

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İZOLE MEDİYASTİNAL VEYA HİLER LENFADENOPATİNİN
TANISINDA ENDOBRONŞİYAL ULTRASONOGRAFİ
REHBERLİĞİNDE TRANSBRONŞİYAL İĞNE
ASPIRASYONUNUN ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Dilek TEMİZ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Erdal İN**

**ELAZIĞ
2020**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Figen DEVECİ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Erdal İN _____ **Danışman**

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bana bilimsel bir çalışma ortamı sunan, benden yardım ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Doç Dr. Erdal İN'e teşekkür ederim.

Eğitimime verdikleri katkıdan dolayı Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Figen DEVECİ'ye, öğretim üyeleri Prof. Dr. Teyfik TURGUT'a, Prof. Dr. Gamze KIRKIL'a, Dr. Öğr. Üyesi Mutlu KULUÖZTÜRK'e, iş yoğunluğunu paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız tüm hemşire, sekreter, personel arkadaşlarıma;

Hayatımın her döneminde desteklerini esirgemeyen, anneme, babama, abime ve ablama;

Her zorlukta ve mutlulukta yanımda olan değerli eşime ve biricik oğluma teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, izole mediastinal ve/veya hiler lenfadenopati (İMHL) nedeni ile endobronşiyal ultrasonografi rehberliğinde yapılan transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA) yapılmış hastalarda işlemin tanısal verimini saptamak ve etyolojide saptanan farklı lenf nodu patolojilerini birbirinden ayırt etmek için kullanılabilecek klinik ve sonografik bulguları analiz etmektir.

Çalışmamıza, son 3 yıl içinde İMHL etyolojisini araştırmak için EBUS-TBİA işlemi yapılmış hastalar alındı. Hastaların dosyalarından demografik verileri, başvuru semptomları, lenfadenopati ile ilişkili olabilecek komorbid hastalıkları ve EBUS bulguları kayıt edildi.

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya, çalışma kriterlerini karşılayan toplam 120 hasta alındı. Hastaların 66'sı (%55) kadın, 54'ü (%45) erkekti ve yaş ortalaması $54,4 \pm 14,3$ idi. 120 hastanın 88'ine (%73,3) EBUS-TBİA işlemi ile tanı konulduğu saptandı. Hastaların 54'ünde granülomatöz hastalıklar, 21'inde malign hastalıklar saptanırken, 13 hastada ise antrakotik lenf nodu olduğu görüldü. EBUS-TBİA işleminin sensitivitesi %89,8, negatif prediktif değeri %68,7 ve tanısal verimi %91,6 olarak saptandı. Reaktif lenf nodu saptanan hastaların patolojik lenf nodu saptanan hastalara göre anlamlı derecede fazla sayıda komorbid hastalığa (%77,3'e karşı %19,4; $p < 0,001$) ve daha düşük lenf nodu istasyon sayısına ($1,6 \pm 0,8$ 'e karşı $2,7 \pm 0,9$; $p < 0,001$) sahip olduğu görüldü. Granülomatöz hastalıklar, karsinom ve lenfoma hastalarıyla karşılaştırılınca antrakotik lenf nodu olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha ileri yaşta olduğu (sırasıyla; $p = 0,001$, $p = 0,028$ ve $p = 0,02$) ve büyük oranda kadınlardan oluştuğu görüldü (11/13, $p < 0,001$).

Çalışmamızın sonuçları, EBUS-TBİA'nın İMHL ayırıcı tanısında yüksek performansa sahip olduğunu göstermiştir. Ek olarak, lenf nodu istasyon sayısı ve boyutunun ayırıcı tanıya götürmede faydalı bilgiler sağladığı ve antrakotik lenf nodu hastalarının ileri yaşta kadın hastalar olduğu görülmüştür. Reaktif lenf nodu saptanan hastalarda invaziv örneklemeye gitmeden önce klinik takibe devam etmek daha faydalı bir yaklaşım olabilir.

Anahtar Kelimeler: Mediastinal lenfadenopati, Endobronşiyal Ultrasonografi, Reaktif lenf nodu, Antrakotik lenf nodu, Granülomatöz hastalıklar

ABSTRACT

THE EFFICIENCY OF TRANSBRONCHIAL NEEDLE ASPIRATION UNDER THE GUIDANCE OF ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND IN THE DIAGNOSIS OF ISOLATED MEDIASTINAL OR HILAR LYMPHADENOPATHY

This study aims to determine the diagnostic efficiency of the process in patients who underwent transbronchial needle aspiration under the guidance of endobronchial ultrasound (EBUS-TBNA) due to isolated mediastinal or hilar lymphadenopathy (IMHL) and to analyze clinic and sonographic findings that can be used to differentiate lymph node pathologies identified in the etiology.

In our study, the patients who underwent the EBUS-TBNA procedure to investigate the etiology of IMHL in the last 3 years were included. The demographic data, symptoms upon application, comorbid diseases that can be related to lymphadenopathy, and EBUS findings were recorded from the files of the patients. In this retrospective study, 120 patients who met the criteria in the study were evaluated. 66 (55%) of the patients were females while 54 (45%) of the patients were males. The mean age of the patients was $54,4 \pm 14,3$. Of 120 patients, it was determined that 88 (73,3%) of the patients were diagnosed by using the EBUS-TBNA procedure. It was determined that 54 of the patients had granulomatous diseases while 21 of the patients had malignant diseases in addition to 13 patients who had anthracotic lymph nodes. According to these results, it was determined that the sensitivity of EBUS-TBNA was 89,8% in addition to the negative predictive value of 68,7% and the diagnostic efficiency of 91,6%. Furthermore, it was observed that the patients with reactive lymph nodes had significantly higher numbers of comorbid diseases (77,3% versus 19,4%; $p<0,001$) and lower numbers of lymph node stations ($1,6 \pm 0,8$ versus $2,7 \pm 0,9$; $p<0,001$) compared to patients with pathologic lymph nodes. When patients with granulomatous diseases were compared to patients with carcinoma and patients with lymphoma, it was observed that patients with anthracotic lymph nodes were statistically significantly older ($p=0,001$, $p=0,028$, and $p=0,02$, respectively) while mostly consisting of females (11/13, $p<0,001$).

EBUS-TBNA procedure had high performance in the differential diagnosis of IMHL. Furthermore, it was observed that the numbers and sizes of lymph node

stations provided valuable insight in achieving the differential diagnosis while patients with anthracotic lymph nodes were generally elderly females. Before invasive sampling is performed in patients with reactive lymph nodes, maintaining clinic follow-up procedures can be an efficient approach.

Keywords: Mediastinal lymphadenopathy, endobronchial ultrasound, reactive lymph node, anthracotic lymph node, granulomatous disease



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Mediyasten	1
1.1.1. Mediyasten Anatomisi	1
1.1.2. Mediyastinal Lenf Nodları	4
1.1.3. Mediyastinal Patolojilerin Değerlendirilmesi	5
1.1.4. Mediyastinal Patolojilerde Klinik	7
1.1.5. Mediyastinal Patolojilerin Tanısında Non-invaziv Yöntemler	8
1.1.5.1. Bilgisayarlı Tomografi	8
1.1.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	8
1.1.5.3. Ultrasonografi	8
1.1.5.4. Radyonüklid Tarama	9
1.1.6. Mediyastinal Patolojilerin Tanısında İnvaziv Yöntemler	9
1.1.6.1. Cerrahi Yöntemler	9
1.1.6.1.1 Video Yardımlı Toraks Cerrahisi	9
1.1.6.1.2. Servikal Mediyastinoskopi	10
1.1.6.1.3. Anterior Mediyastinotomi	10
1.1.6.2. Minimal İnvaziv Yöntemler	11
1.1.6.2.1. Konvansiyonel Bronkoskopi	11
1.1.6.2.2. Transbronşiyal İğne Aspirasyonu	11
1.1.6.2.3. Perkütan Transtorasik Akciğer Biyopsisi	12
1.1.6.2.4. Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	13
1.1.6.2.5. Endobronşiyal Ultrason Eşliğinde Transbronşiyal İğne Aspirasyonu	13
1.2. EBUS TBİA Basamakları	17

1.2.1. Planlama	17
1.2.2. Anestezi ve Hastanın İşleme Hazırlanması	18
1.2.3. EBUS – TBİA Tekniği	18
1.2.4. Transbronşiyal Aspirasyon Sayısı	19
1.2.5. Yerinde Hızlı Sitolojik Değerlendirme (ROSE)	20
1.2.6. Materyalin Yayılması	21
1.3. Konveks Prob EBUS Endikasyonları	22
1.4. Konveks Prob EBUS Kontrendikasyonları	22
1.5. Konveks Prob EBUS Komplikasyonları	22
1.6. Benign Mediyastinal Patolojiler	23
1.6.1. Tüberküloz	24
1.6.2. Sarkoidozis	25
1.6.3. Silikozis	26
1.6.4. Antrakozis	27
1.6.5. Fungal Enfeksiyonlar	28
1.6.6. Polianjitis İlişkili Granülomatozis	28
1.7. Malign ve Diğer Mediyastinal Patolojiler	29
1.7.1. Tiroid ve Paratroid Doku	29
1.7.2. Timoma	29
1.7.3. Timik Karsinom	29
1.7.4. Timik Karsinoid	30
1.7.5. Lenfoma	30
1.7.6. Germ Hücreli Tümörler	30
1.7.7. Nörojenik Tümörler	31
1.8. Mediyastinal Lenf Nodlarında EBUS'un Yeri	31
1.8.1. Granülomatöz Lenfadenitlerin Tanısında EBUS	31
1.8.2. Lenfoproliferatif Hastalıkların Tanısında EBUS	34
1.8.3. Akciğer Kanserinin Mediyastinal Evrelemesinde EBUS	36
2. GEREÇ ve YÖNTEM	39
2.1. Hastalar	39
2.2. EBUS-TBİA Prosedürü	39
2.3. Verilerin Toplanması	40

2.4. İstatistiksel Analiz	40
3. BULGULAR	42
3.1. Hasta Özellikleri	42
3.1.1. Başvuruda Semptomlar	42
3.1.2. Lenf Nodu Lokalizasyon ve Sayıları	42
3.2. EBUS TBİA'nın Performansı	45
3.3. Son Tanı Yöntemi ve Final Tanısı	46
3.4. EBUS-TBİA'nın Tanısal Verimi	47
3.5. Komorbiditeler	47
3.6. Grupların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	48
3.7. En Büyük Lenf Nodu Çapı	49
3.8. Lenf Nodu İstasyon Sayısı	50
4. TARTIŞMA	52
5. KAYNAKLAR	59
6. ÖZGEÇMİŞ	73

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Mediasten bölümlerindeki yapılar	3
Tablo 2. Lenf nodu istasyonlarının örnekleme yöntemleri	5
Tablo 3. Köken aldığı anatomik bölgeye göre mediastinal kitlelerin ayırıcı tanısı	7
Tablo 4. Konveks prob EBUS endikasyonları	22
Tablo 5. Benign mediastinal lenf nodu etiyolojisi	24
Tablo 6. Final tanısına göre hastalık gruplarının demografik verileri, semptomları ve genel özellikleri	44
Tablo 7. Final tanısına göre tüm hastalık gruplarının lenf nodu özellikleri	45
Tablo 8. Hastalarda endobronşiyal ultrasonografi ile gözlenen tüm lenf nodu istasyonları	45
Tablo 9. Endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonunun çeşitli hastalıklar için sensitivitesi, negatif prediktif değeri ve tanısal verimi	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Üç kompartman modeline göre mediyaştenin bölümleri	2
Şekil 2.	Dört kompartman modeline göre mediyaştenin bölümleri	4
Şekil 3.	IASLC Lenf Nodu Haritası	6
Şekil 4.	Wang Haritası	12
Şekil 5.	EBUS ile gözlenen lenf bezlerinin sınıflandırılmasında kullanılan farklı sonografik özellikler	15
Şekil 6.	Alınan örneklerin lamlara yayılarak havada kurutulmuş ve hücre bloğu için formalin içeren kaplara püskürtülmüş hali	21
Şekil 7.	İzole mediyaştenal ve/veya hiler lenfadenopatisi olan hastalarda Endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA) işleminin tanısal performansının şematik gösterimi	46
Şekil 8.	Final tanısına göre hastalık gruplarının ortalama yaş dağılımı	49
Şekil 9.	Final tanısına göre hastalık gruplarının endobronşiyal ultrasonografi ile ölçülen en büyük lenf nodu kısa çapı boyutları	50
Şekil 10.	Final tansına göre hastalık gruplarının endobronşiyal ultrasonografi ile gözlenen büyümüş lenf nodu istasyon sayıları	51

KISALTMALAR LİSTESİ

ACCP	: American College of Clinical Pharmacy
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CHEST	: American College of Chest Physicians
CP-EBUS	: Konveks (lineer) Prob Endobronşiyal Ultrasonografi
EBUS-TBİA	: Endobronşiyal Ultrasonografi Rehberliğinde Yapılan Transbronşiyal İğne Aspirasyonu
ESTS	: European Society of Thoracic Surgeons
EUS	: Özafagiyal Ultrasonografi
EUS-İA	: Endoskopik Ultrason Eşliğinde İğne Aspirasyonu
FDG	: 18-F-florodeoksiglikoz
IASLC	: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Birliği
İMHL	: İzole mediastinal ve/veya hiler lenfadenopati
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT	: Kemoterapi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NPD	: Negatif Prediktif Değer
PAAG	: Postero-anterior Akciğer Grafisi
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
PTAB	: Perkütan Transtorasik Akciğer Biyopsisi
ROSE	: Hasta Başında Hızlı Patolojik Değerlendirme
RP-EBUS	: Radyal (mini) Prob Endobronşiyal Ultrasonografi
RT	: Radyoterapi
USG	: Ultrasonografi
VATS	: Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
VCSS	: Vena Kava Superior Sendromu

1. GİRİŞ

1.1. Mediyasten

1.1.1. Mediyasten Anatomisi

Mediyasten, her iki plevral boşluğun arasında kalan anatomik bölgedir. Sınırları; yanlarda mediastinal plevralar, önde sternum ile kotların kondral kısmı, yukarıda torasik inlet, aşağıda diyafragma, arkada ise vertebral kolonun önünden geçen longitudinal spinal ligamandan oluşur. Bu bölge akciğer dışındaki tüm torasik yapılar ile organları içerir ve bölge oldukça hareketlidir. Çeşitli etkenlere bağlı olarak mediyastende ortaya çıkan hareketliliğe akciğer ve mediyasteni saran plevranın elastisitesi izin verir. Bunlar; diyafragma ve trakeobronşiyal ağacın solunum esnasındaki hareketleri, beslenme esnasında yiyeceklerin özefagus boyunca ilerlemesi, ana vasküler yapılarıdaki pulsasyonlar, kalp kasılması gibi etkenlerdir.

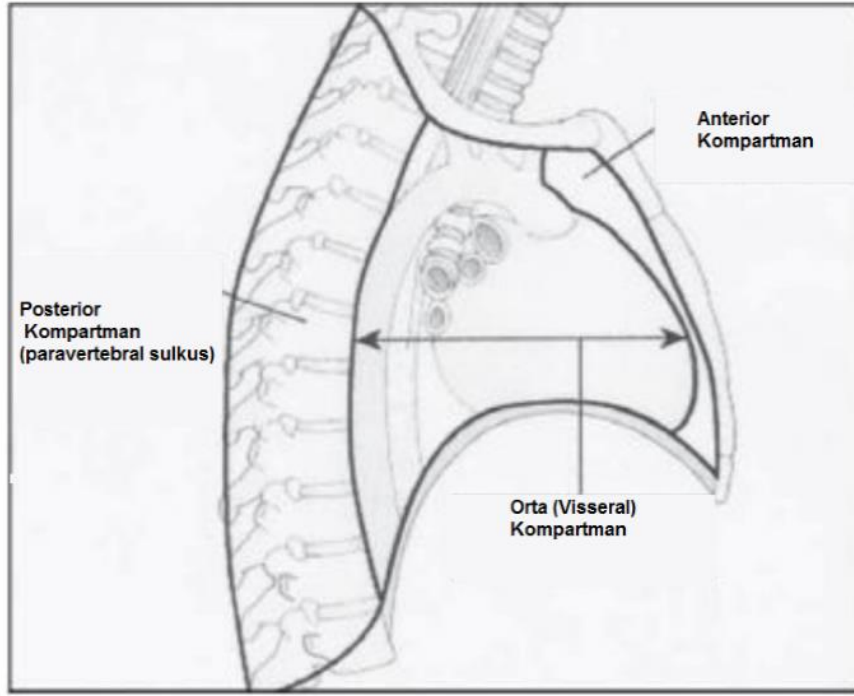
Mediyasten bölümlerinin adlandırılması ve sınıflandırılmasında farklı modeller mevcuttur:

1) Üç kompartman Modeli: Shields'in 1972'de önerdiği modele göre mediastinal boşluk, anterior, viseral ve paravertebral oluk olarak 3 kompartmandan oluşmaktadır (Şekil 1) (1). Bu model mediastinal hastalıkların orijin aldığı bölgelerin sınıflandırılması için daha elverişlidir. Tüm kompartmanlar yanlarda plevra, yukarıda torasik inlet ve aşağıda diyafram ile sınırlandırılmıştır.

Anterior Mediyasten: Arka sınırını perikard ve büyük damarlar, ön sınırını sternum oluşturur. Bu bölümde yer alan yapılar; timus, internal mamariyan damarlar, internal mamariyan lenf nodları ve prevasküler lenf nodlarıdır.

Viseral (Orta) Mediyasten: Arka sınırını torasik vertebraların ön yüzü, ön sınırını perikardın anterior kısmı oluşturur. Bu bölümde yer alan yapılar; perikard, kalp, büyük damarlar, trakea, ana bronşlar, özofagus, frenik sinir, duktus torasikus, proksimal azigos veni, paratrakeal ve subkarinal lenf nodlarıdır.

Paravertebral Oluk (Posterior Mediyasten): Aslında mediyasten olmamasına rağmen bu bölgede yer alan yapılardan kaynaklanan patolojilerin klasik olarak posterior mediyastende yer aldığı kabul edilir. Bu bölümde yer alan yapılar; sempatik zincir, proksimal interkostal sinir ve damarlar, paraözofageal ve interkostal lenf nodları, distal azigos venidir.



Şekil 1. Üç kompartman modeline göre mediasteninin bölümleri (2)

2) Dört Kompartman Modeli: Literatürde çeşitli bölümlenmeler kullanılmıştır. Ama en yaygın kullanılanı mediasteninin önce üst ve alt kompartmanlara ayrılması, sonra da alt kompartmanın ön, orta ve arka olarak alt kısımlara ayrılmasıdır (3). Sternal açı ve T4 vertebranın inferior kenarından geçen sanal horizontal bir düzlem üst ve alt mediasteni ayırır. Perikard ise inferior mediasteni 3 kompartmana ayırır (Şekil 2).

Üst Mediasten: Sternal açı ve T4 vertebra çizgisinin superiorunda kalan kısım üst mediasten olarak adlandırılır. Bu bölümde yer alan yapılar; anteriorda timus, orta kısımda büyük damarlar, posteriorda ise trakea, özofagus ve duktus torasikustur.

Ön (Prevasküler) Mediasten: Üst sınırını innominate damarlar yaptığından torasik giriş ile ilişkili değildir. Sınırlarını aşağıda diyafragma, yanlarda pariyetal plevraların mediastinal yüzleri, önde sternumun arka yüzü, arkada ise büyük damarlar ve perikardiyum oluşturur. Ön mediasten çocuklarda timusu barındırırken, yetişkinlerde timusun regrese olmasıyla mediasteninin en küçük bölümü olur. Substernal servikal mediastinoskopi ve video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) teknikler ile ön mediastene ulaşılabilir.

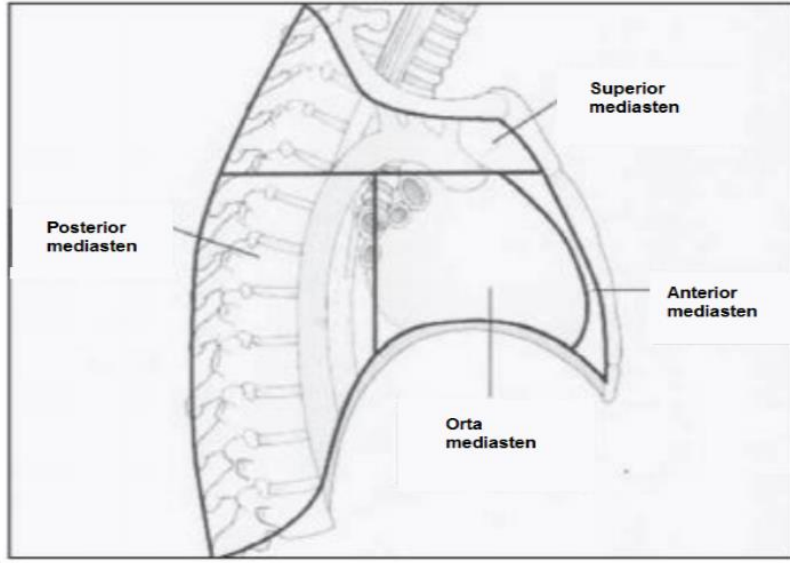
Orta (Viseral) Mediyasten: Sınırlarını önde perikardın anterior yüzeyi, arkada perikardın posterior yüzeyi oluşturur. Bu bölümde yer alan yapılar; perikard, kalp, büyük damarlar, frenik sinir ve ana bronşlardır. Mediyastenin en yoğun bölgesidir.

Arka Mediyasten: Sınırlarını önde perikardın arka yüzeyi, arkada vertebral kolon oluşturur. Bu bölümde yer alan yapılar; özofagus ve inen torasik aortadır.

