakostomi uygulanmıştı (n=15). Geri kalan 7 hastada ise takip yeterli olmuştu. Solunum yetmezliği hastaların %6.3'ünde (n=8) görüldü. Bu hastaların tümü, servis ortamında nazal oksijen desteği altında (minimal oksijen gereksinimi) takip edilmiştir. c-TBB ilişkili şiddetli kanama veya ciddi komplikasyon vakalarına rastlanmamıştır. c-TBB sonrasında gelişen komplikasyonlar Tablo 12'de gösterilmiştir.

**Tablo 12:** Kriyobiyopsi Sonrası Gelişen Komplikasyonlar

<b>Değişkenler</b>	<b>Veri (n=127)</b>
<b>Komplikasyon, n/%</b>	54 / 42.5
<b>Hemoraji, n/%</b>	43 / 33.8
<b>Hemorajinin tipi, n/%*</b>	
Grade 1	24 / 5.8
Grade 2	19 / 44.2
<b>Pnömotoraks, n/%</b>	22 / 17.3
<b>Pnömotoraksın tedavisi, n/%</b>	
Takip	7 / 31.8
Drenaj	15 / 68.2
<b>Solunum yetmezliği, n/%</b>	
Minimal oksijen gereksinimi (1-6 L/dk nazal O <sub>2</sub> )	8 / 6.3

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, c-TBB ile %76.4 oranında histopatolojik tanıya ulaşılmıştır. 127 hastanın 44'ünde (%34.6) BAL bulgularının katkısıyla multidisipliner son tanıya varılmıştır. c-TBB ile histopatolojik tanı konulamayan 30 hastanın 14'ünde (%46.6) BAL bulgularının katkısıyla multidisipliner son tanıya ulaşılmış ve bu da BAL'ın c-TBB'ye anlamlı bir tanısal katkı sunduğunu göstermektedir. Elde ettiğimiz bulgular, c-TBB'nin histopatolojik tanıda önemli bir yöntem olmaya devam ettiğini ortaya koyarken, BAL'ın özellikle HP tanısında İAH'da multidisipliner son tanıya anlamlı katkı sağladığını göstermektedir.

Kriyobiopsi tekniği, bronkoskopik minimal invaziv yöntemlerin gelişmesiyle birlikte akciğer hastalıklarının tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Akciğer dokusundan alınan dondurulmuş örneklerin daha geniş ve yapısal olarak bozulmamış olması ve konvansiyonel biyopsilere kıyasla histopatolojik incelemelerde daha iyi sonuçlar sağlaması, özellikle İAH ve akciğer kanserlerinin tanısında önemli bir yer edinmesine olanak tanımıştır. Bunun yanı sıra, cerrahi biyopsilere göre daha az invaziv ve düşük komplikasyon riski taşıması nedeniyle klinik pratikte giderek daha fazla tercih edilmekte olup, özellikle cerrahi riski yüksek hastalarda tanısal açıdan önemli bir seçenek sunmaktadır. Literatürde c-TBB'nin tanısal veriminin %60-82 arasında değiştiği bildirilmektedir (71). Merkezimizde ise histopatolojik tanısal verim %76.4 olarak bulunmuştur. Ancak, kriyobiopsinin histopatolojik olarak değerlendirilmesinin tek başına yeterli olmadığı durumlarda ek incelemelerin gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, c-TBB işlemi sırasında BAL yapılması, son tanıya anlamlı katkı sağlayabilir.

BAL tek başına İAH'ların tanısında sınırlı bir yarar sağlasa da, klinik bulgular ve YÇBT ile birlikte kullanıldığında belirli İAH formlarına tanısal katkı sağlayabilmektedir. Özellikle HP tanısında, ATS/JRS/ALAT 2020 Klinik Uygulama Rehberi'nde, transbronşiyal akciğer biyopsisi yapıp yapılmadığından bağımsız olarak, BAL sıvısında lenfosit hücre analizinin yapılması önerilmekte ve tipik radyolojik bulguları olan, antijen maruziyeti tarifleyen ve BAL'da lenfositöz saptanan hastalarda tanıya ulaşmanın nispeten daha kolay olduğu bildirilmektedir (68). Yapılan

