

**T.C SAĞLIK BAKANLIĞI ATATÜRK
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**EVRE 1 VE EVRE 2 SARKOİDOZ İLE TÜBERKÜLOZ
LENFADENİT HASTALIKLARININ AYIRICI TANISINDA
QuantiFERON-TB GOLD in Tube TESTİNİN ROLÜ**

Dr. Emine ÖZSARI

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2012**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ	1
2.1. Tanımlama	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji.....	4
2.4. Etyopatogenez	5
2.5. İmmunpatogenez	7
2.6. Patoloji	9
2.7. Klinik	12
2.7.1. Akciğer Tutulumu	13
2.7.2. Lenf Bezi Tutulumu	15
2.7.3. Cilt Tutulumu	15
2.7.4. Göz Tutulumu	16
2.7.5. Gastrointestinal Sistem ve Karaciğer Tutulumu	16
2.7.6. Kalp Tutulumu	17
2.7.7. Sinir Sistemi Tutulumu	18
2.7.8. Kas – İskelet Sistemi Tutulumu	18
2.7.9. Hematolojik Tutulum	19
2.7.10. Sarkoidozun Diğer Klinik Bulguları.....	19
2.8. Tanısal Yaklaşım	20
2.8.1. Radyoloji	21
2.8.2. SFT	23
2.8.3. Tam Kan - Tam İdrar - Tüm Biyokimya Tetkikleri.....	24
2.8.4. PPD	24

2.8.5. Bronkoalveolar Lavaj	25
2.8.6. Biyopsi	25
2.8.7. Kweim- Stilzbach Testi	27
2.9. Ayırıcı Tanı	27
2.9.1. Tüberkulin Cilt Testi	30
2.9.2. Quantiferon –Tb Gold (In Tube) Testi (QFT-GIT)	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	39
3.1. Hasta Seçimi.....	39
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri.....	39
3.1.2.Çalışmaya Dahil Edilmeme Ölçütleri.....	39
3.2. Metod.....	40
3.2.1. TCT Uygulanışı.....	40
3.2.2. QuantiFERON TB–Gold (in tube) Testi Uygulanışı.....	40
3.2.2.1. Birinci basamak	40
3.2.2.2. İkinci basamak.....	41
3.3. İstatiksel Analiz	43
4. BULGULAR	44
4.1. Sarkoidoz Hastalarının Özellikleri	44
4.2. TBC Lenfadenit Hastalarının Özellikleri	46
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	69
7. KAYNAKLAR	71

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sabır, hoşgörü ve ilgisini benden hiç esirgemeyen, yanında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Sayın Doç. Dr. Belgin SAMURKAŞOĞLU' na,

Sevgi ve desteklerini hep hissettiğim, farklı bakış açıları kazanmamı sağlayan, emeklerinin karşılığını ödeyemeyeceğim hocalarım Sayın Uzm. Dr. Mine BERKOĞLU, Sayın Doç. Dr. Yurdanur ERDOĞAN, Sayın Doç. Dr. Nermin ÇAPAN, Sayın Uzm.Dr.Cebrail ŞİMŞEK, Sayın Uzm.Dr.Tuğrul ŞİPİT ve Sayın Uzm.Dr.Müjgan GÜLER' e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman doktor meslektaşlarıma ve yoğunluğu dayanışma içinde keyifli hale getirdiğimiz sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tezime katkılarından dolayı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Mikrobiyoloji uzmanı Sayın Dr.Hülya ŞİMŞEK' e,

Ekip çalışmasının tadına vardığımız, sohbetlerini paylaştığım, güler yüzlü ve fedakar hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personelimize,

Büyük emek ve özverileriyle bugünlere gelmemi sağlayan çok değerli anne ve babama; bu zorlu süreçte desteğini hep hissettiğim kardeşime; yardım ve anlayışıyla her zaman yanımda olan sevgili eşime, çalışmalarımın bitmesini sabırla bekleyen küçük kızıma,

Sonsuz teşekkürler...

Dr.Emine Özsarı

ÖZET

Mediastinal benign lenfadenopatinin en sık görülen nedenleri, sarkoidoz ve tüberkülozdur. Sarkoidozun tanısı uyumlu klinik, radyolojik ve histopatolojik tablo varlığında diğer tanıların dışlanması esasına dayanmaktadır. Son yıllarda, HIV ile enfekte ve çok ilaca dirençli tüberküloz olguların sayısının artması nedeniyle tüberküloz tanısı önem kazanmıştır. Çalışmamızda tüberküloz tanısında 2000'li yıllarda ortaya çıkan interferon gama ölçümüne dayanan yöntemlerden birisi olan QuantiFERON–TB Gold (in tube) (QFT-GIT) testinin evre 1 ve evre 2 sarkoidoz ile tüberküloz lenfadenit hastalıklarının ayırıcı tanısındaki değerini araştırmayı amaçladık. Toraks BT'de transvers çapı 10 mm ve üzerinde olan mediastinal lenf nodlarının etiyolojisinin araştırılması amacıyla kliniklerimize yönlendirilen, diğer tanıların dışlanarak sarkoidoz tanısı konulan 36 hasta ile TBC lenfadenit tanısı konulan 37 hasta olmak üzere toplam 73 hastanın yaş, cinsiyet, eşlik eden ek hastalık, tbc temas öyküsü, semptomlar, BCG skar sayısı, evre, tanı koyma metodu, örneklenen lenf nodları, takip süresi, TCT sonuçları ve QFT-GIT testi sonuçları kaydedildi. Sarkoidoz hastalarının yaş ortalamaları $42,2 \pm 17,2$ idi. (18–80) Olguların 19'u kadın (%52,8), 17'si erkekti. (%47,2) TBC lenfadenit hastalarının yaş ortalamaları $45,53 \pm 14,27$ idi. Olguların 16'sı kadın (%43,2), 21'i erkekti. (%56,8) Ortalama takip süreleri $15,3 \pm 13,6$ ay idi. (3-72 ay) Sarkoidoz ile TBC lenfadenit ayırıcı tanısında halen kullanılmakta olan TCT'nin, TBC lenfadenit için duyarlılığı %62, özgüllüğü %75; QFT-GIT testinin duyarlılığı %92, özgüllüğü %83 olarak hesaplandı. Sonuç olarak yüksek duyarlılık ve özgüllük oranıyla QFT-GIT testi, ülkemizde olduğu gibi rutin BCG aşılamaının ve TCT sonucuna göre yeniden aşılamaının uygulandığı toplumlarda, TBC enfeksiyonun tanısında TCT'ye alternatif olarak kullanılabilecek, mediastinal benign lenfadenopatilerin ayırıcı tanısında en çok zorlanılan sarkoidoz hastalarında TBC enfeksiyonun dışlanmasına imkan sağlayabilecek tanı başarısı yüksek, maliyeti invaziv yöntemlere göre oldukça ucuz ve invaziv girişimleri gereksiz kılabilen bir tanı yöntemidir.

Anahtar kelimeler; sarkoidoz, tüberküloz lenfadenit, tüberkülin cilt testi, QuantiFERON TB–Gold (in tube) test, mediastinal lenfadenopati

ABSTRACT

Usefulness Of The QuantiFERON-TB GOLD (in Tube) Test For The Differential Diagnosis Of Sarcoidosis From Tuberculosis Lymphadenitis

The most common causes of mediastinal benign lymphadenopathy are sarcoidosis and tuberculosis lymphadenitis. Diagnosis of sarcoidosis relies on compatible clinical, radiographic, histopathological manifestations and exclusion of all other granulomatous diseases. In recent years, diagnosis of tuberculosis could be considered as important because the frequency of HIV infection and multi-drug resistance tuberculosis have been increasing. In this study, we aimed to evaluate the diagnostic value and usefulness of QuantiFERON-TB GOLD (in Tube) test (QFT-GIT), that occurs in 2000's and depends on IFN- γ release assay, in 73 patients who have enlarged lymph nodes (sized larger than 10 mm) in thorax CT researching the etiology of mediastinal lymphadenopathy. 36 sarcoidosis stage 1 and stage 2 and 37 tuberculosis lymphadenitis patients were prospectively registered as their age, gender, underlying diseases, history of tuberculosis, symptoms, BCG vaccination, diagnostic methods, locations of lymph nodes and results of tuberculin skin test (TST) and QFT-GIT test. Mean age of sarcoidosis was $42,2 \pm 17,2$ years ranging from 18–80. There were 19 women (%52,8) and 17 men (%47,2). Mean age of tuberculosis lymphadenitis was $45,53 \pm 14,27$. There were 16 women (%43,2) and 21 men (%56,8). The average of follow-up period was $15,3 \pm 13,6$ month ranging from 3–72 months. For tuberculosis lymphadenitis, the specificity and sensitivity of TST were %75 and %62 whereas the specificity and sensitivity of QFT-GIT were %83 and %92. In conclusion, QuantiFERON-TB GOLD (in Tube) test is an alternative diagnostic method with significantly higher specificity and sensitivity than TST for tuberculosis infections especially in countries with high BCG vaccinated persons born where tuberculosis is prevalent like our country. With its high diagnostic yield and lower overall cost compared to other invasive methods, QFT-GIT test allows us to rule out tuberculosis infection in sarcoidosis, that is one of the most difficult disease in the differential diagnosis of mediastinal benign lymphadenopathy, and eliminates the need for invasive procedures.

Key words: sarcoidosis, tuberculosis lymphadenitis, tuberculin skin test, QuantiFERON-TB GOLD (in Tube) test, mediastinal lymphadenopathy.

KISALTMALAR DİZİNİ

ATS	American Thorasic Society
ERS	European Respiratory Society
WASOG	World Association of Sarcoidosis and Other Granulomateus Disorders
ACCESS	A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis
TCT	Tüberkülin cilt testi
PPD	Saflaştırılmış protein türevi
BCG	Bacillus- Calmetti-Guerin
NTM	Nontüberküloz mikobakteri
IFN γ	İnterferon gama
QFT-GIT	Quantiferon –Tb Gold (İn Tube Metod)
RD1 geni	Region of difference 1 geni
ESAT 6	Erken Sekretuar Antijenik Hedef 6
CFP 10	Kültür Filtrat Protein 10
TB 7,7	Tüberküloz antijen 7
TBC	Tüberküloz
LAP	Lenfadenopati
ACE	Angiotensin converting enzyme
BAL	Bronkoalveolar lavaj
LTBİ	Latent tüberküloz enfeksiyonu
ATBİ	Aktif tüberküloz enfeksiyonu
PAAG	Posteroanterior akciğer grafisi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
YRBT	Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi
EBUS-TBİA	Endobronşial ultrasonografi eşliğinde transbronşial iğne aspirasyonu
TBAB	Transbronşial akciğer biyopsi
MED	Mediastinoskopi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1:	Histopatolojik Granülomatöz Lezyon Görülen Hastalıkların Sınıflaması.....	28
Tablo 2:	TBC Lenfadenit Ayırıcı Tanısı.....	30
Tablo 3:	Ülkemizde TCT Reaksiyonunun Değerlendirilmesi.....	32
Tablo 4:	IFN Gama araştırmasına dayanan testler ve özellikleri.....	35
Tablo 5:	IFN- γ Araştırmasına Dayalı Testler ile TCT'nin Karşılaştırılması...	36
Tablo 6:	Quantiferon TB gold (in tube) Testinin Değerlendirilmesi	43
Tablo 7:	Sarkoidoz Hastalarının Özellikleri	45
Tablo 8:	TBC Lenfadenit Hastalarının Özellikleri	47
Tablo 9:	Sarkoidoz ve TBC Lenfadenit Hastalarının TCT Sonuçları.....	48
Tablo 10:	Sarkoidoz ve TBC Lenfadenit Hastalarında QFT-GIT Sonuçları	48
Tablo 11:	Sarkoidoz Hastalarında TCT ile QFT-GIT Karşılaştırılması	54
Tablo 12:	TBC Lenfadenit Hastalarında TCT ile QFT - GIT Karşılaştırılması	54
Tablo 13:	Sarkoidoz Hastalarında Evreye Göre TCT ve QFT - GIT Sonuçları	55
Tablo 14:	TBC lenfadenitte TCT pozitifliğine göre QFT-GIT duyarlılığı	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	Sarkoidozda Patogenetik Mekanizmalar	8
Şekil 2:	Sarkoidozda Granülom Oluşum Mekanizmaları	9
Şekil 3:	Sarkoidozda Granülom Yapısı.....	10
Şekil 4:	İmmün Bazlı Hücresel Testlerin Biyolojik Temeli	34
Şekil 5:	Sarkoidoz Hastalarında TCT Ölçümlerine Göre QFT-GIT Sonuçları	50
Şekil 6:	TBC Lenfadenit Hastalarında TCT Ölçümlerine Göre QFT-GIT Sonuçları	51
Şekil 7:	Sarkoidoz Hastalarında BCG Skar Sayısına Göre QFT-GIT Sonuçları	52
Şekil 8:	TBC Lenfadenit Hastalarında BCG Skar Sayısına Göre QFT-GIT Sonuçları	53

1. GİRİŞ

Sarkoidoz, sebebi bilinmeyen, birden fazla sistemi tutan, granümatöz bir hastalıktır. Birçok organ, doku ve sistemde tutulum olmakla birlikte çoğunlukla akciğer ve intratorasik lenf nodlarının tutulumu görülür. Hastalığın tanısı için klinik ve radyolojik bulguların uygun olması, kazeifikasyon içermeyen granülomların histopatolojik olarak gösterilmesi, benzer klinik ve histopatolojik tabloların dışlanması gereklidir.^[1]

Geçmişte sarkoidozu tüberkülozun bir varyasyonu hatta tüberkülozun sarkoid fazı olarak değerlendiren görüşler olmuştur.^[2] Ayrıca tüberküloz enfeksiyonundan sonra sarkoidoz geliştiği veya sarkoidoz ile başlayan bir hastalığın tüberkülozla sonlandığı ya da her iki hastalığın bir arada bulunduğu olgular da bildirilmiştir.^[3-5] Zamanla mikobakterilerin sarkoidoz etyolojisinde rol aldıkları öne sürülmüştür. Günümüzde moleküler biyoloji tekniklerinin kullanımı ile bu ilişkiyi ayrıntılı olarak incelemek mümkün olmuştur.

Son yıllarda HIV enfeksiyonunun yaygınlaşması ve immunsupresyon yapıcı ilaçların daha sık kullanılması nedeniyle tüberküloz, önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Tüberküloz en çok akciğerleri tutmasına rağmen hastaların %15'inde diğer organ ve dokuları, bunlar içinde de en sık lenf nodlarını etkilemektedir.^[6] Gerek basil sayısının azlığı gerekse ulaşılması zor yerlerde bulunduğundan bakteriyolojik tanının çoğunlukla konulamadığı ekstrapulmoner tüberkülozun tanısında yaşanan güçlük akciğer tüberkülozundan daha fazladır. Radyolojik incelemeler de tanı koydurucu değil daha çok tanıyı yönlendirici olabilmektedir.

Tüberkülin cilt testi (TCT), BCG aşısı ve non tüberküloz mikobakteri (NTM) enfeksiyonları nedeniyle yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir. Sarkoidozdan şüphelenilen bir olguda pozitif bir tüberkülin deri testinin (PPD) daha çok tüberkülozu düşündürmesi gerektiğini savunanlar vardır.^[7] Ancak özellikle ülkemizden bildirilen serilerde sarkoidozda PPD pozitifliğinin %20-50 arasında değiştiği belirlenmiştir. Bu durumda tüberkülin pozitifliği sarkoidozu ekarte ettirmemektedir.^[8]

Birçok dezavantajı olan TCT'nin yerine kullanılabilecek testler üzerinde son yıllarda çalışmalar artmıştır. İnterferon gamma (*IFN-γ*) salgılayan T hücrelerini ve salgılanan *IFN-γ* miktarını değerlendiren testler geliştirilmiştir. *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte olgulardaki aktive olmuş T hücrelerinin, in vitro ortamda bu spesifik antijenlerle karşılaştırıldıkları zaman *IFN-γ* salgılamalarına dayanan bu testlerden biri de *QuantiFERON-TB GOLD in Tube (QFT-GIT)* yöntemidir. Bu yeni yöntem, yüksek özgüllük ve duyarlılık oranlarıyla özellikle klinik ve radyolojik TBC bulguları olmayan hastaların hızlı tanısına imkan sağlamaktadır. Tanı koyma güçlüğü çekilen ekstrapulmoner TBC olgularında invaziv girişimlere başvurma sıklığını azaltabilmektedir. BCG ile aşıllılarda gelişen hücresel yanıtlardan etkilenmemesi de, testin önemli bir avantajıdır.