Mediyastenin bu bölümlerinde çok sayıda yapı vardır. Her bir yapı için bir bölümde bulunduğu belirtilmiş olmasına karşın bir patoloji olsun olmasın yapı bir bölümden diğerine taşabilir. Mediyasten bölümlerindeki yapılar Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Mediyasten bölümlerindeki yapılar (2)

Üst Mediyasten	Ön Mediyasten	Orta Mediyasten	Arka Mediyasten
Arkus aorta ve dalları	Timus	Kalp ve perikard	A.v.n. interkostalis post.
Trunkus sempatikus V. cava inferior	A.v. mamma int. Parasternal lenf nodu	V. cava sup. proks. V. azygos distali	Trunkus semptatikus İnen aorta
Timus ve atıkları	A. torasika interna	Bifurkasyo trakea	Torasik spinal ganglion
V. brakiosefalikalar Özofagus	Bağ ve yağ dokular Ektopik tiroid (nadir)	Ana bronşlar Trunkus pulmonalis	Bronşiyal arterler Özofagus
Trakea		A.v. pulmonalisler	V.azygos, hemiazygos
N. laryngeus superior N. vagus, N. frenikus Duktus torasikus Çeşitli lenf nodları		N. vagus, N. frenikus Duktus torasikus Çeşitli lenf nodları	V. hemiazygos aks. N. vagus (sağ) Duktus torasikus



Şekil 2. Dört kompartman modeline göre mediasteninin bölümleri (2)

1.1.2. Mediastinal Lenf Nodları

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Birliği (IASLC) mediastinal lenf nodu haritasına göre mediastendeki lenf nodları tanımlanır. Supraklavikular zon (istasyon 1) alt servikal, sternal çentik ve supraklavikular alandaki lenf nodlarından oluşur. Ana mediastinal lenf nodu bölgeleri; superior mediastinal nodlar (2, 3 ve 4. istasyonlar), aortik nodlar (5 ve 6. istasyonlar) ve inferior mediastinal nodlar (7, 8 ve 9. istasyonlar) olarak adlandırılır. N1 olarak tanımlanan lenf nodu lokalizasyonları ise hiler (10), interlober (11), lobar (12), segmental (13) ve subsegmental (14) istasyonlardaki nodlardır (Şekil 3) (4, 5)

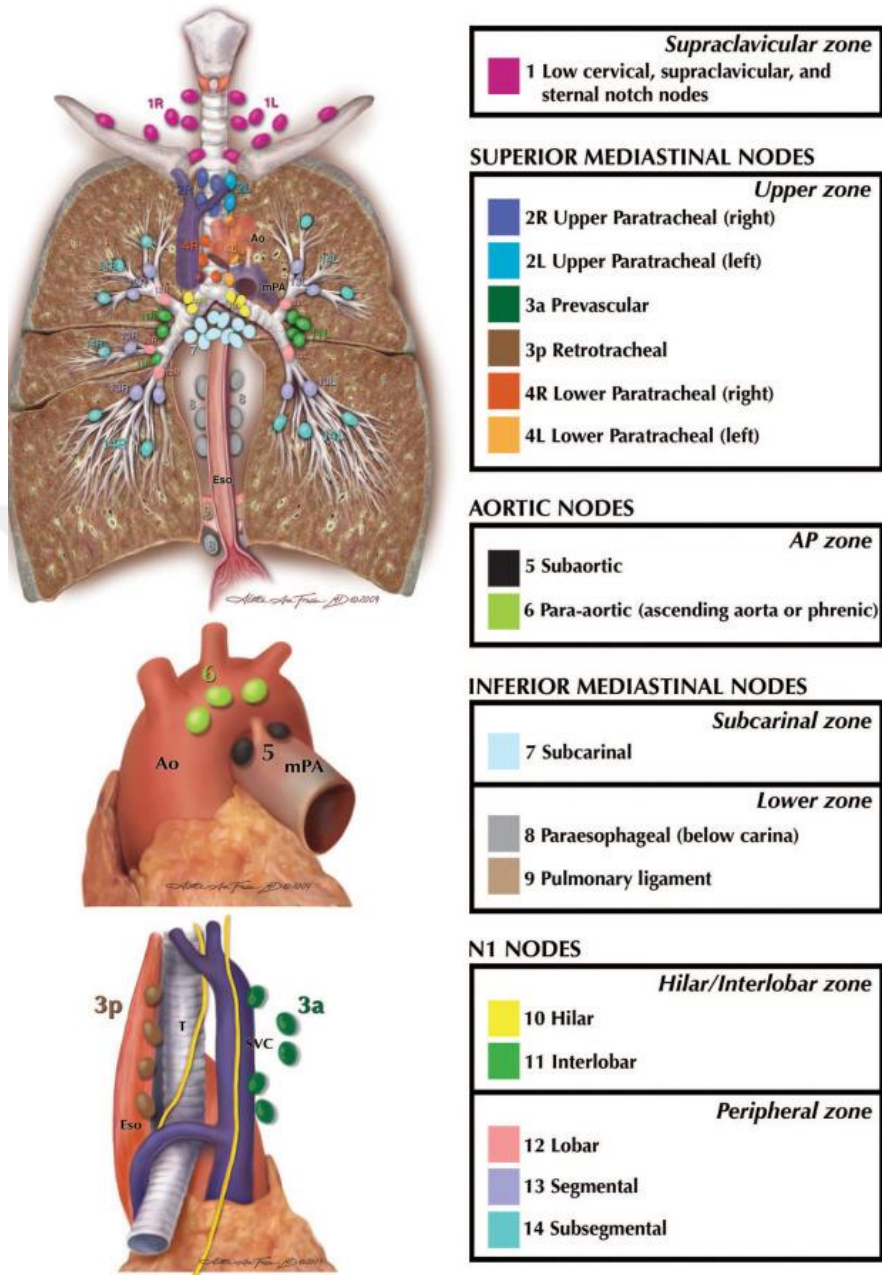
Servikal mediastinoskopi ile paratrakeal (2 ve 4 no'lu) ve subkarinal (7 no'lu) lenf nodları örneklenirken, aortik lenf nodlarını örneklemek için anterior mediastinotomi veya VATS işlemi gerekir. Endobronşiyal ultrasonografi rehberliğinde yapılan transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA) işlemi ile üst-alt paratrakeal (istasyon 2 ve 4) ve subkarinal (istasyon 7) lenf nodlarına ek olarak N1 olarak adlandırılan lenf nodları da (istasyon 10, 11 ve 12) örneklenir. Paraözofagial (istasyon 8) ve pulmoner ligament (istasyon 9) nodları ise endoskopik ultrason eşliğinde iğne aspirasyonu (EUS-İA) ile örneklenir (6, 7). Farklı yöntemlerle örneklenebilecek lenf nodu istasyonları Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Lenf nodu istasyonlarının örnekleme yöntemleri (6, 7)

Lenf nodu istasyonları	EBUS	EUS	Servikal Mediyastinoskopi
Supraklavikular zon			
1R ve 1L	+	-	+
Superior mediastinal lenf nodları			
Üst paratrakeal (2R ve 2L)	+	+	+
Prevasküler (3A)	-	-	+
Retrotrakeal (3P)	+	+	+
Alt paratrakeal (4R, 4L)	+	+	+
Aortik nodlar			
Subaortik (5)	-	+	-
Paraaortik (6)	-	-	-
İnferior mediastinal nodlar			
Subkarinal (7)	+	+	+
Paraözefagial (8)	-	+	-
Pulmoner ligament (9)	-	+	-
İntrapulmoner lenf nodları			
Hiler (10R ve 10L)	+	-	-
İnterlobar (11R ve 11L)	+	-	-
Lobar (12R ve 12L)	+	-	-
Segmental (13R ve 13L)	-	-	-
Subsegmental (14R ve 14L)	-	-	-

1.1.3. Mediyastinal Patolojilerin Değerlendirilmesi

Mediyastende farklı yapıda ve çok sayıda organ bulunduğundan patoloji yelpazesi çok çeşitlidir. Bu patolojiler; enfektif hastalıklar, neoplastik kitleler ve kistik lezyonlardan oluşur. Kitlelerinin %80'i sekonder kitlelerden oluşurken, primer kitleler %20 dolayındadır (8). Primer kitleler her yaş grubunda görülebilir ancak erkeklerde ve 20-30 yaş aralığında daha sık karşılaşılır (9). Lezyonların %54-57'sinin ön, %26-33,4'ünün arka mediasten ve %9,5-20'sinin orta mediasten yerleşimli olduğu bildirilmiştir (10). Tüm yaş gruplarında en sık saptanan mediastinal kitleler; nörojenik tümörler, timoma, lenfoma ve germ hücreli tümörlerdir (11, 12). Yıldız ve ark.'na göre ise sıralama timik lezyonlar, lenfoma ve sarkoidoz olarak tanımlanmıştır (13). Çocuklarda yetişkinlere nazaran nörojenik tümörler ve non-Hodgkin lenfomalar daha sık iken, perikardiyal kist ve timomalar daha az gözlenir (14). Patolojilerin lokalizasyonu tümörün tipi ve sıklığı ile yakından bağlantılıdır. Anterior mediastende timoma, lenfoma, teratom ve germ hücreli tümörler, orta mediastende lenfomalar, bronkojenik ve perikardiyal kistler, posterior mediastende ise nörojenik kökenli tümörler, bronkojenik ve nöroenterik kistler daha sık görülür (15, 16). Köken aldığı anatomik bölgeye göre mediastinal kitlelerin dağılımı Tablo 3'te sıralanmıştır.



Şekil 3. IASLC Lenf Nodu Haritası (4)

Tablo 3. Köken aldığı anatomik bölgeye göre mediastinal kitlelerin ayırıcı tanısı (17)

Yerleşim	Kaynak	Hastalık
Ön Mediasten	Timus	Timoma, timik karsinom, timik karsinoid, timolipoma, timik kist, timik hiperplazi
	Lenfoma	Hodgkin lenfoma, non Hodgkin lenfoma
	Germ hücreli tümörler	Teratom, seminom, nonseminomatöz GHT
	Tiroid	Guatr
	Paratiroid	Paratiroid adenom
	Perikard kist	Perikardiyal kist
	Diğer	Mezenkimal tümörler (lipom, liposarkom, anjiosarkom, leiomyom), kistik higroma
Orta Mediasten	Lenf nodu genişlemesi	Lenfoma, benign LAP; enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz granümatöz hastalıklar, Castleman Hastalığı, amiloidoz, metastatik LAP; akciğer, renal hücreli, gastrointestinal kanser ve meme tümörleri ve malign melanom
	Kistler	Bronkojenik kist, enterik kistler
	Özofageal hastalıklar	Akalazya, divertikül, benign ve malign özefagus tümörleri
	Vasküler lezyonlar	Anevrizmalar, hemanjiom
Arka Mediasten	Diğer	Morgagni hernisi
	Nörojenik tümörler	Schwannom, nörofibrom, malign periferik sinir tümörü, ganglionörom, ganglionöroblastom, nöroblastom, feokromasitoma, garaganglioma
	Spinal	Meningosel, paraspinal abse (Pott absesi)
	Kistler	Enterik kistler
	Diğer	Ekstramedüller hematopoez, duktus torasikus kistleri, hiatus hernisi

1.1.4. Mediastinal Patolojilerde Klinik

Mediastinal patolojisi olan hastaların %50'si asemptomatiktir ve çekilen postero-anterior akciğer grafisi (PAAG)'nde rastlantısal olarak fark edilebilir. Semptomatik hastalarda gece terlemesi, kilo kaybı, öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı gibi genel solunumsal şikayetler vardır (18).

Malignite ve semptom arasında kuvvetli bir bağ vardır. Mediasten tümörlerinde semptom görülme sıklığı %63-93 arasındadır. Semptomlar spesifik olmamakla beraber lezyonun yapısı, lokalizasyonu, komşu organlara bası veya invazyonu ya da endokrin sisteme ait yan etkilere bağlı olarak değişkendir. Göğüs ağrısı, öksürük ve nefes darlığı en sık gözlenen semptomlardır (15, 19). Ağrı genellikle malign tümörün çevre dokulara invazyonu sonucu ortaya çıkarken tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, stridor, ses kısıklığı, hemoptizi, yutma

güçlüğü, ateş, terleme, sırt ağrısı, üst ekstremitte ağrısı, bulantı-kusma, Horner sendromu, vena kava superior sendromu (VCSS), plevral efüzyon, parapleji, diafragma hernisi, kilo kaybı ve boyunda kitle hastalarda beklenen diğer semptom ve bulgular arasındadır (20-22).

Posterior mediastendeki tümörler spinal kanal sıkışmasına, orta mediastendeki tümörler de tamponada sebebiyet verebilir (19, 20).

1.1.5. Mediastinal Patolojilerin Tanısında Non-invaziv Yöntemler

Mediasten patolojisi olan hastalar öncelikle detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile değerlendirilmelidir. Eski PAAG ve lateral grafilere ulaşılabiliriyorsa güncel olanlarla mukayeseli bakılmalıdır. Tam kan sayımı, kalsiyum, fosfor ve diğer serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serolojik testler başlangıç testleri olarak bakılmalıdır. Tümör spesifik belirteçlerin ve tümör ilişkili hormonların serum düzeylerinin incelenmesi hem tanı hem de tedavi takibinde faydalı olabilir.

1.1.5.1. Bilgisayarlı Tomografi

Akciğer grafisinde saptanan mediastinal patolojinin anatomik lokalizasyonu, morfolojisi, vasküler yapılarla ilişkisi, atenüasyon katsayısı (kistik, yağlı, kontrast madde tutulum özellikleri ve yumuşak doku) ve varsa diğer patolojiler toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ile saptanır.

1.1.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Mediastinal patolojilerde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'nin, kontrastlı BT'den elde edilen bilgiler üzerine katkısı sınırlıdır. Bununla beraber, kontrast madde alerjisi veya renal yetmezlik durumlarında, göğüs duvarı veya vasküler tutulum şüphesinde, kistik lezyonların değerlendirilmesinde ve nörojenik tümörlerde “kum saati” şeklinde intraspinal komponentin saptanmasında oldukça değerli bilgiler verebilir. Ayrıca MRG timik lezyonlarda hiperplazi ve neoplazileri doku tanısına gerek olmadan ayırt edebilmektedir (23, 24).

1.1.5.3. Ultrasonografi

Genel olarak Ultrasonografi (USG), kistik ve solid kitleleri ayırt etmede ve çevre yapılarla ilişkilerinin ortaya konmasında kullanılan bir görüntüleme

yöntemidir. Mediastende kalbe komşu yerleşen kistik lezyonlar transtorasik USG ile değerlendirilebilir (25).

1.1.5.4. Radyonüklid Tarama

Radyonüklid ajanlardan mediasten lezyonlarının değerlendirilmesinde faydalanılmaktadır. Substernal tiroid I-123, mediastinal paratroid adenomlar sestamibi, katekolamin sekrete eden paraganglionik tümörler I-123,131-metayodobenzilguanidin ile değerlendirilebilir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile kombine edilen çeşitli modifiye radyoizotoplarla (18-F florodopamin, 18-F-florohidrofenilalanin, 11-C-epinefrin, 11-C-hidroksiefedrin) nörolojik tümörlerin yerleri tespit edilebilir (26). 18-F-florodeoksiglukoz (FDG)- PET ve PET-BT lenfoma ve akciğer kanserinin tanı, evreleme ve tedavi takibinde oldukça önemli bir tetkik olarak kullanılmaktadır (27).

1.1.6. Mediastinal Patolojilerin Tanısında İnvaziv Yöntemler

Minimal invaziv yöntemler, transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi ve bronkoskopik işlemlerden oluşur. Cerrahi yöntemler ise VATS, torakoskopi, servikal mediastinoskopi, genişletilmiş servikal mediastinoskopi, sol anterior mediastinotomiden oluşur.

1.1.6.1. Cerrahi Yöntemler

1.1.6.1.1 Video Yardımlı Toraks Cerrahisi

İnsanda bilinen ilk torakoskopi müdahalesi 1910 yılında iç hastalıkları uzmanı Dr. Hans Christian Jacobus tarafından yapılmıştır. Jacobus, tüberküloz tedavisinde pnömoliiz uygulayarak kollaps yöntemini uygulayabilmek için endoskopları torakoskop olarak kullanmıştır (28). Günümüzde VATS endikasyonları; soliter pulmoner nodül, plevra maligniteleri, kapalı akciğer biyopsisi, mediastinal kitle biyopsisi, mediastinal lenf nodu örnekleme, plevral efüzyonun kontrolü, bullöz akciğer hastalıkları, erken evre akciğer kanserinde lobektomi, erken evre timomanın rezeksiyonu, timektomi, posterior mediastinal kitle ve bronkojenik kistlerin eksizyonu, özofagomiyotomi, özofajektomi, enterik kist rezeksiyonu, antireflü cerrahisi, sempatektomi, paravertebral abse drenajı, vertebra ameliyatlarıdır

(29). VATS ve torakotomi ile uygulanan ameliyatlari karşılaştıran bir çalışmada, VATS uygulamalarında hastanede kalış süresi daha kısa, ameliyat sonrası ağrı daha az bulunmuştur. Bununla beraber uygulanan mediastinal diseksiyonla eşit sayıda lenf bezi çıkarıldığı tespit edilmiştir (30). VATS ile açık akciğer ameliyatlari komplikasyon açısından karşılaştırılmış ve VATS ile komplikasyon oranının daha düşük olduğu saptanmıştır. Inderbitzi ve Grillet 5280 olguluk torakoskopi çalışmasında, uzamış hava kaçağını %1,76 ile ilk sıradaki komplikasyon olarak bildirmişler, kanama ve pnömoni oranlarını sırasıyla %0,44 ve %0,25, atelektazi ve enfeksiyon oranlarını ise %0,19 ve %0,17 olarak saptamışlardır. Bu oranların açık cerrahiyle kıyaslanabilir düzeyde düşük olduğu dikkat çekmektedir (31).

1.1.6.1.2. Servikal Mediastinoskopi

Anterior–superior mediastende yerleşimli kitlelerin tanısı, akciğer kanserli hastalarda mediastinal lenfatik tutulum ve mediastinal lenf nodlarını saptamada en sık kullanılan invaziv yöntem mediastinoskopidir. 1959’da Carlens tarafından ilk kez tanımlanmıştır. En sık endikasyonu akciğer kanseri evrelemesidir (32). Standart servikal mediastinoskopi ile sağ ve sol üst paratrakeal lenf nodları (1, 2R ve 2L), sağ ve sol alt paratrakeal lenf nodları (3, 4R ve 4L), subkarinal lenf nodu (7) ve hiler lenf nodlarından (10R, 10L) biyopsi alınabilir (33). Genişletilmiş (extended) mediastinoskopi ile sol hemitoraksta lokalize olan anterior mediastinal (6 no’lu) ve aortikopulmoner pencere (5 no’lu) lenf nodlarına ulaşılabilir. Prevasküler ya da substernal olmak üzere iki ayrı yoldan yapılabilecek bir prosedürdür. Anterior mediastinotomi işlemiyle de aynı lenf nodlarına ulaşılabilir. Bu yöntemin daha az invaziv olması, daha kısa sürede yapılabilirliği ve sadece servikal insizyonun uzatılması ile yapılabilmesi anterior mediastinotomiye avantajlarıdır (34).

1.1.6.1.3. Anterior Mediastinotomi

Parasternal mediastinotomi ya da ‘Chamberlain işlemi’ olarak isimlendirilmektedir. Aortopulmoner pencere (5 no’lu) ve/veya preaortik/anterior mediastinal bölgede (6 no’lu) patolojik boyutta lenf nodu bulunması, hilusa yerleşmiş, aort invazyonu ya da ana pulmoner arter invazyonu şüphesi olan tümörlerde rezektabilitenin değerlendirilmesi ve anterior mediastinal kitlelerde iğne biyopsilerinin yetersiz kaldığı durumlarda endikedir. Komplikasyon, morbidite ve

mortalitesi çok düşük bir işlemdir. Benzer örneklemeler ‘genişletilmiş’ mediastinoskopi ile de yapılabilir (35).

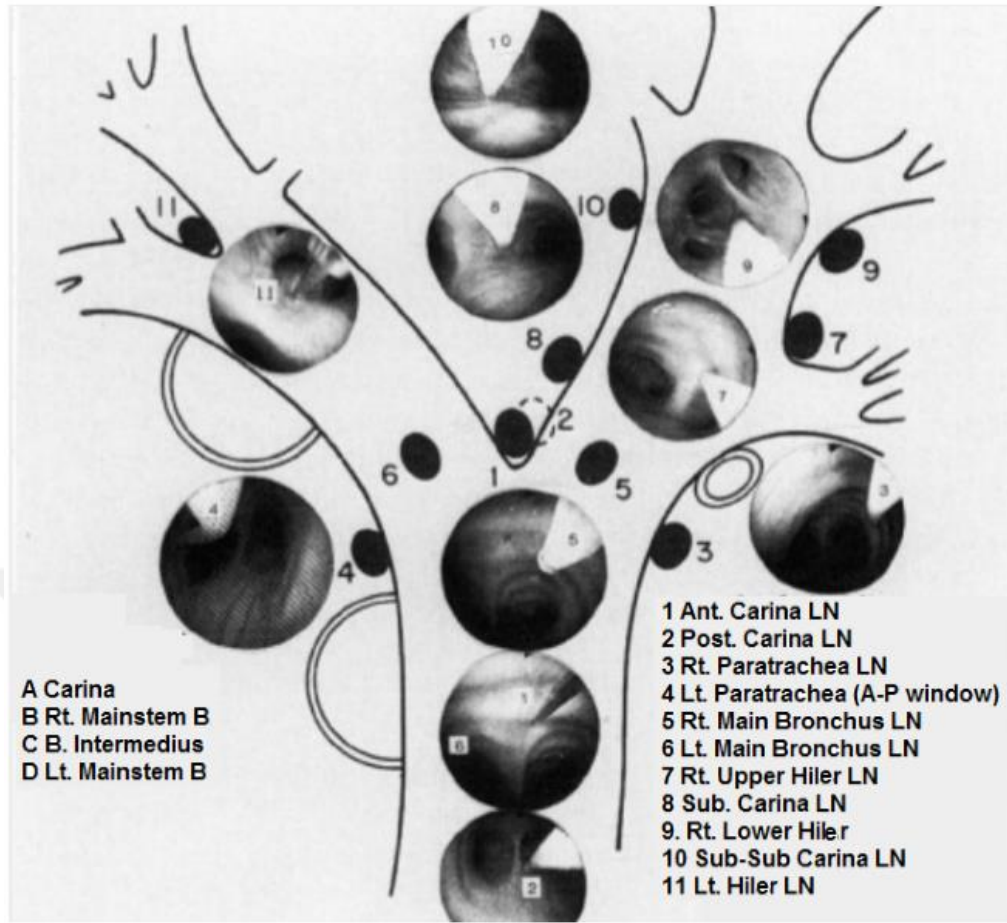
1.1.6.2. Minimal İnvaziv Yöntemler

1.1.6.2.1. Konvansiyonel Bronkoskopi

İki tip bronkoskopi cihazı vardır; fleksibl ve rijid. En sık fleksibl bronkoskopi cihazı kullanılır. Standart bronkoskopi bir bronkoskopi cihazı, bir görüntü işlemcisi ve bir ışık kaynağı içerir. Bronkoskopi cihazının aspirasyon ve biyopsi yapılabilmesi için çalışma kanalı mevcuttur. Bronkoskopi ile üst hava yolları, trakea, ana bronşlar, segmentler, subsegmentler gözlenebilir. Bronşiyal lavaj, bronkoalveoler lavaj, bronşiyal fırçalama, endobronşiyal lezyonlardan biyopsi, transbronşiyal iğne aspirasyonu ve transtorasik biyopsi işlemleri bronkoskopi cihazı yardımıyla yapılabilir (36).

1.1.6.2.2. Transbronşiyal İğne Aspirasyonu

Transbronşiyal iğne aspirasyonu endobronşiyal ağaca komşu dokulardan (büyümüş lenf nodları, peribronşiyal ya da submukozal lezyonlar) sitolojik, histolojik ya da mikrobiyolojik analiz amacıyla örnek alınması için kullanılır. 1940’larda Schieppati tarafından mediastinal lenf düğümleri rijit bronkoskop kullanılarak ilk kez örneklenmiştir (37). Wang 1970’lerde sitolojik iğne ve 1990’larda histolojik iğneyi geliştirmiştir. Transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) endikasyonları; bronkojenik karsinom evrelemesi, peribronşiyal ve submukozal lezyonlar, periferik kitleler, endobronşiyal lezyonlar, mediastinal kitleler, tümörün submukozal yayılımının ayırt edilmesidir. Saplama yöntemi (Jabbing method), itekleme yöntemi (Piggy Back method), kateterin duvara dayanması yöntemi (Hub-Against-the-Wall method), öksürük yöntemi (Cough Method) olmak üzere farklı yöntemlerle iğnenin bronş duvarını penetre etmesi sağlanır, bronş duvarına tümüyle penetre olduktan sonra aspirasyon yapılır. Kan aspirasyonu kan damarına girişi gösterir ki bu durumda aspirasyon bu lokalizasyon için sonlandırılmalı ve başka lokalizasyondan devam edilmelidir. Aspirasyon tamamlandıktan sonra iğne geri çekilip, bronkoskop düzleştirilir ve iğne kateteri geri çekilir. İşlem yapılacak yerlerin lokalizasyonuna Wang Haritası’na (Şekil 4) göre karar verilir (38).