sistematik incelemeler, HP'li hastaların BAL sıvısındaki ortalama lenfosit yüzdesinin, İPF'li hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (72). Patolia ve arkadaşlarının çalışmasında, 49 çalışmanın verileri kullanılarak HP hastalarındaki BAL sıvısındaki lenfosit yüzdeleri, İPF hastalarıyla karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, HP hastalarında BAL sıvısındaki ortalama lenfosit yüzdesinin, İPF hastalarına kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğunu göstermiştir (ortalama fark %30.38). Alt grup analizlerinde, fibrotik olmayan HP ile İPF arasındaki BAL lenfosit yüzdesi farkı %34.21 olarak belirlenirken, fibrotik HP ile İPF arasındaki fark %20.81 olarak saptanmıştır (73). Sobiecka ve arkadaşlarının çalışmasında fibrotik HP grubunda lenfosit yüzdesinin İPF grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Fibrotik HP'li hastalarda %20 veya daha fazla BAL lenfositozu vakaların %75'inde görülürken, İPF hastalarında bu oran yalnızca %10 düzeyindedir. Ayrıca, fibrotik HP hastalarının %60'ında BAL lenfositoz oranı %30'un üzerinde iken, bu durum İPF hastalarında hiç gözlemlenmemiştir (72). ATS/JRS/ALAT 2020 Klinik Uygulama Rehberi'nde, fibrotik HP'yi İPF'den ayırt etmek için BAL sıvısındaki lenfosit oranı %20, %30 ve %40 olduğunda sırasıyla %69, %55 ve %41 duyarlılık ile %61, %80 ve %93 özgüllük sağladığı belirtilmiştir. Fibrotik olmayan HP'de ise aynı eşikler, sırasıyla %95, %88 ve %67 duyarlılık ve %61, %80 ve %93 özgüllük sunmaktadır. Bu verilerin ışığında, güncel rehberde %30'luk bir eşik değerinin, hem duyarlılık hem de özgüllük açısından dengeli bir yaklaşım sunduğu ve makul bir kriter olarak kabul edilmesi önerilmektedir. Aynı rehberde, YÇBT paternleri ile birlikte BAL ve antijen maruziyetinin kesin tanı için yetersiz olduğu durumlarda, hastaların TBB, c-TBB veya cerrahi akciğer biyopsisi seçenekleri ile MDD sürecine dahil edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Çalışmamızda, BAL'daki lenfosit oranının en yüksek tanısal katkısının fibrotik olmayan HP grubunda olduğu tespit edilmiş (p=0.01) ve bu gruptaki hastalarda BAL'daki lenfosit yüzdesinin diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (68). Bu bulgu, literatürde BAL'ın non-fibrotik HP'de tanısal değeri olduğuna dair önceki çalışmalarla uyumludur. Ayrıca, çalışmamızda, HP tanısında BAL'da %30'luk bir lenfosit eşik değeri ve antijen maruziyeti kriterleri esas alınmıştır. c-TBB ile histopatolojik tanı konulamayan 30 hastanın 14'ünde BAL bulguları ve multidisipliner yaklaşım ile tanı konulmuş olup,

bu 14 hastanın 11'ine (10 fibrotik HP, 1 non-fibrotik HP) HP tanısının konulması, BAL'ın HP tanısal sürecine sağladığı anlamlı katkıyı açıkça ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra, c-TBB ile histopatolojik olarak belirsiz veya olası HP tanısı konulan 13 hastanın 8'inde, BAL bulgularının katkısıyla son tanının konulmuş olması, BAL'ın tanıyı destekleyici rolünü ortaya koymaktadır. Çalışmamızda, tüm HP tanılı olguların %42.8'inde (36/84) BAL bulgularının katkısıyla multidisipliner yaklaşım ile son tanıya ulaşılmış olması, HP'nin tanısal sürecinde diğer yöntemlere ek olarak BAL'ın kullanılmasının önemini vurgulamaktadır.

NSİP, farklı etyolojik süreçlerin sonucunda ortaya çıkabilen histopatolojik bir patern olarak tanımlanmakta olup, yalnızca idiyopatik interstisyel pnömoni ile sınırlı değildir. Bu patern, bağ doku hastalıkları, ilaç reaksiyonları ve çevresel maruziyetlere bağlı olarak da görülebilir. Histopatolojik olarak NSİP paterni tespit edildikten sonra, ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların belirlenebilmesi için ek incelemelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tetkiklerden biri de BAL olup, inflamatuvar hücre profili ve diğer belirteçler üzerinden tanıya katkı sağlamaktadır. İNSİP hastalarında, BAL sıvısındaki lenfosit oranı genellikle %20-40 arasında olduğu bildirilmiştir (84). Fakat bu bulgu, NSİP yapan diğer hastalıklarla da örtüşebilir. Bu hastalıkların tanısında BAL bulgularının yanı sıra mutlaka klinik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirilmesi, antijen maruziyetinin ve bağ dokusu hastalıklarının detaylı araştırılmasının gerektiği unutulmamalıdır. Çalışmamızda, c-TBB ile histopatolojik olarak hastaların %57.7'sine (56/97) NSİP tanısı konulmuş olup, BAL bulgularının katkısıyla multidisipliner yaklaşım ile hastaların %28.5'ine (16/56) son tanı olarak HP tanısı konulmuştur.

