



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

GRANÜLOMATÖZ AKCİĞER HASTALIKLARINDA ETİYOLOJİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Aysel ABBASOVA

KAYSERİ 2020



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

GRANÜLOMATÖZ AKCİĞER HASTALIKLARINDA ETİYOLOJİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Hazırlayan
Dr. Aysel ABBASOVA**

**Danışman
Prof. Dr. Fatma Sema OYMAK**

KAYSERİ – 2020

TEŞEKKÜR

Öncelikle bana bu tezi yazmam için fırsat ve güç veren Rabbime sonsuz hamdolsun.

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyimlerini paylaşarak emeği geçen değerli hocam, tez danışmanım Prof.Dr. Fatma Sema OYMAK'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, yetişmemde büyük emekleri olan değerli hocam Anabilim Dalı başkanımız Prof.Dr.İnci GÜLMEZ'e,

Uzmanlık eğitimim süresince, gerek tıbbi, gerekse diğer konularda engin bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveri ile bize aktaran Doç. Dr. Nuri TUTAR'a, ilminden faydalandığım yanında çalışmaktan onur duyduğum Prof. Dr. İnsu YILMAZ'a ve Öğr.Gör.Dr. Burcu BARAN KETENCİOĞLU'na,

Araştırma verilerinin istatistiksel analizinin yapılmasında katkı sağlayan ve her türlü yardımını benden esirgemeyen değerli dostum Dr.Rabia KAYMAK'a

Rotasyon eğitimim boyunca asistanlık eğitimime katkısı olan değerli hocalarıma,

Ekip olarak keyifle çalıştığım, tüm asistan,hemşire, personel, sekreter ve teknisyen arkadaşlarıma,

Her şeyden önce tüm hayatım boyunca sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda olan, bugüne gelmemde sonsuz emekleri,fedakarlıkları olan her zaman yanımda hissettiğim canım babama, anneme ve kardeşlerime,

Sonsuz saygımı ve teşekkürlerimi sunarım .

Dr.Aysel ABBASOVA

KAYSERİ,2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Granülom.....	3
2.1.1. Granülom Tanımı	3
2.1.2. Granülom Histopatolojisi.....	3
2.2.. Granümatöz akciğer hastalıkları.....	7
2.2.1. Epidemiyoloji.....	7
2.2.2. Etiyoloji	7
2.2.2.1. Tüberküloz	9
2.2.2.2. Tüberküloz Dışı Mikobakteriler.....	12
2.2.2.3. Mantar enfeksiyonu	13
2.2.2.4 SARKOİDOZ.....	17
2.2.2.5 Hipersensitivite Pnömonisi (EAA).....	20
2.2.2.6 Wegener Granümatozisi (GPA)	21
2.2.2.7 Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositozis	22
2.2.2.8 Diğer nonenfeksiyöz etyolojik nedenler.....	23

2.2.3. Tanı Yöntemleri	25
3. MATERYAL METOD	27
3.1. Çalışma Dizaynı	27
3.2. Çalışmaya dahil edilen hastalar	27
3.3. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:.....	28
3.4. İstatiksel Analizler	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ	59
7. KAYNAKLAR.....	62

KISALTMALAR ve SİMGELER

ABPA	: Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
ACCESS	: A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis
ACE	: Anjiyotensin konverting enzim
ACR	: American College of Rheumatology
ANCA	: Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikorlar
ARB	: Aside Rezistans Basil
ATS	: American Thoracic Society
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
BCG	: Bacille Calmette-Guerin, aşı
BHL	: Bilateral hiler lenfadenopati
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DM	: Diabetes Mellitus
EAA	: Ekstrinsek allerjik alveolit
EGPA	: Eozinofilik granülomatoz polianjitis
GAH	: Granülomatöz akciğer hastalığı
GPA	: Granülomatöz polianjitis
HIV	: Human immunodeficiency virus
IDSA	: Infectious Diseases Society of America
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LAP	: Lenfadenopati
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PJP	: Pneumocystis jirovecii pnömonisi
PLHH	: Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyoitozis
TB	: Tüberküloz

TDM	: Tüberküloz dışı mikobakteriler
TDT	: Tüberkülin Deri Testi
<i>TNF –α</i>	: Tümör nekroz faktörü-alfa
TTA	: Transtrakeal aspirasyon
YRBT	: Yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografisi



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Granümatöz inflamasyon görülen hastalıklara örnekler	6
Tablo 2. Granümatöz akciğer hastalıklarının etyolojisi	8
Tablo 3. Ülkemizde Tüberkülin Deri Testi (TDT) Reaksiyonunu Değerlendirme Kriterleri	9
Tablo 4. TDM akciğer hastalığı tanısı için klinik ve mikrobiyolojik kriterler	13
Tablo 5. ABPA için majör ve minör kriterler.....	15
Tablo 6. Tanı kriterleri	21
Tablo 7. GPA tanı kriterleri	22
Tablo 8. Sarkoidoz ve Tüberküloz Ayırıcı Tanısında Yardımcı Bulgular	29
Tablo 9. Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı.....	31
Tablo 10. Cinsiyet ile granülom tipi arasındaki ilişki	31
Tablo 11. Cinsiyet ile nonenfeksiyöz granülomlar arasında ilişki.....	32
Tablo 12. Yaş dağılımı	32
Tablo 13. Cinsiyetin sigara kullanımına etkisi	32
Tablo 14. Sigara içme durumunun şikayetler üzerine etkisi	33
Tablo 15. Çalışma grubunda komorbiditenin dağılımı	34
Tablo 16. Yaşın Komorbidite ve Aktif Şikayet Varlığına Etkisi.....	34
Tablo 17. Hastaların şikayet oranları	35
Tablo 18. Cinsiyetin Aktif Şikayet Varlığı ve Şikayetlere Etkisi.....	35
Tablo 19. Hastaların ARB özellikleri.....	36
Tablo 20. Bronkoalveolar lavajda CD4/CD8 oranları	37
Tablo 21. Tanısal biyopsi şekli	37
Tablo 22. EBUS TBİA İle tanının granülom tipi ile ilişkisi.....	38
Tablo 23. EBUS TBİA tanı yöntemi ile mediastinal/ hiler lenf nodu yerleşimi arasındaki ilişki	39

Tablo 24. Transbronşial ince iğne aspirasyon biyopsiyle tanı ve granülom tipi ilişkisi .	40
Tablo 25. TBİİAB İle Granulom Lokalizyonu Arasındaki İlişki	40
Tablo 26. Transtorakal Biyopsi ve Granülom Tipi Arasındaki İlişki	41
Tablo 27. Çalışma Grubunun Radyolojik Görüntülerine Göre Dağılımı.....	42
Tablo 28. Mediastinal lenfadenopati ile nonenfeksiyöz granülomlar arasındaki ilişki ..	43
Tablo 29. Granülom tipi ile radyolojik görüntü arasındaki ilişki	43
Tablo 30. Non-enfeksiyöz granülomlarla buzlu cam radyolojisi arasındaki ilişki	44
Tablo 31. Çalışmaya alınan hastalarda granümatöz akciğer hastalıklarının etiyojisi	45

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Resim 1:** Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonu nedeniyle gelişen,tipik bir granülomda merkezdeki kazeöz nekroz alanı,aktive epitelioid makrofajlar,dev hücreler ve periferde lenfosit birikimi 3
- Resim 2:** Sarkoidoz örneğinde granülom oluşumu 5
- Resim 3:** IASCL lenf nodu haritası 26



ÖZET

Giriş: Granülom, belirli enfeksiyöz hücre içi patojenler (örn., Mikobakteriler ve mantarlar) ile veya inert materyalin (örn., Silika, berilyum) varlığı gibi kronik enflamatuvar uyaranlara immunolojik yanıt olarak ortaya çıkar. Granülom, akciğer biyopsilerinde yaygın görülen patolojik bir bulgudur. Granülomatoz akciğer hastalıkları, ortak histolojik sonuçları, çeşitli klinik, radyolojik ve tedavi varyantları olan, heterojen hastalıklar grubudur. Tanısı zor olan Granülomatoz akciğer hastalıkları etiyolojik olarak enfeksiyöz (mikobakteri ve mantarlar) ve nonenfeksiyöz olarak iki grupta sınıflandırılır.

Amaç: Bu çalışmanın amacı: akciğer, bronş ve mediastinal /hiler lenf nodu biyopsi sonucu granülom olan vakaların etiyolojisini retrospektif olarak incelemektir.

Materyal metod: Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Ocak 2013- Ocak 2019 yılları arasında retrospektif olarak yürütüldü. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi patoloji laboratuvar veri tabanından akciğer ve mediastinal lenf /hiler nodu biyopsi sonucu granülom olan tüm patoloji raporları retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların ayırıcı tanıya yönelik (maruziyet, şikayetler, sigara ve tüberküloz öyküsü, ilaçlar, ek hastalıklar) öyküsü, laboratuvar parametreleri (kalsiyum, ACE, ARB), tüberkülin deri testi (TDT) sonuçları, radyolojik bulguları (toraks bilgisayarlı tomografi, Pozitron emisyon tomografi), uygulanan invaziv işlem (EBUS, mediastinoskopi, torakoskopi) ve patoloji sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan ve verilerine ulaşılan toplam 121(41 erkek ve 80 kadın) hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubunun yaş ortalaması 50.3 ± 15.4 idi. Tütün ürünü kullanımı cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı olup, erkekler kadınlardan daha fazla tütün ürünü kullanmaktadır ($p<0,05$). Cinsiyete göre aktif şikayet bulunup bulunmama arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arasında CD4/CD8 oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Hastaların 93 (%76.8) sarkoidoz, 10 (%8.3) tüberküloz, 5 (%4.1) tümör ilişkili granülom, 3 (%2.4) Tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM), 2 (%1.6) hipersensitivite pnömonisi, 2 (%1.6) idiopatik granülom, 1 hastada kist hidatik, 1 hastada tularemi, 1 hastada wegner granülomatozis, 1 hasta yabancı cisim, 1 hasta

silikozis, 1 hastada pulmoner langerhans hücreli histiositozis kaynaklı granülom saptandı. Çalışma grubunda cinsiyete göre granülom tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$). Kadınlarda sarkoidoz oranı erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Hastaların % 27.2 transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB), %19.8 endobronşiyal ultrason eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu EBUS TBİA, %14.04 transbronşiyal ince iğne aspirasyonu (TBİİA), %1,65 transtorakal biyopsi (TTBX), %0,8 açık biyopsi, %10.7 mediastinoskopi, %7.4 bronş biyopsi ile tanı almıştır. Tanı koyulan girişimsel işlem ile granülom tipi arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir. Çalışma grubunda sarkoidoz olanların %81,7 radyolojik mediastinal lenfadenopati pozitif, diğer grupta ise bu oran %41,7'dir. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Enfeksiyöz granülomlarda tomurcuklanmış ağaç paterni nonenfeksiyöz granülom grubundan daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada, granümatöz akciğer hastalığının en sık sebebinin sarkoidoz (%76.8), ikinci sıklıkla mikobakteriyel enfeksiyonlar (%10.7) olduğu bulundu. Sağlık bakımı ve etnik farklılıkların olduğu diğer coğrafi bölgelerde mikobakteriyel enfeksiyonların ve sarkoidozun görülme sıklığı sonuçlarımızdan farklı olabilir. Granulomatöz akciğer hastalıklarının etiyolojisini anlamak için farklı coğrafi bölgelerde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Akciğer granülomu, nonnekrotizan, sarkoidoz, tüberküloz, tularemi

ABSTRACT

Background: Granuloma occurs with certain infectious intracellular pathogens (eg, Mycobacteria and fungi) or as an immunological response to chronic inflammatory stimuli such as the presence of inert material (eg Silica, beryllium). Granuloma is a common pathological finding in lung biopsies. Granulomatous lung diseases are a group of heterogeneous diseases with common histological results, various clinical, radiological and treatment variants. Granulomatous lung diseases, which are difficult to diagnose, are classified in two groups as etiologically infectious (mycobacterium and fungi) and noninfectious.

Aim: The aim of this study is to retrospectively determine the etiology of cases with lung, bronchus and mediastinal lymph / hilar node biopsy as a result of granuloma.

Method: This study was carried out retrospectively in Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases between January 2013 and January 2019. For the study, all pathology reports which were granuloma as a result of lung and mediastinal / hilar lymph node biopsy were scanned retrospectively from Erciyes University Faculty of Medicine pathology laboratory database. The history of the patients included in the study for different diagnosis (exposure, complaints, smoking and tuberculosis history, drugs, additional diseases), laboratory parameters (calcium, ACE, ARB), tuberculin skin test (TDT) results, radiological findings (thorax CT, PET / CT), invasive procedure (EBUS, mediastinoscopy, thoracoscopy) and pathology results were recorded.

Results: A total of 121 (41 men and 80 women) patients who met the inclusion criteria and whose data were obtained were included. The average age of the study group was 50.3 ($\pm$ 15.4). Tobacco use is statistically significant in terms of gender, men use more tobacco than women ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between whether or not there were active complaints by gender ($p > 0.05$). There is no statistically significant difference between the groups in terms of CD4 / CD8 ratio ($p > 0.05$). Patients' 93 (76.8%) sarcoidosis, 10 (8.3%) tuberculosis, 5 (4.1%) tumor associated granuloma, 3 (2.4%) non-tuberculosis mycobacteria (TDM), 2 (1.6%) hypersensitivity pneumonia, 2 (1.6%) idiopathic granuloma, hydatid cyst in 1 patient,

tularemia in 1 patient, wegener granulomatosis in 1 patient, 1 foreign body, 1 patient silicosis, 1 patient granuloma from pulmonary langerhans cell histiocytosis detected. In the study group, there is a statistically significant difference in terms of granuloma type by gender ($p < 0.05$). The rate of sarcoidosis in women was statistically significantly higher than that of men. The patients were diagnosed with 27.2% transbronchial lung biopsy (TBLB), 19.8% endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS TBNA), 14.04% transbronchial fine needle aspiration (TBNA), 1.65% transthoracic biopsy (TTBX), 0.8% open biopsy, 10.7% mediastinoscopy, 7.4% bronchial biopsy. There was no significant relationship between the interventional diagnosis and granuloma type. In the study group, 81.7% of patients with sarcoidosis were positive for radiological mediastinal lymphadenopathy, while in the other group this rate was 41.7%. This difference between the groups is statistically significant ($p < 0.05$). **Tree-in-bud** pattern in infectious granulomas was higher than the noninfectious granuloma group and the difference was statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: In this study, it was found that the most common cause of granulomatous lung disease was sarcoidosis (76.8%) and second most frequently mycobacterial infections (10.7%). The frequency of mycobacterial infections and sarcoidosis in other geographic areas with health care and ethnic differences may differ from our results. More studies are needed in different geographic areas to understand the etiology of granulomatous lung diseases.

Key words: Lung granuloma, nonnecrotizing, sarcoidosis, tuberculosis, tularemia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Granülom, akciğer biyopsilerinde yaygın görülen patolojik bir bulgudur.(1) GAH, ortak histolojik sonuçları, çeşitli klinik, radyolojik ve tedavi varyantları olan,heterojen bir hastalıklar grubudur.(2) GAH'ın tanısı klinik değerlendirme,mikrobiyolojik testler, laboratuvar testleri, solunum fonksiyon testi, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ve histopatolojik bulgulara dayanılarak konulur.(3) Ayırıcı tanısı zor olan GAH'ları etiyolojik olarak enfeksiyöz (mikobakteri ve mantarlar) ve non-enfeksiyöz olarak iki grupta sınıflandırılır. GAH'ın en yaygın enfeksiyöz patojenleri mikobakteriler (Mycobacterium tuberculosis veya tüberküloz dışı mikobakteriler(TDM)), mantarlar (Histoplazma, Cryptococcus, Coccidioides, Blastomyces, Pneumocystis, Actinomyces ve Aspergillus), tularemi,nocardia,brusella ve parazitlerdir. Nonenfeksiyöz GAH 'larında en sık görülenler sarkoidoz, berilyum hastalığı, silikozis, hipersensitivite pnömonisi veya ekstrasik allerjik alveolit (EAA), granülomatoz polianjitis (GPA), eozinofilik granülomatoz polianjitis (EGPA), Langerhans hücreli histiyositozis sınıflandırılmıştır. Nonenfeksiyöz ve enfeksiyöz etyolojinin birlikte olduğu GAH'ları da vardır. Siliko-tüberküloz ve TDM neden olduğu Hote tube lung bu gruptan olan GAH'larıdır. GAH'ın insidansını epidemiyolojik faktörler büyük oranda etkilemektedir. (4) Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyöz granülomatöz akciğer hastalığının en önemli nedeni tüberküloz (TB)'dur. GAH'ı tanısı için patolojik bulguları klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik verilerle ilişkilendirmek gerekir. Kesin tanıya ulaşmak kritik öneme sahiptir çünkü GAH'ın tedavisi, immünsüpresyondan (sarkoidoz), agresif antibiyotik tedavisine (yani, tüberküloz) kadar değişkenlik gösterebilir. (5).

Bu çalışmamızın amacı, GAH 'ın etiyolojisini, klinik, histolojik, radyolojik ve mikrobiyolojik veri anketine dayanarak retrospektif olarak belirlemektir. GAH'nin farklı etiyolojilerinin insidansı ile ilgili çok az sayıda literatür vardır.



2. GENEL BİLGİLER

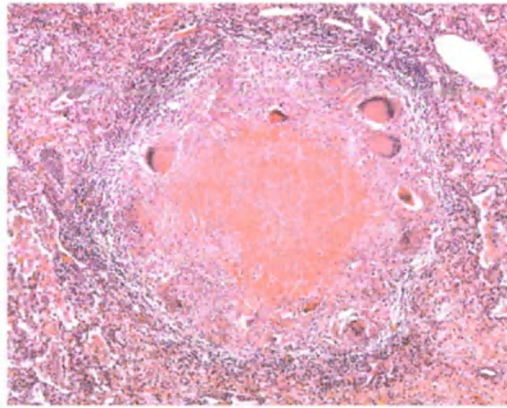
2.1 Granülom

2.1.1. Granülom Tanımı

Granülom oluşumu, belirli enfeksiyöz hücre içi patojenler (örn., Mikobakteriler ve mantarlar) ile veya inert materyal (örn., Silika, berilyum) varlığı gibi kronik enflamatuvar uyaranlara immunolojik yanıt olarak ortaya çıkar. Granülom terimi ilk defa 19.yüzyılda Virchow tarafından "tümör veya neoplazma yakın doku" olarak tanımlanmıştır. Yakın bir tarihte 1974 'de, Stanley L. Robbins tarafından granüloma terimi " tümör benzeri bir granülasyon doku kitlesi " olarak tanımlanmıştır (6).

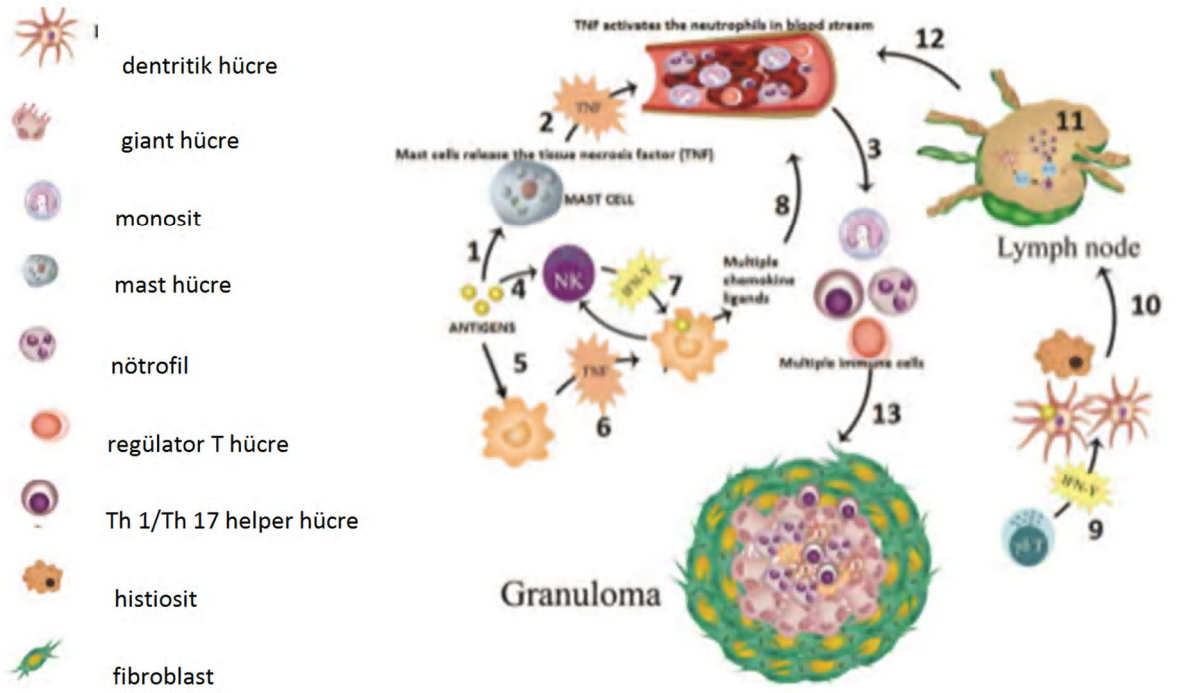
2.1.2. Granülom Histopatolojisi

Granülom; her türlü küçük, nodüler, sınırları belirli mononükleer enflamatuvar hücre agregasyonu veya çoğunlukla çok nükleuslu dev hücreler içeren, genellikle lenfositlerden oluşan bir sınır ile çevrelenmiş, epitelyum hücrelerinin bir araya gelmesinden oluşan modifiye makrofaj kümelenmesidir. Bazı granülomlar ayrıca eozinofiller ve plazma hücreleri içerebilir.



