

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**ENDOBRONŞİAL ULTRASONOGRAFİ EKOİK GÖRÜNTÜLERİ İLE
MEDIASTİNAL PATOLOJİLERE TANISAL YAKLAŞIM**

**DIAGNOSTIC APPROACH TO MEDIASTINAL PATHOLOGIES WITH ECHOIC
FEATURES OF ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND IMAGES**

UZMANLIK TEZİ

DR. NESLİHAN ÖZÇELİK

TRABZON 2016

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**ENDOBROŖİAL ULTRASONOGRAFİ EKOİK GÖRÜNTÜLERİ İLE
MEDIASTİNAL PATOLOJİLERE TANISAL YAKLAŖIM**

**DIAGNOSTIC APPROACH TO MEDIASTINAL PATHOLOGIES WITH ECHOIC
FEATURES OF ENDOBROCHIAL ULTRASOUND IMAGES**

UZMANLIK TEZİ

DR. NESLİHAN ÖZÇELİK

TEZ DANIŖMANI: Doç. Dr. YASİN ABUL

TRABZON 2016

ÖNSÖZ

Üzerimde büyük emekleri olan, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, mesleki bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, gölgesinde çalışmaktan her zaman gurur duyduğum sayın hocalarım Prof. Dr. Tefvik ÖZLÜ, Prof. Dr. Yılmaz BÜLBÜL, Prof. Dr. Funda ÖZTUNA, Doç. Dr. Savaş ÖZSU, Doç. Dr. Yasin ABUL'a;

Tez konusunun belirlenmesinde ve çalışmalarım süresince yardımcı olan, fikir ve yorumlarıyla katkıda bulunan, çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Yasin ABUL'a;

Tezin hazırlanmasında, sonografik görüntülerinin değerlendirilmesinde ve istatistiklerinin yapılmasında büyük katkısı olan Prof. Dr. Yılmaz BÜLBÜL, Doç. Dr. Savaş ÖZSU ve Yrd. Doç. Dr. İlker EYÜBOĞLU'na ;

Tez çalışmamda büyük destek ve yardımlarını gördüğüm bronkoskopi ünitesi çalışanları ve sorumlu hemşiremiz Mine ÜNVER'e; birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım geçmişteki kıdemlilerime, en zor günlerimde yanımda olan Dr. Müge ERBAY'a, asistan arkadaşlarıma, servis sorumlu hemşiremiz Hanife YURDUSEVER, servis hemşire, sekreter ve personellerine;

Tüm hayatım boyunca bana her zaman destek olan sevgili annem, babam ve kardeşime,

Bana her konuda destek olan ve yardımını esirgemeyen değerli eşim Ali Erdem ÖZÇELİK'e;

Asistanlığımın başından beri benimle birlikte nöbet tuttıkları, çalıştıkları, tez yazdıkları ve en bunaldığım anlarda onları düşündükçe beni motive ettikleri için değerli yavrularım Kerem ÖZÇELİK ve Zeynep ÖZÇELİK'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Neslihan ÖZÇELİK

Trabzon 2016

ÖZET

AMAÇ: Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) mediastinal lenf düğümlerinin incelenmesi için yüksek tanısal değeri olan minimal invaziv bir tekniktir. EBUS sırasında elde edilen ultrason görüntülerinin sonografik özelliklerinin değerlendirmesi ile malign ve benign lezyonların ayırt edilebileceği öne sürülmüştür. Ancak sonografinin kendisi kullanıcı bağımlıdır. Amacımız sonografik özelliklerin tanısal değerinin incelenmesi, gözlemcinin kendi içindeki uyumu ve gözlemciler arası uyuma yönelik değerlendirmeler yapılarak sonografik özelliklerin internal ve eksternal validasyonunun incelenmesi ve bu görüntülerin daha objektif değerlendirmesine olanak veren nümerik verilerin yararlılığının incelenmesidir.

METOD: Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Eylül 2014 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında prospektif olarak yürütüldü. EBUS yapılan hastaların ultrason görüntüleri kaydedilerek patoloji sonuçları takip edildi. Görüntüler patoloji sonuçlarına kör olan bir klinisyen ve bir radyolog olmak üzere iki farklı gözlemci tarafından yorumlandı. Sonrasında birer ay ara ile karıştırılan karma veriler gözlemciler tarafından tekrar yorumlandı. Her bir veri aynı gözlemci tarafından ikişer kez olmak üzere toplam dört kez değerlendirildi. Bu görüntüler ayrıca bir görüntü işleme ve analiz programı aracılığı ile incelendi ve histogram analizleri ile nümerik değerler elde edildi. Elde edilen değerler SPSS programına yüklenerek istatistiksel analizler yapıldı.

BULGULAR: Çalışmaya 119 hasta dahil edildi (E:K= 77:42). Yaş ortalaması 58.1 ± 13.3 (23-85) bulundu. Patolojik değerlendirmeye göre olguların %50.4'ü (60) malign, %49.6'sı (59) benign sonuçlandı. Alt tanı grupları %44.5 (53) akciğer kanseri, %31.1 (37) sarkoidoz, %16.8 (20) benign sitoloji, %4.2 (5) diğer organ metastazı, %2.5 tüberküloz, %0.8 (1) lenfoma idi. Ekoik özelliklerden zımpara granüler yapı benign mediastinal lenfadenopatileri belirlemede istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.028$) (Sensitivite %81.4, Spesifite %36.7; PPD %55.8, NPD %66.7). Gözlemciler arası uyum en iyi ekojenite ve santral hiler yapı kriterlerindeydi. Gözlemcilerin kendi içindeki uyumu değerlendirildiğinde Gözlemci-2 (radyolog)'nin kendi içindeki uyumu şekil, sınır, ekojenite, santral hiler yapı, koagülasyon nekrozu ve zımpara granüler yapı için daha yüksek bulundu. Histogram

mean, median, standart deviasyon ortanca değerleri diğer nümerik verilerin ortanca değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.037$; $p=0.048$; $p=0.018$). ROC (Receiver operating characteristic) analizinde Sarkoidoz ve Tüberküloz dışındaki diğer benign lenf düğümlerini malign lenf düğümlerinden ayırmada histogram mean, median ve standart deviasyon nümerik değerlerinin ortancaları anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.005$; $p=0.008$; $p=0.001$). Diğer benign lenf düğümlerinin kantitatif histogram mean, median, standart deviasyon değeri için yapılan ROC analizinde malign lenf düğümleri ile ayırırda anlamlı bulundu. Benign- malign lenf bezi ayırırında histogramı oluşturan minimum gray scale kantitatif değeri için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.035$). Hastalar arasında alt grup analizi yapıldığında ise akciğer kanseri ve sarkoidoz grupları arasında minimum gray scale, skewness ve kurtosis kantitatif değerleri için istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p= 0.029$, $p=0.024$, $p=0.22$)

SONUÇ: Bu prospektif çalışma sonucunda; zımpara granüler yapı benign lenf düğümlerinin belirlenmesinde potansiyel bir ekoik özellik olabilir. Ultrason görüntülerinin değerlendirilmesinde radyolog değerlendirmesi klinisyene göre kendi içinde daha uyumludur ve ekoik özellikler kişiye bağımlı veriler olduğundan sayısal değerler veren nicel ölçümler gereklidir. Histogram mean, median ve standart deviasyon değerleri ve minimum gray scale kantitatif değeri diğer verilere göre daha anlamlı olup, benign lezyonları malign lezyonlardan ayırırda anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak mediastinal lenf düğümlerinin ultrason görüntülerinin ekoik özellikleri, histogram verileri, PET CT tutulumları hep birlikte değerlendirilerek bir skorlama sistemi oluşturulabilir. Bu özellikle malign evrelemede yalancı negatif lenf düğümlerine yaklaşımı etkileyecebilecek bir yöntem olabilir.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Endobronchial ultrasound (EBUS) is a minimally invasive technique with high diagnostic yield used in the investigation of mediastinal lymph nodes. Recent data suggest that sonographic feature analysis on endobronchial ultrasound (EBUS) imaging can differentiate benign from malignant lymphadenopathy. However, ultrasound is a user dependent technique. The aim of this study was to investigate the diagnostic yield of the sonographic features, investigation of internal and external validation of the sonographic features by making intraobserver- interobserver assessments and to examine the usefulness of numerical datas that allows more objective evaluation of these images.

METHODS: Our study was conducted at Karadeniz Technical University, Department of Chest Diseases prospectively between September 2014 and May 2015. We recorded ultrasound images of patients who underwent EBUS and pathology results were followed. Images were interpreted by a radiologist and a clinician who were blind to the pathology results. Then, the image data mixed and one month later was interpreted by observers again. Each data were evaluated by the same observer twice and a total of four times. Additionally, these images were analyzed by an image processing and analysis program. Using this program, histogram analysis and numerical values were obtained. The obtained values were loaded into SPSS and statistical analyzes were performed.

RESULTS: 119 patients were included in the study (M/F= 77: 42). The mean age was 58.1 ± 13.3 (23-85). Pathology results in 50.4% (60) were malignant and in 49.6% (59) were benign. In the subtypes; 44.5% (53) were lung cancer, 31.1% (37) were sarcoidosis, 16.8% (20) were benign cytology, 4.2% (5) were other metastases, 2.5% were tuberculosis and 0.8% (1) was lymphoma. Granular sand structure from the sonographic features was found to be statistically significant in determining of benign mediastinal lymph nodes ($p=0,028$) (81.4% sensitivity and 36.7% specificity; PPV 55.8%, NPV 66.7%). Interobserver agreement was the best in the echogenicity and central hilar structures criteria. Intraobserver agreement scores were significantly higher in observer-2 (radiologist) assessment for shape,

border, echogenicity, central hilar structures, coagulation necrosis and granular sand structure. Median histogram mean, median, standard deviation values were statistically significant compared to other numerical data ($p=0.037$; $p=0.048$; $p=0.018$). ROC (Receiver operating characteristic) analysis in distinguishing malignant from benign lymph nodes other than the sarcoidosis and tuberculosis, median numerical value of histogram mean, median and standard deviation was significantly higher ($p=0,005$; $p=0.008$; $p=0.001$). ROC analysis of the quantitative histogram mean, median, standard deviation values found significant in the distinction between malignant lymph nodes and the other benign lymph nodes. There was a statistically significant difference between benign and malignant lymph nodes for quantitative values of minimum gray scale histogram ($p=0,035$). When subgroup analysis performed in patients between lung cancer and sarcoidosis groups the quantitative values of minimum gray scale, skewness and kurtosis was determined statistically significant ($p= 0.029$, $p=0.024$, $p=0.22$).

CONCLUSIONS: This prospective study showed that; the sanding granular structure can be a potential sonographic feature in determining benign lymph nodes. For evaluation of the ultrasound images, assessment of the radiologist was more consistent when compared with clinicians. Because of reader-dependency of sonographic features, quantitative measurement and numerical values is required. Histogram mean, median and standard deviation values and the minimum gray scale value was more meaningful than the other quantitative data and statistically significant to distinguish benign from malignant lesions. As a result; a scoring system can be generated using sonographic features of ultrasound images, histogram data and PET CT findings together. This may be helpful in staging false negative lymph node particularly in malignant staging.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mediasten	3
2.1.1. Mediasten Anatomisi	3
2.1.2. Mediastinal Kompartmanlar	4
2.1.2.1. Mediastinal Lenf Düğümleri Sınıflaması	5
2.1.3. Mediastinal Kitlelerin Değerlendirilmesi	8
2.1.4. Mediastinal Lezyonlara Tanısal Yaklaşım	9
2.1.4.1. Noninvaziv Tanı Yöntemleri	9
2.1.4.2. İnvaziv Tanı Yöntemleri	10
2.2. Endobronşiyal Ultrasonografi (EBUS)	14
2.2.1. Teknik Özellikler	15
2.2.2. Endikasyonlar	19
2.2.2.1. KHDAK Evreleme	19
2.2.2.2. Tanı	22
2.2.2.3. Endobronşiyal Tedavilerde Tedavi Yönlendirici Olarak Kullanımı	23
2.2.3. Kontrendikasyonlar	23
2.2.4. Komplikasyonlar	23
2.2.5. Avantajları	24
2.2.6. Dezavantajları	24
2.2.7. Hasta Toleransı	24

2.2.8.	Öğrenme Eğrisi.....	24
2.3.	Endobronşial Ultrasonografi Görüntülerinin Ekoik Özellikleri ve Histogram Dağılımı	25
2.4.	Gözlemcinin Kendi İçinde Uyumu - Gözlemciler Arası Uyum	27
3.	MATERYAL ve METOD	29
3.1.	Hasta Grubu	29
3.1.1.	Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:	29
3.1.2.	Dışlama Kriterleri:	30
3.2.	Endobronşial Ultrasonografi Eşliğinde Yapılan İğne Aspirasyonu (EBUS-İİAB).....	30
3.2.1.	Teknik Özellikleri.....	30
3.2.2.	Endobronşial Ultrasonografi Sistemi	31
3.2.3.	Aspirasyon İğnesi	33
3.2.4.	Hasta Hazırlanması	34
3.2.5.	EBUS işlemi	34
3.3.	Verilerin Kayıt ve Değerlendirilmesi	36
3.4.	Histogram Analizi	39
3.5.	İstatistiksel Analiz	40
4.	BULGULAR	41
4.1.	Hasta Grubu	41
4.2.	Hastaların Genel Özellikleri	41
4.3.	Patoloji Sonuçları	42
4.4.	Ekoik Özelliklerin Tanısal Değer Sonuçları.....	44
4.5.	Gözlemcilerin Kendi İçindeki Uyumu ve Gözlemciler Arası Uyumun Değerlendirilme Sonuçları.....	46
4.6.	Ultrason görüntülerinin Sayısal (Kantitatif) Değerlendirilmesinin Sonuçları.....	49
5.	TARTIŞMA.....	60
6.	SONUÇLAR.....	69
7.	KAYNAKLAR.....	71

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ACE	: Anjiotensin Konverting Enzim
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AUC	: Area Under Curve
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CP-EBUS	: Konvex prob Endobronşiyal ultrasonografi
EBUS	: Endobronşiyal ultrasonografi
EBUS-TBİA	: Endobronşiyal ultrason eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu
EMN	: Elektromanyetik navigasyonel bronkoskopi
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
IASLC	: Akciğer Kanseri Araştırmaları Uluslararası Birliği (International Association for the Study of Lung Cancer)
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
JPEG	: Joint Photographics Experts Group
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
NIH	: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
RP-EBUS	: Radyal prob Endobronşiyal ultrasonografi
SD	: Standart Deviasyon
SKK	: Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RoI	: Region of Interest İlgi Alanı
ROSE	: On-Site Patolojik Değerlendirme
TBİA	: Transbronşiyal İğne Aspirasyonu
UICC	: International Union Against Cancer
USG	: Ultrason
VATS	: Video Yardımlı Toraks Cerrahisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Mediasten Kompartmanları	3
Şekil 2.	Lateral Akciğer Grafisi: Ön (A), Orta (M) ve Arka (P) Mediasten Kompartmanları.....	4
Şekil 3.	Mediastinal Lenf Düğümlerinin Ön (a) ve Arkadan Görüntüsü (b).....	5
Şekil 4.	Mediasten ve Mediasten Dışı Lenf Düğümü Haritası	7
Şekil 5.	Wang Haritası, Mediasten ve Hiler Lenf Düğümlerine TBİA Yapılma Yerleri.....	12
Şekil 6.	EBUS Mini Radyal Prob Bronş Katmanları Görüntüsü.....	16
Şekil 7.	A) Mini Radyal Prob B) Balon Su ile Şişirilmiş	17
Şekil 8.	Ultra Mini Radyal Prob	17
Şekil 9.	A) Konveks Prob B) Ultrasonografik Transdüser Etrafında Su ile Şişirilmiş Balon ve 22- Gauge İğne İzlenmekte	18
Şekil 10.	Lenf Düğümü Usg Görüntüsü- Santral Ekojenik Hilum.....	19
Şekil 11.	EBUS Bronkoskop	31
Şekil 12.	Konveks prob.....	31
Şekil 13.	KTÜ Göğüs Hastalıkları A.D. Endobronşial Ultrasonografi Sistemi (Olympus BF-UC 180-F), Universal Ultrasound Processor (EU-ME1) ...	32
Şekil 14.	KTÜ Göğüs Hastalıkları A.D. Bronkoskopi Ünitesi.....	32
Şekil 15.	22 Gauge (G) Aspirasyon İğnesi (Sonotip EBUS Pro- Mediglobe-Germany).....	33
Şekil 16.	21 Gauge (G) (Olympus) Aspirasyon İğnesi.....	34
Şekil 17.	Solda Hastanın Toraks BT’de Subkarinal ve Sağ Hiler Lenfadenopatisi ve Sağda EBUS İşlemi Sırasında Alınan USG Görüntüsünde 22 Gauge (G) (Olympus) Aspirasyon İğnesi Subkarinal Lenf Düğümü İçerisinde İzlenmekte	35
Şekil 18.	KTÜ Göğüs Hastalıkları A.D. Bronkoskopi Ünitesinde EBUS Görüntü Kaydı İçin Kurulan Bilgisayar Sistemi.....	36
Şekil 19.	KTÜ Göğüs Hastalıkları A.D. Bronkoskopi Ünitesinde Kayıt Sırasında Bir Görüntü.....	36
Şekil 20.	Lenf Düğümü Görüntüleri Ekoik Özellikleri	38
Şekil 21.	Lenf Düğümü Görüntüsünün Histogram Analizi	39
Şekil 22.	EBUS ile Elde Edilen Bir Ultrason Görüntüsü	49

- Şekil 23. Solda Ultrason Görüntüsünün Sınırları Manuel Olarak Seçilmiş ve Sağda Analiz Sonucu Elde Edilen Histogram Eğrisi. 50
- Şekil 24. Her Bir Grup İçin Histogramla Elde Edilen Kantitatif Mean Değerini Gruplar Arasında Karşılaştırmak İçin Yapılan Kruskal Wallis Tek Yönlü Varyans Analizinde Tüberküloz ve Sarkoidoz Dışındaki Benign Lezyonların Ortanca Değeri Diğer Gruplara Göre Yüksek Bulundu (ortanca değer: 54.8)..... 52
- Şekil 25. Her Bir Grup İçin Histogramla Elde Edilen Kantitatif Median Değerini Gruplar Arasında Karşılaştırmak İçin Yapılan Kruskal Wallis Tek Yönlü Varyans Analizinde Tüberküloz ve Sarkoidoz Dışındaki Benign Lezyonların Ortanca Değeri Diğer Gruplara Göre Yüksek Bulundu (ortanca değer: 54)..... 52
- Şekil 26. Her Bir Grup İçin Histogramla Elde Edilen Kantitatif Standart Deviasyon Değerini Gruplar Arasında Karşılaştırmak İçin Yapılan Kruskal Wallis Tek Yönlü Varyans Analizinde Tüberküloz ve Sarkoidoz Dışındaki Benign Lezyonların Ortanca Değeri Diğer Gruplara Göre Yüksek Bulundu (ortanca değer: 21.7)..... 53
- Şekil 27. ROC eğrisi, Sarkoidoz ve Tüberküloz Dışındaki Diğer Benign Lenf Dğümlerini Malign Lenf Dğümlerinden Ayırmadaki Kantitatif Histogram Mean Değeri. Eşik değer (cut off) 45.7 AUC:0.72 Sensitivite %80, spesifisite %47 (p=0.005; CI:0.57-0.83) 54
- Şekil 28. ROC eğrisi, Sarkoidoz ve Tüberküloz Dışındaki Diğer Benign Lenf Dğümlerini Malign Lenf Dğümlerinden Ayırmadaki Kantitatif Histogram Median Değeri. Eşik değer (cut off) 40.5 AUC:0.68 Sensitivite %80, spesifisite %40 (p=0.008; CI:0.55-0.81) 55
- Şekil 29. ROC eğrisi, Sarkoidoz ve Tüberküloz Dışındaki Diğer Benign Lenf Dğümlerini Malign Lenf Dğümlerinden Ayırmadaki Kantitatif Histogram Standart Deviasyon Değeri Eşik Değer (cut off) 19.06, AUC:0.74 Sensitivite %86, spesifisite %64 (p=0.001; CI:0.62-0.86)..... 56
- Şekil 30. Bütün Benign Lenf Dğümlerini Malign Lenf Dğümlerinden Ayırmada Anlamlı Bulunan Kantitatif Minimum Gray Scale İçin Yapılan ROC Analizinde Eşik Değer (cut off) 8.5, AUC:0.61 Sensitivite %81, spesifisite %38 bulundu (p=0.037; CI:0.50-0.71) 57
- Şekil 31. Malign ve Benign Lenf Dğümleri Arasında Minimum Gray Scale Kantitatif Değeri İçin İki Grup Arasında İstatistiksel Farkı Veren Grafik 57

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Mediasten Kompartmanları	5
Tablo 2. Mediastinal Lenf Dügümü Sınıflaması	6
Tablo 3. Mediasten Kitleleri	8
Tablo 4. Yedinci Evreleme Sistemindeki TNM Sınıflaması	20
Tablo 5. Yedinci Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi	21
Tablo 6. Örneklenen Lenf Dügümü İstasyonlarının % Dağılımı	42
Tablo 7. Hastaların Tanılara Göre Cinsiyet ve Yaş Dağılımı	43
Tablo 8. Patoloji Sonuçlarına Göre Akciğer Kanseri Dağılımı	43
Tablo 9. Benign ve Malign Lezyonların Ekoik Özellikleri	45
Tablo 10. Ekoik Özelliklerin Malign ve Benign Mediastinal Lenfadenopatileri Belirlemedeki Sensitivite, Spesifite, PPD ve NPD değerleri (NPD: Negatif prediktif değer: PPD: Pozitif prediktif değer)	46
Tablo 11. Gözlemcinin Kendi İçindeki Uyumu Değerlendiren Korelasyon Analiz Sonuçları	47
Tablo 12. Gözlemciler Arası Uyumu Değerlendiren Kappa Analiz Sonuçları	48
Tablo 13. Gözlemcinin Kendi İçindeki Uyumu Değerlendiren Kappa Analiz Sonuçları	48
Tablo 14. Mediastinal Lenfadenopatili Hasta Gruplarının Kantitatif Histogram Nümerik Değerlerin Ortancalarının Karşılaştırılması	51
Tablo 15. Malign ve Benign Lenf Dügümleri Arasında Minimum Gray Scale Kantitatif Değeri İçin İki Grup Arasında İstatistiksel Olarak Anlamlı Fark Bulundu ($p=0.035$)	58
Tablo 16. Akciğer Kanseri ve Sarkoidoz Grupları Arasında Histogram Değerleri Tablosu	59

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mediastinal lenf düğümü patolojileri, akciğer kanseri başta olmak üzere tüberküloz, lenfoma, sarkoidoz, mediastinal tümörler gibi hastalıklarda çok önemlidir. Bu bölgeye yapılacak tanı ve evrelemeye yönelik yaklaşımlar, hastalığın tedavi stratejisini belirlemede önemli rol oynamaktadır [1]. Cerrahi prosedürler halen mediastinal lenf düğümlerine yaklaşımda altın standart olmaya devam etse de invaziv olması, genel anestezi ve genellikle hastaneye yatış gerektirmesi nedeni ile farklı minimal invaziv metodlar doku örneklenmesi için denenmiştir [2, 3].

Endoskopik yöntemlerden bronkoskopi uzun yıllardır akciğer hastalıklarının tanısında kullanılmaktadır. Bronkoskopi ile havayolları içerisindeki hastalık bulguları doğrudan gözlenebilmekte ve gerekli bölgelerden biyopsi alınabilmektedir. Fakat birçok akciğer hastalığında endobronşial lezyon yoktur. Bu durumda bronkoskopinin tanı değeri azalır çünkü bronş içerisinde görülemeyen hastalıklı bölgeden bu yöntemle biyopsi alma olanağı kısıtlıdır. Son yıllara kadar bronşa komşu fakat onun dışında bir lezyon oluşturan hastalıkların tanısı için bronkoskop kanalından geçirilen özel bir iğne bronş duvarına batırılarak transbronşial iğne aspirasyonu (TBİA) ile patolojik ve mikrobiyolojik inceleme için örnek alınmaktaydı. İlk kez 1949 yılında kullanılan ve 1980'li yıllarda fiberoptik bronkoskopi eşliğinde kullanılmaya başlanan TBİA yönteminin önemi Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar ile vurgulansa da pratik öğrenme eğrisi olduğundan işleme tedirgin yaklaşılmış ve bu işleme gereğinden az önem verilmiştir [4-6]. Bu yöntemde iğnenin batırılacağı yer bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularının eşliğinde tahmini olarak belirlenmekteydi. Görmeden yapılan kör bir biyopsi yöntemi ile hastaların birçoğunda patolojik bölgeye ulaşamamakta ve dolayısıyla tanı konulamamaktaydı. Ancak son yıllarda bronkoskopa entegre edilen ultrasonografi ile bu sorun aşılmıştır. Bu yöntemle yani Endobronşial Ultrasonografi (EBUS) yöntemi sayesinde klasik bronkoskopi ile tanı konulamayan bronşa komşu büyümüş lenf düğümleri veya tümör gibi birçok lezyona kolaylıkla ve görerek ulaşılabilen ve buralardan tanı için materyal elde edilebilmektedir. EBUS'un kullanıma girmesi ile mediastinal hastalıklar, mediastinal lenfadenopatilerin değerlendirilmesi ve akciğer kanseri evrelemesinde önemli bir aşama kaydedilmiştir. EBUS'un en önemli avantajı ultrason ile mediastindeki lezyonun izlenerek biyopsi

yapılması ve dopler modu kullanılarak damarsal yapılardan ayrımının sağlanabilmesidir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda EBUS işlemi sırasında elde edilen görüntülerin sonografik özelliklerinin tanıya yardımcı olabileceği vurgulanmıştır [7-9]. Bunun sonucunda lenf düğümünün malign/ benign ayrımı, benign hastalıkların tahminine olanak sağlanması ile gereksiz invaziv işlemlerin ve tekrarlayan biyopsilerin engellenebileceği vurgulanmaktadır.

Çalışmamız prospektif olarak planlanarak, kliniğimizde yapılan EBUS işlemlerine ait görüntülerin sonografik özelliklerinin belirlenen kriterlere göre sınıflandırılması, bu kriterlerin patoloji sonuçları ile karşılaştırılması yapılmıştır. Ultrason görüntülerinin yorumlanmasının değerlendiriciye göre değişip değişmediğinin incelenebilmesi için görüntülerin bir klinisyen ve bir radyolog tarafından belirli aralıklarla ikişer kez değerlendirilmesi ve böylece gözlemcinin kendi içinde uyumu ve gözlemciler arası değişkenliğin hesaplanması amaçlanmıştır.