Sarkoidozda, BAL analizinde tek bir öngörücü hücre tipi olmamakla birlikte, ayırıcı tanıda önemli bir yardımcı rol oynamaktadır. BAL'daki karakteristik bulgular arasında akciğerlerdeki lenfosit oranının artışı ve özellikle CD4+/CD8+ T hücre oranının yüksekliği öne çıkmaktadır. Wessendorf ve arkadaşlarının çalışmasında, CD4/CD8 oranı  $\geq 3.5$  için sensitivite %53 ila %59, spesifite ise %93 ila %96 olarak bildirilmiştir(74). BAL rehberinde ise bu oranın  $>4$  olarak alınmasıyla sensitivite ve spesifitenin daha iyi olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, BAL'da lenfositoz oranının %25'in üzerinde alınmasının tanısal katkı için uygun olduğu öngörülmektedir (48). Winterbauer ve arkadaşları, sarkoidoz tanısında en spesifik bulguların, CD4/CD8

oranının 4'ün üzerinde olması, lenfosit yüzdesinin  $\geq$ %16 olması ve nonkazeifiye granülomlar gösteren biyopsi bulgularının birlikte değerlendirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (75). Çalışmamızda ise sarkoidoz tanı sürecinde, histopatolojik olarak nonkazeifiye granülom saptanan olgularda, BAL'da lenfosit yüzdesi  $\geq$ %25 ve CD4/CD8 oranı  $>4$  alındığında, multidisipliner değerlendirme ile hastaların %38.4'üne (5/13) sarkoidoz tanısı konulmuştur.

Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositoz (PLHH), akciğer dokusunda Langerhans hücrelerinin birikimi ile karakterize olan nadir bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Tanı, genellikle klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguların bir arada değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Literatürde, PLHH hastalarının yaklaşık %25 ila %50'sinde, BAL sıvısında %5 ila %10 oranında CD1a pozitif hücre tespit edilebileceği belirtilmekte olup, bu bulgu tanıyı destekleyen önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir. Özellikle son yıllarda, BAL'da CD1a pozitif hücre oranının %5'in üzerinde olmasının PLHH için yüksek spesifikliğe sahip bir gösterge olduğu bildirilmiştir (76). Bu kriter, PLHH'yi diğer interstisyel akciğer hastalıklarından ayırt etmede de önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, BAL'da yapılan hücresel analizler, histopatolojik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde, PLHH tanısının doğruluğunu artıran kritik bir parametre sunmaktadır. Çalışmamızda %2.3 (3/127) oranında PLHH tanısı konulmuş olup, histopatolojik tanı konulamayan bir olguda BAL analizinde CD1a düzeyinin %8.21 olarak saptanması ve multidisipliner değerlendirme sonucunda PLHH tanısı konulmuştur.

İPF tanısında, güncel rehberler BAL'ın rutin bir tanısal araç olarak kullanılmasını önermemekle birlikte, BAL, İPF'nin diğer interstisyel akciğer hastalıklarından, özellikle hipersensitivite pnömonisi ve organize pnömoni gibi fibrotik paternlerden ayırt edilmesinde önerilmektedir. Özellikle fibrotik interstisyel akciğer hastalıklarında lenfositözün ( $>$  %20 lenfosit) varlığı, hipersensitivite pnömonisine işaret edebilir ve İPF'nin dışlanmasına yardımcı olabilir. İPF hastalarında BAL'da nötrofil oranının genellikle %5 ile %20 arasında olduğu bildirilmiştir. Nötrofil sayısındaki artışın, İPF tanısı ile güçlü bir korelasyon gösterdiği ve nötrofil oranı arttıkça İPF olasılığının yükseldiği belirtilmektedir (83). 2022 İPF/PPF rehberine göre, BAL'ın tanısal katkısı MDD ile birlikte ele alınmalı ve klinik şüphe durumuna bağlı olarak kullanılmalıdır. Aynı rehberde, belirli klinik ve radyolojik bulgulara sahip

hastalarda, BAL sıvısında artmış nötrofil varlığı ve/veya lenfositöz yokluğu, İPF lehine değerlendirme yapılabileceğini göstermektedir (14). Kliniğimizde, güncel rehberler doğrultusunda radyolojik olarak tipik veya olası OİP paternine sahip ve antijen maruziyeti olmayan hastalara, MDD ile biyopsi yapılmaksızın İPF tanısı konulması nedeniyle, çalışmamızda sınırlı sayıda İPF hastası yer almaktadır. Çalışmamızda %4.7 (6/127) oranında İPF tanısı konulmuştur. Bu hastalar arasında, c-TBB ile histopatolojik tanı konulamayan bir hastada, BAL analizinde %25 nötrofil ve %8 lenfositöz saptanmasıyla multidisipliner yaklaşım sonucunda İPF tanısı konulmuştur.

