

Fistüller

Tayfun Çalışkan

*SBÜ Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul*

Fistüller iki ana gruba ayrılmaktadır:

1. Solunum sistemi fistülleri:
 - I. Bronkoplevral fistül (BPF)
 - II. Alveoloplevral fistül (APF)
2. Solunum sistemi ile sindirim sistemi arasındaki fistüller:
 - I. Trakeo-özefageal fistül (TEF)
 - II. Bronko-özefageal fistül (BEF)
 - III. Bronko-gastrik fistül (BGF)

Solunum Sistemi Fistülleri Tanımı ve Tanısı

Solunum sistemi fistülü; trakeobronşiyal sistem ile pleval boşluk arasında bir bağlantı olmasıdır. Bronkoplevral fistül (BPF) (santral, gerçek BPF); bir ana bronş, lobar veya segmental bronş ile pleval boşluk arasındaki bağlantıdır (1). Pulmoner rezeksiyon sonrasında insidansı %1.4-2.2, lobektomi sonrasında %1.2-1.4 ve pnömonektomi sonrasında %4.4-14.3 arasında değişir (2,3). Etiyolojik olarak en sık neden, pulmoner rezeksiyondur, diğer nedenler; enfeksiyonlar, nekrotizan akciğer hastalıkları, toraks travması, pleval veya bronkoskopik işlemler, akciğer kanseri için uygulanan kemo-terapi veya radyoterapi, persistan spontan pnömotoraks ve daha az sıklıkla tüberkülozdur (4). Erken, postoperatif BPF, genellikle santral olup, esasen teknik başarısızlık nedeniyle meydana gelir. Primer cerrahi onarım (tekrar rezeksiyon ve güdük revizyonu) ile tedavi edilir. Geç dönemde gelişen BPF'ler sıklıkla distal parankimal defektler nedeniyle meydana gelir ve tanı ve tedavisi daha zor olabilen daha küçük bir bağlantı şeklindedir (5).

Alveoloplevral fistül (APF) (periferik tip BPF, alveoler hava kaçağı) ise bir segmental bronşun distalindeki akciğer parankimi ile plevral boşluk arasındaki bağlantıdır. Pnö-monektomi dışındaki pulmoner rezeksiyonlar sonrasında sık görülür ve tedavisinde nadiren cerrahi gerekir. Periferik fistüller, alta yatan hastalığa ve hastanın klinik durumuna göre tedavi edilir (1). BPF ve APF, yanlışlıkla birbirlerinin yerine kullanılmaktadır. Ancak her iki problemin anatomik lokalizasyonu, oluş mekanizması ve dolayısıyla tedavisi birbirinden farklıdır. Hava kaçağı, postoperatif en sık görülen komplikasyondur ve insidansı %8-26'dır. Hastane yatış süresini uzatır, dolayısıyla maliyeti arttırır ve ampiyem ve diğer komplikasyonların artışı ile ilişkilidir. Tedavisinde, cerrahi işlemler nadiren gerekir ve göğüs tüpü uygulaması ile konservatif tedavi, %95'inde başarılıdır (6).

Hava kaçakları fonksiyonel olarak dörde ayrılır (7):

1. **Devamlı:** En büyüğü ve en az görülenidir. Tüm solunum boyunca (inspiryum ve ekspiryum) hava kaçağı vardır. BPF'ü olan veya mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda görülür.
2. **İnspiratuvar:** Oldukça büyük APF veya küçük bir BPF'ü olan veya mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda görülür.
3. **Ekspiratuvar:** Genellikle APF'e bağlıdır ve pulmoner cerrahi sonrasında sık görülür.
4. **Zorlu ekspiratuvar:** Sadece öksürme sırasında kaçak vardır. Ventilatör kullanmayan hastalarda, elektif cerrahi sonrasındaki kaçakların %98'den fazlasının nedenidir.

Uzamış hava kaçağı; > 5 gün devam eden hava kaçağıdır (8). Uzamış hava kaçağı yerine persistan hava kaçağı tanımı da kullanılmaktadır. Postoperatif uzamış hava kaçaklarının çoğunluğunun nedeni, alveoler hava kaçaklarıdır (9). BPF ve uzamış hava kaçağı ayrımı önemlidir; çünkü tedavileri farklıdır. Uzamış hava kaçağı insidansı %6.7, lobektomi sonrası %8 ve wedge rezeksiyon/segmentektomi sonrasında %4.4'dür. Preoperatif FEV₁, postoperatif uzamış hava kaçağı için en iyi prediktördür (10). Göğüs drenaj sisteminde kabarcıkların görülmesi, ilerleyici subkutan amfizem veya genişleyen pnömotoraks varlığı ile anlaşılır. Tedavisinde, göğüs tüpü ile takip, pnömoperitonium, kan yaması, intrabronşiyal valfler, Hemlich valf veya cerrahi tedavi uygulanmaktadır (8).

BPF'de klinik; akut, subakut veya kronik olabilir (11). Akut tablo; ani dispne, hipotansiyon, subkutan amfizem, öksürük ile pürülan balgam, mediasten ve trakeanın karşı tarafa yer değiştirmesi, persistan hava kaçağı, akciğer grafisinde plevral effüzyonun azalması veya kaybolması ile kendini gösteren, tansiyon pnömotoraks veya asfiksiye bağlı hayati tehdit eden bir durumdur. Subakut tabloda semptomlar daha silik olup, ateş, terleme ve produktif öksürük görülür. Kronik form, genellikle bir enfeksiyon ile birlikte ve fibrozis nedeniyle genellikle mediastinal yer değiştirmesi izlenmez, tanı daha zordur. Akciğer grafisinde: akciğer rezeksiyonu veya göğüs travması sonrasında

mediastinal şift veya hava sıvı seviyesinin azalması şeklinde görülen yeni veya artmış bir pnömotoraks, BPF varlığını düşündürmelidir.

Fiberoptik bronkoskopi (FOB), BPF tanısında ve yerinin lokalizasyonunda kullanılmaktadır. FOB ile bronşiyal güdüğün kıkırdak ve membranöz duvarların durumu değerlendirilebilir ve yara yeri enfeksiyonu, nekroz ve tümör rekürrensi varlığına bağlı güdüğ sorunları tespit edilir (5). Pulmoner rezeksiyon sonrasında, bronşiyal ayrılma veya fistül ağız görülerek kolayca proksimal bir BPF'ün tanısı konur ve lokalizasyonu tespit edilir. Periferik fistül varlığında, FOB ile tanı daha zordur. FOB'un çalışma kanalından uygulanan serum fizyolojik ile bronşiyal yıkamada güdükte veya segmental bronşta kabarcıkların görülmesi ile BPF varlığı anlaşılır. Bu esnada, hastadan öksürmesi istenebilir. FOB ile BPF tespit edilemeyenlerde, balon kateter (Fogarty kateter gibi) ile lokalizasyon tespit edilmeye çalışılır. Balon oklüzyon tekniği, tanı amacıyla kullanılmaktadır. FOB içerisinden metilen mavisi uygulanarak, göğüs tüpünden gelen metilen mavisinin görülmesi ile tanı konabilir. Kapnografi de BPF tanısı için kullanılabilir. Bronkoskobun içerisinden ilerletilen bir polietilen kateter, kapnografiye bağlanır ve farklı bronşlarda end-tidal karbondioksit miktarı ölçülür. BPF varlığı, önceden su altı drenaj sisteminden ayrılan göğüs tüpü nedeniyle atmosfere bağlı olan bir segment veya subsegmentte kapnografik trasenin yokluğu ile anlaşılır (12). FOB ile ayrıca, altta yatan tüberküloz gibi enfeksiyöz hastalıkların tanısı ve ekartasyonu yapılabilir. FOB, tedavi yaklaşımını belirlemede de çok önemlidir, BPF'ün santral veya periferik lokalizasyonu ve boyutları belirlenebilir.