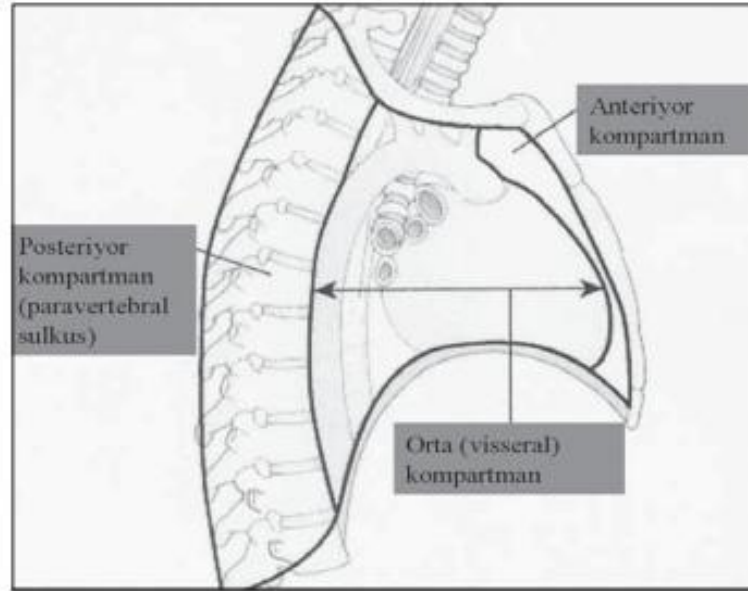
Yapılan çalışmalar sonucunda ekoik özelliklerin değerlendiriciye bağımlı olması ve objektif sonuçlar elde edilememesi nedeni ile bu görüntülerin kantitatif değerler verebilecek şekilde değerlendirilmesine gerek duyulmuştur. Bir görüntü analiz programı kullanılarak lezyona ait sayısal verilerin elde edilmesi, bu kantitatif veriler ile elde edilen sonuçların tanıya sağlayacağı katkının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

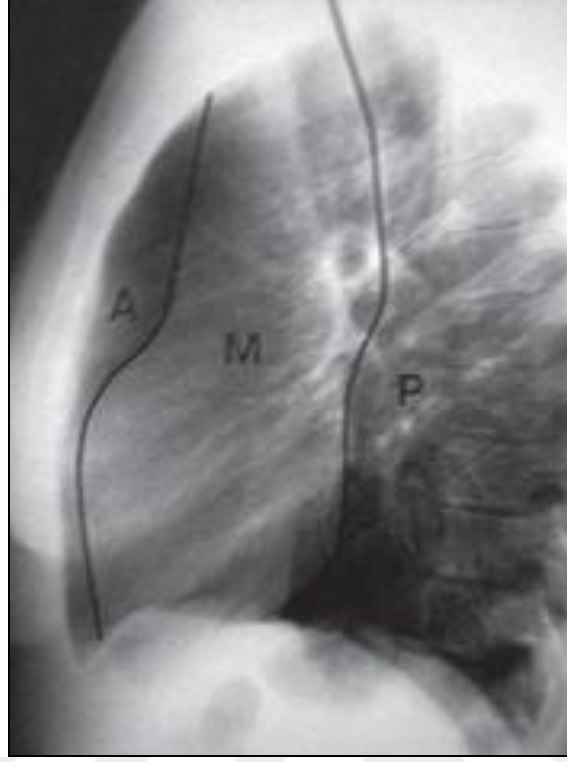
2.1. Mediasten

2.1.1. Mediasten Anatomisi

Mediasten, iki plevral kavite arasındaki toraks boşluğudur. Sınırları üstte toraks girişi, altta diyafram, önde sternum, arkada torasik vertebralardır. Akciğer ve plevra dışındaki toraksın bütün yapıları mediasten içinde bulunur. Shields, mediasteni anterior, visseral (veya orta) ve paravertebral sulkus (veya posterior) olarak 3 kompartmana ayırmıştır [10, 11]. Bu 3 kompartman üstte torasik giriş, altta diyafram ve lateralde plevra ile çevrilidir (Şekil 1). Söz edilen üç kompartmanlı model, bu bölgenin embriyolojik gelişimi ile ilişkilidir [12]. Lateral akciğer grafisinde de mediasten ön, orta ve arka mediasten olmak üzere üç kompartmana ayrılır (Şekil 2).



Şekil 1. Mediasten Kompartmanları [10]



Şekil 2. Lateral Akciğer Grafisi: Ön (A), Orta (M) ve Arka (P) Mediasten Kompartmanları [12]

2.1.2. Mediastinal Kompartmanlar

Ön Mediasten: Kalp gölgesinin üstünde ve önünde kalan tüm yapıları kapsar. Sternum, birinci kosta ve diaframdan torasik girişe çizilen hayali çizgi ile kalbin ön sınırı ve brakiosefalik venlere çizilen hayali çizgi bu kompartmanın sınırlarını oluşturur [12].

Orta Mediasten: Ön mediasteninin hemen arkasında yer alır ve sternumun alt ucundan diafragma boyunca kalbin ve trakeanın arka duvarından yukarı uzanır [12].

Arka Mediasten: Kalbin arkası, trakea ile arka kostaların ön yüzü ve paravertebral oluklar arasındaki alanı kapsar. Diaframdan birinci kostaya uzanım gösterir.

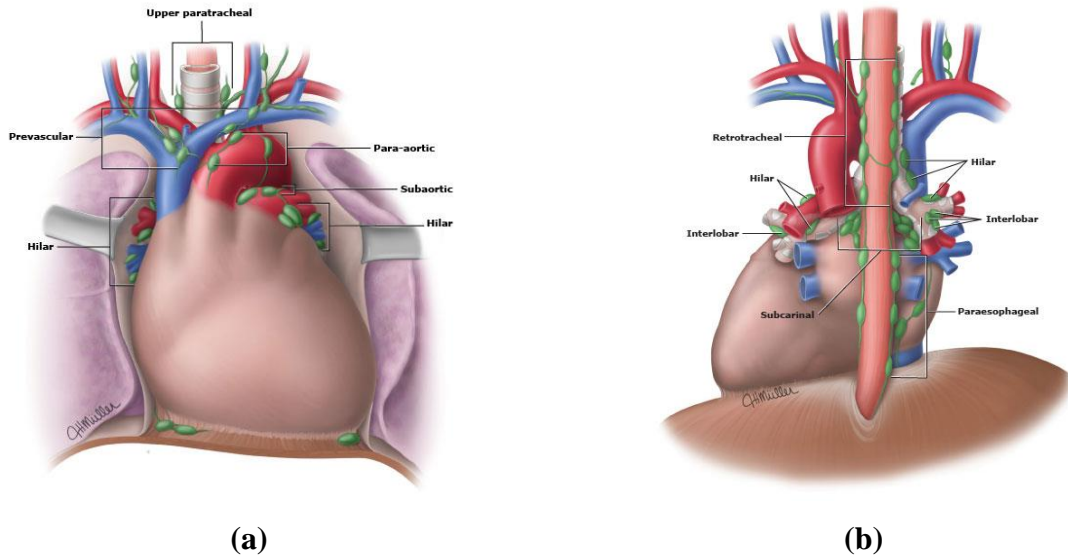
Mediasten kompartmanlarında bulunan yapılar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Mediasten Kompartmanları [13]

Ön Mediasten	Orta Mediasten	Arka Mediasten
Timus Bezi	Kalp	Özofagus
Tiroid ve paratiroid düğümlerin substernal uzantıları	Perikard	Desenden aorta
Lenfatik damarlar ve lenf düğümleri	Arkus aorta ve büyük damarlar	Azigos ve hemiazigos venler
Bağ dokusu	İnnominant venler ve süperior vena kava	Torasik duktus
	Trakea ve ana bronşlar	Lenf düğümleri
	Hiluslar	Vagus siniri alt kısmı
	Lenf düğümleri	Sempatik zincirler
	Frenik sinir ve üst vagus siniri	Bağ dokusu
	Bağ dokusu	

2.1.2.1. Mediastinal Lenf Düğümleri Sınıflaması

Mediastinal lenf düğümleri anterior, orta ve posterior mediasten yerleşimlidir (Şekil 3). Mediastinal lenf düğümlerinin çoğu sol innominat ven, trakea ön yüzü, ana bronş çevresi ve aort arkusu ile yakın ilişkilidir (Tablo 2) [14].



Şekil 3. Mediastinal Lenf Düğümlerinin Ön (a) ve Arkadan Görüntüsü (b) [15]

Tablo 2. Mediastinal Lenf Düğümü Sınıflaması [16]

Süperior Mediastinal Lenf Düğümleri

Üst Zon

İstasyon-1: Alt servikal, supraklavikuler ve sternal çentik lenf düğümleri

İstasyon-2: Üst paratrakeal lenf düğümleri

İstasyon-3: Prevasküler ve retrotrakeal lenf düğümleri

İstasyon-4: Alt paratrakeal lenf düğümleri

Aortik Lenf Düğümleri

Aortikopulmoner Zon

İstasyon-5: Subaortik (Aortikopulmoner pencere) lenf düğümleri

İstasyon-6: Paraaortik lenf düğümleri (Asendan aorta veya Frenik)

İnferior Mediastinal Lenf Düğümleri

Subkarinal Zon

İstasyon-7: Subkarinal lenf düğümleri

Alt Zon

İstasyon-8: Paraözafagial lenf düğümleri

İstasyon-9: Pulmoner ligaman lenf düğümleri

N1 Lenf Düğümleri

Hiler Zon

İstasyon-10: Hiler lenf düğümleri

İstasyon-11: İnterlobar lenf düğümleri

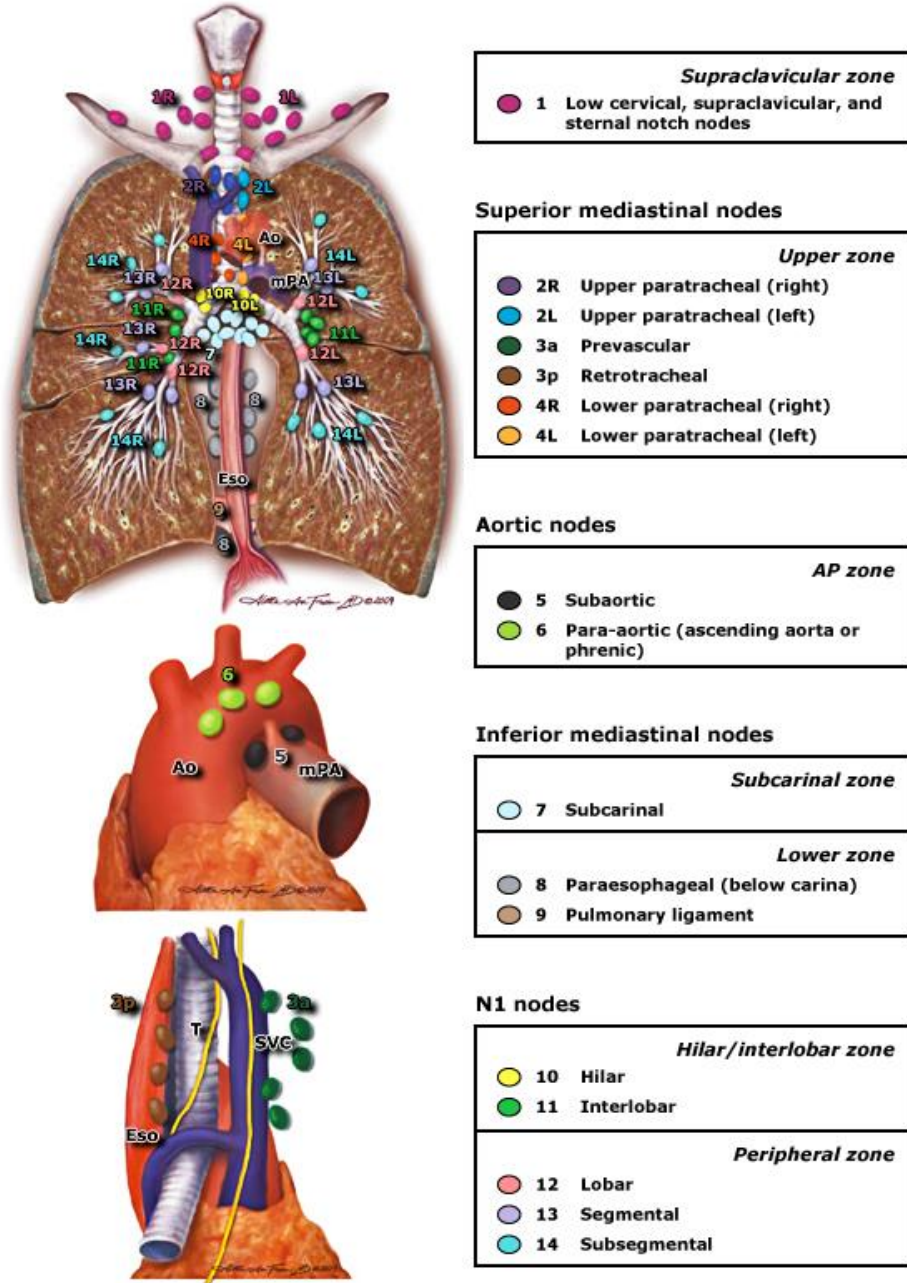
Periferal Zon

İstasyon-12: Lober lenf düğümleri

İstasyon-13: Segmental lenf düğümleri

İstasyon-14: Subsegmental lenf düğümleri

Akciğer Kanseri Araştırmaları Uluslararası Birliği (International Association for the Study of Lung Cancer – IASLC) mediastinal lenf düğümlerini bölgelere ayırmayı önermiştir [17]. Buna göre lenf düğümü istasyonları ve bölgeleri şu şekildedir (Şekil 4).



Şekil 4. Mediasten ve Mediasten Dışı Lenf Düğümü Haritası [17, 18]

2.1.3. Mediastinal Kitlelerin Değerlendirilmesi

Mediastende çok sayıda ve farklı yapıda organ ve dokunun bulunması nedeni ile çok geniş bir yelpazede neoplastik kitleler, kistik lezyonlar ve enfektif hastalıklar meydana gelebilmektedir. Mediastinal tümör olgularının % 50'si asemptomatiktir ve bu tümörlere rastlantısal akciğer grafisi ile tanı konulabilmektedir. Primer mediasten kitleleri her yaş grubunda görülebilmekle birlikte, 20-30 yaş aralığında ve erkeklerde daha sıklıkla görülür [19, 20].

Klinik olarak, primer mediasten kitleleri ön, orta ve arka mediasten kompartmanlarında yer alan lezyonlar olarak gruplandırılırlar (Tablo 3).

Tablo 3. Mediasten Kitleleri [16]

Ön Mediasten	Orta Mediasten	Arka Mediasten
Timik neoplazmalar <ul style="list-style-type: none">• Timoma• Timik kist• Timik hiperplazi• Timik karsinom	Nonlenfomatöz lenf düğümü büyümesi <ul style="list-style-type: none">• Benign mediastinal lenfadenopati (reaktif ve granülomatöz inflamasyon)• Metastatik hastalık• Anjiyofoliküler Lenfoid Hiperplazi (Castleman hastalığı)	Nörojenik tümörler <ul style="list-style-type: none">• Periferik sinir tümörleri• Sempatik ganglion tümörleri (Ganglionöroma, ganglionöroblastoma, nöroblastom)• Paraganglion tümörleri (Feokromositoma, Paraganglioma)
Germ hücreli tümörler <ul style="list-style-type: none">• Teratom• Seminoma• Nonseminomatöz germ hücreli tümörler (Embriyonel hücreli karsinom, koriokarsinom)	Gelişimsel kistler <ul style="list-style-type: none">• Perikard kisti• "Foregut"(ön bağırsak) duplikasyon kistleri• Bronkojenik kist• Enterik kist	Meningosel
Lenfoma <ul style="list-style-type: none">• Hodgkin Hastalığı• Non-Hodgkin Lenfoma	Lenfoma	Özafagus lezyonları <ul style="list-style-type: none">• Karsinom• Divertikül
Tiroid ve paratiroid neoplazmaları	Diğer <ul style="list-style-type: none">• Vasküler lezyonlar	Diğer
Mezankimal tümörler <ul style="list-style-type: none">• Lipoma• Fibroma• Lenfanjiyoma• Hemanjiyom• Mezotelyoma• Diğer	Diafragmatik herniler (hiatal)	Diafragmatik heni (Bochdalek)
Diafragmatik herni (Morgagni)		
Primer karsinom		

Erişkinlerde mediastinal kitleler en sık ön kompartmanda görülür. Bunlar timoma, teratom – germ hücreli tümörler, T hücreli lenfoma ve tiroid dokusudur. Orta mediastende ise daha çok lenfoma, sarkoidoz, metastatik akciğer kanseri gibi hastalıklara bağlı lenfadenopatiler karşımıza çıkmaktadır. Aynı zamanda bronkojenik, perikardiyal ve enterik kistler de orta mediasten lezyonlarının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Arka mediastende ise daha çok shwannoma, ganglionörinoma ve nöroblastoma gibi nörojenik tümörler karşımıza çıkmaktadır.

Genişlemiş mediastinal lenf düğümleri, genellikle çapı > 1cm olan lenf düğümlerine işaret eden BT bulguları ile belirlenir. Mediastinal lenf düğümü saptandığında hastanın kliniği, semptomları, eşlik eden lezyonlar ve coğrafi yerleşimleri tanıya yardımcı olabilmektedir. Periferik akciğer kitlesi ve mediastinal lenf düğümü olduğunda, en büyük kaygı metastaz yapan primer akciğer kanseridir. Mediastinal lenf düğümleri değerlendirmesinde benign (sarkoidoz, histoplazmoz, tüberküloz, reaktif lenf düğümleri) veya malign (akciğer kanseri, lenfoma) ayrımı için genellikle patolojik değerlendirme gerekmektedir. Mediasten hastalıklarına tanısal yaklaşım, noninvaziv görüntüleme ve doku örneği elde edebilmek amaçlı uygulanan invaziv işlemleri kapsar [12].

2.1.4. Mediastinal Lezyonlara Tanısal Yaklaşım

Bir mediastinal kitleden şüphelenildiğinde öncelikle görüntüleme çalışmaları ile desteklenmiş ayrıntılı bir öykü alınması ve fizik muayene yapılması gerekmektedir. Tanı ve tedavi yönetimi için bundan sonra yapılması gereken laboratuvar çalışmaları ve histopatolojik çalışmalardır.

2.1.4.1. Noninvaziv Tanı Yöntemleri

Mediastinal kitleler genellikle asemptomatik olduğundan standart posteroanterior grafi veya yan grafide saptanan anormallikler ile tespit edilir. Mediastinal kitlelerde akciğer grafisi bulguları bariz bir kitle görünümünden ince bulgulara kadar değişebilir. Akciğer grafisindeki anormallikleri değerlendirmek için kontrastlı toraks BT kullanılır. Tomografi mediastinal patolojinin büyüklüğü, konumu, diğer yapılarla ilişkisi, kalsifikasyonları, akışkanlığı veya yağ varlığı da

dahil olmak üzere mediastinal anormallik hakkında ayrıntılı bilgi sağlayabilir. Diğer görüntüleme yöntemleri özel durumlarda tanısal amaçlı veya tedavi planlaması için kullanılabilir.

Örneğin torakal manyetik rezonans görüntülemesi mediastinal kitlelerin özellikle büyük damar ve toraks duvarı invazyonunu göstermede tomografiye göre daha üstündür [21]. Ektopik tiroid dokusu veya substernal guatrden şüphelenildiği zaman ise sintigrafik yöntemler kullanılabilir. Yine feokromositoma veya nöroblastoma şüphesinde metaiodobenzilguanidin taraması yapılabilmektedir.

Laboratuar yöntemlerinden tümör belirteçleri ise germ hücreli tümörler veya timoma olgularında kullanılabilir. Anti-asetilkolin reseptör antikoları myastenia graviste; alfa fetoprotein, human koryonik gonadotropin ise germ hücreli tümörlerde kullanılacak tümör belirteçleridir.

2.1.4.2. İnvaziv Tanı Yöntemleri

Mediastinal patolojilerin tanısını doğrulamak için çoğunlukla invaziv tanısal yöntemler kullanılır. İnvaziv işlemler tanı amaçlı veya terapötik rezeksiyon amacı ile yapılabilir. Mediastinal lenf düğümlerine yönelik yapılacak biyopsi prosedürünün seçimi lenfadenopati istasyonlarına, önceki boyun ve mediastinal cerrahi öyküsüne bağlıdır. Prosedür seçenekleri minimal invaziv yöntemler ve cerrahi işlemlerden oluşur. Minimal invaziv yöntemler transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi ve bronkoskopik yöntemlerden oluşur. Cerrahi yöntemler ise standart servikal mediastinoskopi, genişletilmiş servikal mediastinoskopi, video yardımcı toraks cerrahisi (VATS) , torakoskopi, sol anterior mediastinotomi (Chamberlain prosedürü) yöntemlerinden oluşmaktadır.

Bronkoskopik yöntemler: Tanı duyarlılığını artırmak için genellikle forseps biyopsi, fırçalama, iğne aspirasyonu, ultrason gibi birden fazla yöntem kullanılır. Bronkoskopi büyük, endobronşial, santral obstruktif lezyonlar, paratrakeal, subkarinal ve hiler lenf düğümleri biyopsisi için en iyi seçenektir.

i. Konvansiyonel bronkoskopi: Standart bronkoskopi; bronkoskopi cihazı, bir ışık kaynağı ve bir görüntü işlemciden oluşur. Bronkoskobun biyopsi yapılmasına ve aspirasyon yapılmasına imkân veren bir çalışma kanalı vardır. Flexible bronkoskopi en sık kullanılan tipidir. Trakea, proksimal segmental hava yolları

görüntülenebilir. İşlemden bronkoalveoler lavaj, bronşial yıkama, endobronşial biyopsi, transbronşial biyopsi ve iğne aspirasyonu yapılabilmektedir.

ii. Transbronşial İğne Aspirasyonu (TBİA): TBİA, derin submukozal alan ile trakea veya bronşlara komşu kitleler, lezyonlar ya da lenf düğümlerinden iğne aspirasyonu ile sitolojik ve/veya histolojik örnek alınması yöntemidir. Standart bronkoskopiye transbronşial iğne aspirasyonunun eklenmesi bronkoskopinin tanısallığını arttırmış, aynı zamanda mediastinal patolojiler, bronş kanserlerinin tanı ve evrelemede bronkoskopinin etkinliğinin artmasına olanak vermiştir. Mediastinal lenf düğümlerinin ilk örneklenmesi trakeal karinadan rijid bronkoskop kullanılarak Schieppati tarafından 1949'da yapılmıştır [4]. 1978'de Wang ve ark. TBİA ile paratrakeal düğümlerin örneklenmesinin mümkün olduğunu göstermiş ve 1979 yılında Oho ve ark. fleksible fiberoskop aracılığı ile kullanılacak fleksible iğneyi geliştirmişlerdir [22, 23]. Daha sonra Wang ve arkadaşları TBİA'nın akciğer kanseri evrelemede kullanımını yayınlamış ve yeni iğne tipleri geliştirmişlerdir [5, 6]. Bundan sonra TBİA'nın endobronşial ve periferik lezyonların tanısındaki başarısını gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır.

Günümüzde TBİA konvansiyonel (bronkoskopide dış basının bulunduğu yerden veya Wang haritasına göre), BT eşliğinde, elektromagnetik rehberlik eşliğinde ve ultrason eşliğinde (radial prob veya konveks prob) uygulanabilmektedir.

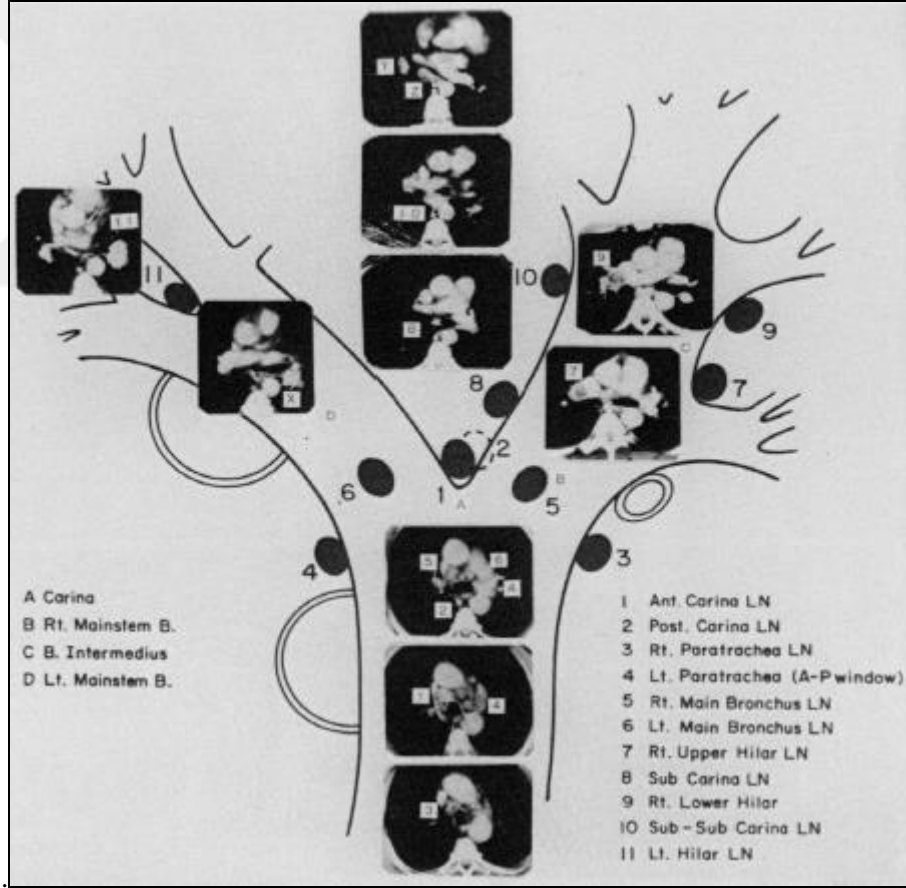
TBİA uygulama alanları; bronkojenik karsinom evrelemede, peribronşial ve submukozal lezyonlarda, periferik düğüm ve kitlelerde, endobronşial lezyonlarda, sarkoidoz ve tüberkülozda, tümörün submukozal yayılımının ayırt edilmesinde, mediastinal kitlelerin tanısında kullanılır.

Sitolojik örnekleme için 22-Gauge ve histolojik örnekleme için 19-Gauge aspirasyon iğneleri mevcuttur [24]. Transbronşial aspirasyon için tüm iğne sistemleri geri çekilebilen, keskin uçlu, açılı, fleksible iğne, fleksible katater, iğneyi manipüle etmek için proksimal kontrol kısmı, klavuz tel ve aspirasyonun uygulandığı proksimal kısımdan oluşur [25].

Teknik olarak trakea ya da bronş duvarındaki dirence karşı, iğnenin kırıldıklarından geçmesi için dört yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemler tek başına kullanılabilir gibi kombine olarak da kullanılabilir; (i) Saplama yöntemi (Jabbing method), (ii) İtekleme yöntemi (Piggy Back method), (iii)

Kateterin duvara dayanması yöntemi (Hub-Against-the-Wall method), (iv) Öksürük yöntemi (Cough Method) [3, 26].

İğnenin battığı görüldükten sonra, enjektör ile aspirasyon uygulanır. Kan aspirasyonu kan damarına girişi gösterir. Bu tür bir durumda aspirasyon bırakılır, iğne geri çekilir ve aspirasyon için yeni bir alan seçilir. Aspiratın içinde kan bulunmadığında, aspirasyona devam edilirken kateter yukarı-aşağı hareket ettirilir ve bu şekilde kitle veya lenf düğümünden hücreler aspire edilmeye çalışılır. Aspirasyon sonlandırıldıktan sonra iğne hedeften geri çekilir. Bronkoskobun ucu düzleştirilir ve iğne bronkoskobun kanalından tek ve yumuşak bir hareketle çıkartılır. İşlem yapılacak yerlerin lokalizasyonu için Wang olarak isimlendirilen harita kullanılmaktadır (Şekil 5) [3, 26].