Literatürde *QuantiFERON-TB GOLD in Tube (QFT-GIT)* testinin evre 1 ve evre 2 sarkoidoz ile TBC lenfadenit hastalıklarının ayırıcı tanısındaki değeri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda mediastinal lenfadenopati etyolojisi araştırılmak üzere kliniklerimize yönlendirilen, evre 1 ve evre 2 sarkoidoz ile TBC lenfadenit kesin tanıları konulmuş hastalara *QFT-GIT* yöntemini uyguladık ve sonuçları değerlendirerek bu testin sarkoidoz ve TBC lenfadenit hastalıklarının ayırıcı tanısındaki rolünü araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlama

ATS (American Thoracic Society), ERS (European Respiratory Society) ve WASOG (World Association of Sarcoidosis and Other Granulomateous Disorders) üyeleri sarkoidoz için aşağıdaki tanımlamayı önermiştir:^[9]

“Sarkoidoz; etyolojisi bilinmeyen, akciğer ve diğer organları tutan multisistemik bir hastalıktır. Genellikle gençler ve orta yaş erişkinlerde görülür. Sıklıkla bilateral hiler lenfadenopati, akciğer tutulumu, göz ve cilt bulguları ile ortaya çıkar. Karaciğer, dalak, lenf nodları, salgı bezleri, kas, kemik ve diğer organ sistemleri tutulumları da olabilir. Tanı, genellikle klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile; birden fazla sistemde gösterilebilen histopatolojik bulguların (kazeifikasyon göstermeyen epitelioid hücreli granülom) birleştirilmesi ve granülomatöz iltihaba yol açan diğer nedenlerin dışlanması ile konulur.”

2.2. Tarihçe

Hastalıkla ilgili ilk bilgilerimiz, 18. - 19. yüzyıllara aittir. 1882’de hastalığın deri lezyonlarını tarifleyen Jonathan Hutchinson, sarkoidoz hastalığını tanımlayan ilk kişi olarak anılmaktadır. 1899 yılında Norveçli bir dermatolog olan Caesar Boeck, deride sarkoma benzediğini düşündüğü nodüller için “derinin multipl benign sarkoidi” terimini kullanmıştır. Sarkoidozun sistemik bir hastalık olarak tanımlanması ise 1914’te Schaumann tarafından yapılmıştır. 1916’da sarkoidozlu hastalarda tüberküline kutanöz reaksiyonun olmadığı gösterilmiştir. 1941’de Kweim, sarkoid lenf dokusunun cilt içine inokülasyonu ile maküler erupsiyon elde ederek kendi adıyla anılan “Kweim testi” ni tanımlanmıştır. Steroidlerin sarkoidoz tedavisinde ilk kullanımı 1951’de; (*anjiyotensin converting enzim*) ACE’nin biyokimyasal belirteç olarak tanımlanması 1975’te olmuştur. 1976’dan sonra ise sarkoidozda hücrel immünitenin baskılanmadığı aksine hiperaktif olduğu sonucuna varılmıştır.^[10]

1987’de Milano’da WASOG adıyla kurulan Uluslararası Sarkoidoz Derneği tarafından sarkoidoz tanı kriteri olarak “ *granülomatöz cevaba neden olacak başka bir ajanın bulunmadığı durumlarda iki veya daha fazla organda granülomların bulunması* ” şeklinde tarif edilmiştir. 1999’da WASOG ile birlikte ATS ve ERS’nin ortak bir çalışmasında tanı için hangi durumlarda biyopsiye başvurulabileceği belirtilmiştir. 2000’li yıllara gelindiğinde transbronşial biyopsi, endobronşial ultrason, endoskopik ultrason, floresan bronkoskopi, tüm vücut PET taraması, galyum sintigrafi, tüm vücut MRG, minör tükrük bezi biyopsisi gibi tanısal yöntemlerin etkinliği araştırılmıştır. Günümüzde sarkoidoz gelişimini tetikleyen olaylar, hastalığın patogenezi ve hastadan hastaya farklılık gösteren klinik seyrinin nedenleri tam olarak aydınlatılamamıştır.^[11]

2.3. Epidemiyoloji

Sarkoidoz, her iki cinsiyette, tüm ırk ve yaşlarda, dünyanın her yerinde görülebilen bir hastalıktır. Görülme sıklığı çok net bilinmemekte, 100.000’de 0,1-81 gibi çok farklı oranlardan söz edilmektedir. İskandinav ülkelerinde ve ABD’de yaşayan siyahlarda en sıktır. Daha çok genç erişkinlerde görülür. Çocuklarda nadirdir. Kadın ve erkeklerde 30 yaş civarında görülür. Kadınlarda 50 yaş üzerinde ikinci bir zirve yapar. Hastalığın tutulum şekilleri ve klinik seyri, etnik gruplara göre değişkenlik göstermektedir. Amerikalı siyahlarda kronik üveit, Avrupalılarda eritema nodosum, Japonlarda kardiak ve oküler sarkoidoz sıktır.^[9]

Türkiye’de ilk pulmoner sarkoidoz olgusu, Prof. Dr. Selahattin Akkaynak tarafından 1954’te tanımlanmıştır. Türk Toraks Derneği klinik çalışma grubu, 2007’de tamamlanan iki yıllık bir çalışma ile sarkoidozun ülkemize ait epidemiyolojik ve klinik özelliklerini araştırmıştır. Bu araştırmada sarkoidoz görülme sıklığı yılda 100.000’de 4 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca kadınlarda erkeklere oranla 2 kat fazla rastlandığı, ortalama görülme yaşının 44 olduğu belirlenmiştir. Hastaların %40,6’sında ekstrapulmoner sarkoidoz saptanmıştır. En sık %21,5 ile eritema nodosum gözlenirken eritema nodosum dışı deri lezyonları %16,4 ile ikinci, periferik lenf nodu tutulumu %13,3 ile üçüncü sırada yer almıştır.^[12]

Sarkoidoz genellikle fatal seyretmez. Mortalite oranı %1-5 arasında bildirilmiştir. Japonyada sarkoidozlu hastaların en sık ölüm nedeni miyokardiyal tutulum iken diğer toplumlarda en önemli mortalite nedeni solunum yetmezliğidir. Kadınlarda mortalite erkeklere göre %30-40 daha yüksektir.^[13]

2.4. Etyopatogenez

Sarkoidozun nedenleri henüz tam olarak bilinmese de spesifik çevresel ajanların, genetik olarak yatkın bireylerde hastalığı tetikledikleri öne sürülmektedir. Yapılan etyolojik çalışmalarda, çeşitli enfeksiyöz ve çevresel ajanlar bildirilmiş ancak hiçbiri kesinlik kazanmamıştır.

Hastalığın görülme sıklığı ve şeklinin ırklara göre değişiklikler göstermesi, sarkoidozlu hastaların birinci ve ikinci derece yakınlarında kontrol grubuna göre daha fazla sarkoidoz gelişmesi, HLA ve HLA dışı genlerle ilgili çalışmaların sonuçları, sarkoidozda genetik yatkınlığı düşündüren verilerdir. Sarkoidoz ile HLA fenotipleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan araştırmalarda sarkoidozun belirli klinikleriyle HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3 fenotipleri arasında birliktelik saptanmış, HLA-B12 ve HLA-DR4 ile negatif ilişki gözlenmiştir.^[13] Hastalık üzerinde etkili olduğu düşünülen (interlökin 1) IL-1, (tümör nekroz faktör alfa) TNF- α , ACE, vitamin D reseptörü polimorfizmleri üzerinde çalışılmıştır.^[14]

Etyolojide birçok çevresel ajan suçlanmıştır. İnflamasyon alanlarındaki T lenfositlerin belirli bir T hücre reseptörü taşıması, sarkoidozun bir antijenin başlatması ile ortaya çıktığını göstermektedir. En sık akciğerler, gözler ve deri tutulumu nedeniyle havadaki antijenler üzerinde çok durulmuştur.^[15] Çevresel etkenler arasında çeşitli enfeksiyonlar, bazı meslek grupları ve organik-inorganik tozlar sayılabilir. Bugüne kadar çeşitli meslek grupları sarkoidoz açısından riskli olarak kabul edilmiştir. ACCESS çalışmasında tarımla uğraşmak ve insektisid maruziyeti, sarkoidozla ilişkili; sağlık çalışanı olmak, odun tozu, çam poleni, metal, talk ve silika maruziyeti, sarkoidozla ilişkisiz bulunmuştur. Bu çalışmada itfaiyecilerle ilgili kesin sonuç verilemezken sigara içiminin sarkoidoz gelişimini azalttığına dair veriler elde edilmiştir.^[16]

Bir başka çalışmada fotokopi çekiminin sarkoidoz gelişim riskini arttırdığı bildirilmiştir.^[17] Türkiye çalışmasında olguların yarısının ev hanımı olduğu bulunmuş ve hastalıkla ilişkilendirilebilecek bir mesleki etkilene saptanmamıştır.^[8,12]

Etyolojiden sorumlu olduğu iddia edilen çevresel ajanların bulaşıcı mikroorganizmalar olabileceği öne sürülmüştür. İnsan sarkoid doku homojenatının fare dokusuna verilmesi ile granülom ve inflamasyon oluşması, kemik iliği ve kalp transplantasyonu ile kişiden kişiye geçmesi, bu düşüncüyü destekler görünmektedir.^[18] Ayrıca bu mikrobiyal antijenlerin otoantijenlere moleküler olarak benzemesi de, infeksiyöz bir etkenin patolojik otoimmüniteyi indükleyebileceğini düşündürmektedir. Üzerinde en çok durulan etkenler “*mikobakteriler ve propionibacterium acnes*” tir. Ayrıca *epstein barr virüs* ve diğer herpes benzeri lenfotropik virüslere yönelik çalışmalar yapılmıştır. Ancak sarkoidozda viral etyolojiyi destekleyen yeterli kanıt yoktur.^[19]

Moleküler biyolojik teknikler kullanılarak özellikle mikobakterilerin etyolojideki rolü aydınlatılmaya çalışılmıştır. Sarkoidli dokularda veya bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinde mikobakteriyel DNA veya RNA aranmıştır. Bir çalışmada sarkoidli dokularda mikobakteriyel *katalaz-peroksidaz (mKatG)* proteini bulunmuş, sarkoidozlularda *anti-mKatG antikoru* kontrollerden daha sık saptanmıştır.^[20] Ayrıca mikobakteri pozitif olguların daha çok kronik seyir gösterdiği, klasik immünsüpresif tedaviye diğerleri kadar iyi yanıt vermediği belirtilmiştir.^[21] Mikobakteriyel hücre duvarının komponentleri olan *stearik asit ve muramil peptidin* sarkoid nodüllerinde gösterilmesi de, mikobakteriyel etyoloji için indirekt kanıt olarak sunulmuştur.^[22]

Diğer bir olası etken *propionibacterium* türleridir. Bir çalışmada sarkoidozlu hastaların mediastinal lenf bezi biyopsilerinde PCR yöntemi ile *propionibacterium* DNA'sı aranmış; tüberküloz hastaları ile karşılaştırıldığında sarkoidozlu hastalarda daha fazla *propionibacterium* DNA'sı bulunmuştur.^[23] Bir başka araştırmada *propionibacterium acnes* in periferik akciğer dokusu ve mediastinal lenf nodlarında da normal olarak bulunduğu, sarkoidli lenf nodlarında saptanan suşların sarkoidoz için özgül olmadığı bildirilmiştir.^[24]

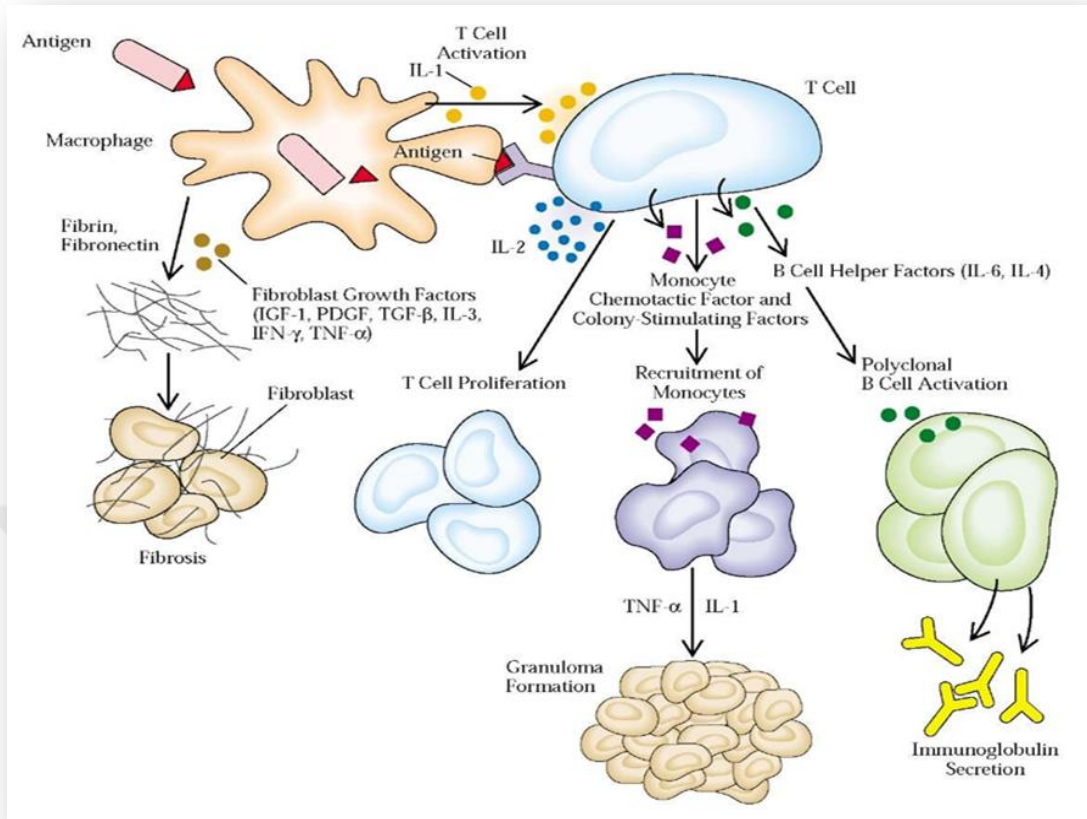
İmmün sistemi etkileyen tedavilerle sarkoidoz gelişebilmektedir. Antiretroviral tedavi ile, "immün restorasyon sendromu" adlı bir tablo ortaya çıkmakta ve immün yanıtın artışı sarkoidoz gelişimine yol açabilmektedir. T helper 1 yanıtını destekleyen interferon tedavisi sırasında veya sonrasında da sarkoidoz gelişimi bildirilmiştir.^[25] Ayrıca TNF α antagonistlerinden etanercept ve infliximab ile sarkoidoz geliştiğini bildiren olgu sunumları giderek artmaktadır.^[26]

2.5. İmmunpatogenez

Sarkoidoz oluşumunda temel olay granülom gelişimidir. Bugün için bilmediğimiz antijen(ler)le karşılaşma sonucu başlayan granümatöz inflamatuvar mekanizmalar; T lenfositler, 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. İnflamasyon, lokal doku hasarı oluşturur, sitokinler ve mediatörler aracılığıyla da organ fonksiyonlarında patolojik değişiklikler meydana getirir.^[27]

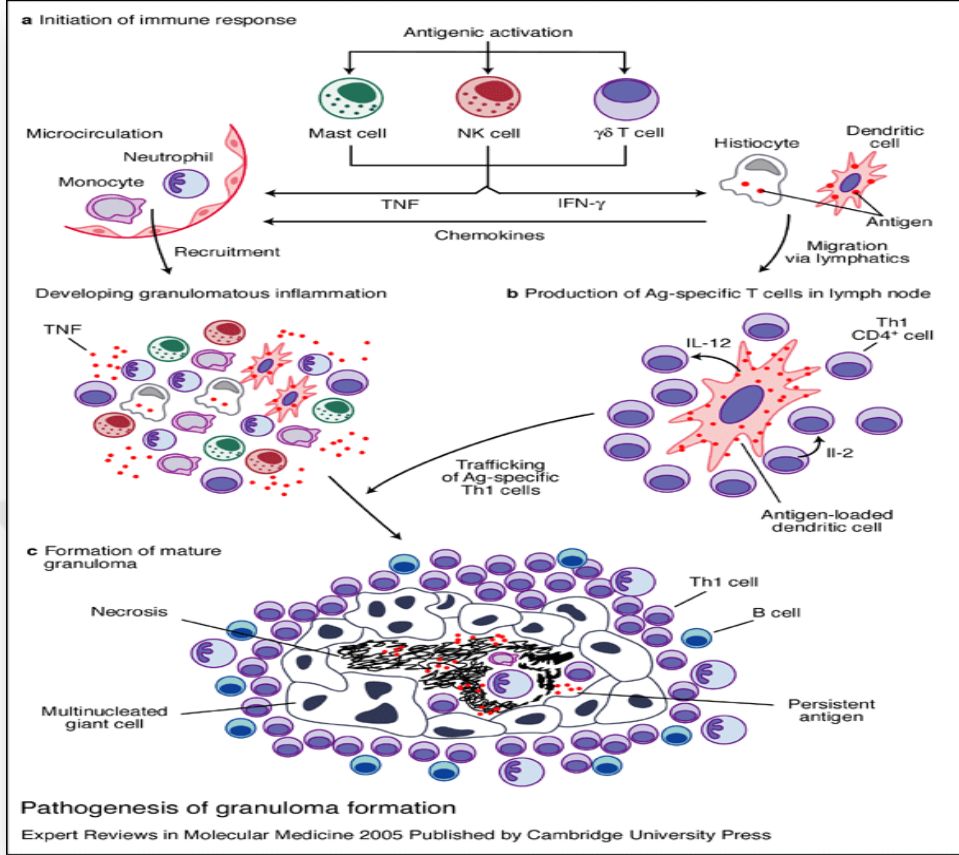
Granülomu başlatan ve devamlılığını sağlayan antijen sunan hücrelerle etkileşen CD4 (+) T helper lenfositlerdir. T helper lenfositlerin aktivasyonu ile immunkompetan hücrelerin dokuda birikimi, granülom oluşumuna sebep olan olaylar serisinin ilk basamağıdır. Dokulardaki hücre birikimi, periferik kandan akciğere göç ve hücre içi proliferasyon olmak üzere iki mekanizma ile açıklanabilir. İlk mekanizmadan, kemoatraktan sitokinler (IL-8, IL-15, IL-16); ikinci mekanizmadan ise IL-2 sorumludur.^[28]

CD4 (+) T helper lenfositlerin uyarısıyla B lenfositler aktifleşerek immün globülinlerin salgılanmasında artış görülür. Periferik kanda ve dokuda CD8 (+) T supresör lenfosit fazlalığı, geç tip aşırı duyarlılık deri teslerinde negatif sonuç alınmasına neden olur. Aktive makrofajların metabolik aktivitesi ile serum, doku ve BAL'da ACE ve lizozim düzeyleri artar. Şekil 1'de sarkoidozda dokularda meydana gelen patogenetik değişikliklerin mekanizmaları görülmektedir.