Öneri

BPF ön tanılı hastalara, tanının doğrulanması ve tedavi planlaması amacıyla FOB yapılmalıdır.

Solunum Sistemi Fistüllerinde Endobronşiyal Kapama Tedavileri

BPF tedavisinde ilk endobronşiyal uygulama, 1977 yılında Ratliff ve ark. tarafından yapılmıştır (13). Günümüze kadar çok farklı endobronşiyal maddeler veya uygulamalar bu amaçla kullanılmıştır:

1. Dolgu maddeleri (Sealant):

I. Sentetik

1. Polietilen glikol (PEG) bazlı: Coseal (Baxter Healthcare) (14)

II. Natürel polipeptid/protein bazlı polimerler:

1. Fibrin bazlı; Tisseel/ Tissucol (Baxter Healthcare) (15), Evicel (Ethicon, Inc).
2. Albümin bazlı: BioGlue (CryoLife, Inc) (16), Progel (Bard Davol, Inc)

2. Sklerozanlar:

- I. Polidokanol (3)
- II. Etanolamin (17)
- III. Tetrasiklin (18)

3. Yapıştırıcılar (Glue):

- I. Siyanoakrilat: Histoacryl (B. Braun Corporation) (16,19)
- II. Oksitize rejener selüloz: Surgicel (Ethicon, Inc) (20)
- III. Gelfoam (21)

4. Diğerleri:

- I. Vasküler oklüzyon koileri (22,23)
- II. Watanabe silikon spigot (Novatech) (24,25)
- III. Amplatzer cihazları ve vasküler plakları (26)
- IV. Angio-Seal (27)
- V. Ağ (Mesh): poliglikolik asit mesh (28), selüloz mesh (29)
- VI. Yama (Patch): Fibrin yapıştırıcı kaplı kollajen yama (30)
- VII. Gümüş nitrat (31)
- VIII. Karbolik asit (32)

IX. Mezenkimal kök hücre (33), yağdan türetilen stroma hücreleri (34)

Cardillo ve ark. tarafından pulmoner rezeksiyon sonrasında BPF'ü olan 35 hastaya, primer bronkoskopik tedavi ve 17 hastaya primer cerrahi uygulanmıştır (3). Endoskopik tedavi, canlı güdüğü olan ve < 1 cm BPF'lerde uygulanmıştır. Tedavide; çok küçük BPF için mekanik abrazyon, küçük BPF için submukozal polidokanol enjeksiyonu, orta BPF için siyanoakrilat ve büyük (> 6 mm, < 8 mm) ve çok büyük (> 8 mm) BPF için hibrid teknikler (siyanoakrilat ve genişleyebilen sentetik bir plak) kullanılmıştır. Endoskopik tedavi ile kür oranı %80 ve cerrahi onarım ile %88.2 bulunmuştur. Endoskopik tedavi ile çok küçük (< 2 mm) fistüllerde kür oranı %92.3, endoskopik tedavi ve cerrahi tedavi ile kür oranları sırasıyla, küçük fistüllerde (> 2 mm, < 3 mm) %71,4 ve %100, orta fistüllerde (> 3 mm, < 6 mm) %80 ve %75 iken cerrahi tedavi ile büyük (> 6 mm, < 8 mm) fistüllerde kür oranı %100 olarak bildirilmiştir. Bronkoskopik endobronşiyal tedaviler ile, büyük BPF dışında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bir derlemede bronkoskopik tekniklerin tedavi başarısı %30 ve uygulama yapılan hastalarda mortalite %40 saptanmıştır (35). Hastaların çoğunda, çok sayıda bronkoskopik işlem gerekmiştir. Scappaticci ve ark. postoperatif BPF'lü 12 hastada, endoskopik olarak doku yapıştırıcısı (metilen-2-siyanoakrilat) kullanmış ve 10 hastada başarılı (%83) olmuştur (36). Geç (> 15 gün) BPF'de, fistülün endoskopik kapanması başarılıabilmiş ancak ampiyem devam etmiş ve ek cerrahi işlemler gerekmiştir. Aynı grubun diğer bir çalışmasında, postoperatif BPF nedeniyle 20 hasta endobronşiyal tedavi uygulanmıştır (37). BPF'lerin, 13'ü erken (< 15 gün) veya 7'si geç (> 15 gün) ve hastaların 14'ünde (%75)

başarılı olmuştur. Küçük fistüllerde (< 5 mm), başarı oranı %92, büyüklerde %28, erken ve küçük fistüllerin tamamında eşlik eden ampiyem iyileşmiş, geç fistüllerin 1/7'si iyileşmiştir. Özellikle küçük ve erken fistüllerin tedavisinde, endoskopik tedavi, geçerli bir tedavi yöntemidir. Bronkoskopik tedavinin avantajı, başarısızlık durumunda tekrarlanabilir olması ve sonraki cerrahi tedaviye engel olmamasıdır. Bronkoskopik BPF tedavisi, özellikle fiziki durumu nedeniyle cerrahi uygulanamayan hastalarda etkili bir tedavi alternatifi olabilir. Küçük fistüller (< 3-5 mm), primer endoskopik tedaviye daha iyi yanıt vermektedir. Endobronşiyal tedavi, minimal invazivdir, hastane mortalitesi ve rekürrensi düşüktür. Hollaus ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, postoperatif BPF nedeniyle 29 hastaya, endoskopik tedavi (< 3 mm ise tissucol, > 3 mm ise fibrin ve gözenekli baldır kemiği) uygulanmıştır ve 9 hastada iyileşme olmuş ve göğüs tüpü çekilmiş (%64), 7 hastada fistül kapanmış ancak persistan kronik ampiyem nedeniyle kalıcı drenaj gerekmiş, yedi hastada fistül açık kalmış, altı hasta ölmüş, toplam fistül kapanma oranı %35.6 olarak bildirilmiştir (38).

Endobronşiyal tedaviler, maliyet-etkin, güvenli ve geçerli tedavilerdir. Chawla ve ark. tarafından, BPF tedavisi için dokuz hastaya, intrabronşiyal N-bütül-siyanoakrilat uygulanmıştır (39). 8 hastada tedavi başarılı olmuş (%88.8), fistül büyüklüğü > 8 mm olan bir hastada başarısız olmuş ve cerrahi tedavi uygulanmıştır. Altı aylık takip ile komplikasyon saptanmamıştır. Katoch ve ark. kronik BPF/hava kaçağı olan 25 hastaya endoskopik dolgu maddesi (Biogluce, Tissel) ve endovasküler koil kullanmışlar (16) ve sadece APF gibi küçük fistüllerde tedavi başarılı olmuş ve güdük kaçağı ve büyük fistüllerde rekürrens nedeniyle cerrahi girişim gerekmiştir. Bronkoskopik hidrojel uygulaması, etkili ve minimal invaziv bir uygulamadır. Mehta ve ark. APF nedeniyle 22 hastaya hasta başına 1-3 arasında sentetik hidrojel (CoSeal; Baxter Healthcare Corporation) uygulamıştır (14). Hastaların %86'da tam iyileşme sağlanmış ve 4.3 gün içerisinde göğüs tüpü çekilmiştir.