Resim 1: Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonu nedeniyle gelişen, tipik bir granülomda merkezdeki kazeöz nekroz alanı, aktive epitelioid makrofajlar, dev hücreler ve periferde lenfosit birikimi (7).

Granülatöz inflamasyonun patogenezi karmaşıktır ve bir enflamatuvar lezyonu meydana getirmek için birlikte hareket eden çeşitli mekanizmalar vardır. Granülom oluşması, zararlı etkenin çevresinin duvarla etkili bir şekilde çevrilmesi anlamına geldiğinden, yararlı bir savunma mekanizmasıdır. Ancak granülom oluşumu, buna yol açan etkeni her zaman yok etmez (7) . Granülom oluşumunun patogenezi hakkında bilgi Mycobacterium tuberculosis gibi hücre içi enfeksiyonların oluşturduğu modele dayanıyor (8,9). Bu modele göre granülatöz lezyonlar, doku etkileşiminden kaynaklanan spesifik olmayan inflamatuvar sinyallerle başlatılıyor. Bu enflamatuvar ortamda, doku dendritik hücreleri mikrobiyal antijenleri alır, bölgesel lenf düğümlerine göç eder ve CD4 T hücrelerine antijenleri sunarlar. Granülatöz inflamasyon; T hücreleri, mononükleer fagositer hücreler, fibroblast, dendritik hücre ve diğer yardımcı hücrelerin kompleks ilişkileri ile düzenlenir. Birbirleriyle olan direkt ilişkilerinin yanı sıra bu hücrelerden salınan sitokinler de inflamasyonun oluşumunda önemli role sahiptir. Sitokinler hücreler arasında önemli sinyal verici görevi görür. Granülatöz inflamasyon, lokal doku hasarı oluşturur, normal yapıyı bozar, sitokinler ve mediatörler aracılığıyla da organ fonksiyonlarında patolojik değişiklikler meydana getirir. Periferik kandan akciğere göç ve hücre içi proliferasyon olmak üzere iki mekanizma ile dokulardaki hücre birikimi açıklanabilir. İlk mekanizmadan, kemoatraktan sitokinler(IL-8, IL-15, IL-16, RANTES); ikinci mekanizmadan ise Th-1 lenfositlerinden salgılanan IL-2 sorumludur (10). Resim 2’de sarkoidoz örneğinde granülom oluşumu gösterilmiştir.



Resim 2: Sarkoidoz örneğinde granülom oluşumu .

1. Antijenler mast hücrelerinden $\text{TNF-}\alpha$ salınımını tetikler 2. Daha sonra kan dolaşımındaki nötrofilleri aktive eder 3. Bu aktif nötrofiller monositleri aktive eder 4. Diğer bir yolla, antijenler doğal öldürücü (NK) hücreleri aktive eder 5. Bu antijenler aynı zamanda doku makrofajları tarafından da alınır. 6. Doku makrofajlarından $\text{TNF-}\alpha$ salınır 7. Aktive makrofajlar, NK hücrelerinden interferon - gama ($\text{IFN-}\gamma$) salınımını uyarır 8. Bu multipl kemokin ligandları (örn., monosit kemoatraktan proteini 1) ayrıca kan dolaşımında çoklu bağışıklık hücrelerini (Th1 / 17 hücreleri, monositler, T hücreleri regülator ve B hücreleri) çeker 9. Ek olarak lokal NK hücreleri tarafından üretilen $\text{IFN-}\gamma$ ve gama delta ($\gamma\delta$) T hücreleri tarafından histiyositler, dendritik hücreler de aktive olunur 10. Aktive edilmiş antijen yüklü dendritik hücreler daha sonra lenfatik yollarla periferik lenf düğümlerine göç eder 11. Ve IL-1 T hücrelerinin etkisi altında Th1 hücrelerine olgunlaşır, Th1 daha sonra IL-2 üretimi başlar 12. Kan dolaşımına katılır. 13. Daha sonra, bu Th1 hücreleri ve diğer bağışıklık hücreleri inflamasyon bölgelerine gider ve makrofajların olgunlaşmasıyla granülom oluşumuna yardımcı olur

Granülomların önemli bir özelliği, nekroz içerip içermediğidir. Enfeksiyon yapan belirli mikroorganizmalara, özellikle tüberküloz basiline eşlik eden bazı granülomlarda hipoksinin ve serbest radikallerin birlikte yol açtığı hasar, merkezde bir nekroz bölgesi oluşturur. Makroskopik muayenede peynirimsi bir görünüme sahip bu nekroz alanı, kazeöz nekroz adlandırılır. Kazeifiye granülom, epiteloid hücre, dev hücre, lenfositden oluşur ve santral nekroz ile karakterizedir. Non-kazeifiye granülom epiteloid hücre, dev hücre, lenfositden oluşur. Santral nekroz içermez ve sarkoidoz bu gruba örnek olarak verilebilir. Nekrotizan granülomların en sık nedeni enfeksiyonlardır. Ancak, nekrotizan olmayan granülomlarda da enfeksiyöz etiyolojiye rastlamaktayız. Bu yüzden histolojik görünüme dayanarak enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenleri birbirinden ayırt etmek neredeyse imkansızdır (11).

Tablo 1. Granülatöz inflamasyon görülen hastalıklara örnekler (8).

Hastalık	Nedeni	Doku reaksiyonu
Tüberküloz	Mycobacterium tuberculosis	Kazeifikasyon granülü: çevresinde aktif fibroblastlar, lenfositler, kimi zaman dev Langerhans hücreleri, merkezinde amorf granüler nekroz yer alan, makrofaj odağı, aside dirençli basiller
Kedi tırmığı hastalığı	Gram-negatif basil	Merkezinde granüler debris ve nötrofiller yer alan, dev hücrelerin seyrek görüldüğü, yuvarlak veya yıldız biçiminde granülom
Sarkoidoz	Etiyolojisi bilinmiyor	Bol miktarda aktif makrofaj içeren, nonkazeifiye granülomlar
Cron hastalığı	Bakterilere, bireyin kendi antijenlerine karşı bağışıklık reaksiyonu	Bağırsak duvarlarında bulunup, kazeifikasyon görülmeyen, yoğun kronik inflamatuvar infiltrasyonla birlikte seyrek granülomlar

2.2.. Granüloamatöz akciğer hastalıkları

Granülomlar vücudumuzun herhangi bir yerinde oluşabilir, ancak en sık olarak cilt, lenf düğümleri, akciğerde oluşur (10). Granüloamatöz akciğer hastalığı, granülo oluşumu ile karakterize geniş etyolojisi olan bir hastalık grubudur. Granüloamatöz akciğer hastalığı terimi, spesifik bir hastalık varlığına değil, değişken klinik belirtilere ve sonuçlara sahip geniş bir patoloji yelpazesine atıfta bulunur.

2.2.1. Epidemiyoloji

Granüloamatöz akciğer hastalıklarının epidemiyolojisi hakkında yayınlanmış veriler çok sınırlıdır. Mukhopadhyay ve arkadaşlarının (12) 7 ülkeden toplam 500 vaka ile yapılan bir çalışmada ABD'deki tüm bölgelerde (Scottsdale), hem Avrupa ülkeleri, hem de Türkiye de sarkoidoz insidansı enfeksiyonları geçmiştir. Scottsdale'de enfeksiyonlar (% 34) sarkoidozdan (% 18) daha yaygındı. Sarkoidoz insidansı, klinik verilerin mevcut olmadığı Hindistan vakaları hariç, % 12 (Brezilya) ile % 44 (İskoçya) arasında değişmektedir. Mikobakteriyel enfeksiyonlar ABD'deki vakaların sadece % 8'ini (16/200) oluştururken, diğer yerlerdeki vakaların % 19'unu (56/300) oluşturmuştur. Mantar enfeksiyonları ABD'de (% 19) diğer ülkelere (% 4) göre daha yaygındı. Histoplazmoz ve koksidioidomikoz sadece ABD'de teşhis edildi .

2.2.2. Etiyoloji

Granüloamatöz akciğer hastalığı farklı kriterlere göre sınıflandırılır, en yaygın sınıflandırma etiyolojiye dayanır .GAH'ın enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz olmakla çeşitli nedenleri vardır. GAH'ın hastalığın en yaygın nedeni enfeksiyonlardır.

Pulmoner granülomlarda en sık bulunan organizmalar mikobakteri ve mantarlardır.

Özellikle tüberküloz dünya çapında granülomların en yaygın nedenidir (3,13,14) . Tüberküloz olmayan mikobakterilere (TDM) sıklıkla Amerika Birleşik Devletleri'nde rastlanmakla birlikte dünya üzerindedeki görülme sıklığı artmaktadır. Pulmoner

granülomların en yaygın fungal nedenleri Histoplazma, Cryptococcus, Coccidioides ve

Blastomyces'dir. Bu mantarların prevalansı coğrafi bölgeye göre değişir. Granülomların diğer önemli nedenleri parazitik enfeksiyonlardır (şistosomiasis, leishmaniasis,

dirofilariasis) . Enfeksiyon dışı nedenler olarak sarkoidoz, berilyozis, hipersensitivite pnömonisi (HP), interstisyel pnömoni, granülomatoz polianjitis,eozinofilik granülomatöz polianjitis, aspirasyon pnömonisi, talk granülomatozisi, romatoid artrit nodülleri sayılabilir.

Tablo 2.Granülomatöz akciğer hastalıklarının etyolojisi (3,13) .

Enfeksiyöz nedenler	
Mikobakteri	Tüberküloz, atipik mikobakteriler, lepra
Mantar enfeksiyonu	Cryptococcus, Coccidioides, Histoplasma, Blastomyces ve Aspergillus, sparotrichas shenkei, Pneumocystis jiroveci
Aspirasyon pnömonisi	
Diğerleri	tularemi, kedi tırnağı hastalığı, paraziter enfeksiyonlar ve Whipple hastalığı, aktinomyces, nocardia,brusella
Non-enfeksiyöz nedenler	
Enflamatuvar	Sarkoidoz
	Enflamatuvar bağırsak hastalığı
	Nekrotizan sarkoid granülomatoz
	Bronkosentrik granülomatoz
Pnömokonyozlar ve diğerleri	
	İlaçlar (metotreksat, interferon, infliximab, etanersept, leflunamid, mesalamin ve sirolimus)
	Talk granülomatozis
	Silikozis
	Kömür işçisi pnömokonyozu
	Berilyozis
	Siliko-tüberküloz
	Yabancı cisim
Vaskulit	
	Granülomatöz polianjitis
	Eozinofilik granülomatozis
	Takayasu
Otoimmün hastalıklar, Allerjik	

	Romatoid nodül
	Hipersensitivite pnömonisi
	Hot tube lung
Malignite	
	Lenfomatoid granülomatozis
	Sarkoid benzeri lezyonlar (lenfoma, epidermoid akciğer kanseri) (15,16)
Diğerleri	
	Pulmoner langerhans hücreli histiositozis, granülomatöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı

2.2.2.1.Tüberküloz

Tüberküloz dünya çapında tüm granülomatoz akciğer hastalıklarının en sık sebebidir.

Tüberküloz bulaşıcı bir hastalıktır ve dünya çapındaki en büyük 10 ölüm nedenlerinden biridir (14). Ölümlerin% 95'inden fazlası gelişmekte olan ülkelerdedir. Etkeni Mycobacterium tuberculosis'tir. TB basili solunum yolu ile bulaşır.1953'ten önce, akciğerin tüm yuvarlak granülomlar tüberkulom olarak sayılıyordu.Tüberküloz granülomları tipik olarak nekrotizandır, ancak nekrotizan olmayan granülomlara da rastlayabiliriz (17) . TB'de doku yanıtının patognomonik bulgusu olarak kabul edilen kazeifikasyon nekrozu, bir makroskopik tanımlamadır. Mikroskopik incelemede spesifik bir görünümü olmayıp karşılığı nekrozdur. Tüberküloz granülomları sarkoidozdakinden daha az olmasına rağmen kan damarlarını da içerebilir.

TB için tanısal bir değerlendirmenin başlatılması genellikle TB'nin epidemiyolojik, klinik ve radyografik bulgulardan şüphelenilmesine dayanır.

Genel olarak, uzun süreli öksürük, lenfadenopati, ateş, gece terlemesi hemoptizi ve kilo kaybı TB'yi düşündürür, ancak spesifik değildir. Akciğer tüberkülozunda hemen daima radyolojik bulgu vardır. Nadiren endobronşiyal tüberkülozda ya da bağışıklığı baskılanmış (HIV pozitifliği gibi) hastalarda görülen tüberkülozda film normal olabilir. Akciğer filmlerinin, aktif TB tanısında duyarlılığı %70-80'dir. Özgüllük (spesifisite) ise nispeten daha azdır, %60-70'tir. Akciğer radyografilerinde; postprimer

tüberkülozda genellikle üst lobların apikal ve posterior segmentleri ile alt lobların süperior segmentlerinde yerleşmiş, kavite içeren düzensiz asiner ve fibronodüler infiltrasyonlar(tipik),lober konsolidasyon, nodül (granülom), kitle benzeri lezyon, atelektazi, hiler retraksiyon, distorsiyon, kalsifikasyon, bronşektazi, plevral sıvı ve kalınlaşma görülebilir. Primer TB’da sıklıkla orta ve alt loblarda ve üst lobların anterior segmentlerinde yerleşen parankimal konsolidasyon ile birlikte hiler lenfadenopati görülür.

Toraks BT’de tomurcuklanmış ağaç görünümü denilen peribronşiyoler ve sentrilobüler 5-10 mm çaplı nodüller, bronşiyal yayılım aktif tüberküloz belirtilerindendir. Lenf bezi basısı veya endobronşiyal tutulumla bağlı atelektazi gelişebilir.

Tüberkülin deri testi (PPD); TB ile enfekte olanlarda TB basiline saflaştırılmış proteinlerine karşı gecikmiş tip aşırı duyarlılığını ölçer. Enfeksiyon ile daha önce T hücreleri duyarlılaşmıştır. Tüberkülin deri testi yapılan yere bu duyarlılaşmış T hücreleri gelir ve ortama lenfokinler salarlar. Bu lenfokinler, o bölgede vazodilatasyona, ödeme, fibrin birikimine ve diğer enflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar ve böylece endurasyon oluşur (1). Hastalık tanısında dolaylı olarak yardımcı olur. TDT pozitif kişi hastalığı önceden geçirmiş veya hiç hastalanmamış olabilir. TDT negatifliği kişinin enfekte olmadığını gösterir, fakat hücresel immunitenin baskılandığı veya teknik yetersizlik durumlarında yanlış negatiflik olabilir.

TDT değerlendirilmesinde kabul edilen kriterler tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Ülkemizde Tüberkülin Deri Testi (TDT) Reaksiyonunu Değerlendirme Kriterleri (18).

BCG'lilerde	
0-5 mm*	Negatif kabul edilir
6-14 mm*	Negatif kabul edilir (BCG'ye ya da Tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı olabilir)
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir
BCG'sizlerde	
0-5 mm*	Negatif kabul edilir
6-9 mm*	Negatif kabul edilir (Tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı olabilir)
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir
Bağıışıklığı baskılanmış kişilerde** 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir. * Erişkin kişilerde bağışıklık yanıtın sönmesi söz konusu olabileceğinden TDT yanıtı BCG'lilerde 1-14, BCG'sizlerde 1-9 mm arasında olan kişilere 1-4 hafta içinde test tekrarlanır; çıkan değer tabloya göre değerlendirilir. Booster etki olarak adlandırılan bu uygulama temaslı muayenesinde kullanılmaz, çünkü zaten eski ve sönmüş yanıt değil yeni enfeksiyon araştırılmaktadır. ** Bağışıklığı baskılanmış kişiler: HIV pozitifliği, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid almış [2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir] ve bağışıklığı baskılayan tedavi verilen diğer durumlar, retiküloendotelial sistem malignitesi olanlardır.	

Klinik ve bakteriyolojik bulgular olmadan tek başına radyoloji ile tüberküloz tanısı koymak uygun değildir (19). Akciğer tüberkülozunun kesin tanısı bakteriyolojiktir, bazı durumlarda histopatolojik olarak tanı konulabilir. Balgam, bronkoalveolar lavaj veya doku örneklerinde aside rezistan basil görülmesi tanı koydurucudur.

Tedavide; yeni olguda 6 ay antitüberküloz tedavisi uygulanır. İlk iki ay 4'lü (İzoniazid, rifampisin, etambutol, pirazinamid) ve son 4 ay 2'li (izoniazid, rifampisin) idame tedavisi verilir.

2.2.2.2. Tüberküloz Dışı Mikobakteriler

Tüberküloz olmayan mikobakteriler (TDM), *M. tuberculosis* ve *M. leprae* dışındaki mikobakterilerdir. Şimdiye kadar 140'tan fazla TDM türü tanımlanmıştır (3). TDM, toprak, toz ve suda bulunabilen çevresel organizmalardır. TDM çok çeşitli organ tutulumuna neden olurken, akciğer enfeksiyonları en sık görülenidir (% 65-90) TDM, altta yatan akciğer hastalığı (bronşektazi, geçirilmiş TB, silikoz, kistik fibrozis, alfa-1-antitripsin eksikliği ve KOAH) veya bağışıklık sistemi baskılanmış olanlarda hastalık oluşturan fırsatçı patojenlerdir (20,21). Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a) reseptör antagonisti ilaçlarının, özellikle romatoid artrit ve diğer bağ dokusu hastalıklarında kullanımının artması, TDM enfeksiyonlarında eşlik eden bir artışla ilişkilendirilmiştir (20-24). TDM'nin pulmoner lezyonlarına öncelikle *Mycobacterium avium* kompleksi (% 90) ve *Mycobacterium kansasii* (% 10) neden olur. Bu patojenler tipik olarak kişiden kişiye bulaşmaz (22). TDM ABD'de GAH 'ın önemli bir nedeni olarak kabul edilir. Tüberküloz granülomlarının histolojik görünümü tüberküloz olmayan mikobakteriyel enfeksiyonlardan ayırt edilemez. Tüberküloz gibi, hem nekrotizan hem de nonnekrotizan granülomlar bulunabilir .Granülomlar genellikle peribronşiyolar yerleşir (3,18-20).

TDM hastalığı tanısı sadece kültürde etken üretilmesi ile değil, klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik bulguların birleştirilmesi ile konulur (Tablo -4).TDM enfeksiyonunun tanımını standartlaştırmak amacıyla Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) 2007 yılında ortaklaşa yayınlanan kılavuzlar yayınlamıştır (24).

TDM nedenli akciğer hastalığı tanısı konulması, tedaviyi zorunlu kılmaz. Hastalığın şiddeti, hastalığın ilerleme riski, ek hastalıkların olması ve tedaviden göreceği yarar dikkate alınmalıdır. İlaç tedavisinin bir makrolid (azitromisin veya klaritromisin), rifampin veya rifabutin ve intravenöz aminoglikozitli veya intravenöz olmayan ethambutol ile kombine edilmesi önerilir. Balgam kültürlerinin pozitifden negatife dönüşmesinden sonra tedaviye en az bir yıl devam edilmelidir (24) .

Tablo 4. TDM akciğer hastalığı tanısı için klinik ve mikrobiyolojik kriterler (18).

Klinik (her iki kriter de olmalıdır)	Akciğer semptomları, akciğer filminde nodüler ya da kaviteli lezyonlar, ya da yüksek çözünürlüklü BT’de değişik odaklarda bronşektazi ile birlikte çok sayıda küçük nodüller
	Diğer tanıların uygun şekilde dışlanması
Mikrobiyolojik	Balgamda iki örnekte kültür pozitifliği. Eğer sonuçlar tanısal değilse tekrar balgam yagma ve kültürleri düşünülmelidir. Ya da
	En az bir bronş yıkama ya da lavajında kültürde üreme Ya da
	Transbronşiyal ya da diğer akciğer biyopsisinde mikobakteri histopatolojik özellikleri (granülomatöz inflamasyon ya da ARB) olması ve TDM için pozitif kültürü olması ya da transbronşiyal ya da diğer akciğer biyopsisinde mikobakteri histopatolojik özellikleri (granülomatöz inflamasyon ya da ARB) olması ve bir ya da birden fazla balgam ya da bronş yıkamasında TDM için pozitif kültürü olması.

2.2.2.3.Mantar enfeksiyonu

Akciğerin fungal infeksiyonları klinik pratiğimizde gittikçe daha çok görülen bir hastalık grubudur.

İmmünokompetan bireylerin çoğunda, az miktarda mantar maruziyeti asemptomatik enfeksiyona yol açar. Bununla birlikte, yüksek miktarda mantar maruziyeti grip benzeri veya pnömoni benzeri bir hastalığa yol açabilir.İmmünütesi baskılanmış hasta popülasyonumuz gün geçtikçe daha çok artmaktadır.Bunlara kemoterapi alan solid

tümörlü,hematolojik malignitesi olan,kortikosteroid kullanan,KOAH, DM olan vakalar dahildir. Doğru tanı genellikle histolojiden ziyade serolojik temellere dayanır. Mantar granülomunun patolojik belirtisi karmaşıktır, genellikle nekrotizan granülomlar içerir (11).Bazıları endemik (histoplazmozis,blastomikozis,koksidioidomikozis),bazıları ise dünyada yaygındır (kandidiazis,aspergillozis).Endemik mantarlar sağlıklı insanlarda genellikle kendi kendini sınırlayan infeksiyonlara yol açır.