Şekil 1: Sarkoidozda Patogenetik Mekanizmalar^[28]

Sarkoidozun patogenezi içindeki T hücre proliferasyonundan aktive olmuş makrofajlardan salınan IL-1 sorumludur. IL-1, CD4 (+) T helper lenfositleri aktive eder. Aktive lenfositlerden IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10 ve IFN - γ salınır. IL-2' nin aktive etmesiyle makrofajlardan IL-6, IL-8, granülosit - makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF), makrofaj koloni stimülan faktör (M-CSF), insülin benzeri growth faktör (IGF), tümör nekroz faktör - α (TNF- α), transforming growth faktör β (TGF- β), alveolar makrofaj kaynaklı büyüme faktörü (AMDGF) gibi birçok sitokin serbestleşir.^[28] Tüm bu mediatörlerin etkisiyle lezyon alanında toplanan CD4 (+) T helper lenfositler ve alveolar makrofajlar, alveolar makrofajların farklılaşması ile oluşan epitelioid histiositler, birkaç epitelioid histiositin birleşmesiyle oluşan Langhans tipi dev hücreler, çevrede de az sayıda CD8 (+) T supresör lenfositlerin interstisyuma toplanmasıyla granülomlar oluşur. (Şekil 2)



Şekil 2: Sarkoidozda Granülom Oluşum Mekanizmaları^[29]

2.6. Patoloji

Sarkoidozda akciğerlerde oluşan değişiklikler 3 ana özellik gösterir:

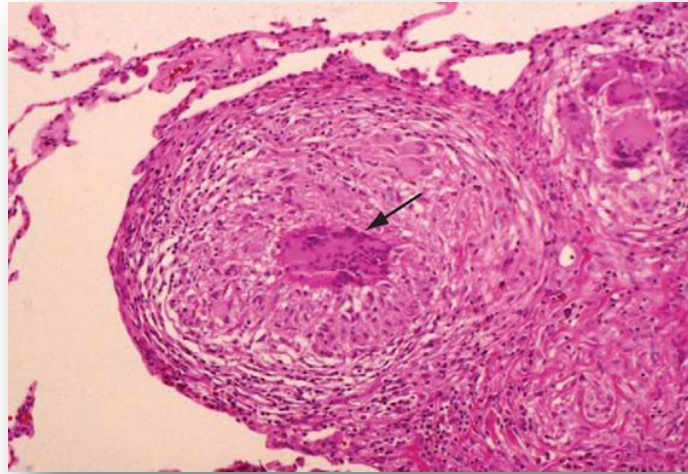
1. Alveolit
2. Granülom
3. Fibrozis

Alveolit, başta lenfositler olmak üzere monositler ve makrofajlardan salınan mediatörlerin etkisiyle oluşur. Bu hücreler interstisyumda, alveol duvarlarında ve alveol boşluklarında birikir. Hastalığın başlangıcında yoğun alveolit ve çok az yoğun granülom bulunur. Granülom hakim duruma geçtiğinde alveolit azalır.^[29] Alveolite neden olan makrofajlar ve granülomların oluşumu, akciğer parankimindeki harabiyetten sorumludur. Alveolit fazı, granülom oluşumu ile sonuçlanabilir veya kendiliğinden gerileyebilir.

Granülom, sarkoidozun tipik histopatolojik lezyonudur. Kazeifikasyon nekrozu içermeyen epitelioid hücre granülomların santralinde yerleşen dev hücreler ve epitelioid hücreler, iki tipte inklüzyon cisimciği içerir. Schaumann cisimleri, genellikle inflamatuvar odağın etrafında konsantrik olarak yerleşmiş, bazofilik inklüzyonlar şeklindedir. Asteroid cisimler ise yıldız şeklinde, ışığı kıran, asidofilik yapılar olup başlıca lipoprotein metabolizması ürünlerinden oluşur. Bu cisimciklerin görülmesi, sarkoidoz lehine kuvvetli bir bulgu oluştursa da tanı için patognomonik değildir.

Sarkoidozun patolojik belirleyicisi bu granülomlardır, ancak granülomlarda sarkoidoz için spesifik ya da tanısal bir özellik bulunmaz. Nekroz içermeyen, lenfosit ve fibroblastlardan oluşan bir çerçeve ile düzgün sınırlı uniform granülomlar karakteristik lezyon olarak tarif edilmekle birlikte değişen oranlarda nekroz bulunabileceği de bildirilmektedir.^[30]

Akciğerdeki granülomların çoğu, bronşların subepitelyal yapısında, bronşiollerin çevresindeki bağ doku kılıflarda subplevral veya perilobüler alanda, alveolar interstisyum gibi alanlarda yerleşim gösterir. Granülom yapısından uzaktaki alveolar septa yapıları normaldir. Granülom çevresindeki alveolar septalarda ise lenfosit ağırlıklı infiltrasyon izlenir. Şekil 3'te sarkoidozdaki tipik granülomlardan biri görülmektedir.



Şekil 3: Sarkoidozda Granülom Yapısı^[30]

Pulmoner damarların granümatöz inflamasyonu sarkoidozda sıktır. Elastik ve muskuler arterler, arterioller, venüller, venler, lenfatikler ve bronşial damarları içeren her tip ve boydaki damarlar bu inflamasyondan etkilenir.

Hava yolu mukozası da tutulabilir, bronkoskopik olarak yaygın, gri beyaz renkte sayısız odaklar veya daha iri nodüller görülebilir, nadiren hava yolu stenozu izlenebilir. Kavite, konglomere granülomların neden olduğu merkezi nekroz sonucu oluşur. İçinde fungus topu gelişerek fatal hemoptizi geliştirebilir.

Granülomlar kendiğinden gerileyebilir veya fibrozise ilerleyebilir. Bu durum, ortamdaki T helper 1 / T helper 2 dengesi ile açıklanmaktadır. T helper 1 yanıtın net sonucu olarak ortaya çıkan hipersensitivite reaksiyonu geri dönüşümlüdür. Bireyin duyarlılığına göre immün yanıtın T helper 2 lenfositlere kayması, ekstrasellüler matrix proteinleri ve fibroblastlar için kemoatraktanların üretimine, sonuçta fibrozise yol açmaktadır.^[30]

Fibrozis; granülom çevresinden başlayarak merkeze doğru ilerler. Periferik lameler fibrozis paterni sarkoidoz için karakteristiktir. Bal peteği görünümü, bronşiektazi ve sekonder vasküler değişiklikler son evre şiddetli hastalığın göstergesidir. Granümatöz anjiitis ve perivasküler granülomlar, fibrozisle birlikte pulmoner vasküler direnci artırıp pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve sağ kalp yetmezliğine neden olabilir. Özellikle akciğerlerin üst loblarında yaygın fibrozis, büyük kistik genişlemeler, bronş duvarlarında darlıklar ve amfizematöz değişiklikler görülebilir.

Granülom oluşma nedeni ne olursa olsun, temel patogenetik mekanizmalar benzerdir. Bununla birlikte non nekrotizan granülomlar bulunması sarkoidozda kesin tanı koydurucu değildir. Enfeksiyonlar (özellikle mikobakteri ve mantar), ekstremiteler alerjik alveolit, kanserler (akciğer karsinomu, hodgkin lenfoma, non hodgkin lenfoma, seminoma), pnömonkonyozlar (özellikle berilyoz), ilaçlar, yabancı cisim gibi farklı durumlarda non nekrotizan granülomlar görülebilir.^[31]

Sarkoidoz ve TBC'de granümatöz lezyonlar benzerdir. Faydalı bir ayırıcı tanı kriteri olarak sarkoidozda yoğun kazeöz nekroz yoktur; ancak TBC'de de nekroz görülemeyebilir. Bir başka yönden bakıldığında sarkoidozda sınırlı nekroz görülebilir. Bu durum, granülomlarda nekroz olmaması veya az

nekroz olması halinde histolojik olarak sarkoidoz ve TBC 'nin ayırt edilemeyeceği anlamına gelmektedir.^[32] Tipik semptomlar ve karakteristik radyolojik görünüm, *mycobacterium tuberculosis* için pozitif kültür veya biyopsi örneğinde kazeöz nekroz varlığı TBC enfeksiyonu için tanısaldır. Ayrıca BAL fosfolipid içeriği TBC 'de belirgin şekilde ayırt edicidir.^[33]

2.7. Klinik

Sarkoidozlu hastalar 3 farklı şekilde hekime başvururlar; üçte biri direkt grafiyle tesadüfen saptanan asemptomatik hastalar, üçte biri non spesifik konstitusyonel şikayetleri olan hastalar, üçte biri de organ tutulumuna bağlı spesifik bulguları olan hastalardır. Ateş, halsizlik, bitkinlik, kilo kaybı gibi konstitusyonel semptomlar hastaların %30'unda görülür.

Klinik bulgular, hastalığın görüldüğü etnik gruba, hastalık süresine, organ tutulumunun yeri ve yaygınlığına göre; ayrıca granülamatöz olayın aktivitesine bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir. Tutulum sıklıkları; akciğerler %90, periferik lenf düğümleri %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.^[34] Morbidite ve mortaliteden başlıca sorumlu organ akciğerlerdir.

Sarkoidozda hastalığın başlangıcı üç şekilde olabilmektedir;

Akut sarkoidoz, eritema nodosum ve bilateral hiler lenfadenopatiyle başlayabilir. Genellikle bu tabloyu, Löfgren sendromu olarak bilinen ; ateş, poliartrit, eritema nodosum ve üveit oluşturur. Eritema nodosum, alt ekstremitelerde birkaç santimetre büyüklüğünde kırmızı ve hassas nodüller şeklindedir. Tipik olarak ayak bilekleri, ayak ve dizler etkilenirken; el ve el bileği seyrek etkilenir. Hastalığın akut formda başlaması, %15 olguda görülür. Prognoz iyi olup tipik olarak birkaç hafta içinde kendiliğinden düzelir. Heerfordt sendromu; anterior üveit, parotis bezi tutulumu, fasial sinir paralizi ve ateş olarak bilinen akut tablodan oluşur.^[35]

Subakut sarkoidoz, iki yıldan daha kısa süren solunumsal belirtilerle karakterizedir. Remisyonların tamamına yakını (%85-90) iki yıl içinde olduğundan subakut – kronik ayrımı için bu süre belirlenmiştir.

Kronik sarkoidoz, iki yıldan daha fazla süren akciğer hastalığı semptomlarından oluşur. Organ tutulumuna bağlı semptomlar (akciğer

tutulumuna bağılı dispne, öksürük) ön planda iken, konstitüsyonel semptomlar akut forma göre daha nadirdir. Kronik sarkoidozda fibrokistik tutulum ve akciğer dışı tutulum yaygındır. Akciğer fonksiyonlarında çok fazla miktarda kayıp oluşturabilir ve alveolar yapı bozulmuştur.

Sarkoidozda hastalığın başlangıç şekli, prognozu etkileyen bir faktördür.^[36] Akut formda prognoz iyidir, tablo genellikle kendiliğinden düzelir. Kronik sarkoidoz sinsi başlangıçlıdır, relapslar sık görülür, iyileşme daha azdır ve uzun zaman alır.

2.7.1. Akciğer Tutulumu

En sık tutulan organ akciğerler olduğundan olguların neredeyse yarısında solunum sistemine ilişkin belirtiler bulunur. Olguların %95 inde akciğer tutulumu saptanmıştır. Nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı ya da göğüste sıkışma hissi en sık görülen üç solunumsal semptomdur.^[37]

Nefes darlığı, hava yolu obstruksiyonu ve alveolar hasarın bulgusudur. Öksürük çoğunlukla kuru ve şiddetlidir; diffüz hava yolu tutulumuna sekonder gelişir. Göğüs ağrısı genellikle retrosternal alana sınırlıdır; inflamasyonun ya da skarın oluşturduğu sinir irritasyonuna ve lenfadenopatilere bağlıdır; nadiren şiddetli olabilir ve kardiyak ağrıdan net olarak ayırdedilemez. Balgam ve hemoptizi nadirdir, fibrokistik sarkoidoza bağılı bronşektazi ve tekrarlayan enfeksiyonlara ikincil gelişebilir. Hemoptizi varlığında miçetoma düşünülmelidir.

Solunum sistemi muayenesi direkt grafide (PAAG) patoloji varken dahi genellikle normaldir. Hava yolu tutulumu ile ronküs oluşabilir. Ağır fibrotik olguların bile %20'den azında ral duyulabilir. Çomak parmak pek beklenmez. Çomak parmak varlığında komplikasyon gelişimi veya başka tanılar düşünülmelidir. Şiddetli ve yaygın fibrotik değişikliklerde kor pulmonale bulguları, S2 / P2 şiddetlenmesi, juguler dolgunluk, alt ekstremitelerde ödem bulguları görülür.^[37]

Sarkoidozda olguların %90'ında akciğerde radyolojik anormallik tespit edilebilmektedir. Aynı zamanda evrelendirmenin temelini oluşturan bu bulgular, hiler ve mediastinal lenf bezi büyümesi, parankimal nodüler lezyonlar ve fibrotik değişikliklerdir.^[38]

Sarkoidozda akciğer radyografisine göre şu evreleme yapılmaktadır:

Evre 0- normal radyoloji

Evre 1- bilateral hiler lenfadenopati

Evre 2- bilateral hiler lenfadenopati + parankimal infiltratlar

Evre 3- sadece parankimal infiltratlar

Evre 4- fibrozis

Olguların büyük çoğunluğunun akciğer grafisi evre 1 veya evre 2 ile uyumludur.

Evre 3 ve evre 4 olguların oranı %15'ten küçüktür.^[39]

Toraks BT'de lezyonlar PAAG'ye göre daha ayrıntılı görülebilir. Bilateral hiler lenfadenopatiye (LAP) sıkça sağ paratrakeal LAP eşlik eder. PAAG'de görülemeyen sol paratrakeal, paraaortik ve subkarinal LAP, BT ile saptanabilir. Bronkovasküler demet boyunca ve subplevral alanda milimetrik nodüller izlenir. Parankimal infiltratlar yamalı veya diffüz olabilir. En sık üst ve orta zonlar tutulur. Retikülonodüler infiltratlar, konsolide alanlar, nodüller veya kitle benzeri lezyonlar görülebilir. Fibrozis geliştiğinde hacim kaybı, hiluslarda çekilme, kaba lineer bantlar izlenir. İlerlemiş fibrokistik sarkoidozda büyük büller, kistik alanlar, bronşiektazi ve miçetoma bulunabilir.^[39]

Sarkoidozda hava yolları tutulabilir ve obstrüksiyon bulguları ortaya çıkabilir. Hastaların %14'ünde FEV1 / FVC oranı %70'in altında saptanmıştır.^[40] Bununla birlikte solunum fonksiyon testlerinde esas belirtiler restriksiyona aittir ve ilk tanı döneminde hastaların %30'unda görülür.

Hastalığın erken evrelerinde tüm lezyonlarda yoğun olarak CD4 (+) T helper lenfositlerin toplanması sonucu CD4 (+) / CD8 (+) hücre oranı çok yüksektir. Olguların %90'ından fazlasında akciğerler tutulduğu için BAL'da lenfositler artmış ve bu oran çok yükselmiş bulunur.^[41]

Sarkoidozda plevra tutulumu çok nadir görülür, eğer plevral sıvı saptanmışsa öncelikle diğer plevra patolojilerini araştırmak gerekir. Ciddi fibrokistik sarkoidozlu hastaların %1-4'ünde kronik pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişir. Bunun nedenleri parankimal fibrozis, pulmoner damarların granülomatöz vaskülit, LAP'ların pulmoner vasküler yatağa basısı olabilir. Mortalite evre 4 fibrokistik hastalıkta solunum yetmezliğine bağlı olarak gelişir.