Şekil 5. Wang Haritası, Mediasten ve Hiler Lenf Düğümlerine TBİA Yapılma Yerleri [27]

Transbronşiyal iğne aspirasyonu uygulamasında, BT bulgularına göre yapılma yerinin belirlenmesi ve uygun iğne seçimi tanı başarısını artırır [26]. Ancak Herth ve ark.'nın BT'de büyüme gösteren lenf düğümlerine konvansiyonel TBİA'ya göre ultrason eşliğinde yapılan TBİA'nın daha başarılı olduğunu göstermesi TBİA'da EBUS'un etkinliğini gösteren önemli bir çalışmadır [28]. Herth ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada ikiyüz hastanın verileri konvansiyonel TBİA ve EBUS eşliğinde TBİA olmak üzere iki gruba randomize edilmiş, TBİA'nın tanısallığı EBUS ile tüm istasyonlarda %58'den %84'e çıkarken sadece subkarinal lokalizasyondaki artış anlamlı bulunmamıştır (%74'den %86'ya) [28].

iii. Endobronşiyal ultrason eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA): Standart bronkoskopiye ultrason görüntüsü elde edilmesini sağlayan bir prob eklenmesi ile oluşturulmuştur. Geniş santral lezyonlar, paratrakeal, subkarinal ve hiler lenf düğümleri biyopsisi için idealdir. EBUS ile ulaşılabilen lenf düğümleri 2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10R, 10L, 11R, 11L'dir. İşlemin sınırlılığı prevasküler, periaortik, paraözofajiyal veya pulmoner ligament lenf düğümlerine ulaşamaması ve operatör deneyimine bağlı olmasıdır. Bu yöntem ilerleyen bölümlerde ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

iv. Elektromanyetik navigasyon bronkoskopi (EMN): Periferik akciğer lezyonlarında ve mediastinal lenfadenopatilerde bronkoskopinin tanı başarısını artırmak için geliştirilmiş yeni bir yöntemdir. Sistem anatomik kayıt, bronkoskop, üç-boyutlu BT görüntüleri ve yönlendirilebilir bir probu içerir. Bronkoskopik görüntü üzerinde belirgin anatomik işaretler belirlenir ve kayıt yapılır. Kayıt sırasında ayrıca BT görüntüsü üzerinde hedef lezyon da işaretlenir. Sonrasında bronkoskopi işlemine geçilir. İşlem sırasında elektromanyetik alan yaratan bir levha bronkoskopi masasının altına yerleştirilir. Sonuçta bronkoskopist nereye yöneldiğini, lezyona ne kadar uzaklıkta olduğunu üç boyutlu BT üzerinden ve ekrandaki eş zamanlı bronkoskopik görüntüden takip ederek hedef lezyona ulaşmaya çalışır [29].

v. Transtorasik (perkütan) iğne aspirasyon biyopsisi: Periferik lezyonlardan perkütan olarak bir iğne ile aspirasyon ve biyopsi yapılması işlemidir. Pnömotoraks riski diğer işlemlere göre daha yüksektir. BT eşliğinde yapılması verimliliği arttırmakta ve komplikasyonları azaltmaktadır.

vi. Endoskopik Ultrasonografi (EUS) Eşliğinde Yapılan İnce İğne Aspirasyonu (EUS-İİAB): Endoskopun ucuna monte edilmiş ultrasonografik transdüserlerden oluşur. EUS-İİAB'si arka ve orta mediastendeki kistik veya solid lezyonların incelenmesi ve bunlardan iğne aspirasyonu ile örnek alınmasının yanı sıra küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'nin evrelenmesi ve rezektabl olup olmadıklarının değerlendirilebildiği ve santral yerleşimli akciğer kanserlerinin örneklenebildiği invazif bir tekniktir. Mediastinal evrelemede EBUS ile kombine edildiğinde başarı oranları mediastinokopi ile benzerdir [30].

vii. Mediastinoskopi: Mediastinoskopi torakotomi yapmadan parasternal çentikten açılan bir insizyonla paratrakeal ve karinal lenf düğümlerinden direkt biyopsi alınmasına imkân verir. Başlıca endikasyonu akciğer kanserinde evreleme olmasına rağmen üst mediastende lenfanopati oluşturan sarkoidoz, lenfoma, tüberküloz gibi hastalıkların tanısında da uygulanır.

Standart servikal mediastinoskopi KHDAK evrelemesinde altın standart olarak değerlendirilir [31-33]. Bunun yanı sıra genişletilmiş servikal mediastinoskopi, video yardımcı toraks cerrahisi (VATS), torakoskopi, sol anterior mediastinotomi (Chamberlain prosedürü) yöntemleri de kullanılmaktadır.

2.2. Endobronşiyal Ultrasonografi (EBUS)

Bronkoscopistin görüş alanı, hava yollarının iç yüzeyi ve lümen ile sınırlıdır. Havayolu duvarının içindeki veya havayollarının dışındaki olaylar sadece renk değişikliği ve mukozanın ödemli olması, patolojik damarlanma, kartilajda belirginleşme, raylanma, havayolu duvarının yer değiştirmesi veya harabiyeti gibi indirek bulgular ile kendini gösterir [27]. Ancak hava yollarına ait pek çok patoloji bronş etrafındaki yapıları da içerir. Bu nedenle endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) geliştirilmiştir. Bu yöntem ile hava yollarına komşu ya da duvarındaki yapılar görüntülenebilir. Teknik olarak bronkoskopun işlem kanalına sığabilecek boyutta ultrasonografik problar geliştirilmiştir. Bu prob sayesinde trakeobronşiyal duvar ve etrafındaki 4 cm derinliğe kadar olan yapılar gözlenebilir [34, 35].

2.2.1. Teknik Özellikler

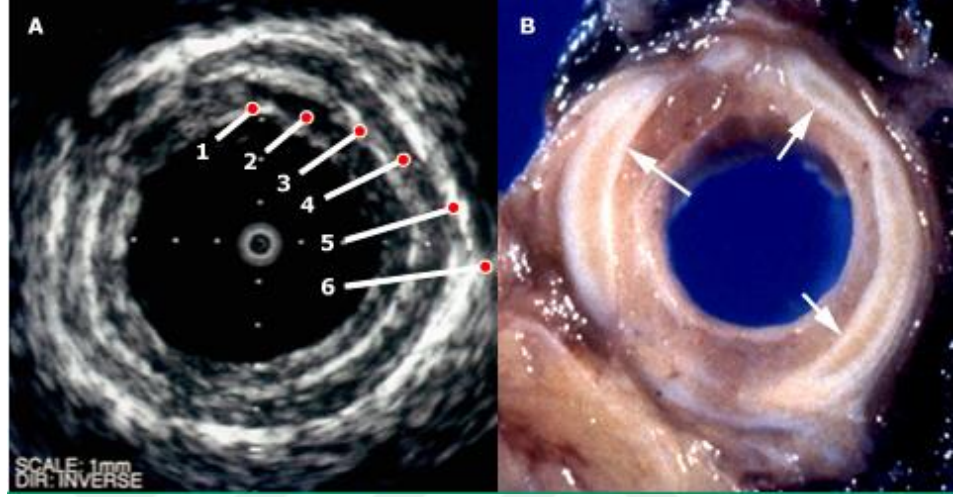
Endobronşiyal ultrason (EBUS) hava yolu duvarına bitişik yapıları görselleştirmek için bronkoskopun işlem kanalına sığabilecek boyutta geliştirilmiş ultrasonografik problar kullanılan bir tekniktir [34, 35]. Bu sayede bronkoskop ile bronş içerisinde inceleme yapılırken bronkoskopun ucundaki prob bronşun duvarına dayanır ve bu duvarın arkasındaki doku ve kan damarları çok net olarak görüntülenebilir. Biyopsi yapılmak istenen lenf bezi veya tümör kitlesi ultrasonografi ile görüldükten sonra bronkoskopun içerisinden özel olarak üretilmiş ince bir iğne bronkoskopun ucuna gönderilmekte ve ultrasonografik görüntü altında bu lenf bezi ya da kitleden materyal alınabilmektedir.

Ultrasonografi (USG) dalgaları 20,000 Hz'in üzerinde olup insan kulağı ile işitilemeyen frekanstaki dalgalardır ve piezo elektrik etkisi denilen farklı yoğunluktaki dokuların farklı dalgaları yansıtımları ile oluşurlar. Bu dalgalar bir engele çarptıklarında yansıtılırlar. Yansıtılan ses dalgaları elektrik sinyallerine dönüştürülür ve bu sinyaller bir işlemci aracılığıyla gri rengin farklı tonlarında görüntüler olarak biçimlenirler [36].

Toplanan sinyallerin yoğunluğu parlaklığa (ekojenite) dönüştürülürken, sinyalin yollanıp toplanması arasında geçen zaman ultrasonun probu arasındaki uzaklığı oluşturur. Su çok düşük dirence sahiptir ve ultrason dalgaları yüksek hızda yol alırlarken hava ve kemik yapılar neredeyse içinden geçilemeyecek durumdadır ve bunlar ultrason dalgalarını neredeyse tamamını yansıtırlar. Bu nedenle eğer bir doku çok fazla su içeriyorsa ses dalgalarını hızlı geçirir ve doku koyu gözükür. Tersisi etki ise penetre olmayan ve cismin arkasında gölge bırakan dokulardan tümünden yansımadır. Ultrasonografik görüntünün kalitesini etkileyen üç ana faktör vardır; ultrasonografik probun doku ile teması, ultrasonografik dalganın penetrasyon derinliği ve farklı yapıların özel rezolüsyonu bu faktörler arasında yer alır. Yüzeyle temasın artırılması için problemlerin çoğunda transduserin önünde sudan yastıkçık mevcuttur. Ultrasonografik dalganın frekansı azaldıkça penetrasyonun derinliği artar. Tabii bunun tersi de geçerlidir, frekans arttıkça, yapıların rezolüsyonu artar [37]. Ultrasonun EBUS probuna entegrasyonu sayesinde mediastinal lenf düğümlerinin çevre yapılardan ayrımı ve lenf düğümünün iç yapısına yönelik değerlendirmeler yapılabilmektedir.

EBUS problemlerinin iki tipi bulunmaktadır; radyal prob EBUS (RP-EBUS) ve konvex prob EBUS (CP-EBUS).

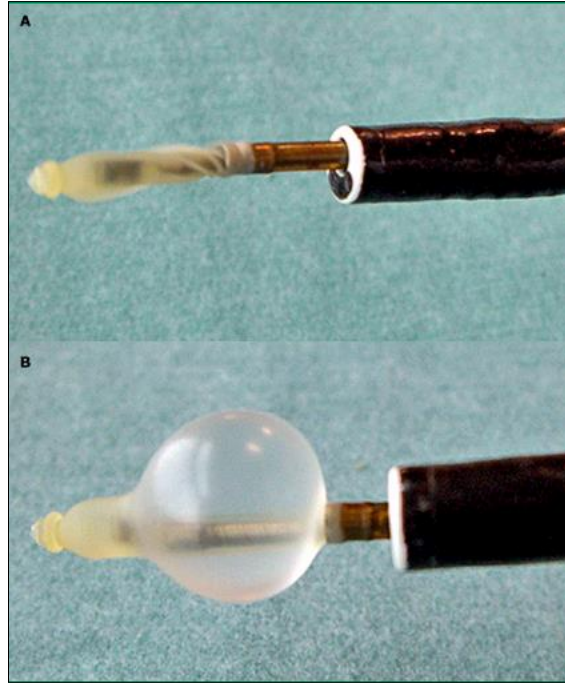
RP-EBUS havayolu duvarının 360 derecelik görüntüsünü ve komşu yapıların görüntülenmesini sağlar. Majör avantajı havayolu katmanlarının detaylı olarak görüntülenmesini sağlamasıdır (Şekil 6).



Şekil 6. EBUS Mini Radyal Prob Bronş Katmanları Görüntüsü [38]

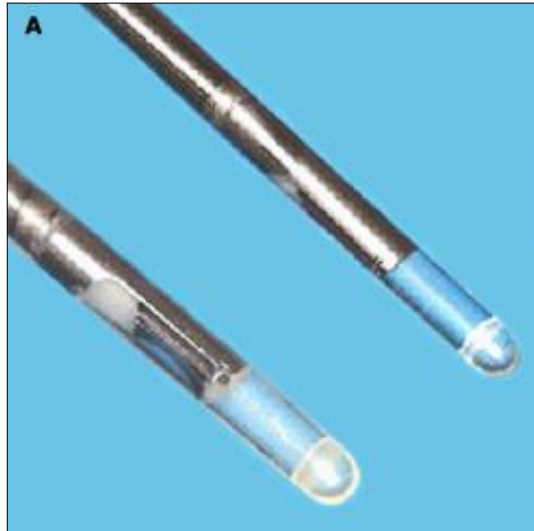
- A) Radyal prob ultrason görüntüsü ile bronş duvarında 6 katman izlenmekte 1 ve 2: mukoza, submukoza ve kas tabakası, 3 ve 4 kartilaj, 5 ve 6 adventisya
B) Normal bronş kesiti

Radyal prob kullanılırken, bronkoskop ilgili alana kadar ilerletilir, radyal prob işlem kanalından ilerletilir, ilgili yere ulaşıncaya etrafındaki balon kılıf su ile şişirilir ve görüntü elde edilir. Üç çeşit radyal prop vardır. Standart radyal prop 20 MHz mini radyal proptur (Şekil 7), subsegmental bronşa kadar ilerletilebilir, rezolüsyonu < 1mm, penetrasyonu 5 cm'dir.



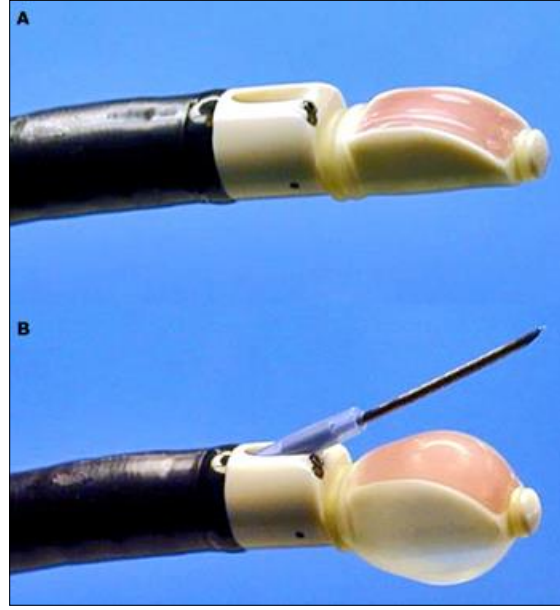
Şekil 7. A) Mini Radyal Prob B) Balon Su ile Şişirilmiş [38]

30 MHz mini radyal prop da standart proba benzer, ancak havayolu duvarını ve çevre yapıları daha detaylı gösterir. Bir de 20 MHz ultra-mini radyal prop vardır (Şekil 8), bu daha küçük olduğu için standart proptan daha periferdeki yapıların görülmesini sağlar, periferik intrapulmoner düğümlerinin örneklenmesinde tercih edilir [39-42].



Şekil 8. Ultra Mini Radyal Prob [38]

CP-EBUS'ta 7,5 MHz konveks prop kullanılır (Şekil 9), görüş açısı 90 derecedir. Hem ultrason görüntüleri hem de konvansiyonel bronkoskopi görüntüleri aynı ekrandan izlenir, doppler ultrason vasküler yapılarla örneklenecek lezyonun net bir şekilde değerlendirilmesini sağlayarak kanama gibi komplikasyonları azaltabilir [34, 35, 43-45].

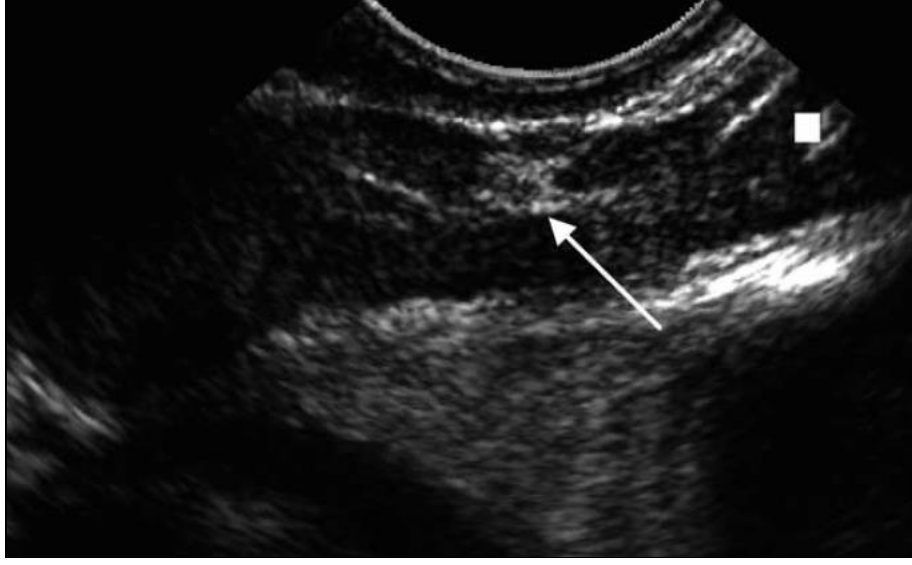


Şekil 9. A) Konveks Prob B) Ultrasonografik Transdüser Etrafında Su ile Şişirilmiş Balon ve 22- Gauge İğne İzlenmekte [38]

Radyal prob ile konveks prob arasındaki en büyük fark radyal probla ardışık örnekleme (önce hedef lezyon belirlenir, prob bronkoskopun işlem kanalından çıkartılıp transbronşiyal iğne sistemi işlem kanalından geçirilir) yapılırken, konveks proba real-time örnekleme (aynı anda-eş zamanlı, hem görüntüleme hem örnekleme) yapılabilmesidir [35, 43, 44].

Normal bir lenf düğümünün ultrason görüntüsü Ahua ve Ying tarafından yapılan baş boyun bölgesindeki lenf düğümlerine yönelik çalışmada; lenf düğümü çevresinde yağ dokusu ile çevrili, hilusta damarlar içeren ekojenik, lineer yapı olarak tanımlanmıştır (Şekil 10) [46].

Ultrason fiziğinin bu özelliklerinden faydalanılarak EBUS görüntülerinin sonografik özellikleri değerlendirilerek tanısal tahminler geliştirilmiştir [7-9, 46-48].



Şekil 10. Lenf Düğümü Usg Görüntüsü- Santral Ekojenik Hilum [46]

2.2.2. Endikasyonlar

Endobronşiyal ultrasonun KHDAK evrelemesi [49], endobronşiyal lezyonlarda tanısal değerlendirme, periferik pulmoner düğümleri ve mediastinal patolojilerde örnekleme (örn; lenfadenopatiler) [50, 51], endobronşiyal tedavilerde yönlendirici olmak, bronş duvarındaki tümör invazyonunun derinliğini saptamak gibi çeşitli endikasyonları vardır.

2.2.2.1. KHDAK Evreleme

Akciğer kanseri tanısı konduğunda evreleme prognozu belirlemek açısından büyük önem taşır. Evreleme primer tümörün değerlendirilmesinin yanında, torasik ve ekstratorasik organlara yayılımın genişliğini ve böylece rezektabiliteyi belirler. Hastalığın tedavisinin yönlendirilmesinde gereklidir. Evrelemede TNM sınıflandırması kullanılmaktadır. Halen 7. versiyonunu kullandığımız TNM evrelemesinin ilk versiyonu 1973 yılında Mountain tarafından geliştirilmiş, AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve UICC (International Union against Cancer) tarafından kabul görmüştür [52]. Bundan sonraki yıllarda tümör özelliklerindeki değişiklikler, tanısal yöntemlerdeki ve tedavideki gelişmelere bağlı olarak evreleme sistemleri düzenli olarak güncellenmiştir. 7. TNM evreleme sistemi, 1973-1997 yılları arasında kullanılan altı evrelemenin ardından, 2009 yılında

yayınlanarak kullanılmaya başlanmıştır [53, 54]. Lokal tümörün karakteristik özellikleri (T), lenf düğümü metastazı varlığı veya yokluğu (N), uzak metastaz varlığı veya yokluğu (M) ile ifade edilir (Tablo 4;5). Evre-1'den 4'e kadar değişen evreleme sistemi her hasta için yapılan TNM değerlendirmesi sonucunda elde edilir. EBUS 'un TNM evrelemedeki rolü N bileşenini belirlemede yardımcı olmaktadır. Aynı zamanda T bileşeninin belirlenmesinde de bazı durumlarda yardımcı olabilir.

Tablo 4. Yedinci Evreleme Sistemindeki TNM Sınıflaması [53, 55]

Gizli karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1a, b	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Evre IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Evre IIIB	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a, b

Tablo 5. Yedinci Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi [53, 55]

T: Primer tümör
Tx: Primer tümör değerlendirilemedi ya da balgam sitolojisinde veya bronşiyal lavajda malign hücreler tespit edildi ancak görüntüleme yöntemleriyle veya bronkoskopi ile gösterilemedi.
T0: Primer tümöre ait bir bulgu yok.
T1: Tümörün en büyük çapı 3cm veya daha küçük, akciğer veya visseral plevrayla çevrilmiş, bronkoskopiye lobler bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronшта tümör yok). T1a: Tümörün en büyük çapı 2cm veya daha küçük T1b: Tümörün en büyük çapı 2cm'den daha büyük fakat 3cm'e eşit veya daha küçük
T2: Tümörün en büyük çapı 3cm'den büyük fakat 7cm'den daha büyük değil; veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip <ul style="list-style-type: none"> • Karinadan 2cm veya daha uzak noktada ana bronş tutulmuş • Visseral plevra invazyonu var • Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni T2a: Tümörün en büyük çapı 3cm'den daha büyük fakat 5cm'e eşit veya daha küçük T2b: Tümörün en büyük çapı 5cm'den daha büyük fakat 7cm'e eşit veya daha küçük
T3: Tümörün çapı 7cm'den büyük veya aşağıdaki durumlardan birine sahip <ul style="list-style-type: none"> • Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard invazyonu • Tümör ana bronшта karinayı tutmadan 2cm'den daha yakın mesafede • Akciğerin tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni • Tümörle aynı lobta satellit nodül
T4: Aşağıdaki yapıları invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör <ul style="list-style-type: none"> • Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina • Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobta satellit nodül.
N: Bölgesel lenf nodları
Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1: Ipsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz
N2: Ipsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz
N3: Kontralateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ve/veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
M: Uzak metastaz
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var M1a: Kontralateral akciğerde metastatik nodül; malign plevral veya perikardial effüzyon veya plevrada tümör nodülleri M1b: Uzak organ metastazı

Bölgesel lenf düğümleri: Hiler veya mediastinal lenf düğümlerinde metastaz saptanması TNM evreleme sisteminde N bileşenini tanımlar. Akciğer tomografisinde genişlemiş lenf düğümü olan veya PET CT'de metabolik aktif lenf düğümü olan hastalarda yalnızca görüntüleme yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllüğü yetersiz olduğundan mediastinal lenf düğümü örnekleme yapılmalıdır [56]. Ön veya üst mediastende yerleşen ve ulaşılabilir lenf düğümlerinde öncelikle yapılması gereken örnekleme yöntemi EBUS-TBİA olmalıdır. Arka veya alt mediastinal ve paraözafagiyal lenf düğümleri için ise EUS-TBİA iyi bir seçenektir [57]. EBUS ve

EUS olmayan merkezlerde mediastinoskopi veya torakoskopi yöntemleri kullanılabilir.

Primer Tümör: Hava yolu duvarı radyal prob EBUS ile çok iyi görüntülenebilir [35, 39, 58]. Bu özellik TNM evreleme sisteminin T bileşenini değiştirebilecek olan tümörün karınaya uzaklığını değerlendirmek için kullanılır. Yine bronş duvarını invazyon / dış bası ayrımı değerlendirilebilmektedir. Yapılan prospektif bir çalışmada hava yolu invazyonu şüphesi olan 131 hasta incelenmiş, Radyal prob EBUS ile yapılan değerlendirmede sensitivite % 89, spesifite %100 ve özgüllük %94 oranlarında bulunmuştur [59].

2.2.2.2. Tanı

EBUS endobronşiyal lezyonlar, periferik pulmoner düğümler veya mediastinal anormallikler için bir tanı aracı olarak kullanılabilir.

Endobronşiyal Lezyonlar: Radyolojik olarak değerlendirilemeyen küçük endobronşiyal lezyonlar bronkoskopi sırasında tespit edilebilir. EBUS ile bu tür lezyonların değerlendirilmesi malign olup olmadığı konusunda fikir verebilir [35, 58, 59].

Pulmoner Düğümler: Periferik pulmoner düğümlerin değerlendirilmesinde klinik özellikler, radyolojik özellikler kullanılmaktadır. EBUS düğümün malign olma olasılığını belirlemek için kullanılabilir [34]. EBUS görüntü özelliklerine göre 3 lenf düğüm tipi belirlenmiştir. Tip-1 homojen lenf düğümü, Tip-2 hiperekoik noktalanmalar ve lineer çizgilenmeler içeren lenf düğümü, Tip-3 heterojen lenf düğümü. Yapılan retrospektif bir çalışmada Tip-1 lenf düğümlerinin % 92 oranda benign, Tip-2 ve 3 lenf düğümlerinin % 99 oranında malign olduğu belirlenmiştir [44]. RP-EBUS ile yapılan periferik lenf düğüm biyopsilerindeki tanı oranları konvansiyonel bronkoskopi ile karşılaştırıldığında üstündür ancak perkütan biyopsiye oranla daha düşük orandadır [60-62].

Mediastinal lezyonlar: EBUS ile bölgesel lenf düğümü örneklemeinde olduğu gibi çeşitli mediastinal patolojiler görüntülenerek örneklenebilir. Örneğin sarkoidoz şüphesi olan hastalarda EBUS-TBİA tanı oranları % 90-96 arasındadır [63-65]. Yine mediastinal lenfoma olgularında CP-EBUS ile tanı oranları

etkileyicidir. Yapılan bir çalışmada 25 hastada mediastinal lenfoma tanı oranları CP-EBUS ile %91 sensitivite ve %100 spesifite olarak sonuçlanmıştır [66].

2.2.2.3. Endobronşiyal Tedavilerde Tedavi Yönlendirici Olarak Kullanımı

Endobronşiyal tedavi için aday olan hastalarda EBUS ile tümör derinliği ve bronş invazyonu tespit edilebilir. İşlem esnasında EBUS ile monitözirasyon, işlemin verimliliğini arttırabilir [67]. Yapılan prospektif bir çalışmada, EBUS eşliğinde terapötik bronkoskopi (yabancı cisim çıkarılması, mekanik tümör debridmanı, argon plazma koagülasyon, mekanik stent takılması, laser terapi, brakiterapi işlemleri gibi) yapılan 1174 hasta izlenmiş. EBUS bulgularının uygulanan prosedürü %45 oranında değiştirdiği görülmüştür, değişiklikler stentin uygun boyutuna karar verilmesi, damarlara yaklaşıldığı için tümör debridmanının sonlandırılması, endoskopik tedavinin yetersiz kalacağına kararlaştırılmasıyla cerrahi girişime karar verilmesini içermektedir. İşlemler sırasında sadece minimal komplikasyon gelişmiştir [67].

2.2.3. Kontrendikasyonlar

EBUS'a özgü kontrendikasyonlar standart bronkoskopiden farklı değildir [27, 68]. İşlemden yüksek risk oluşturan ve işlem yapılmaması gereken durumlar; hasta uyumsuzluğu, hasta ve yakınlarının onay vermemesi, işlemi yapacak personelin deneyimsizliği, işlemin yapılacağı ortamın yetersizliği, solunum ve kardiyak yetmezliği olan hastalar, ağır hipoksemi, yeni geçirilmiş myokard enfarktüsü, şiddetli pulmoner hipertansiyon, akut hiperkapni, ağır bronkospazm, kanama diyatezi ve yüksek kanama riski olan hastalardır [69, 70].