BAL'ın, İAH hasta alt gruplarındaki tanısallık katkısını gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Serra ve arkadaşlarının, diffüz interstisyel akciğer hastalıklarının tanısında transbronşiyal kriyobiyopsiye BAL'ın katkısını değerlendirdikleri çalışmada, 60 olgu incelenmiş ve BAL'ın %22'sine ek katkı sağladığı rapor edilmiştir(8). Çalışmamızda ise BAL'ın tüm hastalarda multidisipliner yaklaşımla son tanıya katkı oranı %34.6 (n=44) olarak bulunmuştur. Serra ve arkadaşlarının çalışmasına kıyasla BAL'ın tanıya katkısının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu farkın, hasta sayımızın daha fazla olması ve Serra ve arkadaşlarının çalışmasında en sık görülen hasta grubunun sistemik otoimmün hastalık ilişkili İAH (17/60), bizim çalışmamızda ise en sık görülen hasta grubunun hipersensitivite pnömonisi (HP) (84/127) olmasıyla farklı hasta alt gruplarının yer almasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Hostettler ve arkadaşlarının 100 olguluk kriyobiyopsi çalışmasında, yeterli materyal elde edilen ancak spesifik histopatolojik tanı konulamayan olguların %51.1'inde (25/43) BAL, son tanıya katkı sağlamıştır (77). Çalışmamızda ise histopatolojik tanıya ulaşılamayan olgularda bu katkı %46.6 (14/30) olarak saptanmıştır. Çalışmamız sonuçları ile önceki çalışmanın sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

c-TBB'ye bağlı komplikasyonlar, özellikle pnömotoraks ve hemoraji, çeşitli klinik çalışmalarda sıklık ve şiddet açısından farklılık göstermiştir. c-TBB işlemine bağlı komplikasyonların değerlendirildiği bir metanalizde pnömotoraks sıklığının %0 ile %25.9 arasında değiştiği bildirilmiştir. Hemoraji sıklığı anlamlı düzeyde heterojenlik göstermektedir. Orta-ciddi hemoraji sıklığını bildiren çalışmalar, ortalama %26.6 (aralık: %0–78) oranında hemoraji bildirmiştir. Sıfırdan farklı komplikasyon

oranları bildiren çalışmalarda, işleme bağlı orta-ciddi hemoraji sıklığı %39 (aralık: %3–76) olarak raporlanmıştır (78). Harari ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmada, 73 hastadan oluşan bir kohortta c-TBB'nin tanısal performansı ve güvenliği değerlendirilmiş; komplikasyonlar arasında %1.4 oranında (n=1) majör kanama ve %19 oranında (n=14) bronkoskopi sırasında hafif/orta şiddette kanama bildirilmiştir. Ayrıca, %10.9 oranında (n=8) pnömotoraks gözlemlenmiş olup, bu vakaların %2.7'sinde (n=2) tüp drenajı gerekmiştir (79). R. Linhas ve arkadaşlarının çalışmasında, 90 hasta dahil edilerek pnömotoraks oranının %22.4 olduğu belirlenmiştir. Bu hastalar arasında %81.8'inde tedavi amacıyla tüp drenajı gereksinimi gözlemlenmiştir (80). Davidsen JR ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, İAH'da c-TBB tanı oranı ve komplikasyonları incelenmiş olup, 141 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, işleme bağlı mortalite veya ciddi kanama gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte, 23 hastada (%16.3) orta şiddette kanama ve 21 hastada (%14.9) pnömotoraks gelişmiş, yalnızca 14 hastada (%9.9) tüp drenajı gereksinimi tespit edilmiştir (81). O'Mahony ve arkadaşlarının 100 hastalık çalışmasında hemoraji oranı %34 olarak bildirilmiş, soğuk salin veya epinefrin gerektiren orta dereceli hemoraji oranı ise %18 olarak saptanmıştır. Pnömotoraks oranı %17 olup, bu hastalardan 5'ine tüp torakostomi uygulanmıştır. Çalışmada ciddi hemoraji veya hayati tehdit eden başka bir komplikasyon gözlemlenmemiştir (82). Serra ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, en az bir komplikasyon gelişme oranı %47 olarak bildirilmiştir. Grade I hemoraji oranı %18, Grade II hemoraji oranı ise %17 olarak kaydedilmiştir. Pnömotoraks oranı %12 olarak belirlenmiş olup, c-TBB ve BAL ile ilişkili ciddi hemoraji veya diğer ciddi komplikasyonlar gözlemlenmemiştir (8). Çalışmamızda, BAL ile ilişkili herhangi bir komplikasyon gözlemlenmemiştir. c-TBB işlemine bağlı ise hastaların %42.5'inde en az bir komplikasyon görülmüştür. En sık görülen komplikasyon hemorajidir ve 43 hastada (%33.8) saptanmıştır. Hemoraji gelişen vakalarda en yaygın tip Grade I hemorajidir (n=24, %55.8); geri kalan 19 hastada ise Grade II hemoraji gözlemlenmiştir. Pnömotoraks oranı %17.3 (22/127) olarak saptanmıştır, bunlardan 7'sine oksijen tedavisi verilmiş, 15'ine ise toraks tüpü uygulanmıştır. Önceki çalışmalara benzer komplikasyon oranları bildirilmiş olup, hayati tehdit eden ciddi komplikasyonlar gözlemlenmemiştir.