Histoplazmozis

Histoplasma capsulatum isimli, 2 ila 4 mikron çapında mantarın inhalasyonu ile bulaşır. İlk histoplazmoz olgusuna 1905 Panamada rastlanmıştır. Histoplazmoz klinik, histolojik ve radyolojik olarak TB ve sarkoidoza benziyor. Histoplazma enfeksiyonunda akciğer tutulumunun birçok formu vardır (4,25). Akut,dissemine ve kronik pulmoner histoplazmozis gelişir.Tanı serolojik testler,dissemine hastalıkta doku biyopsisi önemlidir.Tedavisi amfoterisin –B kullanılıyor.

Cryptococcosis

Cryptococcus neoformans isimli, kapsüllü maya tipli 4 ila 7 mikron çapında bir mantar ile bulaşır. Daha sık bağışıklığı zayıflamış insanlarda fırsatçı enfeksiyon olarak ortaya çıkıyor. Hematojen veya lenfatik yolla yayılarak serebro-meningeal hastalığa neden olabilir.Tanısı balgamda antijenin gösterilmesi ile konur.Tedavide antifungal ilaçlar etkilidir.

ASPERGİLLOZ

Aspergillus türleri sağlıklı kişilerde nadiren hastalığa neden olur.A.Fumigatus,A.Flavus ve A.Niger türlerinin hepsi hastalık yapa bilir ancak A.Fumigatus Clinical Microbiology Reviews dergisindeki 1999 tarihli bir rapora göre Aspergillus hastalıklarının yüzde 90'ından sorumludur.Akciğerde farklı hastalıklara neden olur.

Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis (ABPA)

Hava yollarında Aspergillus fumigatus maruziyeti allerjik yanıtı uyarır, IgE aracılı tip-I, tip- III ve bir miktarda tip –IV hipersensitivite reaksiyonu sonucu oluşur. En sık astım veya kistik fibrozisli hastalarda görülür. 1983-1986 arasında Greenberger ve Patterson

(26) 531 astımlı hastasından ABPA prevalansı% 6 buldular . Özellikle astımın kontrolünün zor olduğu ve bronşiektazi, hemoptizi veya kahverengi müküs tıkaçları, nükseden pulmoner infiltrasyonların birlikte olduğu hastalarda ABPA düşünülmelidir (27). YRBT’ de sentrilobüler nodüller, bronş duvar kalınlaşması, bronşiektazi, mukus plaklar, atelektazi, alveolar konsolidasyon, buzlu cam infiltrasyonları, plevral kalınlaşma görülebilir. Üst zonlar ve santralde tutulum daha fazladır.

ABPA tanısı için Rosenberg-Patterson (28) tanı kriterleri kullanılır. Tablo 5’de bu kriterler gösterilmiştir. 8 majör kriterden 6’sının olması tanıyı kesinleştirir. Sistemik kortikosteroidler ABPA tedavisinde temel ilaçtır. Kortikosteroid tedavisinin dozu ve süresine ilişkin çok az veri bulunmasına rağmen, uzun süreli yüksek doz tedavinin (6-12 ay günlük 40mg’lık prednizona eşit), daha yüksek remisyon oranları ve daha düşük steroid bağımlılığına yol açabileceği düşünülmektedir (28-31). Birçok antifungal ajan ABPA tedavisinde denenmiş ancak oral İtraconazol dışında etkili ajan bulunamamıştır.

Tablo 5. ABPA için majör ve minör kriterler

Majör kriterler	Astım
	Akciğer grafisinde infiltrasyonlar
	Periferik kan eozinofilisi
	Aspergillus’a karşı presipitan antikorlar
	Aspergillus’a karşı erken pozitif deri testi
	Total IgE yüksekliği
	Aspergillus spesifik IgE ve IgG yüksekliği
	Santral bronşiektazi
Minör kriterler	Balgamda Aspergillus
	Kahverengi müküs tıkaçları
	Aspergillus antijenine karşı deride gecikmiş pozitif yanıt

Aspergilloma

Aspergilloma altta yatan yapısal akciğer hastalığı olan hastalarda oluşur. Misetomalı hastalar Genellikle normal bağışıklık sistemine sahiptirler. Kavite duvarı fibröz doku ve granülasyon dokusundan oluşur. Tüberküloz, sarkoidoz ve pnömokanyoz kaviterlerine yerleşir. Genellikle üst loblarda, plevraya komşu yerleşir. Klinik olarak en sık hemoptizi görülür. Antifungal tedavi aspergilloma tedavisi için sadece sınırlı bir fayda sağlıyor. Cerrahi, aspergilloma tedavisinin temelidir. Olgu serileri ve vaka raporları birkaç on yıl içinde cerrahi rezeksiyon ile iyi sonuçlar tanımlamıştır (32,33).

İnvaziv Aspergilloz

Hematolojik malignitesi veya kemik iliği transplantasyonuna bağlı uzun süreli nötropenisi olan ve yüksek doz kortikosteroid kullanan hastalarda oluşan mortalitesi yüksek hastalıktır. Başlangıçta kuru öksürük, ateş saptanır. Zamanla plöretik ağrı, hemoptizi, nötropenisi olanlarda pnömotoraks gelişir. Tanısı zordur, klinik ve radyolojik bulgular patognomik değildir. Plevral sıvı gibi steril sıvılardan alınan kültür sonuçları ve invaziv hiflerin histolojik olarak gösterilmesi ile tanı konur. Bal sıvısı nötropenik invaziv aspergillozlu hastaların % 30-70'inde tanı koydurur. Bal'da galaktomannan tayini de non-nötropenik hastalarda değerlidir. Tedaviden yanıt alma %30 civarındadır. Bu nedenle ampirik antifungal tedavinin başlanması şarttır. Amerikan Enfeksiyon hastalıkları derneği rehberinde vorikanazole önerilmektedir (33).

***Pneumocystis jirovecii* pnömonisi**

Klasik olarak "PCP", *Pneumocystis carinii* pnömonisinin olarak tanımlanmıştı, ancak nedensel organizmanın *Pneumocystis jirovecii* olarak yeniden sınıflandırılması ile *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi olarak adlandırıldı. *Pneumocystis jirovecii*, daha önce bir protozoon olduğu düşünülen *Pneumocystis* cinsinin atipik maya benzeri bir mantarıdır. *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP), altta yatan hastalığı olan ve immünsupresif tedavi veya steroid kullanan bağışıklık sistemi bozulmuş bireylerde yaşamı tehdit eden önemli hastalıklardan biridir. PCP olan hastalarda en sık dispne, taşipne, öksürük, ateş ve siyanoz gibi nonspesifik semptomlar görülür. *Pneumocystis* türleri in vitro kültür ortamlarında üretilmemiştir. Serumda antikor saptanmasına

yönelik serolojik testler, çocukluk döneminde sıklıkla geçirildiğinden değerli değildir. Enfeksiyonun kesin tanısı, uyumlu bir klinikle beraber hastanın balgam, indüklenmiş balgam, transtrakeal aspirat sıvısı (TTA), bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı veya akciğer doku biyopsi örneklerinde organizmanın morfolojik olarak histolojik boyalar ve floresans antikor yöntemleriyle gösterilmesi ya da daha duyarlı moleküler yöntemlerle saptanması ile konulabilmektedir (34-37). HIV hastalarında P. jirovecii yükü fazla olduğundan genellikle indüklenmiş balgam örneğinin incelenmesi ile tanı konulabilir. Ancak bağışıklığı baskılanmış diğer hasta gruplarında indüklenmiş balgam örneği ile nadiren tanı konulabildiğinden BAL, bronşiyal yıkama sıvısı veya doku örneklerinin kullanılması gerekebilmektedir. PCP'de gözlenen tipik radyolojik bulgular, hastalık ilerledikçe homojenliği artan ve diffüz hale gelen hilus çevresindeki iki taraflı interstisiyel infiltratlardır. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YRBT) perihiler buzlu cam görünümü veya kistik lezyonlar izlenir (38). İmmünsupresif hastada PCP genel olarak progresif solunum yetmezliği ve tedavi edilmediği takdirde de ölümle sonuçlanır. Mantar pnömonisi olarak sınıflandırılırsa, PCP antifungal tedaviye cevap vermez. PCP de trimetoprim-sülfometoksazol (TMP/SMX) ilk seçilecek antibiyotiktir. Tedavi süresi HIV hastalarında 21, diğer hastalarda 14 gündür. Kan oksijenasyonunun daha da kötüleşmesini önlemek için tedaviye steroid de eklemek gerekir. PCP enfeksiyonlu HIV pozitif hastalarda tedavi rejimlerine kortikosteroidlerin ilavesi ile solunum yetmezliği gelişmesinin ve mekanik ventilatör ihtiyacının azalmasının sağlandığı gösterilmiştir (39).

2.2.2.4 SARKOİDOZ

Sarkoidoz, nedeni tam olarak bilinmeyen, tutulan organda immün kaynaklı non-kazeifiye granülom oluşumu ile karakterize, heterojen klinik bulguları olan sistemik granüloamatöz bir hastalıktır (3,40-42). Sarkoidoz dünya genelinde nonenfeksiyöz granülomların en yaygın nedenidir. Hastalığın başlama yaşı en sık 2. ve 4. dekatlar arasındadır, kadınlarda 50 yaş üzerinde ikinci bir sık görülme dönemi vardır. Her ne kadar pulmoner tutulum tipik olarak baskın olsa da, karaciğer, dalak, lenf nodları, tükürük bezleri, kalp, sinir sistemi, kas-iskelet sistemi ve diğer organlar da tutulabilir. Yıllık insidans 100.000'de 0.1 ile 81, prevalans 100.000'de 0.1 ile 640 arasında

bildirilmiştir. Olguların yaklaşık% 50'si asemptomatik olduğu için, gerçek sarkoidoz insidansını belirlemek zordur(40-43). Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun 2007 yılında tamamlanan 2 yıllık çalışması sonucunda; Türkiye'de insidansın 100.000'de 4 olduğu bildirilmiştir.

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik olarak duyarlı kişilerde, belirli çevresel etkenlere maruziyetten kaynaklandığını destekleyen görüşler mevcuttur.Bunlara; virüsler (Herpes, EBV, Retrovirüs, Koksaki B),Mikobakteriler, inorganik ajanlar (Zirkonyum Aluminyum), organik ajanlardan (Çam ağacı poleni) dahildir .Yakın zamanda yapılan 58 çalışmayı içeren bir meta-analiz Propionibakterium ve mikobakterilerin sarkoidoz gelişimi ile ilişkili olabileceği sonucuna varmıştır (44).Aynı zamanda etyolojide genetik faktörler de suçlanmaktadır.ACCESS çalışmasında sarkoidozlu olguların birinci ve ikinci derece akrabalarında sarkoidoz görülme riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (45).

Sarkoidoz patofizyolojisinin temeli granülom oluşumudur. Antijen maruziyeti, alveolar makrofajların aktive olması, T hücre cevabının oluşması, spesifik efektör T hücrelerinin ortaya çıkması ve yoğun sitokin salınımı sonucunda granülom oluşumu gerçekleşmektedir (46-48). Sarkoid granülomu, merkezde mononükleer fagositlerin, epitelooid ve multinükleer hücrelerin yerleştiği, çevresini başlıca CD4+ T lenfositlerden, nadir CD8+ T lenfosit ve B lenfositlerden oluşan lenfosit grubunun sardığı bir oluşumdur. Dev hücreler asteroid cisimcikler ve Schaumann cisimcikleri gibi sitoplazmik inklüzyonlar içerebilir.

Oluşmuş granülom ya kendiliğinden rezolusyona uğrar ya da ortama salınan sitokinlerin etkisiyle fibrozis gelişir. Granülom oluşan bölgelerde lokal olarak CD4+ T hücrelerin artmasına bağlı olarak CD4/CD8 oranı artmıştır. Olguların %90'dan fazlasında akciğerler tutulduğu için alveol boşlukları ve interstisyumda lenfositler toplanır; bronkoalveolar lavajda lenfositler artmış ve CD4/CD8 oranı yüksek görülür .Granülomların çoğu nekroz içermez fakat bazılarında küçük nekroz odakları görülebilir (49).

Sarkoidoz, vücutta birden fazla organ tutulumu yapabilen bir hastalıktır. Tutulum sıklıkları; akciğerler % 90, periferik lenf nodları % 50-75, cilt-karaciğer % 60- 80, göz

% 17, dalak % 15, kemik % 1-35, eklemler ve kalp % 30, tükürük bezleri % 5, üst solunum yolu tutulumu % 5-10 şeklindedir (50-52). Hastaların % 30-60'ının tanı sırasında asemptomatik olduğu bildirilmiştir. Hastalarda nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi semptomlar görülür.

Akciğer grafisi hastaların %90'ından fazlasında anormaldir. Klasik olarak sarkoidozun evrelenmesinin akciğer grafisine göre yapılıyor olması nedeniyle prognostik değere de sahiptir. Sarkoidozda akciğer grafisine göre evrelendirme ilk olarak James ve Thompson (53) tarafından yapıldı. DeRemee (54) sınıflamaya normal akciğer grafisi görünümünü evre 0 olarak ekledi ve sınıflandırma aşağıdaki son şeklini aldı.

Evre 0:Normal akciğer grafisi ile karakterizedir. Sarkoidoz olgularının %5- 10'unu oluşturuyor.

Evre 1: Bilateral hiler lenfadenopati (BHL)ile karakterize olan ve olguların %40'ını oluşturan bu grupta spontan remisyon oranları %55-90 arasında değişmektedir (55). Lenfadenopatiler genellikle simetriktir bazen asimetrik lenfadenopati ile karşımıza çıkmaktadır (56).

Evre 2 :Akciğer grafisinde BHL'ye ek olarak interstisyel infiltrasyonlarla karakterizedir. Hastaların %30-50'sinde gözlenirken spontan remisyon oranları %40-70 arasında değişmektedir. İnfiltrasyonlar sıklıkla üst ve orta akciğer zonlarında lokalize, iyi sınırlı, küçük retikülonodüllerle karakterizedir. Sarkoidozun, %25-50'si bu evrede tanı alır (57).

Evre 3: Akciğer grafisinde hiler lenfadenopati olmaksızın parankimal infiltrasyonların bulunmasıyla karakterizedir. Hastaların yaklaşık %15'inde görülür ve spontan remisyon oranları %10-20 arasında değişmektedir (58).

Evre 4:Hastaların yaklaşık %5'inde görülen, remisyon beklentisi olmayan, akciğer grafisinde yaygın fibrokistik değişiklikler ve skar oluşumu göze çarpmaktadır. Bu grupta karakteristik olarak hiler retraksiyonlar, volüm kaybı, fibröz çekilmeler, büller ve bal peteği görünümü de gözlenebilir.

Sarkoidoz tanısı; hastalıkla uyumlu klinik ve radyolojik korelasyonla beraber bir veya daha fazla organda non-kazeifiye epitelooid granülomların varlığı ve aynı klinik tabloyu

oluşturabilecek ek hastalıkların ekarte edilmesi ile konur. Tanıda histopatoloji önemlidir ancak her zaman gerekli olmadığı gibi yeterli de değildir. Sarkoid granülomlarını diğer granülomlardan ayırt ettirecek özgül histolojik bulguları bulunmamaktadır. Dolayısıyla ayırıcı tanıda granümatöz hastalık yapan tüm etkenler düşünülmelidir.

Sarkoidozda tedavi kararı, hastanın semptomlarına ve tutulan organlardaki fonksiyon kaybının derecesine göre verilmektedir. Tedavide en sık kullanılan ajanlar kortikosteroidler başta olmak üzere immünsüpresif ajanlardır (59) . Takipte kötü prognostik faktörlerin (ektrapulmoner tutulum, başlangıç yaşı>40,pulmoner hipertansiyon ve s..) değerlendirilmesi önemlidir (58).

2.2.2.5 Hipersensitivite Pnömonisi (EAA)

EAA diye de bilinen hipersensitivite pnömonisi, fungal, bakteriyel ve hayvansal proteinler kaynaklı organik tozların veya reaktif kimyasalların tekrarlayan inhalasyonları sonucu gelişir.

Hipersensitivite pnömonisi geleneksel olarak akut, subakut ve kronik fazlarda karşımıza çıkabilir. Akut faz antijenle karşılaşmadan 4-8 saat sonra ortaya çıkan ateş, titreme, dispne, miyalji, öksürük ve rallerle karakterizedir. Bunlar herhangi bir spesifik tedavi olmaksızın 24 saatte geçer. Subakut form haftalar aylar içinde artan progresif bir nefes darlığı söz konusudur. Kronik formda; geri dönüşümsüz akciğer hasarı oluşur (60,61).

Maruziyet ajanının belirlenmesi ve ajandan uzaklaşmakla kliniğin düzelmesinin en iyi tanı kriteri olabileceği söylenmektedir.Tablo 6'da EAA tanı kriterleri gösterilmiştir. En az dört majör kriter ve iki minör kriter olmalıdır (62).

Tablo 6. Tanı kriterleri (62).

Majör kriterler	HP ile uyumlu semptomlar
	Neden olan antijenin öykü veya serum ya da bronkoalveoler lavaj (BAL)'daki antikorların saptanmasıyla kanıtlanması
	HP'nin akciğer grafisinde veya yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografideki karakteristik bulguları
	BAL'da lenfositozun gösterilmesi
	Akciğer biyopsisi alındıysa alveolit, nonkazeöz granülomlar,köpüksi alveoler makrofajlar veya fibrozis gibi HP ile uyumlu histolojik değişikliklerin gösterilmesi
	Doğal provokasyonun pozitif olması
Minör kriterler	Bibaziler ince raller
	Azalmış difüzyon kapasitesi
	Arteriyel hipoksemi

Radyolojik olarak akciğer grafisinde bilateral difüz homojen/heterojen opasite alanları ve orta ve alt zonlarda mikronodüler görünüm görülebilir. YRBT'de ise akut fazda ; buzlu cam görünümü ve hava hapsi,subakut HP'de üst ve orta zonda sentrilobüler nodüller, buzlu cam görünümü,kronik HP 'de üst ve orta zonlarda intralobüler septal kalınlaşmalar, traksiyon bronşektazisi ve bal peteği görünümleri izlenir (63).Tedavide en önemli nokta erken tanı ve antijen maruziyetinin en kısa sürede kesilmesidir (64,65).

2.2.2.6 Wegener Granülomatozisi (GPA)

Başlıca üst ve alt solunum yollarını ve böbreği etkileyen, sistemik nekrotizan granümatöz ile karakterize, ANCA ilişkili, küçük ve orta çap arterleri tutan bir vaskülit tipidir (66). Ateş, halsizlik, terleme, kilo kaybı, myalji, artralji gibi genel yakınmalar yanında hastalığın seyri sırasında sistemik tutulumla bağlı bulgular görülebilir. 2017 de American Collage of Rheumatology tarafından GPA tanı kriterleri yeniden değiştirildi. GPA tanı kriterleri tablo 7' de gösterilmiştir (66-68).

Tablo 7. GPA tanı kriterleri (66,67).

Klinik	Kanlı burun deşarjı, burunda kabuklanma veya ülser	3
	Nazal polip	-4
	İşitme kaybı	1
	Kıkırdak tutulumu	2
	Kırmızı ve ya ağrılı göz	1
Testler	cANCA veya PR3 antikor pozitifliği	5
	Eozinofil sayı $\geq 1(10^9/L)$	-3
	Radyolojik olarak nodül,kitle,kavitasyon varlığı	2
	Biyopside granülom	3

Bu kriterlere esasen ≥ 5 puan GPA açısından anlamlı kabul edilmiştir (66).

2.2.2.7 Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositozis

Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz (PLHH), pulmoner eozinofilik granüloma, pulmoner Langerhans hücreli granülo-matoz, pulmoner histiositoz olarak da adlandırılmaktadır . Sıklıkla genç erişkinlerde görülür. Gerçek insidansı ve prevalansı bilinmeyen, nadir bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Hastalık aktif evresinde çok sayıda Langerhans hücresi içeren destrüktif granülo-matöz nodüler lezyonlarla karakterizedir. Langerhans hücresi (LH) monosit – makrofaj hücre grubundan gelişir (69-72). PLHH farklı klinik şekillerde kendini gösterebilir,hastaların %65-70 ‘de nonprodüktif öksürük, % 40-87 dispne, %10-21 göğüs ağrısı, %30 ‘ da halsizlik izlenmiştir (73,74). Pulmoner Langerhans hücreli histiositozisin radyolojik bulguları her zaman tanısal olmasa da oldukça karakteristiktir. Düzensiz sınırlı veya satellite nodüller (2-10 mm), retikülonodüler opasiteler, üst zonlarda kistler ve balpeteği görünümü, kostofrenik açılarının korunmuş olması hastalık için oldukça spesifiktir. BAL da total lenfosit sayısı artmış, CD4/CD8 azalmıştır. BAL da Langerhan’s hücreleri (CD1a) nin %5 in üzerinde bulunması PLHH tanısı için güçlü bir tanı kriteri olarak önerilmektedir (75). Patolojik tanı için transbronşial biopsi yeterli olabilir. PLHH tedavi rejiminin odak noktası sigaranın kesilmesidir.