2.2.4. Komplikasyonlar

EBUS işlemine özel komplikasyon bildirilmemiştir. Genel olarak EBUS eşliğinde TBİA güvenli bir işlemdir. Deneyimli bronkoskopistler tarafından teknik donanımı uygun merkezlerde uygulanması gerekmektedir.

2.2.5. Avantajları

EBUS eşliğinde örnekleme yapılmasının çeşitli avantajları vardır. Bunlar; ayaktan hastalarda lokal anestezi eşliğinde uygulanabilmesi, minimal invaziv bir teknik olması, mediastinoskopiye benzer şekilde üst mediastinal-paratrakeal-subkarinal ve hiler lenf düğümlerinin örnekleme imkanı sağlaması, yüksek tanısal oranlar elde edilmesi ve sonuç olarak daha invaziv işlemlere gerek kalmamasıdır [50, 71, 72].

2.2.6. Dezavantajları

EBUS işleminin en önemli sınırlılığı subaortik ve paraözafagial lenf düğümlerinin örneklememesidir. Bu durumda EUS eşliğinde biyopsi yapılması önerilir [73]. Diğer sınırlılık ise teknik olarak uygulanmasının zor olması, bronkoskopist deneyimi gerektirmesi, her merkezde ulaşılabilir olmamasıdır.

2.2.7. Hasta Toleransı

EBUS işlemi hastaların çoğunda iyi tolere edilir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda ciddi yan etki gözlenmemiştir. Scherer ve Falcone tarafından küçük bir hasta grubunda öksürük ve hipoksemi tanımlanmıştır [74, 75]. Öksürük probun bronşial duvar ile olan temasını bozacağından USG incelemesini etkiler. Hipoksemi, oksijen desatürasyonu ana bronş veya trakeanın tamamen tıkanması sırasında oluşabilir. Ana bronşlarda balonun şişirilmesi %90'ın altına inmeyen desatürasyonlara neden olabildiği halde aralıklı olarak şişirilmesi durumunda tolere edilebilir.

2.2.8. Öğrenme Eğrisi

EBUS tecrübeli bronkoskopistler tarafından uygulanmalıdır. Uzun bir öğrenme süresi ve USG görüntüleri ile aşına olmayı gerektirir. İşlemin öğrenilmesi zaman alır ve her bronkoskopist için öğrenme eğrisi farklıdır [76, 77]. Genel olarak bronkoskopist denetlendiği 40 işlem sonrasında EBUS uygular hale gelir. Yılda 40

işlem yapılması kişinin tecrübesini korumasını sağlar. Yakın zamanda yapılan çok merkezli bir çalışmada başarılı bir EBUS işlemi yapılabilmesi için eğitmen gözetiminde en az 13 işlem yapılması gerektiği belirtilmiştir [78].

2.3. Endobronşial Ultrasonografi Görüntülerinin Ekoik Özellikleri ve Histogram Dağılımı

Ultrason yumuşak doku ve parankimal organların incelenmesinde ses dalgalarını kullanan bir yöntemdir. Farklı dokuların ses dalgalarını farklı iletmesi, farklı absorbe etmesi ve farklı yansıtması prensibine dayanır. Ses enerjisi bir ortamda yayılan mekanik titreşimlerdir. Birim zamandaki (saniye) titreşim sayısına frekans denir. Frekansın birimi hertz'dir. Frekans arttıkça dalga boyu kısalarak penetrasyon yeteneği azalır. Radyal probda 20-30 MHz gibi yüksek frekans kullanılarak bronş duvarının incelenmesinde daha yüksek etkinlik sağlamaktadır. CP-EBUS'da ise 7,5 MHz frekans aralığı kullanılarak 5 cm penetrasyon derinliği sağlanmaktadır. Frekans arttıkça penetrasyon azalır. Farklı frekanslarda ses kullanarak farklı organları incelemek mümkündür.

Ultrasonografik görüntünün kalitesini etkileyen faktörler; ultrasonografik probun doku ile teması, ultrasonografik dalganın penetrasyon derinliği, farklı yapıların rezolüsyonudur. Su çok düşük dirence sahiptir ve ultrason dalgaları su içinde hızla yol alır. Hava içinden geçilemeyecek durumdadır, ultrason dalgalarının tamamına yakını yansıtır. Bir doku fazla su içeriyorsa koyu gözüktür.

Ekojenite bir yapının ultrason dalgalarını yansıtma derecesidir. Anekoik yapılar; ultrason dalgalarını hiç yansıtmaz ve bu nedenle siyah görünür. İzoekoik yapılar; çevre dokularla benzer yansıtma özelliği taşıyan yapılardır. Hipoeikoik yapılar; çevre dokularla daha düşük yansıtma özelliği taşıırken hiperekoik yapılar çevre dokularla daha fazla yansıtma özelliği taşıyan yapılardır.

Ekojenitenin sayısal olarak değerlendirilmesini sağlayan bir parametre bulunmamaktadır. Ancak görüntü işleme yazılımları sayesinde bazı sayısal değerler hesaplanabilmektedir.

Bir görüntüyü geliştirmek, düzeltmek, analiz etmek veya bir miktar değiştirmek için yapılan operasyonlar görüntü işleme (image processing) olarak bilinir. Histogram, sayısal bir resim içerisinde her renk değerinden kaç adet olduğunu

gösteren grafikdir. Ultrason görüntüleri siyah beyaz renk dağılımından oluştuğu için değerlendirilmesinde gri skala kullanılmaktadır. Herbir pikselin atenuasyon değeri hesaplanarak gri tonlara dönüşümü ve bunun sayısal değeri hesaplanarak histogram eğrileri oluşturulmaktadır.

Image J programı, Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından geliştirilen Java tabanlı kamuya açık bir görüntü işleme ve analiz yazılımıdır [79]. Bu program sayesinde ultrason görüntülerinin histogramı çıkarılarak ortalama piksel değerlerinden heterojenite ölçümü yapılabilmektedir.

Bu yazılım ile histogram sayesinde heterojenite ölçümü daha önce jinekolojik kanserler ve meme kanserinde kullanılmıştır [80, 81].

Imai ve ark. yaptığı çalışmada; ekojenitenin kantitatif değerlendirilebilmesi için Image J görüntü analiz yazılımı kullanarak USG ile elde edilen JPEG görüntülerinin histogram değerleri belirlenmiştir [82]. Bu şekilde lenf düğümü görüntüsünün piksel değerleri kullanılarak hastalıklara göre sınıflandırma yapılmış ve heterojeniteyi değerlendirmek için standart deviasyon (SD) değeri kullanılmıştır. Çalışma sonucunda ortalama piksel değerinin sarkoidozda 61.1, akciğer kanserinde ise 77.8 olduğu saptanmıştır. Bu iki veri kıyaslandığında sarkoidoz piksel değerlerinin akciğer kanseri değerlerinden önemli ölçüde daha düşük olduğu sonucuna varılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Bununla birlikte sarkoidoz lenf düğümlerinde ekojenite SD 12.4 iken akciğer kanserinde 21.4 olduğu görülmüştür ($p < 0.001$).

Çalışmamızda da Image J programı kullanılarak görüntülerin piksel değerleri üzerinden heterojenite ve çeşitli ölçümler yapılmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda baş ve boyun kanserleri, meme kanseri ve toraks malignitelerinde servikal lenf düğümlerinin ekoik özelliklerinin metastazı belirlemede anlamlı olduğu gösterilmiştir [7, 46, 47]. Ayrıca endoskopik ultrasonografi ile yapılan mediastinal lenf düğümü biyopsilerinde mediastinal ve hiler lenf düğümlerinin ekoik özelliklerinin malignite belirlenmesi açısından kullanılabilir olduğu gösterilmiştir [7, 83, 84]. Bunun üzerine Fujiwara ve ark. yaptığı çalışmada 2003- 2007 yılları arasında malignite şüphesi ile EBUS yapılan 487 hastanın ultrason görüntüleri değerlendirilmiş ve belirlenen kriterlerden şeklinin oval olması, sınırlarının düzensiz olması, heterojen ekojenite ve santral koagülasyon

nekrozu olmaması malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak bu çalışmada benign lezyonlar çalışmaya dahil edilmemiştir [7].

Malign periferik pulmoner lezyonlar için radyal prob ile yapılan EBUS görüntülerini içeren başka bir çalışmada probun lokalizasyonu, ultrason görüntüsünün heterojenitesi, sınırların düzensizliği ve >3 cm boyutta olması malignite açısından anlamlı bulunmuştur [85].

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise diğerlerinden farklı olarak benign lezyonlar değerlendirilmiş ve sonografik özellikler ile sarkoidoz ve tüberküloz ayrımı incelenmiştir. Bu çalışmaya dahil olan 165 hasta verisinin sonucunda homojen ekojenite ve koagülasyon nekrozu yokluğu sarkoidoz lehine; heterojen ekojenite, koagülasyon nekrozu varlığı, pozitif tüberkülin cilt testi ile birlikte tüberküloz lehine anlamlı sonuçlanmıştır [48].

Bizim çalışmamızda malign ve benign hastalar birlikte değerlendirilerek EBUS görüntülerinin sonografik özellikleri belirlenen kriterlere göre sınıflandırılması ve patoloji sonuçları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2.4. Gözlemcinin Kendi İçinde Uyumu - Gözlemciler Arası Uyum

Güvenirlilik bir ölçüm sürecinde bir işlemin tekrarlanabilirliği ya da tekrarlardaki tutarlılık olarak tanımlanır. Yani bir ölçümün güvenilir olmasının koşulu, aynı gözlemciyle/ölçüm aracıyla, aynı koşullar altında aynı denekten, aynı yanıtın alınmasıdır [86]. Yapılan çalışmalarda en temel amaç aynı denekten elde edilen çoklu ölçümlerin uyumunun değerlendirilmesidir. Bir denekten elde edilen çoklu ölçüm, aynı gözlemcinin tekrarlı ölçümleri olabileceği gibi, iki ya da daha fazla sayıda gözlemcinin ölçümleri de olabilir. Ölçümler sürekli olduğunda ilk durumda gözlemcinin kendi içinde uyumu (intra-observer), ikinci durumda ise gözlemciler-arası (inter- observer) uyum, sınıf içi korelasyon katsayısı (SKK) ya da uyum ilişki katsayısı kullanılarak değerlendirilir [87, 88].

Gözlemcinin kendi içinde uyumu zamana göre değişmezlik ölçütü ile değerlendirilir. Zamana göre değişmezlik ölçütü herhangi bir şeyin aynı (benzer) koşullar altında ve belli bir zaman aralığı ile ölçümleri sonucu elde edilen veri grupları arasındaki ilişki olarak tanımlanır. Yani, önceki ve sonraki ölçümler

arasındaki korelasyon katsayısıdır. Pratikte en çok uygulanan bu teknik daha çok “test-tekrar test” (test-retest) tekniği olarak da bilinir.

Bağımsız gözlemciler arası uyum ise birden çok gözlemcinin, birbirinden bağımsız olarak, aynı şeyleri ölçmeye çalıştıkları durumlarda uygulanan bir güvenilirlik ölçütüdür. Bu tür ölçmelerde, gözlemcilerin ayrı ayrı yaptıkları ölçümlerin ortalaması alınarak, her durum için, bir tek değer bulunur. Asıl olan bu değerin güvenilirliğidir. Ayrı ayrı gözlem sonuçları birbirine ne kadar yakın ise, sonuçta elde edilen ortalama değerin güvenilirliği de o kadar yüksek olur.

Gözlemcinin kendi içindeki ve gözlemciler arası uyumun değerlendirmesi daha önce solunum ve sindirim sistemi kanserleri, pankreatik kistik lezyonlar, kardioloji alanında ve sağlık alanında çeşitli çalışmalarda kullanılan bir yöntemdir [89, 90] .

Bizim çalışmamızda da güvenilirliğin sağlanması adına gözlemcinin kendi içinde uyumu - gözlemciler arası uyum değerlendirmesi ve korelasyon analizleri yapılmıştır.

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında, Eylül 2014 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında endobronşiyal ultrasonografi yapılan hastalar üzerinde girişimsel, gözleme dayalı, kontrolsüz açık uçlu prospektif olarak yapılmıştır. Tez projesi için gerekli “Etik Kurul Onayı” Karadeniz Teknik Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı’ndan alınmıştır. Bronkoskopi ünitesinde, hastalardan işlem öncesinde girişimsel işlemle ilgili ayrıntılı bilgi veren ve işlemi kabul ettiklerine dair “Bilgilendirme ve Onam Formu” alınmıştır.

3.1. Hasta Grubu

Eylül 2014 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde ve hastanemizin diğer kliniklerinde mediastinal kitle, mediastinal lenf düğümü, mediastene invaze parankimal kitle nedeniyle tanı amaçlı EBUS eşliğinde İİAB uygulanan hastaların demografik özellikleri ve ultrason görüntüleri prospektif olarak kayıt altına alındı.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Mediastinal lenf düğümü bulunan ve EBUS endikasyonu konulan hastalar;

- Akciğer kanseri şüphesi olan, toraks BT’de mediastende 1 cm’den büyük lenfadenopatisi olması durumunda tanısal amaçlı,
- Mediastene komşu parankimal kitle nedeni ile ,
- Erken evre akciğer kanseri tanısı alarak preoperatif mediastinal lenf düğümlerinin örneklenmesi amacı ile,
- BT’de transvers çapı >10 mm olan mediastinal lenf düğümlerinin etiolojisinin araştırılması amacıyla (tüberküloz, sarkoidoz, lenfoma, extrapulmoner metastaz gibi) EBUS yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.2. Dışlama Kriterleri

Standart bronkoskopi kontrendikasyonları ile benzerdir;

- Hastanın veya yakınının işlemin yapılmasını kabul etmemesi,
- Mediastinal lenf düğümü boyutu ve lokalizasyonu EBUS işlemi için uygun olmayan hastalar,
- Kanama diyatezi olan hastalar,
- Hastanın kooperasyonunun düşük olması,
- Yakın zamanda geçirilmiş myokard enfarktüsü veya “unstable angina”,
- Klinik olarak stabil olmayan hastalarda,
- Bronkoskopi yapılması kontrendike olan hastalar.

3.2. Endobronşial Ultrasonografi Eşliğinde Yapılan İğne Aspirasyonu (EBUS-İİAB)

3.2.1. Teknik Özellikleri

Hastanemiz Göğüs Hastalıkları Kliniği Bronkoskopi Ünitesinde standart bronkoskopi ve EBUS işlemi öncesi tüm hastalar işleme alınma, işlemde dışlanma kriterleri ve işlem sırasında risk teşkil edebilecek ilaç kullanım öyküleri açısından değerlendirilmektedir. EBUS prosedürü EBUS bronkoskop (Olympus BF-UC 180-F), Universal Ultrasound Processor (EU-ME1) ile gerçekleştirilmektedir.

EBUS bronkoskop (Olympus BF-UC 180-F) (Şekil 11-12) 6.9 mm dış çapı olan, 2.2 mm çalışma kanalına sahip toplamda 89 cm uzunlu olan bir hibrid video bronkoskoptur. B-mode ve color-power Doppler görüntülerin işlenmesi için (Olympus EU-ME1) Ultrason İşlemcisi kullanılmaktadır. TBİA için özel üretilmiş 21 veya 22 gauge’luk iğneler kullanılmaktadır. Kılıf içerisine yerleştirilmiş, uzunluğu 4cm’ye kadar ayarlanabilen ve içinde stile barındıran iğnelerdir.



Şekil 11. EBUS Bronkoskop



Şekil 12. Konveks Prob

3.2.2. Endobronşial Ultrasonografi Sistemi

Endoskopik ultrason sistemi, lümen içine sokulan endoskopik ultrason probunu kontrol eder. Universal Ultrasound Processor (EU-ME1) prob ile dokudan yansıyan ekoları toplar, kısa süreliğine korur ve dijital sinyallere çevirir. Çevrilen dijital sinyaller monitörden yansıtılır. EU-ME1 video endoskop sistemiyle uyumludur. Bu sistem hem bronkoskopik görüntülerin hem de ultrasonografik görüntülerin iki ayrı ekrandan aynı anda gözlenmesini mümkün kılar. Şekil 13'te

Endobronşial Ultrasonografi Sistemi ve şekil 14'te bronkoskopi ünitemiz izlenmektedir.



Şekil 13. KTÜ Göğüs Hastalıkları A.D. Endobronşial Ultrasonografi Sistemi (Olympus BF-UC 180-F), Universal Ultrasound Processor (EU-ME1)



Şekil 14. KTÜ Göğüs Hastalıkları A.D. Bronkoskopi Ünitesi

3.2.3. Aspirasyon İğnesi

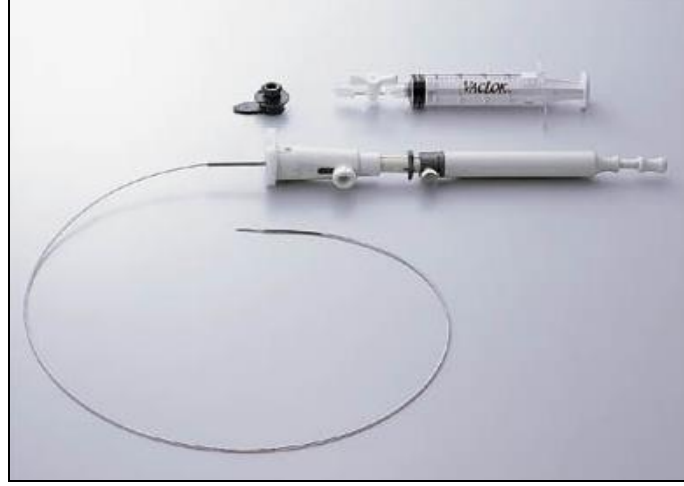
EBUS aspirasyon iğnesi özel olarak tasarımı kılıfı olan, ekojenik, yani ultrasonografi esnasında görülebilen tek kullanımlık 22 G iğnedir. İğnenin proksimalinde üç kilitleme mekanizmasına sahip bir kumanda ünitesi bulunmaktadır. Kilit mekanizmaları iğneyi bronkoskopa kilitlemeyi, iç kılıfı çıkartmayı ve iğne kaç cm saplanacak ise o noktada kilitlemeyi sağlar. Lenf düğümüne girildiğinde ucun tıkanmasını önlemek için ileri doğru itilen iğne kanalının içinde bir çelik tel (stile) vardır. Yapılan EBUS işlemlerinde iki farklı aspirasyon iğnesi kullanılmıştır.

- **22 gauge (G) (SonoTip EBUS Pro- MediGlobe- Germany) (Katalog no: GUS-45-18-022)** (Şekil 15) Çalışma kanalı 69-73 cm, maximum iğne uzunluğu 40 mm, iğne çapı 1.8 mm, minimum kanal boyutu 2 mm olan tek kullanımlık iğne.
- **21 gauge (G) (Olympus – Katalog no: NA-201SX-4022)** (Şekil 16) Çalışma kanalı 70 cm, maximum iğne uzunluğu 40 mm, iğne çapı 1.9 mm, minimum kanal boyutu 2 mm olan tek kullanımlık iğne.

İğneler paslanmaz çelik iğneli ve yuvarlak stileli, 5-20 ml. dolum hacimli aspirasyon iğnesi ile entegre kilitlenebilir adaptör içeren EBUS eşliğinde TBİA sistemidir.



Şekil 15. 22 Gauge (G) Aspirasyon İğnesi (Sonotip EBUS Pro- Mediglobe-Germany) (113)



Şekil 16. 21 Gauge (G) (Olympus) Aspirasyon İğnesi (114)

3.2.4. Hasta Hazırlanması

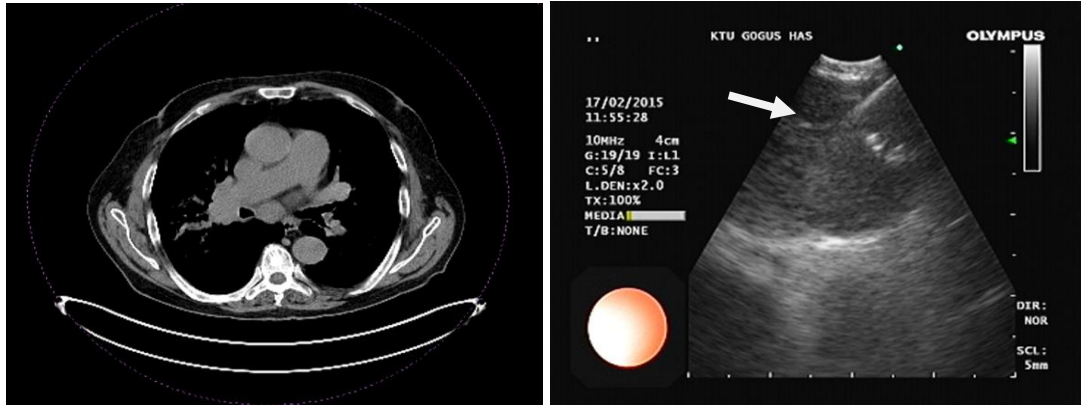
Ayaktan veya hastanede yatan ve EBUS uygulanacak olan tüm hastalara işlem öncesi rutin damar yolu açıldı. Hastaların preoperatif değerlendirmesi yapıldı. Hastaların posterior orofarenks ve her iki burun deliği anestezisinde %10' luk, vokal kord ve trakeobronsiyal sistem anestezisinde ise %2' lik lidokain kullanıldı. Hastalara intravenöz midozolam sedasyonu uygulandı. Başlangıç olarak 2 mg verilerek ve kişinin uyanıklık-sedasyon durumuna göre titre edilerek doz yükseltildi. Benzodiazepin antagonisti (flumazenil), midozolamın olası yan etkilerini geriye döndürmek amacıyla kullanılmak üzere hazır bulunduruldu. Tüm işlemler pulse oksimetre ile oksijen ve vital bulgular monitorizasyonu eşliğinde yapıldı. Hastalara işlem öncesinde rutin olarak antibiyotik verilmemektedir. Hastanemizde tüm işlemler EBUS alanında deneyimli bir bronkoskopist tarafından gerçekleştirilmektedir.

Çalışmamızda işlem öncesinde tüm hastalara işlemin nasıl yapılacağı, yapılma nedeni, olası komplikasyonları doktorları tarafından anlatılarak işlemi kabul ettiklerine dair tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır.

3.2.5. EBUS İşlemi

Hasta sırtüstü yatar pozisyonda iken bronkoskop transoral olarak hastaya uygulandı. Bronkoskopik değerlendirme havayollarının dikkatli incelenmesi ile başladı. 20 Mhz konveks mekanik tip ultrason probu ultrason ünitesine bağlanmış

balon fiberoptik bronkoskobun çalışma kanalının içinden fiberoptik bronkoskobun ucundan uç kısmı çıkacak şekilde uygulandı ve incelenmek istenen alanlar direk gözlem altında değerlendirildi. Bronkoskop ucunda bulunan ultrason probu ve probun direk teması ya da ucundaki balonun steril su ile şişirilmesi ile görüntü sağlandı. Görüntülenen lenf düğümü “Doppler” modu kullanılarak incelendi ve damarlar ile lenf düğümü ayrımı yapıldı. Biyopsi öncesi bronkoskobun ucu düzleştirilip iğne kılıfı görünecek şekilde ayarlandı. İğne ayarı yapıp iğne interkartilaj boşluktan lezyona saplandı. Bu sırada iğnenin lezyon içerisinde olduğu gerçek-eş zamanlı olarak monitörden izlendi (Şekil 17). Elde edilen görüntüler monitör ile endoskopik ve ultrasonografik olarak eşzamanlı monitörde izlendi. İğne içindeki hafif içeri çekilmiş stile lezyonun içinde ileri itilip olası kartilajın düşmesi sağlandıktan sonra stile çıkarıldı ve sonrasında iğne ileri geri hareket ettirilirken enjektörle iğne başından negatif basınç uygulanarak alınan materyal lamlara yayılıp laboratuvara yollanmak üzere oda havasında kuru fiksasyona bırakıldı. İğne biyopsisi ile alınan materyal stile içinden geçirilerek formol içeren şişeye konuldu ve şişe patoloji laboratuvarına gönderildi. Alınan materyalin lokalizasyonu lam ve tüp üzerine belirtildi.



Şekil 17. Solda Hastanın Toraks BT’de Subkarinal ve Sağ Hiler Lenfadenopatisi ve Sağda EBUS İşlemi Sırasında Alınan USG Görüntüsünde 22 Gauge (G) (Olympus) Aspirasyon İğnesi Subkarinal Lenf Düğümü İçerisinde İzlenmekte (KTÜ Göğüs Hastalıkları A.D. Bronkoskopi Ünitesi EBUS Arşivinden alınmıştır)

3.3. Verilerin Kayıt ve Değerlendirilmesi

Bronkoskopi ünitemizde verilerin kaydedilmesi için ultrasonografi sistemi ile bağlantılı bir bilgisayar sistemi kuruldu (Şekil-18). Kayıt işlemi Capture IT Pro sürüm 2 Medikal Görüntü Yakalama Yazılımı ile yapıldı. İşlem sırasında alınan görüntüler bilgisayar ortamına aktarılarak video ve JPEG (Joint Photographics Experts Group) görüntüsü şeklinde kaydedildi (Şekil-19).



Şekil 18. KTÜ Göğüs Hastalıkları A.D. Bronkoskopi Ünitesinde EBUS Görüntü Kaydı İçin Kurulan Bilgisayar Sistemi



Şekil 19. KTÜ Göğüs Hastalıkları A.D. Bronkoskopi Ünitesinde Kayıt Sırasında Bir Görüntü

CP-EBUS ile elde edilen JPEG görüntüleri ve dijital video görüntüleri EBUS-TBİA'nın sonuçlarına kör olan bir klinisyen ve bir radyolog olmak üzere iki farklı gözlemci tarafından yorumlandı. Daha sonra veriler değerlendirici güvenilirliği hesaplanması için randomize bir şekilde karıştırıldı. Birer ay ara ile karıştırılan karma veriler gözlemciler tarafından tekrar yorumlandı. Böylece her bir veri aynı gözlemci tarafından ikişer kez olmak üzere toplamda dört kez değerlendirilmiş oldu. Elde edilen değerler SPSS programına yüklenerek istatistiksel analizler yapıldı.