Şekil 4. Wang Haritası (39)

1.1.6.2.3. Perkütan Transtorasik Akciğer Biyopsisi

Perkütan transtorasik akciğer biyopsisi (PTAB) ilk kez 1883 yılında Leyden tarafından pnömonilerin tanısında bakteriyolojik örneklemede ve sonrasında Menetrier tarafından 1886 yılında akciğer kanserinin tanısında kullanılmıştır (40). PTAB'nin en sık endikasyonu yuvarlak, iyi sınırlı ve akciğer ile çevrili 3 cm'den küçük, bronkoscopi ile ulaşılamayan tek akciğer nodülleridir. Diğer endikasyonlar; malignite öyküsü bilinmeyen multipl nodül, balgam, kan kültürü, serolojik veya bronkoskopik yöntemler ile tanı konamayan tek ya da multipl geçmeyen infiltrasyonlar, bronkospide tanı alamayan hiler kitleler, pnömoni ve pnömoni taklitçileri (bronşiolitis obliterans, organize pnömoni, lenfoma ve bronkoalveoler hücreli tümör), eozinofilik pnömoni ve vaskülitlerdir (41). Perkütan iğne biyopsileri açık biyopsiler ile karşılaştırıldığında komplikasyon oranları (%1,1'e karşı %16) oldukça düşüktür. Belirtilen komplikasyon oranları %0-10 aralığında ve ciddi

komplikasyon oranları ise %1'in altındadır. Ağrı en sık karşılaşılan komplikasyon iken, kanama, iğne kırılması, enfeksiyon, nörolojik yaralanmalar, pnömotoraks (torasik vertebra biyopsilerinde oran %4-11) ve iğne traktında tümör ekilimi de diğer komplikasyonlardır (42).

1.1.6.2.4. Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Endoskopun ucuna monte edilmiş ultrasonografik transdüserlerden oluşur. Endoskopik ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (EUS-İİAB) arka ve orta mediastendeki kistik veya solid lezyonların incelenmesi ve bunlardan iğne aspirasyonu ile örnek alınmasında kullanılabilir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'nin evrelemesi, kitlelerin rezektabl olup olmadıklarının değerlendirilebilmesi ve santral yerleşimli akciğer kanserlerinin örneklenmesi amacıyla da kullanılabilir bir tekniktir. Mediastinal evrelemede EBUS ile kombine edildiğinde başarı oranları mediastinoskopi ile benzer bulunmuştur (43).

1.1.6.2.5. Endobronşiyal Ultrason Eşliğinde Transbronşiyal İğne Aspirasyonu

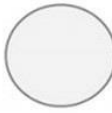
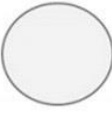
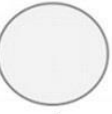
Hava yollarına komşu veya havayolu duvarındaki yapıları görüntülemek için geliştirilmiş yeni bir ultrason yöntemidir. Endikasyonları; parankimal akciğer lezyonlarının tespiti, akciğer kanserinin tanı ve evrelemesi, hiler/mediastinal lenfadenopatilerin ve mediastinal kitlelerin örneklenmesidir. Tanı değeri yüksek, minimal invaziv bir prosedür olarak kabul edilmektedir. Günümüzde radyal (mini) prob endobronşiyal ultrasonografi (RP-EBUS) ve konveks (lineer) prob EBUS (CP-EBUS) olmak üzere iki EBUS tipi bulunmaktadır. CP-EBUS ile trakea ve santral havayolu duvarı ve çevresindeki yapıların görülmesi ve bu alanlardan eş zamanlı görerek örnek alınması mümkün hale gelmiştir. RP-EBUS ile bronkoskopinin ulaşamayacağı periferik kitle lezyonları ve intrapulmoner lenf bezleri ultrasonik olarak görüntülenebilir. Bronkoskopun çalışma kanalından ilerletilen radyal prob ile erken evre yüzeyel trakeobronşiyal tümörlerin detaylı bir değerlendirmesi yapılabilir (44). CP-EBUS sistemi lineer prob olarak da adlandırılır; distal ucunda konveks prob bulunan bronkoskop, işlemci ve aspirasyon biyopsi iğne setinden meydana gelir. Radyal probtan farklı fleksibl bir bronkoskobun distal ucuna eklenmiş lineer bir

ultrasonografi probunun bulunuşudur. Böylece CP-EBUS cihazı ile biyopsi sırasında gerçek zamanlı görüntüleme olanağı elde edilmiş olur. Distal ucuna eklenmiş ultrasonografi probunun daha düşük frekansta olmasından dolayı RP-EBUS'a göre CP-EBUS ile mediastinal yapılar daha derinlemesine görüntülenebilir. CP-EBUS'ta sistemler farklı frekanslarda uygulanabilir. Yüksek frekanslar yüzeysel katmanların daha iyi görüntülenmesini sağlarken, düşük frekanslar daha derin dokuların taranmasında kullanılır. Sistemin Doppler fonksiyonu mediastinal lezyonların ve büyümüş mediastinal lenf nodlarının vasküler yapılardan ayırt edilmesine olanak sağlar. EBUS işlemcisinin resim içinde resim özelliği, bronkoskopik ve ultrasonik görüntülerin aynı ekranda yan yana görüntülenmesini ve bronkoskopistin işlemi daha seri yapmasını sağlar (45).

Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS)'ta farklı imaj modaliteleri vardır. Ana lenf nodlarının ve diğer mediastinal yapıların değerlendirilmesinde kullanılan temel mod B Mod (Gri Skala) olarak adlandırılır. Bu mod ile değerlendirilebilecek özellikler; boyut, şekil, kenar özellikleri, ekojenite, santral hiler striktür, nekroz bulgusu, kalp ve ana damarlara invazyon varlığıdır. Bu özelliklere göre benign - malign lenf nodlarını sonografik olarak birbirinden ayırabilmek mümkün olmuştur (Şekil 5) (46).

Lenf nodlarının sonografik özellikleri şöyle tanımlanır:

- a) Boyut (kısa aks): 1 cm'den büyük veya küçük olarak tanımlanır.
- b) Şekil (Oval veya yuvarlak): Lenf nodunun kısa aksının uzun aksına oranı $<1,5$ ise yuvarlak, lenf nodunun kısa aksının uzun aksına oranı $>1,5$ ise oval olarak tanımlanır.
- c) Kenar: Lenf nodunun sınırlarının $>50\%$ 'si net olarak görülebiliyorsa sınırları belirgin, görülemiyorsa sınırları belirsiz olarak tanımlanır.
- d) Ekojenite: Homojen veya heterojen olarak tanımlanır.
- e) Santral hiler striktürün varlığı veya yokluğu: Santral hiler striktür lenf nodunun merkezinde lineer, düz, hiperekoik alan olarak tanımlanır.
- f) Koagülasyon nekrozunun varlığı veya yokluğu: Koagülasyon nekrozu lenf nodunun içinde, kan akımının olmadığı hipoekoik alan olarak tanımlanır.

Boyut	Şekil	Sınırlar	Ekojenite	Santral hiler yapı	Koagulasyon nekrozu bulgusu
 ≤ 1cm	 oval	 belirsiz	 homojen	 var	 var
 >1cm	 yuvarlak	 net	 heterojen	 yok	 yok

Şekil 5. EBUS ile gözlenen lenf bezlerinin sınıflandırılmasında kullanılan farklı sonografik özellikler (46)

Lenf nodunun kısa aksının >10 mm olması, yuvarlak şekilli, sınırlarının belirgin olması, heterojen yapı, hipoekoik ekojenite, santral hiler striktürün yokluğu ve nekroz bulgusu malignite varlığını düşündüren bulgular olarak tanımlanmıştır (46). Diğer bir çalışmada da kısa aksın uzunluğu, şekil, kenar özellikleri ve ekojenite metastaz için bağımsız öngörücü faktörler olarak saptanmış ve bu dört sonografik özelliğe dayanan bir puanlama sistemi geliştirilmiştir. Bu sisteme göre daha büyük toplam puan malignite olasılığında daha fazla artış ile ilişkili olarak bulunmuştur. Tüm sonografik özelliklerin pozitif olması halinde malignite açısından tanısal doğruluk, özgüllük ve pozitif prediktif değerinin (PPD) %90'dan yüksek olduğu görülmüştür (47). Benign lezyonların EBUS ile saptanan genel özellikleri ise sınırlarının belirsiz olması, hiperekoik ekojenite, üçgen veya septalı şekil, homojen yapı, merkezi hilus varlığıdır (48).

Her ne kadar EBUS sonografik özelliklerinin lenf nodlarının malign - benign ayırımında yararlı bir araç olduğu kabul edilse de benign intratorasik lenfadenopatileri sonografik olarak birbirinden ayırt etmekteki yeri ve önemi yeterince bilinmemektedir. Benign lenf nodlarının ayırıcı tanısında; lenf nodlarında nekroz varlığı ve kümelenmenin yokluğu tüberküloz lenfadenit için; kısa çapın >1 cm olması, santral hiler yapının yokluğu, lenf nodu sınırlarının belirgin olması,

kümelenmiş lenf nodlarının varlığı ve non-hiler perfüzyon sarkoid lenf nodları için bağımsız öngörücü faktörler olarak belirtilmiştir. Ayrıca, santral hiler yapının varlığı, kümelenmiş lenf nodlarının ve vasküler paternin olmaması (hiler perfüzyon veya avaskülarite) reaktif lenfadeniti öngörmesi açısından anlamlı bulunmuştur. Sonografik özelliklerin hastalıkları öngörmedeki tanısal doğruluk oranları tüberküloz, sarkoidoz ve reaktif lenfadenit için sırasıyla %77,1, %89,2 ve %87,1 olarak belirtilmiştir (49). Güncel bir çalışmada ise, 170 hastanın (71'i tüberküloz, 63'ü sarkoidoz, 36'sı malignite) 312 lenf nodu istasyonu incelenmiş; sınırların belirgin olması, santral hiler yapının varlığı ve lenf nodlarında konglomerasyon varlığı benign mediastinal lenf nodu hastalığını öngören sonografik bulgular olarak tespit edilmiştir (50).

Endobronşiyal Ultrasonografi sırasında elde edilen sonografik görüntülerin yorumlanması ile klinisyen hastalık hakkında önemli ipuçlarına ulaşabilse de mediastinal lezyonların tanısında altın standart yöntem olan biyopsinin yerini alması mümkün değildir. Bronkoskopist B modunu kullanarak hangi lenf nodlarının malignite açısından daha şüpheli olduğuna karar verebilir ve her bir lenf nodu için biyopsi alınacak doğru alanı seçebilir (45).

Biyopsi için kullanılacak iğneler sitoloji ve histoloji iğneleri olmak üzere iki gruba ayrılabilirler. 19 gauge boyutundaki iğneler histoloji iğnesi, 21 ve 22 gauge boyutundaki iğneler sitoloji iğneleri olarak olarak adlandırılırlar. Farklı firmaların ürettiği çeşitli iğne setleri mevcuttur. İğne setlerinin içinde EBUS ile eş zamanlı yapılan TBİA için tek kullanımlık ekojenik iğne ve iğneye adapte edilebilen negatif basınçlı enjektör seti mevcuttur. İğne proksimal kısmında sistemi bronkoskopa kilitleme mekanizması, kılıfın bronkoskopun distal ucundan çıkarılıp kilitlenmesini sağlayan mekanizma ve iğnenin kılıf içinden çıkarılmasını sağlayan ayrı bir mekanizma bulunur. İğneler bir kılıf içine yerleştirilmiştir ve 4 cm'ye kadar ayarlanabilir. Ayrıca iğnelerin içinde çalışma kanalını temizlemek, bronş duvarını geçerken bronş epiteli ile kontaminasyonu engellemek ve materyal alındıktan sonra püskürtmek için stylet olarak adlandırılan bir de tel bulunmaktadır. Bu iğneler distal uçlarındaki oyuklar sayesinde lezyon içinde kolayca görülebilirler. İğne ile birlikte, bir vakum şırıngası ve iğneyi EBUS sisteminin çalışma kanalına bağlayan özel bir valf mevcuttur. Özellikle EBUS probunun trakea veya bronş lümenine tam olarak

temas edemediği durumlarda kullanmak üzere sistemin distal ucuna lateks bir balon yerleştirilmeli ve işlem esnasında balon şişirilerek EBUS probunun temas etmesi sağlanmalıdır. Böylece mediastinal yapılar net bir şekilde görüntülenebilir.

Ülkemizde henüz kullanılmamış olmakla birlikte lenf nodlarından doku elde etmek amacıyla kullanılan miniforseps ile iğne aspirasyonunu karşılaştıran birkaç prospektif çalışmada miniforsepsin akciğer kanseri tanısında iğne aspirasyonuna üstünlük göstermediği ancak lenfoma ve sarkoidoz olgularında kullanılmasının yararlı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Christian ve ark. (51) yaptıkları çalışmalarında, aynı lenf nodlarından hem iğne aspirasyonu hem de miniforseps ile biyopsi almışlar ve tanısal verimliliğin sırasıyla %81 ve %91 olduğunu ve aradaki farkın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Sadece malign lenf nodlarını değerlendirdiklerinde ise miniforsepsin iğne aspirasyonuna belirgin üstünlük gösterdiğini tespit etmişlerdir (%96'ya karşı %68). Darwiche ve ark. (52) ise malign lenf nodlarının tanısında iki yöntem arasında tanı değeri açısından fark olmadığını, fakat benign olgularda miniforseps yönteminin üstün olduğunu (%64'e karşı %93) bildirmişlerdir.

1.2. EBUS TBİA Basamakları

1.2.1. Planlama

İşlem öncesi aspirasyon alanları ve aspirasyon sırasını belirlemek üzere radyolojik (BT ve/veya PET/BT) bulguların ayrıntılı olarak analiz edilmesi gerekir. Akciğer kanseri için lenf nodu evrelemesinde aspirasyon sırası son derece önemlidir. Aspirasyon yerlerinin sırası, tümörden en uzak N3 istasyonundaki lenf nodlarından başlayarak, N2 ve en son, tümöre en yakın olan N1 istasyonları örneklenerek şekilde olmalıdır. Primer tümör henüz histolojik olarak teşhis edilmemiş ve aspirasyon ile örneklenemezse lokalizasyonda ise en son burası örneklenmelidir. Aspirasyon sırası korunduğunda iğnede kalabilecek neoplastik hücrelerin tümörden uzaktaki istasyonlarda yanlış pozitif sonuca neden olması önlenir. Bu sayede kanser evrelemesi doğru bir şekilde yapılabilir (45).

1.2.2. Anestezi ve Hastanın İşleme Hazırlanması

Endobronşiyal ultrasonografi rehberliğinde yapılan transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA) genel anestezi altında yapılabileceği gibi sedasyon (bilinçli/derin) ve lokal anestezi birlikteliğinde de uygulanabilir. Başarılı bir sedasyon ile hastaya rahat bir ortam, bronkoskopiste de yeterli doku elde etme imkanı sunulur. Endoskopik prosedürlerde bilinçli sedasyon için sıklıkla bir fentanil ve midazolam kombinasyonu tercih edilir. Midazolam hızlı başlangıçlı ve kısa etki süreli bir benzodiazepindir. Fentanil yan etkilerinin az olması, benzodiazepinlerle sinerjik etkiye sahip olması ve dokudan hızla temizlenebilmesinden dolayı sık tercih edilen bir opioid grubu ilaçtır. İşleme anestezi eşlik edecek ise propofol, fentanil ve meperidin de kullanılabilir. Endoskopik işlemlerde derin sedasyon için propofol kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahiptir. Propofol etkisi hızlı başlayıp, kaybolan bir anestezi madde olmakla beraber hem amnestik hem de antiemetik özellikleri vardır. Fakat analjezik etkisi yoktur.

Hastanın işleme hazırlanması ve sedasyonu fiberoptik bronkoskopi ile aynıdır. İşlem öncesi ve esnasında EKG, pulse oksimetri ve tansiyon takibi yapılması önerilmektedir. Bronkoskopun distal ucunda bulunan konveks prob ve bronkoskop çapının 6,9 mm olması nedeniyle işlem nazal yolla yapılmak için uygun değildir ve oral yoldan yapılmalıdır. EBUS işlemi genel anestezi altında yapılacaksa rijid bronkoskop ya da endotrakeal tüp içerisinden girilip işlem yapılabilir. Endotrakeal tüp içerisinden işlem yapılacaksa EBUS probunun geçebilmesi için endotrakeal tüp çapı en az 8 mm olmalıdır. Genel anestezi altında öksürük refleksi tama yakın yok olur. Genel anestezi hasta ve hekim için konforludur ancak tüp içinde bronkoskop santral olarak yerleşeceği için prob hava yollarına tam olarak temas edemez ve bu da önemli bir dezavantajdır. Özellikle 1 ve 2 numaralı lenf bezlerinden TBİA yapabilmek için laringeal maske tercih edilmeli ya da endotrakeal tüp trakeanın yukarı seviyelerine kadar çekilmelidir (45).

1.2.3. EBUS – TBİA Tekniği

İşlem öncesi ultrason probuna lateks balon bağlanmalı ve balon distile su ile şişirilerek test edilmelidir. Böylece ultrason görüntüsünü bozacak hava kabarcıkları mevcutsa giderilmesi sağlanmış olur. Lokal anestezi malzemeleri, EBUS-TBİA

iğnesi, vakum enjektörü, sitolojik materyali yaymak için lamalar ve hücre bloklarını koymak için gerekli materyaller önceden hazır olmalıdır. İşleme başladıktan sonra öncelikle mediastinal lezyonların ve lenf nodlarının ultrasonografik görüntüleri incelenmelidir. Sonra örnek alınacak lezyon veya ilk lenf nodu istasyonu alanına gidilmelidir. Uygun lokalizasyona gidildikten sonra cihazın distal ucundaki probu bronş duvarına dayandırılmalıdır. Lezyonun/lenf nodunun en net görüldüğü ultrason penceresi aspirasyondan önce tespit edilmelidir. İğne aspirasyonu yapılacak alan ultrason görüntüsünün ortasına denk getirilmelidir. İnceleme amacıyla 3 veya 4 cm'lik bir ultrason derinliği yeterli olacaktır. Bu noktada, ultrason görüntüsünün netliği, kontrastı ve parlaklığı, lezyon veya yapının en yüksek çözünürlüklü görüntüsünü elde etmek için gerekli ayarlamalar yapılabilir. Ultrason görüntülerinde vasküler yapılar anekoik şekilde görülürler. Vasküler yapılarda pulsasyon da gözlemlenebilir. Ancak vasküler yapıları solid yapılardan (lenf nodu veya tümör) ayırmanın en iyi yolu doppler modunu kullanmaktır. Komplikasyonları önlemek için ayırt edilemeyen lezyonlarda doppler modu kullanmak gerekir. Power doppler modunda, vasküler yapılar kan akımının yarattığı doppler etkisiyle sarı görünürler. Color-flow doppler modunda ise proba doğru gelen kan akımı kırmızı, probdan uzaklaşan kan akımı ise mavi renkte görünür (45).

1.2.4. Transbronşiyal Aspirasyon Sayısı

Endobronşiyal ultrasonografi rehberliğinde yapılan transbronşiyal iğne aspirasyonu işlemi sırasında yapılan aspirasyon sayısının tanısal verime katkısı konusunda literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Hasta başında hızlı patolojik değerlendirme (ROSE) yapılamadığı koşullarda her bir lenf nodu için optimal aspirasyon sayısının kaç olacağını araştıran çalışmalar yapılmıştır. Lee ve ark. yaptığı çalışmada, sarkoidoz için tanısal verimin %88 olduğunu ve ana hedef lezyonlarda 1., 2., 3., 4., 5., ve 6. aspirasyonlar için tanısal verimin sırasıyla %63, %75, %82, %85, %86 ve %88 olduğunu tespit etmişlerdir. KHDAK olgularında kısa çaplı >5 mm olan lenf nodlarının örneklenmesinde yeterli materyal elde edilme oranı 1. aspirasyon için %90,1 iken 3. aspirasyonda bu oran %100'e ulaşmıştır. Malign hastalıkları ayırt etmek için tanı duyarlılığı ise 1., 2., 3. ve 4. aspirasyonlarda sırasıyla %89,7, %94,4, %98,4 ve %98,4 olarak saptanmıştır. Bu çalışma ile 1. ile 2.

aspirasyonlar arasında anlamlı, 2. ile 3. aspirasyonlar arasında anlamsız bir fark olduğu ve 4. aspirasyonun tanıya ek bir katkısının olmadığı tespit edilmiştir (53). Multipl lezyonlardan EBUS-TBİA yapılan 55 hastada iki lezyon için her bir lezyondan yapılan iki örneklemenin (toplamda 4 örnekleme) tanısal verimi %86 iken, tek lezyondan yapılan dört örneklemenin tanısal verimi %84 olarak saptanmış ve çalışmanın sonucu ROSE mevcut değilse, evre I veya II sarkoidozun patolojik tanısı için ister tek lenf nodu olsun ister multipl olsun EBUS-TBİA ile toplamda en az 4 aspirasyon yapılması gerektiği saptanmıştır (54). Yarmus ve ark. (55) ROSE varlığında, moleküler mutasyon analizleri için her bir bölgeden yapılması gerekli optimal aspirasyon sayısını belirlemek için 77'si adenokarsinom tanılı ve 8'i alt tiplendirmesi yapılamamış küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu olmak üzere toplam 85 hastanın sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Ortalama 4 aspirasyon sonucunda olguların %95,3'ünde moleküler mutasyon analizi için yeterli materyal elde ettiklerini bildirmişlerdir. Tanıya ek olarak moleküler mutasyon analizi yapılması planlanan hastalarda en az dört aspirasyon yapılmasını tavsiye etmişlerdir. 2016 American College of Clinical Pharmacy (ACCP) rehberi (56) ROSE yapılma imkanı yoksa malignite düşünülen hastalarda her bir lenf nodundan en az üçer kez örnek alınmasını tavsiye etmektedir. Moleküler analiz yapılması planlanan hastalar için ek olarak bir kez daha aspirasyon yapılabilir. Sarkoidoz gibi granülomatöz hastalık düşünülen durumlarda aspirasyonun toplamda dört kez yapılmasının tanısal verimi artıracağı bilinmektedir (45).

1.2.5. Yerde Hızlı Sitolojik Değerlendirme (ROSE)

Yerde hızlı sitolojik değerlendirme, son yıllarda yaygınlaşan patoloğların ince iğne aspirasyon yayma preparatlarının hücre içeriği ve yeterliliğini kontrol etmek için işlem sırasında uyguladıkları hızlı bir tanı yöntemidir. Akciğer, tiroid, pankreas, lenf nodları, meme ve pankreas gibi pekçok dokudan alınan iğne aspirasyon sitolojilerinde ROSE yapılmaktadır. Bu yöntemle patoloğ ek örnek alma ihtiyacını anında operatöre bildirebilir ve yeterli örnek alındığı zaman işlem hemen bitirilebilir. Böylece işlem süresi kısalıp, komplikasyon oranı azalır, tanı verimi artabilir (45).