Sigaranın bırakılması ile hastalık semptomatik, radyolojik ve fizyolojik olarak stabilleşir. İmmünsupresif tedavinin (glukokortikoid ve sitotoksik ajanlar) yararı

sınırlıdır. Ciddi ve multisistemik LHH de kortikosteroidle birlikte vinblastin, daha az olarak da metotreksat kullanılma endikasyonu vardır (76).

2.2.2.8 Diğer nonenfeksiyöz etyolojik nedenler

Aspirasyon pnömonisi

Orofaringeal bakteriler, yabancı cisimler ve gastrik içerikler de dahil olmak üzere çeşitli maddelerin aspirasyonu aspirasyon pnömonisine yol açar. Tipik patolojik bulgusu, yabancı cisim granülomları veya aspire edilen yabancı maddeyi içeren çok çekirdekli dev hücrelerin eşlik ettiği akut nekrotizan bronkopnömoni görülür (77).

Talk granülomatozu

Talk granülomatozu, metadon, metilfenidat, tripelemin ve pentazosin gibi ezilmiş oral ilaçların sulu süspansiyonlarının intravenöz enjeksiyonundan kaynaklanır. Enjekte edilen materyal damarlar ve kalbin sağ tarafı ile akciğerlere gider. Orada, bu damarların etrafında yabancı cisim tipi granümatöz reaksiyon ortaya çıkarak pulmoner arteriollerin ve kılcal damarların içinde hapsolür (78,79) .

Pnömokonyoz (beriliyozis,silikozis)

Berilyum Hastalığı

Berilyum bileşiklerinin inhalasyonu sonucu oluşan bir akciğer hastalığıdır. Berilyumun kısa sürede yoğun maruziyeti sonrası akut pnömonitis veya düşük konsantrasyonlarda uzun süreli maruziyeti sonrası kronik interstisyel akciğer hastalığı gelişebilir. Asemptomatik olup, ilerlemiş vakalarda ise dispne, balgamsız öksürük, bitkinlik ile göğüs ve eklem ağrısına rastlanmaktadır (80,81) . Berilyum maruziyet öyküsü ve pozitif berilyum lenfosit transformasyon testi (BE-LPT), beriliyozis'in doğru tanısı için çok önemlidir. Biyopsi histolojik olarak nonnekrotizan granülom ile karakterizedir. Klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgular, lenfanjit dağılımı ve hilar lenf nodu tutulumu ile sarkoidozu taklit eder ancak sarkoidozdan ayırt edilmesini sağlayan lenfositik interstisyel infiltrasyon mevcuttur (82).

Silikozis

Silikozis, serbest silika kristallerinin inhalasyonu ile oluşan ve tedavisi olmayan bir akciğer hastalığıdır. Silika maruziyetinin yüksek olduğu işkolları :taş ocakları, kuvars değirmenleri, kumlamacılık, madencilik, dökümcülük, cam sanayi, seramikçilik, porselen işçiliği, çimento üretimi, kiremit ve tuğla üretimi, mücevherleri kesme, işleme, cilalama işlemleri, kurşun kalem yapımıdır. Radyolojik olarak parankimal nodüller ve plevral kalınlaşmanın yanısıra mediastinal lenfadenopatiler saptanır. Ayırıcı tanıya tüberküloz, idiyopatik pulmoner fibrozis, sarkoidoz, mantar enfeksiyonları gibi benzer radyolojik ve klinik bulgular yapan hastalıklar girse de çoğunlukla uyumlu direkt grafi bulgularının silika maruziyet öyküsü ile korelasyonu tanı koydurucu olmaktadır (83). Maruziyet sonrası oluşan klinik formlarının hiçbirinde kanıtlanmış bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. İleri evredeki vakalar için akciğer nakli bir tedavi seçeneği olup, denenmiş olgular mevcuttur (84). Silikozun klinik komplikasyonları arasında, düşük ve orta gelirli ülkelerde hala önemli bir halk sağlığı sorunu olan siliko-tüberküloz bulunmaktadır. Silikozla ilişkili TB riski, sağlıklı popülasyondan 2.8-39 kat daha fazladır. Her ne kadar tedavi edilebilir olsa da, silikoz hastalarında tüberküloz teşhis edilmeyebilir. En az 8 ay TB tedavisi verilmelidir (85,86). Mesleki silika maruziyeti olan işçiler için rutin TB taraması yapılması önerilmektedir.

Hot tube lung

Hot tube lung, tüberküloz dışı mikobakterilere (TDM) karşı oluşan hipersensitivite reaksiyonu sonrası ortaya çıkan granümatöz bir akciğer hastalığıdır. Risk faktörleri arasında yetersiz küvet bakımı ve havalandırma yer alır. Tipik radyografik bulguları dağınık mikronodüler ve / veya buzlu cam opasiteleridir. Patolojik olarak genellikle nekrotizan olmayan granülomlar izlenir. Tanı için kültür ve maruz kalma öyküsü gereklidir (3).

Bronkocentrik granümatoz, romatoid nodüller, amiloidosis ve pulmoner lenfoid granümatoz da diğer nonenfeksiyöz granümatoz akciğer hastalıklarını oluşturur.

2.2.3. Tanı Yöntemleri

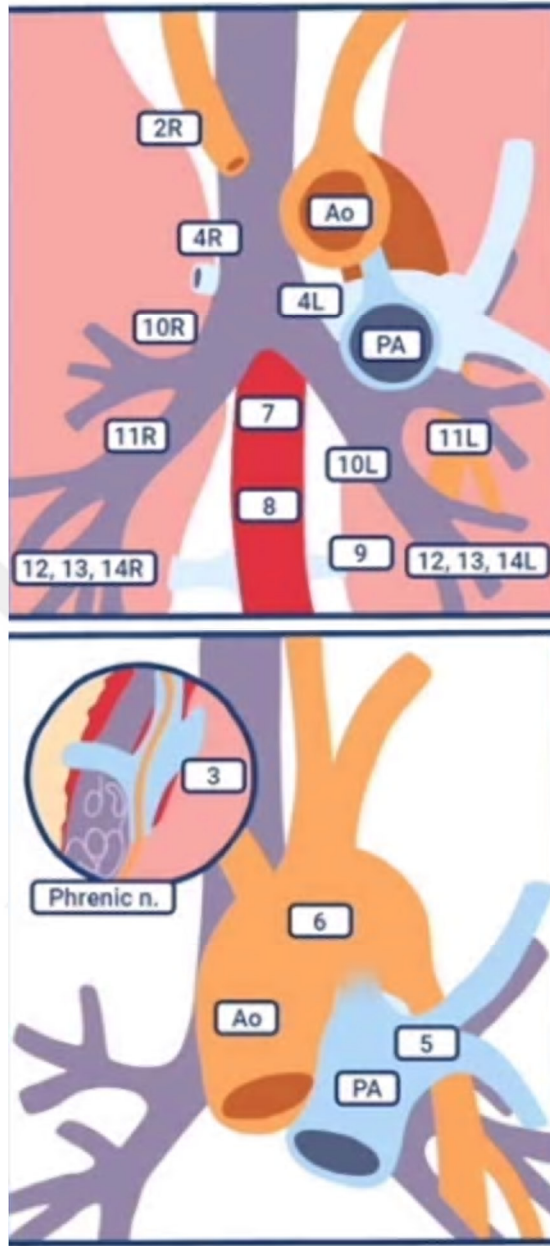
a. Transbronşiyal Akciğer Biyopsisi (TBAB) :Endoskopik görüş alanı dışında kalan difüz parenkimal veya lokalize lezyonlardan yapılan örnekleme işlemidir. Sarkoidozda, transbronşiyal akciğer biyopsisi tanıda değerli araçlardan birisi olarak görülmüştür (87).

b. Transbronşiyal İnce İğne Aspirasyonu (TBİİA): Trakeobronşiyal ağaca komşu mediastinal patoloji ve lenf nodlarından, trakea ve bronş duvarındaki ve akciğer parankimindeki patolojilerde sitolojik, histolojik ya da mikrobiyolojik örnek alınması yöntemidir. En sık subkarinal lenf bezleri için kullanılır.

c. Endobronşiyal ultrason eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA):

Bronkoscopi ile hava yollarının lumeni ve iç yüzeyi gözlemlenebilir.Trakeobronşiyal duvarı ve etrafındaki 4 cm derinliğe kadar olan yapıları gözlemeye yarayan EBUS yöntemi geliştirilmiştir. EBUS artık günümüzde hem tanısal hem de evrelendirilme amacıyla sıklıkla kullanılan minimal invaziv bir yöntemdir. EBUS-TBİA ile paraaortik ve paraözefagial (5,6,8 ve 9 nolu) lenf nodları hariç tüm mediastinal ve hiler lenf nodları örneklenebilir. Mediastinal lenf nodu istasyonlarının anatomik lokalizasyonları resim 3'de gösterilmiştir.

d. Mediastinoskopi: Akciğer kanseri ve mediasten hastalıklarının tanı ve tedavisinde, mediastinal lenf nodlarını ve patolojik dokuları örnekleme için en sık kullanılan yöntemdir. Üst paratrakeal (istasyon 2R, 2L), sağ ve sol alt paratrakeal (istasyon 4R, 4L) lenf nodlarını örneklemede kullanılır. Ön subkarinal (istasyon 7) ve bilateral hiler (istasyon 10R, 10L) lenf nodlarına erişebilir ama teknik olarak zorlu olabilir.



Resim 3: IASCL lenf nodu haritası (88).

3. MATERYAL METOD

3.1. Çalışma Dizaynı

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Ocak 2013- Ocak 2019 yılları arasında retrospektif olarak yürütüldü. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi patoloji laboratuvar veri tabanından akciğer,bronş ve mediastinal lenf /hiler nodu biyopsi sonucu granülom olan tüm patoloji raporları retrospektif olarak tarandı. Çalışma öncesi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Etik Kurul onay no:2019/403).

3.2. Çalışmaya dahil edilen hastalar

1. 18 yaş üstü
2. Transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB)

Bronş biyopsisi

Transbronşial ince iğne aspirasyonu (TBİİA)

Endobronşiyal ultrason eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA)

Bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde transtorasik biyopsi (TTBX)

Mediastinoskopi

Cerrahi biyopsiler (kama biyopsileri / rezeksiyonlar, açık veya video yardımcı) dahil olmak üzere akciğer, bronş ve mediastinal/hiler lenf nodu biyopsileri ve rezeksiyonları sonucu granülomatoz iltihab olarak gelen hastalar dahil edildi.

3.3. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

18 yaş altı hastalar

Çalışmaya toplam 150 hastadan dosyasına ulaşılabilen 121 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ayırıcı tanıya yönelik (maruziyet, şikayetler, sigara ve tüberküloz öyküsü, ilaçlar, ek hastalıklar) öyküsü, laboratuvar parametreleri (kalsiyum, ACE, ARB), tüberkülin deri testi (TDT) sonuçları, radyolojik bulguları (toraks BT, PET/CT), uygulanan invaziv işlem (EBUS, mediastinoskopi, torakoskopi) ve patoloji sonuçları kaydedildi. Mevcut veriler (klinik/mikrobiyolojik/radyolojik/laboratuvar/ histopatolojik) ile hastalara konulan tanılar incelendi.

Enfeksiyöz etiyolojinin saptanmasında, pozitif boyanma veya mikrobiyolojik kültürler ile klinik ve radyolojik bulgular birlikte değerlendirildi. Enfeksiyöz nedenli GAH'da organizmalar tanımlanırken; İlk olarak Mikobakteriler için Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyası ile aside dirençli basil (ARB) pozitifliği gösterildi ve bir sonraki adımda tüberküloz mikobakterileriyle tüberküloz olmayan mikobakterilerin (TDM) ayrımı yapıldı. Mantar enfeksiyonları için de biopsi ve/veya BAL sıvısında kültür bakılması yardımcı oldu. Olgularımızın birinde tularemide görülen servikal LAP, endemik ve mesleki maruziyet öyküsünün olması nedeniyle tularemi düşünülmüş ve kültürde üreme mevcuttu (89,90). Non-enfeksiyöz GAH'ı tanısında; ilk olarak ARB negatifliği arandı. Sarkoidoz histopatolojik olarak nonkazeöz granülom içermesi ile tüberkülozdan ayrılabilmeyle birlikte mutlak geçerliliği bulunmamaktadır. Sarkoidoz tanısı, klinik ve radyolojik bulgularla uyumlu histopatolojik bulgular ve bu bulguları yapabilecek benzer hastalıkların dışlanması ile konuldu. Sarkoidoz ve tüberküloz ayırıcı tanısında aşağıdaki tablo yardımcı oldu (91).

Tablo 8. Sarkoidoz ve Tüberküloz Ayırıcı Tanısında Yardımcı Bulgular (91).

	SARKOİDOZ	TÜBERKÜLOZ
KLİNİK		
Balgam	Nadir	Genellikle mevcut
Hemoptizi	Nadir	Sık
Öksürük	Kuru	Produktif
Konstitusyonel semptomlar	Asemptomatik veya hafif ateş, iştahsızlık, kilo kaybı	Daha semptomatik
TB temas öyküsü	Yok	Olabilir
Çevresel/Mesleki maruziyet	Olabilir	bazen (Silikozis, antrakozis, Sağlık personeli dışı)
RADYOLOJİ		
Lenf nodu	Genellikle simetrik, bilateral hiler ve paratrakeal, düzgün sınırlı	Asimetrik, konglomere
Kavitasyon, konsolidasyon, plevral effüzyon	Nadir	Yaygın
YRBT	Peri-bronkovasküler, interlobuler septada mikro ve makronodüller	Mikronodüller, rastgele dağılımlı, tree-in-bud görünümü
LABORATUVAR		
TDT	Neredeyse her zaman negatif	Neredeyse her zaman pozitif
Yüksek serum ACE (laboratuvarın üstü sınırı)	Sık	Nadir
Hiperkalsemi, hiperkalsiuri	Olabilir	Yok
M. Tbc yayma/kültür	Yanlış pozitiflik/ Eşlik eden TB olabilir	Doğrulayıcı
Bal sıvısında CD4/CD8 oranı	Artar	Azalı

Mevcut verilerin etiyolojik bir tanıyı doğrulamaması veya hastalığın seyri sırasında değişen tedaviyi takiben olumlu yanıtın alınmaması durumunda bu granülom “*etiyojisi bilinmeyen (idiopatik) granülom*” olarak sınıflandırıldı.

3.4. İstatiksel Analizler

İstatistiksel analizler için SPSS yazılımı (Statistical Package for the Social Sciences, 22.0 versiyonu; SSPS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı one-sample Kolmogorov-Smirnov Testi ile test edildi. Veriler ortalama değer $\pm$ standart sapma veya medyan, minimum-maksimum aralıklar şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler frekans ve grup yüzdeleri olarak rapor edildi. İki grubun karşılaştırılmasında parametrik değerler için student t, non parametrik değerler için Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile analiz edildi. Tüm p değerleri iki taraflı bakılıp, 0.05'ten düşük p değeri anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil etme kriterlerini sağlayan ve verilerine ulaşılan toplam 121 hasta alındı. Çalışma grubunun 41 'i (%33,9) erkek, 80'i (%66,1) kadın idi. Cinsiyet dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sayı	%
Kadın	80	66,1
Erkek	41	33,9
Toplam	121	100,0

Çalışma grubunda cinsiyete göre granülom tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$). Kadınlarda non-enfeksiyöz granülomlar belirgin olarak erkeklerden daha fazla görüldü ($p<0.05$). Kadınlarda nonenfeksiyöz granülomlar %92,5, erkeklerde ise %78,0 arasında değişmekte idi.

Tablo 10. Cinsiyet ile granülom tipi arasındaki ilişki

Cinsiyet	Granülom Kaynağı				p
	Enfeksiyöz		Non Enfeksiyöz		
	Sayı	%	Sayı	%	
Erkek	9	22,0	32	78,0	<0.05
Kadın	6	7,5	74	92,5	

Çalışma grubunda cinsiyete göre nonenfeksiyöz kaynaklı granülomlardan sarkoidoz ve diğerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Hastalarda sarkoidoz ile sarkoidoz dışı nonenfeksiyöz granülomlar karşılaştırıldığında %93,2 ile %6,8, erkeklerde ise %75,8 ile % 24,2 arasında değişmekte idi. Kadınlarda sarkoidoz oranı erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir.

Tablo 11. Cinsiyet ile nonenfeksiyöz granülomlar arasında ilişki

Cinsiyet	Nonenfeksiyöz Granülom				p
	Sarkoidoz		Sarkoidoz Dışı		
	Sayı	%	Sayı	%	
Erkek	25	75,8	8	24,2	<0.05
Kadın	68	93,2	5	6,8	

Çalışma grubunun %14,0'ı (n=17) 20-30 yaş aralığında, %16,5'i (n=20) 31-40 yaş aralığında, %14,9'u (n=18) 41-50 yaş aralığında, %28,1'i (n=34) 51-60 yaş aralığında, %18,2'si (n=22) 61-70 yaş aralığında, %5,0'ı (n=6) 71-80 yaş aralığında ve %3,3'ü (n=4) 80 yaş üstüdür.

Çalışma grubunun yaş ortalaması 50.3 (± 15.4) idi. Hastaların yaş ortalaması Tablo 12'de gösterilmiştir. Sarkoidozlu hastalarda ortalama yaş 48.9 (± 14.2), tüberkülozda 58.3 (± 21.3) olarak bulunmuştur.

Tablo 12. Yaş dağılımı

Yaş	En küçük	En büyük	Ortanca	Ortalama ±SS
	20	92	50.3	50.3±15.4

Hastaların 68.7 (46)'i hiç sigara içmemişti. Çalışma grubunda erkeklerin %66,7'si kadınların %9,5'i sigara içmektedir. Cinsiyet yönünden istatistiksel anlamlı fark olup, erkekler kadınlardan istatistiksel anlamlı olarak daha fazla tütün ürünü kullanmaktadır (**p<0.05**) (Tablo-13)

Tablo 13. Cinsiyetin sigara kullanımına etkisi

Cinsiyet	Sigara İçme Durumu				p
	İçmemiş		İçiyor		
	Sayı	%	Sayı	%	
Erkek	8	33,3	16	66,7	<0.05
Kadın	38	90,5	4	9,5	

Çalışma grubunda sigara içip içmeme ile aktif şikayetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo-14).

Tablo 14. Sigara içme durumunun şikayetler üzerine etkisi

		Sigara İçme Durumu				p
		İçen		İçmeyen		
		Sayı	%	Sayı	%	
Şikayet Varlığı	Var	11	91,7	26	100,0	>0.05
	Yok	1	0,3	0	0,0	
Öksürük	Var	7	58,3	15	57,7	>0.05
	Yok	5	41,7	11	42,3	
Dispne	Var	3	25,0	7	26,9	>0.05
	Yok	9	75,0	19	73,1	
Hemoptizi	Var	0	0,0	1	3,8	>0.05
	Yok	12	100,0	25	96,2	
Döküntü	Var	1	8,3	2	7,7	>0.05
	Yok	11	91,7	24	92,3	
Göz Kızarıklığı	Var	0	0,0	3	6,0	>0.05
	Yok	12	100,0	23	11,5	
Sırt Ağrısı	Var	2	16,7	2	7,7	>0.05
	Yok	10	83,3	24	92,3	
Halsizlik	Var	0	0,0	1	3,8	>0.05
	Yok	12	100,0	25	96,2	
Ağız Kuruluğu	Var	0	0,0	1	3,8	>0.05
	Yok	12	100,0	25	96,2	

Başvuran hastalarda görülen komorbid durumlar sırasıyla, %17,2'sinin (n=15) hipertansiyon, %12,6'sının (n=11) Diyabetes mellitus, %10,3'ünün (n=9) eşlik eden akciğer dışı kanser, %8,0'ının (n=7) koroner arter hastalığı, %5,7'sinin (n=5) Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), %2,3'ünün (n=2) kronik böbrek yetersizliği, %1,1'inin (n=1) ankilozan spondilit, %1,1'inin (n=1) romatoid artrit, %1,1'inin (n=1) behçet olarak saptandı. Hastaların komorbid hastalıkları Tablo 15'de gösterilmiştir. Çalışma Grubunda cinsiyete göre komorbid hastalığı olup olmama açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 15.Çalışma grubunda komorbiditenin dağılımı

Komorbit Hastalık	Sayı	%
Hipertansiyon	15	17,2
Diyabetes Mellitus	11	12,6
Kanser	9	10,3
Koroner Arter Hastalığı	7	8,0
KOAH	5	5,7
Kronik Böbrek Yetersizliği	2	2,3
Romatoid Artrit	1	1,1
Ankilozan Spondilit	1	1,1
Behçet	1	1,1
Astım	0	0,0

Yaş gruplarına göre komorbit hastalık varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo-16). Farkı oluşturan grup 60 yaş ve üzeri yaşta olanlardı. Yaş gruplarına göre aktif şikayet varlığı arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo-16).