Amplatzler cihazları ve vasküler plakları, santral BPF'ü olan 31 hastaya, bronkoskopik olarak uygulanmıştır (26). Hastaların %96'sında hızlı yanıt alınmış ve semptomları hızla kaybolmuştur. Kısa dönem (< 30 gün) mortalite %13 saptanmış, takip sonunda, hastaların %45'i hayatta kalmıştır. BPF rekürrensi nedeniyle ölen hasta olmamıştır. Watanabe Yoichi ve ark. ilk olarak silikon ile bronşiyal oklüzyonunu 1991 yılında gerçekleştirmiştir (40). Balon testi ile etkilenen bronş belirlenmiş ve 60 hastaya FOB ile endobronşiyal Watanabe spigot (EWS) bronş oklüzyonu uygulanmış ve %96.7'sinde teknik olarak başarılı olmuştur. Hava kaçağı, hastaların %39.7'sinde durmuş ve %37.9'unda azalmıştır. İşleme bağlı komplikasyon saptanmamıştır. Postoperatif BPF tedavisi için 12 hastaya, bronkoskopi ile %100 karbolik asit instilasyonu uygulaması ve tedavi başarısı %100 olarak bildirilmiş, komplikasyon gelişmemiştir (32). Bouaya ve ark. postoperatif BPF tedavisinde 17 hastada, plevral drenaj, yeterli antibiyotik tedavisi ve FOB ile endoskopik olarak gümüş nitrat ile fistül kapatılmasını içeren konservatif tedavinin yerini araştırmıştır. Onaltı hastada tedavi başarılı olmuş ve cerrahiye

alternatif, etkin bir tedavi olduğu belirtilmiştir (31). Yamamoto ve ark. postoperatif BPF tedavisinde, FOB ile, 3 mm olan fistüllerde poliglikolik asit mesh (iki hastaya) ve daha büyük fistüllerde fibrin yapıştırıcı ile birlikte poliglikolik asit mesh (beş hastaya) uygulamıştır (28). Bronkoskopik işlemler ortalama iki kez tekrarlanmıştır. İşleme bağlı komplikasyon ve ölüm saptanmamış ve tüm hastalarda işlem, başarılı olmuştur. Fuso ve ark. pulmoner rezeksiyon sonrasında uygulanan endoskopik tedavileri incelemiştir (2). Pulmoner rezeksiyon yapılan 786 hastadan 18'inde (%2.2), büyüklüğü < 1 mm ve 6 mm arasında olan BPF saptanmıştır. Konservatif tedavi ve endobronşiyal tedavi birlikte uygulanan hastalarda, tek başına konservatif tedavi ile kıyaslandığında, fistülün iyileşme zamanı, daha kısa bulunmuş (15.4 ± 13.2 ve 25.8 ± 13.2 gün, sırasıyla) ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. BPF tedavisinde, endobronşiyal tedavilerin yeri ve cerrahi tedavi ile karşılaştırıldığı randomize, kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bugüne kadar olgu serisi ve olgu sunumu şeklinde çalışmalar yapılmıştır.

ÖNERİ: Endobronşiyal kapama tedavileri, cerrahinin yüksek riskli olduğu BPF tanılı hastalarda, ana tedavi veya cerrahiye bir köprü tedavisi olarak düşünülebilir. Bu tedaviler, girişimsel pulmonoloji ünitesi bulunan merkezlerde, deneyimli bir ekip tarafından ve seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır. BPF tedavisinde kullanılacak çok sayıda endobronşiyal kapama tedavi alternatifi vardır; ancak hangisinin seçileceğine dair tavsiyede bulunabilecek düzeyde yeterli bilimsel veri yoktur. Küçük (< 3-5 mm) BPF'lerin endobronşiyal kapama tedavileri ile tedavi başarısı daha yüksektir. Büyük BPF'ler (> 8 mm) cerrahi yöntem ile tedavi edilmelidir.

Solunum Sistemi Fistüllerinde Endobronşiyal Valfler

Endobronşiyal valfler (EBV), APF ve BPF tedavisinde, muhtemelen en çok bilinen ve en başarılı tedavi yöntemlerinden biridir (41). İki bilinen tipi vardır: Zephyr valf (ZEBV, Pulmonx, Inc) ve Spiration IBV (intrabronşiyal valf) valf (Spiration, Inc). Endobronşiyal tek yönlü valfler, 2003 yılından beri kullanılmaktadır (42). EBV, havanın çıkışına izin verir; ancak girişine izin vermez. EBV, aslında amfizem hastalarında, bronkoskopik akciğer hacim azaltılması amacıyla üretilmişlerdir; ancak bu endikasyonda kullanımı ile ilgili yeterli kanıt olmadığı için FDA tarafından, bu endikasyonda kullanımı henüz onaylanmamıştır. Akciğer rezeksiyonu sonrasında, persistan (> 7 gün) hava kaçağı olan hastalarda, BPF tedavisinde IBV valf sistemi kullanımı 2008 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Uygun tedaviye rağmen beş gün süre ile devam eden BPF'lü hastalarda, EBV tedavisi düşünülebilir (42).

Persistan pulmoner hava kaçağı tedavisinde EBV kullanımı ile ilgili en fazla hasta sayısına sahip çalışma Travaline ve ark. tarafından yapılmıştır (43). Bu çalışmada, 40 hastaya, hasta başına bir-dokuz adet arasında ZEBV valf uygulanmıştır. Hastaların %93'de kaçakta gerileme veya iyileşme, %47.5'de tam iyileşme saptanmıştır. Hastaların %15'de, EBV ekspektorasyonu, pnömoni, MRSA kolonizasyonu ve geçici oksijen desatürasyonu gibi yan etkiler; saptanmış, ölüm olmamıştır. El-Sameed ve ark. tara-

findan cerrahi onarıma uygun olmayan dört hastaya persistan APF veya BPF nedeniyle EBV uygulanmıştır (44). Hepsinde iyileşme olmuş, uygulama ile tüp çekilmesi arasındaki süre ortalama sekiz gün saptanmış ve komplikasyon saptanmamıştır. Mahajan ve ark. yoğun bakımda tedavi edilen üç hastada, BPF tedavisinde IBV kullanmıştır (45). Mekanik ventilatör gereken hastaların hepsi, başarı ile tedavi edilmiş ve yoğun bakımdan çıkış sağlanmıştır. EBV, kullanımının bu grup hastalarda, güvenli olduğu, iyi tolere edildiği ve önemli klinik iyileşme sağladığı ifade edilmiştir. Firlinger ve ark. tarafından uzamış hava kaçağı olan 13 parankimal akciğer rezeksiyonuna bağlı olmayan BPF hastasına, dijital hava kaçağı monitörizasyonu ile birlikte EBV uygulanmıştır (46). Onüç hastanın 10'unda EBV ile kaçakta gerileme olmuştur. Valf uygulaması ile ilişkili komplikasyon saptanmamıştır. Tek yönlü valflerin, hava kaçağı akımında önemli düzeyde azalma sağladığı görülmüştür. Prospektif gözlemsel bir çalışmada; kanser nedeniyle cerrahi rezeksiyon sonrasında gelişen uzamış hava kaçağı olan dokuz hastaya dijital kaçak monitörizasyonu ile IBV uygulanmıştır (47). Altı hastada iyileşme olmuş, kalan üç hastada gerileme olmuş ancak tam iyileşme olmamış ve Heimlich valf ile taburcu edilmişlerdir. Tüm hastalarda sonunda BPF iyileşmiş veya gerilemiş ve tüp çekilmiştir ve komplikasyon saptanmamıştır.