## 6. LİMİTASYON

Çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli bir tasarıma sahip olması, çalışmanın başlıca sınırlamaları arasında yer almaktadır.



## 7. SONUÇ

Sonuç olarak, BAL'ın İAH'ların multidisipliner tanı sürecine önemli bir katkı sağladığı saptanmıştır. Özellikle non-fibrotik hipersensitivite pnömonisi olgularında, BAL'ın istatistiksel olarak anlamlı bir tanısal katkı sağladığı belirlenmiştir. c-TBB ile histopatolojik tanı konulamayan olgularda ise BAL, en yüksek katkıyı fibrotik HP grubunda sağlamıştır. BAL ve c-TBB'nin birlikte kullanılması, İAH'ların multidisipliner değerlendirme sürecinde tanısal verimliliği artıran, güvenli ve etkili bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir.



## 8. KAYNAKLAR

1. Kronborg-White S, Folkersen B, Rasmussen TR, Voldby N, Madsen LB, Rasmussen F, et al. Introduction of cryobiopsies in the diagnostics of interstitial lung diseases - experiences in a referral center. *Eur Clin Respir J*. 2017;4(1):1274099.
2. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M, Martinez FJ, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):925-34.
3. Cottin V, Valenzuela C. Diagnostic approach of fibrosing interstitial lung diseases of unknown origin. *Presse Med*. 2020 Jun;49(2):104021. doi: 10.1016/j.lpm.2020.104021. Epub 2020 May 11. PMID: 32437843.
4. Belperio JA, Shaikh F, Abtin FG, Fishbein MC, Weigt SS, Saggarr R, Lynch JP 3rd. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Sarcoidosis: A Review. *JAMA*. 2022 Mar 1;327(9):856-867. doi: 10.1001/jama.2022.1570. PMID: 35230389.
5. Zayed Y, Alzghoul BN, Hyde R, Wadood Z, Banifadel M, Khasawneh M, Maharrey PB, Saker H, Harden C, Barnes G, Gomez-Manjarres D, Patel D, Faruqi I, Mehrad B, Mehta HJ. Role of Transbronchial Lung Cryobiopsy in the Diagnosis of Interstitial Lung Disease: A Meta-analysis of 68 Studies and 6300 Patients. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2023 Apr 1;30(2):99-113. doi: 10.1097/LBR.0000000000000865. PMID: 35698283; PMCID: PMC10448786.
6. Zayed Y, Alzghoul BN, Hyde R, Wadood Z, Banifadel M, Khasawneh M, Maharrey PB, Saker H, Harden C, Barnes G, Gomez-Manjarres D, Patel D, Faruqi I, Mehrad B, Mehta HJ. Role of Transbronchial Lung Cryobiopsy in the Diagnosis of Interstitial Lung Disease: A Meta-analysis of 68 Studies and 6300 Patients. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2023 Apr 1;30(2):99-113. doi: 10.1097/LBR.0000000000000865. PMID: 35698283; PMCID: PMC10448786.
7. Chang SL, Tsai HC, Lin FC, Chao HS, Chou CW, Chang SC. Clinical usefulness of bronchoalveolar lavage in patients with interstitial lung diseases: a pilot

study. *J Thorac Dis.* 2020 Jun;12(6):3125-3134. doi: 10.21037/jtd-19-3659. PMID: 32642234; PMCID: PMC7330750.

8. Serra C, Torrego A, Pajares V, Millan-Billi P, Barril S, Alonso A, et al. Bronchoalveolar Lavage Complements Transbronchial Cryobiopsy Diagnosis in Diffuse Interstitial Lung Diseases. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2022;29(1):39-47.

9. Demedts M, Wells AU, Anto JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J Suppl.* 2001;32:2s-16s.

10. American Thoracic S, European Respiratory S. 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 Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304.

11. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-48.

12. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44-e68.

13. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):138-53.

14. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47.

15. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgun M, Cetinkaya E, Turan O, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J*. 2014;8(1):55-62.
16. Aycicek O, Cetinkaya E, Demirci Ucsular F, Bayram N, Senyigit A, Aksel N, et al. Research Burden of Interstitial Lung Diseases in Turkey - RBILD. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2022;39(1):e2022006.
17. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet PY, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
18. Özlü T, Metintaş, M., Karadağ, M., Kaya, A. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları* 2010.
19. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:157-79.
20. Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, Agarwala P, Spiegler P, Kasselmann LJ, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Molecular mechanisms and potential treatment approaches. *Respir Investig*. 2020;58(5):320-35.
21. Heukels P, Moor CC, von der Thusen JH, Wijzenbeek MS, Kool M. Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment. *Respir Med*. 2019;147:79-91.
22. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017;389(10082):1941-52.
23. Selman M, Pardo A, King TE, Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(4):314-24.
24. Lettieri CJ, Veerappan GR, Parker JM, Franks TJ, Hayden D, Travis WD, et al. Discordance between general and pulmonary pathologists in the diagnosis of interstitial lung disease. *Respir Med*. 2005;99(11):1425-30.

25. Mathai SV, Patel S, Jorde UP, Rochlani Y. Epidemiology, Pathogenesis, and Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2022;18(2):78-93.
26. King TE, Jr., Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2011;378(9807):1949-61.
27. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(4):315-21.
28. Boros PW, Franczuk M, Wesolowski S. Value of spirometry in detecting volume restriction in interstitial lung disease patients. *Spirometry in interstitial lung diseases. Respiration.* 2004;71(4):374-9.
29. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-68.
30. Gould GA, Redpath AT, Ryan M, Warren PM, Best JJ, Flenley DC, et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur Respir J.* 1991;4(2):141-6.
31. Hansell DM, Rubens MB, Padley SP, Wells AU. Obliterative bronchiolitis: individual CT signs of small airways disease and functional correlation. *Radiology.* 1997;203(3):721-6.
32. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008;63 Suppl 5:v1-58.
33. Ulubay G, Oner Eyuboglu F. [Cardiopulmonary exercise testing]. *Tuberk Toraks.* 2006;54(1):90-8.
34. Marciniuk DD, Gallagher CG. Clinical exercise testing in interstitial lung disease. *Clin Chest Med.* 1994;15(2):287-303.
35. Kelley MA, Daniele RP. Exercise testing in interstitial lung disease. *Clin Chest Med.* 1984;5(1):145-56.

36. Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest*. 2007;132(1):207-13.

37. Muller NL. Clinical value of high-resolution CT in chronic diffuse lung disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;157(6):1163-70.

38. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Elicker BM, Leung JW. High-resolution CT of the lung: patterns of disease and differential diagnoses. *Radiol Clin North Am*. 2005;43(3):513-42, viii.

39. Demirkazık FB. İnterstisyel akciğer hastalıklarının tanı ve takibinde radyolojinin rolü.

Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014;2 (3):291-312. 2014.

40. Mueller-Mang C, Grosse C, Schmid K, Stiebellehner L, Bankier AA. What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics*. 2007;27(3):595-615.

41. Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM. Challenges in pulmonary fibrosis . 4: smoking-induced diffuse interstitial lung diseases. *Thorax*. 2007;62(10):904-10.

42. Elicker B. WR. Elicker B., Webb. R. Fundamentals of high-resolution lung CT 2nd ed. Philadelphia, Pennsylvania :Wolters Kluwer, 2019.

43. FD A. İlaçlara bağlı akciğer hastalıklarında radyoloji. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Tropics* 2013;6(2):60-5.

44. Sakai F, Johkoh T, Kusumoto M, Arakawa H, Takahashi M. Drug-induced interstitial lung disease in molecular targeted therapies: high-resolution CT findings. *Int J Clin Oncol*. 2012;17(6):542-50.

45. Ahmet K. The main differences between connective tissue diseases-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis.

*Journal of Turkish Society for Rheumatology*, vol. 13, no. 1, Apr. 2021.

46. Akıncı Özyürek B. SdÇE, P. , Bozkuş F. , Kaymaz D. , Babaoğlu O. , Öztürk H. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarına Güncel Yaklaşım: MediHealth Academy; 2023.

47. Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *Radiographics*. 2004;24(1):87-104.
48. Magee AL, Montner SM, Husain A, Adegunsoye A, Vij R, Chung JH. Imaging of Hypersensitivity Pneumonitis. *Radiol Clin North Am*. 2016;54(6):1033-46.
49. Shobeirian F, Mehrian P, Doroudinia A. Hypersensitivity Pneumonitis High-resolution Computed Tomography Findings, and Their Correlation with the Etiology and the Disease Duration. *Prague Med Rep*. 2020;121(3):133-41.
50. Tzouvelekis A, Kouliatsis G, Anevlavis S, Bouros D. Serum biomarkers in interstitial lung diseases. *Respir Res*. 2005;6(1):78.
51. Ross C, Makhzoum JP, Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol*. 2022;9(3):153-66.
52. Poletti V, Ravaglia C, Gurioli C, Piciucchi S, Dubini A, Cavazza A, et al. Invasive diagnostic techniques in idiopathic interstitial pneumonias. *Respirology*. 2016;21(1):44-50.
53. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, 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(9):1004-14.
54. O K. 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.
55. Welker L, Jorres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2004;24(6):1000-6.
56. Kebbe J, Abdo T. Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl 10):S996-S1010.

57. Patel NM, Pohlman A, Husain A, Noth I, Hall JB, Kress JP. Conventional transbronchial needle aspiration decreases the rate of surgical sampling of intrathoracic lymphadenopathy. *Chest*. 2007;131(3):773-8.
58. Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN, Gupta D. Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2012;106(6):883-92.
59. Poletti V, Chilosi M, Olivieri D. Diagnostic invasive procedures in diffuse infiltrative lung diseases. *Respiration*. 2004;71(2):107-19.
60. Rodgers BM, Rosenfeld M, Talbert JL. Endobronchial cryotherapy in the treatment of tracheal strictures. *J Pediatr Surg*. 1977;12(3):443-9.
61. Mathur PN, Wolf KM, Busk MF, Briete WM, Datzman M. Fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction. *Chest*. 1996;110(3):718-23.
62. Babiak A, Hetzel J, Krishna G, Fritz P, Moeller P, Balli T, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration*. 2009;78(2):203-8.
63. Erdoğan ÇETİNKAYA MA. Transbronchial Lung Cryobiopsy in the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases.
64. Turan D, Uğur Chousein EG, Koç AS, Çörtük M, Yıldırım Z, Demirkol B, Özgül MA, Çınarka H, Akalın N, Yardımcı AH, Çetinkaya E. Transbronchial cryobiopsy for diagnosing parenchymal lung diseases: real-life experience from a tertiary referral center. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2021;38(1):e2021004. doi: 10.36141/svdlld.v38i1.11029. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33867791; PMCID: PMC8050620.)
65. Light RW. Pleural controversy: optimal chest tube size for drainage. *Respirology*. 2011 Feb;16(2):244-8. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01913.x. PMID: 21166742.
66. Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA, Bibby AC, Blyth KG, Corcoran JP, Edey A, Evison M, de Fonseka D, Hallifax R, Harden S, Lawrie I, Lim E,

McCracken D, Mercer R, Mishra EK, Nicholson AG, Noorzad F, Opstad KS, Parsonage M, Stanton AE, Walker S. British Thoracic Society Guideline for pleural disease. *Thorax*. 2023 Nov;78(11):1143-1156. doi: 10.1136/thorax-2023-220304. Epub 2023 Aug 8. PMID: 37553157.

67. UptoDate Evaluation and management of the non ventilated, hospitalized adult patient with acute hypoxemia

68. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, Bargagli E, Chung JH, Collins BF, Bendstrup E, Chami HA, Chua AT, Corte TJ, Dalphin JC, Danoff SK, Diaz-Mendoza J, Duggal A, Egashira R, Ewing T, Gulati M, Inoue Y, Jenkins AR, Johannson KA, Johkoh T, Tamae-Kakazu M, Kitaichi M, Knight SL, Koschel D, Lederer DJ, Mageto Y, Maier LA, Matiz C, Morell F, Nicholson AG, Patolia S, Pereira CA, Renzoni EA, Salisbury ML, Selman M, Walsh SLF, Wuyts WA, Wilson KC. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Aug 1;202(3):e36-e69. doi: 10.1164/rccm.202005-2032ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 1;203(1):150-151. doi: 10.1164/rccm.v203erratum1. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Aug 15;206(4):518. doi: 10.1164/rccm.v206erratum4. PMID: 32706311; PMCID: PMC7397797.

69. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, Abston E, Bernstein RC, Blankstein R, Chen ES, Culver DA, Drake W, Drent M, Gerke AK, Ghobrial M, Govender P, Hamzeh N, James WE, Judson MA, Kellermeyer L, Knight S, Koth LL, Poletti V, Raman SV, Tukey MH, Westney GE, Baughman RP. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Apr 15;201(8):e26-e51. doi: 10.1164/rccm.202002-0251ST. PMID: 32293205; PMCID: PMC7159433.