Tablo 16. Yaşın Komorbidite ve Aktif Şikayet Varlığına Etkisi

		Yaş						p
		20-40		40-60		60 ve Üstü		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Komorbidite	Var	5	19,2	14	38,9	21	84,0	<0.05
	Yok	21	80,8	22	61,1	4	16,0	
Şikayet Varlığı	Var	16	94,1	34	97,1	19	100,0	>0.05
	Yok	1	5,9	1	2,9	0	0,0	

Hastaların %59,2'sinde (n=42) öksürük, %32,4'ünde (n=23) dispne, %5,6'sında (n=4) ateş, sırt ağrısı,göz kızarıklığı, %4,2'sinde (n=3) döküntü, %2,8'inde (n=2) bulantı ve %1,4'ünde (n=1) halsizlik, hemoptizi, ses kısıklığı ve ağız kuruluğu şikayetleri mevcuttu (Tablo-17). Hastaların 65'i (%91.6) pulmoner şikayetler, 11 'i (%15.4) konstitüsyonel,diğerleri ise ekstrapulmoner şikayetlerle başvurmuşdu. Hastaların tüm semptomları değerlendirildiğinde ise en sık görülen semptom öksürük idi.

Tablo 17. Hastaların şikayet oranları

Semptom	Sayı	%
Öksürük	42	59,2
Dispne	23	32,4
Ateş	4	5,6
Sırt Ağrısı	4	5,6
Göz Kızarıklığı	4	5,6
Döküntü	3	4,2
Bulantı	2	2,8
Halsizlik	1	1,4
Hemoptizi	1	1,4
Ses Kısıklığı	1	1,4
Ağız Kuruluğu	1	1,4

Cinsiyetin şikayetler üzerine etkisi Tablo-18 'de gösterilmiştir. Çalışma grubunda cinsiyete göre aktif şikayet bulunup bulunmama arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Yine hastaların aktif şikayetlerinden öksürük, nefes darlığı, ses ıklığı, hemoptizi, ateş, döküntü, göz kızarıklığı, bulantı, sırt ağrısı, halsizlik ve ağız kuruluğu cinsiyetten etkilenmemektedir ($p>0,05$). Çalışma grubunda yaş ile aktif şikayetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 18. Cinsiyetin Aktif Şikayet Varlığı ve Şikayetlere Etkisi

		Cinsiyet				p
		Erkek		Kadın		
		Sayı	%	Sayı	%	
Şikayet Varlığı	Var	21	100,0	48	96,0	>0,05
	Yok	0	0,0	2	4,0	
Öksürük	Var	12	57,1	30	60,0	>0,05
	Yok	9	42,9	20	40,0	
Dispne	Var	6	28,6	17	34,0	>0,05
	Yok	15	71,4	33	66,0	
Ses Kısıklığı	Var	0	0,0	1	2,0	>0,05
	Yok	21	100,0	49	98,0	
Hemoptizi	Var	1	4,8	0	0,0	>0,05
	Yok	20	95,2	50	100,0	
Döküntü	Var	0	0,0	3	6,0	>0,05
	Yok	21	100,0	47	94,0	
Göz	Var	1	4,8	3	6,0	>0,05

Kızarıklık	Yok	20	95,2	47	94,0	
Ateş	Var	3	14,3	1	2,0	>0,05
	Yok	18	85,7	49	98,0	
Bulantı	Var	0	0,0	2	4,0	>0,05
	Yok	21	100,0	48	96,0	
Sırt Ağrısı	Var	1	4,8	3	6,0	>0,05
	Yok	20	95,2	47	94,0	
Halsizlik	Var	0	0,0	1	2,0	>0,05
	Yok	21	100,0	49	98,0	
Ağız Kuruluğu	Var	0	0,0	1	2,0	>0,05
	Yok	21	100,0	49	98,0	

TDT yapılan hastaların kayıtlarına ulaşabildiklerimizden %85,9’unda (n=67) negatif, %14,1’inde (n=11) pozitif olarak saptandı. Çalışma grubunun %51,6’sında (n=16) ACE normal değerin üzerinde, %48,4’ünde (n=15) ise normal değerin altında bulundu. ACE normal değeri ise laboratuvarın üst sınırı olarak alındı.

Çalışma grubunun %92,2’si (n=106) ARB negatif (kültürde üreme yoktu), %7,8’si (n=9) ARB pozitif (kültürde üremesi olan) idi.ARB pozitif vakaların ise %33.3 MOTT pozitif idi.Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19.Hastaların ARB özellikleri

ARB Özellikleri	Sayı	%
Negatif	106	92,2
Pozitif	9	5,2

Çalışma grubunun %41,9’unun (n=13) CD 4/CD8<2, %6,5’inin (n=2) CD4/CD8=2, %38,7’sinin (n=12) CD4/CD8=2-10 ve %12,9’unun (n=4) CD4/CD8>10 idi. Çalışma grubunda sarkoidoz olanların %40,0’ında CD4/CD8 <2 iken diğer grupta bu oran %100,0’dır. Gruplar arasında CD4/CD8 oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0.05).

Tablo 20.Bronkoalveolar lavajda CD4/CD8 oranları

BAL'da CD4/CD8 oranı	Sayı	%
CD4/CD8 <2	13	41,9
CD4/CD8 =2	2	6,5
CD4/CD8 =2-10	12	38,7
CD4/CD8 >10	4	12,9

Çalışmaya alınan hastalardan sarkoidoz olanların % 8.6(8) 'da,tüberküloz olanların %10 (1)'da,TDM'in ise % 33.3(1)'ünde endobronşial lezyon mevcuttu.

Çalışma grubunun % 27.2' si (n=33) TBAB, %19.8 'i (n=24) EBUS TBİA, %14.04'ü (n=17) TBİİA, %1,65'si (n=2) TTBX, %0,8'i (n=1) açık biyopsi, %10.7'si (n=13) mediastinoskopi, %7.4'ü (n=9) bronş biyopsi ile tanı almıştır. Toplam 99 hastaya tek girişimsel işlem yapılmıştır (Tablo- 21), diğer 22 hastaya ise tanısal amaçlı 2 girişimsel işlem yapılmıştır.10 hastay TBİİA +TBAB, 5 hastaya EBUS TBİA+TBAB,3 hastaya EBUS TBİA+mediastinoskopi,1 hastaya bronş biyopsisi+EBUS TBİA,1 hastaya bronş biyopsisi+mediastinoskopi,1 hastaya TBAB+mediastinoskopi,1 hastaya ise bronş biyopsisi+TBİA ile tanı konuldu.

Tablo 21.Tanısal biyopsi şekli

Tanısal Biyopsi Şekli	Sayı	%
Transbronşiyal akciğer biyopsi	33	27.2
Endobronşiyal ultrason eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu	24	19.8
Transbronşiyal ince iğne aspirasyonu	17	14.04
Mediastinoskopi	13	10.7
Bronş Biyopsi	9	7.4
Transtorakal Biyopsi	2	1.65
Açık akciğer biyopsisi	1	0,82

Çalışma grubunda EBUS TBİA ile enfeksiyöz granülomlara %3,2 oranında tanı konurken nonenfeksiyöz granülomlara ise %96,8 oranında tanı konmuştur. Granülom

tipine göre EBUS TBİA ile tanı alma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). Enfeksiyöz nedenli olmayan granülomlardan sarkoidoza endobronşial ultrasonografi ile %96,7 oranında tanı konulmuştur. Enfeksiyöz kaynaklı olmayan granülomların endobronşial ultrasonografi ile tanı almasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

Tablo 22. EBUS TBİA İle tanının granülom tipi ile ilişkisi

		EBUS TBİA ile Tanı				p
		Evet		Hayır		
		Sayı	%	Sayı	%	
Granülom Tipi	Enfeksiyöz	1	3,2	14	15,6	>0.05
	Non Enfeksiyöz	30	96,8	76	84,4	
Non Enfeksiyöz	Sarkoidoz	29	96,7	64	84,2	>0.05
	Diğer	1	3,3	12	15,8	

Çalışma grubunun 11L lokalizasyonundaki lezyonlara %33,3 EBUS TBİA ile tanı konmuştur. Endobronşial ultrasonla 11L lokalizasyonundaki lezyonlara tanı konması arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.05$). Diğer lokalizasyonlardaki granülomlara endobronşial ultrason ile tanı koyma arasında bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 23.EBUS TBİA tanı yöntemi ile mediastinal/ hiler lenf nodu yerleşimi arasındaki ilişki

Lokalizasyon		EBUS TBİA ile Tanı				p
		Evet		Hayır		
		Sayı	%	Sayı	%	
4R	Var	13	43,3	17	56,7	>0.05
	Yok	17	58,6	12	41,4	
4L	Var	1	3,3	2	6,9	>0.05
	Yok	29	96,7	27	93,1	
7	Var	16	53,3	20	69,0	>0.05
	Yok	14	46,7	9	31,0	
11L	Var	10	33,3	1	3,4	<0.05
	Yok	20	66,7	28	96,6	
11Rs	Var	9	30,0	8	27,6	>0.05
	Yok	21	70,0	21	72,4	
11Ri	Var	1	3,3	1	3,4	>0.05
	Yok	29	96,7	28	96,6	

*1= Supraklavikuler, 2= Üst paratrakeal, 3= Prevasküler, 4= Alt paratrakeal, 5= Subaortik, 6= Paraaortik, 7= Subkarinal, 8= Paraözofageal, 9= Pulmoner ligament, 10= Hiler, 11= İnterlobar, 12= Lober

Çalışma grubundaki enfeksiyon nedenli granülomlara transbronşial ince iğne aspirasyon biyopsi ile %7,1, enfeksiyon nedenli olmayan granülomlara %92,9 oranında tanı konmuştur. Transbronşial ince iğne aspirasyon biyopsi ile tanı almada granülom tipi açısından gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). İnce iğne aspirasyon biyopsi ile tanı alan sarkoidoz oranı %88,5 iken diğer enfeksiyon kaynaklı olmayan granülomların oranı %11,5 ‘tir. Enfeksiyon nedenli olmayan granülomların ince iğne aspirasyon biyopsi ile tanı almasında gruplar arası fark yoktur ($p>0.05$).

Tablo 24.Transbronşial ince iğne aspirasyon biyopsiyle tanı ve granülom tipi ilişkisi

		TBİİAB İle Tanı				p
		Evet		Hayır		
		Sayı	%	Sayı	%	
Granülom Tipi	Enfeksiyöz	2	7,1	13	14,0	>0.05
	Non Enfeksiyöz	26	92,9	80	86,0	
Non Enfeksiyöz	Sarkoidoz	23	88,5	70	87,5	>0.05
	Diğer	3	11,5	10	12,5	

İnce iğne aspirasyon biyopsi ile 11L lokalizasyonundaki lezyonlara tanı konması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p<0.05**). Farkı oluşturan grup 11L lokalizasyonunda İİAB ile tanı konmayanlardır. Diğer lokalizasyonlardaki granülomlar açısından ince iğne aspirasyon biyopsi ile tanı koyma arasında bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

Tablo 25. TBİİAB İle Granulom Lokalizyonu Arasındaki İlişki

Lokalizasyon		TBİİAB İle Tanı				p
		Evet		Hayır		
		Sayı	%	Sayı	%	
4R	Var	15	60,0	15	44,1	>0.05
	Yok	10	40,0	19	55,9	
4L	Var	1	4,0	2	6,9	>0.05
	Yok	24	96,0	2	5,9	
7	Var	18	72,0	18	52,9	>0.05
	Yok	7	28,0	16	47,1	
11L	Var	1	4,0	10	29,4	<0.05
	Yok	24	96,0	24	70,6	
11RS	Var	7	28,0	10	29,4	>0.05
	Yok	18	72,0	24	70,6	
11Rİ	Var	1	4,0	1	2,9	>0.05
	Yok	24	96,0	33	97,1	

Transtorakal biyopsi ile tanı alma açısından enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz granülomlar arasında fark saptanmadı (p>0.05). Nonenfeksiyöz nedenlerden sarkoidoz ve diğerleri

karşılaştırıldığında sarkoidoz dışı nedenler bu yöntemle daha fazla tanı almıştı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Tablo 26. Transtorakal Biyopsi ve Granülom Tipi Arasındaki İlişki

		Transtorakal Biyopsi İle Tanı				p
		Evet		Hayır		
		Sayı	%	Sayı	%	
Granülom Tipi	Enfeksiyöz	0	0,0	2	1,9	>0.05
	Non Enfeksiyöz	15	100,0	104	89,1	
Non Enfeksiyöz	Sarkoidoz	0	0,0	2	15,4	<0.05
	Diğer	93	100,0	11	84,6	

Mediastinoskopi ile tanı koyma açısından sarkoidoz olan ve diğer enfeksiyon kaynaklı olmayan granülomlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Granülom lokalizasyonu mediastinoskopik tanıyı etkilemiyordu ($p>0,05$).

Çalışma Grubunun Radyolojik Görüntülerine Göre Dağılımı

Çalışma grubunun radyolojik görüntülemesinde %73,3 (n=88) mediastinal lenfadenopati, %15,8 (n=19) tomurcuklanmış ağaç, %15,8 (n=19) buzlu cam, %12,5 (n=15) sentrilobüler nodül, %11,7 (n=14) subplevral nodü, %9,2 (n=11) bronkovasküler yumuşak doku, %8,3 (n=10) nonspesifik nodül, %7,5 (n=9) mozaik patern, %5,8 (n=7) fibrotik değişiklik, %5 (n=6) interlobüler septal kalınlık, %4,2 (n=5) galaxy sign mevcuttu.

Tablo 27. Çalışma Grubunun Radyolojik Görüntülerine Göre Dağılımı

Radyolojik Görüntü	Sayı	%
Mediastinal Lenfadenopati	88	73,3
Tomurcaklanmış ağaç paterni (Tree in bud sign)	19	15,8
Buzlu Cam	19	15,8
Perilenfatik mikronodül	15	12,5
Subplevral Nodül	14	11,7
Bronkovasküler Yumuşak Doku	11	9,2
Nonspesifik Nodül	10	8,3
Mozaik Patern	9	7,5
Fibrotik Değişiklik	7	5,8
Interlobüler Septal Kalınlık	6	5,0
Galaxy Sign	5	4,2
Atektazi	3	2,5
Multipl Nodül + Kavite	3	2,5
Sentrasiner Amfizem	3	2,5
Yumuşak Doku Lezyon(kitle)	2	1,7
Kist	1	0,8
Kaviter Kist	1	0,8

Çalışma grubunda sarkoidoz olanların %81,7'sinde radyolojik mediastinal lenfadenopati pozitif, diğer grupta ise bu oran %41,7'dir. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Sarkoidoz olanlarda radyolojik bulgu olarak mediastinal lenfadenopati diğer gruba göre daha yüksektir ($p<0.05$).

Tablo 28. Mediastinal lenfadenopati ile nonenfeksiyöz granülomlar arasındaki ilişki

		Mediastinal LAP				p
		Evet		Hayır		
		Sayı	%	Sayı	%	
Non-enfeksiyöz Granülom	Sarkoidoz	76	81,7	17	18,3	<0.05
	Diğer	5	41,7	7	58,3	

Enfeksiyon nedenli granülom grubunun tomurcuklanmış ağaç paterni nonenfeksiyöz granülom grubundan daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Diğer radyolojik bulgularla granülom tipi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 29. Granülom tipi ile radyolojik görüntü arasındaki ilişki

		Tomurcuklanmış ağaç paterni				p
		Evet		Hayır		
		Sayı	%	Sayı	%	
Granülom Tipi	Enfeksiyöz	8	53,3	7	46,7	<0.05
	Non-enfeksiyöz	11	10,5	94	89,5	

İnterlobüler septal kalınlaşma, mozik patern, perilenfatik mikronodül, galaxy sign, sentrasiner amfizem, multinodüler, tomurcuklanmış ağaç paterni, fibrotik değişiklikler, non spesifik nodül, subplevral nodül, yumuşak doku lezyonu, atelektazi, kist ve kaviter kist açısından gruplar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, buzlu cam görüntüsü açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Sarkoidoz olan grupta %9,7 oranında buzlu cam görüntüsü varken diğer grupta bu oran %50 idi. Sarkoidoz olmayan diğer nonenfeksiyöz granülom grubunda radyolojik buzlu cam görüntüsü sarkoidozlu gruptan daha yüksektir ($p<0.05$).

Tablo 30. Non-enfeksiyöz granülomlarla buzlu cam radyolojisi arasındaki ilişki

		Buzlu Cam				p
		Evet		Hayır		
		Sayı	%	Sayı	%	
Enfeksiyon Nedenli Olmayan Granülom	Sarkoidoz	9	9,7	84	90,3	<0.05
	Diğer	6	50,0	6	50,0	

Çalışmaya alınan hastaların histolojisine bakıldığında ise toplam 12 hastada granülom histolojisi belirtilmişti. Bunlardan 7 hastada nekrotizan, 5 hastada ise nonnekrotizan granülom gösterilmişti. Nekrotizan granülomların 5'i enfeksiyöz kaynaklı, 2'si nonenfeksiyöz kaynaklı idi. Nonnekrotizan granülomların ise hepsi non-enfeksiyöz kaynaklı idi. Ancak sayı az olduğu için enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz granülomlar ile granülom histolojisi arasında karşılaştırılma yapılamadı.

Çalışmaya alınan hastaların % 12,3'ü (15) enfeksiyöz, %87,6'sı (106) nonenfeksiyöz etyolojide granülom saptandı. Hastaların %76,8'i (93) sarkoidoz, %8,3'ü (10) tüberküloz, %4,1'i (5) tümör ilişkili granülom, %2,4'ü (3) TDM, %1,6'sı (2) hipersensitivite pnömonisi, %1,6'sı (2) idiyopatik granülom, 1 hastada kist hidatik, 1 hastada tularemi, 1 hastada wegner, 1 hasta yabancı cisim, 1 hasta silikozis, 1 hastada pulmoner langerhans hücreli histiositozis kaynaklı granülom saptandı. Tablo 27'de gösterilmiştir. Enfeksiyöz granülomların % 66,7'si (n=10) tüberküloz, %20,0'ı (n=3) MOTT, %6,7'si (n=1) kist hidatik ve yine %6,7'si (n=1) tularemi kaynaklıdır. Çalışma grubunda enfeksiyöz nedenli olmayan granülomların % 87,7'si (n=93) sarkoidoz, %4,7'si (n=5) tümör ilişkili, %1,9'u (n=2) hipersensitivite pnömonisi, yine %1,9'u (n=2) idiyopatik nedenli ve %0,9'u (n=1) ayrı ayrı wegner, yabancı cisim, silikoz ve langerhans hücreli histiyositoz kaynaklıdır.

Tablo 31.Çalışmaya alınan hastalarda granümatöz akciğer hastalıklarının etiyolojisi

Etiyoloji	Toplam Vaka Sayısı n, 121 (%)
Enfeksiyöz	15 (12.3)
Tüberküloz	10(8.3)
TDM	3(2.4)
Kist Hidatik	1(0.8)
Tularemi	1(0.8)
Non-Enfeksiyöz	106(87.6)
Sarkoidoz	93(76.8)
Tümör ilişkili granülom	5(4.1)
Hipersensitivite Pnömonisi	2(1.6)
Wegener Granulomatozisi	1(0.8)
Yabancı Cisim	1(0.8)
Silikozis	1(0.8)
Langerhans Hücreli Histiositozis	1(0.8)
İdiopatik	2(1.6)

5. TARTIŞMA

Bu çalışma patoloji sonucu granüloamatöz iltihabi olay tanısı alan 121 hasta üzerinden retrospektif olarak yütütölmüştür. Çalışmanın amacı akciğer ve mediastinal/hiler lenf nodu biyopsi sonucu granülom olarak gelen hastaların etyolojisini retrospektif belirlemektir. Granülom, epiteloid aktive makrofajların kümelenmesi ile karakterizedir ve geniş bir yelpazede (enfeksiyöz,non-enfeksiyöz) çeşitli durumlarda görölebilir.Bu ayırımın sadece histopatolojik bulgularla olamayacağı, bu noktada hasta popölasyonu, içinde bulunduğu coğrafi koşullar ile, olgularımızın öyküsü, kliniği, laboratuvar incelemeleri, histopatolojik ve mikrobiyolojik verileri, radyolojik bulguları, tanı yöntemi yol göstericidir.Çalışmadan elde edilen bulgular literatür eşliğinde aşğıda tartışılmaktadır.Çalışmaya alınan 121 hastanın %33,9'u (41) erkek, %66,1'i (80) kadındır. Çalışma grubunda cinsiyete göre non-enfeksiyöz kaynaklı granüloamlardan sarkoidoz ve diğerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Kadınlarda sarkoidoz oranı erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Mukhopadhyay ve ark. (12) pulmoner granülom nedenlerinin araştırıldığı 500 vaka içeren retrospektif bir çalışmada olguların 263 erkek, 237 kadın, kadın erkek oranı 0.9:1 olarak bulunmuştur. Oliveira ve arkadaşlarının (92) yaptığı bir diğer retrospektif çalışmada ise 49,3% erkek (37/75), 50,7% kadın (38/75) olarak bulunmuştur . Bizim çalışmada ise kadın erkek oranı 1.9:1 olarak hesaplanmıştır. Bu da çalışmada granüloamatöz akciğer hastalığının etyolojisinde sarkoidozun üstünlük teşkil etmesi ile ilişkilendirilmiştir. Türk Toraks Derneği'nin bünyesinde planlanan Müsellim ve ark. (93) 2009 yılında yaptıkları çok merkezli sarkoidoz ile ilişkili epidemiyolojik çalışmada da kadınlardaki prevalans erkeklerin 2 katı olarak bulunmuştur .Konuyla ilgili Türkiyede yapılan yayınlara bakıldığında bu oran 1.09 ile 2.65 arasında değismektedir idi (94-96).Bu çalışmada ise sarkoidoz grubunun kadın erkek oranı 2.7 olup,

kadınlarda sarkoidoz oranı erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu sonuç Türkiye'de yapılan çalışmalarla uyumlu idi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşları 50.3 yıl (standart sapma ± 15.4) olarak hesaplanmıştır, minimum yaş 20'iken maksimum yaş 92'di. Nonenfeksiyöz kaynaklı granülomların en sık görüleni sarkoidoz olup yaş ortalaması 48.9 (standart sapma ± 14.2), enfeksiyöz kaynaklı granülomların en sık görüldüğü tüberkülozda ise yaş ortalaması 58.3 (standart sapma ± 21.3) olarak bulunmuştur. Müge Erbay ve arkadaşlarının (97) mediastinal/hiler granümatöz lenfadenit etiyolojisini araştırdıkları bir çalışmada yaş ortalaması 53, sarkoidozlu hastalarda ortalama yaş 54, tüberkülozda 50 olarak bulunmuştur. Sarkoidoz için önceki çalışmalar 20-40 yaş arası hastalık başlangıcı olarak vurgulamaktadır. Amerika Birleşik Devletlerindeki 10 klinik merkez ile yürütülen ve 736 sarkoidoz hastasının dahil edildiği ACCESS çalışmasında ise hastaların %46 <40 yaş, %54 ≥ 40 yaş olarak bulunmuştur (98,99). Bu çalışmada sarkoidozda yaş ortalamasının 48.9 yıl olması Türkiye'de ve dünyada yapılan çalışmalarla benzerdir. Tüberküloz için yaş ortalamasının 58.3 olması birçok ülke ve bölgede olduğu gibi Türkiye'de ve dolayısı ile Kayseride TB salgınlarının azalması ve nüfusun yaşlanmasına paraleldir (100).