1.2.6. Materyalin Yayılması

Sitolojik ve/veya histolojik analiz için, numuneler lamlara yayılmalı ve içinde formalin bulunan plastik veya camdan materyal kutusuna hücre bloğu için püskürtülmelidir. Hazırlanan yaymalar patoloğun tercihinine göre alkolle fikse edilebilir veya havada kurumaya bırakılabilir. Bloklar patoloji laboratuvarında parafine gömülür. Bu parafin bloklardan histokimyasal ve immünohistokimyasal inceleme için kesitler hazırlanır. Enfeksiyon (tüberküloz, fungal enfeksiyon gibi) şüphesinde mikrobiyolojik analiz yapılması için de ayrı bir örnek daha alınmalıdır. Mikrobiyolojik kültürler steril kaplara alınmalıdır (45). Sitolojik örnekler için alınan materyaller Şekil 6’da sunulmuştur.



Şekil 6. Alınan örneklerin lamlara yayılarak havada kurutulmuş ve hücre bloğu için formalin içeren kaplara püskürtülmüş hali (45)

1.3. Konveks Prob EBUS Endikasyonları

Konveks (lineer) prob endobronşiyal ultrasonografi (CP-EBUS) sisteminden esasen akciğer kanserinin tanı ve evrelendirmesinde faydalanılmaktadır. Diğer kullanım endikasyonları peribronşiyal, mediastinal tümörler ve nedeni bilinmeyen mediastinal lenfadenopatilerdir (Tablo 4) (45).

Tablo 4. Konveks prob EBUS endikasyonları (48, 57)

Tanı	Mediastinal lenf nodu metastazı tanısı: Akciğer kanseri, akciğer dışı kanserler, lenfoma Benign mediastinal lezyonların tanısı: Granülomatöz hastalıklar (tüberküloz, sarkoidoz), mediastinal kistler Konvansiyonel yöntemlerle tanı konulamayan santral akciğer kanserinin tanısında (<i>peribronşiyal tümörler</i>)
Evreleme	Akciğer kanserinin mediastinal evrelemesi
İnvazyonun Değerlendirilmesi	Ana vasküler ve mediastinal yapılara şiddetli invazyonun değerlendirilmesi
Moleküler Analiz için	Adenokarsinomlarda EGFR, ALK vb. mutasyon testleri
Terapötik	Mediastinal kistlerin drenajı

1.4. Konveks Prob EBUS Kontrendikasyonları

Bronkoscopi kontrendikasyonlarından farklı değildir. Astım veya Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) atağı, yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü, kontrolsüz kalp yetmezliği, önemli hemodinamik bozukluk, yaşamı tehdit eden aritmi varlığında işlem başka zaman yapılmalıdır. Koagülopati ile ilişkili olanlar ise EBUS-TBİA'ya özgü kontrendikasyonlardır. İşlem öncesi antiplatelet ve antikoagülan (yeni oral antikoagülanlar dahil) ajanların kesilmesi kanamayı azaltmak için önerilir. Ciddi trombositopeni (platelet sayısı <25000/ml) varlığında ise işlem ertelenmelidir.

1.5. Konveks Prob EBUS Komplikasyonları

Konveks (lineer) prob endobronşiyal ultrasonografi yönteminin komplikasyonları konvansiyonel TBİA'ya benzerdir. Hatta EBUS ile vasküler yapıları sonografik olarak görme imkanı olduğu için vasküler yapılara hasar verme

riski konvansiyonel yöntemlerden daha düşük olup, kanama açısından daha güvenli bir yöntemdir. Şimdiye kadar literatürde işlemle ilişkili majör komplikasyon oldukça nadir olarak bildirilmiştir. Komplikasyonlar sedasyon veya anesteziye bağlı olabileceği gibi bronkoskopi işlemine sekonder de gelişebilir. Sedasyon/anestezi ile ilişkili hipoksemi ve hipotansiyon gibi komplikasyonlarla karşılaşılırken bronkoskopi işlemi ile ilişkili olanlar bronkospazm, laringospazm, mide bulantısı, kusma, kanama ve kardiyak aritmilerdir. Tüm bunlara ek olarak oldukça nadir olmakla birlikte mediastinal enfeksiyonlar (mediastinit, abse, perikardit), ciddi kanama, kısa süreli ateş, hipoksemi, pnömotoraks, hemomediastinum, pnömomediastinum ve şilotoraks da literatürde bildirilmiş komplikasyonlardır. Enfeksiyöz komplikasyonların çoğunun mediastinal kistik lezyonların drenaj amacı olmaksızın iyatrojenik aspirasyonuna sekonder geliştiği bildirilmiştir. Kullanılan iğnenin mediasten içine önemli bir hava sızıntısına neden olamayacak kadar ince olmasından dolayı işleme bağlı pnömomediastinum pek mümkün değildir. Plevra nadiren EBUS-TBİA ile delinir ve böylece pnömotoraks olasılığı da çok düşüktür. Her yıl çok sayıda EBUS işlemi yapılan büyük merkezlerin verilerinin analiz edildiği ve toplamda mediastinal lezyonlar için yapılan 16.000'den fazla EBUS/EUS vakasının dahil edildiği bir çalışmaya göre, EBUS-TBİA için ciddi advers olay oranı %0,05, minör advers olay oranı %0,22 olarak bulunmuştur (58). Buna göre EBUS işlemi yapılan her 500 kişiden yaklaşık 1 kişide minör advers olay görülebilir sonucu çıkmaktadır.

Endobronşiyal ultrasonografi rehberliğinde yapılan transbronşiyal iğne aspirasyonu işleminde en sık görülen komplikasyon kanamadır ve genelde kolayca durdurulabilir düzeydedir. Masif kanamalar çok nadir görülürken hastada artmış kanama riski mevcuttur. Subkarinal lenf nodları daha yüksek oranda perfüze olduklarından bu alanların aspirasyonlarında dikkatli olunmalıdır. EBUS görüntüsünde kolayca tanımlanabilen lenf nodu damarlarının delinmemesine özen gösterilmelidir.

1.6. Benign Mediastinal Patolojiler

Mediastinal lenfadenopati en sık orta kompartmanda görülür. En sık sağ alt paratrakeal, subkarinal ve aortopulmoner pencerede karşımıza çıkar. Anterior ve

posterior mediyastende ise daha az görülür. Lenfadenopati, ekzojen veya endojen bir ajana karşı lenf nodunun verdiği cevap sonrası meydana gelir. Mikroorganizmalar, yabancı cisimler, otoimmün hastalıklar, immün yetmezlikler, tümörler lenfadenopati yapan sebepler arasındadır (59). Benign mediyastinal lenf nodu etiyojisi Tablo 5’te özetlenmiştir (60).

Granülomatöz hastalıklar benign mediyastinal lenfadenopatinin en sık sebebidir. Granülomların oluşma mekanizması çözünmez partiküllerin oluşturduğu immün cevaptır (59). Granülomlar genel olarak nekroze, nekroze olmayan veya yabancı cisim olarak sınıflandırılır. Granülomlar radyolojik olarak solid bir lezyon imajı çizerler. İçerisinde bazen kalsifikasyon ve bazen nekroz görünümü olabilir. Mediastinal granülomu olan hastaların %40’ı asemptomatiktir (61). Granülomatoz bir hastalıktan şüphe duyulduğunda alınan doku örneğinden mikobakteriyel ve mantar kültürleri çalışılmalıdır.

Tablo 5. Benign mediyastinal lenf nodu etiyojisi (60)

Mediyastinal Granülomatöz Hastalıklar	Diğerleri
Tüberküloz	Sistemik Lupus Eritomatozis
Sarkoidoz	İnfeksiyöz Mononukleozis
Fungal enfeksiyonlar	Reaktif lenf nodu hiperplazisi
Silikoze	Amiloidozis
Wegener Granülomatozisi	HIV-Pnömositys Carini Pnömonisi
	Castleman Hastalığı

1.6.1. Tüberküloz

Robert Koch *Mycobacterium Tuberculosis*’i 1882’de tanımlamıştır. O tarihten günümüze kadar tüberküloz en çok öldüren hastalıklar listesinde ilk onda, enfeksiyon hastalıklarından ölüm nedenleri içinde ise ilk sıradadır. Tüberküloz nedeni belli, korunulabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Ölümünün %98’i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Her yıl yaklaşık 9 milyon kişi tüberküloz tanısı almaktadır. Hastaların çoğunluğu 15-49 yaş aralığındadır (62). Ülkemizde orta-hafif sıklıkta rastlanmaktadır. Dünyada tüberküloz tanılı hasta sıklığı gelişmiş

lkelerde 25/100.000'den az iken, gelişmemiş ülkelerde 100/100.000'den fazladır. Ülkemizde görülme sıklığı 100.000'de 14,6'dır (63).

Eskiden tüberküloz yalnızca gelişmemiş ülkeler ile sefalet içinde yaşayan insanların hastalığı olarak kabul edilirken günümüzde globalleşme, yaygın ilaç bağımlılığı, HIV salgını, nüfus hareketliliğinin artmasına bağı olarak toplumun her kesimini ilgilendirmektedir.

M. Tuberculosis basili solunum yoluyla alındıktan sonra daha çok alt loblara gider, makrofajlar tarafından öldürülen basillerin bir kısmı makrofaj içinde çoğalır ve alveollere yayılır. Bu bölgeye yeni gelen makrofajlar basillerin etrafını sararak ilk granülomları oluştururlar. Basil yüklü makrofajlar hematojen yolla yayılabilir ve bölgesel lenf nodlarına -özellikle hiler ve mediastinal- ulaşabilirler. Konakçıda gelişen aşırı duyarlılık granülomların merkezinde kazeifikasyon nekrozunun oluşumuna neden olur. Primer tüberkülozda genellikle akciğr periferinde primer bir odak (Ghon odağı) ve aynı taraf hiler veya mediastinal lenfadenopati görülür. Sekonder tüberküloz daha önce duyarlı birinde primer kompleksin reaktivasyonu veya dışardan yeni ajanın alınmasıyla meydana gelir. Bu durumda bölgeyi drene eden lenf nodları tutulur ve lenfadenopati daha çok tek taraflıdır (64).

Lenf nodunun patolojik evreleri şöyle tanımlanmıştır: Evre 1; granülom oluşumu, evre 2; kazeifikasyon nekrozu oluşumu, evre 3; yapışıklık olmadan periadenit oluşumu ve evre 4; lenf nodu destruksiyonu ve yapışıklıkların oluşumudur (65). BT'de unilateral, hiler, oval veya yuvarlak, birden fazla bölgeyi tutabilen düzgün sınırlı, ortası düşük yoğunluklu kazeifiye nekrozlu lenf nodları olarak karşımıza çıkarlar (65, 66). Biyopsi örneğinin histolojik ve mikrobiyolojik incelemesi ile tanıya gidilir. Tanı ince iğne aspirasyon biyopsisi, mediastinoskopi, EBUS veya EUS (zafagiyal ultrasonografi) eşliğinde transbrşiyal biyopsi ile konur.

1.6.2. Sarkoidozis

Sarkoidoz nedeni bilinmeyen, başlıca akciğr ve lenfatik sistemi tutan sistemik granülomatöz bir hastalıktır. Tüm ırklarda, her iki cinste, her yaş grubunda görülebilir. Hastalığın şiddeti, tutulum şekilleri, klinik seyri ve görülme sıklığı toplumdan topluma değışir. En sık başlangıç yaşı 20-40 yaş arası iken, kadınlarda 50

yaş üzerinde ikinci bir pik yapar. Amerika Birleşik Devletleri'nde toplum tabanlı bir insidans çalışmasında görülme sıklığı kadınlarda yılda 100.000 kişide 6,3, erkeklerde yılda 100.000 kişide 5,9 olarak bulunmuştur (67). Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu 2007'de, Türkiye'deki insidansı 100.000'de 4 olarak bildirmiştir (68). Dünyada en yüksek prevalansın görüldüğü toplumlar; ABD'deki siyahiler, İsveç ve Danimarka'dır. Akciğerler ve lenf nodları dışında deri, göz, kalp, nörolojik sistem ve böbrek tutulumu yapabilir. Hastalığın ortaya çıkış şekli etnik kökene göre değişmektedir. Örneğin siyahilerde tablo daha ağır ve kronik seyirlidir. Japonya'da sarkoidozlu hastalarda en önemli mortalite nedeni miyokardiyal tutulum iken, diğer toplumlarda solunum yetmezliğidir. Genel mortalite oranı %1-5'dir (69).

Kazeifikasyon nekrozu içermeyen, sıkı yapılı epiteloid hücre granülomları tipik histopatolojik lezyonudur. Nekroz olağan değilse de fokal fibroblastik nekroz görülebilir ve nekrozun olması sarkoidozu ekarte etmez. Granülomlar lenfosit, epiteloid hücreler ve dev hücreler barındırır. Dev hücreler asteroid cisimcikler ve schaumman cisimcikleri gibi sitoplazmik inklüzyonlar içerebilir. Granülomlar kendiliğinden veya tedaviyle kaybolabilir ya da fibroze uğrayabilir (70, 71) Bilateral hiler lenfadenopati ve kalsifikasyon içermemeleri sarkoidozu akla getirmeli ve gerekli incelemeler yapılmalıdır.

Sarkoidoz rastlantısal saptanabileceği gibi, tutulum olan organa has belirtilerle de ortaya çıkabilir. Hastaların üçte biri halsizlik, çabuk yorulma, ateş, kilo kaybı gibi özgül olmayan belirtilerle sağlık merkezine başvururlar. Nedeni bilinmeyen ateşin önemli nedenlerindendir (70, 71).

Akciğer ve mediasten tutulumuna göre evrelendirilir (72) Evre 0: Normal akciğer grafisi, evre 1: Bilateral hiler lenfadenopati, evre 2: Bilateral hiler lenfadenopati ve parankimal infiltratlar, evre 3: Sadece parankimal infiltratlar ve evre 4: Fibrozis.

Tanıda cilt biyopsileri, transbronşiyal biyopsiler ve mediastinal lenf nodlarından EBUS-TBİA kullanılır.

1.6.3. Silikozis

Silikozis tüm pnömokonyozların en sık görülenidir. Serbest silika kristallerinin inhalasyonu ile oluşur. Kısa bir latent zamanı ve hızlı bir progresyonu

vardır. Solunabilir boyuttaki silika partiküllerinin inhalasyonuna karşı oluşan reaksiyonlar iki ana grupta incelenebilir.

1- Nodüler tip Silikozis: Kollajen birikimi oldukça yoğundur, sıklıkla çevresinde konsantrik dizilmiştir. Nodüller sıklıkla çok sayıdadır ve birleşme eğilimindedir. Birleşme sonucu oluşan görünüm konglomere silikozis diye adlandırılır. Progresif masif fibrozisin göstergesidir.

2- Silikoproteinozis: Kumlamacılık, taşlamacılık gibi işlerde çok yüksek konsantrasyonlarda silika maruziyeti vardır. Diğerinden farklı olarak intraalveoler alan tamamen silika ve proteinöz bir madde ile dolar.

Plevral kalınlaşma, parankimal nodüller ve mediastinal lenfadenopatiler görülebilir. Akut silikoziste lenfadenopati %45,5 oranında görülürken, kronik silikoziste %63,5 oranında görülür (73, 74).

Lenfadenopatilerde kalsifikasyon görülebilsede sık değildir. Hiler lenfadenopatilerde görülen yumurta kabuğu şeklindeki kalsifikasyon fibrozisin habercisi olabilir. Lenf nodlarında kavitasyon ilerlemiş hastalık durumunda veya mikobakteriyel bir süperenfeksiyon sonrası olabilir.

1.6.4. Antrakozis

Pulmoner antrakoz erişkin kömür işçilerinde tanımlanmış bir pnömokonyoz tipidir. En sık kömür tozunun akciğerlerde birikmesi sonucu oluşsa da sigara, biyomass ve hava kirliliği gibi çevresel faktörler de antrakoz gelişimine neden olabilir. İnert karbon tozu partiküllerinin yaşam boyu düşük dozda inhalasyonu sonucu gelişir. Tanısal özelliği hava yollarında veya lenf nodlarında siyah renkli çökeltilerin birikmesidir.

Antrakoz sıklıkla intrapulmoner lenfadenopatiye neden olur, hiler ve peribronşiyal lenf nodları sık tutulur, mediastinal kitle veya lenfadenopati veya aksiller lenfadenopati gelişimi nadirdir. Patolojik olarak iğ şeklinde histiyosit birikimi eşlik edebilir, bu bulgu maligniteyi taklit edebilir.

Antrakoz genellikle anlamlı bir klinik tabloya neden olmayan benign bir patolojidir, ancak masif akciğer fibrozisine ilerleyebilir. Toraks BT’de genişlemiş kalsifik lenf nodları şeklinde görülür (75). PET’te maligniteyi taklit edecek kadar yüksek pozitif tutulum gösterebilir (76). EBUS ile görüntülemeye genellikle oval ve

sınırları net izlenen lenf nodları şeklindedir, olguların 1/4'ünde kalsifikasyon görülebilir, yağlı doku ve kontrast tutulumu nadirdir (77). Lenf nodunda anlamlı bir büyümeye neden olursa eksizyonel biyopsi yapılabilir.

1.6.5. Fungal Enfeksiyonlar

Fungal enfeksiyonlar ABD'de yetişkinlerde mediastinal granülomun en sık sebebidir. En sık etkenler sırasıyla *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans* ve *Blastomyces dermatitidis*'tir. İmmün supresif olmayan kişilerde Histoplasma sporları, tüberkülozdaki gibi akciğer alt loblarda subplevral, kazeifiye, kalsifiye nodül ve rejyonel hiler lenf nodunda kalsifiye alan yaparlar (78). Konak bağışıklığı gelişince %90 oranında cilt reaksiyonu meydana gelir. Yerleşim alanları lenf nodları ve immün sistemin diğer komponentleridir. Retiküloendotelyal sistem etkilendiğinden kemik iliği, lenf nodu, dalak ve karaciğer en sık tutulan alanlardır. Ağır disseminasyon durumunda CD4+ T sayıları ciddi düzeyde azalır (79). Histoplasma mayaları iyileşen granüloomlarda gizli kalır ve immün yetmezlik gelişirse reaktif olabilir. Enfekte hastaların %90'ı asemptomatiktir (80). Histoplasmin deri testine göre yapılan bir tahminde ABD'de latent H. Capsulatum enfeksiyonu tüberküloza göre üç kat daha fazla gözlenmiştir (81).

Aspergillus, Mucor, Cryptococcus, Blastomyces ve Mycobacterium enfeksiyonları sonrası fibröz mediastinit meydana gelebilir (82). Fibröz mediastinit gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu sonrası oluşan yoğun inflamasyon nedeniyledir (83). Histopatolojik inceleme ile tanı konur. Tanıda kompleman fiksasyon ve immüdiffüzyon gibi serolojik testler de kullanılabilir. Tedavide akut dönemde antifungal ajanlar kullanılır.

1.6.6. Polianjitis İlişkili Granüloatozis

Alt ve üst solunum yollarında nekrotizan anjiitis ve fokal glomerülofritle karakterize olan hastalıkta nadir de olsa mediastinal tutulum görülebilir. Polianjitis ilişkili granüloatozis tanılı hastaların sadece %2'sinde mediastinal lenfadenopati tespit edilmiştir. Lenfadenopati saptanan hastalarda diğer sebeplerin ekarte edilmesi önerilmiştir (84). Histopatolojik örneklemede nekroz ve vaskülit gözlenir.

1.7. Malign ve Diğer Mediastinal Patolojiler

1.7.1. Tiroid ve Paratroid Doku

İntratorasik tiroid dokusu sıklıkla servikal guatrın uzanımı şeklindedir. Nadir de olsa mediastende ektopik bir doku olarak görülebilir. Radyolojik olarak keskin kenarlı, lobüle, kalsifik alanlar, kistik ve hemorajik değişiklikler ihtiva eder. Başlıca semptomlar; nefes darlığı, stridor, hışıltı ve disfajidir. Semptomatik büyük guatrlar cerrahi olarak eksize edilirler.

Ektopik paratiroid dokusu nadiren ön mediasten kitlesi yapar. Sıklıkla timus bezinin içinde veya yanında bulunur. Boyutlarının küçük olması nedeniyle BT'de mediastinal lenf nodlarından ayırmak zordur. Lokalizasyonları sintigrafik olarak belirlenir ve cerrahi olarak eksize edilirler.

1.7.2. Timoma

Timusun epiteliyal hücrelerinden köken alır. Yetişkinlerde ön mediasten yerleşimli kitlelerin ve primer mediasten tümörlerinin en sık sebebidir. Her iki cinsiyette de eşit sıklıkta ve genellikle 30-50 yaş aralığında görülür. Hastaların %50-70'inde timoma ilişkili semptomlar gözlenirken, yarısında nefes darlığı, substernal ağrı, öksürük gibi torasik semptomlar gözlenir (85, 86). Tomografik kesitlerde sıklıkla homojen yumuşak doku kitlesi şeklinde görülür ve tipik olarak aortun kalpten çıkış yerinde aortun önünde yer alır. Tanı transtorasik iğne biyopsisi, mediastinoskopi/tomi ve VATS ile elde edilebilir. Klasik olgularda ise eksizyonel cerrahiden önce histopatolojik tanı konma gerekliliği bulunmaz. Tedavi kapsüllü ve toraksa sınırlı invaziv olgularda cerrahi rezeksiyondur. İnvaziv tümörlerde ise postoperatif radyoterapi (RT) eklenir.

1.7.3. Timik Karsinom

Erken dönemde lokal invazyon ve uzak metastaz potansiyeli olan epiteliyal tümörlerdir. Erkeklerde daha sık görülür. Sıklıkla nekrotik, kistik veya kalsifik alanlar içerir ve düzensiz konturludur. Timomanın tersine malign özelliklidir. Bölgesel lenf nodu ve pulmoner metastazlar, plevral ve perikardiyal efüzyona sebep olur. Tedavisi, uygun hastalarda cerrahi rezeksiyondur. Adjuvan olarak kemoterapi (KT) rejimleri ve eşzamanlı RT verilebilir. 5 yıllık sağkalım oranları kötüdür (85).

1.7.4. Timik Karsinoid

Nadir, agresif ve tipik olarak 4-5. dekattaki erkekleri etkileyen, nöroendokrin özellikli bir tümördür. Hastaların yaklaşık %35'inde ektopik hormon üretimine sekonder endokrin anormallikler saptanır. Radyolojik olarak timik karsinom ve timomadan ayırt etmek imkansızdır. Tedavide uygun hastalara cerrahi rezeksiyon yapılabilir. KT ve RT yanıtları iyi değildir.

1.7.5. Lenfoma

Yetişkinlerde tüm mediastinal tümörlerin %10-20'sini lenfomalar oluşturur. Primer ön mediasten kitlelerinin ikinci en sık sebebidir Mediastinal lenfoma genellikle sistemik lenfomanın bir bulgusu olmakla beraber, olguların %5-10'unda primer mediastinal lenfoma şeklinde karşımıza çıkabilir. En sık nodüler sklerozan tip mediasten tutulumu yapar. Hodgkin lenfoma genellikle 20-30'lu yaşlarda veya 50 yaşın üzerinde olup, servikal ve supraklaviküler lenfadenopati ile karşımıza çıkarken, non-Hodgkin lenfoma daha yaşlılarda ve erkek cinsiyette sık görülür. Hastaların 1/3'ünde semptomlar sistemiktir. Radyolojik olarak sıklıkla prevasküler ve paratrakeal lenf nodlarında bilateral, asimetrik tutulumu neden olur. Erken evrede %90'ın üzerinde olan kür oranları, yaygın hastalıkta bile kombinasyon tedavileriyle %50-60'lara ulaşır (85).