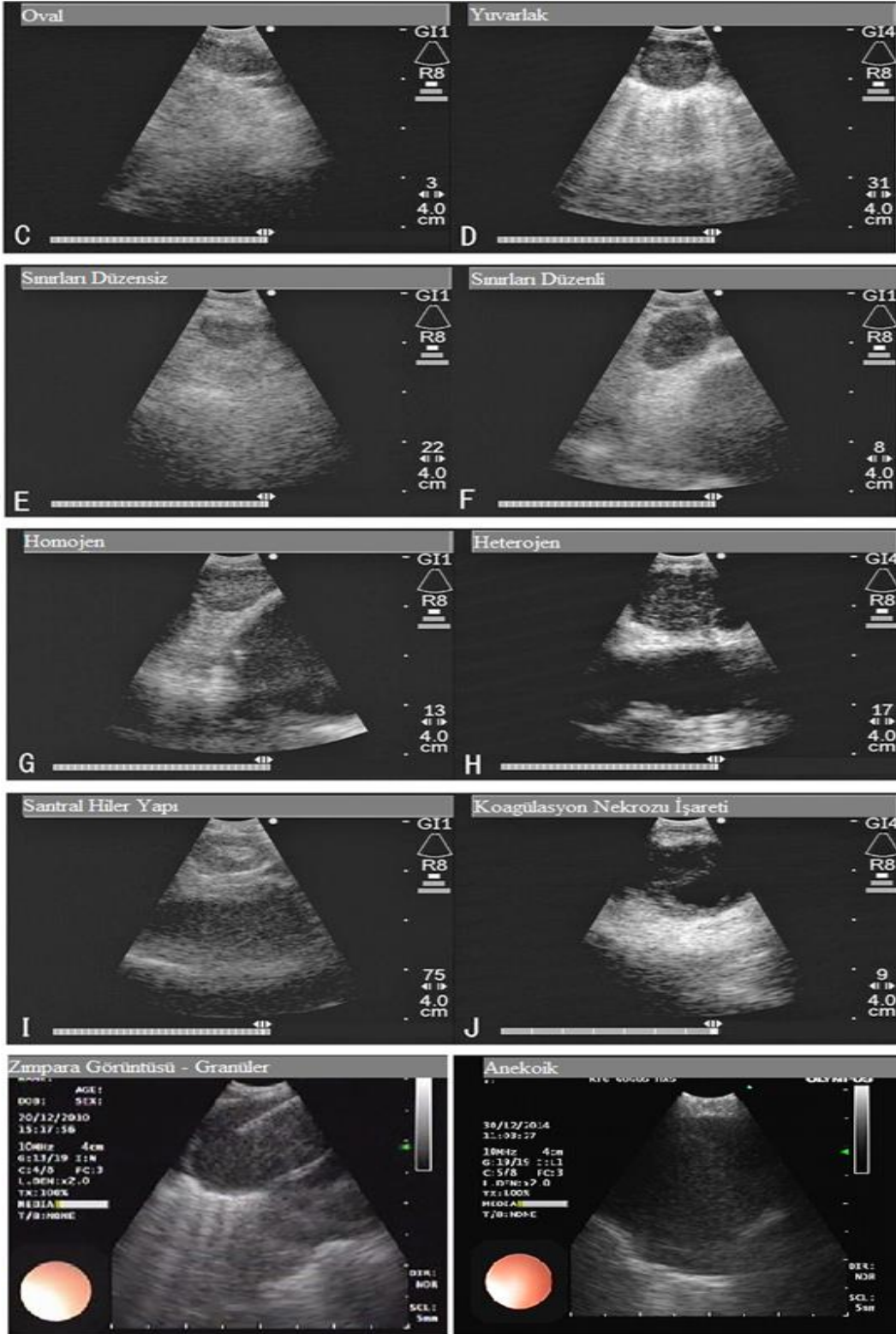
Çalışma dahilinde Klinisyen Gözlemci-1, Radyolog ise Gözlemci-2 olarak kaydedilmiştir.

Lenf düğümlerinin EBUS görüntüleri Fujiwara ve ark. [7] belirlediği kriterlere ek olarak zımpara-granüler yapı eklenerek şu kriterlere göre değerlendirildi (Şekil 20);

- 1) Şekil (oval-yuvarlak)
- 2) Sınır (düzenli-düzensiz)
- 3) Ekojenite (homojen-heterojen)
- 4) Santral Hiler Yapı (varlığı-yokluğu)
- 5) Koagülasyon nekroz (varlığı-yokluğu)
- 6) Zımpara Görüntüsü (Granüler Yapı) (varlığı-yokluğu)
- 7) Diğer

Standardizasyonun sağlanması için yukarıda sıralanan ekojenik görüntülerin örnekleri karşılaştırma yapmak üzere gözlemci 1 ve gözlemci 2'ye sunuldu (Şekil 20).

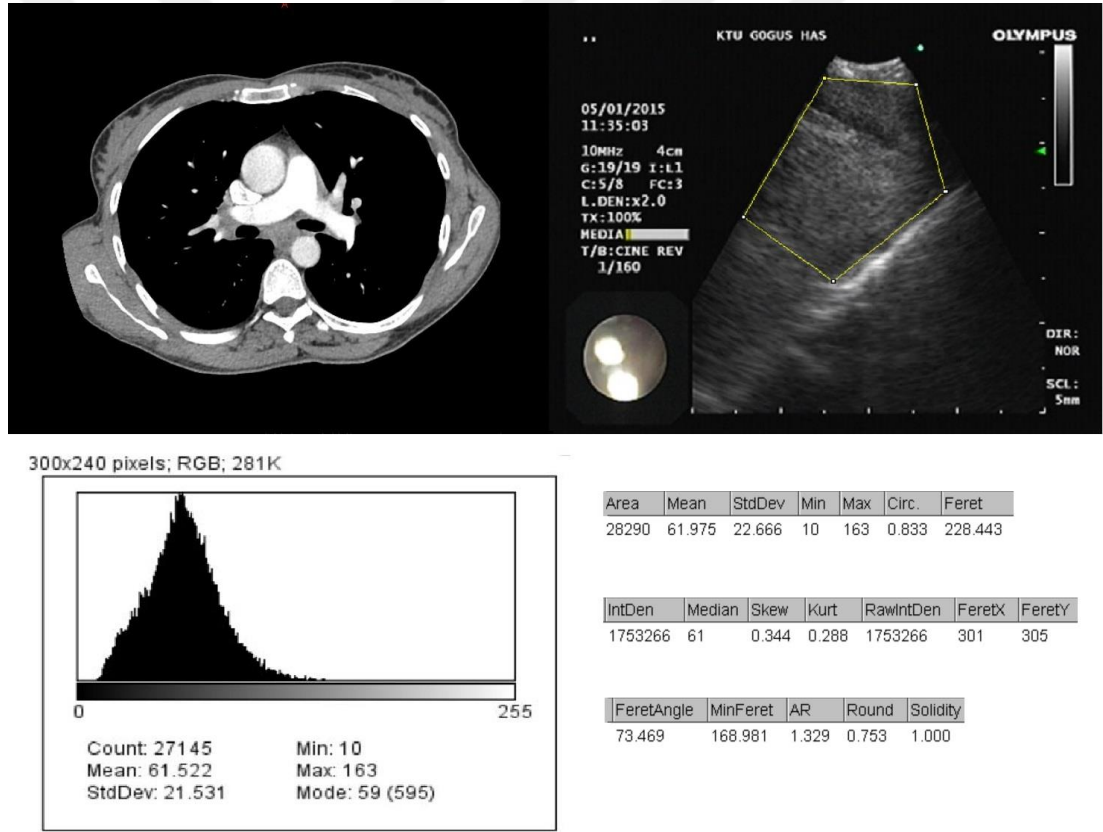
Lenf düğümlerinin kısa ve uzun eksenini ölçülerek birbirine oranlandı. Bu oran >1.5 ise oval, <1.5 ise yuvarlak olarak değerlendirildi. Lenf düğümünün ultrason görüntüsünde sınırları $>50\%$ net izleniyorsa sınırları düzenli, eğer sınırları keskin izlenmiyor ise düzensiz sınırlı olarak nitelendirildi. Lenf düğümünün santralinde lineer, düz ve hiperekoik bir bölge saptanması halinde santral hiler yapı varlığı kabul edildi. Koagülasyon nekrozu işareti ise lenf düğümü merkezinde kan akımı olmayan hipoekoik bir alan bulunması olarak kabul edildi. Zımpara (granüler) görüntü ise lenf düğümünün merkezinde granüler görüntü olup olmaması olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 20. Lenf Dügümü Görüntüleri Ekoik Özellikleri
(KTÜ Göğüs Hastalıkları A.D. Bronkoskopi Ünitesi EBUS Arşivinden ve 7 numaralı kaynaktan alınmıştır)

3.4. Histogram Analizi

Görüntülerin görsel olarak yorumlandığı bu yöntemle eş zamanlı olarak kantitatif bir değerlendirme yapılabilmesi ve sayısal veriler elde edilebilmesi amacı ile Image J görüntü analiz yazılımı kullanılmıştır. USG ile elde edilen JPEG görüntülerinin histogram değerleri belirlenmiştir. İşlemde kullanılacak ilgi alanının (region of interest (ROI) -ölçüm yapılacak ilgi alanı) seçimi görüntü içinde tüm lenf düğümü sınırları manuel olarak işaretlenerek yapılmıştır. Böylece yalnızca lenf düğümüne ait piksel değerlerinin histogramı çıkarılarak gri değerinin değişkenliği üzerinden bazı veriler elde edilerek lenf düğümü iç özellikleri kantitatif olarak hesaplanmıştır (Şekil 21).



Şekil 21. Lenf Düğümü Görüntüsünün Histogram Analizi

(Üstte: Solda kontrastlı BT kesitinde subkarinal ve sağ hiler lenf düğümleri, sağda subkarinal lenf düğümünün EBUS ile elde edilen USG görüntüsü-lenf düğümünün sınırları manuel olarak seçilerek ilgi alanı (ROI-Region of Interest) belirlenmiş; Altta: Solda lenf düğümü görüntüsünün histogram analizi ve sağda histogram analizi sonucu elde edilen verilerin dökümü verilmiştir)

Hesaplanan bu değerler mean, standart deviasyon, median, minimum ve maksimum gri değerleri, integrated dansite, skewness ve kurtosis değerleri, solidity, circularity, Feret's diameter ve roundness'tir. Mean ortalama gri değerini, standart deviasyon ortalama gri değeri oluşturmak için kullanılan gri değerlerin standart sapmasını, median ortanca gri değerini, integrated dansite piksellerin bütünüleşik yoğunluğunu, skewness ve kurtosis değerleri ise bir görüntüde piksel değerlerinin arpıklık ve basıklığını ifade etmektedir. Solidity alanın, cisimi çevreleyen konveks alanına oranı, circularity ve roundness daireselliği ifade etmektedir. Feret's diameter ise en yakın iki piksel arasındaki uzaklığı ölçen bir birimdir.

Bu şekilde lenf düğümü görüntüsünün piksel değerleri kullanılarak sayısal veriler elde edilmiş, bu sayısal veriler patoloji sonuçları ile karşılaştırılarak istatistiksel yöntemler ile tanısal anlamlılığı araştırılmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistiklerde SPSS 20 paket programı kullanıldı (Ürün kodu: DOFFZLL). Belirlenen tüm sonografik özellikler lenf düğümünün patoloji sonuçları ile tek tek karşılaştırıldı. Bunların duyarlılık, özgülük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve tanısal doğruluk oranları hesaplandı.

Değerlendirici güvenirliliği, değerlendiriciler arasında uyuşma Cohen's kappa analizi ve korelasyon analizleri ile incelendi.

Gözlemciler arasındaki uyumun hesaplanması için Cohen's kappa analizi yapıldı. Landis ve Koch (1977) 'un elde edilen kappa değerlerini yorumlamak için yaptıkları tabloya göre veriler yorumlandı [91]. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı. İki veya daha fazla grup ortanca değerleri arasındaki farkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. ROC analizi iki grup arasındaki ayrımı yapabilen parametrenin eşik değerini (cut off) bulmak için yapıldı. Eğri altında kalan alan her bir kantitatif parametrenin sensitivitesi ve spesifitesi için hesaplandı ve AUC:0.50-0.70 düşük doğruluk-kesinlik (accuracy), 0.70-0.90: orta dereceli doğruluk-kesinlik ve 0.90-1: yüksek dereceli doğruluk-kesinlik olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Grubu

Çalışmamızda Eylül 2014 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları servisi, poliklinik ve konsültasyonlarında değerlendirilen ve EBUS endikasyonu koyulan mediastinal lenfadenopatili vakalar prospektif olarak takip edilmiştir. Hastaların EBUS işlemi sırasında ultrason görüntüleri kaydedilerek patoloji sonuçları kayıt altına alınmıştır.

4.2. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya mediastinal lenf düğümü değerlendirmesi amacı ile EBUS-TBİA yapılan 119 hasta dahil edildi. Hastaların %35.3 (42)'ü kadın, %64.7 (77)'si erkek idi. Yaş ortalaması 58.1±13.3 (23-85) idi.

Çalışmamız boyunca yapılan EBUS ile biyopsi alınması işleminde herhangi bir majör komplikasyona rastlanmadı.

Hastaların ön tanıları incelendiğinde akciğer kanseri, sarkoidoz, tüberküloz, lenfoma, diğer organ metastazı ve pnömokonyoz tanıları mevcuttu. Tüm hastaların mediastinal lenf düğümü değerlendirmesi bilgisayarlı toraks tomografisi ile yapıldı.

Örneklenen lenf düğümleri incelendiğinde %47.1 ile en sık subkarinal ve %20.2 sağ hiler ve subkarinal, %5 sol hiler ve subkarinal, %7.6 sağ paratrakeal ve subkarinal, %3.4 prekarinal ve subkarinal, %7.6 sağ paratrakeal, %4.2 sol paratrakeal, %1.7 sağ hiler, %2.5 sol hiler, %0.8 aortikopulmoner lenf düğümünden biyopsi alındığı tespit edildi (Tablo 6). Örneklenen lenf düğümü boyutu en küçük 0.8 cm ve en büyük 6 cm boyutlarındaydı.

Tablo 6. Örneklenen Lenf Düğümü İstasyonlarının % Dağılımı

Lenf düğümü istasyonu	n: sayı	% Dağılım
Subkarinal	56	47.1
Sağ hiler ve subkarinal	24	20.2
Sol hiler ve subkarinal	6	5
Sağ paratrakeal ve subkarinal	9	7.6
Prekarinal ve subkarinal	4	3.4
Sağ paratrakeal	9	7.6
Sol paratrakeal	5	4.2
Sağ hiler	2	1.7
Sol hiler	3	2.5
Aortikopulmoner	1	0.8
Toplam	119	100

4.3. Patoloji Sonuçları

Hastalardan EBUS eşliğinde alınan örneklerin patolojik değerlendirilmesi %50.4 (60) olguda malign, %49.6 (59) olguda benign sonuçlandı. Alt tanı gruplarından %44.5 (53) olguda akciğer kanseri, %31.1 (37) olguda sarkoidoz, %16.8 (20) olguda benign sitoloji, %4.2 (5) olguda diğer organ metastazı, %2.5 (3) olguda tüberküloz ve %0.8 (1) olguda lenfoma olarak sonuçlandı.

Tanımlara göre kadın /erkek oranları akciğer kanserinde 3/50, sarkoidozda 25/12, benign lezyonlarda 7/13, metastazda 4/1, tüberkülozda 2/1, lenfomada 1/0 'dı (Tablo 7).

Patoloji sonucu akciğer kanseri ile uyumlu olan hastalardan 40 küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve 13 küçük hücreli akciğer kanseri idi. Küçük hücreli dışı alt gruplarından 21 hasta adenokanser, 14 hasta skuamöz hücreli kanser, 1 hasta malign germ hücreli tümör ve 4 hastada tiplendirme yapılamamıştı (Tablo 8).

Tablo 7. Hastaların Tanılara Göre Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

Tanı (n)	Kadın /erkek	Yaş(ortalama± SD(min-max))
Sarkoidoz (37)	25/12	49 ±14 (23-85)
Akciğer kanseri (53)	3 / 50	65±8 (41-85)
Metastaz (5)	4 / 1	52±4 (49-61)
Lenfoma (1)	1 /0	52
Tüberküloz (3)	2 /1	43±13 (28-51)
Benign (20)	7 /13	57±11.9 (38-82)

Tablo 8. Patoloji Sonuçlarına Göre Akciğer Kanseri Dağılımı

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (n:40)	n
Adenokanser	21
Skuamoz hücreli kanser	14
Malign germ hücreli tümör	1
Tiplendirme yapılamamış	4
Küçük hücreli akciğer kanseri	13
Toplam Akciğer kanseri hasta sayısı	53

Metastaz olarak raporlanan hastalardan birinde renal hücreli kanser metastazı, ikisinde meme kanseri metastazı ve birinde de endometrium kanseri metastazı mevcuttu.

EBUS sonuçlarımızdan 14 hastanın sonucu non-diagnostik, 4 hastanın sonucu ise kuşkulu sitoloji olarak sonuçlandı. Kuşkulu sitoloji olan hastalardan ikisine mediastinoskopi yapıldı ve birisi meme kanseri metastazı diğeri ise reaktif lenf düğümü olarak sonuçlandı. Diğer bir hastaya performans düşüklüğü nedeni ile cerrahi biyopsi yapılmadı ve klinik-radyolojik olarak malign kabul edildi. Bir hastamızın ise periferik akciğer lezyonuna bilgisayarlı tomografi eşliğinde

transtorasik biyopsi yapıldı ve tekrar kuşkulu sitoloji sonuçlandı. Hastaya cerrahi biyopsi önerildi ancak hasta kabul etmediğinden takibe alındı.

EBUS ile patoloji sonucu non-diagnostik gelen 14 hastadan 4 hastaya mediastinoskopi yapıldı. Bunlardan 3'ünün sonucu küçük hücreli dışı akciğer kanseri birisi ise malign germ hücreli tümör olarak sonuçlandı. Bir hastanın tüberküloz kültürü pozitif geldiğinden klinik ve mikrobiyolojik olarak tüberküloz kabul edilmiştir. Diğer hastalarımızın ise ikisi klinik ve radyolojik takip ile benign kabul edilirken diğerleri klinik radyolojik olarak sarkoidoz ile uyumlu bulunmuşlardır

Benign lezyonlardan toplam 37 hasta sarkoidoz tanısı almıştı. Bunlardan 23 hastanın EBUS ile patolojik tanısı granulomatöz lenfadenit gelmiş, diğer granulomatöz hastalıklar için yapılan tetkikler ile ayırıcı tanı sonucu histopatolojik olarak sarkoidoz tanısı konulmuştur. EBUS sonucu non-diagnostik gelen diğer hastalardan birisi mediastinoskopi ile patolojik tanı olarak sarkoidoz tanısı almıştır. Sonucu non–diagnostik gelen diğer hastalar ise klinik ve radyolojik olarak sarkoidoz tanısı almışlardır. Patoloji sonucu benign raporlanan bir hasta ise videotorakoskopik biyopsi ile sarkoidoz tanısı almıştır.

Sarkoidoz hastalarımızın anjiotensin konverting enzim (ACE) sonuçları incelendiğinde en düşük 15, en yüksek 198 olduğu görülmüştür (mean = 63).

EBUS ile patolojik tanısı benign gelen hastalarımızdan 20'si klinik ve radyolojik olarak en az 6 aylık takip sonucunda stabil olduğundan literatüre göre benign olarak kabul edilmiş ve klinik takiplerine devam edilmektedir.

4.4. Ekoik Özelliklerin Tanısal Değer Sonuçları

Hastaların lenf düğümlerinin EBUS görüntüleri Fujiwara ve ark. [7] belirlediği kriterlere ek olarak zımpara-granüler yapı eklenerek şu kriterlere göre değerlendirildi;

- 1) Şekil (oval-yuvarlak)
- 2) Sınır (düzenli-düzensiz)
- 3) Ekojenite (homojen-heterojen)

- 4) Santral Hiler Yapı (varlığı-yokluğu)
- 5) Koagülasyon nekroz (varlığı-yokluğu)
- 6) Zımpara Granüler Yapı (varlığı-yokluğu)
- 7) Diğer (gözlemcilerin ek yorumları için)

Malign lenf düğümleri ekoik özelliklerine göre; %71.7 yuvarlak- %28.3 oval, %63.3 sınırları düzenli- %36.7 sınırları düzensiz, %78.3 homojen ekojenite- %21.7 heterojen ekojenite, %95.0 santral hiler yapı içeren- %5.0 santral hiler yapı içermeyen, %98.3 merkezinde koagülasyon nekrozu içermeyen- %1.7 koagülasyon nekrozu içeren, %36.7 zımpara granüler yapı içermeyen- %63.3 zımpara granüler yapı içeren şeklinde değerlendirildi.

Benign lenf düğümleri özelliklerine göre; % 62.7 yuvarlak- %37.3 oval, %52.5 sınırları düzenli- %47.5 sınırları düzensiz, %62.7 homojen ekojenite - %37.3 heterojen ekojenite, %100 santral hiler yapı içermeyen, %93.2 merkezinde koagülasyon nekrozu içermeyen- %6.8 koagülasyon nekrozu içeren, %18.6 zımpara granüler yapı içermeyen- %81.4 zımpara granüler yapı içeren şeklinde değerlendirildi (Tablo 9).

Tablo 9. Benign ve Malign Lezyonların Ekoik Özellikleri

Ekoik özellik		Benign	Malign
Şekil	Yuvarlak	% 62.7	% 71.7
	Oval	% 37.3	% 28.3
Sınır	Düzenli	% 52.5	% 63.3
	Düzensiz	% 47.5	% 36.7
Dansite	Homojen	% 62.7	% 78.3
	Heterojen	% 37.3	% 21.7
Santral hiler yapı	Var	-	% 5
	Yok	%100	% 95
Koagülasyon nekrozu	Var	% 6.8	% 1.7
	Yok	% 93.2	% 98.3
Zımpara granüler yapı	Var	% 81.4	% 63.3
	Yok	% 18.6	% 36.7

Bu bulgulardan zımpara granüler yapı benign mediastinal lenfadenopatileri belirlemede istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.028**). (Sensitivite %81.4 Spesifite %36.7; PPD %55.8, NPD %66.7) (Tablo 10).

Tablo 10. Ekoik Özelliklerin Malign ve Benign Mediastinal Lenfadenopatileri Belirlemedeki Sensitivite, Spesifite, PPD ve NPD değerleri (NPD: Negatif prediktif değer; PPD: Pozitif prediktif değer)

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)	p
Şekil (yuvarlak)	71.7	37.3	53.8	56.4	.298
Sınır (düzenli)	63.3	47.5	55.1	56.0	.233
Ekojenite (homojen)	78.3	37.3	56.0	62.9	.061
Santral hiler yapı*	1	0.95	0.95	1	.082
Koagülasyon nekrozu*	6.8	98.3	80.0	51.8	.165
Zımpara granüler yapı*	81.4	36.7	55.8	66.7	.028

*=benign lezyonlar için verilen değerler

4.5. Gözlemcilerin Kendi İçindeki Uyumu ve Gözlemciler Arası Uyumun Değerlendirilme Sonuçları

Gözlemcilerin kendi içindeki uyumun ve gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesi için korelasyon ve Cohen's Kappa analizleri yapıldı.

Korelasyon analizi sonuçlarına göre gözlemciler arası uyum en iyi ekojenite ve santral hiler yapı kriterlerindeydi. Gözlemcilerin kendi içindeki uyum değerlendirildiğinde Gözlemci-2 (radyolog)'nin kendi içindeki uyumu şekil, sınır, ekojenite, santral hiler yapı, koagülasyon nekrozu ve zımpara granüler yapı için daha yüksek bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. Gözlemcinin Kendi İçindeki Uyumu Değerlendiren Korelasyon Analiz Sonuçları

Ekoik Özellikler	Gözlemci -1 içi uyum	Gözlemci -2 içi uyum	Gözlemciler arası uyum
Şekil	0.517	0.906	0.296
Sınır	0.679	0.625	0.311
Ekojenite	0.570	0.841	0.548
Santral hiler yapı	0.509	1	0.369
Koagülasyon nekrozu	0.106	0.658	-0.048
Zımpara granüler yapı	0.556	0.671	0.102

Cohen'in kapa katsayısı iki değerlendirici arasındaki karşılaştırmalı uyuşmanın güvenilirliğini ölçen bir istatistik yöntemidir [92]. Kappa sayısının yorumlanmasında < 0 : hiç uyuşma olmaması, 0.0-0.20: önemsiz uyuşma olması, 0.21-0.40: orta derecede uyuşma olması, 0.41-0.60: ekseriyetle uyuşma olması, 0.61-0.80: önemli derecede uyuşma olması, 0.81-1.00: neredeyse mükemmel uyuşma olması anlamına gelmektedir. Bizim çalışmamızda Kappa analizi sonuçlarına göre gözlemciler arası uyum şekil için 0.295 (orta derecede uyuşma); sınır için 0.251 (orta derecede uyuşma) ve santral hiler yapı için 0.240 (orta derecede uyuşma); ekojenite için 0.514 değeri ile ekseriyetle uyuşma sonucu ile istatistiksel olarak anlamlıydı fakat zımpara kağıdı ve koagülasyon nekrozu tanımlamalarında önemsiz uyuşma mevcuttu (Tablo 12).

Tablo 12. Gözlemciler Arası Uyumu Değerlendiren Kappa Analiz Sonuçları

Ekoik Özellikler	Anlamlılık	Kappa	Sensitivite	Spesifisite	PPD	NPD
Şekil	0.001	0.295	48.7	80.0	54.3	76.2
Sınır	0.001	0.251	90.0	37.7	51.1	83.9
Ekojenite	0.000	0.514	88.6	71.4	56.4	93.8
Santral hiler yapı	0.000	0.240	100.0	86.2	15.8	100.0
Koagülasyon nekroz	0.599	0.048	0.0	94.7	0.0	95.6
Zımpara granüler	0.265	0.073	34.9	75.8	78.9	30.9

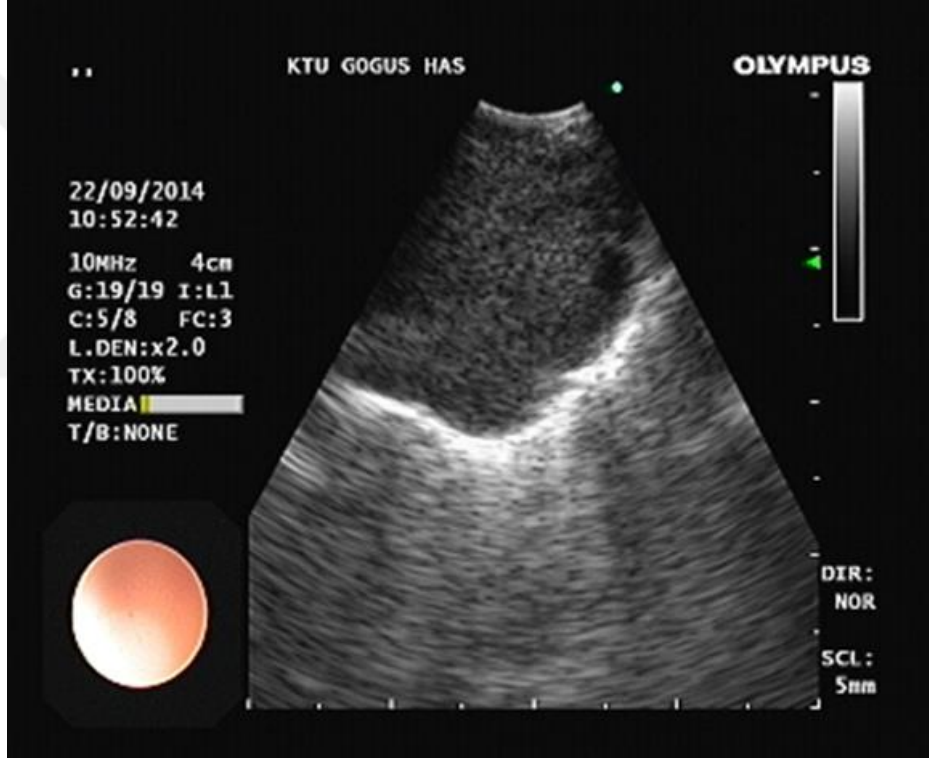
Gözlemcinin kendi içindeki uyumun başka bir yöntemle değerlendirilmesi için yapılan Kappa analizinde Gözlemci-2 (radyolog)'nin kendi içindeki uyumu şekil, ekojenite, santral hiler yapı, koagülasyon nekrozu ve zımpara granüler yapı için daha yüksek bulundu (Tablo-13).