2.7.2. Lenf Bezi Tutulumu

Sarkoidozlu hastaların %5–30’unda periferik lenf nodu tespit edilebilir. En sık tutulum servikal, aksillar, supraklavikular, epitrokleal ve inguinal lenf bezlerinde görülür. Lenf bezleri palpasyonla hareketlidir, ağrı ve hassasiyet yoktur, yumuşaktır, ülserasyon ve akıntı görülmez. Hastaların %75-%90’ında intratorasik LAP vardır. En sık hiler lenf nodlarında tutulum gözlenir. Tutulum genellikle bilateraldir, sağ paratrakeal LAP hiler tutulumla eşlik edebilir. Ayrıca sol paratrakeal, subkarinal, paraaortik LAP görülebilir.^[42]

Lenf nodu biyopsisi ile de sarkoidoz tanısı konabilir. Ancak granülomatöz inflamasyon bir kesitte görülüyorsa karsinom ve lenfomada da görülebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Granülomatöz inflamasyon gösteren (enfeksiyon ve malignite bulgusu olmadan) ekstratorasik lenf nodu biyopsisi başka organ tutulumu yoksa tanı için yeterli değildir. Non torasik lenf nodlarının veya karaciğerin bu tür izole granülomatöz inflamasyonuna “Önemi Bilinmeyen Granülomatöz Lezyonlar” (*GLUS - Granulomatous Lesions of Unknown Significance*) denir.^[43]

2.7.3. Cilt Tutulumu

Sarkoidozda %20-35 oranında cilt tutulumu görülür. Lezyonlar, histopatolojik olarak sarkoid granülomların gösterilebildiği spesifik deri lezyonları (lupus pernio vs.) ve deride reaktif değişiklikler nedeniyle ortaya çıkan non spesifik deri lezyonları (eritema nodosum, iktiyoz, eritema multiforme gibi) olmak üzere kabaca ikiye ayrılır. En sık görülen lezyonlar kırmızı-mor, kahverengi veya hipopigmente olabilen küçük papüller ya da düz yüzeyle plaklardır. Bu tür deri lezyonlarından alınan örneklerde granülomların gösterilmesi tanıya yardımcıdır.^[44]

Spesifik cilt lezyonlarından olan lupus pernio, kronik sarkoidozda görülür; burundan başlayarak yanak, çene ve kulak memelerine doğru genişleyebilen morumsu papül veya plaklar şeklinde görülür. Sıklıkla kemik kistleri ve akciğer fibrozisi tabloya eşlik eder.

Eritema nodosum, akut sarkoidozun işareti olup, bacakların ön yüzünde, bilateral görülebilen kırmızı, hassas nodüller şeklindedir. Nodüllerden alınan

biyopside granülomlar izlenmeyeceği için bu örnekleme, sarkoidoz tanısını koydurmaz. Eritema nodosum sarkoidoza özgü bir cilt lezyonu olmayıp, sarkoidoz dışında bakteriyel, viral, fungal ve mikobakteriyel enfeksiyonlarda, kollajen doku hastalıklarında, ülseratif kolit ve ilaçlara bağlı olarak görülebilir. Lezyona komşu eklemler genellikle ağrılı ve şiştir. Genellikle 6-8 haftada kendiliğinden düzelir, tekrarlayan epizodları nadirdir. Eritema nodosum, sarkoidozda iyi prognostik faktörlerden biri olması açısından önemlidir.^[45]

Sarkoidozlu olguların bir kısmı eritema nodosum, ateş, artralji ve PAAG'de bilateral hiler LAP veya parankimal infiltratlar ile başvurur. Löfgren sendromu olarak adlandırılan bu tablo, başka bir hastalık tanısı yoksa doku tanısı olmadan sarkoidoz tanısını koydurur. Bu grup hastaların prognozu genellikle çok iyidir.

2.7.4. Göz Tutulumu

Sarkoidoz tanısı konan her hasta rutin göz konsültasyonuna gönderilmelidir. Göz tutulumu sarkoidozlu hastaların %11 - 83'ünde görülür. Hastalık, göz ve orbitanın herhangi bir kısmını etkileyebilir ancak en sık görülen oküler lezyon akut veya kronik anterior üveittir; bazen ilk semptom olarak da görülebilir. Tüm üveitli hastaların %3 - 7'sinde etyoloji sarkoidozdur.

Akut anterior üveit, spontan olarak ya da lokal kortikosteroid tedavisiyle geriler. Kronik üveit, iris ve lens arasında yapışıklıklara yol açarak katarakt, glokom ve görme azlığına neden olabilir. Diğer göz lezyonları; konjonktival foliküller, lakrimal bez genişlemesi, keratokonjunktivitis sikka, makula ve optik sinir ödemi, korioretinit ve retinal vaskülitir.^[46] Ülkemizde yapılan bir çalışmada sarkoidozlu olgu grubunda göz tutulumu sıklığı %12,9 saptanmıştır.^[47]

2.7.5. Gastrointestinal Sistem ve Karaciğer Tutulumu

Gastrointestinal sistem tutulumu %1'den azdır, mide en sık etkilenen organdır. Genellikle klinik belirti vermez, genişlemiş mediastinal lenf nodlarının ösefagusa basısı nedeniyle disfaji görülebilir. Crohn hastalığı, tüberküloz, fungal enfeksiyonlar gibi diğer granülomatöz gastrointestinal sistem hastalıklarını taklit edebilir.^[46]

Sarkoidozda karaciğer tutulumuna daha sık rastlanır. En sık görülen laboratuvar bulgusu, karaciğer fonksiyon testleri bozukluğudur. Olguların %10 unda yükseldiği görülen karaciğer enzimleri, sıklıkla spontan olarak veya steroid tedavisi sonrası normale döner. Hastalarda aktif hepatik tutulum, ateş ve hassas hepatomegali ile kendini gösterebilir. Karaciğer biyopsilerinde %50-80 oranında granülomlar bulunmasına rağmen hepatomegali hastaların %20'sinden azında görülür.^[46] Portal ven ve hepatik ven obstrüksiyonu sonucunda portal hipertansiyon ve Budd-Chiari sendromu oluşabilir. Karaciğer yetmezliği ve karaciğer fonksiyon bozukluğuyla ilişkili mortalite nadirdir.

2.7.6. Kalp Tutulumu

Otopsi çalışmalarında %20-30 gibi bir kalp tutulumu oranı olsa da klinik olarak kardiyak sarkoidoz sıklığı, %5'ten azdır. Ancak özellikle genç erişkinlerde halen mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Sarkoidozda kalp, hem akciğer tutulumu nedeniyle hem de doğrudan hastalık tutulumuyla etkilenebilir.^[48]

Granülomlar, kalbin her tabakasını tutabilir, en sık miyokard etkilenir. Klinik tablo granülomların lokalizasyonu ve yaygınlığıyla ilişkilidir. Başlıca klinik bulgular, miyokard ve ileti sisteminin infiltrasyonu ile ortaya çıkar. Aritmi, kalp blokları ve ani ölümler olabileceği gibi konjestif kalp yetersizliği, kardiyomiyopati veya anjina atakları da görülebilir. Elektrokardiografi, patolojiyi göstermede yetersiz kalabilir, 24 saatlik holter monitorizasyon yapılmalıdır.

Doppler ekokardiografi diyastolik disfonksiyonu gösterebilmesine rağmen Talyum 201 sintigrafisi segmental kontraksiyon anomalilerini göstermede daha üstündür. Endomiyokardiyal biyopsi tanı koydurur; fakat granülomların homojen dağılmaması ve işlemin zorluğuna bağlı olarak %50-60 gibi düşük bir sensitiviteye sahiptir. Bu nedenle kardiyak tutulumdan şüphelenilen hastalarda biyopside pozitif bulgu saptanmasa da patolojik EKG görünümü ve miyokard sintigrafi bulgusu olanlarda vakit geçirmeden tedaviye başlanmalıdır. Kardiyak sarkoidoz tanısı için son yıllarda en çok tartışılan tetkikler, MR görüntüleme ve PET'tir. PET, MR'dan daha duyarlıdır; ama MR, daha özgündür.^[49]

2.7.7. Sinir Sistemi Tutulumu

Sarkoidoz %5 - 25 gibi oranlarda sinir sistemini tutabilir. Genellikle sistemik hastalığın bir parçası şeklinde görülür. Nörolojik tutulumu olan hastaların yaklaşık %50 - 75'inde nörolojik bulgular ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir. Nörosarkoidozun sık görülen formları kranial sinir tutulumu, hipotalamik ve hipopituitier parankimal lezyonlardır. Genellikle hastalığın erken evresinde ortaya çıkarlar ve tedaviye cevapları iyidir. Lezyonlar grand-mal epilepsiye yol açabilir ve metastatik karsinom ile karışabilirler. Deliryum, depresyon, kişilik değişiklikleri ve psikoz gibi psikiyatrik değişikliklere neden olabilirler.^[49]

Nörolojik semptom ve bulguları olan hastaya BT ve MR yapılmalıdır. Godolinium ile çekilen MR, parankim tutulumu, meninksler ve spinal kordu görüntülemeye kullanılabilir. Serebrospinal sıvıda lenfositoz ve protein yüksekliği olguların yaklaşık %80'inde tespit edilir; ACE yüksekliği, lizozim, $\beta 2$ makroglobulinler ve CD4 / CD8 oranında artma gözlenebilir. Serebrospinal sıvı bulguları tüberküloz ve fungal enfeksiyonları dışlamak açısından önemlidir. Fasial sinir paralizisi, üveo parotid ateşe (Heerfordt sendromu; üveit, parotiste şişme, 7.sinir paralizisi, ateş) eşlik edebilir.^[49]

2.7.8. Kas – İskelet Sistemi Tutulumu

Semptomatik kas tutulumu nadir görülür. Kronik miyopati genellikle kadınlarda ortaya çıkar ve hastalığın asıl bulgusu olabilir. Proximal kas güçsüzlüğü yaygın görülen bir bulgudur; kortikosteroide bağlı miyopati ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır; uygun kas ve snoviyal sıvı biyopsilerinde kazeifikasyon göstermeyen granülomlar gösterilebilir.

Eklem tutulumu sıktır, hastaların %25 - 39'u eklem ağrısı tarifler. Deformasyon ve destrüksiyon yapan artrit nadirdir. En sık görülen eritema nodosum ile birlikte seyreden gezici poliartrittir ve gerçekte bu poliartralji olup en sık ayak bileği, el bileği, dirsek ve diz gibi büyük eklemleri tutma eğilimindedir. Kemik kistleri (Jungling kistleri) özellikle lupus perniosis olan kadın hastalarda daha sık görülür.^[50]

2.7.9. Hematolojik Tutulum

Hematolojik bozukluklar splenomegali veya kemik iliği tutulumuyla ilgili olabilir. Splenik genişleme hastaların %20-30'unda ortaya çıkabilir; sıklıkla hepatomegali ile birliktelik gösterir. Splenomegali genellikle minimaldir ve sessiz seyreder, ancak anemi (%4-20), lökopeni (%40) ve trombositopeni eşlik edebilir. Dalakta büyüme olmaksızın hastada lökopeni görülmesi, kemik iliği tutulumuna işaret edebilir ama çoğunlukla lökopeniye sebep olan mekanizma kandaki T hücrelerinin hastalığın olduğu yerlere göçüdür.^[50]

2.7.10. Sarkoidozun Diğer Klinik Bulguları

Üst hava yollarının tutulumu %5-10 oranında görülür; ciddi nazal konjesyon ve kronik sinüzit olarak semptom verir. Kronik hastalığa bağlı "semer burun" deformitesine neden olabilir. Laringeal sarkoidoza bağlı ciddi ses kısıklığı ve stridorun yanısıra üst hava yolu obstrüksiyonuna bağlı nadiren akut solunum yetmezliği ve obstruktif uyku apnesi görülebilir. Parotisin tek ya da çift taraflı ağrılı büyümesi hastaların %6'sında ortaya çıkar ve bunların %40'ı kendiliğinden sınırlanır.^[49] Hipofiz veya hipotalamus tutulumuna bağlı olarak diabetes insipidus gelişebilir; hipotiroidi, hipertiroidi, hipotermi ve adrenal tutulum nadirdir.

Bozulmuş kalsiyum metabolizması sarkoidozda görülen en sık endokrin anormalliktir. Sarkoid granülomdaki aktive makrofajlar tarafından 1,25 dihidroksi vitamin D üretimindeki artış, hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye yol açar. Bazen granulomatöz süreç, böbrekleri etkileyerek interstisyel nefrite sebep olabilir ancak böbrek yetmezliği sıklıkla hiperkalsemi ve nefrokalsinozise bağlı olarak gelişir. Bu nedenle sarkoidoz tanısı konulan tüm hastalarda kan kalsiyumu ve 24 saatlik idrar kalsiyumu bakılmalıdır.^[50]

Asemptomatik granülomlar meme de dahil genital sistemde herhangi bir yerde ortaya çıkabilir. Uterus en sık etkilenen organdır. Erkeklerde genital sistem tutulumu nadirdir.^[49]

2.8. Tanısal Yaklaşım

Sarkoidoz tanısı için; klinik ve radyolojik bulguların uygun olması, “kazeifikasyon içermeyen granülom” ların histopatolojik olarak gösterilmesi, benzer klinik ve histopatolojik hastalıkların dışlanması gerekmektedir.

1987’de, günümüzde WASOG olarak bilinen Uluslararası Sarkoidoz Derneği tarafından “*granülomatöz cevaba neden olacak başkaca bir ajanın bulunmadığı durumlarda iki veya daha fazla organda granülomların bulunması*”, sarkoidoz tanı kriteri olarak kabul edilmiştir.

Ancak 1999’da ATS/ ERS/ WASOG tarafından ortak yayınlanan rapor sarkoidozun tanısal yaklaşım stratejisinde özellikle biyopsi uygulamaları açısından değişiklikler önermiştir.

Sarkoidoz ön tanılı hastalarda diagnostik çalışmalar;

1. Hastalığın histopatolojik tanısını doğrulamak
2. Organ tutulumlarının ciddiyetini ve yayılımını araştırmak
3. Tedaviden yarar görebilecek hastalara karar vermek
4. Hastalığın stabil ya da kötüleşme eğilimli olup olmadığını belirlemek

amacıyla yapılmalıdır.^[51]

Klinik olarak sarkoidoz düşünülen hastalarda ilk basamak, biyopsi için uygun yerin seçilmesidir. Ancak tanıda histopatolojik inceleme her zaman gerekli olmadığı gibi, her durumda yeterli de değildir. Çevresel ve mesleksi maruziyeti kapsayan tüm semptomların sorgulandığı, potansiyel olarak tutulabilecek organlara da yönelik ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene en önemli basamaktır. Sarkoidoz multisistem bir hastalık olduğundan akciğer ve akciğer dışı bütün organların tutulumları dikkatle değerlendirilmelidir. Tüm hastalara PAAG, SFT, tam kan – tam idrar, tüm biyokimya, EKG, PPD tetkikleri yaptırılmalı ve tüm hastalar rutin göz muayenesine gönderilmelidir. Göz muayenesi dışındaki sistem taramaları klinik değerlendirme ve ilk laboratuvar sonuçlarına göre gündeme gelmelidir.^[51]

2.8.1. Radyoloji

Direkt grafi; standart akciğer grafisi ve lateral grafi pulmoner sarkoidozun tanı, takip ve evrelemesinde faydalı, kolay ve ucuz bir yöntemdir. En sık görülen bulgular hiler ve/veya mediastinal LAP'lardır. Hiler lenf bezi büyümesi genellikle iki taraflıdır, simetrik ve iyi sınırlıdır. %3-5 tek taraflı LAP bildirilmiştir. Hilus ve mediasten arasında ince bir çizgi şeklinde akciğer parankimi seçilir. Bu bulgu lenfoma ve bronş kanserinden ayırıcıdır. Parankimal lezyonlar ise en çok perihiler bölgede görülür. Mikroskopik boyutlardaki granülomlar birleşerek radyolojik olarak saptanabilen makroskopik boyuta ulaşabilirler. PAAG'de ve Toraks BT'de nodüller veya kitle lezyonları izlenebilir.^[52]

Atipik klinik ve/veya radyolojik bulguların varlığında, hastalığa bağlı komplikasyonları (bronşiektazi, aspergilloma, süperenfeksiyon, atelektazi, pulmoner fibrozis vs.) tespit etmek amacıyla veya klinik şüphe olduğu halde göğüs grafisi normal olarak değerlendirildiğinde toraks BT endikasyonu vardır. Parankimal tutulum paterninin ve yaygınlığının gösterilmesinde Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT) göğüs radyografisine göre daha üstündür.^[53] YRBT'de parankimal tutulum olmaksızın lenf nodu genişlemesi hastaların yaklaşık %50'sinde görülebilir. Bilateral hiler ve sağ paratrakeal lenf nodu genişlemesi sıklıkla ve birlikteliği karakteristiktir. Hastaların %95'inden fazlasında bilateral hiler genişleme, yaklaşık %75'inde de intratorasik lenf nodu genişlemesi görülür. İntratorasik LAP sık yerleşim yerleri aortikopulmoner pencere (%50), subkarinal (%20), anterior mediastinal (%15) bölgedir.