1.7.6. Germ Hücreli Tümörler

Ön mediasten tümörlerinin çocuklarda %24'ünü, yetişkinlerde %15'ini germ hücreli tümörler oluşturur (87). Nadir de olsa arka mediastende yerleşebilirler (88). Yetişkinlerde sıklıkla benign iken, çocukluk döneminde sıklıkla maligndir.

Teratomlar mediastinal germ hücreli tümörlerin en sık görülen formudur (%60-70). Birden fazla embriyonik germ hücre tabakasından farklılaşan dokuları içerir (89). Teratom içinde baskın olarak ektoderm kökenli dokular (saç, deri, diş, ter bezleri) bulunur. Endoderm (intestinal epitel, solunum, pankreatik dokular) ve mezoderm (kartilaj, kemik, düz kas, yağ) kökenli dokular da ihtiva edebilir. Çoğu teratom benign ve matürdür (iyi diferansiye olmuş) fakat immatür hücre oranı arttıkça teratomun malignite olasılığı yükselir. Teratomlar radyolojik olarak lobüle kontürlü, yuvarlak, iyi sınırlı ön mediasten kitleleri olarak karşımıza çıkar. Nadir de

olsa perikarda komşu veya arka mediastende görülebilirler (88, 90). Tipik olarak her iki cinsiyette eşit ve 20-40 yaş aralığında görülür. Hastaların yaklaşık %60'ı asemptomatik iken, göğüs ağrısı, öksürük veya dispne görülen vakalar da vardır (91). Teratomun bir bronşa açılmasıyla saç (trikofitiz) veya sebace debris ekspektorasyonu olabilir. Nadir fakat ciddi bir komplikasyon olarak perikard içine, komşu vasküler yapılara ve deri yoluyla dış ortama fistülizasyon görülebilir (85). Tanı sıklıkla radyolojik olarak konur fakat rezeksiyon ve patolojik incelemeler ile doğrulanması şarttır. Tedavi cerrahidir (90). Seminom ve nonseminomatöz germ hücreli tümörler de mediastende görülebilir.

1.7.7. Nörojenik Tümörler

Mediasten tümörlerinin çocuklarda %40'ını, yetişkinlerde %15-20'sini nörojenik tümörler oluşturur. Genelde paravertebral alanda bulunurlar (92). Yetişkinlerde hemen hepsi benign iken, çocuklarda %50'si maligndir (93). Geliştikleri yapıya göre periferik sinir, sempatik ganglion ve paragangliyon tümörleri olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. Mediastinal nörolojik tümörlerin en sık nedeni periferik sinir tümörleridir.

1.8. Mediastinal Lenf Nodlarında EBUS'un Yeri

1.8.1. Granülomatöz Lenfadenitlerin Tanısında EBUS

Yaygın görülen hastalıklardan tüberküloz ve sarkoidozun tanısı için doku veya kültür örneklerine gereksinim vardır. Her ikisinde de genellikle mediastinal lenf nodları tutulumu görüldüğünden EUS ve EBUS tanıda önemli yaklaşımlar olmuştur. CP-EBUS en sık olarak akciğer kanserinin tanı ve evrelemesinde kullanılmasına rağmen, sarkoidoz, lenfoma, tüberküloz ve enfeksiyonlara sekonder mediastinal lenfadenopati tanısında da önemli yeri olduğu bilinmektedir (94). Akciğer kanseri dışı mediastinal lenfadenopatilerin tanısında EBUS-TBİA'nın veriminin %92'lere kadar çıktığı belirtilmiştir (95).

Mediastinoskopi, büyümüş mediastinal lenf nodlarının tanı ve evrelemesinde standart olmakla beraber invaziv, pahalı, genel anestezi gerekliliği, morbidite ve mortalite riski olan cerrahi bir prosedürdür. Mediastinoskopi ile posterior-alt karina ve hiler lenf nodu istasyonlarına ulaşamaz. Mediastinal

lezyonların mediyastinoskopik örnekleme, birçok vital yapıya komşu olmaları nedeniyle zor olabilecek bir işlemdir. Konvansiyonel TBİA ile iğnenin eş zamanlı görüntülenmesi mümkün olmadığından EBUS-TBİA'ya göre komplikasyon oranları yüksektir ve özellikle küçük lenf nodlarında tanısal verimi yüksek değildir.

Tüberkülozda altın standart tanı yöntemi, incelenen örnekte M. Tuberculosis'in üretilmesidir. Ancak İMHL'si olan tüberküloz hastalarında balgam kültürü ve bronkoskopi ile alınan materyallerde kültür verimliliğinin oldukça düşük olduğu bilinmektedir. Bir meta-analizde EBUS-TBİA ile kültür pozitiflik oranının (%54), smear pozitiflik oranından (%30) anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (96). Son zamanlarda yapılmış olan iki meta-analizde tüberküloz tanısı için EBUS'un ortalama %80 oranında duyarlılık gösterdiği saptanmıştır (96, 97). EBUS'un tüberküloz lenfadenopati tanısındaki rolüne ilişkin ülkemizde yapılmış çalışmalarda ise sensitivite %79,2-95,4 arasında saptanmıştır (98). Kırıl ve ark. (99) EBUS-TBİA yaptıkları olgularda sadece histopatolojik değerlendirme ile %72,7, histopatoloji ve mikobakteri kültürü kombinasyonu ile %95,4 sensitivite saptamışlardır. Navani ve ark. (100) 146 tüberküloz lenfadenopati hastasında, EBUS-TBİA ile %47'lik bir kültür oranını rapor etmişler ve bu sonucun mediyastinoskopi ile ulaşılan kültür oranlarına benzer olduğunu belirtmişlerdir. Tanısal verimin bağlı olduğu faktörler; operatör deneyim/becerisi, örnekleme kapasitesi ve/veya basil yükü, örneklenen lenf nodlarının boyutu ve lenf nodu lokalizasyonudur. Lenf nodunun endosonografik değerlendirmesinde sarkoidozdan ayırdedilmesinin önemi büyüktür. Sonografik görünümde heterojen ekojenite ve/veya koagülasyon nekrozu varlığı daha çok tüberküloz lenfadenopatiji destekler bulgulardır. CHEST Rehberi mediyastinal ve/veya hiler lenfadenopatiji olan şüpheli tüberküloz hastalarında tanı için EBUS-TBİA'nın kullanılmasını önermektedir (56). Tüberküloz lenfadenopati şüpheli tüm vakalarda granülomların yanlış yorumlanmasından kaçınmak ve tanısal verimi arttırmak için sitolojik analize ilave olarak tüberküloz kültürü, PCR testi ve Ziel-Nielsen yöntemi ile boyama yapılması tavsiye edilmektedir.

Sarkoidoz öntanısı olan hastalar bu tanısal yöntemler açısından prospektif bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Evre 1 ve 2 sarkoidoz olgularında EBUS-TBİA'yı takiben ardışık transbronşiyal biyopsi ile endobronşiyal biyopsi yapılmış ve tüm teknikler birleştirilerek kullanıldığında duyarlılığın arttığı (%93) görülmüştür. Buna

rağmen EBUS-TBİA'nın duyarlılığı (%85) transbronşiyal akciğer ve endobronşiyal biyopsiye (%35) göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir (101). Oki ve ark. (102) evre 1 ve 2 sarkoidoz şüphesi olan 62 olguda transbronşiyal akciğer biyopsisini takiben EBUS-TBİA yapmışlardır. EBUS-TBİA ile transbronşiyal akciğer biyopsisinin tanısal verimini kıyasladıklarında %94'e karşı %37 olarak saptamışlardır ve bu EBUS-TBİA açısından anlamlı bir tanı verimidir. Başka bir çalışmada evre 1 veya 2 sarkoidoz şüphesi olan 40 olgu değerlendirilmiştir. Olgulara önce EBUS-TBİA, sonra peş peşe transbronşiyal akciğer ve endobronşiyal biyopsi yapılmıştır. Bu çalışmanın neticesinde tanısal verim açısından EBUS-TBİA ile transbronşiyal akciğer biyopsisi arasında anlamlı bir fark olmadığı (%87'ye karşı %78) ancak EBUS-TBİA ile endobronşiyal biyopsi arasında hem evre 1 (%80'e karşı %27) hem de evre 2 olgularında (%86'ya karşı %27) anlamlı farklılık tespit edilmiştir (103). Bu çalışmalarda EBUS-TBİA'nın sarkoidoz tanısında sensitivitesinin %85-%93,3, NPĐ'nin ise %11-%12,5 olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmalarda hiçbir işlemde komplikasyon gelişmediği gözlenmiştir. Sarkoidoz tanısında EUS-İA'nın sensitivitesinin %89-94 olduğu ifade edilmiştir.

Sarkoidoz şüpheli olgularda EBUS-TBİA ile konvansiyonel TBİA'nın tanı değerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, EBUS-TBİA ile %83,3, konvansiyonel TBİA ile %53,8 tanı oranına ulaşıldığı saptanmıştır (104). 100 olgunun alındığı ve EBUS-TBİA, EUS-İA ile konvansiyonel TBİA'nın tanı değerlerinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, pulmoner sarkoidozun 1 ve 2. evrelerinde, EBUS-TBİA ve EUS-İA'nın tanısal veriminin konvansiyonel TBİA ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu ve bu farkın özellikle EUS-İA'da daha fazla olduğu saptanmıştır (105). Bu yöntemler arasındaki tanısal fark bronkoskopistin deneyimi, lenf nodunun çapı, lokalizasyonu, ulaşılabilirliğine bağlı olabilir. 2016'da yayınlanan CHEST panel raporu sarkoidoz şüphesi olan hastalar için EBUS-TBİA'nın ilk tanı yöntemi olarak kullanılmasını tavsiye etmiştir (56).

Sarkoidozda EBUS-TBİA ile tanısal verimin hangi durumlarda artacağı tartışmalıdır. Genel olarak evre 1 sarkoidozda tanısal verimin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Akciğer kanserinin mediastinal evrelemesinde ROSE olanağı olmadığında sitolojik analiz için her lenf nodundan 3 örnek alınması tavsiye edilmektedir. Granümatöz hastalıklarda bu sayı net olmamakla beraber yapılan bir

çalışmada her hasta için aspirasyon yapılan lenf nodu sayısı ve toplamda yapılan aspirasyon sayısı arttıkça tanısal verimin arttığı bildirilmiştir (106, 107) Granülomatöz hastalıklarda mediasten ve hiler bölgede sıklıkla çok sayıda lenf nodu ile karşılaşmaktadır. Her lenf nodunun çok sayıda örneklenmesi tanısal verimi artırabilir fakat bu durum işlem süresini de uzatacaktır. Dolayısıyla toplam aspirasyon sayısını düşük tutup daha az sayıdaki noddan daha fazla aspirasyon yapılmasının mı, yoksa daha fazla sayıdaki noddan daha az aspirasyonun mu tanısal verim açısından daha önemli olduğu tartışılmaya devam etmektedir. 111 sarkoidoz hastasının alındığı toplam 284 mediastinal veya hiler lenf nodunun aspire edildiği bir çalışmada, lenf nodu kısa çapı ve her lenf nodundan 1'den fazla aspirasyon yapılması tanı verimi için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bu çalışmada her bir lenf nodundan 1'den fazla aspirasyon yapıldığında ve daha büyük lenf nodları örneklendiğinde tanısal verimin arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmadaki diğer çarpıcı sonuç; her bir lenf nodundan üçe kadar yapılan aspirasyonun tanısal verimi artırdığı, 3'ten fazla yapılmasının ise tanıya ek bir katkı sunmadığıdır. Hatta aspirasyonun 5'ten fazla yapılması halinde tanısal verimin düştüğü saptanmıştır. Yazarlar bu durumun yetersiz örneğe bağlı olabileceğini belirtmiş ve yapılan 5 aspirasyona rağmen tatmin edici örnek alınamadığında diğer lenf nodlarından örnek alınmasını tavsiye etmişlerdir (108). Başka bir çalışmada, iki lenf nodu için her bir lenf nodundan yapılan iki örnekleme (toplamda 4 örnekleme) tanısal verimi ile tek lenf nodundan yapılan dört örnekleme tanısal verimi arasında bir farklılık tespit edilmemiştir (%86'ya karşı %84). Bu çalışmayla, ister tek ister multipl lenf nodu olsun EBUS-TBİA ile toplamda en az 4 aspirasyon yapılması gerektiği gösterilmiştir (54).

1.8.2. Lenfoproliferatif Hastalıkların Tanısında EBUS

Primer akciğer veya ekstrapulmoner malignitesi olmayan olgularda izole mediastinal lenfadenopati saptanması durumunda granülomatöz hastalıkların dışında lenfomalar da ayırıcı tanılar arasındadır. Lenfoma tanısında yıllardır mediastinoskopi, torakoskopi, torakotomi işlemleri ile doku biyopsisi uygulanmaktadır. Tanısal veriminin nisbeten düşük olmasına rağmen son yıllarda

mediyastinal lenfoma teşhisinde invaziv eksizyonel biyopsilerden kaçınmak için endosonografik iğne aspirasyonlarından faydalanılmaktadır.

Mevcut EBUS-TBİA iğneleri sadece sitolojik örnekler alınmasında kullanılabilirler. Sitolojik ve histolojik örnekler arasında yüksek uyumsuzluk bildirildiğinden lenfoma tanısı için küçük hacimli örneklerin rolü tartışmaya açıktır. EBUS-TBİA'nın lenfoma alt tiplerini saptamasındaki rolünü araştıran çalışmalar retrospektif olarak incelenmiş, toplam 5 çalışmadan 212 hasta değerlendirilmiş ve ortalama tanısal verim %68,7 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen önemli sonuçlardan biri de relaps lenfomalı olgularda tanısal verimin yeni tanı lenfomalı olgulara göre yüksek olduğudur (56). Teşhis doğruluğunu artırmak ve uygun bir histolojik alt sınıflandırma yapmak için klasik histopatolojik incelemenin, immünohistokimyasal boyama, in-situ hibridizasyon ve flow sitometri ile desteklenmesi önerilmektedir. Örneklerde Reed-Sternberg hücrelerinin düşük yoğunluğu nedeniyle Hodgkin lenfomanın sitolojik örneklerle tanısı zordur ve bu durum bazı çalışmalardaki düşük tanısal verimi açıklayabilecek niteliktedir. Grosu ve ark. (109) çalışmalarında EBUS-TBİA'nın lenfoma tanısındaki verimini %84 olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada EBUS-TBİA ile primer tanı lenfomaların %67'sinde, rekürren lenfoma vakalarının ise %81'inde lenfoma sub-tiplerinin ayırımına başarılı bir şekilde ulaşılmıştır.

Mediyastinal lenfoma olgularında büyümüş lenf nodları sonografik olarak genellikle homojen, hipoeoik kitleler şeklinde görülmektedirler. Ayrıca, bazen lenf nodu içerisinde anekoik nekrotik alanlar bulunabilir ve lenf nodları “kümelenmiş” bir formda karşımıza çıkmaktadır. Mediyastinal lenfoma kuşkulu hastalarda EUS-İA uygulanabilir. Bir çalışmada, lenfoma tanısı için EUS-İA'nın sitolojisinin (flow-sitometri/immünohistokimya ile birlikte) duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla %74, %93 ve %81 olarak tespit edilmiştir (110). Son verilere göre mediyastinal lenfomalarda EBUS-TBİA'nın genel duyarlılığı %38-%91 arasında değişmekte ve olguların %13-43'üne tanı için cerrahi biyopsi gerektiği bildirilmektedir (111). Dolayısıyla en kötü senaryoda bile, EBUS-TBİA lenfoma tanısında cerrahi seçeneği yaklaşık %60 azaltacak bir tanı yöntemidir. EBUS-TBİA'nın lenfomada kansere bağlı metastatik lenf bezlerinin tanısındaki kadar başarılı olmadığı aşıkardır. Minimal invaziv ve düşük komplikasyon oranına sahip bir işlem olmasından dolayı

mediyastinal lenfoma kuşkulu olgularda ilk basamakta kullanılabilecek bir tanı yöntemi olarak ACCP tarafından tavsiye edilmektedir (56).

1.8.3. Akciğer Kanserinin Mediyastinal Evrelemesinde EBUS

Tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en yaygın nedeni akciğer kanseridir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde mediyastinal nodal evrelemenin önemi büyüktür. Böylece hastanın sağkalımı tahmin edilebilir ve uygun tedavi stratejisi belirlenebilir (112).

Akciğer kanserinin mediyastinal nodal evrelemesinde radyolojik tetkikler, endoskopik işlemler ve cerrahi girişimler olmak üzere üç grup evreleme yöntemi kullanılmaktadır. Toraks BT, üst batın BT ve PET gibi evrelemede kullanılan radyolojik tetkikler, radikal veya palyatif tedaviye uygunluğu belirlemeye yardımcı olabilirse de özgüllükleri ve duyarlılıkları düşüktür (113). Akciğer kanseri evrelemesinde ilk yöntem olarak toraks BT kullanılmaktadır. T bileşenini değerlendirmek için uygun olsa da lenf nodu kısa çapının >1 cm olması durumunda patolojik kabul edildiği zaman spesifitesinin %55, sensitivitesinin ise %81 gibi düşük değerlerde olması tetkiki evreleme konusunda yetersiz kılmaktadır. Akciğer kanseri evrelemesinde PET/BT'nin BT'ye üstün olduğu bilinmektedir. PET/BT'nin akciğer kanseri nodal evrelemesinde sensitivitesi %80-90, spesifitesi ise %85-95'dir. Tümörün 3 cm'den küçük olması, tümörün akciğer periferinde yerleşmiş olması (1/3 dış kısım) ve PET/BT'de N1 saptanmamış olması durumlarında hasta direkt cerrahiye verilebilirken, bunların dışındaki tüm olgulara öncelikle endoskopik evreleme yapılması tavsiye edilmektedir. Endoskopik evrelemede kullanılan yöntemler bronkoskopik konvansiyonel TBİA, EBUS-TBİA ve EUS-TBİA'dır. Konvansiyonel TBİA'nın tanısal verimi çeşitli çalışmalarda farklı değerlerde saptanmakla birlikte yayınlanan bir metaanalizde sensitivitesi %78, yanlış negatiflik oranı ise %28 olarak bulunmuştur. Bu dezavantajlardan kaynaklı konvansiyonel TBİA'nın yerini EBUS-TBİA almıştır (114).

Pek çok çalışmada akciğer kanseri tanı ve mediyastinal nodal evrelemesinde EBUS'un etkinliği değerlendirilmiştir. Patolojik boyutta hiler ve mediyastinal lenf nodları olan 502 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, EBUS-TBİA ile tanısal sensitivite %94 ve spesifite %100 olarak tespit edilmiştir (115). 2013 yılında

yapılmış, 9 çalışmanın ve toplamda 1066 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde, sensitivite %90, NPD %100 olarak tespit edilmiştir (116). Patolojik boyutta olmayan lenf nodlarında da metastaz olabileceği bilinmektedir. Bu çalışmalarda sadece toraks BT’de patolojik boyutta lenf nodları olan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Toraks BT’de mediasteni normal olan akciğer kanserli hastaların değerlendirildiği bir başka çalışmada 100 hastanın 19’unda malignite saptanmıştır. Bu çalışmada EBUS-TBİA’nın sensitivitesi %92,3, spesifitesi %100 ve NPD %96,3 olarak saptanmıştır (117). Herth ve ark. (118) toraks BT ve PET/BT’ye göre mediasten lenf nodu metastazı düşünülmeyen 97 hastayı değerlendirmişler ve mediastinal lenf nodu metastazı saptamada EBUS-TBİA’nın sensitivitesini %89, spesifitesini %100 ve NPD’sini %99 olarak bildirmişlerdir. 102 hastanın prospektif olarak değerlendirildiği başka çalışmada akciğer kanserinde lenf nodu metastazının saptanmasında BT, PET/BT ve EBUS-TBİA’nın tanısal verimi sırasıyla %60,6, %72,5 ve %98 olarak saptanmıştır. Bu veriler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (119). Bu verilerden anlaşılağı üzere EBUS-TBİA akciğer kanserli hastalarda mediastinal lenf nodu metastazını saptamada tanısal verimi oldukça yüksek bir yöntemdir. 3 cm’den küçük periferik kitlesi olup PET/BT’de N1 saptanmayanlar hariç tüm KHDAK olgularına, lenf nodu büyüklüğüne ve PET bulgularına bakılmaksızın mediastinal evreleme için EBUS-TBİA yapılmalıdır.

Mediastinal lenf bezlerinin örneklenmesi için altın standart yöntem hala mediastinoskopidir. Sensitivitesi %90-95 arasında olup oldukça yüksektir. Mediastinoskopinin en önemli dezavantajları tüm mediastinal lenf bezlerine ulaşmanın mümkün olmaması ve genel anestezi gerektiren invaziv bir yöntem olmasıdır.

Güncel rehberlerde, PET/BT’de mediastinal lenf nodu tutulumu saptanan olgulara, EBUS-TBİA negatif gelirse mediastinal evreleme amaçlı videomediastinoskopi yapılması tavsiye edilmektedir (114). Ernst ve ark. (120) toraks BT’de sadece 2, 4 ve 7 no’lu istasyonlarda patolojik lenf nodu olan 66 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, tüm hastalara önce EBUS-TBİA, bir hafta sonra da servikal mediastinoskopi yaparak her iki yöntemi karşılaştırmışlardır. Çalışmanın neticesinde her bir lenf nodu için tanısal verim EBUS-TBİA ile %91, mediastinoskopi ile %78 olarak bulunmuştur. Fakat hasta başı analiz yapıldığında

patolojik N evresini belirlemede EBUS (% 93) ile mediastinoskopi (%82; p = 0,083) arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Mediastinal evrelemede EBUS-TBİA ile mediastinoskopi karşılaştıran büyük bir metaanaliz yakın zamanda yayınlanmıştır. 10 EBUS-TBİA ve 7 mediastinoskopi çalışmasının dahil edildiği bu metaanalizde, toplamda yaklaşık 1000 hastanın sonuçları analiz edilmiştir. Bu metaanalizin sonuçları, her iki tekniğin de akciğer kanserinde mediastinal lenf nodu evrelemesinde benzer performansa sahip olduğu yönündedir. Ancak EBUS-TBİA'nın daha az invaziv olduğu, daha iyi tolere edildiği ve hem daha az hem de minör komplikasyonların olduğu belirlenmiştir (121).

American College of Clinical Pharmacy (ACCP) ve European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) rehberleri PET veya BT'de mediastinal ve/veya hiler lenf nodlarında patoloji saptanan, şüpheli ya da tanısı kesinleşmiş KHDAK olgularında, lenf nodu metastazını dışlamak için ilk evreleme prosedürü olarak EBUS-TBİA'yı tavsiye etmektedir. Metastatik hastalık şüphesi yüksek olup da endoskopik evrelemenin negatif olması durumlarında evreleme için mediastinoskopi yapılması tavsiye edilmektedir (122, 123).