Tablo 13. Gözlemcinin Kendi İçindeki Uyumu Değerlendiren Kappa Analiz Sonuçları

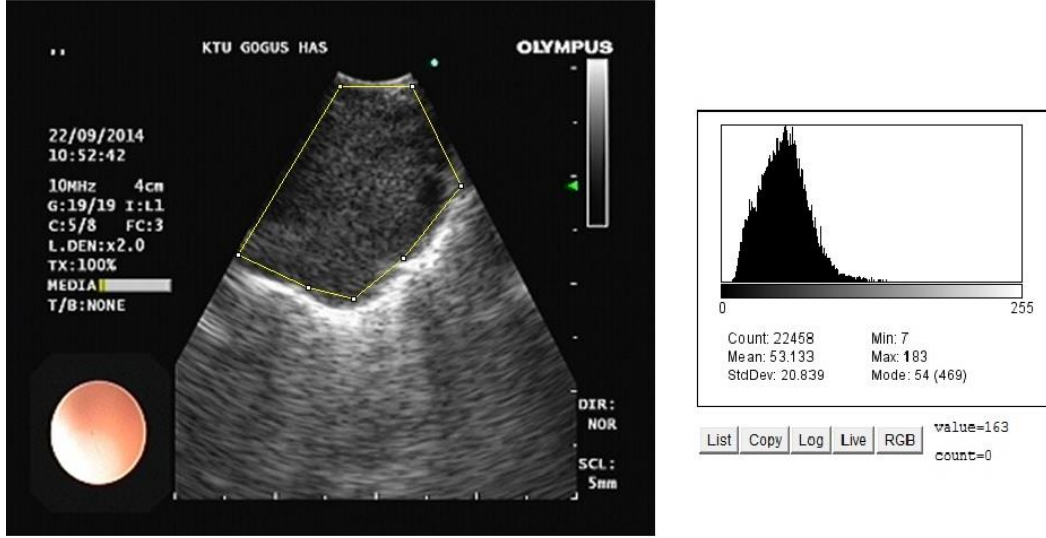
	Gözlemcinin kendiuyumu Mean kappa (K)	95% CI
Şekil gözlemci -1	0.514	0.342, 0.686
Şekil gözlemci -2	0.901	0.817, 0.985
Sınır gözlemci -1	0.667	0.508, 0.826
Sınır gözlemci -2	0.605	0.462, 0.748
Ekojenite gözlemci -1	0.552	0.409, 0.695
Ekojenite gözlemci -2	0.841	0.735, 0.947
Santral hiler yapı gözlemci -1	0.497	0.272, 0.722
Santral hiler yapı gözlemci -2	1.000	
Koagülasyon gözlemci -1	0.105	-0.171, 0.381
Koagülasyon gözlemci -2	0.654	0.287, 1.020
Zımpara gözlemci -1	0.521	0.354, 0.688
Zımpara gözlemci -2	0.671	0.522, 0.820

4.6. Ultrason Görüntülerinin Sayısal (Kantitatif) Değerlendirilmesinin Sonuçları

Çalışmamızda elde edilen ultrason görüntüleri bir görüntü işleme ve analiz programı (Image J görüntü analiz yazılımı) kullanılarak incelenmiş ve bu görüntülere ait histogramlar çıkarılmıştır (Şekil 22-23). Bu histogramlardan faydalanılarak görüntülerin mean, standart deviasyon, median, minimum ve maksimum gri değerleri, integrated dansite, skewness ve kurtosis değerleri, solidity, circularity, Feret's diameter ve roundness değerleri incelenmiştir. Bu değerlerin malign ve benign lezyonlara göre dağılımı incelenmiştir.



Şekil 22. EBUS ile Elde Edilen Bir Ultrason Görüntüsü (KTÜ Gögüs Hastalıkları A.D. Bronkoskopi Ünitesi EBUS Arşivinden alınmıştır)



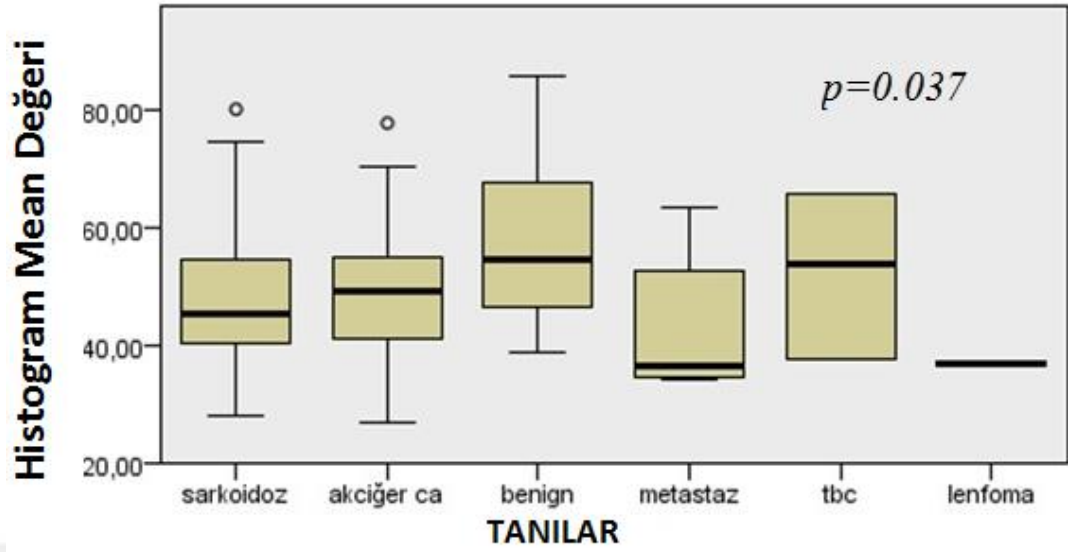
Şekil 23. Solda Ultrason Görüntüsünün Sınırları Manuel Olarak Seçilmiş ve Sağda Analiz Sonucu Elde Edilen Histogram Eğrisi (KTÜ Göğüs Hastalıkları A.D. Bronkoskopi Ünitesi EBUS Arşivinden alınmıştır)

Mediastinal lenfadenopatili hasta gruplarının kantitatif histogram bileşenlerinden olan seçili pikselin mean, median, standart deviasyon değerlerini veren nümerik değerlerin gruplar arası ortanca değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında bu kantitatif değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Tablo 14)

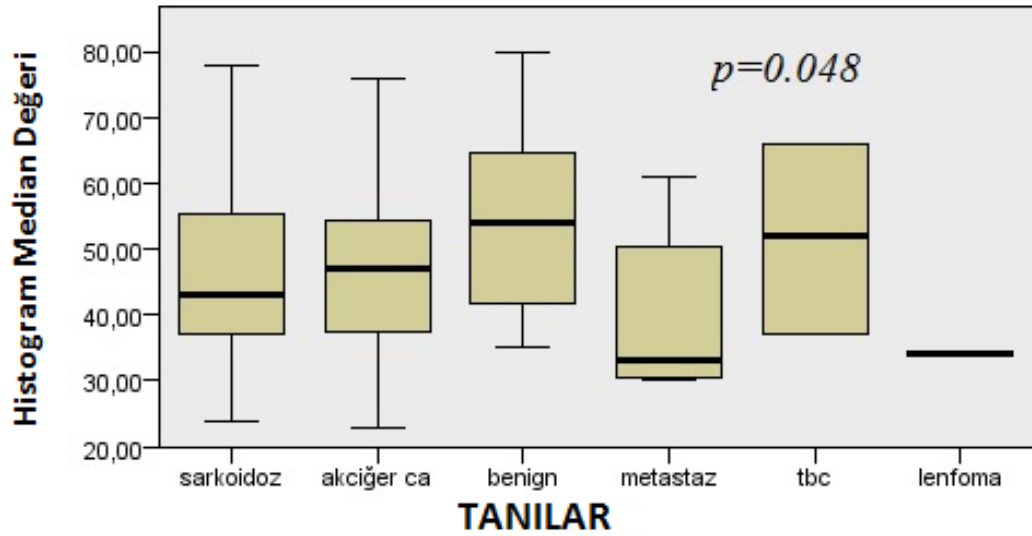
Gruplar arasındaki ilişkiyi göstermek için Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi non-parametrik test olarak yapıldı. Histogram mean, median, standart deviasyon nümerik değerlerinin ortancaları diğer değerlerin ortanca değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu, bunlar için bulunan p değerleri sırasıyla $p=0.037$; $p=0.048$; $p=0.018$ idi (Tablo 14 ve Şekil 24-25-26).

Tablo 14. Mediastinal Lenfadenopatili Hasta Gruplarının Kantitatif Histogram Nümerik Değerlerin Ortancalarının Karşılaştırılması

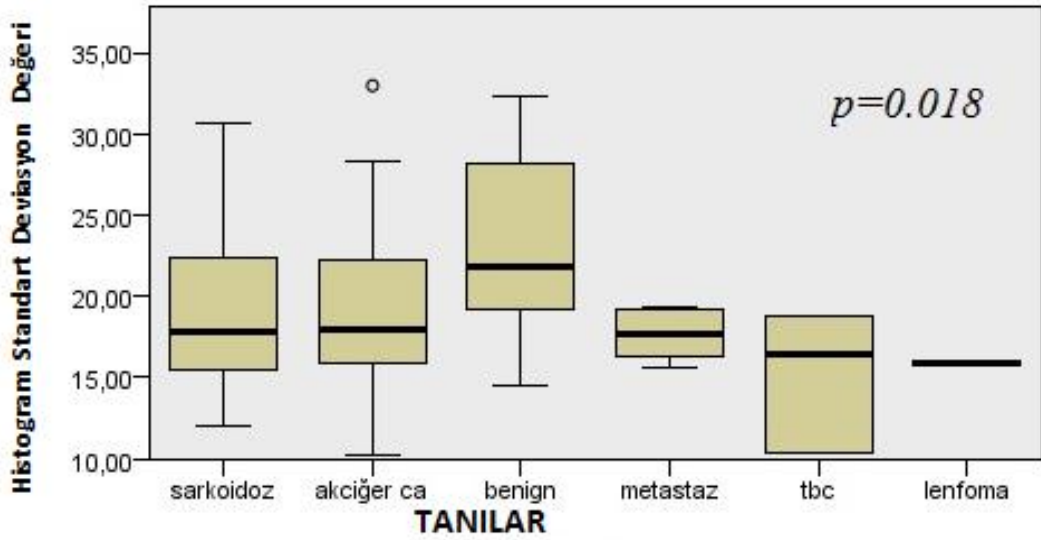
	Sarkoidoz (n: 36)	Akciğer Kanseri (n: 53)	Diğer Benign Lenfadenopatiler (n: 20)	Diğer metastatik lenfadenopatiler (n: 5)	Tüberküloz (n: 3)	Lenfoma (n:1)	p
Histogram Özellikleri	Histogram değeri(min- max)	Histogram değeri(min- max)	Histogram değeri(min- max)	Histogram değeri(min- max)	Histogram değeri(min- max)	Histogram değeri	
Kurtosis	1390 (-375-9250)	378 (-599-13300)	638 (-481-12700)	425 (-255-5610)	32 (-96-197)	1860	p>0.05
Skewness	1090 (-146-2370)	698 (180-2820)	818.5 (214-2500)	957 (489-2040)	519 (210-1190)	1150	p>0.05
Standart deviasyon	17.7 (11.9-30.6)	17.9 (10.2-32.9)	21.7 (14.5-32.4)	17.7 (15.5-19.3)	16.4 (10.4-18.7)	15.9	0.018
Mean	45.21 (28.15-80.29)	49.3 (26.6-77.9)	54.8 (38.7-86)	36.4 (34.2-63.4)	53.7 (37.5-65.7)	36.9	0.037
Median	43 (24- 78)	47 (23-76)	54 (35-80)	33 (30-61)	52 (37-66)	34	0.048
RawIntDen	739059.50	892297	799414	810144	876239	1090499	p>0.05
Solidite	1000	1000	1000	1000	1000	978	p>0.05
Minumum	11 (5-18)	9 (1-20)	9.5 (3-24)	9 (8-11)	11 (9-14)	8	p>0.05
Maksimum	152 (91-243)	153 (87-255)	179.5 (111-255)	148 (114-167)	116 (102-135)	124	p>0.05
Circularity	961	951	898	858	961	796	p>0.05
Ferret	168500	169000	160000	164000	154000	287000	p>0.05
Round	791	787	824	796	854	701	p>0.05



Şekil 24. Her Bir Grup İçin Histogramla Elde Edilen Kantitatif Mean Değerini Gruplar Arasında Karşılaştırmak İçin Yapılan Kruskal Wallis Tek Yönlü Varyans Analizinde Tüberküloz ve Sarkoidoz Dışındaki Benign Lezyonların Ortanca Değeri Diğer Gruplara Göre Yüksek Bulundu (ortanca değer: 54,8).



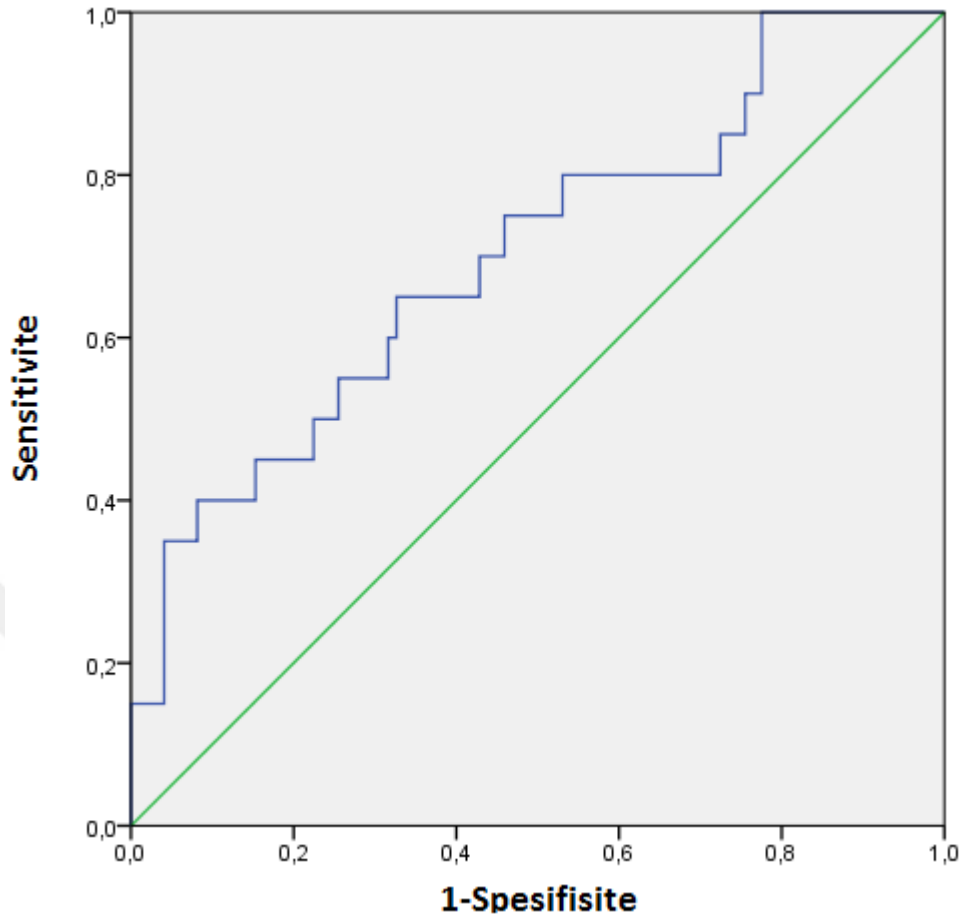
Şekil 25. Her Bir Grup İçin Histogramla Elde Edilen Kantitatif Median Değerini Gruplar Arasında Karşılaştırmak İçin Yapılan Kruskal Wallis Tek Yönlü Varyans Analizinde Tüberküloz ve Sarkoidoz Dışındaki Benign Lezyonların Ortanca Değeri Diğer Gruplara Göre Yüksek Bulundu (ortanca değer: 54)



Şekil 26. Her Bir Grup İçin Histogramla Elde Edilen Kantitatif Standart Deviasyon Değerini Gruplar Arasında Karşılaştırmak İçin Yapılan Kruskal Wallis Tek Yönlü Varyans Analizinde Tüberküloz ve Sarkoidoz Dışındaki Benign Lezyonların Ortanca Değeri Diğer Gruplara Göre Yüksek Bulundu (ortanca değer: 21.7)

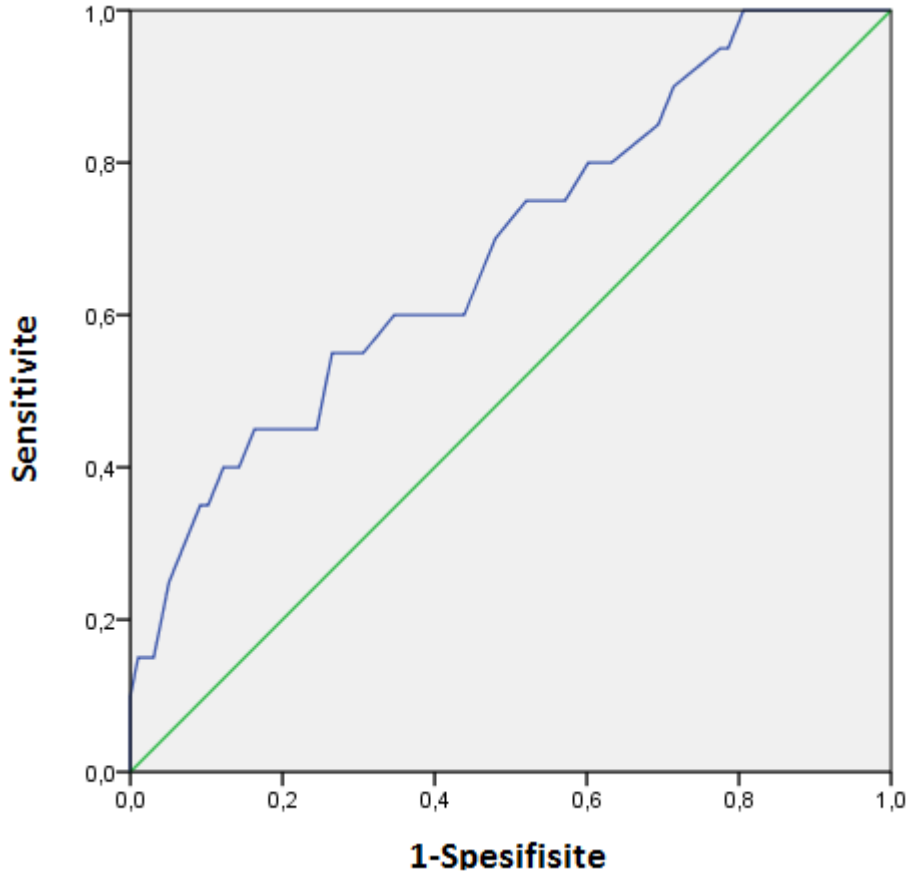
Çalışmamızda benign lezyonlar iki gruba ayrıldı. Sarkoidoz ve Tüberküloz dışındaki diğer benign lenfadenopatiler ayrı bir grup olarak ele alındı. Yapılan ROC (Receiver operating characteristic) analizinde Sarkoidoz ve Tüberküloz dışındaki diğer benign lenf düğümlerini malign lenf düğümlerinden ayırmada histogram mean, median ve standart deviasyon nümerik değerlerinin ortancaları anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.005$; $p=0.008$; $p=0.001$).

Diğer benign lenf düğümlerinin kantitatif histogram mean değeri için yapılan ROC analizinde malign lenf düğümleri ile ayırmda eşik değer (cut off) 45.7 bulundu. Bu değerın sensitivitesi %80, spesifisitesi %47 olarak tespit edildi (AUC:0.72; $p=0.005$; CI:0.57-0.83) (Şekil 27).



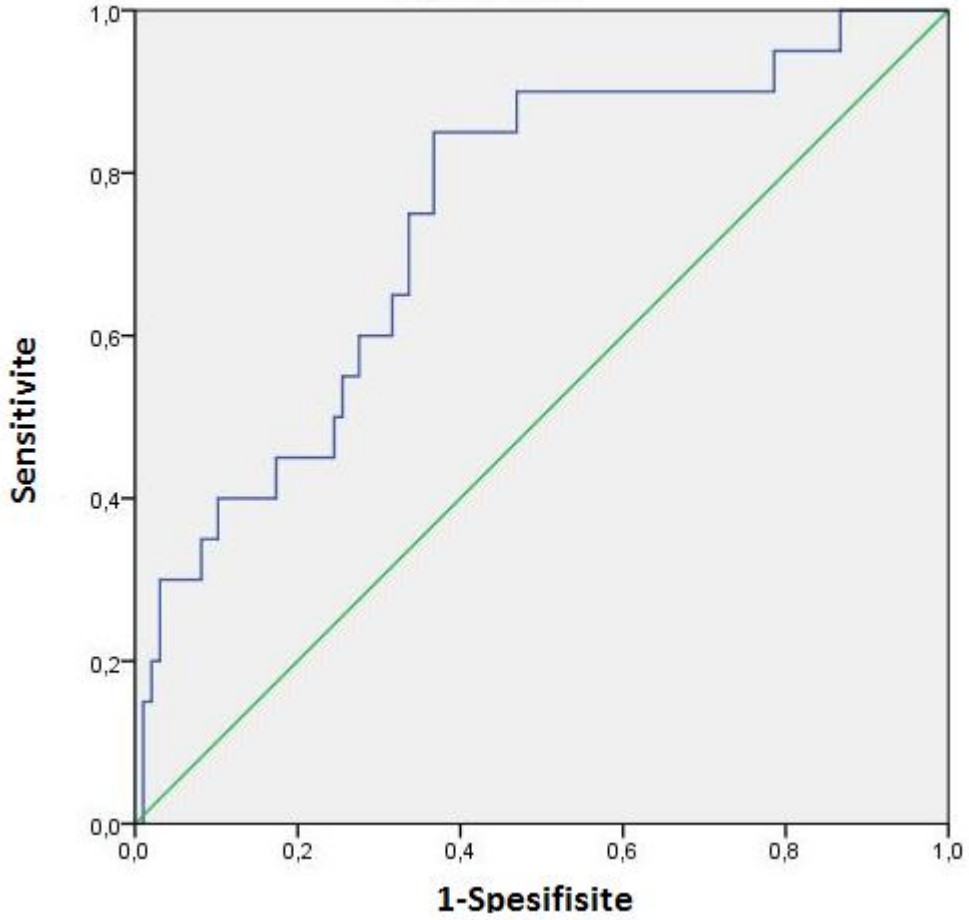
Şekil 27. ROC eğrisi, Sarkoidoz ve Tüberküloz Dışındaki Diğer Benign Lenf Dğümlerini Malign Lenf Dğümlerinden Ayırmadaki Kantitatif Histogram Mean Değeri. Eşik değer (cut off) 45.7 AUC:0.72 Sensitivite %80, spesifisite %47 (p=0.005; CI:0.57-0.83)

Diğer benign lenf dđümlerinin kantitatif histogram median değeri için yapılan ROC analizinde malign lenf dđümleri ile ayırmda eşik değer (cut off) 40.5 bulundu. Bu değerin sensitivitesi %80 spesifisitesi %40 bulundu. (AUC:0.68, p=0.008; CI:0.55-0.81) (Şekil 28).



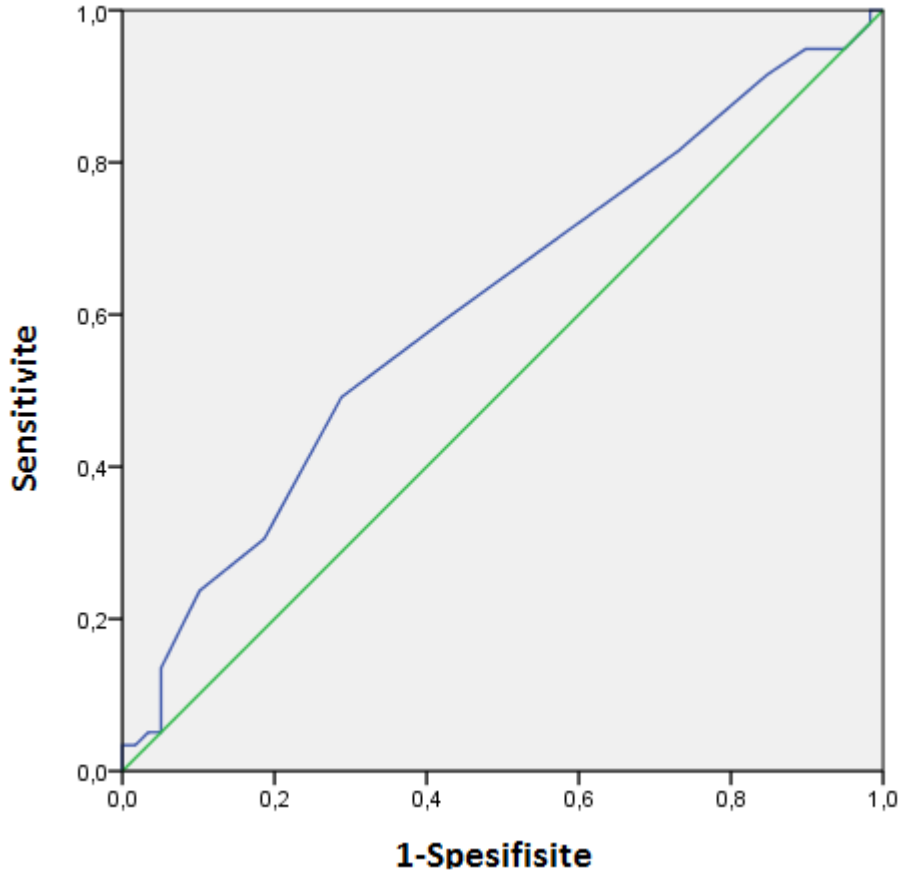
Şekil 28. ROC eğrisi, Sarkoidoz ve Tüberküloz Dışındaki Diğer Benign Lenf Dğümlerini Malign Lenf Dğümlerinden Ayırmadaki Kantitatif Histogram Median Değeri. Eşik değer (cut off) 40.5 AUC:0.68 Sensitivite %80, spesifisite %40 (p=0.008; CI:0.55-0.81)

Diğer benign lenf dğümlerinin kantitatif histogram standart deviasyon değeri için yapılan ROC analizinde malign lenf dğümleri ile ayırmda eşik değer (cut off) 19.06 bulundu. Bu değerin sensitivitesi %86 spesifisitesi %64 bulundu. (AUC: :0.74, p=0.001; CI:0.62-0.86) (Şekil 29).