Hastaların %50-80'inde üst zonların tutulumu ön plandadır. Parankim tutulumu tipik olarak simetrik ve bilateralidir. Lezyonların rezolüsyonu ve progresyonu sırasında asimetrik bazen de tek taraflı tutulum izlenebilmektedir. En sık görülen nodüler ve retikülonodüler paternlerdir. Ayrıca PAAG'de kolaylıkla görülmeyen puslu opasiteler, buzlu cam görünümü şeklinde YRBT ile görülebilir.^[53] Sarkoidozda YRBT'de en çok görülen parankimal lezyonlar, küçük nodüllerdir. Bunlar parahiler bronkovasküler ağaç boyunca, lobül merkezinde, interlobüler septa içinde, major fissürler komşuluğunda ve subplevral olmak üzere interstisyel dağılım gösterir. Bu nodüllerin akciğerin üst ve orta zonlarında dağılım göstermesi ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Retiküler, retikülonodüler görünüm, nodül ve interlobüler septal kalınlaşmanın ya da nodül ve intralobüler lineer lezyonların birlikteliği sonucu oluşur. Konsolidasyon; üst zonlarda daha belirgin olup, tipik olarak bilateral ve simetriktir. Peribronşial veya daha seyrek olarak periferik yerleşimli olduğu görülür. Çoğunda hava bronkogramı vardır. Nadiren tek taraflı olabilir, TBC'yi taklit eder. Fibrozis geliştiğinde tipik olarak üst zonların tutulduğu, bül ve traksiyon bronşiektazilerinin izlendiği, hilusların yukarı çekilip kompansatris olarak alt loblarda havalanma artışının izlendiği son dönem bulguları görülür.^[54]

Galyum 67 (Ga-67) sintigrafisi tanıya yardımcı tetkiklerdendir. Ga 67'nin makrofaj ve granülom hücreleri tarafından tutulumuna dayanır. Sintigrafide izlenen panda ve lambda görünümü sarkoidoz tanısını destekleyebilir. Lambda işareti parahiler, infrahiler ve sağ paratrakeal lenf nodlarında iyi sınırlı, uniform, simetrik dağılımı gösterir. Panda işareti submandibular bezle beraber ya da olmaksızın parotid ve lakrimal bezlerin anormal, bilateral Ga 67 tutulumudur. Sarkoidozda sıklıkla her iki hiler bölgede, akciğer parankim alanlarında, sağ paratrakeal bölgede hastalığın evresi ile uyumlu olarak artmış galyum tutulumu olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada bu testin evre 0 ve evre 1 sarkoidozlu hastalarda pulmoner tutulumu belirlemek için kullanılabileceği bildirilmiştir.^[55] Ga-67 sintigrafisi, tanı için uygun biyopsi bölgesi seçiminde, hastalığın aktivitesinin ve tedaviye cevabının belirlenmesinde diğer klinik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte kullanılabilir. Ayrıca Ga sintigrafisinde panda ve lambda bulgusu varlığında doku tanısı olmaksızın sarkoidoz tanısı konulabilir.^[56]

PET incelemesi, neoplastik hastalıkların tanı ve evrelemesinde kullanılmaktadır. Ancak PET, sistemik inflamatuvar aktiviteyi yansıttığından granülomatöz hastalıklarda da pozitif olabilmektedir. Bir çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış 148 sarkoidoz hastasına PET çekilmiştir; PET pozitifliği aktif granülomatöz hastalığın klinik belirtileri olanlarda sık iken, stabil veya fibrotik hastalığı olanlarda negatif olma eğilimi göstermiştir. Farklı tutulum mekanizmalarına rağmen, Ga-67 ve PET görüntüleri sarkoidoz tanısında eşdeğerdedir.^[57]

2.8.2. SFT

Tanı konulduğu andaki solunum parametrelerinin bilinmesi ve bazal değere göre bu parametrelerin sağlıklı takibinin yapılabilmesi için solunum fonksiyon testleri (SFT) tüm hastalarda endikedir. Uzun dönemli izlem çalışmalarında parankim lezyonlarının ağırlığı ile solunum fonksiyonlarındaki bozulmalar arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.^[58] SFT’de bozukluk, evre 1 hastalarda %20 oranındayken, evre 2, 3 ve 4 hastalarda %40-70 oranında saptanabilmektedir.

Sarkoidozlu hastaların çoğunda görülen solunum fonksiyon bozukluğu restriktif tiptedir. Ancak birçoğunda obstrüktif tip bozukluk da beraberinde olabilir. Nadiren tek başına obstrüktif tip bozukluk görülebilir. Obstrüktif bozukluk endobronşial hastalık, laringeal tutulum, trakeal ve bronşial stenoz veya hava yolu aşırı duyarlılığına bağlı izlenebilir. Küçük havayolu hastalığı da sarkoidozda sık görülür, FEV1 / FVC oranı diğer intersisyel akciğer hastalıklarına göre daha fazla düşer çünkü granülomatöz lezyonlar bronşial ağaçta daralmaya neden olabilirler.^[59]

Akciğer fonksiyon bozukluğunu saptamada kullanılan en yaygın parametreler, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ve vital kapasitedir. Alveolokapiller yatakta azalma, alveolokapiller membranın kalınlaşması ve pulmoner kapiller kan hacminin azalması difüzyon kapasitesini azaltan nedenlerdir. Göğüs grafisi normal ve semptomsuz hastalarda diğer solunum fonksiyon testleri normal olduğu halde DLCO’da %25-50 oranında düşüklük görülebilir. Birçok araştırma, radyolojik evrenin ilerlemesiyle birlikte düşük DLCO prevelansında bir artış olduğunu göstermiştir.^[60-62]

Radyolojik bulgularla en iyi korelasyon gösteren fonksiyon parametresi, egzersiz testinde gaz değişiminin bozulmasıdır.^[63] Egzersiz testinde hipoksemi ve kalp hızı gibi dolaşım sistemi anormallikleri de görülebilir. Bu anormallikler kardiyak sarkoidoz nedeniyle sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarında azalmaya bağlı olabileceği gibi, akciğer parankim hastalığına bağlı sağ kalp yetmezliğine de bağlı olabilir. Zirve inspiratuar akım hızında da azalma olabilir; sebebi, solunum kaslarının granülomatöz inflamasyonudur.

2.8.3. Tam Kan - Tam İdrar - Tüm Biyokimya Tetkikleri

Hematolojik bozukluklar splenomegali veya kemik iliği tutulumuyla ilgili olabilir. Anemi, lökopeni ve eozinofili görülebilir. Trombositopeni nadirdir, bulunduğunda kötü prognoz göstergesidir. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri serum kalsiyumu ve 24 saatlik idrar kalsiyumu bakılmalıdır. Hastaların yaklaşık %10'unda hiperkalsemi, %30'unda hiperkalsiüri görülür. Hiperkalsemi, granülom yapısındaki makrofajlardan aşırı miktarda kalsitriol üretimi sonucu ortaya çıkar. Artmış serum kalsitriol düzeyleri kalsiyumun ve fosfatın gastrointestinal sistemden absorpsiyonu artırarak hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye neden olur. Hiperkalseminin böbreğe olan etkileri dışında göz, akciğer, mide, damarlar ve kulak kıkırdağı gibi organlarda metastatik kalsifikasyonlara sebep olabileceği akılda tutulmalıdır.^[64]

Serum ACE düzeyi sarkoidozlu olguların %30-80'inde yükselmiştir. ACE akciğerlerde kapiller endotel hücrelerinde fizyolojik olarak bulunur. İnflamasyonda alveolar makrofajlardan ve aktive edilmiş epitelooid hücrelerden salgılandığı düşünülmektedir. Serum ACE düzeyinin duyarlılığı düşüktür, tanısal değildir. Hastalığın aktivitesinin saptanması ve tedaviye cevabının değerlendirilmesinde yararlı olabilir; kortikosteroid tedavisi başlangıcından birkaç hafta sonra düzeyi düşer. Serum ACE yüksekliğinin sarkoidoz tanısını desteklemede değerli olduğu bilinmesine rağmen %1-6 oranında yanlış pozitif olabileceği ve tüberküloz, lenfoma, silikozis, hipertiroidi, asbestozis, berilyozis, granümatöz hepatit, hipersensitivite pnömonisi, primer biliyer siroz, koksidiomikozis, diabetes mellitus, inflamatuvar barsak hastalıkları, siroz, pulmoner neoplazmlar ve lepra gibi birçok durumda da yükselebileceği unutulmamalıdır.^[65]

2.8.4. PPD

Sarkoidozda geç tip aşırı duyarlılık deri testleri %30 – 70 oranında negatif saptanabilir. Bu anerjinin nedeni T lenfositlerin inflamasyon alanında toplanması ve test sahasında reaksiyona cevabı baskılayan lokal inhibitörlerin varlığıdır. Granülatöz inflamasyon sahalarında IL-2, monosit kemotaktik faktör (MCF) ve migrasyon inhibisyon faktör (MIF) dahil büyük miktarlarda sitokin hakimiyeti

vardır. Bu sitokinler, lenfosit proliferasyonunu artırmanın yanında, dolaşımdan monositleri toplayarak ve muhafaza ederek immün yanıtı indüklerler. Sonuç olarak, lenfosit ve monosit trafiği tercihen granülom oluşumuna katılır. Bu da, periferik kanda supresif hücrelerin artmasına yol açarak kompetitif olarak geç tip aşırı duyarlılık deri testi sahalarında mevcut T hücreleri ve monositleri azaltır. Sarkoidozda PPD'nin negatif bulunma sıklığı açısından TBC'nin seyrek veya sık görüldüğü ülkeler için pek fark yoktur.^[64]

2.8.5. Bronkoalveolar Lavaj

Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde BAL'da %85 makrofaj, %7-12 lenfosit, %1-2 nötrofil bulunur. CD4 (+) T helper / CD8 (+) T supresör lenfosit oranı 1,5 - 1,8'dir. Sarkoidozlu olgularda BAL'da total hücre sayısında artış görülür. Aktif alveolit varlığında T lenfositler, CD4 (+) T helper hücrelerin lehine artar. Alveolar makrofaj sayısı da artar, ancak oranı azalır. Torasik lezyonların eşlik etmediği ekstratorasik tutulum varlığında da BAL'da lenfositoz izlenebilir. BAL'da lenfosit oranının %15'in üzerinde olmasının duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşük iken CD4 / CD8 oranının 3,5'in üzerinde olmasının özgüllüğü yüksek, duyarlılığı düşüktür. Bu artış ve lenfosit hakimiyeti aktif sarkoidozda görülebileceği gibi kronik berilyoziste de görülebilir. Pulmoner tüberküloz, kollajen doku hastalıklarına bağlı interstisyel pnömoniler ve IPF'li olgularda da sarkoidoza benzer BAL bulguları görülebileceği bildirilmiştir.^[66]

2.8.6. Biyopsi

Klinik olarak sarkoidoz düşünülen hastalarda ilk basamak biyopsi için uygun yerin seçilmesidir. Dikkatli bir muayene ile cilt, dudak, periferik lenf nodları gibi uygun biyopsi yerleri saptanabilir. Sarkoidoz düşünülen hastada tutulum olan her organdan biyopsi alınabilir. Tanı için materyaller en az invaziv ve en kolay yerden başlanarak alınmalıdır. Her çeşit iğne biyopsisinin tanıyı destekleyeceği ama mutlak tanı koydurucu olmadığı, hastalıktaki inflamatuvar yanıtın gösterilmesini sağladığı bildirilmiştir.^[67] Sarkoidozlu hastaların tamamında mikroskopik olarak akciğer tutulumu olduğu bilinmektedir.

Fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile biyopsi pulmoner sarkoidozun tanısında kullanılan etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Transbronşial biyopsi (TBB) sarkoidoz ön tanılı hastalarda önerilen bir işlemdir ancak tanı oranı, bronkoskopistin deneyimine, alınan biyopsi sayısına ve hastalığın evresine göre %40 ile %90 arasında değişmektedir.^[68] Literatürde TBB' nin tanı getirisi, evre 1 hastalıkta %44-66, evre 2 ve evre 3 hastalıkta ise %83-96 arasında bildirilmektedir.^[69-71] Sarkoidoz, gözardı edilemeyecek oranda endobronşial tutulum yapan bir hastalıktır. Literatürde endobronşial biopsinin (EBB) tanı getirisi %41 ile %71 arasında değişik oranlarda bildirilmiştir.^[72] Tanı amaçlı prosedüre, TBB'nin yanısıra EBB'nin ve transbronşial iğne aspirasyon biyopsisinin (TBİAB) eklenmesiyle bronkoskopinin tanı getirisi artmaktadır.^[73] Ösefagus içerisinden uygulanacak endoskopik ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi, cerrahi dışı non-invaziv yaklaşım olanağı sağlamaktadır. Diğer tanı yöntemleri arasında yer alan floresan bronkoskopi ümit vadeden bir tanı aracıdır.

Sarkoidoz şüpheli hastaların %30'unda bronkoskopi negatif kalabilir. Ayrıca bu işlemlerin pnömotoraks, hemoptizi gibi pek çok riski söz konusudur. Bronkoskopik biyopsi tanısal değilse ve biyopsi için başka uygun yer belirlenememişse tanı amaçlı daha invazif işlemler de yapılabilir. Video eşliğinde transtorasik akciğer biyopsisi (VATS) ya da açık akciğer biyopsisi yapılmadan önce toraks BT ile mediastinal lenfadenopati değerlendirilmeli ve öncelikle mediastinoskopi düşünülmelidir. Tüm bu prosedürlerin tanı oranı %90'dan fazladır.

Biyopsi yapılmasını reddeden ya da klinik durumu biyopsi için uygun olmayan hastalar olabilir. Klinik ve / veya radyolojik bulgular tek başına evre 1 olgularda %98, evre 2 olgularda %89 oranında tanısal olabilir ancak bu oran evre 3 (%52) ve evre 0 (%23) olgularda oldukça düşüktür.^[74]

Mediastinal LAP etyoloji araştırılırken biyopsi sonrası granülomatoz bir hastalıktan şüphe duyulduğunda alınan doku parçası mikobakteriyel ve mantar kültürüne gönderilmelidir. Alınan materyalde mikroskopi pozitifliği nekroz varsa %47, nekroz yoksa %15'tir. Kazeöz materyalde ise, mikroskopi pozitifliği %20-30, kültür pozitifliği %30-35 olup, toplam olarak %50-65 olguda basil saptanabilmektedir.^[74]

Sarkoidoz tanısına non invaziv yaklaşım olarak önerilen yöntemler indükte balgam, indükte balgam ile birlikte BAL, konjuktiva biopsisi ve tükürük bezi biopsisidir. Ülkemizde yapılan bir araştırmada intratorasik lenfadenopatisi olan sarkoidoz ve TBC hastalarına minör tükürük bezi biopsisi uygulanmış ve ayırıcı tanıda değerli olduğu sonucuna varılmıştır.^[75]

Sarkoidozun aktivitesiyle ilgili olarak ACE ve ADA (adenozin deaminaz) düzeyleri, galyum sintigrafisi, total IgE, neopterin, BAL sıvısında artmış lenfosit sayısı gibi çeşitli parametreler araştırılmıştır. Son günlerde CRP (C reaktif protein), IL-18 (interlökin 18), SAA (serum amiloid A) ve sIL2R'nin (solubl interlökin-2 reseptörü) hastaların izleminde kullanılması gündemdedir.^[76]

2.8.7. Kweim- Stilzbach Testi

Bu test aktif sarkoidozlu hastaların dalaklarından hazırlanan süspansiyonun intradermal enjeksiyonu ile 4 - 6 hafta sonra ortaya çıkan papülde granülom yapısının gösterilmesi esasına dayanır. Ancak standart preparatının olmaması, uzun zaman alması ve potansiyel sağlık riski nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır.^[77]

2.9. Ayırıcı Tanı

Sarkoidozun ayırıcı tanısında klinik radyolojik olarak benzer tabloların yanı sıra histopatolojik olarak granülom oluşturan süreçler de akla gelmelidir. Başlangıçta tutulan organa bağlı olmak üzere pulmoner sarkoidoz için granümatöz inflamasyonla karakterli her durum, ayırıcı tanıya girer.

Granümatöz hastalıkların ayırıcı tanısı Tablo 1'de gösterilmiştir.^[78] En çok karşılaşılan *mycobacterium tuberculosis* ve diğer mikobakteriler ile mantar enfeksiyonlarıdır. Hipersensitivite pnömonileri ve bazı pnömokonyozlar da granümatöz inflamasyonla ilişkilidir. Özellikle ilginç olan klinik, radyolojik ve patolojik olarak sarkoidozla aynı olan kronik berilyum hastalığıdır. Titanyum ve alüminyum gibi metaller de granümatöz reaksiyona neden olur.

Tablo 1: Histopatolojik Granümatöz Lezyon Görülen Hastalıkların Sınıflaması^[78]

A. ENFEKSİYONLAR: 1. <i>Mikobakteriler</i>; M. Tüberkülozis, M. Lepra, M. Kansaii, M. Marimum, M. Avium, BCG 2. <i>Bakteriler</i>; Brusella, francisella tularensis, propionibacterium, yersinia 3. <i>Spiroketler</i>; Treponema pallidum 4. <i>Protozoanlar</i>; Leishmania, toksoplasma gondii, şistozomiyazis 5. <i>Metazoalar</i>; Schistosoma, toxocara 6. <i>Viruslar</i>; Kedi tırmığı hastalığı 7. <i>Klamidialar</i>; Lenfogranuloma venarum 8. <i>Mantarlar</i>; Blastomyces dermatitis, coccidioides immitis, histoplasma capsulatum, sporothix schencki, aspergillus, cryptococcus neoformans B. KİMYASAL MADDELER: Berilyum, zirkonyum, titanyum, alüminyum, silika, talk nişasta, metotreksat, kromolin sodyum C. NEOPLAZMLAR: Lenfomalar, karsinom, lenfanjitis karsinomatosa D. EKSTRENEK ALERJİK ALVEOLİT: Çiftçi akciğeri, kuş besleyicileri hastalığı, bagassosis kahve işçileri hastalığı, mantar işçileri hastalığı E. İDİOPATİK: Sarkoidozis, crohn, primer bilier siroz, dev hücreli arterit, SLE, peyroni hastalığı, wegner granulomatozis, churg-strauss hastalığı, bronkosentrik granüloatozis, histiositozis –X F. DİĞER: Nedeni bilinmeyen ateş, AİDS, radyoterapi, kanser kemoterapisi, pannikulit, sebace kist, dermoid kist, kikuchi hastalığı, primer bilier siroz, chron hastalığı, GLUS sendromu

Benign mediastinal LAP'ın en sık sebebi granüloatoz hastalıklardır. Ancak mediastinal granülomu olan hastaların %40'ı asemptomatiktir.^[79] Granülomların, çözünmez partiküllerin immun cevabına bağlı oluştuğunu iddia edilmiştir.^[80] Bilinen bir etyoloji olmaksızın toraks dışı lenf nodu granülomlarının varlığı sarkoidoz tanısı için yeterli değildir. Bu nedenle lenf nodu biyopsisinde non kazeifiye granülomların görülmesi geniş bir ayırıcı tanı gerektirir.