Bu çalışmanın birincil amacı izole mediastinal ve/veya hiler lenfadenopati nedeni ile EBUS-TBİA işlemi yapılmış hastalarda bu işlemin sensitivitesini ve tanısal verimini saptamaktır. İkincil amacı ise; bu hastalarda etiyojide saptanan farklı lenf nodu patolojilerini birbirinden ayırt etmek için kullanılabilecek klinik ve sonografik olarak ölçülebilir olası değişkenleri retrospektif olarak analiz etmektir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Hastalar

Retrospektif olarak planlanmış bu çalışmaya, 01.03.2017 ile 01.03.2020 tarihleri arasında, izole mediastinal ve/veya hiler lenfadenopati etiyolojisini araştırmak için Fırat Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Bronkoloji Ünitesi'ne yatırılmış ve EBUS-TBİA işlemi yapılmış hastalar dahil edildi. Çalışmaya herhangi bir ekstratorasik malignite tanısı olmayan, toraks BT'de intraparankimal nodül ya da kitle saptanmaksızın kısa çapı 10 milimetreden büyük en az bir tane mediastinal veya hiler lenf nodu saptanan hastalar alındı. Hastane elektronik tıbbi kayıt sistemi üzerinden belirlenen tarihler arasında EBUS işlemi yapılan tüm hastalar retrospektif olarak incelendi ve bu hastalar arasında çalışma kriterlerini karşılayanlar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların dosyalarından demografik verileri, başvuru semptomları, rutin kan tetkikleri, lenfadenopati ile ilişkili olabilecek komorbid hastalıkları (KOA, astım, bronşektazi, interstisyel akciğer hastalıkları, sol kalp hastalıkları, pulmoner hipertansiyon, konnektif doku hastalıkları) ve toraks BT'de gözlenen diğer bulguları kayıt altına alındı. Büyümüş lenf nodu istasyonlarının sayısı, çapı, lokalizasyonları ve sonografik yapısı EBUS raporları incelenerek kayıt altına alındı. Lenf nodu istasyonları uluslararası akciğer kanseri evreleme haritasına göre; üst paratrakeal (2R, 2L), subkarinal (7), alt paratrakeal (4R, 4L), hiler (10R ve 10L) ve interlobar (11L, 11R) olarak sınıflandırıldı (4).

2.2. EBUS-TBİA Prosedürü

Tüm EBUS işlemleri bronkoloji ünitemizde bulunan konveks prob EBUS cihazı (BF-UC260FW, Olympus, Tokyo, Japonya) ile yapıldı. Lenf nodlarının standart görüntülenmesi için standart B-mod (gri skala) kullanılırken, vasküler yapıların tespiti için renkli doppler modu kullanıldı. EBUS cihazı ile tüm lenf nodu lokalizasyonları incelendikten sonra patolojik boyutta izlenen lenf nodlarından eş zamanlı olarak ultrasonik görüntü eşliğinde EBUS cihazları için özel olarak tasarlanmış 21 veya 22 gauge biyopsi iğneleri ile transbronşiyal/transtrakeal iğne aspirasyonları yapıldı. İğne lenf noduna ilerletildikten sonra iğnenin ucunu temizlemek için özel bir stylet kullanıldı. Etkili aspirasyon amacıyla EBUS işlemi

için özel olarak tasarlanmış negatif basınçlı 20 mililitrelik aspirasyon enjektörleri kullanıldı. Her lenf nodu en az 2 kez örneklendi. Sitolojik analiz için, örnekler hem lama yayılarak havada kurutuldu hem de formol içine ekilerek hücre bloğu olarak hazırlandı. Ayrıca her hastadan mikobakteriyel kültür ve *Mycobacterium Tuberculosis* PCR için mikrobiyoloji laboratuvarına steril kaplarda örnekler gönderildi. Tüm EBUS işlemleri bronksokopik işlemler konusunda deneyimli iki göğüs hastalıkları uzmanı tarafından, fentanil ve midazolam ile bilinçli sedasyon ve lokal anestezi altında yapıldı. EBUS işlemlerini bir bronkoskopi hemşiresi ve bir göğüs hastalıkları asistanı asiste etti.

2.3. Verilerin Toplanması

Hastane elektronik tıbbi kayıt sisteminden her hastanın EBUS işlemi tarihinden sonraki en az 6 aylık süreçteki verileri incelendi. EBUS-TBİA, bronkoskopik örnekleme (bronkoalveolar lavaj, endobronşiyal veya transbronşiyal biyopsi), invaziv örnekleme (mediyastinoskopi, VATS) ve klinik-radyolojik takip sonuçlarına göre hastalara sarkoidoz, tüberküloz, antrakozis, lenfoma, akciğer karsinomu, akciğer dışı karsinom veya reaktif lenfadenopati kesin tanısı konuldu. Reaktif lenfadenopati tanısı, klinik bir tanımlama olarak ancak tüm patolojik örnekleme ve en az 6 aylık izlemin alternatif bir tanı vermemesi ve hastayı takip eden doktorun hastada herhangi bir alternatif tanı düşünmemesi durumunda konuldu.

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapıldı ve çalışma için Fırat Üniversitesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı. (etik kurul sayı/tarih: 326271/03.05.2019)

2.4. İstatistiksel Analiz

Verileri değerlendirmede IBM SPSS istatistik 21 paket bilgisayar programı (Statistical Product and Service Solutions 21,0 version, authorization code: d91314f638c364094170; Armonk, NY, USA) kullanıldı. Hastanın yaşı ve lezyon büyüklüğü gibi sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. Cinsiyet, lenf nodu lokalizasyonu, tanı gibi kategorik değişkenler sıklık ve oran olarak ifade edildi. Reaktif lenfadenopati tanısı konan hastalar gerçek negatif olarak tanımlanırken, başlangıçta EBUS-TBİA'nın tanısız olduğu ancak daha sonra başka yöntemler (invaziv işlemler) ile alternatif tanı konan hastalar yanlış negatif olarak

tanımlandı. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sensitivite ve NPD'ler standart formüller kullanılarak hesaplandı. Analiz kesin tanıya göre sınıflandırılarak yapıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar χ^2 veya Fisher's exact testleri kullanılarak belirlendi. Gruplar arası farklılık araştırmasında, non-parametrik testler tercih edildi. Bağımsız, çoklu grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, ikili karşılaştırmalarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı.



3. BULGULAR

3.1. Hasta Özellikleri

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya, çalışma kriterlerini karşılayan toplam 120 hasta alındı. Tüm hastaların EBUS işlemi sonrası en az 6 aylık takip sürecini tamamladıkları saptandı. Ortalama takip süresi $16,3 \pm 4,2$ olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların 66'sı (%55) kadın, 54'ü (%45) erkekti ve hastaların yaş ortalaması $54,4 \pm 14,3$ idi.

3.1.1. Başvuruda Semptomlar

Hastaların 112'sinde (%93,3) en az bir semptom saptanırken, 8 (%6,7) hastada herhangi bir semptom olmadığı görüldü. Hastalarda görülen en sık 5 semptom sırasıyla öksürük (n=85, %67,5), kilo kaybı (n=38, %31,7), nefes darlığı (n=30, %25), halsizlik (n=19, %15,8) ve gece terlemesi (n=18, %15) olarak saptandı. Hastalık gruplarında saptanmış tüm semptomlar Tablo 6'da verilmiştir.

3.1.2. Lenf Nodu Lokalizasyon ve Sayıları

EBUS ile hastaların 59'unda (%49,2) mediastinal, 13'ünde (%10,8) hiler, 48'inde (%40) ise hem hiler hem mediastinal lenfadenopati olduğu görüldü. Hastalarda saptanan tüm lenf nodlarının özellikleri tablo 7'de verilmiştir. 120 hastada EBUS ile toplam 256 lokalizasyonda lenf nodu saptandığı görüldü. Lokalizasyonlara göre lenf nodu sayıları Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 6. Final tanısına göre hastalık gruplarının demografik verileri, semptomları ve genel özellikleri

	Tüm hastalar n=120	Granüloamatöz Hastalıklar n=60	Antrakotik LN n=13	Reaktif LN n=22	Karsinom n=17	Lenfoma n=8
Yaş, yıl	54,4±14,3	50,6±15,0	65,8±9,4	57,9±14,2	56,7±9,1	50,2±14,3
Cinsiyet, kadın (%)	66 (55)	39(65)	11 (85)	12 (55)	2 (11)	2 (29)
Semptomatik, n (%)	112 (93)	56 (93)	13 (100)	19 (87)	16 (94)	8 (100)
Semptomlar						
Öksürük, n (%)	81 (68)	47 (78)	10 (77)	15 (68)	6 (33)	3 (43)
Nefes darlığı, n (%)	30 (25)	16 (27)	5 (39)	3 (14)	6 (33)	0
Göğüs ağrısı, n (%)	12 (10)	1 (2)	2 (15)	1 (5)	7 (39)	1 (14)
Hemoptizi, n (%)	4 (3)	0	0	2 (9)	2 (11)	0
Kilo kaybı, n (%)	38 (32)	13 (22)	3 (23)	5 (23)	11 (61)	6 (86)
Halsizlik, n (%)	19 (16)	7 (12)	2 (15)	4 (18)	4 (22)	2 (29)
Gece terlemesi, n (%)	18 (15)	12 (20)	1 (8)	0	2 (11)	3 (43)
Komorbidite, n (%)	36 (30)	12 (20)	3 (23)	17 (77)	4 (24)	0
Komorbiditeler						
KOAH, n (%)	18 (15)	8 (13)	1 (8)	5 (23)	4 (24)	0
Bronşektazi, n (%)	5 (4)	1 (2)	0	4 (18)	0	0
Kalp Yetmezliği, n (%)	8 (7)	2 (3)	1 (8)	5 (23)	0	0
Pulmoner HT, n (%)	2 (2)	0	1 (8)	1 (5)	0	0
Kon. Doku Hst., n (%)	2 (2)	1 (2)	0	1 (5)	0	0
İnt. Akc. Hst., n (%)	1 (1)	0	0	1 (5)	0	0
EBUS-TBİA Sensitivite, %	89,7	90			94,1	62,5

Tablo 7. Final tanısına göre tüm hastalık gruplarının lenf nodu özellikleri

	Tüm hastalar n=120	Granülomatöz Hastalıklar n=60	Antrakotik LN n=13	Reaktif LN n=22	Karsinom n=17	Lenfoma n=8
Lenf nodu lokalizasyonu						
Hiler, n (%)	13 (11)	3 (5)	3 (23)	4 (18)	2 (12)	1 (13)
Mediyastinal, n	59 (49)	33 (55)	3 (23)	14 (64)	8 (47)	1 (13)
Hiler+Mediyastina	48 (40)	24 (40)	7 (54)	4 (18)	7 (41)	6 (75)
Lenf nodu istasyon sayısı						
Ortalama±SS	2,5±0,9	2,8±0,9	2,7±0,6	1,6±0,8	2,1±0,7	3,4±1,4
1-2, n (%)	62 (52)	23 (38)	5 (39)	20 (91)	12 (71)	2 (25)
3, n (%)	40 (33)	25 (42)	7 (54)	1 (5)	5 (29)	2 (25)
≥4, n (%)	18 (15)	12 (20)	1 (7)	1 (5)	0	4 (50)
En büyük lenf nodu çapı						
Ortalama±SS	24,7±8,6	25,6±7,2	16,8±5,8	19,9±4,	29,2±11,2	34,8±6,1
≤20 mm, n (%)	44 (37)	19 (32)	11 (85)	9 (41)	5 (29)	0
>20 mm, n (%)	76 (63)	41(68)	2 (15)	13 (59)	12 (71)	8 (100)

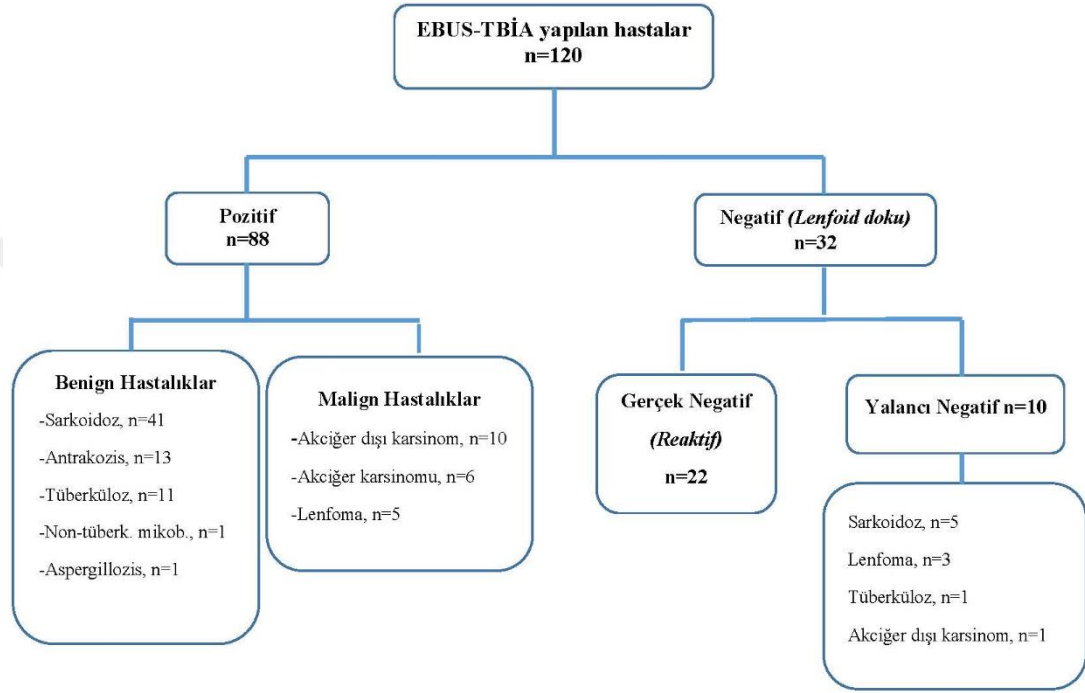
Tablo 8. Hastalarda endobronşiyal ultrasonografi ile gözlenen tüm lenf nodu istasyonları

Lenf Nodu İstasyonu	Sayı
Toplam	256
2R	8
2L	3
4R	65
4L	17
7	91
10 R	18
10L	4
11 R	38
11 L	12

3.2. EBUS TBİA'nın Performansı

Yüzyirmi hastanın 88'ine (%73,3) EBUS-TBİA işlemi ile tanı konulduğu saptandı. Bu 88 hastanın 67'sinin (%76,1) benign, 21'inin (%23,9) malign etiolojiye sahip olduğu görüldü. EBUS-TBİA ile hastaların 54'ünde granülomatöz hastalıklar (41 hastada sarkoidoz, 11 hastada tüberküloz, 1 hastada tüberküloz dışı mikobakteri, 1 hastada aspergillozis) saptanırken, 21 hastada malign hastalık (10

hastada ekstrapulmoner malignite lenf nodu metastazı, 6 hastada akciğer karsinomu, 5 hastada lenfoma) saptandı. Bunlara ek olarak, 13 hastada antrakotik lenf nodu saptandı. 32 (%26,7) hastada ise EBUS TBİA'nın tanısal olmadığı görüldü. Tanısal algoritma ve EBUS-TBİA'nın tanısal performansı Şekil 7'de ayrıntılı şekilde verilmiştir.



Şekil 7. İzole mediastinal ve/veya hiler lenfadenopatisi olan hastalarda Endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA) işleminin tanısal performansının şematik gösterimi

3.3. Son Tanı Yöntemi ve Final Tanısı

Endobronşiyal ultrasonografi rehberliğinde yapılan transbronşiyal iğne aspirasyonunun tanısal olmadığı 32 hastanın 10'una invaziv tanı yöntemleri ile tanı konulduğu gözlemlendi. 4 hastada mediastinoskopi, 2 hastada VATS ve 4 hastada ise ekstrapulmoner lenf nodu eksizyonel biyopsisi ile tanıya ulaşıldığı saptandı. İnvaziv işlem yapılan 10 hastanın 5'ine sarkoidoz, 3'üne lenfoma, birine tüberküloz, birine ise akciğer dışı malignite tanısı konulduğu saptandı. 22 hastaya ise ek bir işlem yapılmaya gerek görülmediği ve bu hastaların klinik-radyolojik takibe alınmış olduğu saptandı. Bu hastaların işlem sonrası en az bir yıllık takipleri yapıldı. Bu

hastaların takiplerinde mediastinal ve/veya hiler lenf nodu büyümesini açıklayacak herhangi bir hastalık saptanmadı. Ayrıca takip BT'lerinde 7 hastada patolojik lenf nodları tümüyle kaybolurken, 15 hastada lenf nodlarının boyut ve sayısında bir değişiklik olmadığı görüldü. En az 6 aylık takip süresi sonunda bu hastalar gerçek negatif olarak kategorize edildi ve reaktif lenfadenopati olarak etiketlendi (Şekil 7).

Sonuçta final tanısı olarak; 60 hastaya granümatöz hastalıklar (46 sarkoidoz, 12 tüberküloz, 1 tüberküloz dışı mikobakteri, 1 aspergilloz), 17 hastaya karsinom (11 akciğer dışı karsinom, 6 akciğer karsinomu), 8 hastaya lenfoma, 13 hastaya antrakozis tanısı konuldu. 22 hasta ise reaktif lenfadenopati olarak kabul edildi.

3.4. EBUS-TBİA'nın Tanısal Verimi

Bu sonuçlara göre tüm hastalar için EBUS TBİA işleminin sensitivitesi %89,8, NPD %68,7 ve tanısal verimi %91,6 olarak saptandı.

Hastalıklar ayrı ayrı değerlendirildiğinde; EBUS-TBİA işleminin sarkoidozda 46 hastanın 41'inde, tüberkülozda 12 hastanın 11'inde, akciğer kanserinde 6 hastanın 6'sında, akciğer dışı malignitede 11 hastanın 10'unda ve lenfomada 8 hastanın 5'inde tanısal olduğu saptandı. EBUS TBİA'nın çeşitli hastalıklar için sensitivite, NPD ve tanısal verimi Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonunun çeşitli hastalıklar için sensitivitesi, negatif prediktif değeri ve tanısal verimi

	Sensitivite	Negatif Prediktif Değer	Tanısal Verim
Sarkoidoz	%89,1	%81,5	%92,6
Tüberküloz	%91,7	%95,6	%97
Karsinom	%94,1	%95,6	%97,4
Lenfoma	%62,5	%88	%90

3.5. Komorbiditeler

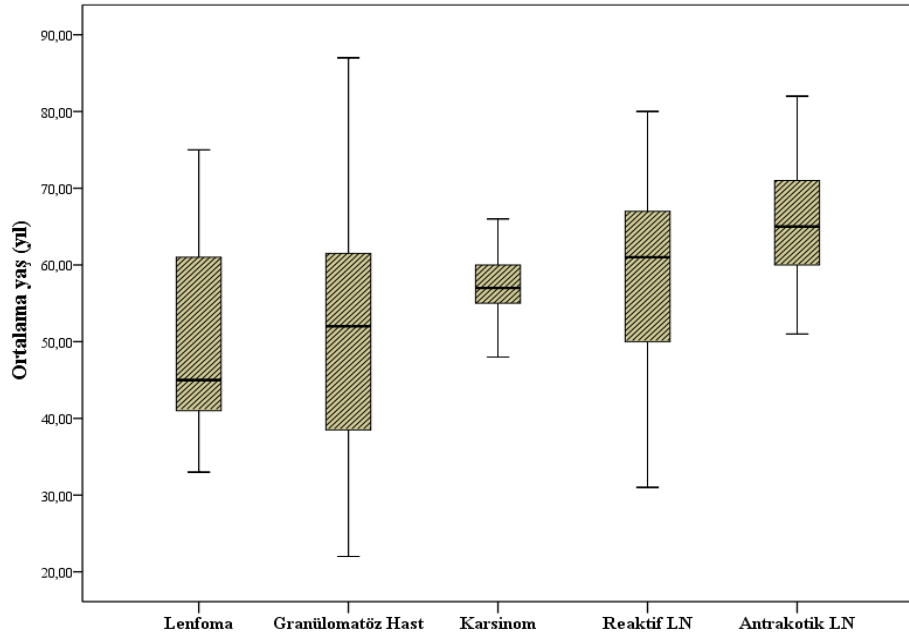
Hastaların 36'sında (%30) en az bir komorbid hastalık saptandı. Komorbid hastalık olarak, sırasıyla 9 hastada KOAH, 9 hastada astım, 8 hastada kalp yetmezliği, 5 hastada bronşektazi, 2 hastada pulmoner arteriyel hipertansiyon, 2 hastada konnektif doku hastalığı ve 1 hastada interstisyel akciğer hastalığı saptandı.

Hastalar final tanısına göre reaktif (n=22) ve patolojik (n=98) lenfadenopati olmak üzere 2 gruba ayrılarak incelendiğinde; reaktif lenf nodları saptanan grupta 22 hastanın 17'sinde (%77,3), patolojik lenf nodları saptanan grupta ise 98 hastanın 19'unda (%19,4) komorbid hastalık olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

3.6. Grupların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Hastalık grupları cinsiyet açısından değerlendirildiğinde antrakotik lenf nodu grubunda 13 olgunun 11'inin kadın hastalardan oluştuğu saptandı ve diğer gruplarla karşılaştırılınca bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,001$, X^2 : 22, 78). Ek olarak karsinom hastalarının 15'inin erkek, 2'sinin kadın olduğu saptandı ve diğer gruplarla karşılaştırılınca bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Diğer çalışma grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel bir fark saptanmadı.

Hastalar yaş açısından değerlendirildiğinde, antrakotik lenf nodlarına sahip hastaların en yüksek yaş ortalamasına sahip olduğu görüldü. Granülomatöz hastalıklar, karsinom ve lenfoma hastalarıyla karşılaştırılınca antrakotik lenf nodu olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha ileri yaşta olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,028$ ve $p=0,02$). Reaktif lenf nodu hastaları ile karşılaştırıldığında antrakotik lenf nodu hastalarının daha ileri yaşta olduğu görüldü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Granülomatöz hastalıklar ile karşılaştırılınca reaktif lenf nodu grubundaki hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha ileri yaşta olduğu saptandı ($p<0,033$). Diğer gruplarla reaktif lenf nodu grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Hastalık gruplarının ortalama yaş dağılımları Şekil 8'de verilmiştir.