70. Fira-Mladinescu O, Suppini N, Olteanu GE, Fira-Mladinescu C, Traila D. Bronchoalveolar Lavage as a Diagnostic Tool in an Atypical Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jun 4;12(6):1394. doi: 10.3390/diagnostics12061394. PMID: 35741204; PMCID: PMC9221967.

71. Hetzel J, Wells AU, Costabel U, Colby TV, Walsh SLF, Verschakelen J, Cavazza A, Tomassetti S, Ravaglia C, Böckeler M, Spengler W, Kreuter M, Eberhardt R, Darwiche K, Torrego A, Pajares V, Muche R, Musterle R, Horger M, Fend F, Warth A, Heußel CP, Piciucchi S, Dubini A, Theegarten D, Franquet T, Lerma E, Poletti V, Häntschel M. Transbronchial cryobiopsy increases diagnostic confidence in interstitial lung disease: a prospective multicentre trial. *Eur Respir J*. 2020 Dec 10;56(6):1901520. doi: 10.1183/13993003.01520-2019. PMID: 32817003.

72. Sobiecka M, Szturmowicz M, Lewandowska KB, Barańska I, Zimna K, Łyżwa E, Dybowska M, Langfort R, Radwan-Röhrenscheff P, Roży A, Tomkowski WZ. Bronchoalveolar Lavage Cell Count and Lymphocytosis Are the Important Discriminators between Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Mar 1;13(5):935. doi: 10.3390/diagnostics13050935. PMID: 36900078; PMCID: PMC10000588.

73. Patolia S, Tamae Kakazu M, Chami HA, et al. Bronchoalveolar Lavage Lymphocytes in the Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis among Patients with Interstitial Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(11):1455-1467. doi:10.1513/AnnalsATS.202005-420OC

74. Wessendorf TE, Bonella F, Costabel U. Diagnosis of sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49:54–62.

75. Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, Wu R, Corley D, Springmeyer SC. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest*. 1993 Aug;104(2):352-61. doi: 10.1378/chest.104.2.352. PMID: 8339618.

76. Vassallo R, Harari S, Tazi A. Current understanding and management of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax*. 2017 Oct;72(10):937-945. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210125. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28689173.

77. Hostettler KE, Tamm M, Bubendorf L, et al. Integration of transbronchial cryobiopsy into multidisciplinary board decision: a single center analysis of one hundred consecutive patients with interstitial lung disease. *Respir Res*. 2021;22(1):228. Published 2021 Aug 14. doi:10.1186/s12931-021-01821-w

78. Johansson 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(10):1828-1838. doi:10.1513/AnnalsATS.201606-461SR)

79. Harari S, Cereda F, Pane F, et al. Lung cryobiopsy for the diagnosis of interstitial lung diseases: a series contribution to a debated procedure. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(9):606.)

80. Linhas R, Marçôa R, Oliveira A, Almeida J, Neves S, Campainha S. Transbronchial lung cryobiopsy: Associated complications. *Rev Port Pneumol* (2006). 2017 Nov-Dec;23(6):331-337. doi: 10.1016/j.rppnen.2017.07.001. Epub 2017 Aug 9. PMID: 28800873.

81. Davidsen JR, Skov IR, Louw IG, Laursen CB. Implementation of transbronchial lung cryobiopsy in a tertiary referral center for interstitial lung diseases: a cohort study on diagnostic yield, complications, and learning curves. *BMC Pulm Med.* 2021 Feb 25;21(1):67. doi: 10.1186/s12890-021-01438-1. PMID: 33632180; PMCID: PMC7908747.

82. O'Mahony AM, Burke L, Cavazza A, Maher MM, Kennedy MP, Henry MT. Transbronchial lung cryobiopsy (TBLC) in the diagnosis of interstitial lung disease: experience of first 100 cases performed under conscious sedation with flexible bronchoscope. *Ir J Med Sci.* 2021 Nov;190(4):1509-1517. doi: 10.1007/s11845-020-02453-7. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33471301.

83. Efaref B, Ebang-Atsame G, Rabiou S, Diarra AS, Tahiri L, Hammam N, Smahi M, Amara B, Benjelloun MC, Serraj M, Chbani L, El Fatemi H. The diagnostic value of the bronchoalveolar lavage in interstitial lung diseases. *J Negat Results Biomed.* 2017 Mar 1;16(1):4. doi: 10.1186/s12952-017-0069-0. PMID: 28245857; PMCID: PMC5331687.

84. Xu W, Xiao Y, Liu H, Qin M, Zheng W, Shi J. Nonspecific interstitial pneumonia: clinical associations and outcomes. *BMC Pulm Med.* 2014 Nov 7;14:175. doi: 10.1186/1471-2466-14-175. PMID: 25380997; PMCID: PMC4236489.