Gelişmekte olan ülkelerde, lenfadenopati yapan hastalıkların %30-52'si tüberküloza bağlanırken bu oran, gelişmiş ülkelerde %1,6 civarındadır.^[81] Erişkinlerde primer tüberkülozun bir bulgusunun da hiler veya mediastinal lenfadenopati olabileceğinin göz ardı edilmesi tüberkülozun yanlış tanısının en önemli sebeplerindendir. Toplam TBC vakalarının %15'ini ekstrapulmoner TBC oluşturmaktadır. En sık ekstrapulmoner tutulum lenf nodları, plevra, eklem ve kemik tutulumu şeklinde olmaktadır.

Günümüzde immunsupresif tedavinin ve HIV gibi immunsupresif durumların artmasına paralel olarak ekstrapulmoner tüberküloz vakalarının sayısında da artış olmaktadır ve değişik formlarda tüberküloz vakalarıyla karşılaşmaktadır.^[82] HIV pozitif tüberkülozlu vakaların değerlendirildiği geniş bir retrospektif çalışmada olguların %30'unda ekstrapulmoner tutulum olduğu, pulmoner tutulumun vakaların sadece %38'inde olduğu, kalan %32 vakada ise hem pulmoner hem de ekstrapulmoner tutulumun beraber olduğu rapor edilmiştir.^[83]

Erişkinlerde tüberküloz lenfadenit, sıklıkla posterior veya anterior servikal zincirde bazen de supraklaviküler bölgede bir veya daha fazla lenf nodunda ağrısız şişlik olarak karşımıza çıkmaktadır. Hiler veya mediastinal lenfadenopati post primer TBC'de nadirdir ve hastaların yaklaşık %5-10'unda görülmektedir. Bununla birlikte tbc lenfadenit vakalarında en sık tutulan lenf nodlarının mediastinal lenf nodları olduğu bildirilmiştir. HIV pozitif hastalarda mediastinal veya hiler lenfadenopati görülme oranı daha yüksektir.^[84]

Tüberküloz her türlü hastalığı taklit edebildiği için özellikle ülkemizde her türlü klinik ve radyolojik görünümde TBC ön tanılar arasında düşünülmelidir. Tablo 2 de TBC lenfadenit ayırıcı tanısında akla gelmesi gereken durumlar görülmektedir.^[84]

Tablo 2: TBC Lenfadenit Ayırıcı Tanısı^[84]

1.Enfeksiyonlar: MOTT, klamidy, bakteriler, mantarlar, toksoplazma, kedi tırmığı hastalığı, sfiliz, brusella, enfeksiyöz mononükleoz
2.Sarkoidoz
3.Neoplazmlar: Lenfoma, sarkoma, metastatik karsinom
4.Castleman hastalığı
5.Reaktif lenf nodu hiperplazisi
6.Silikozis
7.Amiloidozis
8.Kollajen vasküler hastalıklar: SLE,Wegener granulomatozu,churg strauss hastalığı
9.İlaç reaksiyonları: Penisilamin, hidantoin

Sarkoidoz ve TBC ayrımı için laboratuvar testleri veya sadece radyolojik görüntüleme yeterli değildir. Klinik görüntü, histopatoloji, bakteriyoloji ve hatta tedaviye cevabın değerlendirilmesi tanı için gereklidir.

Ness T ve Virchow JC 'nin yayınladığı 2 vaka sunumunda da sarkoidoz tüberküloz ayrımının her zaman laboratuvar testleri ile mümkün olmadığı, klinik takibin özellikle tedaviye cevabın önemli olduğu vurgulanmıştır.^[85]

2.9.1. Tüberkülin Cilt Testi

Tüberkülozun ilk bilinen immünolojik tanı aracı tüberkülin cilt testidir.(TCT) Tüberküloz basilinin saflaştırılmış protein türevi (PPD), M. Tüberkülozis, M. Bovis, Bacillus – Calmetti – Guerin (BCG) suşu ve birçok tüberküloz dışı mikobakterilerce paylaşılan kaba bir antijen karışımıdır. Bu nedenle TCT, BCG aşısı olmuş bireylerde ve NTM enfeksiyonu geçirenlerde yanlış pozitif sonuçlar; ayrıca bağışıklığı baskılanmış olgularda, çocuklarda ve yaşlılarda, yeterli immünolojik yanıt oluşmadığı için, yalancı negatif sonuçlar verebilmektedir.^[86]

Tüberkülin cilt testi (TCT), kişinin tüberküloz basili ile enfekte olup olmadığını gösterir. En iyi durumda tanıya yardımcı bir unsurdur, bir tanı koydurucu değildir.^[87] Aktif TBC'li olguların %25'inde çeşitli nedenler ile TCT'nin negatif olabileceği de akılda tutulmalıdır.^[88]

TCT'nin esası, basilin belirli antijenik bileşenlerinin, tüberküloz basiliyle enfekte olan kişilerde geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu yapmasıdır. PPD (purified protein derivative), tüberküloz basil kültürü filtresinden protein presipitasyonu ile izole edilir. Kültür filtresinde bulunan ve "tüberkülinler" denilen antijenik ögeleri içerir. Dozaj olarak PPD'nin standart dozu 5 TU'dir ve 0,1mg PPD-S içerir. Uygulama sol önkolun 2/3 üst kısmında iç ya da dış yüzüne, cilt içine yapılır. Kullanılacak alanda cilt lezyonu olmaması ve alanın venlere uzak olması önerilir. PPD'nin 5 Tü'nden 0,1 ml doz, deri içine verilir. Bu, Mantoux yöntemi olarak adlandırılır. Tüberkülin cilt testi, 1 ml'lik dizyem taksimatlı, bir kullanımlık 27 gauge kalınlığında iğnesi olan enjektör ile uygulanır. Cilt yüzeyinin hemen altına iğnenin oblik uç kısmı yukarı gelecek şekilde tutularak yapılır. Enjeksiyondan sonra 6–10 mm çaplı bir kabarcık oluşmalıdır. Bu test uygun yapılmamışsa hemen ikinci bir test dozu, birkaç cm uzak bir yere yapılır ve yeri kaydedilir.^[89]

Tüberkülin reaksiyonu, geç tip aşırı duyarlılık yanıtıdır. Enfeksiyon ile daha önceden T hücreleri duyarlılaşmıştır. TCT yapılan yere, bu duyarlılaşmış T hücreleri gelir ve ortama lenfokin salar. Lenfokinler, o bölgede vazodilatasyona, ödeme, fibrin birikimine ve diğer inflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar. Böylece endürasyon oluşur. Reaksiyon 5-6 saatte başlar ve 48-72 saatte maksimuma ulaşır.

Test uygulanan kişi daha önce BCG ile aşılanmışsa ya da tüberküloz basili ile karşılaşmışsa, 2-3 gün içinde test yerinde hiperemi (kızarıklık) ve endürasyon (kabartı) oluşur. Hipereminin çapı, önemli değildir. Sertlik şeklinde saptanan kabartının (endürasyonun) çapı önemlidir. Test yapıldıktan 48-72 saat sonra endürasyon çapı şeffaf bir cetvelle milimetrik olarak ölçülür. Ön kolun doğrultusuna dik olan çap okunur. Endürasyon yokluğunu not ederken "negatif" değil "0 mm" olarak yazmak daha doğrudur.^[90]

Tablo 3: Ülkemizde TCT Reaksiyonunun Değerlendirilmesi^[88]

BCG lilerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir.
6-14 mm	BCG ye atfedilir.
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir, enfeksiyon olarak değerlendirilir.
BCG sizlerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir.
6-14 mm	Şüpheli kabul edilir. 1 hafta sonra Booster etki nedeniyle test tekrarlanır; yine 6-9 mm bulunursa negatif kabul edilir; bağışıklığı baskılanmamış vakalarda 10 mm üzeri, bağışıklığı baskılanmış vakalarda 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir. (*, **)
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir, enfeksiyon olarak değerlendirilir.

* *Booster etkisi: Birinci tüberkülin testinden sonra uygulanan 2. bir testte reaksiyonun belirgin şekilde artması, booster etki olarak tanımlanır. Enfekte olmayan kişilerde tekrarlanan tüberkülin testleriyle tüberkülin duyarlılığı gelişmez. Oysa herhangi bir mikobakteri enfeksiyonu ya da BCG aşısıyla gelişen tüberkülin hipersensitivitesi yıldan yıla zayıflar ve giderek söner, kaybolur. Bu durumda yıllar sonra yapılacak ilk testte reaksiyon gelişmeyebilir ya da zayıf gelişir. İkinci testte birinci testin uyarımına bağlı olarak büyük çapta reaksiyon gelişebilir. İkinci test birinci testten bir hafta sonra uygulanır. İkinci testte BCG'sizlerde 10 mm üzeri, BCG'lilerde 15 mm üzeri sonuç alınır, bir önceki ölçüme göre 6 mm çap artışı saptanırsa tüberkülin testi pozitif kabul edilir. Booster etki ile anergi olmadığı gösterilmiş olur.*

* * *Bağışıklığı baskılanmış kişiler: kızamık veya boğmaca geçirenler, HIV, diyabet, lenfoma ve lösemi gibi hematolojik bozukluklar, kronik peptik ülser, kronik malabsorbsiyon sendromları, orofarinks ve üst gastrointestinal sistem karsinomları, gastrektomi, barsak rezeksiyonu, kronik alkolizm, silikozis, pnömokonyoz, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid ve diğer bağışıklığı baskılayıcı tedavi gerektiren durumlar. (2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir) ^[88]*

TCT reaksiyonunun değerlendirilmesinde yanlış pozitif reaksiyon ve yanlış negatif reaksiyon olmak üzere başlıca iki sorun mevcuttur.

I. Yanlış pozitif reaksiyon:

1. BCG aşılması
2. NTM enfeksiyonu
3. Booster etkisi
4. Küçük venüllerin rüptürü
5. Sekonder enfeksiyon
6. Eritemin ölçülmesi gibi hatalı yorumlamalar
7. Yeni kan transfüzyonu

II. Yanlış negatif reaksiyon:

a. Test edilen kişiye ait faktörler:

1. Sistemik viral, bakteriyel, fungal infeksiyonlar
2. Canlı virüs aşıları
3. Metabolik bozukluklar (böbrek yetmezliği vs.)
4. Proteinlerin düşüklüğü
5. Lenfoid organları etkileyen hastalıklar (lenfoma vb)
6. Kortikosteroid ve immünosupressif kullanımı
7. Yaş (yenidoğan, 45 yaşı üzerinde kişiler)
8. Stres (cerrahi, yanıklar, mental hastalıklar)

b. Kullanılan tüberküline ait faktörler:

1. Uygunsuz depolama ve sulandırmalar
2. Kimyasal denatürasyon
3. Kontaminasyon
4. Yapışma (adsorbsiyon)

c. Uygulama yöntemine ilişkin faktörler

1. Çok az antijen enjekte etmek
2. Cilt altına enjeksiyon
3. Enjektöre çektikten sonra geç uygulama
4. Diğer cilt testlerine çok yakın enjeksiyon

d. Okuma ve kayıt ile ilgili faktörler

1. Deneyimsiz okuyucu
2. Bilinçli ya da bilinçsiz hatalar
3. Kayıt hataları

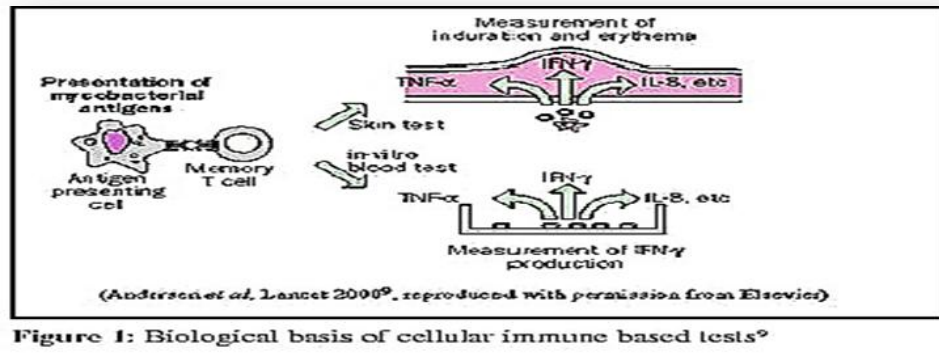
Fonksiyonel olarak tüberkülin cilt testi,

1. Kişinin aktif hastalığı olup olmadığını ortaya koymada tanısal yardımcı
2. Koruyucu tedavi uygulamak için latent TBC enfeksiyonu tespiti
3. Büyük topluluklar, gruplar ya da bölgelerde infeksiyon prevelansının epidemiyolojik incelenmesi için kullanılır.^[89]

2.9.2. Quantiferon –Tb Gold (In Tube) Testi (QFT-GIT)

TBC tanı yöntemleri arasında seroloji, özellikle klinik ve radyolojik TBC bulguları olmayan hastaların hızlı tanısını sağlar, akciğer dışı TBC tanısına da yardım eder. BCG ile aşıllılarda gelişen hücresel yanıtlardan da etkilenmemesi, önemli bir avantajdır. Ayrıca çocuklarda serumun elde edilmesi balgamdan daha kolay olduğu için daha çok tercih edilebilir. Serolojik kitler, humoral yanıt sonunda üretilen antikorları tespit ettiğinden BCG'den etkilenmez. Bazı serolojik tanı kitleri, kantitatif sonuçlar vermektedir. Tedavi sırasındaki titre değişimleri hastaların izlenmesinde kullanılabilir.

Son yıllarda, TBC enfeksiyonu tanısında kullanılan ve birçok dezavantajı bulunan TCT yerine antijen spesifik T hücre yanıtını ölçen testler kullanıma girmiştir. *Mycobacterium tuberculosis* genomu yapısına yönelik çalışmalarda ilerlemeler sonucunda, BCG aşısı suşlarında ve NTM'lerin çoğunda olmayan, sadece *mycobacterium tuberculosis* genomunda olan, “farklılık bölgesi – 1” (Region of Difference-1) (RD-1) tanımlanmıştır. Bu DNA bölgesinde iki protein kodlanmaktadır: “Early Secretory Antigenic Target-6” (ESAT-6) ve “Culture Filtrate Protein 10” (CFP 10). Bu proteinler, TBC enfeksiyonuna sahip kişilerde T helper 1 hücrelerinin güçlü hedefleridir. Buradan yola çıkılarak, bu antijenlere karşı IFN- γ salgılanmasıyla sonuçlanan T hücre yanıtının TBC enfeksiyonu için spesifik belirteç olabileceği düşünülmüştür. Yüksek interferon gama düzeyi tüberküloz enfeksiyonu için bir gösterge olarak kabul edilmiştir.^[90] (şekil 4)



Şekil 4: İmmün Bazlı Hücresel Testlerin Biyolojik Temeli ^[91]

Ticari anlamda dört farklı *IFN-γ* araştırmasına dayanan test geliştirilmiştir:

1. QuantiFERON-TB_{assey} (Cellestis Ltd., Carnegie, Victoria, Australia)
2. T SPOT-TB assay (Oxford Immunotec, Oxford, UK)
3. QuantiFERON-TB_{Gold} (Cellestis Ltd., Carnegie, Victoria, Australia)
4. QuantiFERON-TB Gold (In-Tube)(çalışmamızda kullandığımız metod)

Bu dört test de, tüberküloz antijenleri ile uyarıya yanıt sonucu T hücrelerinden salınan *IFN-γ* düzeyini ölçerek hücre aracılı bağışıklığı değerlendirmektedir.