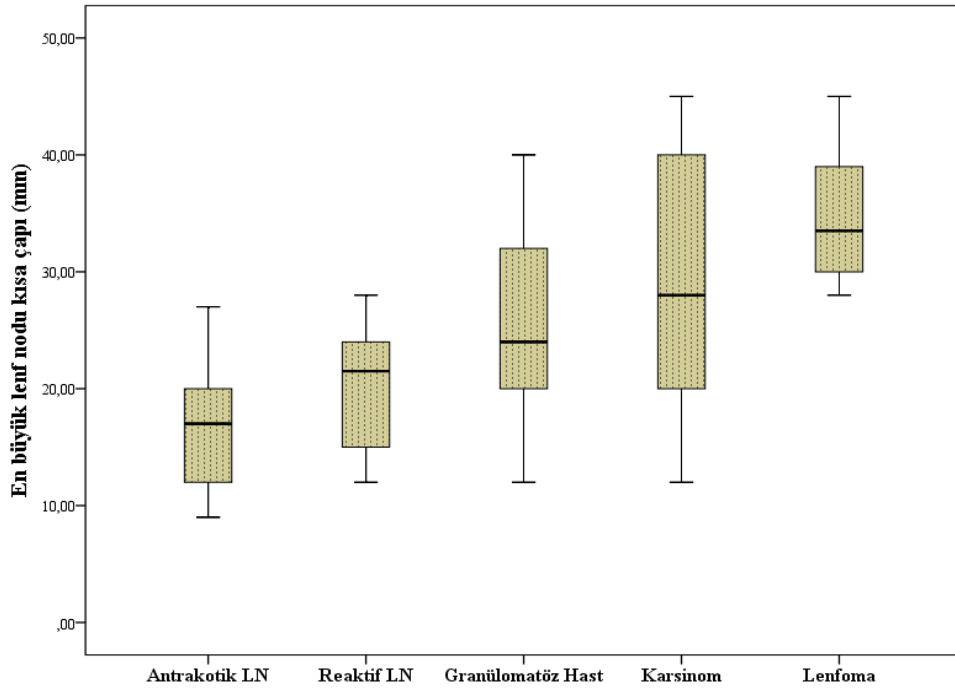


Şekil 8. Final tanısına göre hastalık gruplarının ortalama yaş dağılımı

3.7. En Büyük Lenf Nodu Çapı

Hastalık grupları, EBUS ile saptanan en büyük lenf nodunun kısa çapı açısından değerlendirildiğinde; en küçük lenf nodu çapı antrakotik lenf nodu grubunda saptanırken, en büyük lenf nodu çapı lenfoma grubunda saptandı. Granülomatöz hastalıklar, karsinom ve lenfoma hastalarıyla karşılaştırılınca antrakotik lenf nodu olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha küçük lenf noduna sahip olduğu görüldü (tüm gruplar için; $p < 0,001$). En büyük lenf nodu kısa çapı açısından reaktif lenf nodu ve antrakotik lenf nodu hastaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,005$).

Benzer şekilde granülomatöz hastalıklar, karsinom ve lenfoma hastalarıyla karşılaştırılınca reaktif lenf nodu olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha küçük lenf noduna sahip olduğu görüldü (sırasıyla; $p = 0,004$, $p = 0,015$ ve $p < 0,001$). Ek olarak en büyük lenf nodu boyutu açısından karsinom hastaları ile lenfoma hastaları arasında istatistiksel bir fark saptanmazken, lenfoma hastalarının granülomatöz hastalıklara göre daha büyük lenf nodu çapına sahip olduğu görüldü ($p = 0,004$). Tüm grupların en büyük lenf nodu ortalama kısa çapları Şekil 9’da verilmiştir.



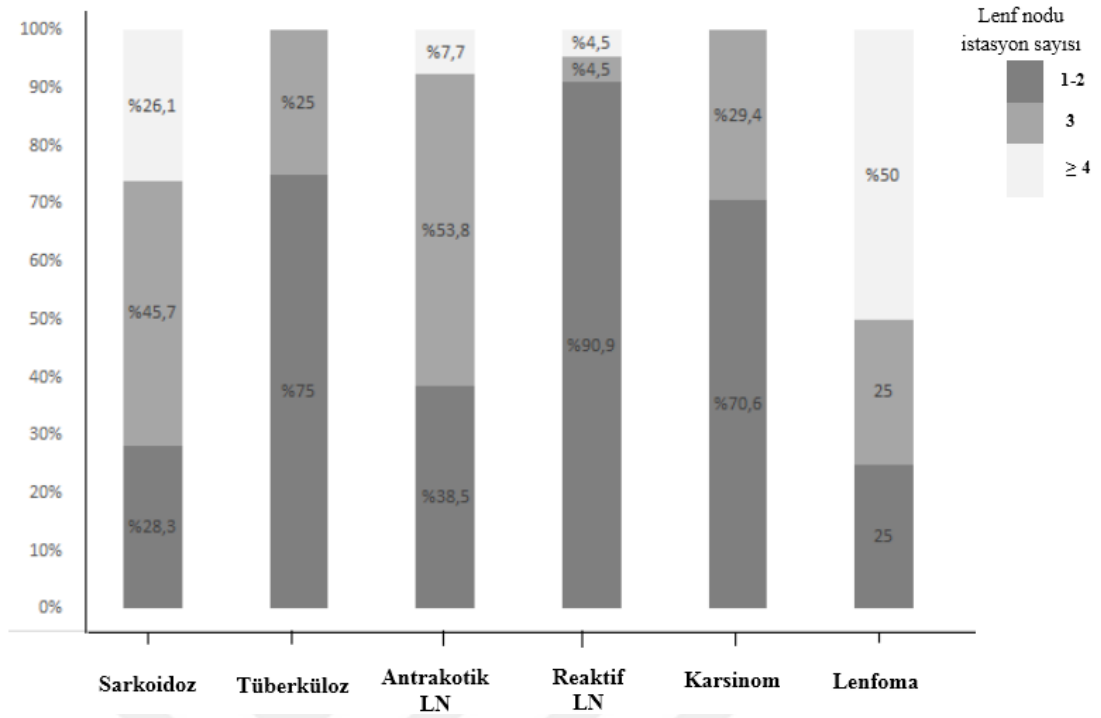
Şekil 9. Final tanısına göre hastalık gruplarının endobronşiyal ultrasonografi ile ölçülen en büyük lenf nodu kısa çapı boyutları

3.8. Lenf Nodu İstasyon Sayısı

Endobronşiyal ultrasonografi ile gözlenen toplam lenf nodu istasyon sayısına bakıldığında en fazla istasyon sayısı lenfoma hastalarında ($3,4 \pm 1,4$) saptanırken en düşük istasyon sayısı reaktif lenf nodlarında ($1,6 \pm 0,8$) saptandı.

Hastalar reaktif ve patolojik olarak iki gruba ayrılarak incelendiğinde reaktif lenf noduna sahip hastaların patolojik nedenlere bağlı olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük lenf nodu istasyon sayısına sahip olduğu görüldü (sırasıyla $1,6 \pm 0,8$ ve $2,7 \pm 0,9$; $p < 0,001$).

Hastalar EBUS ile gözlenen lenf nodu istasyon sayısına göre 1-2 istasyon, 3 istasyon, 4 ve üzeri istasyon olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelendiğinde; lenfoma hastalarının %50'sinin 4 ve üzeri istasyona sahip olduğu izlenirken, reaktif lenf noduna sahip hastaların %90,9'unun 1-2 istasyona sahip olduğu izlendi. Tüm hastalık gruplarının lenf nodu istasyon sayıları Tablo 6 ve Şekil 10'da verilmiştir



Şekil 10. Final tanısına göre hastalık gruplarının endobronşiyal ultrasonografi ile gözlenen büyümüş lenf nodu istasyon sayıları

4. TARTIŞMA

İzole mediastinal veya hiler lenfadenopati göğüs hastalıkları pratiğinde sık rastlanılan durumlardandır. Son teşhisler genellikle sarkoidoz, tüberküloz, lenfoma ve metastatik karsinom gibi hastalıklardır. Bununla birlikte, semptomlar spesifik değildir ve ateş, gece terlemesi, kilo kaybı gibi semptomlar lenfadenopatiye neden olabilecek hastalıkların çoğunda görülebilir. Bu nedenle lenfadenopatiye neden olan etiyolojik nedeni saptamak için patolojik ve mikrobiyolojik örneklerle ihtiyaç vardır (124).

Mediastinoskopi geleneksel olarak bu hastalarda lenf nodu örneklemesi için “altın standart” olarak kabul edilmektedir. Önceki çalışmalar, mediastinoskopinin bu hasta grubunda yüksek tanısal verime ve düşük komplikasyona sahip bir yöntem olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte mediastinoskopi genel anestezi gerektirir, sadece paratrakeal ile anterior subkarinal lenf düğümlerine erişime izin verir ve hastaneye yatış gerektirir. Ayrıca özellikle gençlerde kozmetik bir sorun oluşturabilecek suprasternal çentiğin üzerinde görünür bir skar bırakır. Mediastinoskopinin komplikasyonları nadir olmakla birlikte vokal kord paralizisine, innominat ven hasarına ve hatta ölüme neden olduğu bildirilmiştir (125-127).

Son yıllarda uygulamaya giren EBUS rehberliğinde gerçek zamanlı yapılan iğne aspirasyonları, genel anestezi gerektirmeyen minimal invaziv yöntem olmaları ve mediastinoskopi ile ulaşılamayan lenf bezlerinden (hiler, lobar ve interlober) örnek alma potansiyelleri nedeniyle birçok merkezde mediastinoskopinin yerine tercih edilen yöntem haline gelmiştir (128). Akciğer kanseri tanı ve evrelemesinde EBUS’un etkinliği pek çok çalışmada değerlendirilmiştir. Kısa çapı 1 cm’den büyük olan hiler ve mediastinal lenf nodları olan 502 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada EBUS-TBİA ile yeterli materyal elde etme oranı %94, tanısal sensitivite %94 ve spesifite %100 olarak saptanmıştır (115). 2013 yılında yapılan, 9 çalışmanın ve toplamda 1066 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde sensitivite %90, NPD %100 olarak saptanmıştır (116). 152 hasta ile yapılan başka bir çalışmada, EBUS-TBİA’nın sensitivitesi %98,7, spesifitesi %100 olarak bildirilmiştir (129).

EBUS’un en sık olarak akciğer kanserinin tanı ve evrelemesinde kullanıldığı bilinmekle birlikte sarkoidoz, lenfoma, tüberküloz ve enfeksiyonlara sekonder

mediyastinal lenfadenopati tanısında da önemli yeri olduğu bilinmektedir (94). Gahlot ve ark. (95) yaptığı bir çalışmada mediyastinal lenfadenopatilerin tanısında EBUS-TBİA'nın verimini %92 olarak bildirmiştir. İzole mediyastinal ve hiler lenfadenopati 100 hastanın değerlendirildiği diğer bir çalışmada, EBUS'un tanısal verimi %91, sensitivitesi %82,9 ve NPD %84,2 olarak bulunmuştur (130).

Bu çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda 120 hastanın 88'ine (%73,3) EBUS-TBİA işlemi ile tanı konulduğu saptanmıştır. EBUS-TBİA'nın tanısal olmadığı 32 hastanın 22'si gerçek negatif (reaktif) olarak tanımlanırken, 10 hastada invaziv yöntemlerle patolojik tanı konulmuş ve bu hastalar yalancı negatif olarak tanımlanmıştır. Bu sonuçlara göre çalışmamızda, tüm hastalar için EBUS-TBİA işleminin sensitivitesi %89,8, NPD %68,7, tanısal verimi ise %91,6 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da görüldüğü üzere izole mediyastinal lenfadenopati tanısında EBUS-TBİA oldukça yüksek sensitivite ve tanısal verime sahiptir. Bu hastalarda ilk tanısal yöntem olarak kullanılması düşünülmelidir. Ancak EBUS-TBİA'nın NPD nispeten düşüktür. Dolayısıyla, işlemin negatif olduğu durumlarda patolojik durumlar kolaylıkla ekarte edilemez. Özellikle EBUS-TBİA ile lenfoid doku saptanan hastalarda lenfoma düşündürecek bulgu varsa ya da takiplerde lenf nodu boyutlarında artış saptanır ise invaziv örnekleme mutlaka yapılmalıdır.

Sarkoidoz ve tüberküloz gibi granülomatöz hastalıklarda EBUS'un tanısal veriminin maligniteler kadar olmasa da yüksek olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan iki meta-analizde, tüberküloz tanısı için EBUS'un ortalama %80 oranında duyarlılık gösterdiği saptanmıştır (96, 97). Ülkemizde yapılmış çalışmalarda ise EBUS'un tüberküloz lenfadenit tanısında sensitivitesi %79,2-95,4 arasında bulunmuştur (98). Kırıl ve ark. (99) EBUS-TBİA yaptıkları olgularda, sadece histopatolojik değerlendirme ile %72,7, histopatoloji ve mikobakteri kültürü kombinasyonu ile %95,4 sensitivite bildirmişlerdir. Tüberküloza benzer şekilde sarkoidoz tanısında da EBUS-TBİA'nın tanısal verimi prospektif olarak birkaç çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda EBUS-TBİA'nın sarkoidoz tanısında sensitivitesinin %85-%93,3 arasında olduğu görülmüştür (106, 131, 132). Çalışmamızdaki hastalar sonuç tanısına göre sarkoidoz ve tüberküloz olarak analiz edildiğinde EBUS-TBİA'nın sarkoidoz için %89,1, tüberküloz için %91,7 sensitiviteye sahip olduğu görülmüştür. Görüldüğü üzere EBUS granülomatöz

hastalıklarda da oldukça yüksek tanısal verime sahiptir ve İMHL'si olup granüloamatöz hastalık düşünülen hastalarda ilk tanısal yöntem olarak kullanılabilir.

Hem pulmoner hem de ekstrapulmoner karsinomların mediastinal alana sık metastaz yaptığı bilinmektedir. EBUS-TBİA'nın maligniteler için pozitif prediktif değeri (PPD) %100'e yakındır ve materyalin biyobelirteçler için yetersiz olduğu durumlar hariç ileri incelemeler gerekmez (133). Malignitelerde EBUS-TBİA ile sık olmamakla birlikte yanlış negatiflik saptanabilir. Literatürde maligniteler için EBUS-TBİA'nın NPD %73 ile %92 arasında değişmektedir (134, 135). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak toplam 17 karsinom hastasının 16'sına EBUS-TBİA ile tanı konulmuştur. Buna göre çalışmamızda karsinomlar için işlemin sensitivitesi %94,1 ve tanısal verimi %97,4 olarak bulunmuştur.

Lenfoproliferatif hastalıklar EBUS'un tanısal veriminin nisbeten düşük olduğu hastalıklardandır. Son verilere göre mediastinal lenfomalarda EBUS-TBİA'nın genel duyarlılığı %38 ile %91 arasında değişmektedir ve olguların %13-43'üne tanı için cerrahi biyopsi gerekmektedir (111). Literatür verileri ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da lenfoma hastalarında tanısal verim (%90) ve sensitivite (%62,5) diğer hastalık gruplarına göre düşük saptanmıştır. Çalışmamızda, 8 lenfoma hastasının 5'ine EBUS-TBİA ile tanı konulurken, 3 hastada tanı invaziv yöntemlerle konmuştur. EBUS-TBİA'nın lenfomada yeterince başarılı olmadığı açıktır. Ancak minimal invaziv ve oldukça düşük komplikasyon oranına sahip bir işlem olması nedeniyle mediastinal lenfoma kuşkulu olgularda ilk basamakta kullanılabilecek bir tanı yöntemi olarak düşünülmelidir.

Çalışmamızdaki hastalık grupları, yaş ve cinsiyetlerine göre incelendiğinde, antrakotik lenf nodlarına sahip hastaların büyük bölümünün ileri yaştaki kadınlar olduğu görülmüştür. Antrakotik lenf nodları ile ilgili literatürde oldukça sınırlı sayıda bilgi vardır, ancak mediastinal lenfadenopatilerin sebeplerinden biri olduğu bilinmektedir. Antrakozun lenf nodlarında inflamasyon yaparak lenfadenopatilere neden olduğu düşünülmektedir. Antrakotik lenf nodu olgu sunumlarının değerlendirildiği bir çalışmada da çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir. PET/BT ile patolojik FDG tutulumu saptanan İMHL'si olan ileri yaşta 5 kadın olguya nodal antrakozis tanısı konulmuş ve nodal antrakozisin tüberküloz ve malignite gibi patolojileri taklit edebileceği, bu nedenle doğru örnekleme ve takip

gerektiği ifade edilmiştir (136). Metastatik lenf nodlarından antrakotik lenf nodlarını ayırmada BT'nin etkinliğini değerlendiren başka bir çalışmada, antrakotik ve malign lenf nodları gruplarında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır (137). Çalışmamızda saptanan 13 antrakotik LN hastasının 11'inin kadın olduğu ve yaş ortalamasının diğer patolojik nedenlerle karşılaştırılınca anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Hastanemiz kırsal bölgelerden gelen hastaların da başvurduğu bir hastanedir. Kırsal kesimden gelen bu ileri yaştaki kadınların ısınmak ya da yemek pişirmek amacıyla uzun yıllar yoğun biomass dumanına maruz kaldığı bilinmektedir. Antrakotik LN hastalarımızın ileri yaşta ve kadın hastalar olmasının bu durumla ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda hasta özelliklerine ek olarak lenf nodu özelliklerinin de antrakotik lenf nodlarını ayırt edebileceği görülmüştür. EBUS ile saptanan en büyük lenf nodunun kısa çapı açısından değerlendirildiğinde; en küçük lenf nodu antrakotik lenf nodu grubunda saptanırken, en büyük lenf nodu lenfoma grubunda saptanmıştır. Granümatöz hastalıklar, karsinom ve lenfoma hastalarıyla karşılaştırılınca, antrakotik lenf nodu olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha küçük lenf noduna sahip olduğu görülmüştür. Kirchner ve ark. (137) çalışmalarında da, malign lenf nodlarının kısa ve uzun çapının antrakotik lenf nodları çapına göre anlamlı düzeyde büyük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda EBUS ile saptanan en büyük lenf nodları <20 mm ve >20 mm olarak sınıflandırıldığında antrakotik lenf nodlarının %84,6'sının 20 mm'nin altında olduğu görülmüştür. Bu oran karsinomlarda %29,4, granümatöz hastalıklarda %31,7 iken, lenfomada ise hiçbir hastada en büyük lenf nodu çapı 20 mm'nin altında saptanmamıştır. Biomass maruziyeti olan özellikle kadın hastalarda en büyük lenf nodu çapı 20 mm'nin altında ise nodal antrakozis akılda tutulmalıdır.

Lenf nodu büyümeleri altta yatan komorbid hastalığa reaksiyonel olarak gelişirse bu durum reaktif lenfadenopati olarak adlandırılır. Reaktif lenfadenopati amfizem, kronik bronşit, interstisyel akciğer hastalıkları, bronşektazi, pulmoner arteriyel hipertansiyon, kalp yetmezliği ve konnektif doku hastalıkları ile ilişkili olabilir. Mediastinal lenfadenopati, KOAH hastalarının yaklaşık yarısında, idiyopatik interstisyel pnömoni ve kalp yetmezliği hastalarının ise yaklaşık 2/3'ünde görülür (130, 138).

Literatürde reaktif lenf nodlarını patolojik olanlardan ayırt etmede kullanılabilecek klinik ya da sonografik parametreleri analiz eden sınırlı sayıda çalışma vardır. Evison ve ark.'nın (130) yaptıkları çalışmada, reaktif lenfadenopati hastalarının %81,2'sinde komorbid hastalık saptanırken, patolojik lenfadenopati hastalarının %13,5'inde komorbid hastalık olduğu görülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da reaktif lenf nodları saptanan grupta 22 hastanın 17'sinde (%77,3), patolojik lenf nodları saptanan grupta ise 98 hastanın 19'unda (%19,4) komorbid hastalık olduğu görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Evison ve ark.'nın (130) çalışmasında yapılan çok değişkenli analizde yaş, komorbidite varlığı ve maksimum lenf nodu boyutu reaktif lenf nodlarını patolojik olanlardan ayırmada kullanılabilecek parametreler olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda granülomatöz hastalıklar ile karşılaştırılınca reaktif lenf nodu grubundaki hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha ileri yaşta olduğu saptanmıştır ancak diğer gruplarla reaktif lenf nodu grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. En büyük lenf nodu boyutu açısından değerlendirildiğinde, granülomatöz hastalıklar, karsinom ve lenfoma hastalarıyla karşılaştırılınca reaktif lenf nodu olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha küçük lenf noduna sahip olduğu görülmüştür. Görüldüğü üzere antrakotik lenf nodlarına benzer şekilde reaktif lenf nodlarının da patolojik lenf nodlarına göre küçük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar; KOAH, kalp yetmezliği gibi altta yatan kronik hastalığı olan hastalarda, EBUS-TBİA ile patolojik bir tanı konulamaz ve sitolojik incelemede lenfoid doku saptanır ise bu hastalara invaziv örnekleme yapmak yerine klinik radyolojik takip yapılmasının daha uygun bir yaklaşım olacağını göstermektedir. Çalışmamızda reaktif lenf nodu olarak değerlendirilen hastaların hiçbirinde bir yıllık takipte lenf nodlarının sayısı veya çapında artış olmadığı görülmüştür.

Reaktif lenf nodlarında bir diğer ayırt edici özellik EBUS ile saptanan büyümüş lenf nodu istasyon sayısıdır. Evison ve ark.'nın (130) yaptıkları çalışmada, reaktif lenfadenopati hastalarında lenf nodu istasyon sayısının patolojik lenfadenopati hastalarından düşük olduğu saptanmıştır ($2,8 \pm 1,1$ 'e karşı $3,4 \pm 1,5$). Bizim çalışmamızda, EBUS ile gözlenen toplam lenf nodu istasyon sayısına bakıldığında en fazla istasyon sayısı lenfoma hastalarında ($3,4 \pm 1,4$) saptanırken, en

düşük istasyon sayısı reaktif lenf nodu hastalarında ($1,6 \pm 0,8$) saptanmıştır. Ayrıca lenfoma hastalarının %50'sinin 4 ve üzeri istasyona sahip olduğu izlenirken, reaktif lenf noduna sahip hastaların %99'unun 1-2 istasyona sahip olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda, hastalar reaktif ve patolojik olarak iki gruba ayrılarak incelendiğinde reaktif lenf noduna sahip hastaların patolojik nedenlere bağlı olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük lenf nodu istasyon sayısına sahip olduğu görülmüştür ($1,6 \pm 0,8$ 'e karşı $2,7 \pm 0,9$). Komorbid hastalıkları olan, lenf nodu istasyon sayısı düşük ve lenf nodları küçük olan hastalarda reaktif lenfadenopati akla gelmelidir.

Şimdiye kadar yapılan çeşitli çalışmalarda reaktif lenfadenopati sıklığı farklı oranlarda saptanmıştır (124). REMEDY çalışmasında olguların %5'inde reaktif lenfadenopati saptanırken, Evison ve ark.'nın (130) çalışmalarında %48, Tyan ve ark.'nın (139) çalışmalarında ise %29 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hastaların %18'inin reaktif lenfadenopatiye sahip olduğu saptanmıştır. REMEDY çalışmasına alınan hastalar daha genç ve lenf nodu çapı daha büyük hastalardır. Reaktif lenf nodlarının daha yaşlı ve komorbid hastalığı olan hastalarda olduğu ve reaktif lenf nodlarının patolojik olanlara göre daha küçük olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu çalışmada hastalar uzman multidisipliner ekipler tarafından seçildiği için patolojik hastalıklar için yüksek riskli bireylerin seçilmiş olması daha olasıdır. Evison ve ark.'nın (130) çalışmalarında bu oranın çok yüksek saptanması, bu çalışmaya yaş ortalaması nisbeten yüksek, komorbid hastalıkları olan hastaların alınması ve EBUS için hastaların lokal doktorlar tarafından refere edilmiş olması ile ilgili olabilir. Tyan ve ark.'nın (139) çalışması, çalışmamız gibi retrospektif planlanan ve çalışmamıza benzer yönleri olan bir çalışmadır. Bu çalışmada reaktif lenfadenopati hastalarının yüzdesi çalışmamıza yakın olarak saptanmıştır.

