

Sarkoidoz Şüphesi Olan Olgularda EBUS-TBİA Tanı Değeri: Retrospektif Olgu Serisi*

Ezgi DEMİRDÖĞEN ÇETİNOĞLU¹, Ahmet URSAVAŞ¹, Özge AYDIN GÜÇLÜ¹,
Funda COŞKUN¹, Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI¹, Ömer YERCI², Cüneyt ÖZAKIN³,
Mehmet KARADAĞ¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bu çalışmada, pulmoner sarkoidoz şüphesiyle endobronşial ultrason kılavuzluğunda transbronşial iğne aspirasyon (EBUS-TBİA) yapılan olgularda EBUS-TBİA tanı değeri ve etkinliğinin incelenmesi hedeflendi. Mayıs 2016- Şubat 2017 döneminde toraks bilgisayarlı tomografi- de (BT) büyük hilar/mediastinal lenf nodları olan ve sarkoidoz ön tanısıyla EBUS-TBİA yapılan 23 hastanın verileri retrospektif incelendi. Tüm örnekler, sitolojik incelemeye ek olarak mikobakteriyel kültür için de laboratuvara gönderildi. Yaş ortalaması 43±14 ve olguların 13'ü kadın idi. Yirmioç olgunun 17'si sarkoidoz, bir hasta tüberküloz lenfadenit, bir diğeri de tüberküloz dışı mikobakteri *-M. avium ssp-* tanısı aldı. EBUS-TBİA tanı doğruluğu %91.3 ve granümatöz lenfadenit saptanan olgularda sarkoidoz tanı oranı ise %94.4 bulundu. Benign mediastinal/hiler lenf nodu şüphesiyle yapılan EBUS-TBİA, etkili ve güvenli bir yöntem olarak değerlendirildi. Sitolojik değerlendirmeye ek olarak yapılacak mikobakteriyel kültür inceleme, granümatöz lenfadenit ayırıcı tanısında kritik rol oynamaktadır.

Anahatar Kelimeler: Sarkoidoz. Tüberküloz lenfadenit. EBUS-TBİA. Granümatöz lenfadenit. Tanı oranı.

Diagnostic Value of EBUS-TBNA in Patients with Suspicion of Sarcoidosis: Retrospective Case Series

ABSTRACT

We aimed the determine to diagnostic value and efficacy of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in suspicion of pulmonary sarcoidosis. We retrospectively analyzed 23 patients who underwent EBUS-TBNA for evaluation of sarcoidosis with enlarged hilar and/or mediastinal lymph nodes on thoracic computed tomography (CT) during the period of May 2016 to February 2017. In addition to cytologic examination, all of the patient's EBUS-TBNA samples were also sent for mycobacterial cultures. Mean age of the patients was 43±14 and, 13 of them were female. Seventeen of 23 patients had a final diagnosis of sarcoidosis. One patient was ultimately diagnosed with tuberculous lymphadenitis and another one diagnosed with Mycobacterium other than tuberculous *-M. avium ssp-* infection. Diagnostic accuracy of EBUS-TBNA was 91.3%, and the rate of sarcoidosis was 94.4% in patients with granulomatous lymphadenitis. EBUS-TBNA is a safe and effective procedure in the assessment of patients with suspected benign hilar/mediastinal lymphadenitis. In addition to cytopathologic assessment, mycobacterial culture examination is playing a crucial role in differential diagnosis of granulomatous lymphadenitis.

Key Words: Sarcoidosis. Tuberculous lymphadenitis. EBUS-TBNA. Granulomatous lymphadenitis. Diagnostic rate.

* "4. European Congress for Bronchology and Interventional Pulmonology (ECBIP)" Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 25 Eylül 2017

Kabul Tarihi: 06 Ekim 2017

Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN ÇETİNOĞLU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0224 295 09 15
E-posta: demirdogenezgi@gmail.com

Granümatöz lenfadenopati (LAP) ayırıcı tanısında; sarkoidoz, enfeksiyonlar (tüberküloz, non-tüberküloz mikobakteri, virus, mantar ve parazit enfeksiyonları), maligniteler, otoimmün hastalıklar, vaskülitler, ilaç ilişkili ve inhalasyon maruziyetine bağlı ortaya çıkan hastalıklar (berilyozis, hipersensitivite pnömonisi) yer almaktadır¹. Sarkoidoz tanısı için uyumlu klinik-radyolojik profile sahip olgularda granülomların mikroskopik olarak gösterilmesi ve diğer nedenlerin dışlanması gerekmektedir². Türkiye'de sarkoidoz tahmini yıllık insidansı 4/100.000 olarak bulunmuştur³. Bir diğer intratorasik LAP nedeni olan tüberküloz (Tb) lenfadenit, akciğer dışı Tb'un en sık görülen formudur. Küresel Tüberküloz 2015 Raporunda Türkiye'nin

2013 yılı insidans hızı yüz binde 20, prevalans hızı yüz binde 23 saptanmıştır⁴. Raporda akciğer dışı Tb olgularında organ dağılımına bakıldığında Türkiye’de intratorasik Tb lenfadenit oranının %9 olduğu bildirilmiştir. İntratorasik LAP varlığında tanıda skopik yöntemlerin yeri son yıllarda oldukça gündemdedir.