Cordovilla ve ark. çalışmasında; sekiz hastaya persistan hava kaçağı nedeniyle hasta başına bir-dört arasında EBV uygulanmıştır (48). Hastaların %75'inde tam iyileşme saptanmıştır ve komplikasyon görülmemiştir. Podgaetz ve ark. tarafından uzamış hava kaçağı (BPF veya APF) nedeniyle 19 hastaya 71 adet IBV uygulanmıştır (49). Ondokuz hastaya başlangıçta tüp takılmış, ilave olarak iki hastaya kimyasal plöredez ve bir hastaya kan yaması uygulanmış, ancak başarılı olmamıştır. EBV uygulaması %100 doğruluk ile yapılmış, migrasyon dahil komplikasyon saptanmamış ve IBV tedavisi, bir olgu hariç hepsinde başarılı olmuştur. EBV, konvansiyonel girişimlerin kontrendike veya uygun olmadığı durumlarda, persistan hava kaçağı tedavisinde yararlı bir yardımcı yöntemdir. Durumu kritik hastalarda iyi tolere edilir, bilinen komplikasyonları azdır, sonraki uygulanabilecek cerrahi girişimlere engel oluşturmazlar. Hance ve ark. BPF tedavisinde, 14 hastaya EBV uygulanmıştır. Toplam başarı oranı %57 saptanmıştır (50). Reed ve ark. çalışmasında; hava kaçağı olan 21 hastaya EBV uygulanmıştır (51). EBV ile ilgili hiçbir komplikasyon olmamıştır; ancak üç hasta altta yatan hastalığa bağlı ölmüştür. Podgaetz ve ark. retrospektif olarak uzamış hava kaçağında IBV uygulamasının hastane ve operasyon masraflarını araştırmıştır (52). IBV maliyeti 2750 \$ ve taburculuğa kadar işlemin toplam maliyeti (hastane yatış masrafları dahil), 13.900 \$ saptanmıştır. Bu çalışmada, IBV uygulamasının güvenli ve maliyet-etkin bir tedavi olduğu ve özellikle sekiz günden uzun süren hava kaçaklarında IBV uygulamasının daha maliyet-etkin görüldüğü sonucuna varılmıştır. EBV yerleştirilmesi, nispeten non-invazivdir, yoğun bakımda kalış süresinin uzamasına bağlı maliyet ve tedavisiz BPF'ün morbiditeleri düşünüldüğünde, EBV maliyet-etkin bir uygulamadır (53). BPF tedavisinde EBV uygulaması, iyi tolere edilir ve etkilidir. İşleme bağlı pnömoni, valf ekspektorasyonu

veya migrasyonu ve bakteriyel kolonizasyon gibi komplikasyonlar; az görülür. Tedavi başarısına bakıldığında, genel olarak hastaların çoğunda tedaviye yanıt alınmaktadır. BPF tedavisinde, EBV uygulamasının etkinliği ve hangi hasta grubunun işlemde daha fazla yarar görebileceği ile ilgili kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (42). Cerrahi onarıma uygun olmayan veya cerrahi tedavinin kontrendike olduğu hastalarda alternatif bir tedavi yöntemidir. Bu grup hastalarda, güvenlidir, iyi tolere edilir ve önemli klinik iyileşme sağlar. Sonradan uygulanacak cerrahi tedaviye engel oluşturmazlar.

Öneri

Endobronşiyal valfler (EBV), cerrahinin yüksek riskli olduğu veya cerrahi tedaviye uygun olmayan BPF'li hastalarda, ana tedavi veya cerrahiye bir köprü tedavisi olarak düşünülebilir. EBV tedavisi, girişimsel pulmonoloji ünitesi bulunan merkezlerde, deneyimli bir ekip tarafından ve seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır. Akciğer rezeksiyonu sonrasında, uzamış hava kaçağı (yedi günden uzun) olan hastalarda, EBV kullanımı düşünülmelidir.

Solunum Sistemi Fistüllerinde Stent Yerleştirilmesi

BPF'lerde stent uygulaması, mekanik olarak havayolu defektinin kapatılarak hava kaçağının önlenmesi ve plevral boşluğun ve hava yollarının kontaminasyonun önlenmesi için kullanılır. Cao ve ark. tarafından 7 BPF, 1 trakeo-plevral ve 1 sol bronko-özefageal fistülü olan toplam dokuz hastaya, floroskopi altında tam kaplı metal stentler uygulanmıştır (54). Tüm hastalarda işlem başarılı olmuş ve komplikasyon saptanmamıştır. Stent yerleştirilmesi ile fistülün kapanma başarısı %100 olarak saptanmıştır. Wu ve ark. tarafından sağ taraftaki BPF tedavisinde, Y şekilli, kaplanmış, tek taraf tıkalı, niti-nol metalik stentlerin uygulanabilirliği ve etkinliği araştırılmıştır (55). Stent boyutları, çok kesitli spiral bilgisayarlı tomografi ile havayolları ölçülerek hastaya göre ayarlanmıştır. Floroskopi altında, 15 hastaya uygulanmıştır. Tüm hastalarda, stent yerleştirilmesi başarılı olmuş ve tüm fistüller hızla kapanmıştır. Andretti ve ark. pnömonektomi sonrasında gelişen BPF tedavisi için, altı hastaya, konik şekilli tam kaplı kendiliğinden genişleyen nitinol stent (Silmet) uygulamıştır (56).

Tüm hastalarda, bronşiyal hava kaçağı hızla iyileşmiştir. Ortalama 13 aylık takip ile tüm hastalarda, rekürrens olmadan, bronşiyal ayrılmanın kalıcı kapatılması başarılıdır. Dutau ve ark. küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle uygulanan pnömonektomi sonrası gelişen büyük (> 6 mm) BPF tedavisinde, cerrahi tedaviye uygun olmayan altı hastada özelleştirilmiş kaplı konik şekilli kendiliğinden genişleyen metalik stentleri kullanmıştır (57). Stent sonrasında, tüm hastalarda hava kaçağı durmuş ve klinik iyileşme sağlanmıştır. Stent ile ilişkili komplikasyonlar (2 migrasyon ve 1 stent rüptürü), iki hastada bronkoskopik teknikler ile ve bir hastada cerrahi ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir. Üç hastada, (%43) gecikmiş definitif cerrahi başarılı şekilde

uygulanmıştır. Bu çalışmada mortalite yüksek (%57) ve ana neden sepsis olarak saptanmıştır.

BPF tedavisinde, CoSeal ile birlikte modifiye Y şekilli silikon Dumon stent ve Coseal başarılı şekilde kullanılmıştır (58). Malign plevral mezotelyoma nedeniyle pnömonektomi yapılan hastada gelişen BPF tedavisinde, önce bronş güdüğü yapıştirılarak stent yerleştirilmiş ve cerrahiye gerek kalmadan tedavi sağlanmıştır.

Öneri

BPF tedavisinde, stent kullanımı ile ilgili tavsiyede bulunabilecek yeterli bilimsel veri yoktur.