Çalışma grubunda erkeklerin %66,7'si kadınların %9,5'i sigara içmektedir. Cinsiyet yönünden istatistiksel anlamlı fark olup, erkekler kadınlardan istatistiksel anlamlı olarak daha fazla tütün ürünü kullanmaktadır ($p < 0,001$). Bu da Türkiye'de erkeklere ait sigara içme prevalansının daha yüksek olmasına bağlanabilir. Türkiye'de 2012 yılında yapılan Küresel Yetişkin Tütün Araştırması'na göre tütün kullanım sıklığı erkeklerde %41,5 ve kadınlarda %13,1 bulunmuştur (101).

Hastaların pulmoner kaynaklı başvuru şikayetleri arasında en sık rastlanan %59.2 ile öksürük idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların granülom etiyolojisinde sarkoidoz ön plandaydı. Öksürük, pulmoner sarkoidozun en yaygın belirtisidir (102). Baran ve ark. tarafından yapılan (99) çalışmada sarkoidozda en sık yakınmanın %53,2 ile öksürük olduğu ve bunu sırasıyla %40,3 ile dispne, %22,5 ile göğüs ağrısının izlediği rapor edilmiştir (103). Bu çalışmada da öksürüğün en sık pulmoner semptom olması sarkoidoz ile ilişkilendirilebilir.

PPD yapılan hastaların kayıtlarına ulaşabildiklerimizden %85,9'unda test (n=67) negatif, %14,1'inde (n=11) pozitif olarak saptandı. Sarkoidozda geç tip aşırı duyarlılık deri testleri %30 – 70 oranında negatif saptanabilir. Bu anerinin nedeni T lenfositlerin inflamasyon alanında toplanması ve test sahasında reaksiyona cevabı baskılayan lokal inhibitörlerin varlığıdır. Bu çalışmada da PPD negatifliğinin yüksek oranda bulunması sarkoidozlu hastaların çalışma çokluğuna ve sarkoidozdaki PPD negatifliğine bağlıdır. Baran ve ark.nın (103) 1994-2000 yılları arasında klinikte takip edilen 70 sarkoidoz olgusunu retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmada hastaların %67'sinde PPD negatifliği saptamışlardır . TDT'nin negatif bulunma sıklığı açısından tüberkülozun sık ve seyrek görüldüğü ülkeler açısından pek fark yoktur (104). Sarkoidoz hastalarında TDT (tüberkülin deri testi) yüksek bir özgüllüğe sahiptir (105).

Çalışma grubunun %51,6'sında (n=16) ACE normal sınırdan yüksek iken, %48,4'ünde (n=15) ACE normal sınırlarda bulundu. Enfeksiyöz granülomlarda ACE bakılan hasta sayısının az olması nedeni ile gruplar arasında karşılaştırma yapılamamıştır. ACE kan basıncı düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir çinko metalloproteinazdır. ACE, akciğerde esas olarak damar endotel hücrelerinde ve onların membranı üzerinde yerleşmiştir. Bu enzim akciğerden başka, böbrekte glomerüllerin endotelinde, jukstaglomerüler aparat ve ayrıca proksimal tubulusların fırçalı kenarı üzerinde bulunur. İlk defa 1975'de Lieberman tarafından, sarkoidozda serum ACE yüksekliğine dikkat çekilmiştir. Başlangıçta granülomlardan, ancak daha sonra makrofajlardan salınmaya başlayan ACE, total granülom yükünün göstergesi olarak kabul edilmektedir. Sarkoidoz gibi granümatöz hastalıkların teşhis ve takibinde ACE düzeyi yüksekliği referans olarak kullanılmaktadır. ACE'nin sarkoid granülomlarındaki epitelioid hücrelerden üretildiğine dair kanıt elde edildiğinden ve sarkoidozlu hastalarda serum ACE düzeyinin yüksek bulunduğundan beri serum ACE seviyesinin sarkoidoz aktivitesi ve prognozunu gösteren bir belirteç olduğu düşünülmektedir (43,106,107). Serum ACE seviyesinin vücuttaki tüm granülom kitlesini yansıttığına inanılır ve sarkoidozlu hastaların %40-90'ında yüksek olarak saptanabilmektedir, fakat sensitivitesi oldukça düşüktür (108,109). Diğer pulmoner hastalıklarda da %20 oranında yanlış pozitiflikler saptandığı rapor edilmiştir. Bu nedenle; diyabetes mellitus (DM), osteoartrit, tüberküloz, fungal enfeksiyonlar, leproz, Gaucher hastalığı gibi

nongranüloamatöz, kronik berilyoz, silikoz, Hodgkin lenfoma gibi granüloamatöz ve hipertiroidide de yüksek saptanılabilen ACE, sarkoidoz için tanısal değildir (110,111). Ancak sarkoidoz tanısının belirsiz olduğu durumlarda destekleyici bulgu ve aktivasyon kriteri olarak kullanılabilmektedir.

Hastaların %92,2'si (n=106) ARB negatif, %7,8'si (n=9) ARB pozitif idi. ARB pozitif vakaların ise %33.3 MOTT pozitif idi. ARB negatifliğinin yüksek bulunması bu çalışmada granülomların etyolojisinde nonenfeksiyöz nedenlerin üstünlük teşkil etmesi ile ilişkilendirilebilir. Nazarullah ve arkadaşlarının (5) pulmoner granüloamatöz inflamasyon nedenleri ve insidansını araştırdıkları çalışmalarında granüloamatöz akciğer hastalığı olan 190 hastanın %54.7'si (104/190) enfeksiyöz, %26.8'i (51/190) enfeksiyöz olmayan etioloji olarak saptanmıştır. Enfeksiyöz etiyolojideki vakaların 52'si (52/104) mikobakteriyel enfeksiyonlar, mikobakteriyel etiyolojinin ise 23'ü TDM, ikinci sırada ise tüberküloz teşkil ediyordu. Mikobakteriyel enfeksiyonların %73'de (38/52) ARB pozitifliği saptanmıştır, diğer mikobakteriyel tanılar ise pozitif öykü, TDT pozitifliği, klinik esas alınarak koyulmuştur. Mukhopadhyay ve arkadaşlarının (11) 7 ülkedeki 10 kurumdan 500 vaka ile yaptıkları diğer bir çalışmada ise enfeksiyöz etiyoloji % 25 (125), özellikle mikobakteriler %57.6 (72/125) yüksek iken, ABD'de mantar enfeksiyonu mikobakterilerden daha yaygın olarak bulunmuştur. Mikobakterilerin çoğu kültürle tanımlanmıştır. Her iki çalışmayla karşılaştırdığımızda bu çalışmada da mikobakteriyel etiyoloji ilk sırada idi ve hastaların % 69 kültür pozitifliği ile tanı almıştı.

Bronkoalveolar lavaj (BAL) sarkoidoz tanısında kullanılabilecek diğer bir yöntemdir.

Klinisyenlerden bazıları tek başına BAL'ın sarkoidoz tanısı için yeterli olduğunu savunurken diğer bir kısmı ise kesinlikle yeterli ve uygun olmadığını savunmaktadır (112). Bronkoalveolar lavajda (BAL); azalmış CD8 hücreleri, CD4/CD8 oranında artış sarkoidozu destekler. BAL'da CD4/CD8 hücre oranının 3.5'ten ve lenfosit oranının %30-50'den yüksek olması da sarkoidoz tanısını destekler, fakat mutlak tanısal değildir (113-115). Bu çalışmada da hastaların %51.6'da CD4/CD8 hücre oranı **>2 bulunmuştur** ve sarkoidoz olanların %40,0'ında CD4/CD8 <2 iken diğer grupta bu oran %100,0'dır. Bu çalışmada CD4/CD8 oranı ile enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz gruplar arasında karşılaştırma verilerin yetersiz olmasından dolayı anlamlı çıkmadı. Costabel ve arkadaşlarının (116) biyopsi tanı 117 sarkoidoz hastası ile yaptıkları çalışmada ise

CD4/CD8 hücre oranı **>3.5'in** % 52 duyarlılığa ve % 94 özgüllüğe sahip olduğunu bildirmişlerdir . Jara-Palomares ve ark. (117) ocak 1991 ile ocak 2005 arasındaki 562 hastanın alındığı prospektif gözlemsel çalışmasında sarkoidozda CD4/ CD8 oranı medyan 2.3, diğer interstisyel akciğer hastalıklarında düşük veya tersine çevrilmişti, idiyopatik pulmoner fibrozisde medyan 1.76, ekstrasik alerjik alveolitte 0.45, kriptojenik organize pnömonide 0.35 ve bağ dokusu hastalıklarında 0.33 idi.

Çalışmaya alınan hastalardan sarkoidoz olanların % 8.6 'da, tüberküloz olanların %10'da, TDM'in ise % 33.3'ü olmak üzere toplam 10 hastada (%8) endobronşiyal lezyon mevcuttu. Her ne kadar sarkoidozda endobronşiyal hastalık sık olsa da, bu tür hastaların klinik özellikleri ve prognozu ile ilgili veriler eksiktir.Sarkoidozda endobronşiyal tutulumun gerçek insidansı bilinmemektedir.İlk kez 1940'larda sarkoidoz bronkostenozun nadir bir nedeni olarak kabul edilmiş, 1963'te Friedman ve arkadaşları **(118)** bronşiyal mukozadaki anormallikleri tarif etmiştir. 1991'de Bjermer ve ark. **(119)** ise 61 İsveçli hastanın 17'sinde (% 27) "şişmiş endobronşiyal mukoza" bildirmişlerdir .Klasik olarak endobronşiyal sarkoidozun karakteristik bir endobronşiyal görünümü "arnavut kaldırımı" görünümüdür.Yanardağ ve ark. (120) endobronşiyal sarkoidozun klinik özellikleri ve prognostik önemini anlattıkları çalışmalarında endobronşiyal hastalığın en sık bronkoskopik bulgusunun, milier infiltrasyon (% 38), ardından nodüller (% 26) ve eritematöz (% 18) lezyonlar olup, 16 hastada (% 16.3) karışık tip lezyonların varlığından bahsettiler . Endobronşiyal hastalık sarkoidoz hastalarında prognoz ve daha sık ekstrapulmoner organ tutulumu açısından ilerleyici hastalık için potansiyel bir risk taşır. Endobronşiyal sarkoidoz tanısının doğrulanması için bronş biyopsisi zorunludur . Sarkoidozda transbronşiyal akciğer biyopsisinin verimi % 91 kadar yüksek olabilir. Sarkoidozda endobronşiyal biyopsinin tanısal verimi, mukozal anormallikleri olan hastalarda% 70 kadardır ve normal görünen hava yollarının rastgele biyopsi örneğinde ise % 50'ye kadar pozitif sonuç verir (121).

Endobronşiyal Tüberküloz (EBTB), trakeobronşiyal ağacın tüberküloz enfeksiyonu olarak tanımlanır.Pulmoner tüberkülozlu olgularda EBTB insidansı% 5.88 olarak bildirilmiştir (122). Özkaya ve ark. (123) 2003-2009 yılları arasında Türkiyede biyopsi ile kanıtlanmış 23 EBTB hastası ile yaptıkları retrospektif çalışmalarında ise EBTB insidansı % 2.2 olarak bulunmuştur . Tüberkülozlu hastalarda bronkoskopi rutin olarak

yapılmadığından, EBTB'nin gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir. Literatürde aktif akciğer tüberkülozu olan tüm hastalara bronkoskopi yapılan sadece bir çalışma vardır, burada % 50'ye varan EBTB insidansı rapor etmiştir (124). Bu çalışmada ise EBTB oranı %10 olarak bulunmuştur. Bu oran gerçek durumu yansıtmayabilir, bu çalışma retrospektif olarak yapılmıştır ve TBC'li tüm hastalara rutin olarak bronkoskopi yapılmamıştır. Akciğer grafisinde lezyon bulunmadığında tanı güçtür. Tüberküloz enfeksiyonunun yaygın olduğu Türkiye'de, inatçı öksürüklerde klinik ve radyolojik bulguları spesifik olmayan hastalarda endobronşiyal tüberküloz tanısı da düşünülmelidir (125).

TDM'ye bağlı bir endobronşiyal lezyon oldukça nadirdir (126). Bununla ilgili dünya çapında sınırlı sayıda vaka mevcuttur. İmmünsüprese ve immunkompetan hastalarda klinisyenler, bilgisayarlı tomografi taraması normal olsa bile endobronşiyal enfeksiyon olasılığını akılda tutmalıdırlar (127).

Çalışma grubunun 33'ü (% 27.2) TBAB, 24'ü (%19.8) EBUS TBİA, 17'i (%14.04) TBİA, 2'si (%1.65) TTBX, 1'i (%0.8) açık biyopsi, 13 'ü (%10.7) mediastinoskopi, 9'u (%7.4) bronş biyopsi ile tanı almıştır. Transbronşiyal akciğer biyopsileri günümüzde sarkoidoz tanısında önemli bir yere sahiptir. Koonts ve ark. (128) iki merkezden yapılan prospektif bir çalışmada, sarkoidozdan şüphelenilen 42 hastaya fiberoptik bronkoskopi ile transbronşiyal akciğer biyopsisi yapılmıştır. Transbronşiyal biyopside yeterli doku elde edilen 38 olgunun 24'ünde (% 63) nonkazeifiye granülom saptandı ve daha sonra 42 hastada sarkoidoz tanısı almıştır. Yine Koonts ve ark. (129) yaptığı farklı bir çalışmada da 109 hastaya transbronşiyal akciğer biyopsisi yapılmış, sadece bir hastaya alternatif tanı (atipik mikobakteri) konulmuştur, diğer hastalar sarkoidoz tanısı almıştır. Koerner ve ark. (130) sarkoidoz tanısında transbronşiyal akciğer biyopsisinin etkinliğini değerlendirmek için 26 ardışık hasta ile yaptıkları bir çalışmada ise 23 hastanın 21'inde histolojik sarkoidoz doğrulamasını başarılı olmuştur. Düşük morbidite oranı nedeniyle, sarkoidoz şüphesi olan hastalarda histolojik doğrulama elde etmek için ilk prosedürlerden biri olarak yüksek tanısal verim ve özgüllük ile transbronşiyal akciğer biyopsisi önerilmektedir. Bu çalışmada da hastaların çoğunluğunu sarkoidoz ve tüberküloz hastası oluşturuyordu ve bu hastaların % 27.2 transbronşiyal akciğer biyopsisi ile tanı aldı. Wallase ve ark. (131) aktif tüberküloz

şüphesi olan hastaların bronkoskopi ve transbronşiyal biyopsi ile değerlendirildiği çalışmada hastaların 29'unda (% 52) transbronşiyal biyopsi tanısal idi. Hastaların 22 'de mikobakteriyel enfeksiyon,7'de ise (% 13) diğer hastalık tanıları konulmuştur. Bronkoskopiden önce elde edilen balgam kültürleri negatif olan 11 hastada ise transbronşiyal biyopsi sonrası tüberküloz tanısı konulmuştur.Klinik olarak tüberküloz olduğundan şüphelenilen boyama negatif hastaların değerlendirilmesinde de transbronşiyal akciğer biyopsisi yararlı bir prosedürdür.

Bu çalışmada hastalara ikinci sırada en fazla yapılan tanısal işlem EBUS TBİA idi. EBUS TBİA ile TB ve sarkoidozda yaygın olarak yer alan mediastinal ve hilar lenf nodlarına erişim sağlanır . Zaidi ve ark.(132) çalışmasında EBUS TBİA'nın granülomatöz mediastinal lenfadenopati tanısında duyarlılığının %85 olduğu gösterilmiştir . Navani ve ark. (133) çalışmasında EBUS TBİA'nun negatif prediktif değerinin düşük olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada EBUS TBİA yapılan 24 hastaya ikinci kez tanısal işlem uygulanmamıştır. Çalışma grubunda EBUS TBİA ile enfeksiyöz granülomlara %3,2 oranında tanı konurken nonenfeksiyöz granülomlara ise %96,8 oranında tanı konmuştur. Granülom tipine göre EBUS TBİA ile tanı alma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). Enfeksiyon nedeni olmayan granülomlardan sarkoidoza endobronşiyal ultrasonografi ile %96,7 oranında tanı konulmuştur. Enfeksiyon kaynaklı olmayan granülomların endobronşiyal ultrasonografi ile tanı almasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).Türkiyeden Erbay ve akr.(97) mediastinal/hiler granülomatöz lenfadenit etyolojisini araştırdıkları bir çalışmada hastaların %76.4'üne EBUS ile tanı konulmuştur. Sun ve ark.(134) Ocak 2010-aralık 2011 yılları arasında intratorasik TB 'da EBUS TBİA roluna dair yaptıkları çalışmada TB için EBUS-TBNA %85 duyarlılığa,%100 özgüllüğe sahip olduğunu gösterdiler . Yine EBUS'un intratorasik LN tüberkülozundaki tanı değerini inceleyen ve Türkiyeden de de iki çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde; sekiz çalışma ve 809 olgu değerlendirildiğinde sensitivite %80, spesifisite %100 bulunmuştur (135).2020 yılında Santos ve ark. (136)neoplastik olmayan izole intratorasik lenfadenopatide EBUS TBİA rolüne dair yaptıkları çalışmada EBUS-TBİA'nın duyarlılığı granülomatöz hastalıklarda %73, neoplazmlarda %68,reaktif lenfadenitde % 92,özgüllüğü ise sırasıyla %100,%100,%93 olarak bulmuşlardır .Yine mediastinal/ hiler lenf nodlarında

EBUS'un tanısıl değerinin araştırıldığı Çetinkaya ve ark. (137) Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada EBUS TBİA'nın tanısıl değeri sarkoidozda% 82.4, tüberkülozda% 60 ve küçük hücreli akciğer karsinomun ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda% 100 idi .Çalışma grubunun 11L lokalizasyonundaki lezyonlara %33,3 EBUS TBİA ile tanı konmuştur. Endobronşial ultrasonla 11L lokalizasyonundaki lezyonlara tanı konması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0.05$). Diğer lokalizasyonlardaki granüolara endobronşial ultrason ile tanı koyma arasında bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Konvansiyonel Transbronşial iğne aspirasyonu (TBİA) ilk olarak 1949'da tanımlandı, flexible bronkoskopi ile uygulama ise 1981 başlandı.Doku örneklemek için trakeobronşial ağaca komşu mediastinal patoloji ve lenf nodlarından, trakea ve bronş duvarındaki ve akciğer parankimindeki lezyonlara bir iğne batırılarak sitolojik, histolojik ya da mikrobiyolojik örnek alınması yöntemidir (138). EBUS TBİA ortaya çıkması ile son on yılda TBİA kullanımı azalmıştır.Bu çalışmada hastaların %14.04'ü ($n=17$) TBİA ile tanı almıştır. Çalışma grubundaki enfeksiyon nedenli granüolara transbronşial ince iğne aspirasyon biyopsi ile %7,1, enfeksiyon nedenli olmayan granüolara %92,9 oranında tanı konmuştur. Transbronşial ince iğne aspirasyon biyopsi ile tanı almada granülom tipi ağıısından gruplara göre istatistiksel ağııdan anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$). İnce iğne aspirasyon biyopsi ile tanı alan sarkoidoz oranı %88,5 iken diğer enfeksiyon kaynaklı olmayan granüolaların oranı %11,5 'tir. Enfeksiyon nedenli olmayan granüolaların ince iğne aspirasyon biyopsi ile tanı almasında gruplar arası fark yoktur ($p > 0.05$).Trisolini ve ark. (139) yaptığı çalışmada da 53 hastanın 42'sinde (% 79) nekrotizan olmayan epitelioid granüolalar saptandı ve sarkoidoz tanısı konulmuştur . İntratorasik lenf bezi TB tanısında konvansiyonel TBİA'nın tanı değerinin de yüksek olduğu bildirilmektedir.Bilaçeroğlu ve ark.(140) tarafındanTürkiye'de yapılmış bir çalışmada TB tanısında konvansiyonel TBİA'nın duyarlılığı %83, özgülüğü %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %38 olarak bulunmuştur.Bu çalışmada ise enfeksiyon nedenli granüolara transbronşial ince iğne aspirasyon biyopsi ile %7,1 oranında tanı koyulduğu sonucu elde edildi.