Endobronşial ultrason (EBUS), bronkoskopi sırasında havayollarına komşu yapıların gerçek zamanlı görüntülenmesini sağlamaktadır. Lineer EBUS’ta (konveks prob EBUS) standart bronkoskop ucuna birleştirilmiş bir ultrason transdüser aracılığı ile ve 50° tarama açısıyla görüntü elde edilmektedir. EBUS kılavuzluğunda transbronşial iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA), lenf nodları ve parabrönşial kitlelerin örneklenmesini, dolayısıyla da tanı ve evrelemeyi kolaylaştıran oldukça yararlı bir yöntemdir⁵. EBUS-TBİA, mediastinal/hiler LAP olan akciğer kanseri, intratorasik tümörler, sarkoidoz ve Tb gibi benign granüloamatöz hastalıklarda tanı doğruluğu yüksek ve minimal invaziv bir işlem olarak kabul görmüştür⁶. EBUS-TBİA’nın akciğer kanseri evrelemede tedaviye kadar geçen süreyi kısaltarak konvansiyonel TBİA’ya (k-TBİA) üstünlüğünü gösteren hatta iki yöntemin kombinasyonunun en maliyet etkin yaklaşım olduğunu belirten araştırmaların yanısıra mediasten yeniden evrelemede ilk seçenek olarak önerildiği çalışmalar mevcuttur^{7,8}. Mediastinal lenfadenomegalisi olan olgularda ve sarkoidoz hastalarında konvansiyonel TBİA (k-TBİA) ile karşılaştırıldığında, EBUS-TBİA ile tanı oranlarının daha yüksek ve duyarlılığın daha fazla olduğu gösterilmiştir⁹⁻¹². Sarkoidoz tanısında EBUS-TBİA’nın konvansiyonel yöntemlere üstünlüğünden çok diğer bronkoskopik yöntemlerle kombine edilmesi üzerinde durulmaktadır¹¹. Duyarlılık daha yüksek olmakla birlikte mediastinal LAP olgularında tanıda EBUS-TBİA’nın k-TBİA’ya üstünlüğünü gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır^{10,12}. Sarkoidoz tanısında endosonografik yöntemler (EBUS ve özofageal ultrason) etkili ve güvenlidir¹³⁻¹⁶. EBUS-TBİA, mediastinal ve/veya hiler lenfadenopati varlığında sarkoidoz ve Tb şüphesi olan olguların tanısında yüksek kanıt düzeyi ile önerilmektedir^{5,16}.

Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde mediastinal/hiler LAP olan ve sarkoidoz ön tanısıyla EBUS yapılan olgularda EBUS-TBİA etkinliği ve tanı değerinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği’nde Mayıs 2016-Şubat 2017 tarihleri arasında EBUS yapılan olgular retrospektif olarak incelendi. Bu süre içerisinde EBUS yapılan 113 hastadan, mediastinal/hiler lenfadenopatisi olan, klinik ve radyolojik olarak sarkoidoz ön tanısı ile EBUS-TBİA yapılan 23 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgu serisi, kliniğimiz

EBUS deneyiminin ilk 10 ayındaki olgulardan oluşmaktadır. EBUS; 18 yaş ve üzeri, en az bir lenf nodu kısa aksı>1 cm hiler ve/veya mediastinal LAP saptanan olgulara uygulanmıştır. Refrakter hipoksemi, kontrol edilemeyen koagülopati, unstabil hemodinami ve yazılı onamı olmayan hastalarda işlem kontrendike kabul edilmiştir. EBUS öncesi rutin olarak, endobronşial inspeksiyon ve gerekli görüldüğünde standart bronkoskopik örneklemeler için flexibl video bronkoskop (BF-1TQ170, Olympus) ile işleme başlanmaktadır. Bronkoskopi ve EBUS işlemleri öncesinde tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır. Hastaların hepsi EBUS sonrası 2 saat klinikte gözlem altında tutularak, semptom, vital bulgular ve oksijen saturasyon takibi yapılmıştır. Bu retrospektif çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2017-11/30).

EBUS-TBİA

Konveks prob EBUS, en az 6 saat açlık sonrası, ameliyathanede, transoral, supin pozisyonda, posterior yaklaşımla gerçekleştirildi. Vokal kordlara “spray as you go” yöntemi ile %10 lidokain sprey ve havayollarına da %2 lidokain (maksimum 8mg/kg) ile topikal anestezi, midazolam, remifentanil, propofol ile bilinçli sedasyon uygulandı. Tüm EBUS işlemleri her hastaya aynı pulmonolog tarafından yapıldı. Öncesinde toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularına göre EBUS ile ulaşılabilen tüm mediastinal, (2R, 2L, 4R, 4L, 7) hiler (10R, 10L) ve interlober (11R, 11L) lenf nodları sistematik olarak değerlendirildi. Lenf nodları, Mountain bölgesel lenf nodu sınıflamasına göre sınıflandırıldı¹⁷. EBUS ile, flexibl ultrasonik bronkoskop ve 7.5MHz frekansta lineer ultrason transdüser aracılığıyla (BF-UC180F; Olympus, Tokyo, Japan) giriş yönüne paralel tarama yapılmaktadır. Hedeflenen istasyondaki en hipoekoik ve çapı en geniş olan lenf nodları 22-gauge sitoloji iğnesi ile (NA-201SX-4022; Olympus, Tokyo, Japan) ultrasonik bronkofibervideoskop ve renkli dopler kılavuzluğunda gerçek zamanlı örneklenmiştir. İğne, hedeflenen lenf nodu içerisinde ultasonografik olarak görüldüğünde internal stile çıkarılarak, VacLoc (20 ml) şırınga iğneye yerleştirilmekte ve aspirasyon boyunca kalmaktadır. Elde edilen materyallerde benign/malign durumlar için yeterli spesifik hücre varlığı ya da matür ve transforme lenfosit hakimiyeti örnek yeterliliği için belirleyici özelliklerdir. Bronşial hücre hakimiyeti, az lenfosit görülmesi ya da hiç görülmemesi veya şüphe varlığında materyaller yetersiz olarak değerlendirilmektedir. Tüm aspiratlar iki ayrı inceleme yapılmak üzere elde edilmiştir.