Solunum Sistemi İle Sindirim Sistemi Arasındaki Fistüller

TEF, konjenital/primer olarak veya kanser gibi hastalıklara bağlı sekonder olarak oluşur. Sekonder veya kazanılmış TEF nedenleri arasında maligniteler, iyatrojenik nedenler ve travmalar sık görülmektedir (59). Özefagus kanserli hastaların yaklaşık %5-15'inde TEF gelişir. Hastaların %52-57'sinde TEF ve %37-40'da BEF ve %3-11'de özefago-pulmoner yerleşimlidir (60).

Akciğer kanseri hastalarının %0.16'da ve trakeal kanser hastalarının %14.75'de TEF ve BEF gelişir (61). TEF, genellikle radyoterapi ve kemoterapi sırasında veya tamamlanmasını takiben, tümör nekrozu ile birlikte gelişir (62). TEF, tümörlerin ciddi bir komplikasyonudur. Hayat kalitesi bozulur ve mortalite artar. Özefagus kanserlerinde beş yıllık sağ kalım %20'dir (63).

TEF tanısı, anamnez, klinik, radyoloji ve bronkoskopi ve/veya endoskopi ile konur (62). İnce kesit BT ve üç boyutlu rekonstrüksiyon, aynı zamanda oral veya IV kontrast uygulaması fistülün tam yerinin tespitinde yardımcıdır. Bronkoskopi ve endoskopi ile kesin tanı konur. Oral metilen mavisi içilmesi sonrasında yapılan bronkoskopi ile, havayolunda kabarcıkların görülmesi, küçük fistüllerin tanısında yararlıdır (62). Floreskopi altında, suda çözünür kontrast madde sonrasında fistülün büyüklüğü ve topografik olarak yeri belirlenebilir (60).

TEF tedavisinde plastik ve metalik stentler kullanılmaktadır. Plastik stentler; kendiliğinden genişleyen stentler (Self-expandable plastic stent, SEPS) ve konvansiyonel silikon stentler olarak ikiye ayrılmaktadır. SEPS, silikon ile kaplanmış polyster mesh içerir. Silikon stentler, genel anestezi altında rijit bronkoskopi ile yerleştirilmektedir. Kendiliğinden genişleyen metalik stentler (Self-expandable metal stent; SEMS); paslanmaz çelik veya nitinolden (nikel ve titanyum alaşımı) yapılmaktadır. SEMS, kaplanmış, kısmi kaplanmış (her iki uç kısımları hariç) ve tam kaplanmış olarak üçe ayrılmaktadır. Kaplanmış metalik stentler, silikon veya poliüretan ile kaplanmaktadır (64).

Malign TEF tedavisinde havayollarında metalik veya silikon stentler kullanılmaktadır. Metalik stentler, genel anestezi altında rijit bronkoskop ile veya genel veya lokal anestezi altında FOB ile yerleştirilmektedir (65). SEMS, yerleştirilmesi kolaydır, floroskopi ve kılavuz tel kullanılmadan uygulanabilir (66). Havayolu stent seçiminde; uygulanan stentin kalış süresi (kalıcı veya geçici stent), genel veya lokal anestezi ihtiyacı, migrasyon özelliği, stent içerisinde granülasyon dokusu veya tümör büyümesi ve buna bağlı tıkanma ihtimali, hastalık durumu ve hastanın durumu değerlendirilerek karar verilmektedir.

Benign TEF tedavisi

Benign TEF tedavisinde, stent yerleştirilmesi tercih edilmemektedir. Özefagus stentleri ile başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Trakeal stent nedeniyle granülasyon dokusuna bağlı havayolu hasarı artabilir ve fistülün genişleme riski vardır. Cerrahi tedavi ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Muniappan ve ark. çalışmasında; kazanılmış malign olmayan TEF tanılı yetişkin hastalarda cerrahi tedavi uygulanmıştır. Fistül kapama başarısı %94, hastaların %83'ünde oral alım ve %71'de trakeal cihaz kullanmadan nefes alma sağlanmıştır (67). Cerrahiye uygun olmayan veya cerrahinin kontrendike olduğu benign TEF'li hastalarda, metalik veya silikon stentler kullanılmaktadır (68). ACG (American College of Gastroenterology) kılavuzunda; benign özefagus hastalıklarında, kısmi kaplı SEMS, komplikasyonları nedeniyle önerilmemektedir ve benign özefagus struktürlerinde, SEPS rutin olarak önerilemez şeklinde belirtilmiştir (61). ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) kılavuzunda; özefageal kaçak, fistül ve perforasyonlar için, geçici süreli stent (herhangi biri, kaplı metalik, plastik, geri dönüşümlü) yerleştirilmesi tavsiye edilmektedir (69). Optimal stent süresi belirsizdir ve kişiye göre karar verilmesi önerilmektedir.

Öneri

Benign TEF primer tedavisi, cerrahidir. Cerrahi tedaviye uygun olmayan veya cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalarda, geçici süreli özefagus stenti yerleştirilmesi düşünülebilir.

Malign TEF Tedavisi

Malign TEF tedavisinde stent yerleştirilmesi, primer tedavi yaklaşımıdır. Özefagus ve/veya havayolu stenti; fistülün kapatılmasında etkilidir ve sıvı ve gaz kaçağını önler (62). Cerrahi tedavinin başarı oranı düşüktür ve komplikasyon ve postoperatif mortalite oranı yüksektir. Cerrahi uygulanan özefagus kanserine bağlı malign TEF hastalarında, komplikasyon oranı %40, postoperatif mortalite %14.3, özefagus rezeksiyonu sonrası mortalite %13.6, ortalama sağ kalım 13 (3-31) ay ve kombine özefajektomilerden

sonra iki yıllık sağ kalım oranı %21 bulunmuştur. Bypass cerrahisi veya gastrostomi uygulanan hastalar arasında bir yıl sağ kalımı olan hasta olmamıştır (70).

Malign TEF olan hastalarında stent uygulamasının değerlendirildiği bir çalışmada; sağ kalım, beslenme desteği uygulananlarda 1.1 ay, sadece destek tedavisi ile 1.3 ay ve stent uygulananlarda 3.4 ay ($p < 0.001$) ve stent uygulamasının sağ kalımı anlamlı şekilde uzattığı saptanmıştır. Fistülü başarılı şekilde kapatılması ile ciddi solunum sistemi kontaminasyonu ve yutkunma zorluğu sona erer ve hayat kalitesinde ve sağ kalımda iyileşme sağlanır (71). Malign TEF tedavisinde özefagus metalik stentleri ile gastrostomi/jejunostominin retrospektif olarak karşılaştırıldığı çalışmada; metalik stentlerin, sağ kalımda daha fazla iyileşme sağladığı görülmüştür (72).

Malign TEF Tedavisinde Özefagus Stentleri

Özefagus stentleri, disfaji palyasyonu ve/veya TEF tedavisi için kullanılır (63). Özefagusun alt kısmındaki malign TEF olan hastalarda, özellikle özefagus stenozu olup havayolu stenozu olmayanlarda özefagus stenti uygulaması iyi bir seçenektir (62). Malign TEF tedavisinde; öncelikle özefagustaki fistül orifisinin kapatılması mantıklıdır. Bu şekilde, havayoluna, özefagustan sekresyonların ulaşması önlenir. Özefagus kanserinde uygulanan stent yaklaşımı aynen geçerlidir; ancak farklı olarak özefagusta stentin dislokasyonunu önleyebilecek darlık olmamasıdır. Havayolu darlığı ve persistan kaçağı ile birlikte olan özefagus stentlerinde, sekonder trakeobronşiyal stent endikasyonu vardır (60). ACG kılavuzunda; malign özefagus fistülleri için endoskopik özefageal kaplanmış SEMS, önerilen tedavi yöntemidir (63). ESGE kılavuzunda; malign TEF veya BEF için, tercih edilen tedavi olarak özefageal SEMS, tavsiye edilmektedir (69). Tek başına özefagus veya havayolu stenti ile fistül kapanması başarısız olan hastalarda, çift stent uygulamasının düşünülebilir.