¹*Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonuna sahip bireylerin T hücreleri *ESAT-6* ve *CFP-10* antijenlerine karşı *in vivo* olarak duyarlılık kazanmaktadır. Testlerin uygulanışında ELİSA ve enzime bağlı immüno-spot assay (ELİSpot) yöntemleri kullanılmaktadır. Hızlı “In Vitro Enzyme-Linked Immunospot” (ELISpot) testi, 1990’lı yılların sonuna doğru Lalvani ve ark. tarafından geliştirilmiştir ve bu test antijen spesifik T hücrelerinin sayılması esasına dayanmaktadır.^[92] *ELISpot* testinde, periferik kan mononükleer hücreleri tam kandan ayrıştırıldıktan sonra, *in vitro* ortamda bu antijenlerle bir gece inkübe edilmektedir. Böylece spesifik antijenlerle tekrar karşılaşan T hücreleri *IFN-γ* salgılamaktadırlar. Ertesi sabah koyu spot veren *IFN-γ* salgılayan T hücreleri büyütücü lens ya da otomatik okuyucuyla sayılıp test değerlendirilmektedir.^[93] Diğer bir yöntem, tam kan “enzyme-linked immunabsorbent assay” (ELISA)’dır. Bu testin ilk versiyonu *Quantiferon-TB* testinde tam kan PPD ile *in vitro* olarak inkübe edilmekteyken, daha sonra geliştirilen *Quantiferon-TB Gold* testinde, spesifik antijenler olan *ESAT-6* ve *CFP-10* ile inkübe edilen tam kan süpernatantında, 24 saat sonra, T hücrelerinin salgıladığı *IFN-γ* konsantrasyonu ölçülmektedir. Son yıllarda üçüncü bir antijen (*TB 7.7*) eklenerek *Quantiferon- TB Gold In-Tube testi* geliştirilmiştir. (Tablo 4)

Tablo 4: IFN Gama araştırmasına dayanan testler ve özellikleri ^[94]

Test Adı	T-hücre kaynağı	İnkübasyon periyodu(saat)	Stimülan Antijenler	Çalışma Yöntemi
QuantiFERON-TB	Tam kan	24-48	PPD	ELISA
T SPOT-TB	Periferik kan mononükleer hücreleri	16-24	ESAT-6,CFP-10	ELISPOT
QuantiFERON-TB Gold	Tam kan	16-24	ESAT-6, CFP-10	ELISA
QuantiFERON-TB Gold (In Tube Metod)	Tam kan	16-24	ESAT-6, CFP-10, Antijen 7.7	ELISA

IFN- γ araştırmasına dayanan testlerin, TCT'ne kıyasla birçok avantajı vardır (Tablo 5). Test in vitro yapıldığı için olguyu bir kez görmek yeterlidir ve endurasyon çapı ölçümü gerekmediğinden kişisel hatalar daha azdır. Bunun yanında, bu yeni testler TCT'e göre çok pahalıdır ve donanımlı laboratuvar altyapısı gerektirirler.

Tablo 5: *IFN- γ* Araştırmasına Dayalı Testler ile TCT'nin Karşılaştırılması

	IFN-γ testleri	TCT
Testin uygulanması	Laboratuvar ortamında	İntradermal PPD
Testin mekanizması	In vitro IFN- γ salgılanmasının uyarılması	In vivo mikobakteriyel antijen karışımına karşı intradermalhipersensitivite
TBİ saptama yeteneği *	evet	evet
LTBİ ile ATBİ ayırma yeteneği **	hayır	hayır
Yanlış pozitif sonuç	nadir	evet
Yanlış negatif sonuç	nadir	evet
BCGnin test sonucuna etkisi	hayır	evet
Olgu tekrar viziti	hayır	evet
Laboratuvar altyapı	gerekli	gereksiz
Yorumlanma farklılığı	hayır	evet
Maliyet	pahalı	ucuz
Sonuçlanma zamanı	16-24 saat	48-72 saat
Booster etkisi	hayır	evet
Eğitimli personel ihtiyacı	var	var
Tbc temasla korelasyonu	var	var
Tekrarlanabilirlik	yeterli kanıt yok	var

*TBİ: TBC enfeksiyonu, **LTBİ: latent TBC enfeksiyonu, ATBİ: aktif TBC enfeksiyonu

Antijen karışımları kullanılan *IFN- γ* araştırmasına dayalı testler, özgüllük ve duyarlılık açısından en iyi bileşenler olarak görünmektedir. Bu durum klinik olarak TBC enfeksiyonu için duyarlı olan bu yeni testlerin, özellikle yanlış negatif TCT sonuçlarına eğilimli gruplara (bağışıklığı baskılanmış, malnütrisyonlu) ve infekte olup da aktif TBC gelişme riski olan kişilere tanı koymada yardımcı

olacağı anlamına gelir. Ayrıca bu testler, yanlış pozitif sonuçları azaltarak gereksiz tedavileri ve yan etkileri azaltır.^[94]

Kawabe Y.ve ark.nın çalışmasında 403 tüberküloz (74'ü immün süpresif) hastasına tedavinin ilk 7 günü içinde *QFT-GIT* testi uygulanmıştır. Genelde *QFT-GIT* pozitifliği %78.7, immünsüpresif olmayan 329 kişide pozitiflik %88-89, immünsüpresif hasta grubunda testin pozitifliği %58-70 bulunmuştur. *QFT-GIT* testi pozitifliğinin yaş arttıkça ve immünsüpresif hastalık varlığında düştüğü vurgulanmıştır.^[93]

QFT-GIT testinin yanlış negatif olduğu şu durumları göz önünde bulundurmak gerekir: ^[94]

- HIV virüsü bulunanlar veya immün yetmezlik sendromu olanlar
- İmmün süpresif ilaç kullananlar
- Organ transplantasyonu yapılanlar
- Diyabetes mellitus tanısı olanlar
- Kronik böbrek yetmezliği olanlar
- Hematolojik yetmezliği olanlar
- Silikozis tanısı olanlar
- Spesifik malignitesi olanlar

QFT-GIT testinin duyarlılık ve özgüllüğü yapılan çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Higuchia ve ark., aktif tüberküloz olgusuyla temaslı BCG aşısı olmuş 172 kişide tüberküloz taraması yaparken, *QFT-GIT* testini kullanmışlar, hastaların %64,5'inde sonucu pozitif bulmuşlardır. Sonuç tanısı olarak, aktif tüberküloz hastalığı saptanan 39 olguda ise *QFT-GIT* testi %89.7 oranında pozitif saptanmıştır.^[95]

Yunanistan'da yapılan benzer bir çalışmada, tüberküloz ön tanılı 191 olguya *QFT-GIT* testi yapılmış ve incelemeler sonunda aktif tüberküloz tanısı alan 27 olgunun 23'ünde(%85.2) pozitif bulunurken, tüberküloz saptanmayan olgularda test pozitiflik oranı %40'ta kalmıştır.^[96]

Harada N'nin bir çalışmasında smear pozitif tedavi almamış tüberküloz hastaları ve BCG ile aşıllı sağlıklı kişilerde *QFT-GIT* ile *IFN-γ* düzeyi bakılmış ve testin özgüllüğü %98,1, duyarlılığı %89,0 olarak bulunmuştur.^[97]

IFN-γ salgılanmasına dayalı testlerin ekstrapulmoner TBC (EPTB) tanısına ek katkı sağlayabileceği düşüncesinden yola çıkarak Munk ve ark. 22'si EPTB'li, 43 yeni tanı almış tüberküloz olgusunda ELISpot testini kullanmışlardır. 22 EPTB olgusunun 18'inde ve 21 aktif pulmoner tüberkülozlu olgusunun 16'sında pozitif test sonucu elde etmişler ve her iki tüberküloz formunda da bu testin yüksek duyarlılığa sahip olduğunu belirlemişlerdir.^[98]

Kim ve ark. da 32 EPTB olgusunda TCT'nin %47,0 duyarlılığı varken, ELISpot testinin %94,0 duyarlılığı olduğunu saptamışlardır.^[99]

Jiang ve ark., plevral sıvıda *IFN-γ* düzeyinin bakıldığı 22 çalışmanın sonuçlarını değerlendirdikleri bir meta analizde, yüksek plevral sıvı *IFN-γ* düzeyinin plevra tüberkülozunun tanısında %89 duyarlı, %97 özgül olduğunu belirlemişlerdir. Plevral sıvıda *IFN-γ* düzeyi yüksekse, konvansiyonel tanı yöntemleri ile tanı konulamıyorsa, malignite ekarte edilmişse, genç yaşta ve yüksek tüberküloz prevalans bölgesi olgusu ise ampirik olarak antitüberküloz tedavi başlanabileceğini öngörmüşlerdir.^[100]

Tanı koyma güçlüğü çekilen ekstrapulmoner TBC olgularında, *IFN-γ* salınımına dayalı testler yararlı olabilir. Ekstrapulmoner TBC'nin en sık görülen formu olan TBC lenfadenit tanısı için çoğu zaman invaziv yöntemlere başvurmak gerekmektedir. Mediastinal benign granülomatoz LAP etyolojisinde en çok karşılaşılan hastalıklardan bir diğeri sarkoidozdur. Sarkoidozun tanısı ise uyumlu klinik, radyolojik ve histopatolojik tablo varlığında diğer tanıların dışlanması esasına dayanmaktadır. Bu çalışmada *Quantiferon -TB Gold (in tube)* yöntemi ile tam kan *IFN-γ* düzeylerinin, evre 1 ve evre 2 sarkoidoz ile TBC lenfadenit hastalıklarının ayırıcı tanısındaki değeri araştırılmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH Göğüs Hastalıkları, Göğüs Cerrahisi ve TBC kliniklerinde ocak 2010 – şubat 2011 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Tez projesi için gerekli etik kurul onayı hastanemiz etik kurul başkanlığından alınmıştır.(Toplantı tarihi: 09.06.2009) Hastalara çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi veren “Bilgilendirme Formları” ve işlemi kabul ettiklerine dair “Onay Formları” alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

Toraks BT’de transvers çapı 10 mm ve üzeri olan mediastinal lenf nodlarının etyolojisinin araştırılması amacıyla araştırılan, diğer tanıların dışlanarak evre 1 ve evre 2 sarkoidoz veya TBC lenfadenit tanıları konulan hastalar prospektif olarak değerlendirildi.

TBC lenfadenit tanısında histopatolojik olarak kazeifiye granülomatöz iltihap görülen lenf bezi biyopsi materyali ARB ve kültüre ekildi, ARB pozitif olan veya kültürde *mycobacterium tuberculosis* üremesi görülen hastalarla tedaviye yanıtın değerlendirilerek klinik - radyolojik takipler sonucu tanı alan hastaların final tanıları TBC lenfadenit kabul edildi.

Sarkoidoz tanısında klinik ve radyolojisi uyumlu, histopatolojik lenf nodu örneklemede non kazeifiye granülomatöz iltihap gözlenen, diğer tüm granülomatöz reaksiyon nedenlerinin dışlandığı radyolojik evre 1 ve evre 2, *mycobacterium tuberculosis* kültür negatif hastalar alındı.

3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Ölçütleri

- İmmün süpresif ilaç kullananlar
- Organ transplantasyonu yapılanlar
- Anti TNF – α tedavisi alanlar
- Diyabeti olanlar
- Kronik böbrek yetmezliği olanlar
- Hematolojik yetmezliği olanlar
- Silikozis tanısı olanlar

Çalışmaya alınan tüm hastalar için bir form düzenlenerek yaş, cinsiyet, eşlik eden ek hastalık, tbc temas öyküsü, semptomlar, BCG skar sayısı, evre, tanı koyma metodu, örneklenen lenf nodları, takip süresi, TCT sonuçları ve *QFT-GIT* sonuçları bu forma kaydedildi. Hastaların tümüne iki aşamalı TCT uygulandı ve kan alınarak tam kanda *QuantiFERON TB–Gold(in tube)* test sonuçları ile karşılaştırmalı olarak yorumlandı. *QFT-GIT* sonuçları indeterminate gelen 1 sarkoidoz ve 2 tbc lenfadenit hastası ile sonucu fibrinli serum gelen 1 sarkoidoz hastası olmak üzere toplam 3 hasta çalışmadan çıkartıldı.

3.2. Metod

3.2.1. TCT Uygulanışı

TCT ön kolun volar yüzüne 0,1 ml 5TU RT 234TWEEN 80 içeren tüberkülin solüsyonu intradermal olarak yapıldı ve 72 saat sonra aynı eğitimli personel tarafından okundu. T.C.Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı tarafından yayınlanan “Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru” kitabı esas alınarak, BCG skarı olanlarda 15 mm ve üzeri, BCG skarı olmayanlarda 10 mm ve üzerindeki endürasyon çapları pozitif olarak kabul edildi. TCT negatif olanlara ilk testten en az bir hafta sonra Booster etkisi nedeniyle TCT tekrarlandı ve ikinci yapılan cilt testleri değerlendirmeye alındı.

3.2.2. QuantiFERON TB–Gold (in tube) Testi Uygulanışı

3.2.2.1. Birinci basamak

1. Çalışmaya katılan her hastadan üçer ml kan alındı. *QFT-GIT* kitindeki 3 tüpe (Nil kontrol, mitojen ve antijen tüpleri) birer ml paylaştırıldı. Tüpler 8-10 kez çevrilerek, tüpün tüm yüzeyinin kanla temas etmesi sağlandı. Tüplerin üzerine hastaların isimleri yazıldı ve tüpler dik konumda tutuldu.

2. Tüpler 37° C’de etüvde 16-24 saat inkübe edildi.

3. İnkübasyondan sonra tüpler 1500-2200 RCF’de 5-10 dakika santrifüj edilerek plazmanın (jel tabakası ile) hücrelerden (tamamen) ayrılması sağlandı. Santrifüj edilen tüpler 2-8°C de saklandı.

Hastaların kanlarının alınması ve plazmalarının santrifüj edilerek ayrıldıktan sonra uygun şartlarda saklanması işlemleri Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH Mikrobiyoloji ve Biyokimya bölümlerinde yapıldı.

3.2.2.2. İkinci basamak

ELISA kiti içerik:

- Anti human IFN murine monoklonal antikorlarla kaplı mikropalaklar
- İnsan IFN- γ Standartı. Sulandırılan standart 2-8 Co'de 3 ay dayanıyor.(1xŞişe)
- Green Diluent (30 ml)
- 20 Kat Konsantre Yıkama Tamponu 100 ml
- Enzim Substrat Solüsyonu (30 ml)
- Konsantre Conjugate (0,3 ml) Sulandırılan Conjugate 2- 8 Co'de 3 ay dayanıyor.
- Enzim Stop Solüsyonu

Uygulama

1. Conjugat dışında tüm ELISA solüsyon, Standart, Plak ve Örnekleri, çalışmaya başlamadan en az 1 saat önce dolaptan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklendi.
2. Standart etiketinde belirtilen miktardaki distile su ile sulandırıldı. Sulandırılan standart prospektüste belirtildiği şekilde green diluent ile sulandırılarak 4 farklı IFN- γ konsantrasyonu elde edildi.
3. Conjugat, 0,3 ml distile su ile sulandırıldı. Prospektüste yer alan şemaya göre Conjugat Çalışma Solüsyonu hazırlandı (Conjugat x 100 Kons + Green Dil.)
4. Hazırlanan Conjugat Çalışma Solüsyonundan (Conjugat x 100 Kons + Green Dil.), 50 ul plaktaki her bir kuyuya pipetlendi. En son standart pipetlendi.
5. Conjugat Çalışma Solüsyonu içeren mikropalaklarda belirlenen pozisyonlara 50 ul plazma örnekleri ve 50 ul standart solüsyonları pipetlendi.
6. Pipetleme öncesinde örnek tüpleri karıştırılarak, plazma örneklerinin homojen hale gelmesi sağlandı. Her bir ELISA çalışmasında standart solüsyonları çift olarak çalışıldı.

7. ELISA Shaker ile mikropalaklar kuyular arasında bir kontaminasyon olmayacak şekilde 1 dk karıştırıldı.
8. Mikropalaklar üzeri kapatılarak gün ışığı görmeyecek şekilde oda sıcaklığında, 120 dk inkübe edildi.
9. Wash Buffer Çalışma solüsyonu distile su ile sulandırılarak hazırlandı.
10. Kuyular otomatik ELISA yıkayıcı ile yaklaşık 400 ul yıkama solüsyonu doldurularak 7-8 kez yıkandı.
11. Yıkama işlemi bittikten sonra plaklar ters çevrilip, absorban kağıt üzerine vurularak kalan yıkama tamponunun da akıtılması sağlandı.
12. Her bir kuyuya 100 ul Enzim Substrat Solüsyonu pipetlendi. ELISA Shaker ile mikropalaklar kuyular arasında bir kontaminasyon olmayacak şekilde 1 dk karıştırıldı. Plate'in üzeri kapatılarak gün ışığı görmeyecek şekilde 30 dk oda sıcaklığında inkübe edildi. (İnkübasyon ilk kuyuya substratın pipetlenmesi ile başlatılmıştır.)
13. Süre sonunda her bir kuyuya 50 ul Stop Solüsyon pipetlendi. (Pipetleme Enzim Substrat solüsyonunun yapıldığı sırada olmuştur.)
14. Stop solüsyonunun pipetlenmesinden sonra 5 dk içinde 450 nm ile 620 / 650 nm referans filtreleri kullanılarak mikropalakların OD'leri okutuldu.
15. Okutulan sonuçlar EXCEL'de bir tabloya girildi. Quantiferon TB Gold in Tube Analysis Software 2.23 kullanılarak EXCEL'de bulunan sayısal değerler, kullanılarak, kalibrasyon eğrisi ve sonuçlar hesaplandı.

İkinci basamaktaki işlemler Refik Saydam Hifzısıhha Merkezi Mikrobiyoloji bölümünün laboratuvarında çalışıldı.