1. Sitopatolojik inceleme: EBUS-TBİA örnekleri, %10 formalin ve %96 alkol karışımı içerisine hava ile püskürtüldükten sonra hücre bloğu ve sitoblok hazırlanmak üzere sitoloji laboratuvarına gönderildi. Bu işlemde, materyaller laboratuvarında sitoteknisyenler tarafından 1800 rpm’de 10-15 dakika santrifüj edile-

Sarkoidozda EBUS-TBİA

rek üstte kalan kısım dökülüp dipteki çökeltiden hücre bloğu hazırlandı. Doku takibine verildikten sonra blok, histolojik preparat hazırlama tekniği uygulanarak hematoxilen-eosin (HE) ile boyandı ve preparat hazırlandı. Hücre bloğu sonrası dipte kalan örnekten 2 damla örnek alınıp, 4 damla reagent-2 damlatıldı. Karışım homojen olacak şekilde karıştırıldı. Kaset sitoklibe yerleştirildi. Kaset hücre yoğunlaştırma bölümüne sitoblok reagent-1 den 2 damla damlatıldı. Sitoklip yayı kaldırılıp, iki tutucu kancanın içine bastırılarak kaset ve sitofunnel sabitlendi. Birleştirilmiş stoklipler, dönertepsi slotlarına karşılıklı yerleştirildi. Süspanse edilmiş örnek karışımından 2 damla standart sitofunnella eklendi. Cihazda bulunan gerekli program seçilerek, 2000 rpm'de, 15 dakika, düşük ivmede sitosantrifüj edildi. Sitospin çalışması tamamlandığında, sitofunnel dikey olarak çıkarıldı. Klipsler açılarak funnel sitoklipten ayrıldı. Hücrelerin sitobloğa yapıştığından emin olunduktan sonra sitofunneller atıldı. Sitoblok ortasına reagent-1'den bir damla damlatılarak kaset kapatılarak, doku takibine verildi. Doku takibinden sonra blok, histolojik preparat hazırlama tekniği uygulanarak HE ile boyandı ve preparat hazırlandı.

İşlem sırasında elde ettiğimiz EBUS-TBİA materyallerinin bir kısmı da derhal lamlara yayılarak havada kurutuldu. Havada kurutulan yayma preparatlar patoloji laboratuvarında May-Gruenwald- Giemsa (MGG) ile boyanarak hazırlandı. İşlem yerinde patoloğ bulunmamakta idi. Hazırlanan tüm materyaller deneyimli tek bir sitopatoloğ tarafından değerlendirildi.

2. Mikobakteriyel yayma ve kültür: Asiderezistan basil (ARB) açısından mikroskopik inceleme ve mikobakteri kültürü için, EBUS-TBİA örnekleri %0.9 NaCl ile püskürtülerek mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Örneklerden sodyum hidrosit ve N-asetil-L sistein içeren Tüberküloz Dekontaminasyon ve Konsantrasyon Kiti (RTA, Türkiye) kullanılarak dekontamine ve homojenize edildikten sonra mikroskopik inceleme için preparat hazırlandı ve biri sıvı; Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) (Becton Dickinson, USA) bir diğeri katı Löwenstein Jensen (LJ) (Becton Dickinson, USA) besiyerine ekim yapıldı. Hazırlanan preparatlar Auramin boyası ile boyanarak floresan mikroskopta incelendi, floresans saptanan preparatlar daha sonra Ehrlich Ziehl-Neelsen boyama yöntemi ile yeniden boyanarak ARB açısından değerlendirildi. Kültür için örneklerin ekildiği sıvı besiyerleri MGIT 960 (Becton Dickinson, USA) cihazında pozitif sinyal verdiğinde ve LJ besiyerinde üreme görüldüğünde üreyen mikobakteri BD MGIT TBc İdentifikasyon kiti (Becton Dickinson, USA) ile *Mycobacterium tuberculosis* kompleks olup olmadığı yönünde değerlendirildi. Test pozitif izolatlar *M tuberculosis* kompleks olarak tanımlanırken test sonucu negatif izolatlar tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) olarak değerlendirildi. Ulusal Tüberküloz Tüberküloz Referans Laboratuvarında tür tayini yapıldı.

Olgularımızda sarkoidoz tanısı için, lenf nodu iğne aspirasyonu sitolojik inceleme ve/veya hücre bloğu histolojik değerlendirmede granümatöz inflamasyon saptanması ve ARB negatif yayma ve mikobakteriyel kültürme üreme olmaması şartı arandı. Klinik öykü, hastaların özellikleri, örneklenen lenf nodu lokasyonu, sayısı, işleme bağlı gelişen komplikasyonlar ve son olarak histolojik-sitolojik ve mikrobiyolojik sonuçlar raporlandı. Tüm olguların EBUS işlemi sonrası 6 ay içerisindeki tıbbi kayıtları, tedavi yanıtları ve takipleri incelenerek nihai tanıları kayıt altına alındı.