Çalışmanın kısıtlılıkları; çalışmamız retrospektif olarak yapılmış bir çalışmadır. Tek merkezli bir çalışma olması ve hasta sayısının kısmen az olması da kısıtlılıklar arasında sayılabilir. Bölgemizde özellikle kırsal alanda kadınların biomass maruziyetinin fazla olması ve gelişmiş ülkeler ile karşılaştırıldığında ülkemizde tüberküloz hasta sayısının yüksek olması nedeniyle çalışmamızın sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır. Ayrıca, EBUS-TBİA ile patolojik tanı konulan

hastaların tanılarını doğrulamak için invaziv inceleme (mediyastinoskopi veya VATS) yapılmamış olması nedeniyle işlemin spesifite ve PPD hesaplanamamıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda EBUS-TBİA'nın izole mediyastinal ve/veya hiler lenfadenopati ayırıcı tanısında yüksek sensitivite ve tanısal verime sahip olduğu görülmüştür. Ek olarak, lenf nodu istasyon sayısı ve boyutunun ayırıcı tanıya götürmede faydalı bilgiler sağladığı ve antrakotik lenf nodu saptanan hastaların ileri yaş kadın hastalar olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, komorbiditesi olan hastalarda EBUS-TBİA ile reaktif lenf nodu saptanırsa bu hastalarda invaziv örneklemeye gitmeden önce klinik takibe bir süre devam etmenin daha faydalı olabileceği düşünülmüştür.



5. KAYNAKLAR

1. Raymond DP, Daniel TM. Mediastinal Anatomy and Mediastinoscopy. Sellke FW, del Nido PJ, Swanson SJ, (ed). Sabiston & Spencer Surgery of the Chest. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2005: 39.
2. Ersöz M. Mediasten Anatomisi ve Mediasteninin Kompartmanları. Balcı AE, (Ed). Mediasten Hastalıkları ve Cerrahisi. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, 2015: 1-6.
3. Shields TW. The mediastinum, its compartments and the mediastinal lymph nodes. Shields TW, Lo Cicero J, Ponn RB, Rush VW, (eds). General Thoracic Surgery, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009: 2055-2058.
4. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Porta RR, Goldstraw P, et al. Members of IASLC Staging Committee. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2009; 4(5): 568-577.
5. El-Sherief AH, Lau CT, Wu CC, Drake RL, Abbott GF, Rice TW. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Lymph Node Map: Radiologic Review with CT Illustration. Radiographics 2014; 34(6): 1680-1691.
6. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Y, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. Lung Cancer. 2005; 50(3): 347-354.
7. Yasufuku K. Current clinical applications of endobronchial ultrasound. Expert Rev Respir Med. 2010; 4(4): 491-498.
8. Bradle YM, Richardson JD. Primary anterior mediastinal tumors in children and adults. Ann Thor Surg 1986; 42: 338-343.
9. Thomas W. Shield S. Overview of Primary Mediastinal Tumors and cysts. Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, (ed). General Thoracic Surgery, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 2489-2493.
10. Cohen AJ, Thompson LN, Edwards FH, Bellamy RF. Primary cysts and tumors of the mediastinum. Ann Thorac Surg 1991; 51: 378-386.

11. Brown K, Alberle DR, Batra P, Steckel RS. Current use of imaging in the evaluation of primary mediastinal masses. *Chest* 1990; 98: 466-473.
12. Whooley BP, Urshel JD, Antkowiak JD. Primary tumors of the mediastinum. *J Surg Onc* 1999; 70: 95-99.
13. Yıldız D, Türüt H, Sırmalı H, Altınok T. Mediastinal kitlelerde cerrahi yaklaşım: 142 olgunun değerlendirilmesi. *S.D.Ü.Tıp Fak Derg* 2005; 12: 1-5.
14. Davis RD, Oldham NH, Sabiston DC. Primary cysts and neoplasm of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management and results. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 229-237.
15. Thomas WS. Overview of Primary Mediastinal Tumors and cysts. Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, (ed). *General Thoracic Surgery*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 2489-2493.
16. Kern JA, Daniel TM, Tribble CG. Thoracoscopic diagnosis and treatment of mediastinal masses. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 92-96.
17. Macchiarini P, Ostertag H. Uncommon primary mediastinal tumours. *Lancet Oncol* 2004; 5: 107-118.
18. Capoferri M, Furrer M, Ris HB. Surgical diagnosis and therapy in patients with mediastinal space-occupying lesions. A retrospective analysis of 223 intervention with special reference to long-term course. *Swiss Surg* 1998; 4(3): 121-128.
19. Sabiston DC, Spencer FC. *Surgery of the Chest* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders 1990; 498-533.
20. Bradley M, Richardson JD. Primary anterior mediastinal tumors in children and adults. *Ann Thor Surg* 1986; 42: 338-343.
21. Davis RD, Oldham NH, Sabiston DC. Primary cysts and neoplasm of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management and results. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 229-237.
22. Rakower J, Milwidsky H. Primary mediastinal eccinococcosis. *Am J Med* 1960; 29: 73-83.

23. Grillo HC, Ojemann RG, Scannell JG, Zervas NT. Combined approach to "dumbbell" intrathoracic and intraspinal neurogenic tumors. *Ann Thorac Surg* 1983; 36: 402-407.
24. Inaoka T, Takahashi K, Mineta M. Thymic hyperplasia and thymus gland tumors: differentiation with chemical shift MR imaging. *Radiology* 2007; 243: 869-876.
25. Patel J, Park C, Michaels J. Pericardial cyst: case reports and a literature review. *Echocardiography* 2004; 21: 269-272.
26. Ilias I, Shulkin B, Pacak K. New functional imaging modalities for chromaffin tumors, neuroblastomas and ganglioneuromas. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 66-72.
27. Kostakoglu L, Leonard JP, Coleman M, Goldsmith SJ. The role of FDG-PET imaging in the management of lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2004; 2: 115-121.
28. Smythe RW, Kaiser LR. History of thoracoscopic surgery. Kaiser LM, Daniel TM, editors. *Thoracoscopic surgery*. Boston: Little Brown, 1993: 1-16.
29. Landrenau R, Hazelrigg SR, Mack M, Kenan RJ, Ferson PF. Videoassisted thoracic surgery for pulmonary and pleural diseases. Shields TW, (ed). *General thoracic surgery*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1994: 508-526.
30. Shiraishi T, Shirakusa T, Miyoshi T, Hiratsuka M, Yamamoto S, Iwasaki A. A completely thoracoscopic lobectomy/segmentectomy for primary lung cancer-technique, feasibility, and advantages. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54: 202-207.
31. Inderbitzi RG, Grillet MP. Risk and hazards of video-thoracoscopic surgery: a collective review. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 483-489.
32. Carlens E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest* 1959; 36: 343.
33. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 1-8.
34. Metin M, Sayar A, Turna A, Gürses A. Extended cervical mediastinoscopy in the diagnosis of anterior mediastinal masses. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(1): 250-252.

35. McNeill TM, Chamberlain JM. Diagnostic Anterior Mediastinotomy. *Ann Thoracic Surg* 1966; 2: 532.
36. Ikeda S, Tsuboi E, Ono R, Ishikawa S. Flexible Bronchofiberscope. *Jap J Clin Oncol* 1971; 1: 55-65.
37. Schieppati E. La puncion mediastinal a traves del espolon traqueal. *Rev As Med Argent.* 1949; 663: 497.
38. Wang KP, Gupta PK, Haponik EF, Erozan YS. Flexible Transbronchial Needle Aspiration Technical Considerations. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology.* 1984; 93(3): 233-236.
39. Ilgazlı A. Endobronşial Ultrasonografi (EBUS). *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni* 2011; 2(1): 42-46.
40. Sanders C. Transthoracic needle aspiration. *Clin Chest Med* 1992; 13: 11-16.
41. Haramati LB, Austin JH. Complications after CT-guided needle biopsy through aerated versus non-aerated lung. *Radiology* 1991; 181: 778.
42. Kattapuram SV, Rosenthal DI. Percutaneous biopsy of skeletal lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 935-942.
43. Karl W, Thomas M, Michael K, Gould M. Procedures for tissue biopsy in patients with suspected non-small cell lung cancer. www.uptodate.com ©2015 UpToDate® Wolters Kluwer Health Print.
44. Balamugesh T, Herth FJ. Endobronchial ultrasound: A new innovation in bronchoscopy. *Lung India* 2009; 26(1): 17–21.
45. İn E, Sökücü SN. Solunum Sistemi Hastalıklarında Hastaya Yaklaşım ve Tanısal Yöntemler. Aydemir Y (Edt). *Göğüs Hastalıkları, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi*, 2019: 189-241.
46. Fujiwara T, Yasufuku K, Nakajima T. The utility of sonographic features during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with lung cancer: a standard endobronchial ultrasound image classification system. *Chest* 2010; 138(3): 641-647.

47. Lin CK, Chang LY, Yu KL. Differentiating metastatic lymph nodes in lung cancer patients based on endobronchial ultrasonography features. *Med Ultrason* 2018; 20(2): 154-158.
48. Sivokozov IV, Lovacheva OV, Shabalina IY. Endobronchial Ultrasound in Mediastinal Lymphadenopathy. Chong C (edt). *Endoscopic Ultrasound* 2017: 45-67.
49. Wang L, Wu W, Teng J. Sonographic features of endobronchial ultrasound in differentiation of benign lymph nodes. *Sens to Ultrasound Med Biol* 2016; 42(12): 2785-2793.
50. Ayub II, Mohan A, Madan K. Identification of specific EBUS sonographic characteristics for predicting benign mediastinal lymph nodes. *Clin Respir J* 2018; 12(2): 681-690.
51. Chrissian A, Misselhorn D, Chen A. Endobronchial-ultrasound guided miniforceps biopsy of mediastinal and hilar lesions. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 284-289.
52. Darwiche K, Freitag L, Nair A. Evaluation of a novel endobronchial ultrasound-guided lymph node forceps in enlarged mediastinal lymph nodes. *Respiration* 2013; 86: 229-236.
53. Lee HS, Lee GK, Lee HS. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: How many aspirations per target lymph node station? *Chest* 2008; 134(2): 368-374.
54. Oki M, Saka H, Ando M. How many passes are needed for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for sarcoidosis? A prospective multicenter study. *Respiration* 2018; 95(4): 251-257.
55. Yarmus L, Akulian J, Gilbert C, Kopman DF, Lee HJ, Zarogoulidis P, et al. Optimizing endobronchial ultrasound for molecular analysis. How many passes are needed? *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10(6): 636-643.
56. Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, Shepherd RW, Yarmus L, Chawla M, et al. Technical aspects of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149(3): 816-835.

57. Low A, Medford ARL. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Reviews on Recent Clinical Trials* 2013; 8: 61-71.
58. von Bartheld MB, van Breda A, Annema JT. Complication rate of endosonography (endobronchial and endoscopic ultrasound): a systematic review. *Respiration* 2014; 87: 343-351.
59. Harry L, Ioachim L. Jeffrey M. Ioachim's Lymph Node Pathology, 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
60. Machevsky MA, Kaneko M. Surgical Pathology of the Mediastinum. New York: Raven Press, 1984.
61. Dines DR, Bernatz PE, Pairolero PC. Mediastinal granuloma and fibrosing mediastinitis. *Chest* 1979; 75: 320-324.
62. WHO. WHO Report 2006: Global Tuberculosis Control; Surveillance, Planning, Financing. Geneva: WHO WHO/HTM/TB, 2006: 362.
63. T.C. Sağlık Bakanlığı, Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 2019.
64. Kessel MM, Agkatsev TV, Lazareva IaV, Perelman MI. Surgical treatment for tuberculosis of intrathoracic lymph nodes in children and adolescents. *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2006; 5: 33-35.
65. Moon WK, Im JG, Yeon KM, Han MC. Mediastinal tuberculous lymphadenitis: CT findings of active and inactive disease. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 715-718.
66. Luo MY, Liu L, Lai LS, Dong YX, Liang WW, Qin J. Deepgoing study on intrathoracic tuberculous lymphadenitis in adults using multidetector CT. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 1283-1288.
67. Henke CE, Henke G, Elveback LR, Beard CM, Ballard DJ, Kurland LT, et al. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: a population based study of incidence and survival. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 840-845.

68. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, Cetinkaya E, Cetinkaya E, Turker H, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2009; 103: 907-912.
69. Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of Mortality in Pulmonary Sarcoidosis. *Chest* 2018; 153(1): 105-113.
70. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis, *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149-173.
71. Ianuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis *N Engl J Med* 2007: 2153-2165.
72. Consensus Conference: activity of sarcoidosis. *Eur Respir J* 1994; 7: 624-627.
73. Lopes AJ, Mogami R, Capone D, Tessarollo B, de Melo PL, Jansen JM. High-resolution computed tomography in silicosis: correlation with chest radiography and pulmonary function tests. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 264-272.
74. Ozmen CA, Nazaroglu H, Yildiz T, Bayrak AH, Senturk S, Ates G, et al. MDCT findings of denim-sandblasting-induced silicosis: a cross-sectional study. *Environ Health*. 2010; 17: 9-17.
75. McLoud TC. Occupational lung disease. *Radiol Clin North Am* 1991; 29: 931–941.
76. Cheng NM, Yeh TW, Ho KC, Ng SH, Hsueh C, Yen TC, et al. False positive F-18 FDG PET/CT in neck and mediastinum lymph nodes due to anthracosis in a buccal cancer patient. *Clin Nucl Med* 2011; 36: 963–964.
77. Kirchner J, Mueller P, Broll M, Kirchner EM, Pomjanski N, Liermann D, et al. Chest CT Findings in EBUS-TBNA-Proven Anthracosis in Enlarged Mediastinal Lymph Nodes. *Fortschr Röntgenstr* 2014; 186: 1122–1126.
78. Reynolds RJ, Penn RL, Grafton WD, George RB. Tissue morphology of *Histoplasma capsulatum* in acute histoplasmosis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 317-320.
79. Hajjeh RA. Disseminated histoplasmosis in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 108-110.
80. Chang RC. Histoplasmosis. *eMedicine* Updated Sept 2005.

81. Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT. An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B and histoplasmin in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 1-132.
82. Mole TM, Glover J, Sheppard MN. Sclerosing mediastinitis: a report on 18 cases. *Thorax* 1995; 50: 280-283.
83. Levitz SM, Mark EJ. Case 38-1998. A 19-year old man with the acquired immunodeficiency syndrome and persistent fever. *N Engl J Med* 1998; 339: 1835-1843.
84. George TM. Mediastinal mass and hilar adenopathy: rare thoracic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1992-1997.
85. Strollo DC, Rosado de Christenson ML. Disorders of the mediastinum. In: *Clinical Respiratory Medicine*. Albert RK, Spiro RG, Jett JR (eds). 3th edition, Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008: 633-645.
86. Kurup A, Loehrer PJ. Thymoma and thymic carcinoma: therapeutic approaches. *Clin Lung Cancer* 2004; 6: 28-32.
87. Mullen B, Richardson JD. Primary anterior mediastinal tumors in children and adults. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 338-345.
88. Wychulis AR, Payne WS, Clagett OT, Woolner LB. Surgical treatment of mediastinal tumors: a 40 year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 62: 379-392.
89. Lewis BD, Hurt RD, Payne WS. Benign teratomas of the mediastinum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 727-731.
90. Moeller KH, Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA. Mediastinal mature teratoma: imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 985-990.
91. Bower RJ, Kiesewetter WB. Mediastinal masses in infants and children. *Arch Surg* 1977; 1: 14.
92. Strollo DC, Rosado-de-Christenson ML, Jett JR. Primary mediastinal tumors: part II. Tumors of the middle and posterior mediastinum. *Chest* 1997; 112: 1344-1357.
93. Azarow KS, Pearl RH, Zurcher R. Primary mediastinal masses. A comparison of adult and pediatric populations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 67-72.

94. Warren WA, Sobieszczyk MJ, Sarkar S, Krinsky WS. Endobronchial ultrasound bronchoscopy: current uses, innovations and future directions. *AME Med J* 2018; 3: 70.
95. Gahlot T, Parakh U, Verma K. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosing mediastinal lymphadenopathy. *Lung India* 2017; 34: 241-246.
96. Li W, Zhang T, Chen Y. Diagnostic Value of Convex Probe Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Mediastinal Tuberculous Lymphadenitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2015; 21: 2064-2072.
97. Ye W, Zhang R, Xu X, Liu Y, Ying K, Diagnostic efficacy and safety of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in intrathoracic tuberculosis: a meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2015; 34(9): 1645-1650.
98. Çağlayan B. Endobronşiyal Ultrasonografi. Edt: Levent Dalar, Aydın Yılmaz. Tanısal ve Terapotik Bronkoskopi Uzlaş Raporu. TUSAD Eğitim Kitapları Serisi, 2017: 71-87.
99. Kiral N, Caglayan C, Salepci B. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculous lymphadenitis. *Med Ultrason* 2015; 3: 333-338.
100. Navani N, Molyneaux PL, Breen RA. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with tuberculous intrathoracic lymphadenopathy: a multicentre study. *Thorax* 2011; 66: 889-893.
101. Navani N, Booth HL, Kocjan G, Falzon M, Capitanio A, Brown JM, et al. Combination of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and stage II pulmonary sarcoidosis. *Respirology* 2011; 16(3): 467-472.
102. Oki M, Saka H, Kitagawa C. Prospective study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes versus transbronchial lung biopsy of lung tissue for diagnosis of sarcoidosis. *J Thoracic Cardiovascular Surgery* 2012; 143(6): 1324-1329.

- 103.** Plit M, Pearson R, Da Costa J, Glanville AR. The diagnostic utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared to transbronchial and endobronchial biopsy for suspected sarcoidosis. *Intern Med J* 2011; 42(4): 434-438.
- 104.** Tremblay A, Stather DR, Maceachern P. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. *Chest* 2009; 136: 340-346.
- 105.** Gnass M, Szlubowski A, Soja J, Piotr K, Lucyna R, Adam Ć, et al. Comparison of conventional and ultrasound guided needle biopsy techniques in the diagnosis of sarcoidosis: a randomized trial. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2015; 125 (5): 321-327.
- 106.** Garwood S, Judson MA, Silvestri G. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2007; 132: 1298-1304.
- 107.** Caglayan B, Salepci B, Fidan A. Sensitivity of convex probe endobronchial sonographically guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of granulomatous mediastinal lymphadenitis. *J Ultrasound Med* 2011; 30: 1683-1689.
- 108.** Sun J, Yang H, Teng J, Zhao H, Garfield DH, Han B. Determining Factors in Diagnosing Pulmonary Sarcoidosis by Endobronchial Ultrasound- Guided Transbronchial Needle Aspiration. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 441–446.
- 109.** Grosu HB, Iliesiu M, Caraway NP, Bellinger C. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis and subtyping of lymphoma. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1336-1344.
- 110.** Yasuda I, Tsurumi H, Omar S, Iwashita T, Kojima Y, Yamada T, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for lymphadenopathy of unknown origin. *Endoscopy* 2006; 38(9): 919-924.
- 111.** Kheir F, Itani A, Assasa O, Alraiyes AH. The utility of endobronchial ultrasoundtransbronchial needle aspiration in lymphoma. *Endosc Ultrasound* 2016; 5(1): 43-48.
- 112.** Jemal A, Bray F, Center MM. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.

- 113.** Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: treatment of stage III non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd edn. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143: 314-340.
- 114.** De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Didier Lardinois , Bernward Passlick , Ramon Rami-Porta et al. Preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer: 2014 update of the 2007 ESTS guidelines. Transl Lung Cancer Res 2014; 3(4): 225-233.
- 115.** Herth FJ, Krasnik M, Vilmann P. EBUS-TBNA for the diagnosis and staging of lung cancer. Endoscopy 2006; 38(1): 101-105.
- 116.** Dong X, Qiu X, Liu Q. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Ann Thorac Surg 2013; 96(4): 1502-1507.
- 117.** Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. Eur Respir J 2006; 28: 910-914.
- 118.** Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography- normal mediastinum in patients with lung cancer. Chest 2008; 133(4): 887-891.
- 119.** Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. Chest 2006; 130(3): 710-718.
- 120.** Ernst A, Anantham D, Eberhardt R. Diagnosis of mediastinal adenopathy real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. Journal of Thoracic Oncology 2008; 3: 577-582.
- 121.** Ge X, Guan W, Han F. Comparison of Endobronchial Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Video-Assisted Mediastinoscopy for Mediastinal Staging of Lung Cancer. Lung 2015; 193: 757-766.

122. Ost DE, Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest J* 2013; 143: 121-141.
123. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy* 2015; 47: 545-559.
124. Navani N, Lawrence DR , Kolvekar S. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration prevents mediastinoscopies in the diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy: a prospective trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(3): 255–260.
125. Lemaire A, Nikolic I, Petersen T, Haney JC, Toloza EM, Harpole DH, Jr et al. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1185–1189.
126. Porte H, Roumilhac D, Eraldi L, Cordonnier C, Puech P, Wurtz A. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13: 196–199.
127. McManus TE, Haydock DA, Alison PM, Kolbe J. Isolated mediastinal adenopathy: the case for mediastinoscopy. *Ulster Med J* 2008; 77: 97–101.
128. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *Journal Thoracic Cardiovascular Surgery* 2011; 142: 1393-1400.
129. Vincent BD, El-Bayoumi E, Hoffman B, Doelken P, DeRosimo J, Reed C et al . Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial lymph node aspiration. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 224-230.

130. Evison M, Crosbie PAJ, Morris J. A study of patients with isolated mediastinal and hilar lymphadenopathy undergoing EBUS-TBNA. *BMJ Open Res* 2014; 1(1): e000040.
131. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Tanaka S, Shimokata T, Kawata Y et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration is useful for diagnosis sarcoidosis. *Respirology* 2007; 12: 863-868.
132. Wong M, Yasufuku K, Nakajima T. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2007; 29: 1182-1186.
133. Nakajima T, Yasufuku K, Iyoda A, Yoshida S, Suzuki M, Sekine Y, et al. The evaluation of lymph node metastasis by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Crucial for selection of surgical candidates with metastatic lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 1485–1490.
134. Kondo H, Okumura T, Ohde Y, Nakagawa K. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: Indications and outcomes. *Int J Clin Oncol* 2005; 10: 81–85.
135. Özgül MA, Cetinkaya E, Tutar N, Özgül G, Onaran H, Bilaceroglu S. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of intrathoracic lymphadenopathy in patients with extrathoracic malignancy: A study in a tuberculosis-endemic country. *J Cancer Res Ther* 2013; 9: 416–421.
136. Hewitt RJ, Wright C, Adeboye D. Primary nodal anthracosis identified by EBUS-TBNA as a cause of FDG PET/CT positive mediastinal lymphadenopathy. *Respiratory Medicine Case Reports* 2013; 10: 48-52.
137. Kirchner J, Broll M, Müller P. CT differentiation of enlarged mediastinal lymph node due to anthracosis from metastatic lymphadenopathy: a comparative study proven by endobronchial US-guided transbronchial needle aspiration. *Diagn Interv Radiol* 2015; 21(2): 128-133.
138. Nin CS, de Souza VV, do Amaral RH. Thoracic lymphadenopathy in benign diseases: A state of the art review. *Respir Med* 2016; 112: 10-17.

- 139.** Tyan CC, Machuca T, Czarnecka K, Ko HM, Santos GC, Boerner SL, et al. Performance of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of isolated mediastinal and hilar lymphadenopathy. *Respiration* 2017; 94(5): 457-464.



6. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Kars'ın Susuz ilçesinde doğdum, İlkokulu Kars ve Sakarya'da, Orta ve Liseyi Sakarya'da okudum. 2003 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıp Eğitimime başladım. 2011 yılında mezun oldum. 2016 yılında Fırat Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen görevime devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk annesiyim.