Malign TEF Tedavisinde Havayolu Stentleri

Özefagus stentleri endike olmayan veya yerleştiremeyen hastalarda tek başına havayolu stenti uygulanır. Metalik veya silikon stentler kullanılmaktadır. Malign TEF tedavisinde, havayolu obstrüksiyonu olmayan hastalarda öncelikle özefagusa stent yerleştirilmektedir. Trakeal darlığı olan hastaya, öncelikle özefagus stenti uygulandığında, özefagusun yapısı nedeniyle trakeaya baskı yaparak, ciddi solunum yetmezliğine neden olabilir. Orta ve distal özefagusta orifisi olan ve ana havayolu darlığı olmayanlarda sadece kaplanmış özefagus stenti yeterlidir (62). Yüksek proksimal TEF varlığında, özefagus stenti, üst özefagus sfinkterinden daha yukarıya yerleştirilemez ve bu nedenle, özefagus duvarını kapamada yetersiz kalır. Yine, yüksek fistüllerde, çok geniş stentler, dar üst mediastendeki komşu trakeaya baskı yapabilir. Bu durumlarda tek başına veya özefagus stenti ile birlikte trakeal stent uygulanmalıdır (60).

ACCP (American College of Chest Physicians) kılavuzunda; akciğer kanserine bağlı TEF tedavisinde, önce özefagus stenti yerleştirilirse hava yolu kompresyonu riski nedeniyle,

havayolu stentinin özefagus stentinden önce yerleştirilmesi önerilmektedir ve malign TEF hastalarında, çift stent uygulaması veya tek başına özefagus stenti (SEMS) tavsiye edilmektedir (61). Silikon stent, çevre duvara iyi oturursa, etkinliği başarmada ve daha uzun bir süre kapama sağlamada iyi seçimdir. Metal stente bağlı TEF veya benign havayolu stenozu ile birlikte olan TEF durumunda, silikon stent endikasyonu vardır. Silikon stentin uygulanmasının zor olduğu veya uygulamanın orifisi büyütme ihtimali durumunda, metal stent, daha iyi bir seçenektir. Orifis, üst havayolunda ise ve boyutları > 18 mm ise metalik stent iyi bir seçimdir (62).

Havayolu stentleri, semptomların ve hayat kalitesinin iyileşmesi için etkili bir yöntemdir. Malign TEF hastalarında havayolu stenti, özefagus stenti ve çift stent uygulamasının, hayat kalitesine etkisi değerlendirilmiştir. Hastaların %58'ine sadece havayolu stenti, %33'e sadece özefagus stenti ve %9'a çift stent uygulanmıştır. Hastaların %6'sında yoğun bakımda ventilatör desteği gereken solunum yetmezliği gelişmiştir. Stent migrasyonu saptanmamıştır. Tek başına havayolu stenti uygulananlarda, diğerlerine göre sağ kalım kısa saptanmıştır. Havayolu ve/veya özefagus stent uygulaması ile, hayat kalitesinde iyileşme sağlanmıştır (73). Havayolu stentlerinin seçimi, fistül yerleşimi ve boyutuna göre yapılmaktadır (74). Malign TEF tanılı hastalarda (n= 63) kaplı metalik stentler uygulanmıştır. Tüm havayolu stentleri başarı ile yerleştirilmiştir. 8 hastaya çift stent uygulanmıştır. Lokalizasyona ve fistül boyutuna (küçük, < 1 cm ve büyük > 1 cm) göre, hastaların %15.9'da I şekilli, %12.7'de L şekilli, %71.4'de Y şekilli stentler uygulanmıştır. Hastaların %71.4'de tam kapama sağlanmıştır. Yüksek proksimal TEF için düz ve kum saati şeklinde, alt havayolu TEF için Y şekilli veya L şekilli stentler kullanılmaktadır. Y şekilli ve L şekilli stentler, havayolu darlığı olmayanlarda tercih edilir (62).

Malign TEF Tedavisinde Çift Stent Uygulaması

ESGE kılavuzunda; malign TEF veya BEF tedavisinde, tek başına (özefagus veya havayolu) stent ile fistül kapanması başarısız hastalarda, çift stent (özefagus ve trakea) uygulamasının düşünülebileceği belirtilmektedir (69). ACCP kılavuzunda; akciğer kanserine bağlı malign TEF hastalarında, çift stent uygulaması veya tek başına özefagus stenti (SEMS) tavsiye edilmektedir (61). Havayolu darlığı ve persistan kaçağı ile birlikte olan özefagus stentlerinde, sekonder havayolu stent endikasyonu vardır (60). Malign TEF tedavisinde, havayolu obstrüksiyonu yoksa, önce özefagusa stent yerleştirilir. Havayolu obstrüksiyonu varsa, özefagus stenti, havayolu darlığında artışa neden olabilir. Bu durumda öncelikle havayolu stenti yerleştirilmelidir.

Malign TEF hastalarında, özellikle büyük fistülü ve solunumsal problemleri olanlarda, tek başına silikon havayolu stentleri ve çift stent uygulanmıştır. Ortalama sağ kalım, çift stent uygulananlarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (75). Malign TEF ve özefagus kanseri nedeniyle özefagus stenti uygulanmış 39 hastanın 10 tanesinde bronkoskopi ile havayolu obstrüksiyonu saptanmıştır. Beş hastada trakeaya, beş hastada sol ana bronşa silikon stent uygulanmıştır. Tüm hastalarda semptomatik iyileşme sağlanmıştır

ve ciddi komplikasyon olmamıştır (76). Malign TEF tedavisinde, çift stent uygulaması hem güvenlik açısından hem de palyasyon sağlamada için tek stent uygulamasından daha iyidir. Özefagus stentlerinin yaptığı trakeal kompresyon/erozyona özellikle dikkat edilmelidir (77). Çift stent uygulaması, kolay uygulanabilir, nispeten klinik olarak etkili bir yöntemdir. Ancak erken majör komplikasyonları yüksektir (78). Özefagus kanserli hastalarda, özefagusa SEMS uygulanan hastaların %8.3'ünde çift stent kullanıldığı bir çalışmada; çift stent uygulaması ile dispnede %100, disfajide %86.7 iyileşme olmuştur. Ancak, çift stent uygulananlarda, hayati tehdit eden erken komplikasyon oranı %20 (3/15), özefagus perforasyonuna bağlı 2 ölüm, 1 masif hemoptizi ve prosedür ile ilişkili mortalite %13.3 olarak bildirilmiştir.