Bulgular

Kliniğimizde Mayıs 2016-Şubat 2017 tarihleri arasında EBUS yapılan 113 hastadan klinik-radyolojik olarak sarkoidoz ön tanısıyla EBUS yapılan 23 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların her birine bir kez EBUS işlemi yapıldı. Hastaların yaş ortalaması 43±14, 13'ü kadın ve 19'u hiç sigara içmemişti. Olguların karakteristik özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir. Hastalarda başvuru semptomları sıklık sırasıyla öksürük, halsizlik, ateş yüksekliği, kilo kaybı, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve balgam çıkarma olarak saptandı. Hiçbir hastada torasik ya da toraks dışı malignite öyküsü yok idi. EBUS kılavuzluğunda 23 olguya 8 ayrı istasyonda, toplam 70 lenf nodundan TBİA yapıldı. Örneklenen lenf nodları sayısı, lokasyonu ve aspirasyon sıklığı Tablo II'de gösterilmiştir. İşlem başına örneklenen lenf nodu sayısı ortalama 3.04 idi. Her lenf nodu istasyonu için yapılan TBİA sayısı ortalaması 3.04±0.82 idi. Subkriyal ve sağ alt paratrakeal bölgeler, en çok örneklenen lenf nodu istasyonları olarak saptandı.

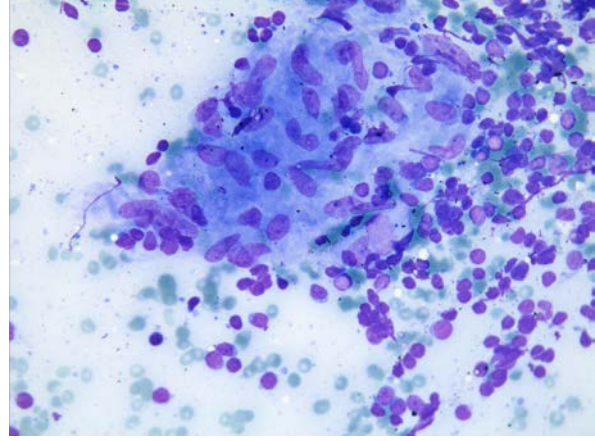
Tablo I. Hastaların Temel Klinik-Radyolojik Özellikleri

Hasta/EBUS işlem sayısı (n)	23
Yaş	43±14
Cinsiyet (K/E)	13/10
Semtomlar (n, %)	
Öksürük	12 (52)
Halsizlik	6 (26)
Kilo kaybı	5 (22)
Ateş	5 (22)
Dispne	4 (17)
Göğüs ağrısı	4 (17)
Balgam	2 (9)
Sigara alışkanlığı (n, %)	
Hiç içmemiş	19 (83)
İçen	4 (17)
Göğüs Röntgenogramı (n)	
Hiler LAP	22
Pulmoner opasiteler	5
Sarkoidoz evre (n=17) (göğüs röntgenogramına göre) (n, %)	
0	1 (5.8)
I	11 (64.7)
II	5 (29.4)

Tablo II. EBUS ile örneklenen lenf nodları ve aspirasyon sayısı

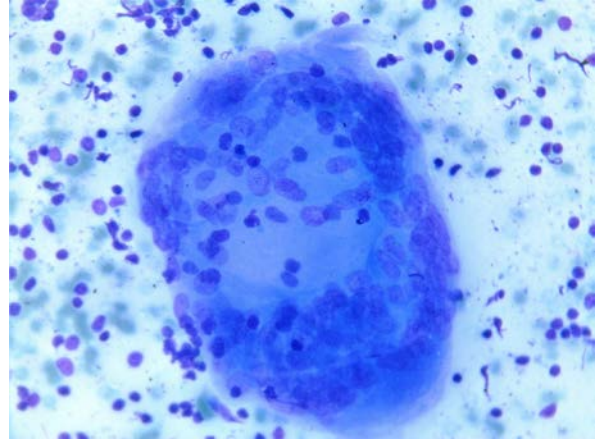
Lenf nodu	Lenf nodu örneklenme sayısı	Lenf nodu ortalama aspirasyon sayısı
2R (sağ üst paratrakeal)	1	0.17±0.83
4R (sağ alt paratrakeal)	21	3.26±1.21
4L (sol alt paratrakeal)	7	1.08±1.70
7 (subkarinal)	21	3.69±1.29
10R (sağ hiler)	4	0.52±1.30
10L (sol hiler)	1	0.13±0.62
11R (sağ interlober)	12	1.60±1.61
11L (sol interlober)	3	0.47±1.27
Total	70	3.04±0.82

Yirmiiç olgudan 18'inde EBUS-TBİA yayma (15 olgu sadece yayma) ve/veya hücre bloğu (3 olgu sadece hücre bloğu, 3 olgu da hem hücre bloğu hem yayma ile) sitopatolojik incelemesinde granülomatöz lenfadenit saptanmış olup bu olgulardan 17'si klinik bulgular, tüberküloz negatif direkt ve kültür inceleme sonuçları ile sarkoidoz tanısı almıştır, yayma bulguları şekil 1 ve şekil 2'de gösterilmiştir. Sarkoidoz olguları evre 0-I-II hastalardan oluşmakta idi. Sitolojik yayma incelemede granülomatöz lenfadenit (Şekil 3) saptanan bir hastanın mikobakteri kültürü tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) olarak sonuçlandı. Referans laboratuvar tarafınca yapılan TDM tür tayini ise klaritromisin duyarlı (4µg/ml) *M. avium* ssp. olarak bildirildi. Klinik bulgular ile birlikte değerlendirilerek TDM lenfadenit kabul edilerek tedavi başlandı. Sitolojik incelemede 5 hastada benign lenfoid hiperplazi saptandı ve bu hastaların biri mikobakteri kültüründe *Mycobacterium tuberculosis* kompleks üremesi nedeniyle Tb lenfadenit tanısı aldı (Şekil 4). Diğer 4 olguda aktif hastalık bulgusu izlenmedi. Bu hastaların birinde takipte lenf nodlarında spontan remisyon gözlemlendi. Lenfoid hiperplazi ile birlikte antrakotik pigmentasyon gözlenen diğer bir hastada takipte lenf nodları stabil seyretti. Diğer ikisi ise kontrole gelmediğinden takipleri yapılamadı. Dört hastanın hiçbirinde mikobakteri kültürlerinde üreme saptanmadı. Hastaların EBUS-TBİA sitolojik-mikrobiyolojik inceleme sonuçları ve nihai tanıları şekil 5.'de özetlenmiştir. EBUS-TBİA tanı doğruluğu (takip dışı kalan 2 hasta dışlandığında) %91.3, granülomatöz lenfadenit saptanan olgularda sarkoidoz tanısı alanların oranı ise %94.4 idi. Toplamda 6 olguda materyal yetersiz olduğu için EBUS-TBİA hücre bloğu hazırlanamadı. Olguların 4'ünde kısa süreli olarak oksijen saturasyonunun %85-90 arasında seyrettiği, entübasyon gerektirmeyen reversibl hipoksemi gözlemlendi. İşlem sırasında, bunun dışında major ya da minor başka bir komplikasyon izlenmedi.