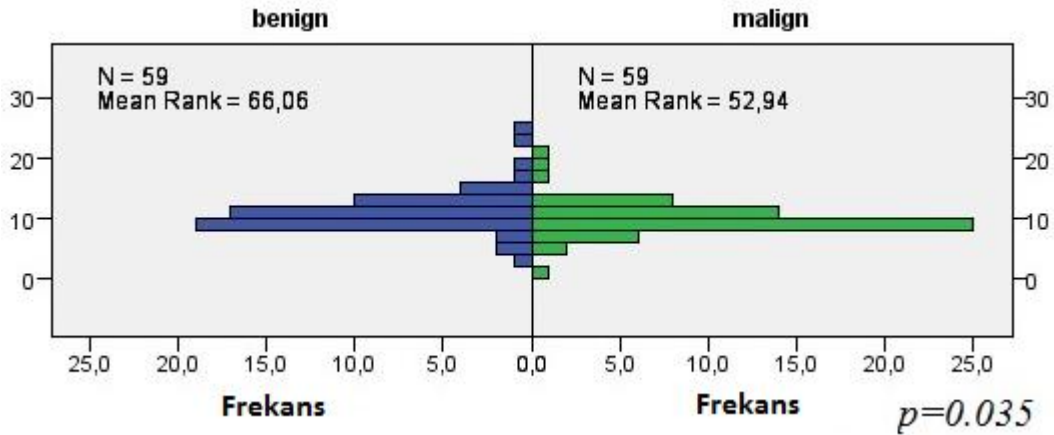
Şekil 29. ROC eğrisi, Sarkoidoz ve Tüberküloz Dışındaki Diğer Benign Lenf Dğümlerini Malign Lenf Dğümlerinden Ayırmadaki Kantitatif Histogram Standart Deviasyon Değeri Eşik Değeri (cut off) 19.06, AUC:0.74 Sensitivite %86, spesifisite %64 ($p=0.001$; CI:0.62-0.86)

Tüm benign lenf dğümleri değerlendirildiğinde ise benign lenf dğümlerinin malign lenf dğümlerinden ayırımında yapılan ROC analizinde histogramı oluşturan minimum gray scale kantitatif değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu. ROC analizinde eşik değeri (cut off) 8.5, AUC:0.61 Sensitivite %81, spesifisite %38 bulundu ($p=0.037$; CI:0.50-0.71) (Şekil 30)



Şekil 30. Bütün Benign Lenf Dğümlerini Malign Lenf Dğümlerinden Ayırmada Anlamlı Bulunan Kantitatif Minimum Gray Scale İin Yapılan ROC Analizinde Eşik Değer (cut off) 8,5, AUC:0,61 Sensitivite %81, spesifisite %38 bulundu ($p=0,037$; CI:0,50-0,71)

Tüm lenf dğümleri değerlendirildiğinde ise Benign- Malign lenf bezi ayırımında histogramı oluşturan minimum gray scale kantitatif değeri için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,035$) (Şekil 31, Tablo 15)



Şekil 31. Malign ve Benign Lenf Dğümleri Arasında Minimum Gray Scale Kantitatif Değeri İin İki Grup Arasında İstatistiksel Farkı Veren Grafik

Tablo 15. Malign ve Benign Lenf Düğümleri Arasında Minimum Gray Scale Kantitatif Değeri İçin İki Grup Arasında İstatistiksel Olarak Anlamlı Fark Bulundu (p=0.035)

	Malign (n:59)	Benign (n: 60)	P değeri
Histogram Değerleri	Değer(min-max)	Değer(min-max)	
Mean	47.8 (26.6-77.9)	48.3 (28.1-86)	.233
StdDev	17.7 (10.2-32.9)	19 (10.4-32.3)	.183
Min	9 (1-20)	10 (3-24)	.035
Max	151 (87-255)	157 (91-255)	.421
IntDen	772473	854869	.563
Median	45 (24-80)	45 (23-76)	.201
Skew	758 (-599-13300)	929 (-481-12700)	.071
Kurt	425 (-599-13300)	1270 (-481-12700)	.136
Solidity	1000	1000	.682
circularity	961	961	.508
Feret	169000	165000	.276
Round	787 (500-996)	810 (540-987)	.759

Hastalar arasında alt grup analizi yapıldığında ise akciğer kanseri ve sarkoidoz grupları arasında minimum gray scale, skewness ve kurtosis kantitatif değerleri için istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p= 0.029, p=0.024, p=0.22) (Tablo 16)

Tablo 16. Akciğer Kanseri ve Sarkoidoz Grupları Arasında Histogram Değerleri Tablosu

	Akciğer ca (n:53)	Sarkoidoz (n:36)	P değeri
HistogramDeğerleri	Değer(min-max)	Değer(min-max)	
Mean	49.3 (26.6-77.9)	45.2 (28.1-80.2)	.485
StdDev	17.9 (10.2-32.9)	17.7 (11.9-30.6)	.884
Min	9 (1-20)	11 (5-18)	.029
Max	153 (87-255)	152 (91-243)	.963
IntDen	892297	739059	.444
Median	47 (23-76)	43 (24-78)	.598
Skew	698 (180-2820)	1090 (-146-2370)	.024
Kurt	378 (-599-13300)	1390 (-375-9250)	.022
Solidity	1000	1000	.685
circularity	951	961	.607
Feret	169000	168500	.314
Round	787 (500-996)	791 (540-986)	.834

5. TARTIŞMA

İlk bronkoskopi Gustav Killian tarafından 1887 yılında Almanya'da yapılmış [70] ve ilk fleksibl bronkoskopi İkedada tarafından 1960'lı yıllarda geliştirilmiştir [93]. Yıllar geçtikçe bronkoskopi tekniği gelişmiş, endikasyonları genişlemiş, standart bronkoskopiye eklenen çeşitli cihazlar ile prosedür genişletilmiştir. Günümüzde bronkoskopi işlemi rijit ve fileksibl cihazlarla yabancı cisim çıkarma, havayolu değerlendirmesi, örneklenmesi ve tedavi amaçlarını içeren geniş bir endikasyonla kullanılmaktadır.

Endobronşial ultrasonografi yöntemi de bu gelişmiş yöntemlerden birisidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik tanısal yöntemlerin özellikle akciğer kanseri evrelemesinde yetersiz kalması sonucu endobronşial ultrason geliştirilmiştir. Endobronşial ultrasonografi (EBUS) yöntemi, 2000'li yıllarda aktif kullanılmaya başlanmış az invaziv bir tekniktir [50]. Bazen BT'de görülemeyen lenf düğümleri EBUS incelemesi sırasında saptanabilir ve kısa çapı 3 mm kadar küçük olan lezyonlar bile EBUS ile örneklenebilir [7, 94-96].

Mediastinal lenf düğümü evrelemesinde altın standart mediastinoskopidir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda EBUS, EBUS ve EUS prosedürlerinin birlikteliğinin mediastinoskopi kadar parlak sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Yasufuku ve ark. 2011 yılında 159 hastayı kapsayan patolojik N evrelemesinin yapıldığı çalışmalarda EBUS ve mediastinoskopi arasında fark bulunmamıştır [97].

Kliniğimizde 2010 yılından beri EBUS işlemi yapılmakta ve yaklaşık 600 vakaya herhangi bir majör komplikasyon gelişmeden işlem uygulanmıştır. Kliniğimizde konveks prob kullanılmakta ve EBUS işlemi için gereken endikasyon mediastinal lenf düğümü değerlendirmesi gerekli tüm vakaları içermektedir. Örneğin akciğer kanseri evrelemesi ve preoperatif mediastinal değerlendirme, sarkoidoz-tüberküloz gibi benign mediastinal lenfadenopati yapan hastalıkların tanısı, lenfoma ve diğer metastatik malignitelerin tanısı bu endikasyonlar arasındadır.

EBUS işlemi sırasında elde edilen ultrasonografik görüntüler dondurulabilir, boyut ölçülebilir ve doppler modu sayesinde vasküler yapılardan ayrımı yapılabilir. Ultrason görüntülerinin sonografik özellikleri kullanılarak çeşitli değerlendirmeler yapılabilir. Tek bir sonografik özellik normal bir lenf düğümünü malign bir lenf düğümünden ayıramaz ancak boyut, şekil, ekojenite, lenf düğümü yerleşimi, vasküler karakteristiği gibi kriterlerin kombinasyonu bu ayrımı yapabilir.

EBUS çalışmaları ilk başladığı 90'lı yıllarda Hurter ve Hanrath'ın yaptığı incelemede normal akciğer dokularının sonografik özellikleri tanımlanmıştır. Buna göre bronş duvarı oldukça ekojenik trilaminar bir yapıya sahip, pulmoner arterlerin duvarı ekojenik ve pulsatil değişiklikler ile ayırt edilebilir, bronşial sekresyonlar hipoekojenik ve lümen içinde hareket eden hava kabarcıkları şeklinde görüntülenmiş; bronşial karsinomlar ise hipoekojenik izlenmiştir [34].

Fritscher-Ravens ve ark. EUS ile yaptıkları çalışmada benign lenf düğümü özellikleri hiperekoik yağlı merkez, merkezi kalsifikasyon (eski granümatöz hastalık) varlığı, sınırları keskin olmayan ve uzun oval şekilli olması olarak tanımlanmıştır [98].

Ultrason kanser teşhisinde yüksek sensitiviteye sahip bir yöntemdir [99]. İlk defa baş boyun kanserlerinde kullanılan yüzeysel ultrason görüntülerinde ekoik özellikler ile malign lenf düğümleri özellikleri tanımlanmıştır [7, 46]. Daha sonra yapılan çalışmalarda servikal lenf düğümü ekoik özellikleri torasik maligniteler ve meme kanserinde kullanılmıştır [100]. Yapılan incelemelerde özellikle lenf düğümünde koagülasyon nekrozu bulunması malignite açısından anlamlı kabul edilmiştir [101, 102]. Bununla birlikte mediastinal lenf düğümü değerlendirmesine 1990'larda giren endoskopik ultrasonografide de ultrason görüntülerinin ekoik özellikleri kullanılarak malignite kriterleri tanımlanmıştır [84, 103]. Servikal lenf düğümüne yönelik ve EUS ile yapılan çalışmalar sonucunda boyut >10 mm, yuvarlak şekil, düzenli keskin sınırlar, heterojen ekojenite, santral hiler yapı yokluğu ve koagülasyon nekrozu varlığı metastik lenf düğümü özellikleri olarak tanımlanmıştır [7].

Tüm bu çalışmalar sonucunda EBUS ile elde edilen ultrason görüntülerinde de sonografik özelliklerin anlamlı olabileceği fikri ortaya atılmıştır. İlk defa Fujiwara

ve ark. EBUS ile görüntülenen lenf düğümlerinin ekoik özellikleri ile malign lenf düğümlerini niteleyen kriterler belirlemişlerdir. EBUS ekojenik özellikleri hücrelerin yerleşimi ve fibroz stromanın miktarı ile yakın ilişkilidir [7]. Yapılan bu çalışmada 487 hasta ve 1061 lenf düğümü görüntüleri 6 kritere göre değerlendirilmiştir. Bu kriterler 1) boyut, 2) şekil (yuvarlak ya da oval), 3) sınır özellikleri (düzenli ya da düzensiz), 4) ekojenite (homojen ya da heterojen), 5) santral hiler yapı varlığı ya da yokluğu, 6) koagülasyon nekrozu olup olmadığıdır. Bu kriterlerden 4'ü lenf düğümü metastazı için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bunlar yuvarlak şekil, keskin düzenli sınırlar, heterojen ekojenite ve koagülasyon nekroz işareti bulunmasıdır. Bu çalışmanın limitasyonu benign hastaların çalışmaya alınmamış olmasıdır [7]. Bizim çalışmamızda da bu kriterlerden 1) şekil (yuvarlak ya da oval), 2) sınır özellikleri (düzenli ya da düzensiz), 3) ekojenite (homojen ya da heterojen), 4) santral hiler yapı varlığı ya da yokluğu, 5) koagülasyon nekrozu olup olmadığı kullanılmıştır. Bu kriterlere ek olarak daha önce Özgül ve arkadaşlarının sarkoidoz hastalığı için tanımlamış olduğu zımpara granüler görüntü kriterlere dâhil edilmiştir [9].

Özgül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sonografik özelliklerden homojen ekojenite ve granüler yapının bulunması sarkoidoz açısından anlamlı bulunmuştur [9]. Çalışmamızda zımpara granüler görüntü benign lezyonlar için anlamlı bulunmuştur ($p=0.028$). Sarkoidoz hastaları incelendiğinde 37 hastanın 30'unda (%81.1) zımpara granüler görüntü var olduğu saptanmıştır.

Fujiwara'nın çalışması ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda ekoik özelliklerden yuvarlak şekil, keskin düzenli sınırlar, heterojen ekojenite ve koagülasyon nekroz işaretinde belirgin anlamlılık bulunmamıştır. Fujiwara ve arkadaşları yalnızca malign lezyonları ele alırken bizim çalışmamızda benign ve malign lezyonlar incelenmiştir. Çalışmamızda yalnızca malign lezyonlar ele alındığında santral hiler yapı olmaması malignite açısından anlamlı sonuçlanmıştır ($p=0.001$). Diğer özellikler arasında farklılık saptanmamıştır.

Fujiwara'nın çalışmasında da belirtildiği üzere metastatik lenf düğümleri EBUS morfolojik özellikleri ile tahmin edilse bile biyopsi yapılması gerekliliğini ortadan kaldırmaz [7]. Metastaz açısından şüphelenilen lenf düğümlerinden mutlaka biyopsi alınmalıdır. Ekoik özelliklere göre yapılan tanısal tahminler ile patoloji

sonucu non-diagnostik veya benign gelen durumlarda yapılan ön değerlendirmeler ile gereksiz tekrarlanan biyopsiler ve mediastinoskopi gibi daha invaziv işlemlerin önlenmesi amaçlanmaktadır. Bu alanda biyopsi ile eş zamanlı değerlendirme yapan bir sitopatoloğun işleme eşlik etmesi tanı oranlarını artıracaktır. ROSE (rapid on-site pathological evaluation) ile EBUS işlemi sırasında alınan materyalin eş zamanlı olarak patolojik değerlendirilmesi ve yeterli materyal olduğuna kanaat edildiğinden patoloji sonuçlarında karşılaştığımız yetersiz numune veya non-diagnostik sonuçlarının azalması sağlanmaktadır [104]. Böylelikle gereksiz biyopsi tekrarı ve ileri invaziv işlemlerin önüne geçilmektedir. Çalışmamızda eş zamanlı patolojik bulunmadığından bu değerlendirme yapılamamıştır.

Kliniğimizde EBUS işleminde konveks prob kullanılmaktadır. Literatürde periferik pulmoner lezyonların değerlendirmesinde kullanılan radyal prob ile elde edilen ultrason görüntülerinin ekoik özellikleri de incelenmiştir. Kuo ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada düzenli sınırlar, lenf düğümünde lineer hava bronkogramı bulunmaması ve heterojen ekojenite olmak üzere 3 kriter belirlenmiştir. Bu üç kriteri taşıyan lezyonlar neredeyse kesinlikle malign olarak sonuçlanmıştır (PPD %100 ve NPĐ % 93.7). Ve bu üç kriterin yokluğu malignite dışlanması için yeterli kabul edilmiştir [85]. Çalışmamızda 59 malign hastadan 37'sinin sınırları düzenli ve 22'sinin sınırlarını düzensiz olarak değerlendirilmiştir. Ekojeniteye bakıldığında ise 46 hasta homojen ve 13 hasta heterojen olarak sonuçlanmıştır ve bunlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Kurimoto ve ark. yaptığı başka bir çalışmada 69 hasta ve 124 lenf düğümü çalışmaya alınmış, malign ve benign lezyonların ayırt edilmesi ve akciğer kanseri subtiplerinin ayrımı amaçlanmıştır. Lezyonlar internal ekojeniteleri, vasküler paterni ve hiperekoik alanların morfolojisine göre sınıflandırılmıştır. Tip-1 homojen patern; Tip-1a damar ve bronş yapıları içeren homojen paternde lenf düğümleri pnömoni ve organize pnömoni; Tip- 1b damar ve bronş yapıları içermeyen homojen patern ise çoğunlukla organize pnömoni ve tüberküloz olarak sonuçlanmış. Tip 2 hiper ekoik patern; Tip-2a damar yapı içermeyen lineer çizgiler içeren hiperekoik yapıda tüm vakalar adenokarsinom; Tip- 2b damar yapıları içeren hiperekoik lineer çizgilenmeler olan vakaların çoğu iyi diferansiye adenokarsinom olarak sonuçlanmış. Tip 3 heterojen patern; Tip- 3a hiperekoik noktalanmalar ve kısa çizgilerle heterojen

patern adenokarsinom ağırlıklı ve bir vakada skuamöz hücreli karsinom, Tip-3b hiperekoik noktalanmalar ve kısa çizgiler içermeyen heterojen patern kötü diferansiye adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olarak sonuçlanmıştır [44]. Çalışmamızda akciğer kanseri subtiplerine yönelik inceleme yapılmamıştır. Daha geniş hasta sayısına sahip seriler ile bu analizlerin yapılması gerekmektedir.

EBUS sonografik özellikleri malign hastalıkların yanısıra benign mediastinal lenfadenopati yapan hastalıklarda da çalışılmıştır. Literatürde sonografik özellikleri ile sarkoidoz ve tüberküloza yönelik çalışmalar mevcuttur. Dhooria ve ark. yapmış olduğu çalışmada tüberküloz ve sarkoidoz ayırımı için incelenen lenf düğümü ekoik özelliklerinden heterojen ekojenite ve koagülasyon nekroz işareti bulunması tüberküloz lehine sonuçlanmıştır [105]. Çalışmamızda yeterli tüberküloz hastası olmaması nedeni ile bu değerlendirme yapılamamıştır. Bu konuda geniş tüberküloz serilerini içeren EBUS çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Daha önce bahsedildiği gibi bu alanda ülkemizde yapılan tek çalışma olan Özgül ve ark. yaptığı çalışmada sarkoidoz için tanısal kriterler belirlenmesi amaçlanmış ve lenf düğümünün >10 mm boyut ve granüler yapı içermesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [9].

Yukarıda bahsedilen, EBUS ile görüntülenen lenf düğümlerine yönelik yapılan sonografik ve morfolojik özelliklerin incelendiği çalışmalar literatürde yeni yeni yerini almaktadır. Bu çalışmaların limitasyonu görsel olarak yorumlanmaya dayalı olduğundan subjektif sonuçlar verebilmesidir. Sonuçta EBUS işlemi öğrenme eğrisi olan girişimsel bir işlem olduğundan, bu işlemi yapan operatörün ultrason değerlendirmesi konusunda oldukça deneyimli olması gerekmektedir. Bu çalışmaların internal validitesi ve aynı zamanda eksternal validitesini de etkileyen genellemeleri de etkileyecek bir limitasyondur.

Çalışmamızda bu limitasyonun da objektif bir şekilde değerlendirilebilmesi ve validasyonunun yapılması hedeflenmiştir. Bunun için EBUS da deneyimli bir klinisyen ve ultrason konusunda deneyimli bir radyolog görüntüleri karşılaştırmalı olarak incelemiştir. Elde edilen sonuçlarda gözlemcinin kendi içindeki uyum ve gözlemciler arası uyum (intra-inter observer variability) değerlendirilmiştir. Korelasyon analizi sonuçlarına göre gözlemciler arası uyum en iyi ekojenite ve

santral hiler yapı kriterlerindeydi. Gözlemcilerin kendi içindeki uyum değerlendirildiğinde Gözlemci-2 (radyolog)'nin kendi içindeki uyumu şekil, sınır, ekojenite, santral hiler yapı, koagülasyon nekrozu ve zımpara granüler yapı için daha yüksek bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda gözlemcinin kendi içindeki uyum ve gözlemciler arası uyum yalnızca Garcia-Olive ve ark. yaptığı çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmada 21 hastanın EBUS görüntüleri yedi farklı merkezden EBUS konusunda en az üç yıl deneyimli sekiz bronkoskopist tarafından değerlendirilmiş, şekil ve boyut özellikleri açısından gözlemcilerin kendi içinde ve gözlemciler arasında yüksek oranda uyum bulunmuştur. Bakılan diğer özelliklerden nekroz, santral hiler yapı, heterojen ekojenite, sınır özellikleri açısından tatmin edici bir uyum bulunamamıştır [106]. Çalışmamızda ise gözlemci-1 (klinisyen) kendi içindeki uyumu sınır özelliğinde, gözlemci-2 (radyolog)'nin kendi içindeki uyumu şekil, ekojenite, santral hiler yapı, koagülasyon nekrozu özelliğinde daha yüksek iken zımpara granüler yapı için birbirine yakın değerler mevcuttu. Gözlemciler arası uyumda ise şekil, sınır ve santral hiler yapı için orta derecede; ekojenite ekseriyetle uyumluydu. İstatistiksel olarak radyoloğun kendi içindeki uyumu istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Gözlemciler arası uyumda en fazla uyum 0.514 ile ekojenitede izlenmiştir. Bunun anlamı ekojeniteyi değerlendirmede tesadüfi olmayan uyum %51.4 oranındadır. Diğer çalışmalarda değerlendirmeyi tamamen klinisyenlerin yapmış olmasına karşın çalışmamız radyolog ve klinisyen değerlendirmesinin karşılaştırılmasına olanak vermektedir ve bu fark istatistiksel olarak ortaya konulmuştur. Hem Garcia-Olive ve ark.'nın, hem de bizim çalışmamızın gösterdiği üzere ekojenite üzerinden giden kalitatif (nitel) değerlendirmeler kısıtlılıklar içermektedir ve bu da aslında bu konudaki çalışmaların internal validite ve eksternal validitesini etkileyen bir durumdur. Bunu aşmanın yolu ekojenitenin kantitatif (nicel)-nümerik değerlerle değerlendirilmesinden geçmektedir.

Bu problemi aşmak için ultrason görüntüsünün sayısal olarak değerlendirilebildiği görüntü analiz programları kullanılmıştır. Bu şekilde ultrason görüntüsüne ait sayısal değerler elde edilebilmiş ve kantitatif ölçümler yapılabilmektedir. Bu yöntemlerden birisi olan Image-j programı daha önce sağlık alanında yapılan çalışmalarda kullanılmış bir görüntü işleme programıdır. Endometrial patolojilerin değerlendirilmesi, yumuşak dokuya ait tomografi

görüntülerinin analizi ve bir çalışmada mediastinal lenf düğümlerinin ultrasonografik görüntülerini değerlendirmede kullanılmıştır [107-109]. Biz de çalışmamızda elimizdeki ultrason görüntülerinin sayısal verilerini değerlendirmek için bir görüntü işleme ve analiz programı olan Image –j (<http://rsb.info.nih.gov/ij/> adresinden serbest olarak ulaşılabilmektedir) programını kullandık.

Görüntü analizi yapılırken öncelikle bir ilgi alanı seçilmekte ve bu alan üzerinde çalışılmaktadır. Değerlendirilecek olan ilgi alanı (region of interest- ROI) seçimi her çalışmada farklı yapılmıştır. Örneğin İmai ve ark. işlem esnasında lenf düğümünün ultrason görüntüsünde kullanıcının rastgele seçtiği farklı alanlardan 3 adet kare görüntü kullanmıştır [109]. Morikawa ise lenf düğümü germinal merkezinden 3-5 mm periferde kalsifikasyon ve vasküler yapılardan uzak bir alan seçmiştir [110]. Edey ve Nguyen'in yaptığı çalışmalarda ise farklı bir görüntü işleme sistemi kullanılmış ve lenf düğümünün tümü ilgi alanı olarak seçilmiştir [111, 112]. Bizim çalışmamızda lenf düğümü içerisindeki kalsifikasyonlar, vasküler alanlar ve diğer yapılar lenf düğümünün karakteristiğini belirleyen esas özellikler olduğundan lenf düğümünün tamamı manuel olarak seçilerek değerlendirme içerisine alınmıştır.

Imai ve ark. yapmış olduğu çalışmada Image–j programı kullanılarak görüntülerin minimum, maksimum, mean piksel değerleri ve standart deviasyonu hesaplanmış; bunlardan standart deviasyon ve mean değerleri hesaplanarak sarkoidoz ve akciğer kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.01$) [82]. Bu çalışmada lenf düğümü histogram analizi için yapılan ölçümler lenf düğümünün 3 ayrı bölgesinden küçük alanlar seçilerek random yapılmıştır bununla germinal merkez etkisinden kaçınılabileceği üzerinde durulmuştur ancak ölçümlerin ne kadarının germinal merkezden uzak ya da yakın yapıldığını kestirmek olanıklı değildir. Bizim çalışmamızda olası bu etki herbir lenf düğümüne eşit dağıtılmak üzere tüm lenf düğümü alanı taranarak internal validasyon sağlanmaya çalışılmıştır.

Bizim çalışmamızda manuel olarak tüm lenf düğümü sınırları seçilerek “ImageJ” programı ile lenf düğümünün histogramı elde edilmiştir. Bu histogram ile mean, standart deviasyon, median, minimum ve maksimum gri değerleri, integrated dansite, skewness ve kurtosis değerleri, solidity, circularity, Feret’s diameter ve roundness değerleri hesaplanmıştır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda mean,

median, standart deviasyon değerlerini veren nümerik değerlerin gruplar arası ortanca değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında bu kantitatif değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.037$; $p=0.048$; $p=0.18$). ROC (Receiver operating characteristic) analizinde sarkoidoz ve tüberküloz dışındaki diğer benign lenf düğümlerini malign lenf düğümlerinden ayırmada histogram ile elde edilen nümerik değerlerden mean, median ve standart deviasyon değerlerinde anlamlı farklılıklar bulundu ($p=0,005$; $p=0.008$; $p=0.001$).

ROC analizinde histogram mean değeri için tüberküloz ve sarkoidoz dışındaki benign lenf düğümlerini malign lenf düğümlerden ayırımında eşik değer (cut off) 45.7 bulundu. Bu değerin sensitivitesi %80, spesifisitesi %47 olarak tespit edildi (AUC:0.72; $p=0.005$; CI:0.57-0.83). Bu özellikle akciğer kanseri evrelemesinde EBUS yalancı negatif lenf düğümlerinin değerlendirilmesinde daha fazla hasta grubuyla gücü arttırılmış çalışmalarla validasyonu yapıldığında önemli veriler verebilecek bir bulgudur. ROC eğrisi, sarkoidoz ve tüberküloz dışındaki diğer benign lenf düğümlerini malign lenf düğümlerinden ayırmada kantitatif histogram standart deviasyon değeri için eşik değer (cut off) 19.06 AUC:0.74 Sensitivite %86, spesifisite %64 bulunmuştur. Nguyen ve ark yaptığı çalışmada ise bakılan histrogram standart sapma eşik değeri 22.45 tespit edilmiş ve AUC değeri 0.81 olarak tespit edilmiştir [111].

Elde edilen ultrason görüntülerinin daha kapsamlı görüntü işleme ve analiz programları eşliğinde daha geniş ve lenfoma, tüberküloz gibi spesifik serilerde güçlü power analizi ile incelenmesi görüntülerin sayısal değerlerinin elde edilmesi ve genellenebilmesi adına gelecek vaatetmektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Bunlardan birisi konveks prob EBUS ile elde edilen ultrason görüntüsünde lenf düğümünün tamamının görüntülenemiyor olması nedeni ile şekil ve boyut değerlendirmelerinin yoruma dayalı olmasıdır. Ancak Nguyen'in yapmış olduğu bir çalışmada lenf düğümünün görüntü analizinin şekil ve boyuttan bağımsız olduğu gösterilmiştir [111]. Ayrıca aynı çalışmada farklı bir software yöntemi ile yapılan lenf düğümü haritalandırılmasında gri skala yapısal özelliklerinden ve ROI den yararlanılarak piksel değerleri ve entropi ölçümü yapılmıştır. Ancak benign-malign ayırımında anlamlı parametre olarak elde edilen entropi değerinin ROC analizinde elde edilen AUC değeri 0.58 bulunmuş olup, bu oran düşük doğruluk-kesinlik (accuracy)

aralığına düşmektedir (malignensi için elde edilen 5.94 eşik değeri için sensitivite %51, spesifisite %71 bulunmuştur). Bizim çalışmamızda Image-J ile elde ettiğimiz benign lenf düğümlerini malign lenf düğümlerden ayrımındaki eşik değeri (cut off) 45.7 değeridir. Bu değerin sensitivitesi %80, spesifisitesi %47 olarak bulunmuştur ve AUC: 0.72 olup daha yüksek bir doğruluk-kesinlik oranına sahiptir.