Öneri

Malign TEF primer tedavisi, özefagus stent (SEMS) uygulamasıdır. Özefagus stenti yerleştirilemeyen veya endikasyonu olmayan hastalarda tek başına havayolu stenti (SEMS veya silikon) uygulaması düşünülebilir. Tek başına özefagus ve/veya havayolu stenti ile tedaviye yanıt alınamayanlarda çift stent uygulanmalıdır. Çift stent uygulanacak hastalarda, özellikle havayolu obstrüksiyonu olanlarda, havayolu kompresyon riski nedeniyle önce havayolu stenti uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Singh N, Agarwal R. Bronchopleural fistula or alveolopleural fistula? Not just semantics (Author reply). *Chest* 2006; 130(6):1948-9.
2. Fuso L, Varone F, Nachira D, et al. Incidence and Management of Post-Lobectomy and Pneumonectomy Bronchopleural Fistula. *Lung* 2016; 194(2): 299-305.
3. Cardillo G, Carbone L, Carleo F, et al. The Rationale for Treatment of Postresectional Bronchopleural Fistula: Analysis of 52 Patients. *Ann Thorac Surg* 2015; 100(1): 251-7.
4. Lois M, Noppen M. Bronchopleural fistulas: an overview of the problem with special focus on endoscopic management. *Chest* 2005; 128(6): 3955-65.
5. Gaur P, Dunne R, Colson YL, Gill RR. Bronchopleural fistula and the role of contemporary imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148(1): 341-7.
6. Burt BM, Shrager JB. Prevention and management of postoperative air leaks. *Ann Cardiothorac Surg* 2014; 3(2): 216-8.
7. Cerfolio RJ, Tummala RP, Holman WL, et al. A prospective algorithm for the management of air leaks after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(5): 1726-31.
8. Mueller MR, Marzluf BA. The anticipation and management of air leaks and residual spaces post lung resection. *J Thorac Dis* 2014; 6(3): 271-84.
9. Singhal S, Ferraris VA, Bridges CR, et al. Management of alveolar air leaks after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2010; 89(4): 1327-35.
10. Elsayed H, McShane J, Shackcloth M. Air leaks following pulmonary resection for lung cancer: is it a patient or surgeon related problem? *Ann R Coll Surg Engl* 2012; 94(6): 422-7.

11. Shekar K, Foot C, Fraser J, Ziegenfuss M, et al. Bronchopleural fistula: an update for intensivists. *J Crit Care.* 2010 Mar;25(1):47-55.
12. Sarkar P, Chandak T, Shah R, Talwar A. Diagnosis and management bronchopleural fistula. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2010; 52(2): 97-104.
13. Ratliff JL, Hill JD, Tucker H, Fallat R. Endobronchial control of bronchopleural fistulae. *Chest* 1977; 71(1): 98-9.
14. Mehta HJ, Malhotra P, Begnaud A, et al. Treatment of alveolar-pleural fistula with endobronchial application of synthetic hydrogel. *Chest* 2015; 147(3): 695-9.
15. Onotera RT, Unruh HW. Closure of a post-pneumonectomy bronchopleural fistula with fibrin sealant (Tisseel). *Thorax* 1988; 43(12): 1015-6.
16. Katoch CD, Chandran VM, Bhattacharyya D, Barthwal MS. Closure of bronchopleural fistula by interventional bronchoscopy using sealants and endobronchial devices. *Med J Armed Forces India* 2013; 69(4): 326-9.
17. Lim AL, Kim CH, Hwang YI, et al. Bronchoscopic ethanalamine injection therapy in patients with persistent air leak from chest tube drainage. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2012; 72(5): 441-7.
18. Martin WR, Siefkin AD, Allen R. Closure of a bronchopleural fistula with bronchoscopic instillation of tetracycline. *Chest* 1991; 99(4): 1040-2.
19. de Vega Sánchez B, Roig Figueroa V. Endoscopic Cyanoacrylate for Persistent Air Leak from A Bronchopleural Fistula in A Patient with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Arch Bronconeumol* 2016 Aug 1. pii: S0300-2896(16)30202-2. [Epub ahead of print]
20. Sprung J, Krasna MJ, Yun A, et al. Treatment of a bronchopleural fistula with a Fogarty catheter and oxidized regenerated cellulose (surgicel). *Chest* 1994; 105(6): 1879-81.
21. Jones DP, David I. Gelfoam occlusion of peripheral bronchopleural fistulas. *Ann Thorac Surg* 1986; 42(3): 334-5.
22. Watanabe S, Watanabe T, Urayama H. Endobronchial occlusion method of bronchopleural fistula with metallic coils and glue. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51(2): 106-8.
23. Sivrikoz CM, Kaya T, Tulay CM, et al. Effective approach for the treatment of bronchopleural fistula: application of endovascular metallic ring-shaped coil in combination with fibrin glue. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(6): 2199-201.
24. Özdemir C, Sökücü SN, Akbaş A, et al. Endobronchial Watanabe Spigot in the treatment of bronchobiliary fistula. *Monaldi Arch Chest Dis* 2016; 81(1-2): 747.
25. Morikawa S, Okamura T, Minezawa T, et al. A simple method of bronchial occlusion with silicone spigots (Endobronchial Watanabe Spigot; EWS®) using a curette. *Ther Adv Respir Dis* 2016 Sep 5. pii: 1753465816664862. [Epub ahead of print]
26. Fruchter O, El Raouf BA, Abdel-Rahman N, et al. Efficacy of bronchoscopic closure of a bronchopleural fistula with amplatzer devices: long-term follow-up. *Respiration* 2014; 87(3): 227-33.
27. Pianta M, Vargas P, Niedmann J, Lyon S. Closure of bronchopleural fistula with Angio-Seal. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34 Suppl 2: S236-9.
28. Yamamoto S, Endo S, Minegishi K, et al. Polyglycolic acid mesh occlusion for postoperative bronchopleural fistula. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2015; 23(8): 931-6.
29. Fiorelli A, Frongillo E, Santini M. Bronchopleural fistula closed with cellulose patch and fibrin glue. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2015; 23(7): 880-3.

30. Ishikawa K, Kato T, Aragaki M, et al. Endobronchial closure of a bronchopleural fistula using a fibrin glue-coated collagen patch and fibrin glue. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 19(6): 423-7.
31. Boudaya MS, Smadhi H, Zribi H, et al. Conservative management of postoperative bronchopleural fistulas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146(3): 575-9.
32. Wang Z, Yu HB, Luo Q, Liu YY. Treatment of Bronchopleural Fistula with Carbolic Acid instilled through Bronchofiberscope in post-pulmonectomy patients. *J Cardiothorac Surg* 2015; 10: 120.
33. Aho JM, Dietz AB, Radel DJ, et al. Closure of a Recurrent Bronchopleural Fistula Using a Matrix Seeded With Patient-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Transl Med* 2016; 5(10): 1375-9.
34. Díaz-Agero Álvarez PJ, Bellido-Reyes YA, Sánchez-Girón JG, et al. Novel bronchoscopic treatment for bronchopleural fistula using adipose-derived stromal cells. *Cytotherapy* 2016; 18(1): 36-40.
35. West D, Togo A, Kirk AJ. Are bronchoscopic approaches to post-pneumonectomy bronchopleural fistula an effective alternative to repeat thoracotomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6(4): 547-50.
36. Scappaticci E, Ardisson F, Ruffini E, et al. Postoperative bronchopleural fistula: endoscopic closure in 12 patients. *Ann Thorac Surg*. 1994; 57(1): 119-22.
37. Scappaticci E, Ardisson F, Ruffini E, et al. As originally published in 1994: Postoperative bronchopleural fistula: endoscopic closure in 12 patients. Updated in 2000. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(5): 1629-30.
38. Hollaus PH, Lax F, Janakiev D, et al. Endoscopic treatment of postoperative bronchopleural fistula: experience with 45 cases. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(3): 923-7.
39. Chawla RK, Madan A, Bhardwaj PK, Chawla K. Bronchoscopic management of bronchopleural fistula with intrabronchial instillation of glue (N-butyl cyanoacrylate). *Lung India* 2012; 29(1): 11-4.
40. Watanabe Y, Matsuo K, Tamaoki A, et al. Bronchial Occlusion With Endobronchial Watanabe Spigot. *J Bronchol* 2003; 10: 264-7.
41. Musani AI, Dutau H. Management of alveolar-pleural fistula: a complex medical and surgical problem (Editorial). *Chest* 2015; 147(3): 590-2.
42. Giddings O, Kuhn J, Akulian J. Endobronchial valve placement for the treatment of bronchopleural fistula: a review of the current literature. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20(4): 347-51.
43. Travaline JM, McKenna RJ Jr, De Giacomo T, et al; Endobronchial Valve for Persistent Air Leak Group. Treatment of persistent pulmonary air leaks using endobronchial valves. *Chest* 2009; 136(2): 355-60.
44. El-Sameed Y, Waness A, Al Shamsi I, Mehta AC. Endobronchial valves in the management of broncho-pleural and alveolo-pleural fistulae. *Lung* 2012; 190(3): 347-51.
45. Mahajan AK, Verhoef P, Patel SB, et al. Intrabronchial valves: a case series describing a minimally invasive approach to bronchopleural fistulas in medical intensive care unit patients. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2012; 19(2): 137-41.
46. Firlinger I, Stubenberger E, Müller MR, et al. Endoscopic one-way valve implantation in patients with prolonged air leak and the use of digital air leak monitoring. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 1243-9.
47. Dooms CA, Decaluwe H, Yserbyt J, et al. Bronchial valve treatment for pulmonary air leak after anatomical lung resection for cancer. *Eur Respir J* 2014; 43(4): 1142-8.
48. Cordovilla R, Torracchi AM, Novoa N, et al. Endobronchial valves in the treatment of persistent air leak, an alternative to surgery. *Arch Bronconeumol* 2015; 51(1): 10-5.