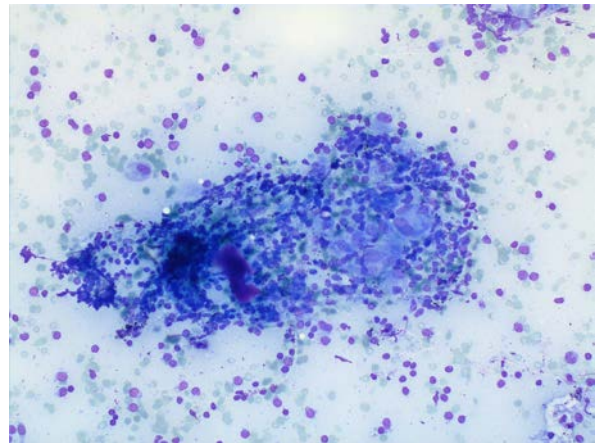
Şekil 1.

“Foot-shaped” nucleus içeren epitelioid histiositler ve lenfositlerden oluşan granülom yapısı (May-Grünwald-Giemsa x400)



Şekil 2.

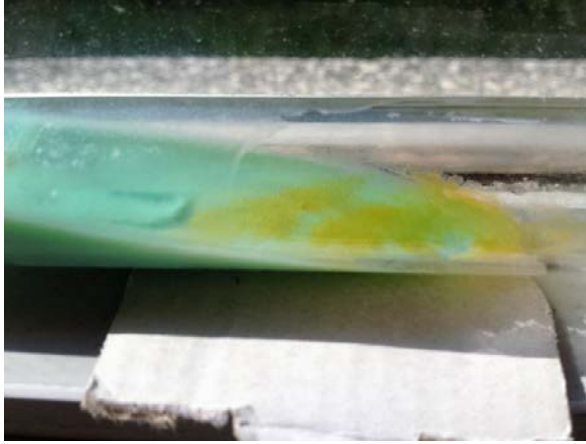
Multinükleer (Langhans' tipi) dev hücre (May-Grünwald-Giemsa x400)



Şekil 3.

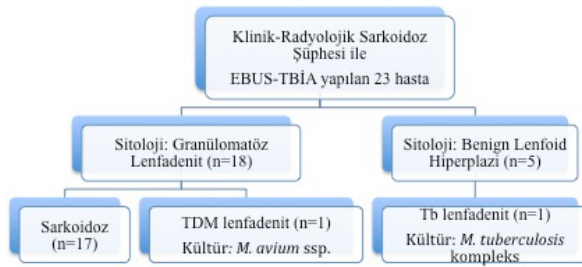
Epitelioid histiosit toplulukları ve lenfositler (May-Grünwald-Giemsa x200)

Sarkoidozda EBUS-TBİA



Şekil 4.

Löwenstein Jensen (LJ) besiyerinde *Mycobacterium tuberculosis* kompleks kolonileri



Şekil 5.

Sarkoidoz ön tanısıyla EBUS-TBİA yapılan hastalarda tanı diyagramı

Tartışma

Bu retrospektif çalışmada sarkoidoz ön tanısıyla EBUS-TBİA yapılan olgularımızın %73.9'unda (17 olgu) sarkoidoz, %4.3'ünde (1 olgu) Tb lenfadenit ve %4.3'ünde (1 olgu) TDM lenfadenit saptanmıştır. EBUS-TBİA tanı doğruluğu %91.3 ve granülomatöz lenfadenit saptanan olgularda sarkoidoz tanı oranı ise %94.4 bulunmuştur. En sık örneklenen lenf nodları 7 ve 4R istasyonları olup lenf nodu başına ortalama aspirasyon sayısı 3.04 ± 0.82 bulunmuştur.