Granüolalar spesifik olmayan çok sayıda radyolojik görüntüye sahiptirler. Çalışmaya alınan hastaların radyolojik görüntülemesinde %73 mediastinal lenfadenopati, %16

tomurcuklanmış ağaç, %16 buzlu cam, %13 perilenfatik mikronodül, %12 subplevral nodü, %9 bronkovasküler yumuşak doku, %8 nonspesifik nodül, % 8 mozaik patern, % 6 fibrotik değişiklik, %5 interlobüler septal kalınlık, %4 galaxy sign mevcuttu. Bu çalışmada lenfadenopatinin ilk sırada olması etyolojide sarkoidozun üstünlük teşkil etmesi ile ilişkilendirildi. Simetrik mediastinal ve hiler lenfadenopati pulmoner sarkoidozun karakteristik radyolojik özelliğidir (141). Sarkoidoz aynı zamanda parenkimal peri-lenfatik mikronodüller, rastgele mikronodüller, satellit nodüller (“galaksi” işareti), kitle benzeri lezyonlarla da ortaya çıkabilir (142). Oliveira ve ark. (92) granülomatoz akciğer hastalıklarının ayrımı ve radyolijisine yönelik yaptıkları çalışmada ise ilk sırada nodüler patern (49/75, % 65), ikincisi sentrilobüler mikronodül (9/75, % 12), ardından konsolidasyon (7/75, % 9) ve kitle (6/75, % 8.9) saptadılar. Oliveira ve ark. ilk sırada nodüler paternin olmasını etyolojide enfeksiyöz etyolojinin fazla olmasına (47/75, 62.7%) bağlamışlardır.

Tomurcuklanmış ağaç görünümü benzer kalınlıkta lineer opasiteler ve bunlarla ilişkili sentriasiner yerleşimli nodüllerin oluşturduğu görünümdür. Tomurcuklanmış ağaç görünümü bronşiyol ve bunlara bağlı asinüslerin sıvı, hücre (inflamatuvar, malign) ile dolması sonucu oluşur. Tomurcuklanmış ağaç paterni viral pnömoniler, bakteriyel pnömoniler, mantar enfeksiyonları, aspirasyon pnömonisi, sarkoidoz, Obliteratif Bronşiolit, kistik fibrozis, Sjögrende izlenmekle birlikte en sık ise tüberkülozda görülür (143). Bu çalışmada hastaların %16’ında tomurcuklanmış ağaç paterni mevcuttu. Enfeksiyon nedenli granülom grubunun tomurcuklanmış ağaç paterni nonenfeksiyöz granülom grubundan daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Diğer radyolojik tanımlarla granülom tipi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Granülomatoz akciğer hastalıklarının radyolojisi bir birinden farklı olmakla beraber çeşitli farklı hastalıklarda aynı radyolojik bulguya rastlaya biliriz, bu yüzden multidisipliner yaklaşım önemlidir.

Granülomatöz akciğer hastalıkları, değişken klinik belirtileri ve sonuçları olan geniş bir patoloji spektrumuna sahip heterojen bir hastalık grubudur. Tek başına granülom spesifik olmayan bir histopatolojik bulgu olduğundan, multidisipliner yaklaşım önemlidir. Patolojiye ek olarak dikkatli klinik değerlendirme, anamnez, laboratuvar testleri, mikrobiyolojik testler yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografiyi (HRCT)

içeren radyolojik görüntüleme granümatöz akciğer hastalıklarına tanı yaklaşımında çok önemlidir.

Ayırıcı tanısı zor olan GAH'ı etiyolojik olarak enfeksiyöz (mikobakteri ve mantarlar) ve nonenfeksiyöz olarak iki grupta sınıflandırılır (3). Bu çalışmaya alınan hastaların % 12'sinde enfeksiyöz, %88'inde nonenfeksiyöz etyolojide granülom saptandı. Hastaların %77'si sarkoidoz, %8'i tüberküloz, %4'ü tümör ilişkili granülom, %2'si TDM, %2'si hipersensitivite pnömonisi, %2'si idiyopatik granülom, 1 hastada kist hidatik, 1 hastada tularemi, 1 hastada Wegener, 1 hasta yabancı cisim, 1 hasta silikozis, 1 hastada pulmoner Langerhans hücreli histiositozis kaynaklı granülom saptandı. Bu çalışmada, enfeksiyöz patolojiler ve sarkoidoz GAH'ın en yaygın nedeni idi ve vakaların yaklaşık %89'undan sorumludur. Daha önceki çalışmalarda da enfeksiyon ve sarkoidozun akciğer granülomlarının çoğunu oluşturduğunu bildiriliyor.

İlk karşılaştırılabilir çalışma 1982 yılında Woodard ve ark. (13) tarafından yapılmış olup cerrahi olarak çıkarılmış 303 materyalin primer granümatöz iltihap insidansını araştırdığı çalışmada ise %29 enfeksiyöz, %31 sarkoidoz bulunmuştur. Pulmoner granülom nedenlerinin araştırıldığı çok merkezli 500 vaka içeren retrospektif bir çalışmada ise, vakaların %58'inde (290/500) spesifik bir neden olup en yaygın olarak da sarkoidoz (136, %27) ikinci sırada mikobakteri veya fungal infeksiyonlar (125, %25) saptanmıştır (11).

Nazarullah ve arkadaşlarının (5) pulmoner granümatöz inflamasyon nedenleri ve insidansını araştırdıkları çalışmalarında ise granümatöz akciğer hastalığı olan 190 hastanın %55'i enfeksiyöz, %27'i nonenfeksiyöz ve %18 nedeni bilinmeyen olarak saptanmıştır.

Oliveira ve ark. (88) çalışmasında ise granümatöz akciğer biyopsisi saptanan 75 hastanın (47/75, 62.7%) enfeksiyöz, %13.3 (10/75) nonenfeksiyöz, %24'de (18/75) ise idiyopatik olarak tanı elde edilmiştir. Abdullah Al-Harbi ve ark. (144) akciğer granülomu olan 158 olgu ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada ise enfeksiyon granülomun en sık nedeni idi ve 105 vakayı (%66) oluşturuyordu. Türkiyeden Gürün Kaya ve arkadaşlarının (145) çalışmasında granümatöz lenfadenit saptanan 134 hastada en sık neden sarkoidoz (82, %61.2), ikinci sık neden TB (24, %17.9) olurken,

20 (%14.9) hastada belirli bir tanı elde edilememiştir. Yine Türkiyeden granüloamatöz lenfadenit etyolojisinin araştırıldığı Erbay ve ark.(93) çalışmasında ise 79 (%71.8) hastada sarkoidoz, 7 (%6.4) hastada tümör ilişkili granülom, 4 (%3.6) hastada tüberküloz, 12 (%10.9) hastada nedeni bilinmeyen granülom saptanmıştır . Mukhopadhyay ve ark. (146) rezeke edilen nedeni bilinmeyen pulmoner nekrotizan granülomlar ile yaptıkları 131 hastalık retrospektif bir çalışmada %48.8(64/131) hastada enfeksiyöz,%11.4(15/131) nonenfeksiyöz, %39.7(52/131) hastada ise yine idiopatik nekrotizan granülom saptanmıştır.

Ulbright TM ve ark.(147) soliter nekrotizan granülomlarla ilgili yaptıkları çalışmada 86 hastanın %70 (60/86) enfeksiyöz etioloji tespit edilmiş, 25 vakada ise enfeksiyöz bir etyoloji tespit edilmemiştir . Enfeksiyöz etyoloji hem nekrotizan hem de nekrotizan olmayan granülomlarda gösterilse de, nekrotizan granülomların enfeksiyöz akciğer hastalıkları ile ilişkili olması daha olasıdır,aynı zamanda nekrotizan granülomlarda da nonenfeksiyöz etyolojiye rastlaya biliriz (3).Granülomlar patologlarında yaygın karşılaştığı bir konudur ve tanımlanması zordur çünkü, hem nekrotizan hem de nekrotizan olmayan granülomlar hem ayrı hem de kombine olarak ortaya çıkabilir (148).

Bu çalışmada granüloamatöz akciğer olgularımızın çoğunluğunu sarkoidoz %76.8 oluşturmaktadır. Bu sonuç yukarıda gösterilen 1982 yılında yapılan Woodard ve ark.(13) ve 2011 yılında Mukhopadhyay ve ark. (14) yaptığı çalışmalarla benzer şekildedir. Diğer çalışmalarda ise yine nonenfeksiyöz nedenler içinde sarkoidoz ilk sırada bulunmuştur.

Çalışmada enfeksiyöz etkenlerin % 86.7'ni (13/15) mikobakteriler oluşturunuyordu.Diğer çalışmalara bakıldığında etiyolojide mikobakterilerin en yüksek bulunduğu Abdullah Al-Harbi ve ark. (144) yaptığı çalışma %97.1, Oliveira ve ark.(88) yaptığı çalışmada ise en düşük %25.5 olarak enfeksiyöz etken mikobakteriler bulunmuştur.

Çalışmaya katılan hastalar arasından mikobakteiyel enfeksiyöz etkenlerin % 76.9'unu tüberküloz mikobakterileri,%23 'ünü ise TDM oluşturunuyordu. Nazarullah ve ark.(5) ABD'de yaptıkları çalışmada mikobakteriyel etkenlerin % 46'sı TDM,%30'u ise tüberküloz mikobakteriler oluşturunuyordu.Mukhopadhyay ve ark.(11)7 farklı ülkenin

katılımı ile yaptıkları çalışmada ise Brezilya Avustralya ve İngilterede tuberküloz, ABD’de TDM yüksek bulunmuştur.Bu çalışmada da tuberküloz mikobakterilerinin çokluğu ABD dışındaki ülkelerle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmada enfeksiyöz etkenler içinde mantar enfeksiyonuna hiç rastlamadık.GAH’ın enfeksiyöz etkenleri içinde tularemi ve parazitik etkenler de mevcuttur (3). Bu çalışmada enfeksiyöz etkenler içinde diğer çalışmalarda rastlanmayan 1 kist hidatik,1 tularemi olgusu vardı.

Özellikle rüptüre olmuş kistlerde granülomatoz reaksiyon gözlenebilir (149).

Tularemi ise Francisella tularensis’in neden olduğu özellikle Kuzey Yarım Kürede görülen zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır ve GAH’ın enfeksiyöz etkenleri arasındadır(3). Günümüzde dünya üzerinde yılda yaklaşık 100-200 vaka bildirilmektedir (insidans: 0.15/100.000). 2005 yılı öncesinde Türkiye’de Marmara ve Batı Karadeniz Bölgelerinde yaygın olarak görülürken, 2009-2010 yıllarının ilk yarısında özellikle İç Anadolu Bölgesi olmak üzere diğer bölgelerden yeni vakalar bildirilmiştir (150).Tularemi vakalarında histolojik olarak nekrotizan granülomatoz reaksiyon izlenir. Kaynak suyu tüketimi, avcılık ve vahşi tavşan etinin yenmesi, kemirici çıkartılarıyla temas, hijyenik olmayan gıda tüketilmesi epidemiyolojik risk faktörleri arasında yer almaktadır. Türkiyede en çok klorlanmamış içme suyu veya kaynak suyu tüketilmesi ana bulaş yolunu oluşturmaktadır. Spesifik olmayan semptomlar ve veya pnömoni klinik belirtileri mevcut olduğunda ve hastanın tarım, avlanma dahil bir risk altında bir mesleği veya hobisi olduğunda tularaemi düşünülmelidir. Bu çalışmada enfeksiyöz etyoloji içinde 1 olgu tularemi olarak tanımlanmıştır daha önce yapılan GAH’ın etyolojisine dair çalışmalarda bu etken saptanmasa da pulmoner tularemi ile ilgili literatürde sınırlı sayıda vaka sunumları vardır. Bu vakalarda çıkan sonuç ise pulmoner tulareminin radyolojik bulguları akciğer kanserinden ayırt edilemez .Bu nedenle hastanın bir mesleği veya hobisi olduğunda tularemi düşünülmelidir (151,152).

Bu çalışmada GAH’ı ile ilgili çalışmalardan farklı olan diğer etyolojik neden ise nonenfeksiyöz grupta PLHH idi. Pulmoner Langerhans hücre histiyositozis (PLHH), distal bronşioollerin duvarlarında küçük nodüller, interstitiumda granülomatöz

infiltrasyon ile karakterize nadir görülen izole bir granüloamatöz hastalıktır (153). Pulmoner Langerhans hücre histiyositoz, ağırlıklı olarak genç sigara içenlerde ortaya çıkan nadir bir hastalıktır. PLHH en çarpıcı epidemiyolojik özelliği, hastaların% 90-100'ünün sigara içen olmasıdır. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (HRCT), tipik olarak nodüller, kavitasyonlu nodüller ve kalın ve ince duvarlı kistler tanı için gereklidir (69).Bu çalışmadaki olgu 35 yaşında hiç sigara içmemiş kadındı.Hastaya patolojik ve radyolojik olarak (üst ve orta zonlarda daha belirgin olmak üzere milimetrik ince duvarli kistler mevcuttu) PLHH konulmuştu. Benzer olgu Japonyadan 44 yaşında hiç sigara içmemiş bir kadındı radyoloik ve patolojik olarak PLHH tanısı almıştı.Bu iki vaka sadece aktif sigara içmenin değil, aynı zamanda pasif içiciliğin de PLHH gelişiminde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir(149).

6. SONUÇ

- Bu çalışmaya akciğer ve mediastinal/hiler lenf nodu biyopsi sonucu granülom olan 41 erkek ve 80 kadın hasta dahil edilmiştir.
- Çalışma grubunda cinsiyete göre granülom tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$).
- Hastalarda cinsiyete göre sarkoidoz ile sarkoidoz dışı nonenfeksiyöz granülomlar karşılaştırıldığında kadınlarda sarkoidoz istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$).
- Hastaların cinsiyetine göre nonenfeksiyöz kaynaklı granülomlardan sarkoidoz ve diğerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$).
- Çalışma grubunun yaş ortalaması $50.3 (\pm 15.4)$ idi. Sarkoidoz tanısı alan hastalarda ortalama yaş $48.9 (\pm 14.2)$, tüberküloz grubunda ise $58.3 (\pm 21.3)$ olarak bulundu.
- Yaş gruplarına göre komorbid hastalık varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Farkı oluşturan grup 60 yaş ve üzeri yaşta olanlardı.
- Çalışma grubunda erkeklerin %66,7'si kadınların %9,5'i sigara içmektedir. Cinsiyet ile tütün ürünleri kullanma arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Erkekler de tütün kullanımı daha fazla idi.
- Çalışmaya alınan hastaların % 12.3'ünde (15) enfeksiyöz, %87.6'sında (106) nonenfeksiyöz etyolojide granülom saptandı. Hastaların %76.8'i (93) sarkoidoz, %8.3'ü (10) tüberküloz, %4.1'i (5) tümör ilişkili granülom, %2.4'ü (3) TDM, %1.6'sı (2) hipersensitivite pnömonisi, %1.6'sı (2) idiyopatik granülom, 1 hastada kist hidatik, 1 hastada tularemi, 1 hastada wegener, 1 hasta yabancı cisim, 1 hasta silikozis, 1 hastada pulmoner langerhans hücreli histiositozis kaynaklı granülom saptandı.
- Çalışma grubunun % 27.2' si (33) TBAB, %19.8 'i (24) EBUS TBİA, %14.04'ü

(17) TBİİA, %1,65'si (2) TTBX, %0,8'i (1) açık biyopsi, %10,7'si (13) mediastinoskopi, %7,4'ü (9) bronş biyopsisi ile tanı almıştı. Toplam 99 hastaya tek girişimsel işlem yapılmıştı.

- Çalışma grubunda EBUS TBİİA ile enfeksiyöz granülomlara %3,2 oranında tanı konurken nonenfeksiyöz granülomlara ise %96,8 oranında tanı konmuştur. Granülom tipine göre EBUS TBİİA ile tanı alma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$).
- Transbronşial ince iğne aspirasyon biyopsi ile tanı almada granülom tipi açısından gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).
- İnce iğne aspirasyon biyopsi ile 11L lokalizasyonundaki lezyonlara tanı konması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Diğer lokalizasyonlardaki granülomlar açısından ince iğne aspirasyon biyopsi ile tanı koyma arasında bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Mediastinoskopi ile tanı koyma açısından sarkoidoz olan ve diğer enfeksiyon kaynaklı olmayan granülomlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Granülom lokalizasyonu mediastinoskopik tanıyı etkilemiyordu ($p > 0.05$).

- Çalışma grubunun radyolojik görüntülemesinde %73,3 (88) mediastinal lenfadenopati, %15,8 (19) tomurcuklanmış ağaç, %15,8 (19) buzlu cam, %12,5 (15) sentrilobüler nodul, %11,7 (14) subplevral nodü, %9,2 (11) bronkovasküler yumuşak doku, %8,3 (10) nonspesifik nodül, %7,5 (9) mozaik patern, %5,8 (7) fibrotik değişiklik, %5 (6) interlobüler septal kalınlık, %4,2 (5) galaxy sign bulgusu mevcuttu.
- Çalışma grubunda sarkoidoz olanların %81,7'sinde radyolojik mediastinal lenfadenopati pozitif, diğer grupta ise bu oran %41,7'dir. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). Enfeksiyon nedenli granülom grubunun tomurcuklanmış ağaç paterni nonenfeksiyöz granülom grubundan daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).
- Çalışma grubunun %92,2'si (106) ARB negatif, %7,8'si (9) ARB pozitif idi. ARB pozitif vakaların ise %33,3 MOTT pozitif idi.

Çalışmaya alınan hastalardan sarkoidoz olanların % 8.6(8) 'da,tüberküloz olanların %10 (1)'da,TDM'in ise % 33.3(1)'ünde endobronşial lezyon mevcuttu.



7. KAYNAKLAR

1. Mukhopadhyay S, Aubry MC. Pulmonary granulomas: differential diagnosis, histologic features and algorithmic approach. *Diagnostic Histopathology* 2013; 19: 288–297.
2. Khomenko AG. Diagnosis of granulomatous lung diseases. *Probl Tuberk* 1991;3:59
3. Ohshimo, S., Guzman, J., Costabel, U., et al .Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls. *European Respiratory Review* 2017; 26 : 1700-1712
4. Sharma, O. P., & Vucinic, V. Granulomatous lung diseases in the tropics. *Clinics in Chest Medicine* 2002; 2: 329–339.
5. Nazarullah, A., Nilson, R., Maselli, D. J, et al. Incidence and aetiologies of pulmonary granulomatous inflammation: A decade of experience. *Respirology* 2014; 20: 115–12
6. Boros DL, Revankar SG. Granulomatous Diseases. *Infectious disease & antimicrobial agents*.
7. Robin's Temel Patoloji (9. Baskı), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2014.
8. James DG. A clinicopathological classification of granulomatous disorders. *Postgraduate Medical Journal*, 2000 ; 76: 457–465
9. Pagán AJ, Ramakrishnan L. The formation and function of granulomas. *Annular R Immunology* 2018; 36:639-665
10. Adams DO. The granulomatous inflammatory response. A review. *American Journal of Pathology* 1976; 84 : 164–191.
11. Mukhopadhyay S, Gal AA. Granulomatous Lung Disease : An Approach to the Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2010 ; 134: 667-90.

12. Mukhopadhyay S, Farver CF, Vaszar LT et al. Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries. *Journal of Clinical Pathology* 2011; 65: 51–57.
13. Mukhopadhyay S. Role of histology in the diagnosis of infectious causes of granulomatous lung disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2011 ;17 :189–196.
14. Woodard BH, Rosenberg SI, Farnham R et al. Incidence and nature of primary granulomatous inflammation in surgically removed material. *Am J Surg Pathol* 1982 ; 6 :119–129.
15. Steinfort DP, Tsui A, Grieve J et al. Sarcoidal reactions in regional lymph nodes of patients with early stage non-small cell lung cancer predict improved disease-free survival: a pilot case–control study. *Hum Pathol* 2012; 43: 333–338.
16. Ravaglia, C., Gurioli, C., Casoni, G. L. Et al. Sarcoid-like lesion is a frequent benign cause of lymphadenopathy in neoplastic patients: Table 1–. *European Respiratory Journal* 2013, 41: 754–755.
17. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019
18. Özkara Ş, Eyüboğlu FÖ, Oğuz VA. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi. 2. Baskı Ankara, Mayıs 2019.
19. Toman K. Tuberculosis, case-finding and chemotherapy. Questions and Answers. World Health Organization, Geneva. 1979:122-129.
20. Reich JM, Johnson RE .Mycobacterium avium complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. *Chest* 1992; 101: 1605–1609.
21. Al-Houqani M, Jamieson F, Mehta M, et al. Aging, COPD and other risk factors do not explain the increased prevalence of pulmonary Mycobacterium avium complex in Ontario. *Chest* 2012; 141:190- 97.
22. Aitken ML, Limaye A, Pottinger P, et al. Respiratory outbreak of Mycobacterium abscessus subspecies massiliense in a lung transplant and cystic fibrosis center. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:231-32.
23. Porvaznik I, Solovic I, Mokry J .Non-tuberculous mycobacteria: classification, diagnostics, and therapy. *Adv Exp Med Biol* 2017; 944: 19–25.

24. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **175**: 367–416.
25. Goodwin R, Des Prez R. State of the art: histoplasmosis. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:929 – 56.
26. Greenberger PA, Patterson R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and the evaluation of the patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:646–650.
27. Li H, Steven D, Lynch DA et al. Eosinophilic Lung Disease. *Clin Pulm Med* 2010; 17:66-74.
28. Avani R, Patel, Amar R, Patel, Shivank Singh. Diagnosing Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Review. *Cureus* 2019;11:4550
29. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons from 126 patients attending a chest clinic in north India. *Chest*, 2006;130:442– 8.
30. Steven MA, George HT. Pulmonary aspergillosis. In: Fishman AP, editor. *Pulmonary disease and disorders*. Second ed. New York; Mc Graw Hill, 1988:1639-56.
31. Glimp RA, Bayer AS. Pulmonary aspergilloma: diagnostic and therapeutic considerations. *Arch Intern Med* 1983;143:303-8.
32. British Thoracic and Tuberculosis Association. Aspergilloma and residual tuberculosis cavities: the result of a survey. *Tubercle* 1970;51:227-45.
33. Patterson TF, Thompson GR 3rd. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2016; 63: e1–e60
34. Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350:2487-98.
35. Wilkin A and Feinberg J. Pneumocystis carinii Pneumonia: A Clinical Review. *Am Fam Physician*. 1999 ;60 :1699-1708.
36. In Barron S, Hughes WT,. "Pneumocystis Carinii". *Barron's Medical Microbiology* (4th ed.) University of Texas Medical Branch 1996
37. Bigby, T. D. Diagnosis of Pneumocystis carinii Pneumonia .*Chest* 1997; 105: 650–652.

38. Kanne JP, Yandow DR, Meyer AC. Pneumocystis jirovecii Pneumonia: High-Resolution CT Findings in Patients With and Without HIV Infection. American Journal of Roentgenology 2012;198: 555-561
39. Walzer, P. & Cushion, T. Lung Biology in Health and Disease Book (3rd ed;) New York: Marcel Dekker Inc 2005;194
40. Costabel U, Bonella F, Ohshimo S, et al. Diagnostic modalities in sarcoidosis: BAL, EBUS, and PET. Semin Respir Crit Care Med 2010; **31**: 404–408
41. Jones N, Mochizuki M. Sarcoidosis: epidemiology and clinical features. Ocul Immunol Inflamm. 2010; 18: 72-9.
42. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al. Sarcoidosis. Lancet 2014; 383:1156–1167.
43. 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;160:736–755.
44. Esteves T, Aparicio G, Garcia-Patos V. Is there any association between Sarcoidosis and infectious agents?: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med 2016; 16 :165.
45. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164: 2085-91.
46. Baughman RP, Culver DA, and Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2011;183: 573–581.
47. Y. Rosen, “Pathology of sarcoidosis,” Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, vol. 28, no. 1, pp. 36–52, 2007
48. Iannuzzi MC, Rybicki BA and Teirstein AS. Sarcoidosis. New England Journal of Medicine 2007; 357: 2153–2165
49. Ankara KÖÖ. Sarkoidoz: Göğüs Hastalıkları. Poyraz yayıncılık. 2009;327.
50. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164: 1885.

51. Schupp J C, Freitag-Wolf S, Bargagli E et al . Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *European Respiratory Journal* 2018; 51:, 1700991.
52. Rizzato G, Palmieri G, Agrati AM et al. The organ-specific extrapulmonary presentation of sarcoidosis: a frequent occurrence but a challenge to an early diagnosis. A 3-year-long prospective observational study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2004; 21: 119.
53. Geraint J D. Thomson AD. The Course Of Sarcoidosis And Its Modification By Treatment. *The Lancet* 1959; 273(7082), 1057–1061.
54. De Remeé, R. A. The Roentgenographic Staging of Sarcoidosis. *Chest* 1983; 83(1), 128–133.
55. Lynch JP III, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin ChestMed* 1997; 18:755–85.
56. Spann RW, Rosenow EC, DeRemeé RA et al . Unilateral hilar or paratracheal adenopathy in sarcoidosis: a study of 38 cases. *Thorax* 1971; 26 :296–299
57. Vucinic Mihailovic V, Sharma OP. Atlas of sarcoidosis 2005. London: Springer
58. Miller BH, Rosado-de-Christenson ML, McAdams HP et-al. Thoracic sarcoidosis: radiologic pathologic correlation. *Radiographics.* 1995;15: 421-37
59. Lazar CA, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010; 31: 501-18.
60. Lacasse Y, Selman M, Costabel U et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 952-8.
61. Cimrin AH, Goksel O, Demirel YS. General aspects of hypersensitivity pneumonitis in Turkey. *Tuberk Toraks.* 2010; 58: 242-51.
62. Bertorelli G, Bocchino V, Oliveri D. Hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Mon.* 2000; 14: 120-36.
63. Kupeli, E. Clues for the differential diagnosis of hypersensitivity pneumonitis as an expectant variant of diffuse parenchymal lung disease. *Postgraduate Medical Journal* 2004;, 80: 339–345.
64. Hirschmann JV, Pipavath SN, Godwin JD. Hypersensitivity pneumonitis: a historical, clinical, and radiologic review. *Radiographics* 2009; 29: 1921-38
65. Kurup VP, Zacharisen MC, Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006;48:115-28.

- 66 Singer O, McCune WJ . "Update on maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis". *Current Opinion in Rheumatology* (Review) 2017 ;. **29** : 248–53.
67. 2017 ACR/EMA Revised Criteria for too Early Diagnosis of Granulomatosis with Polyangiitis (GPA)
68. Salehi-Abari I, Khazaeli SK, Motesaddi Zarandy M et al. Early diagnosis of granulomatosis with polyangiitis: An introduction to the newly designed Iran criteria. *Indian Journal of Rheumatology* 2013; 8: 107–111.
69. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax* 2000; 55:405.
70. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, et al. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000; 342:1969.
71. Vassallo R, Ryu JH. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Clin Chest Med* 2004; 25:561.
72. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of disease. *Chest* 2003; 123:1673.
73. Marcy TW, Reynolds HY. Pulmonary histiocytosis X. *Lung* 1985; 163:129.
74. Crausman RS, Jennings CA, Tuder RM, et al. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:426.
75. Auerswald U, Barth J, Magnussen H. Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. *Lung* 1991; 169:305.
76. Aerni MR, Aubry MC, Myers JL, Vassallo R. Complete remission of nodular pulmonary Langerhans cell histiocytosis lesions induced by 2-chlorodeoxyadenosine in a non-smoker. *Respir Med* 2008; 102:316.
77. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Pulmonary disease due to aspiration of food and other particulate matter: a clinicopathologic study of 59 cases diagnosed on biopsy or resection specimens. *Am J Surg Pathol* 2007; **31**: 752–759
78. Douglas FG, Kafilmout KJ and Patt NL . Foreign particle embolism in drug addicts: respiratory pathophysiology. *Ann Intern Med* 1971. **75** :865–880.

79. Ganesan S., Felo J, Saldana M et al. Embolized crosopovidone (poly[N-vinyl-2-pyrrolidone]) in the lungs of intravenous drug users. *Mod Pathol* 2003. 16 :286–292.
80. Sprince NL, Kanarek DJ, Weber AL, Chamberlin RI, Kazemi H. Reversible respiratory disease in beryllium workers. *Am Rev Respir Dis.* 1978; 117: 1011-7.
81. Newman LS, Kreiss K. Non -occupational beryllium disease masquerading as sarcoidosis: identification by blood lymphocyte proliferative response to beryllium. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: 1212-4.
82. Freiman DG, Hardy HL. Beryllium disease. The relation of pulmonary pathology to clinical course and prognosis based on a study of 130 cases from the U.S. beryllium case registry. *Hum Pathol.* 1970; 1: 25-44.
83. Leung CC, Yu ITS, Chen W. Silicosis. *Lancet* 2012;379 :2008-2018.
84. Süreyyapaşa Akciğer Transplantasyonu Çalışma Grubu (SATÇAG). A Single Lung Transplantation for Silicosis: The First Successful Lung Transplantation Case in Turkey. *Turkish Journal Of Thoracic And Cardiovascular Surgery* 2011;19 :455-462.
85. Sharma, N., Kundu, D., Dhaked, S. et al. Silicosis and silicotuberculosis in India. *Bulletin of the World Health Organization* 2016; 94: 777–778.
86. Ghasemian, A., Nojoomi, F., Rajabi-Vardanjani, H. Silicotuberculosis as an occupational infection: rate, risk factors and control strategies. *Archives of Environmental & Occupational Health* 2019 ;1–3
87. Leonard C, Tormey VJ, O’Keane C et al. Bronchoscopic diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 2722-4.
88. Burlew JT, et al. Anatomy, Thorax, Mediastinal Lymph Nodes. *StatPearls.* 2020
89. Alford RH, John JT, Bryant RE. Tularemia treated successfully with gentamicin. *Am Rev Respir Dis* 1972;106:265-268
90. Mason WL, Eigelsbach HT, Little SF, Bates JH. Treatment of tularemia, including pulmonary tularemia, with gentamicin. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:39-45
91. Gupta D, Agarwal R., Aggarwal AN et al . Sarcoidosis and tuberculosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2012 ;18: 506–516.
92. Oliveira CVD, Lee H, Horvat N et al. Granulomatous Lung Diseases: A Retrospective study of Differential Diagnosis and CT Features. *ECR 2019 / C-1705*

- 93.Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respiratory Medicine* 2009; 103, 907-912.
- 94.Erdem F,Karacan Ö,Özdemir Ö ve ark.1988-1995 yılları arasında izlenen sarkoidozlu olgularda radyolojik bulgular ve tanı yöntemleri.Tüberküloz ve Toraks 1997;45:158-161
- 95.Gurkan OU,Celik G,Kumbasar O, et al.Sarcoidosis in Turkey:1954-2000.*Ann Saudi Med* 2004;24 :36-9
- 96.Sipahi S,Çağatay T, Yanardağ H,et al.Clinical features of sarcoidosis in 379 patient from Turkey .*Eur Respir J* 1998 ;12:102
- 97.Erbay M, Özsu S, Ayaydin Mürtezaoğlu ES ve ark. Mediastinal/hiler granümatöz lenfadenit etyolojisi.*Tuberk Toraks* 2018;66 :212-216
98. ACCESS Research Group. Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *J Clin Epidemiol.* 1999; 52:1173-1186
99. Baughman, R. P., Teirstein, A. S., Judson, M. A., Group, A. C. C. E. S. O. Clinical Characteristics of Patients in a Case Control Study of Sarcoidosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001, 164(10), 1885–1889.
- 100.. Mori, T., & Leung, C. C. Tuberculosis in the Global Aging Population. *Infectious Disease Clinics of North America* 2010 ;24:751–768.
101. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (KYTA) 2012.
- 102.Kovacova, E., Buday, T., Vysehradsky, R. Et al. Cough in sarcoidosis patients. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2018
103. Baran A, Özşeker F. Sarkoidoz: Yedi Yıllık Deneyim. *Toraks Dergisi*, 2004 Aralık; Cilt5 Sayı3: Sayfa160-165
- 104.Tabak L,Kılıçarslan Z,Kıyan E ve ark.147 Sarkoidoz hastasının klinik özellikleri.*Solunum* 2001;3:80-
- 105.Sarcoidosis Patients With and Without Tuberculosis: Its Utility for the Screening of the Two Conditions in Tuberculosis-Endemic Regions. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006;23 :130-4.
106. Arbustini E, Grasso M, Leo G ve ark. Polymorphism of Angiotensin converting enzyme gene and sarcoidosis. *Am. J. Respir Crit Care Med* 1996; 153: 851-854.

107. KATZ, P. Serum Angiotensin-Converting Enzyme and Lysozyme in Granulomatous Diseases of Unknown Cause. *Annals of Internal Medicine* 1981; 94 :359.
108. Yazıcı O, Karadağ F, Ceylan E ve ark. The Role of Serum Angiotensin Converting Enzyme for Predicting Pulmonary Parenchymal and Extrapulmonary Involvement of Sarcoidosis. *Kocaeli Med J* 2019;3:131-141
109. O P Sharma. Angiotensin converting enzyme levels in sarcoidosis. *West J Med.* 1977; 127: 336–337.
110. Studdy PR, James DG. The specificity and sensitivity of serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis and other diseases. Experience in twelve centers in six different countries. In: Chretien J, Marsac J, Saltiel JC, editors. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. Paris: Pergamon Press, 1983:332-44 .
111. Rohatgi PK. Review .Serum Angiotensin Converting Enzyme in Pulmonary Disease. *Lung* 1982; 160:287-301
112. Baughman RP and Drent M, Role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Clin Chest Med*, 2001. 22 : p. 331-41.
113. Costabel U, CD4/CD8 ratios in bronchoalveolar lavage fluid: of value for diagnosing sarcoidosis? *Eur Respir J*, 1997. 10: 2699-700.
114. Nagai S, Izumi T. Bronchoalveolar lavage: still useful in diagnosing sarcoidosis? *Clin Chest Med* 1997; 18 :787-97.
115. Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, et al. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1993; 104: 352–361.
116. Costabel U, Zaiss AW, Guzman J. Sensitivity and specificity of BAL findings in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992; 9 : 211–214
117. Jara-Palomares, L., Martín-Juan, J., Gómez-Izquierdo, L. Et al. Bronchoalveolar Lavage Findings in Patients With Diffuse Interstitial Lung Disease: Prospective Study of a Cohort of 562 Patients. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))* 2009; 45: 115–121
118. Friedman, Blaugrund SM, Siltzbach LE. Biopsy of the Bronchial Wall as an Aid in Diagnosis of Sarcoidosis. *JAMA*. 1963;183:646-650

119. Bjermer L., Thunell M., Rosenhall L. et al . Endobronchial biopsy positive sarcoidosis: relation to bronchoalveolar lavage and course of disease. *Respiratory Medicine* 1991; 85 : 229–234.
120. Yanardag H, Tetikkurt C, Bilir M, et al., Clinical features and prognostic significance of endobronchial sarcoidosis, *BJMMR*, 2015;9:1–7.
121. Tetikkurt C. Endobronchial Involvement in Sarcoidosis. *US Respiratory & Pulmonary Diseases*, 2016;1 :27–9
122. Chung HS, Lee JH. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis. *Chest*. 2000;117:385–392.
123. Ozkaya, S., Bilgin, S., Findik et al. Endobronchial tuberculosis: histopathological subsets and microbiological results. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012;; 7(1), 34.
124. Kurasawa T, Kuze F, Kawai M et al. Diagnosis and management of endobronchial tuberculosis. *Intern Med*. 1992; 31:593–598.
125. Baran A, Akbaba B, Bilgin S ve ark. Endobronşiyal Tüberküloz: Klinik ve Bronkoskopik Özellikleri. *Akciğer arşivi* 2007; 8:44-7
126. Asano T, Itoh G, Itoh M. Disseminated Mycobacterium intracellulare Infection in an HIV-Negative, Nonimmunosuppressed Patient with Multiple Endobronchial Polyps. *Respiration* 2002;69:, 175–177.
127. Kang SH, Mun SK., Lee et al. Endobronchial Mycobacterium avium Infection in an Immunocompetent Patient. *Infection & Chemotherapy* 2013;; 45:99.
128. KOONTZ CH. Transbronchial Lung Biopsy Via the Fiberoptic Bronchoscope in Sarcoidosis. *Annals of Internal Medicine* 1976;85: 64.
129. Koontz, C. H. Lung Biopsy in Sarcoidosis. *Chest* 1978; 74, 120–121.
130. Koerner, S. K., Sakowitz, A. J. Et al. Transbronchial Lung Biopsy for the Diagnosis of Sarcoidosis. *New England Journal of Medicine* 1975;293:268–270
131. Wallace, J. M., Deutsch, A. L., Harrell, J. H. et al. Bronchoscopy and transbronchial biopsy in evaluation of patients with suspected active tuberculosis. *The American Journal of Medicine* 1981;70(6), 1189–1194.
132. Zaidi SN, Raddaoui E. Utility of endobronchial ultrasound-guided-fine- needle aspiration and additional value of cell block in the diagnosis of mediastinal granulomatous lymphadenopathy. *Cytojournal*. 2015; 12: 20.

133. Navani N, Lawrence DR, Kolvekar S, Hayward M, McAsey D, Kocjan G, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration prevents mediastinoscopies in the diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy: a prospective trial. *Am J Crit Care*. 2012; 186: 255–60.
134. Sun, J., Teng, J., Yang, H. et al. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Diagnosing Intrathoracic Tuberculosis. *The Annals of Thoracic Surgery* 2013;96: 2021–2027.
135. Ye W, Zhang R, Xu X, et al. Diagnostic Efficacy and Safety of Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Needle Aspiration in Intrathoracic Tuberculosis: A Meta-analysis. See comment in PubMed Commons below *J Ultrasound Med*. 2015 ;34 :1645- 50.
136. Santos LM, Figueiredo VR, Demarzo SE et al. The role of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in isolated intrathoracic lymphadenopathy in non-neoplastic patients: a common dilemma in clinical practice. *J Bras Pneumol*. 2020;46 :e20180183
137. Sökücü SN, Çetinkaya E, Altın S ve ark. Mediastinal ve Hilar Lenf Nodlarında EBUS'un Tanısal Değeri. *Türk Toraks Dergisi* 2009; Cilt:10 : 167-171
138. Shure, D. Transbronchial Biopsy and Needle Aspiration. *Chest* 1989; 95: 1130–1138.
139. Trisolini R., Tinelli C, Cancellieri A. et al. Transbronchial needle aspiration in sarcoidosis: Yield and predictors of a positive aspirate. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2008;135: 837–842.
140. Bilaçeroğlu S, Günel O, Eriş N et al.. Transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculous lymphadenitis. *Chest* 2004; 126: 259-67.
141. Ganeshan D, Menias CO, Lubner MG, Pickhardt PJ, Sandrasegaran K, Bhalla S. Sarcoidosis from Head to Toe: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics* 2018;38 :1180–1200
142. Naeem M, Ballard DH., Jawad H et al . Noninfectious Granulomatous Diseases of the Chest. *RadioGraphics* 2020;40: 1-17
143. Rossi, S. E., Franquet, T., Volpacchio et al. Tree-in-Bud Pattern at Thin-Section CT of the Lungs: Radiologic-Pathologic Overview. *RadioGraphics* 2005; 25: 789–801.

144. Abdullah Al-Harbi, Salman Al-Otaibi1, Abdelmonim Abdulrahman et al. Lung granuloma: A clinicopathologic study of 158 cases. *Annals of Thoracic Medicine* 2017;12: 278 .
145. A.G.Kaya, A .Çiledag, F.Çiftçi ve ark. The underlying causes of granulomatous lymphadenitis detected by EBUS-TBNA. *European Respiratory Journal* 2015 46: PA788
146. Mukhopadhyay, S., Wilcox, B. E., Myers, J. L. et al . Pulmonary Necrotizing Granulomas of Unknown Cause. *Chest* 2013;144: 813–824.
147. Ulbright TM, Katzenstein AL . Solitary necrotizing granulomas of the lung: differentiating features and etiology . *Am J Surg Pathol* . 1980 ; 4 : 13 - 28 .
148. El-Zammar, O. A., & Katzenstein, A.-L. A. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review. *Histopathology* 2007;50:289–310.
149. Boland, J. M., & Pritt, B. S. Histopathology of parasitic infections of the lung. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2017;34: 550–559.
150. Tularemi Hastalığının Kontrolü İçin Saha Rehber. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı Ankara, 2011
151. Franzen, D., Müller, F., & Bode, P. K. Lung mass and tularaemia. *QJM* 2016,109:417-418
152. Fachinger P, Tini G, M Grobholz et al. Pulmonary tularaemia: all that looks like cancer is .not necessarily cancer – case report of four consecutive cases. *BMC Pulmonary Medicine* 2015;15:2-6
153. Castoldi M C, Verrioli A, De Juli et al . Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: the many faces of presentation at initial CT scan. *Insights into Imaging* 2014;; 483–492.
154. A.Todokoro,T. İshii,S.Bandoh et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a non-smoking Japanese woman. *JJRS* 2011;49 :203-207

TEZ ONAY SAYFASI

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr.Aysel ABBASOVA 10/08/2020 tarihinde yapılan “Granülomatöz Akciğer Hastalıklarında Etiyoloji” Tıpta Uzmanlık Tezi Değerlendirme Sınavında başarılı olmuştur. İş bu tutanak tarafımızca imza altına alınmıştır.

Başkan

Prof. Dr.Fatma Sema OYMAK

Üye

Prof. Dr. Sefa LEVENT ÖZŞAHİN

Üye

Doç.Dr. Nuri TUTAR