49. Podgaetz E, Andrade RS, Zamora F, et al. Endobronchial Treatment of Bronchopleural Fistulas by Using Intrabronchial Valve System: A Case Series. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 27(2): 218-22.
50. Hance JM, Martin JT, Mullett TW. Endobronchial Valves in the Treatment of Persistent Air Leaks. *Ann Thorac Surg* 2015; 100(5): 1780-5; discussion 1785-6.
51. Reed MF, Gilbert CR, Taylor MD, Toth JW. Endobronchial Valves for Challenging Air Leaks. *Ann Thorac Surg* 2015; 100(4): 1181-6.
52. Podgaetz E, Zamora F, Gibson H, et al. Intrabronchial Valve Treatment for Prolonged Air Leak: Can We Justify the Cost? *Can Respir J* 2016; 2016: 2867547.
53. Gaspard D, Bartter T, Boujaoude Z, et al. Endobronchial valves for bronchopleural fistula: pitfalls and principles. *Ther Adv Respir Dis* 2016 Oct 14. pii: 1753465816672132. [Epub ahead of print]
54. Cao M, Zhu Q, Wang W, et al. Clinical Application of Fully Covered Self-Expandable Metal Stents in the Treatment of Bronchial Fistula. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 64(6): 533-9.
55. Wu G, Li ZM, Han XW, et al. Right bronchopleural fistula treated with a novel, Y-shaped, single-plugged, covered, metallic airway stent. *Acta Radiol* 2013; 54(6): 656-60.
56. Andreetti C, D'Andrilli A, Ibrahim M, et al. Effective treatment of post-pneumonectomy bronchopleural fistula by conical fully covered self-expandable stent. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14(4): 420-3.
57. Dutau H, Breen DP, Gomez C, et al. The integrated place of tracheobronchial stents in the multidisciplinary management of large post-pneumonectomy fistulas: our experience using a novel customised conical self-expandable metallic stent. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39(2): 185-9.
58. Ferraroli GM, Testori A, Cioffi U, et al. Healing of bronchopleural fistula using a modified Dumon stent: a case report. *J Cardiothorac Surg* 2006; 1: 16.
59. Diddee R, Shaw IH. Acquired tracheo-oesophageal fistula in adults. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2006; 6(3): 105e108.
60. Hürtgen M, Herber SC. Treatment of malignant tracheoesophageal fistula. *Thorac Surg Clin* 2014; 24(1): 117-27.
61. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, et al. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143(5 Suppl): e4555-975.
62. Ke M, Wu X, Zeng J. The treatment strategy for tracheoesophageal fistula. *J Thorac Dis* 2015; 7(Suppl 4): S389-97.
63. Sharma P, Kozarek R; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Role of esophageal stents in benign and malignant diseases. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(2): 258-73; quiz 274.
64. Hindy P, Hong J, Lam-Tsai Y, Gress F. A comprehensive review of esophageal stents. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012; 8(8): 526-34.
65. Madan K, Venkatnarayan K, Mohan A, et al. Flexible bronchoscopic insertion of self-expanding metal stents in malignant tracheal lesions without fluoroscopic guidance. *J Assoc Chest Physicians* 2016; 4(2): 56-62.
66. Özdemir C, Sökücü SN, Karasulu L, et al. Placement of self-expandable bifurcated metallic stents without use of fluoroscopic and guidewire guidance to palliate central airway lesions. *Multidiscip Respir Med* 2016; 11: 15.

67. Muniappan A, Wain JC, Wright CD, et al. Surgical treatment of nonmalignant tracheoesophageal fistula: a thirty-five year experience. *Ann Thorac Surg* 2013; 95(4): 1141-6.
68. Yata S, Kaminou T, Hashimoto M, et al. Successful closure of intractable tracheoesophageal fistula using a combination of a modified silicon stent and metallic stents. *Acta Radiol Short Rep* 2012; 1(2). pii: arsr.2012.110005.
69. Spaander MC, Baron TH, Siersema PD, et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016; 48(10): 939-48.
70. Davydov M, Stilidi I, Bokhyan V, Arzykulov G. Surgical treatment of esophageal carcinoma complicated by fistulas. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20(2): 405-8.
71. Balazs A, Kupcsulik PK, Galambos Z. Esophagorespiratory fistulas of tumorous origin. Non-operative management of 264 cases in a 20-year period. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34(5): 1103-7.
72. Chen YH, Li SH, Chiu YC, et al. Comparative study of esophageal stent and feeding gastrostomy/jejunosotomy for tracheoesophageal fistula caused by esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2012; 7(8): e42766.
73. Roseveare CD, Patel P, Simmonds N, et al. Metal stents improve dysphagia, nutrition and survival in malignant oesophageal stenosis: a randomized controlled trial comparing modified Gianturco Z-stents with plastic Atkinson tubes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10(8): 653-7.
74. Knyrim K, Wagner HJ, Bethge N, et al. A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *N Engl J Med* 1993; 329(18): 1302-7.
75. Freitag L, Tekolf E, Steveling H, et al. Management of malignant esophagotracheal fistulas with airway stenting and double stenting. *Chest* 1996; 110(5): 1155-60.
76. Colt HG, Meric B, Dumon JF. Double stents for carcinoma of the esophagus invading the tracheo-bronchial tree. *Gastrointest Endosc* 1992; 38(4): 485-9.
77. Rodriguez AN, Diaz-Jimenez JP. Malignant respiratory-digestive fistulas. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16(4): 329-33.
78. Leclaire S, Antonietti M, Di Fiore F, et al. Double stenting of oesophagus and airways in palliative treatment of patients with oesophageal cancer is efficient but associated with a high morbidity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(8): 955-63.