Metaanalizlerde, EBUS-TBİA'nın akciğer kanseri tanı ve evrelemesi yanısıra, sarkoidoz tanısında da güvenli, %80 üzerinde yüksek duyarlılığa sahip bir yöntem olduğu bildirilmiştir^{10,13,18}. Benign mediastinal lezyonlarda EBUS-TBİA tanı doğruluğu %90-96 arasındadır^{19,20}. Sarkoidozda EBUS-TBİA'nın %80-96 tanısal olduğu, mediastinal LAP varlığında sarkoidoz şüphesi olan olgularda EBUS-TBİA tanı oranlarının %80-90 aralığında olduğu gösterilmiştir^{13,18-21}. Araştırmamızda EBUS-TBİA tanı doğruluğu %91.3 bulunmuştur. GRANULOMA çalışmasında EBUS/EUS TBİA (%74) ile granülom yapısının k-TBİA'a (%48) göre daha çok gösterildiği, evre I-II sarkoidoz olgularında daha yüksek tanı oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir

tir¹⁶. Görüntülemeye mediastinal LAP saptanarak sarkoidoz tanısında EBUS-TBİA'nın rolünün incelendiği bir metaanalizde sarkoidoz prevalansı %15 saptanmıştır¹⁸. Kliniğimizde 10 aylık periyotta EBUS-TBİA yapılan 113 olguda sarkoidoz tanı oranı %15 bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da olduğu gibi araştırmalarda en sık örneklenen lenf nodları subkarinal ve sağ alt paratrakeal istasyonlardaki lenf nodlarıdır^{13,20-22}. Bölümümüzde yapılan tüm EBUS-TBİA prosedürleri, işlem yerinde hızlı sitolojik inceleme (ROSE) yapılmadan gerçekleştirilmektedir. Henüz yayınlanmış bir randomize kontrollü çalışmada, ROSE varlığında k-TBİA ve EBUS-TBİA (ROSE olsun ya da olmasın), tek başına k-TBİA ile karşılaştırıldığında üstün bulunmuştur. Bu sebeple sarkoidoz ön tanısıyla EBUS-TBİA yaptığımız olgularda seçtiğimiz bu tanısal yöntemin k-TBİA'ya göre avantajlı olduğunu düşünmekteyiz. EBUS sırasında ROSE varlığı ise EBUS-TBİA tanı oranlarını değiştirmemektedir¹³.

Granülomatöz hastalıklar grubunda yer alan ve bu sebeple ayırıcı tanısı güç olan sarkoidoz ve tüberkülozda ayırım, temel olarak klinik prezentasyonda farklılıklar, *M. tuberculosis* için mikrobiyolojik inceleme, tüberkülin deri testine aşırıduyarlılık ve histolojik veya sitolojik örneklerde granülomların tanımlanması ile mümkündür²³. Sitolojik ayırıcı tanıda, sarkoidozda Langhans' dev hücre nükleusları elonge bazen de "foot-shaped" olarak izlenmekle birlikte, tüberkülozda ellipsoidal nükleus ve "rain cloud-like" daha soluk stoplazma görülebilmektedir. Tüberkülozda kirli nekrotik zemin olup, sarkoidozda kazeifikasyon nekrozu genellikle gözlenmez. Sarkoidozda Langhans' dev hücrelerde görülebilen asteroid cisimcikler patognomoniktir²⁴. Tüm bu farklılıklara rağmen sitolojik olarak kesin ayırım yapmak genellikle mümkün olmamaktadır. Dolayısıyla mikobakteriyel inceleme bu olgularda önem arz etmektedir. Bu sebeple tüm hastalardan mikobakteri laboratuvarına örnek gönderilmiştir. Sonografik olarak Tb lenfadenit ve sarkoidoz ayırımında, lenf nodunda 'koagülasyon nekroz işareti' ve heterojen görünüm Tb lehine bulgular olarak değerlendirilmiştir²⁵. Ancak bu çalışmada böyle bir ayırım yapılmamıştır. Şentürk ve ark., Çağlayan ve ark., Eom ve ark.'nın araştırmalarında, EBUS-TBİA ile kazeöz nekroz olsun ya da olmasın granülomatöz inflamasyon varlığı, sırasıyla %30, %31, %35 oranlarda Tb lenfadenit olarak sonuçlanmıştır²⁶⁻²⁸. Çalışmamızda EBUS-TBİA ile granülomatöz lenfadenit saptanan olgularda sarkoidoz tanı oranı %94.4 olup bir hasta TDM lenfadenit tanısı almıştır. Tb lenfadenit tanısı alan olgumuzda ise EBUS-TBİA materyalinde granülom gösterilemeye de mikobakteriyel kültür incelemede *Mycobacterium tuberculosis* kompleks kolonileri saptandı. İntratorasik Tb lenfadenitte EBUS-TBİA ile yüksek tanı oranlarının (%94) saptandığı ilk çok merkezli çalışma 2011 yılında yayınlanmıştır. Bahsi geçen

çalışmada olguların %86'sında patolojik bulgular, %47'sinde ise mikobakteriyel inceleme sonuçları Tb lenfadenit ile uyumlu bulunmuştur²². Tb lenfadenitte EBUS-TBİA tanı değeri %85-95 arasında bildirilmiştir^{21,29-31}. Bu araştırmalardan birkaçında olguların yaklaşık %50'sinde kültürde *M. tuberculosis* saptanmış olup, sitolojik ve bakteriyel incelemenin kombine edilmesi ile intratorasik Tb lenfadenit olgularında tanı oranının %73'den %95'e çıktığı gösterilmiştir^{29,32}. Bizim olgumuzda da sitolojik inceleme non-diagnostik olup, tanıya mikobakteriyel inceleme ile ulaşılmıştı. Tb lenfadenitte k-TBİA sitoloji duyarlılığı %88.4, özgüllüğü %48.8, pozitif prediktif değeri (PPV) %86, negatif prediktif değeri (NPV) %54 olarak bildirilmiştir³³. İntratorasik Tb lenfadenit tanısında EBUS-TBİA için ise duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ve tanı doğruluğu daha yüksek oranlarda, sırasıyla %85, %100, %75, %90 olarak bulunmuştur³². İnce iğne aspirasyon sitolojisi, duyarlı ancak Tb dışı diğer inflamatuvar reaksiyonlar gibi karıştırıcı faktörler nedeniyle özgüllüğü düşük bir yöntemdir³⁴. Tb ve NTM ayrımı hem tedavi seçimi hem de toplum sağlığı açısından kritik önem taşımaktadır. Sitolojik olarak Tb ve NTM lenfadenit ayrımı mümkün olmadığından materyalden mikobakteriyel kültür inceleme yapılması gerekmektedir³⁵. Ayrıca Tb lenfadenit tanısında bakteriyolojik yöntemlerin İnce iğne aspirasyon sitolojisi ile kombinasyonunun tanı özgüllüğünü arttırabileceği düşünülmektedir³³. Bu yaklaşım özellikle Tb enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde hasta yönetimine ciddi katkı sağlamaktadır.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı retrospektif dizaynı ve olası veri kaybına yol açmasıdır. Ayrıca işlem başarısı ve dolayısıyla tanı oranları lenf nodu değil hasta başına değerlendirilmiştir. Olgularda herhangi bir istasyondan alınan örnekte tanıya ulaşıldığında işlemin tanısal olduğu düşünülmüştür. Ancak unutulmamalıdır ki malign hastalıkta bu durum evrelemede ve tanıda hatalara neden olabileceken, bizim çalışma grubumuz olan benign lenfadenit tanısında sorun teşkil etmemektedir. Çalışmamızda tüm olgulardan mikrobiyolojik inceleme yapılmıştır. Ancak mikobakteriyel enfeksiyon tanısında kullanılan moleküler yöntemler ulaşılabilir olduğu halde, geri ödeme koşullarındaki sorunlar sebebiyle kullanılamamıştır.