Bir diğer limitasyonumuz ise çalışmamızda EBUS ile alınan biyopsisi eş zamanlı patolojik değerlendirmeye imkân sunan On-Site patolojik değerlendirme (ROSE) yöntemi yapılamamış olmasıdır.

Çalışmamızda her hastanın pozitron emisyon tomografisi (PET) olmadığından bu konuya yönelik inceleme yapılamamıştır.

Çalışmamızın bir başka limitasyonu ise tüberküloz ve lenfoma hasta sayılarının az olmasıdır. Sonografik özelliklerin görüntü işleme analizi ile yapılan sayısal verilerin elde edildiği yöntemler ile daha fazla tüberküloz ve lenfoma hastası ile yapılacak çalışmalar ile kantitatif bir skorlama sistemi oluşturulabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda görüntülerin dansitesini ve piksel yoğunluğunu ölçmek için haricen Image –J programı kullanılmıştır. Bu ölçümleri yapmak şimdilik EBUS probu ile mümkün değildir. Bronkoskoplar ve EBUS ultrason görüntüleme merkezine dansite- ekojenite ölçüm özelliğinin eklenebilmesi halinde biyopsi yapılırken aynen doppler özelliği gibi dansite ve homojenite ölçümleri yapılarak biyopsi alınacak lezyonun seçilmesinde önemli adımlar katedilebileceğine inanmaktayız. Sonuç olarak mediastinal lenf düğümlerinin ultrason görüntülerinin ekoik özellikleri, histogram verileri, PET CT tutulumları hep birlikte değerlendirilerek bir skorlama sistemi oluşturulabilir. Ve bu biyopsi esnasında hangi lenf düğümlerinin örnekleneceğini seçmek adına yol gösterici olacaktır.

Ülkemizde malign ve benign hastalıkların EBUS ekoik özelliklerini değerlendiren başka bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız ulusal literatürde malign ve benign hastalıkların ayrımı için EBUS ekoik özelliklerini ve görüntü işleme programları ile elde edilen kantitatif verileri değerlendiren ve gözlemciler arası ve gözlemcinin kendi içindeki değişkenlikleri de birlikte ölçen bildiğimiz ilk çalışmadır.

6. SONUÇLAR

- 1- Mediastinal lenf düğümlerinin EBUS ile elde edilen ultrason görüntülerinin değerlendirmesinde Zımpara Granüler Görüntüye sahip olması benign lezyonlar için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.028).
- 2- Gözlemcinin kendi içindeki ve gözlemciler arası uyum değerlendirildiğinde bir radyoloğun görüntüleri incelemesi klinisyene göre daha uyumlu sonuçlanmıştır.
- 3- Sarkoidoz ve tüberküloz dışındaki diğer benign lenf düğümlerini belirlemede ultrason görüntülerinin mean, median ve standart deviasyon değerlerinin ortancaları malign lenf bezlerine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.005; p=0.008; p=0.001).
- 4- Sarkoidoz ve tüberküloz dışındaki diğer benign lenf düğümlerini malignlerden ayırmak için ultrason görüntülerinin kantitatif histogram mean değeri eşik değer (cut off) 45.7 bulundu. Sensitivite %80, spesifisite %47 (p=0.005).
- 5- Sarkoidoz ve tüberküloz dışındaki diğer benign lenf düğümlerini malignlerden ayırmak için ultrason görüntülerinin kantitatif histogram median değeri eşik değer (cut off) 40.5 bulundu. Sensitivite %80, spesifisite %40 (p=0.008).
- 6- Sarkoidoz ve tüberküloz dışındaki diğer benign lenf düğümlerini malignlerden ayırmak için ultrason görüntülerinin kantitatif histogram standart deviasyon değeri eşik değer (cut off) 19.06 bulundu. Sensitivite %86, spesifisite %64 (p=0.001).
- 7- Bütün benign lenf düğümlerini belirlemede anlamlı bulunan ultrason görüntülerinin kantitatif Minimum gray scale parametresi için yapılan ROC analizinde eşik değer (cut off) 8.5 bulundu. Sensitivite %81, spesifisite %38 (p=0.037).
- 8- Tüm lenf düğümleri değerlendirildiğinde ise Benign- Malign lenf bezi ayırımında ultrason görüntülerinin histogramını oluşturan minimum gray scale kantitatif değeri için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.037).

- 9- Hastalar arasında alt grup analizi yapıldığında ise akciğer kanseri ve sarkoidoz grupları arasında ultrason görüntülerinin minimum gray scale, skewness ve kurtosis kantitatif değerleri için istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ortanca değerleri tespit edildi ($p= 0.029$, $p=0.024$, $p=0.22$).
- 10- Ekoik özellikler değerlendiren kişiye bağlı olduğundan sübjektif veriler-kantitatif olmayan veriler elde edilebilmektedir.
- 11- Ultrason görüntülerinin değerlendirmesinde her ne kadar ekoik özellikler tanımlanmış olsa da nümerik değerlerin gerektiği ortaya çıkmıştır. Bu şekilde sayısal değerler ile daha objektif sonuçlar elde edilebilir ve bir skorlama sistemi oluşturulabilir.
- 12- Sarkoidoz, tüberküloz ve lenfoma için daha fazla hasta sayısı içeren seriler ile ultrasonografik ayırım için kriterler oluşturulabilir.
- 13- Mediastinal lenf düğümlerinin ultrason görüntülerinin ekoik özellikleri, histogram verileri, PET CT tutulumları hep birlikte değerlendirilerek bir skorlama sistemi oluşturulabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Zhu T, Zhang X, Xu J, Tian J, Li H, Liu D, Chen R, Li Q, and Bai C. Endobronchial ultrasound guided-transbronchial needle aspiration vs. conventional transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal masses: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2014; 2(1): 151-155.
2. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, and McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003; 123(1 Suppl): 157S-166S.
3. Kaya H and Çetinkaya E. İntratorasik lenfadenopatilerin tanısında konvansiyonel yöntem ve ultrason rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu teknikleri Conventional method and ultrasound guided transbronchial needle aspiration techniques in the diagnosis of intrathoracic lymphadenopathies. *Dicle Medical Journal/Dicle Tip Dergisi*. 2011; 38(3).
4. Schieppati E. La puncion mediastinal a traves del espolon traqueal. *Rev As Med Argent*. 1949; 663: 497.
5. Wang KP, Marsh BR, Summer WR, Terry PB, Erozan YS, and Baker RR. Transbronchial needle aspiration for diagnosis of lung cancer. *Chest*. 1981; 80(1): 48-50.
6. Wang KP and Terry PB. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 127(3): 344-7.
7. Fujiwara T, Yasufuku K, Nakajima T, Chiyo M, Yoshida S, Suzuki M, Shibuya K, Hiroshima K, Nakatani Y, and Yoshino I. 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): 641-7.
8. Kajikawa S, Imai N, Takashima K, Imaizumi K, and Hasegawa Y. Endobronchial ultrasound echoic image of pulmonary hamartoma. *Respirol Case Rep*. 2014; 2(2): 85-6.
9. Ozgul MA, Cetinkaya E, Kirkil G, Ozgul G, Abul Y, Acat M, Onaran H, Urer HN, Tutar N, and Dincer HE. Lymph node characteristics of sarcoidosis with endobronchial ultrasound. *Endosc Ultrasound*. 2014; 3(4): 232-7.
10. Gezer S. Mediastenin Cerrahi Anatomisi. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni*. Cilt: 1 • Sayı: 3 • Eylül 2010.
11. Raymond D and Daniel T. Mediastinal anatomy and mediastinoscopy. *Sabiston & Spencer Surgery of the Chest*, 7th ed. Philadelphia: Saunders. 2005.
12. Park D and Valliares E. Tumors and cysts of the mediastinum. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier. 2010.

13. Tor M. Mediastinal patolojiler. Zamani A, Ardiç S, (editörler) Göğüs hastalıklarında ayırıcı tanı. Türk Toraks Derneği Kitapları Serisi. Ankara: Bayt Yayıncılık, 2008: 218-240. ISBN 978-605-60080-2-3. 2009: 218-240.
14. Genereux G and Howie J. Normal mediastinal lymph node size and number: CT and anatomic study. American Journal of Roentgenology. 1984; 142(6): 1095-1100.
15. Michael J Liptay M, FACS and Edward Hong M. Surgical evaluation of mediastinal lymphadenopathy. 21 mart 2015 tarihinde www.uptodate.com ©2015 UpToDate® Wolters Kluwer HealthPrint adresinden erişildi. 2015.
16. Mark F Berry M. Evaluation of mediastinal masses. 21 mart 2015 tarihinde www.uptodate.com ©2015 UpToDate® Wolters Kluwer HealthPrint adresinden erişildi. 2015.
17. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, and Members of ISC. 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): 568-77.
18. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, Tsuchiya R, Vansteenkiste J, International Staging C, Cancer R, Biostatistics, Observers to the C, and Participating I. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2007; 2(7): 603-12.
19. Capoferri M, Furrer M, and 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): 121-8.
20. Tekinbaş C. Mediastinal Kitlelerde Klinik Ve Genel Değerlendirme. TTD Toraks Cerrahisi Bülteni. 2010; 1(3).
21. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Francis IR, and McNeil BJ. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. Radiology. 1991; 178(3): 705-13.
22. Oho K, Kato H, Ogawa I, Hayashi N, and Hayata Y. A new needle for transfiberoptic bronchoscopic use. CHEST Journal. 1979; 76(4): 492a-492.
23. Wang K, Terry P, and Marsh B. Bronchoscopic needle aspiration biopsy of paratracheal tumors. The American review of respiratory disease. 1978; 118(1): 17-21.
24. Levent K and SEZER M. Transbronşiyal İğne Aspirasyonu. Türkiye Klinikleri Journal of Pulmonary Medicine Special Topics. 2012; 5(1): 41-44.
25. Herth F. 4 Transbronchial needle aspiration and endobronchial ultrasound. European Respiratory Monograph. 2010(48): 45.
26. Wang KP, Gupta PK, Haponik EF, and Erozan YS. Flexible Transbronchial Needle Aspiration Technical Considerations. Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology. 1984; 93(3): 233-236.

27. Ilgazlı A. Endobronşial Ultrasonografi (EBUS). TTD Toraks Cerrahisi Bülteni. 2011; 2(1): 42-46.
28. Herth F, Becker HD, and Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. Chest. 2004; 125(1): 322-5.
29. Karnak D, Çiledağ A, Ceyhan K, Atasoy Ç, Akyar S, and Kayacan O. Periferik Akciğer Lezyonlarında ve Mediastinal Lenf Nodlarında Elektromanyetik Navigasyon Tanısal Bronkoskopi: İlk Veriler. Tur Toraks Der. 2011; 12: 51-6.
30. Karl W Thomas M and Michael K Gould M, MS. Procedures for tissue biopsy in patients with suspected non-small cell lung cancer. 21 mart 2015 tarihinde www.uptodate.com ©2015 UpToDate® Wolters Kluwer HealthPrint adresinden erişildi. 2015.
31. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, Harris LJ, and Detterbeck FC. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143(5 Suppl): e211S-50S.
32. Mentzer SJ, Swanson SJ, DeCamp MM, Bueno R, and Sugarbaker DJ. Mediastinoscopy, thoracoscopy, and video-assisted thoracic surgery in the diagnosis and staging of lung cancer. Chest. 1997; 112(4 Suppl): 239S-241S.
33. Detterbeck FC, Boffa DJ, and Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest. 2009; 136(1): 260-71.
34. Hurter T and Hanrath P. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. Thorax. 1992; 47(7): 565-7.
35. Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, Nishisaka T, Inai K, and Dohi K. Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumor invasion. Chest. 1999; 115(6): 1500-6.
36. Dabak G and Saygı A. Pulmoner lezyonların değerlendirilmesinde endobronşiyal ve transözofageal ultrasonografi. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2008; 12(2): 106-112.
37. Becker H and Herth F. Endobronchial ultrasound of the airways and the mediastinum. 2000.
38. Kazuhiro Yasufuku M, PhD. Endobronchial ultrasound: Technical aspects. 3 Kasım 2015 tarihinde www.uptodate.com ©2015 UpToDate® Wolters Kluwer HealthPrint adresinden erişildi. 2015.
39. Baba M, Sekine Y, Suzuki M, Yoshida S, Shibuya K, Iizasa T, Saitoh Y, Onuma EK, Ohwada H, and Fujisawa T. Correlation between endobronchial ultrasonography (EBUS) images and histologic findings in normal and tumor-invaded bronchial wall. Lung Cancer. 2002; 35(1): 65-71.
40. Kikuchi E, Yamazaki K, Sukoh N, Kikuchi J, Asahina H, Imura M, Onodera Y, Kurimoto N, Kinoshita I, and Nishimura M. Endobronchial ultrasonography with guide-sheath for peripheral pulmonary lesions. European Respiratory Journal. 2004; 24(4): 533-537.

41. Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, Maeda A, Oiwa H, Miyazu Y, and Murayama M. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *CHEST Journal*. 2004; 126(3): 959-965.
42. Nakamura Y, Endo C, Sato M, Sakurada A, Watanabe S-i, Sakata R, and Kondo T. A new technique for endobronchial ultrasonography and comparison of two ultrasonic probes: analysis with a plot profile of the image analysis software NIH Image. *CHEST Journal*. 2004; 126(1): 192-197.
43. Nakamura Y, Endo C, Sato M, Sakurada A, Watanabe S, Sakata R, and Kondo T. A new technique for endobronchial ultrasonography and comparison of two ultrasonic probes: analysis with a plot profile of the image analysis software NIH Image. *Chest*. 2004; 126(1): 192-7.
44. Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, and Nishisaka T. Analysis of the internal structure of peripheral pulmonary lesions using endobronchial ultrasonography. *CHEST Journal*. 2002; 122(6): 1887-1894.
45. Asahina H, Yamazaki K, Onodera Y, Kikuchi E, Shinagawa N, Asano F, and Nishimura M. Transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath and virtual bronchoscopic navigation. *CHEST Journal*. 2005; 128(3): 1761-1765.
46. Ahuja AT and Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 184(5): 1691-9.
47. Kim TH, Kang DK, Kim SY, Lee EJ, Jung YS, and Yim H. Sonographic differentiation of benign and malignant papillary lesions of the breast. *J Ultrasound Med*. 2008; 27(1): 75-82.
48. Dhooria S, Agarwal R, Aggarwal AN, Bal A, Gupta N, and Gupta D. Differentiating tuberculosis from sarcoidosis by sonographic characteristics of lymph nodes on endobronchial ultrasonography: A study of 165 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014.
49. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Y, Shibuya K, Iizasa T, and Fujisawa T. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer*. 2005; 50(3): 347-54.
50. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, Iizasa T, and Fujisawa T. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest*. 2004; 126(1): 122-8.
51. Krasnik M, Vilmann P, Larsen SS, and Jacobsen GK. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax*. 2003; 58(12): 1083-6.
52. Mountain CF, Carr DT, and Anderson WA. A system for the clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1974; 120(1): 130-8.

53. Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z, Goldstraw P, and Committee IAftSoLCIS. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009; 4(9): 1049-1059.
54. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, and Committee MotIS. 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. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009; 4(5): 568-577.
55. Yurdakul AS. Akciğer Kanserinde Yeni Evreleme Sistemi. *Tur Toraks Der*. 2010; 11: 173-80.
56. Hwangbo B, Kim SK, Lee HS, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Kim HY, Lee GK, Nam BH, and Zo JI. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer. *Chest*. 2009; 135(5): 1280-7.
57. Jue TL, Sharaf RN, Appalaneni V, Anderson MA, Ben-Menachem T, Decker GA, Fanelli RD, Fukami N, Ikenberry SO, and Jain R. Role of EUS for the evaluation of mediastinal adenopathy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011; 74(2): 239-245.
58. Tanaka F, Muro K, Yamasaki S, Watanabe G, Shimada Y, Imamura M, Hitomi S, and Wada H. Evaluation of tracheo-bronchial wall invasion using transbronchial ultrasonography (TBUS). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2000; 17(5): 570-574.
59. Herth F, Ernst A, Schulz M, and Becker H. Endobronchial ultrasound reliably differentiates between airway infiltration and compression by tumor. *CHEST Journal*. 2003; 123(2): 458-462.
60. Schreiber G and McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest journal*. 2003; 123(1_suppl): 115S-128S.
61. Santambrogio L, Nosotti M, Bellaviti N, Pavoni G, Radice F, and Caputo V. CT-guided fine-needle aspiration cytology of solitary pulmonary nodules: a prospective, randomized study of immediate cytologic evaluation. *CHEST Journal*. 1997; 112(2): 423-425.
62. Loubeyre P, Copercini M, and Dietrich P-Y. Percutaneous CT-guided multisampling core needle biopsy of thoracic lesions. *American Journal of Roentgenology*. 2005; 185(5): 1294-1298.
63. Tremblay A, Stather DR, MacEachern P, Khalil M, and Field SK. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. *CHEST Journal*. 2009; 136(2): 340-346.

64. Wong M, Yasufuku K, Nakajima T, Herth FJ, Sekine Y, Shibuya K, Iizasa T, Hiroshima K, Lam WK, and Fujisawa T. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *European Respiratory Journal*. 2007; 29(6): 1182-1186.
65. Nakajima T, Yasufuku K, Kurosu K, Takiguchi Y, Fujiwara T, Chiyo M, Shibuya K, Hiroshima K, Nakatani Y, and Yoshino I. The role of EBUS-TBNA for the diagnosis of sarcoidosis—comparisons with other bronchoscopic diagnostic modalities. *Respiratory medicine*. 2009; 103(12): 1796-1800.
66. Kennedy MP, Jimenez CA, Bruzzi JF, Mhatre AD, Lei X, Giles FJ, Fanning T, Morice RC, and Eapen GA. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lymphoma. *Thorax*. 2008; 63(4): 360-365.
67. Herth F, Becker H, LoCicero J, and Ernst A. Endobronchial ultrasound in therapeutic bronchoscopy. *European Respiratory Journal*. 2002; 20(1): 118-121.
68. Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, Nishisaka T, Inai K, and Dohi K. Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumor invasion. *CHEST Journal*. 1999; 115(6): 1500-1506.
69. Barlési F, Doddoli C, Greillier L, Dutau H, and Astoul P. [Bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer: an evaluation of current practice]. *Revue des maladies respiratoires*. 2006; 23: 4S17-4S26.
70. Herth FJ and Eberhardt R. Flexible bronchoscopy and its role in the staging of non-small cell lung cancer. *Clinics in chest medicine*. 2010; 31(1): 87-100.
71. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Y, Shibuya K, Iizasa T, and Fujisawa T. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung cancer*. 2005; 50(3): 347-354.
72. Krasnik M, Vilman P, Larsen SS, and Jacobsen GK. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax*. 2003; 58(12): 1083-1086.
73. LeBlanc JK, Devereaux BM, Imperiale TF, Kesler K, DeWitt JM, Cummings O, Ciaccia D, Sherman S, Mathur P, and Conces D. Endoscopic ultrasound in non-small cell lung cancer and negative mediastinum on computed tomography. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005; 171(2): 177-182.
74. Scherer T, Barandun J, Klingler K, and Inderbitzi R. *Endobronchial ultrasound-Swiss experience*. in *Proceedings of the Olympus symposium on "Focus Group Meeting EBUS"*. Florence. 2000.
75. Falcone F, Patelli M, Fios F, Grosso D, Poletti V, Tosto L, and Lazzari L. *Endobronchial ultrasound-Italian experience*. in *Proceedings of the Olympus symposium "Focus Group Meeting EBUS"*. Florence. 2000.

76. Kemp S, El Batrawy S, Harrison R, Skwarski K, Munavvar M, Roselli A, Cusworth K, and Shah P. Learning curves for endobronchial ultrasound using cusum analysis. *Thorax*. 2010; 65(6): 534-538.
77. Stather DR, Chee A, MacEachern P, Dumoulin E, Hergott CA, Gelberg J, Folch E, Majid A, Gonzalez AV, and Tremblay A. Endobronchial ultrasound learning curve in interventional pulmonary fellows. *Respirology*. 2015; 20(2): 333-9.
78. Wahidi MM, Hulett C, Pastis N, Shepherd RW, Shofer SL, Mahmood K, Lee H, Malhotra R, Moser B, and Silvestri GA. Learning experience of linear endobronchial ultrasound among pulmonary trainees. *Chest*. 2014; 145(3): 574-8.
79. Pedersen J, Steinkuhler C, Wesser U, and Rotilio G, *Rasband, WS, ImageJ, US National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA*. 2011.
80. Chou SY, Chen CY, Chow PK, Hsu CS, Hsu MI, and Chiang HK. Ultrasonographic evaluation of endometrial changes using computer assisted image analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2010; 36(3): 634-638.
81. Erol B, Kara T, Gürses C, Karakoyun R, Köroğlu M, Süren D, and Bülbüller N. Gray scale histogram analysis of solid breast lesions with ultrasonography: can lesion echogenicity ratio be used to differentiate the malignancy? *Clinical imaging*. 2013; 37(5): 871-875.
82. Imai N, Imaizumi K, Ando M, Shimokata T, Ogawa T, Ito S, Hashimoto N, Sato M, Kondo M, and Hasegawa Y. Echoic features of lymph nodes with sarcoidosis determined by endobronchial ultrasound. *Internal Medicine*. 2013; 52(13): 1473-1478.
83. Lee N, Inoue K, Yamamoto R, and Kinoshita H. Patterns of internal echoes in lymph nodes in the diagnosis of lung cancer metastasis. *World J Surg*. 1992; 16(5): 986-93; discussion 993-4.
84. Bhutani MS, Hawes RH, and Hoffman BJ. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc*. 1997; 45(6): 474-9.
85. Kuo CH, Lin SM, Chung FT, Lee KY, Ni YL, Lo YL, Chen HC, and Kuo HP. Echoic features as predictors of diagnostic yield of endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in peripheral pulmonary lesions. *Ultrasound Med Biol*. 2011; 37(11): 1755-61.
86. Ateş C, Öztuna D, and Genç Y. Sağlık araştırmalarında sınıf içi korelasyon katsayısının kullanımı. *Türkiye Klinikleri Biyoistatistik Dergisi*. 2009; 1(2): 59.
87. Shrout PE and Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. 1979; 86(2): 420-8.
88. Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*. 1989; 45(1): 255-68.

89. Steinfort DP, Russell PA, Tsui A, White G, Wright G, and Irving LB. Interobserver agreement in determining non-small cell lung cancer subtype in specimens acquired by EBUS-TBNA. *Eur Respir J*. 2012; 40(3): 699-705.
90. Kırış A, Kırış G, Turan OE, Öztürk M, Şahin M, İlter A, Bektaş O, Kutlu M, Kaplan Ş, and Gedikli Ö. Relationship between epicardial fat tissue and left ventricular synchronicity: An observational study. 2014.
91. Landis JR and Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977; 33(1): 159-74.
92. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and psychological measurement*. 1960; 20(1): 37-46.
93. Ohata M. History and progress of bronchology in Japan. *JJSB*. 1998; 20(6): 539-546.
94. Yasufuku K and Fujisawa T. Staging and diagnosis of non-small cell lung cancer: invasive modalities. *Respirology*. 2007; 12(2): 173-83.
95. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, Iizasa T, and Fujisawa T. Real-time Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration of Mediastinal and Hilar Lymph Nodes*. *CHEST Journal*. 2004; 126(1): 122-128.
96. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, and Fujisawa T. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *CHEST Journal*. 2006; 130(3): 710-718.
97. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M, da Cunha Santos G, Geddie W, Boerner S, and Le LW. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011; 142(6): 1393-1400. e1.
98. Fritscher-Ravens A, Sriram PVJ, Bobrowski C, Pforte A, Topalidis T, Krause C, Jaekle S, Thonke F, and Soehendra N. Mediastinal lymphadenopathy in patients with or without previous malignancy: EUS-FNA-based differential cytodiagnosis in 153 patients. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(9): 2278-2284.
99. Giacomini CP, Jeffrey RB, and Shin LK. Ultrasonographic evaluation of malignant and normal cervical lymph nodes. *Semin Ultrasound CT MR*. 2013; 34(3): 236-47.
100. Kim TH, Kang DK, Kim SY, Lee EJ, Jung YS, and Yim H. Sonographic differentiation of benign and malignant papillary lesions of the breast. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2008; 27(1): 75-82.
101. Ahuja A and Ying M. Grey-scale sonography in assessment of cervical lymphadenopathy: review of sonographic appearances and features that may help a beginner. *British journal of oral and maxillofacial surgery*. 2000; 38(5): 451-459.

102. Roberts SA, Mahon BS, and Evans R. Coagulation necrosis in malignant mediastinal nodes on endoscopic ultrasound: a new endosonographic sign. *Clin Radiol*. 2005; 60(5): 587-91.
103. Sawhney MS, Debold SM, Kratzke RA, Lederle FA, Nelson DB, and Kelly RF. Central intranodal blood vessel: a new EUS sign described in mediastinal lymph nodes. *Gastrointest Endosc*. 2007; 65(4): 602-8.
104. Nakajima T, Yasufuku K, Saegusa F, Fujiwara T, Sakairi Y, Hiroshima K, Nakatani Y, and Yoshino I. Rapid on-site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for nodal staging in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2013; 95(5): 1695-9.
105. Dhooria S, Agarwal R, Aggarwal AN, Bal A, Gupta N, and Gupta D. Differentiating tuberculosis from sarcoidosis by sonographic characteristics of lymph nodes on endobronchial ultrasonography: A study of 165 patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014; 148(2): 662-667.
106. Garcia-Olive I, Radua J, Serra P, Andreo F, Sanz-Santos J, Monso E, Rosell A, Cases-Viedma E, Fernandez-Villar A, Nunez-Delgado M, Garcia-Lujan R, Morera J, and Ruiz-Manzano J. Intra- and interobserver agreement among bronchial endosonographers for the description of intrathoracic lymph nodes. *Ultrasound Med Biol*. 2012; 38(7): 1163-8.
107. Chou SY, Chen CY, Chow PK, Hsu CS, Hsu MI, and Chiang HK. Ultrasonographic evaluation of endometrial changes using computer assisted image analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010; 36(3): 634-8.
108. Irving BA, Weltman JY, Brock DW, Davis CK, Gaesser GA, and Weltman A. NIH ImageJ and Slice-O-Matic computed tomography imaging software to quantify soft tissue. *Obesity (Silver Spring)*. 2007; 15(2): 370-6.
109. Imai N, Imaizumi K, Ando M, Shimokata T, Ogawa T, Ito S, Hashimoto N, Sato M, Kondo M, and Hasegawa Y. Echoic features of lymph nodes with sarcoidosis determined by endobronchial ultrasound. *Intern Med*. 2013; 52(13): 1473-8.
110. Morikawa K, Kurimoto N, Inoue T, Mineshita M, and Miyazawa T. Histogram-based quantitative evaluation of endobronchial ultrasonography images of peripheral pulmonary lesion. *Respiration*. 2015; 89(2): 148-54.
111. Nguyen P, Bashirzadeh F, Hundloe J, Salvado O, Dowson N, Ware R, Masters IB, Bhatt M, Kumar AR, and Fielding D. Optical differentiation between malignant and benign lymphadenopathy by grey scale texture analysis of endobronchial ultrasound convex probe images. *Chest*. 2012; 141(3): 709-15.
112. Edey AJ, Pollentine A, Doody C, and Medford AR. Differentiating benign from malignant mediastinal lymph nodes visible at EBUS using grey-scale textural analysis. *Respirology*. 2015; 20(3): 453-8.
113. <http://www.medi-globe.de/en/pulmonology-products/ebus-tbna-systems.html>
114. http://pneumocourlancy.fr/popup/EBUS_materiel.html