Sonuç olarak EBUS TBİA, mediastinal lezyonların sitolojik ve mikrobiyolojik tanısında minimal invaziv ve güvenli bir yöntemdir. Sarkoidozda yüksek tanı oranları ile seyretmektedir. Mediastinum örneklenmesinde, ulaşılabilen lenf nodlarında daha invaziv yöntemlere gereksinimi azaltmaktadır. Sarkoidoz dışında diğer granümatöz lenfadenit nedenlerinden olan Tb ve NTM lenfadenit ayırıcı tanısında, EBUS-TBİA sitolojik incelemeye ek olarak mikrobiyolojik inceleme için de örnek gönderilmelidir.

Kaynaklar

1. Carmona EM, Kalra S, Ryu JH. Pulmonary Sarcoidosis: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016 Jul;91(7):946-54. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.03.004.
2. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Aug;160(2):736-55. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99
3. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, Yenturk E, Uzun O, Saglam L, Celik G, Okumus G, Annakkaya AN, Altıay G, Tabak L, Sakar A, Kiter G, Erturan S, Turktas H, Yalniz E, Akkoçlu A, Oğus C, Dogan OT, Ozkan M, Aktogu S, Uzel I. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med.* 2009 Jun;103(6):907-12. doi: 10.1016/j.rmed.2008.12.011.
4. http://tuberkuloz.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/Haberler/dso_2015_raporu/rapor.pdf
5. Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, Shepherd RW, Yarmus L, Chawla M, Lamb C, Casey KR, Patel S, Silvestri GA, Feller-Kopman DJ. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016 Mar;149(3):816-35. doi: 10.1378/chest.15-1216.
6. Nakajima T, Yasufuku K, Yoshino I. Current status and perspective of EBUS-TBNA. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Jul;61(7):390-6. doi: 10.1007/s11748-013-0224-6.
7. Alfonso Fiorelli, Carlo Santoriello, Davide Di Natale, Roberto Cascone, Valentina Musella, Rossella Mastromarino, Nicola Serra, Giovanni Vicidomini, Mario Polverino, Mario Santini. In the era of ultrasound technology, could conventional transbronchial needle aspiration still play a role in lung cancer mediastinal staging? *J Thorac Dis.* 2017 May; 9(Suppl 5): S386-S394. doi: 10.21037/jtd.2017.04.13.
8. Neal Navani, Matthew Nankivell, David R Lawrence, Sara Lock, Himender Makker, David R Baldwin, Richard J Stephens, Mahesh K Parmar, Stephen G Spiro, Stephen Morris, Sam M Janes, on behalf of the Lung-BOOST trial investigators. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015 Apr; 3(4): 282-289. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00029-6.
9. Arslan Z, Ilgazlı A, Bakır M, Yıldız K, Topçu S. Conventional vs. endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathies. *Tuberk Toraks.* 2011;59(2):153-7.
10. Yan JH, Pan L, Chen XL, Chen JW, Yan LM, Liu B, Guo YZ. Endobronchial ultrasound versus conventional transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy: a meta-analysis. *Springerplus.* 2016 Oct 5;5(1):1716. doi: 10.1186/s40064-016-3348-1.
11. Gupta D, Dadhwal DS, Agarwal R, Gupta N, Bal A, Aggarwal AN. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration vs conventional transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest.* 2014 Sep;146(3):547-556. doi: 10.1378/chest.13-2339.
12. Bonifazi M, Tramacere I, Zuccatosta L, Mei F, Sediari M, Paonessa MC, Gasparini S. Conventional versus Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for the Diagnosis of Hilar/Mediastinal Lymph Adenopathies: A Randomized Controlled Trial. *Respiration.* 2017;94(2):216-223. doi: 10.1159/000475843.

Sarkoidozda EBUS-TBİA

13. Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN, Gupta D. Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2012 Jun;106(6):883-92. doi: 10.1016/j.rmed.2012.02.014.
14. Wong M, Yasufuku K, Nakajima T, Herth FJ, Sekine Y, Shibuya K, Iizasa T, Hiroshima K, Lam WK, Fujisawa T. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2007 Jun;29(6):1182-6.
15. Garwood S, Judson MA, Silvestri G, Hoda R, Fraig M, Doelken P. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2007 Oct;132(4):1298-304.
16. GRANULOMA von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A, Eberhardt R, Herth FJ, in 't Veen JC, de Jong YP, van der Heijden EH, Tournoy KG, Claussen M, van den Blink B, Shah PL, Zoumot Z, Clementsen P, Porsbjerg C, Mauad T, Bernardi FD, van Zwet EW, Rabe KF, Annema JT. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Jun 19;309(23):2457-64. doi: 10.1001/jama.2013.5823.
17. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest.* 1997; 111: 1718-1723.
18. Trisolini R, Lazzari Agli L, Tinelli C, De Silvestri A, Scotti V, Patelli M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosis of sarcoidosis in clinically unselected study populations. *Respirology.* 2015;20(2):226-234.
19. Yasufuku K, Nakajima T, Fujiwara T, Yoshino I, Keshavjee S. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal masses of unknown etiology. *Ann Thorac Surg.* 2011 Mar;91(3):831-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.11.032.
20. Cetinkaya E, Gunluoglu G, Ozgul A, Gunluoglu MZ, Ozgul G, Seyhan EC, Gencoglu A, Gul S. Value of real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Ann Thorac Med.* 2011 Apr;6(2):77-81. doi: 10.4103/1817-1737.78422.
21. Madan K, Mohan A, Ayub II, Jain D, Hadda V, Khilnani GC, Guleria R. Initial experience with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) from a tuberculosis endemic population. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2014 Jul;21(3):208-14. doi: 10.1097/LBR.0000000000000080.
22. Navani N, Molyneaux PL, Breen RA, Connell DW, Jepson A, Nankivell M, Brown JM, Morris-Jones S, Ng B, Wickremasinghe M, Lalvani A, Rintoul RC, Santis G, Kon OM, Janes SM. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with tuberculous intrathoracic lymphadenopathy: a multicentre study. *Thorax.* 2011 Oct;66(10):889-93. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200063.
23. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Sarcoidosis and tuberculosis: the same disease with different manifestations or similar manifestations of different disorders. *Curr Opin Pulm Med.* 2012 Sep;18(5):506-16. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283560809.
24. Cardozo PL(ed). *Atlas of Clinical Cytology.* Philadelphia: JB Lippincott, 1976.
25. Dhooria S, Agarwal R, Aggarwal AN, Bal A, Gupta N, 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 Aug;148(2):662-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.01.028.
26. Senturk A, Arguder E, Hezer H, Babaoglu E, Kilic H, Karalezli A, Hasanoglu HC. Rapid diagnosis of mediastinal tuberculosis with polymerase chain reaction evaluation of aspirated material taken by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *J Investig Med.* 2014 Aug;62(6):885-9. doi: 10.1097/01.JIM.0000446837.75352.3b.
27. Çağlayan B, Salepci B, Fidan A, Kiral N, Cömert SS, Yavuzer D, Demirhan R, Saraç G. Sensitivity of convex probe endobronchial sonographically guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of granulomatous mediastinal lymphadenitis. *J Ultrasound Med.* 2011 Dec;30(12):1683-9.
28. Eom JS, Mok JH, Lee MK, Lee K, Kim MJ, Jang SM, Na HJ, Song SE, Lee G, Jo EJ, Kim MH, Kim KU, Park HK. Efficacy of TB-PCR using EBUS-TBNA samples in patients with intrathoracic granulomatous lymphadenopathy. *BMC Pulm Med.* 2015 Dec 28;15:166. doi: 10.1186/s12890-015-0162-4.
29. Kiral N, Çağlayan B, Salepci B, Torun Parmaksiz E, Fidan A, Comert SS, Yavuzer D, Partal M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculous lymphadenitis. *Med Ultrason.* 2015 Sep;17(3):333-8. doi: 10.11152/mu.2013.2066.173.nki.
30. Puri R, Vilmann P, Sud R, Kumar M, Taneja S, Verma K, Kaushik N. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in the evaluation of suspected tuberculosis in patients with isolated mediastinal lymphadenopathy. *2010 Jun;42(6):462-7. doi: 10.1055/s-0029-1244133.*
31. Song HJ, Park YS, Seo DW, Jang SJ, Choi KD, Lee SS, Lee GH, Jung HY, Kim JH. Diagnosis of mediastinal tuberculosis by using EUS-guided needlesampling in a geographic region with an intermediate tuberculosis burden. *Gastrointest Endosc.* 2010 Jun;71(7):1307-13. doi: 10.1016/j.gie.2010.01.059.
32. Sun J, Teng J, Yang H, Li Z, Zhang J, Zhao H, Garfield DH, Han B. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculosis. *Ann Thorac Surg.* 2013 Dec;96(6):2021-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.005.
33. Abdissa K, Tadesse M, Bezabih M, Bekele A, Apers L, Rigouts L, Abebe G. Bacteriological methods as add on tests to fine-needle aspiration cytology in diagnosis of tuberculous lymphadenitis: can they reduce the diagnostic dilemma? *BMC Infect Dis.* 2014 Dec 31;14:720. doi: 10.1186/s12879-014-0720-z.
34. Nataraj G, Kurup S, Pandit A, Mehta P. Correlation of fine needle aspiration cytology, smear and culture in tuberculous lymphadenitis: a prospective study. *J Postgrad Med.* 2002 Apr-Jun;48(2):113-6.
35. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, Holland SM, Horsburgh R, Huit G, Iademarco MF, Iseman M, Olivier K, Ruoss S, von Reyn CF, Wallace RJ Jr, Winthrop K; ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Feb 15;175(4):367-416.