Tablo 6: Quantiferon TB gold (in tube) Testinin Değerlendirilmesi ^[94]

TB-Specific Antigen Nil (IU/mL)	Sonuç	Açıklama
≥ 0.35	QFT-GIT pozitif	M. tüberküloz enfeksiyonlu kabul edilir
< 0.35	QFT-GIT negatif	M. tüberküloz enfeksiyonsuz kabul edilir

3.3. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15,0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, tanı doğruluk oranı) kullanıldı. Gruplardaki beklenen değer küçük olduğunda Fisher's Exact Test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya mediastinal lenfadenopati etyolojisi araştırılan ve sarkoidoz evre 1 ve evre 2 ile TBC lenfadenit tanıları konulan toplam 76 hasta alındı. QFT-GIT sonuçları indeterminate gelen 1 sarkoidoz ve 2 tbc lenfadenit hastası ile fibrinli serum gelen 1 sarkoidoz hastası çalışmadan çıkartıldı. 36 sarkoidoz ve 37 TBC lenfadenit olmak üzere toplam 73 hasta ile çalışma sürdürüldü.

4.1. Sarkoidoz Hastalarının Özellikleri

Sarkoidoz hastalarının yaş ortalamaları $42,2 \pm 17,2$ idi.(18–80) Olguların 19'u kadın (%52,8) 17'si erkekti.(%47,2). Ortalama takip süreleri $14,6 \pm 12,3$ ay idi.(3–36 ay) 36 hastanın 21'inin (%58,3) öyküsünde eşlik eden ek hastalık bulunmazken, en sık eşlik eden hastalık 5 hastayla astım (%13,9) olarak izlendi. 4 hastada KOAH (%11,1), 2 hastada hipertansiyon (HT) (%5,6), 2 hastada konjestif kalp yetmezliği (KKY) (%5,6) tanıları mevcuttu. 2 hastada tanı anında bulunmayan, takipler sırasında ortaya çıkan DM (%5,6) tanısı izlendi.8 hastada (%22,2) tbc temas öyküsü bulunurken, 28'inde (%77,8) temas öyküsü yoktu. En sık görülen semptomlar sırasıyla nefes darlığı (16 hasta %44,4), öksürük (8 hasta %22,2), göğüs ağrısı (7 hasta %19,4) idi. 5 hasta (%13,9) ise asemptomatikti. Hastalara ait PAAG'ler değerlendirildiğinde 26 hasta (%72,2) evre 1 iken 10 hasta (%27,8) evre 2 idi. Serum ACE düzeyleri 11 hastada (%30,5) yüksek bulundu. Hastaların 5'inde (%13,8) cilt tutulumu, 8'inde (%22,2) göz tutulumu bulguları mevcuttu.

36 hastanın tanı koyma metodları arasında 17 hasta (%47,2) ile EBUS TBİA ilk sırada yer alırken, TBAB ile 9 hastaya (%25,0), mediastinoskopi ile 7 hastaya (%19,4) tanı konuldu.2 hastada (%5,6) endobronşial tutulum görülerek mukoza biopsisi yapıldı, 1 hasta (%2,8) açık akciğer biopsisi sonucu tanı aldı. Toplam 50 adet lenf nodu örneklemesi yapıldı. En sık tutulan lenf nodları; 24 hiler (%66,7), 7 paratrakeal (%19,4), 3 subkarinal (%8,3) şeklinde sıralandı.

BCG skarı olmayan 6 hasta (%16,7) vardı. Skar sayısı 1 olan 20 hasta (%55,6), 2 olan 7 hasta (%19,4), 3 olan 3 hasta (%8,3) ve skarı olmayan 6 hasta (%16,7) bulunuyordu.

9 hastada (%25) TCT pozitif, 27 hastada (%75) TCT negatif idi. 36 sarkoidoz hastasının 6'sında (%16,7) QFT-GIT pozitif, 30'unda (%83,3) negatif olarak saptandı. Tablo 7'de sarkoidozlu hastaların özellikleri görülmektedir.

Tablo 7: Sarkoidoz Hastalarının Özellikleri

NO	YAŞ	CİNSİYET	BCG Skar Sayısı	TCT mm	TCT	QFT Değeri	QFT	Tanı Koyma metodu	Takip Süresi(ay)
1	56	Kadın	3	15	pozitif	0,04	negatif	EBUS	15
2	18	Kadın	1	8	negatif	3,58	pozitif	MED	24
3	22	Kadın	1	15	pozitif	0,12	negatif	TBAB	6
4	28	Erkek	1	17	pozitif	0,01	negatif	MED	30
5	19	Erkek	1	7	negatif	4,14	pozitif	EBUS	36
6	31	Kadın	1	15	pozitif	-0,11	negatif	EBUS	22
7	56	Kadın	1	6	negatif	7,26	pozitif	EBUS	8
8	22	Erkek	1	8	negatif	0,00	negatif	MED	9
9	67	Kadın	Yok	12	pozitif	0,05	negatif	EBUS	12
10	39	Erkek	1	7	negatif	-0,16	negatif	EBUS	10
11	65	Kadın	1	0	negatif	-0,01	negatif	EBUS	7
12	60	Erkek	2	15	pozitif	0,50	pozitif	FOB	15
13	21	Erkek	1	0	negatif	0,21	negatif	MED	24
14	53	Kadın	1	0	negatif	-0,44	negatif	EBUS	30
15	77	Kadın	1	4	negatif	0,22	negatif	TBAB	36
16	58	Erkek	1	0	negatif	0,16	negatif	EBUS	15
17	34	Erkek	2	18	pozitif	0,10	negatif	MED	24
18	30	Kadın	1	0	negatif	0,25	negatif	MED	26
19	34	Erkek	1	6	negatif	1,87	pozitif	TBNA	17
20	39	Kadın	1	3	negatif	-0,03	negatif	TBAB	20
21	27	Erkek	1	0	negatif	0,10	negatif	AÇIKAC	12
22	46	Kadın	1	0	negatif	0,29	negatif	EBUS	8
23	40	Kadın	1	15	pozitif	0,26	negatif	EBUS	14
24	61	Erkek	2	0	negatif	0,05	negatif	EBUS	7
25	45	Kadın	2	0	negatif	0,13	negatif	EBUS	10
26	18	Erkek	2	4	negatif	-0,01	negatif	EBUS	24
27	33	Erkek	2	0	negatif	0,30	negatif	TBAB	36
28	57	Kadın	2	0	negatif	0,22	negatif	FOB	27
29	29	Kadın	YOK	12	pozitif	2,14	pozitif	TBAB	11
30	55	Kadın	3	4	negatif	-0,14	negatif	EBUS	9
31	22	Erkek	3	3	negatif	-0,01	negatif	MED	15
32	44	Kadın	1	6	negatif	0,00	negatif	EBUS	24
33	24	Kadın	YOK	0	negatif	0,09	negatif	TBAB	30
34	50	Erkek	YOK	0	negatif	0,28	negatif	EBUS	18
35	21	Erkek	YOK	0	negatif	0,15	negatif	TBAB	12
36	36	Erkek	YOK	0	negatif	0,03	negatif	TBAB	8

4.2. TBC Lenfadenit Hastalarının Özellikleri

TBC lenfadenit hastalarının yaş ortalamaları $45,53 \pm 14,27$ idi. Olguların 16'sı kadın (%43,2), 21'i erkekti. (%56,8). Ortalama takip süreleri $15,3 \pm 13,6$ ay idi. (3-72 ay) Eşlik eden ek hastalıklardan KOAH (5 hasta %13,5) ve astım (3 hasta %8,1) en sık izlenirken 20 hastada (%54,1) hiçbir ek hastalık yoktu. Bu arada tanı esnasında bulunmayan, takipleri sırasında ortaya çıkan 1 hastada kronik böbrek yetmezliği (KBY), 1 hastada DM ve 1 hastada HIV enfeksiyonu tanıları vardı. Bu 3 hastanın QFT-GIT sonuçlarının negatif olarak bulunması, sonradan tanı konulan ek hastalıklarına bağlandı.

Hastaların 22'sinde (%59,5) TBC temas öyküsü vardı. En sık görülen semptom nefes darlığı (8 hasta %21,6) idi. Daha sonra sırasıyla öksürük, balgam ve göğüs ağrısı geliyordu. Halsizlik, ateş ve kilo kaybı diğer semptomlar arasındaydı.

37 hastanın 16'sı (%43,2) EBUS-TBİA, 13'ü (%35,1) TBAB ile tanı alırken 5 hasta (%13,5) mediastinoskopi, 2 hasta VATS ve 1 hasta skalen lenf bezi biopsisi ile tanı aldı. Toplam 66 adet lenf bezi örneklendi. En sık tutulum hiler (%54,1) lenf bezlerinde izlendi. Daha sonra paratrakeal (%37,8), subkarinal, prekarinal, skalen lenf nodu tutulumu görüldü.

Hastaların BCG skar sayıları incelendiğinde 1 hastanın BCG skarı yoktu. Skar sayısı 1 olan 18 hasta (%48,6), 2 olan 12 hasta (%32,4) ve 3 olan 6 hasta (%16,2) bulunuyordu. 23 hastada (%62,2) TCT pozitif, 14 hastada (%37,8) negatif olarak izlendi. Toplam 37 hastanın 34'ünde (%91,9) QFT-GIT testi pozitif gelirken, 3 hastanın (%8,1) sonucu negatif çıktı. Bu 3 hastada ise tanıya KBY, DM ve HIV enfeksiyonu eşlik ediyordu.

Tablo 8'de Tbc lenfadenitli hastaların özellikleri görülmektedir.

Tablo 8: TBC Lenfadenit Hastalarının Özellikleri

NO	YAŞ	CİNSİYET	BCG Skar sayısı	TCT mm	TCT	QFT değeri	QFT	Tanı Koyma metodu	Takip süresi
1	48	Erkek	2	15	pozitif	-0,02	negatif	EBUS	3
2	41	Kadın	2	0	negatif	2,56	pozitif	EBUS	30
3	80	Kadın	1	4	negatif	3,18	pozitif	SKALEN	36
4	22	Erkek	3	11	negatif	10,16	pozitif	VATS	14
5	38	Kadın	1	12	negatif	7,78	pozitif	TBAB	21
6	49	Erkek	3	18	pozitif	0,58	pozitif	EBUS	12
7	33	Erkek	1	6	negatif	10,08	pozitif	EBUS	7
8	20	Kadın	1	20	pozitif	0,50	pozitif	TBAB	3
9	46	Erkek	2	15	pozitif	24,26	pozitif	EBUS	5
10	25	Kadın	2	18	pozitif	12,69	pozitif	MED	12
11	33	Erkek	1	0	negatif	4,99	pozitif	VATS	7
12	66	Kadın	1	15	pozitif	1,5	pozitif	TBAB	7
13	51	Erkek	1	20	pozitif	22,50	pozitif	EBUS	9
14	32	Kadın	3	20	pozitif	0,37	pozitif	TBAB	4
15	29	Erkek	1	4	negatif	0,89	pozitif	EBUS	6
16	30	Erkek	1	17	pozitif	12,73	pozitif	EBUS	20
17	64	Erkek	2	5	negatif	0,75	pozitif	EBUS	16
18	48	Kadın	1	20	pozitif	0,49	pozitif	EBUS	11
19	74	Erkek	1	18	pozitif	15,55	pozitif	TBAB	5
20	34	Kadın	1	7	negatif	40,78	pozitif	EBUS	17
21	19	Erkek	3	15	pozitif	11,00	pozitif	MED	3
22	68	Kadın	1	15	pozitif	-0,23	negatif	TBAB	5
23	55	Kadın	2	18	pozitif	2,26	pozitif	EBUS	24
24	55	Erkek	2	6	negatif	5,63	pozitif	EBUS	10
25	60	Erkek	1	20	pozitif	3,74	pozitif	TBAB	13
26	50	Erkek	2	7	negatif	0,56	pozitif	TBAB	8
27	31	Kadın	1	16	pozitif	0,96	pozitif	EBUS	22
28	40	Erkek	2	20	pozitif	0,77	pozitif	EBUS	15
29	18	Erkek	2	8	negatif	13,05	pozitif	TBAB	11
30	22	Kadın	1	15	pozitif	22,89	pozitif	MED	14
31	46	Kadın	1	15	pozitif	3,74	pozitif	TBAB	7
32	42	Erkek	3	17	pozitif	0,50	pozitif	EBUS	9
33	38	Erkek	2	20	pozitif	0,36	pozitif	MED	6
34	42	Kadın	3	5	negatif	25,25	pozitif	MED	8
35	52	Erkek	1	15	pozitif	0,89	pozitif	TBAB	12
36	34	Erkek	YOK	0	negatif	-0,11	negatif	TBAB	20
37	59	Kadın	2	20	pozitif	0,54	pozitif	TBAB	15

Sarkoidoz ve TBC lenfadenit hastaları TCT sonuçları açısından değerlendirildiğinde; 36 sarkoidoz hastasının 9'unda TCT pozitif, 27'sinde TCT negatif, 37 TBC lenfadenit hastasının 23'ünde TCT pozitif, 14'ünde TCT negatif olarak bulundu (Tablo 9).

Tablo 9: Sarkoidoz ve TBC Lenfadenit Hastalarının TCT Sonuçları

	TBC Lenfadenit	Sarkoidoz	Toplam
TCT (+)	23	9	32
TCT (-)	14	27	41
TOPLAM	37	36	73

Sarkoidoz ve TBC lenfadenit hastaları TCT pozitifliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu, $p=0,021$ ($p<0,05$).

Sarkoidoz ve TBC lenfadenit hastaları QFT-GIT sonuçları açısından değerlendirildiğinde; 36 Sarkoidoz hastasının 30'unda QFT-GIT testi negatif, 6'sında QFT-GIT testi pozitif, 37 TBC lenfadenit hastasının 3'ünde QFT-GIT negatif, 34'ünde pozitif olarak bulundu (Tablo 10).

Tablo 10: Sarkoidoz ve TBC Lenfadenit Hastalarında QFT-GIT Sonuçları

	TBC Lenfadenit	Sarkoidoz	Toplam
QFT-GIT (+)	34	6	40
QFT-GIT (-)	3	30	33
TOPLAM	37	36	73

Sarkoidoz ve TBC lenfadenit hastalarında QFT-GIT testi pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu, $p=0,005$ ($p<0,05$).

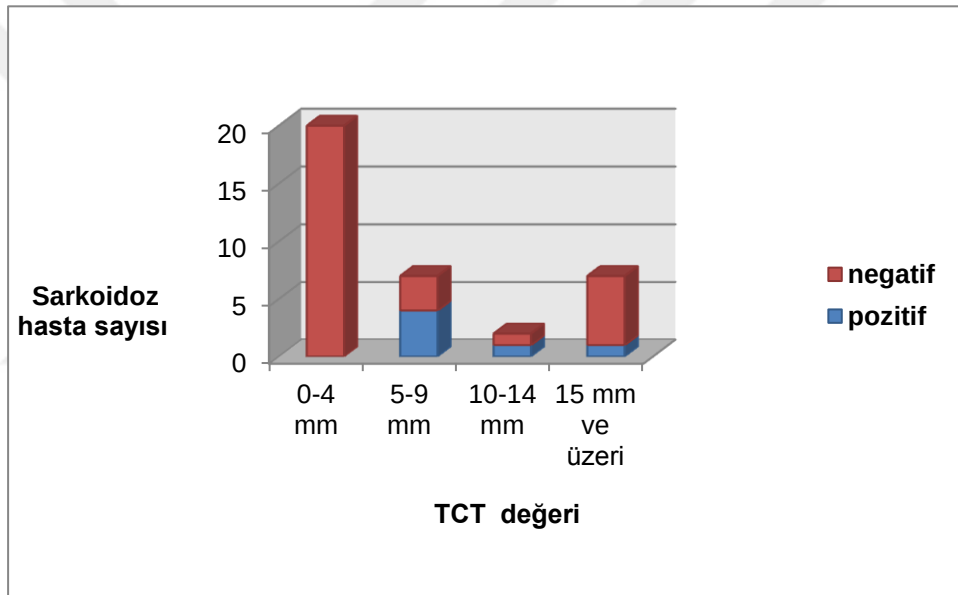
Çalışmamızda TBC lenfadenit hastalarının 23'ünde TCT gerçek pozitif, 14'ünde yalancı negatif idi. TBC lenfadenit için TCT'nin duyarlılığı %62, özgüllüğü %75, pozitif prediktif değeri %71, negatif prediktif değeri %65 olarak hesaplandı. Testin doğruluk oranı %68 olarak saptandı.

TBC lenfadenit hastalarının 34'ünde QFT-GIT gerçek pozitif, 3'ünde ise yalancı negatif idi. TBC lenfadenit tanısında QFT-GIT testinin duyarlılığı %92, özgüllüğü %83, pozitif prediktif değeri %85, negatif prediktif değeri %90 ve testin doğruluk oranı %87 olarak hesaplandı.

Duyarlılık (sensitivite); gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir. Özgüllük (spesifisite); gerçek sağlamlar içerisinde testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir. Pozitif prediktif değeri; test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür. Negatif prediktif değeri; test negatif (sağlıklı) sonucu verdiği zaman olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır. Doğruluk (Accuracy); testin toplam doğru tanı koyma oranıdır.

Sarkoidoz hastalarında TCT büyüklüğü ile QFT-GIT Test pozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; hastalar TCT ölçümlerine göre gruplandırıldı ve buna göre TCT büyüklüğüyle QFT-GIT test sonuçları arasındaki dağılım incelendi (şekil 5).

TCT 0-4 mm ölçülen 20 sarkoidoz hastasının hepsinde QFT-GIT testi de negatifti. TCT, 5-9 mm ölçülen 7 hastanın 3'ünde, 10-14 mm ölçülen 2 hastanın 1'inde, 15 mm ve üzerinde olan 7 hastanın 6'sında QFT-GIT testi negatif bulundu.

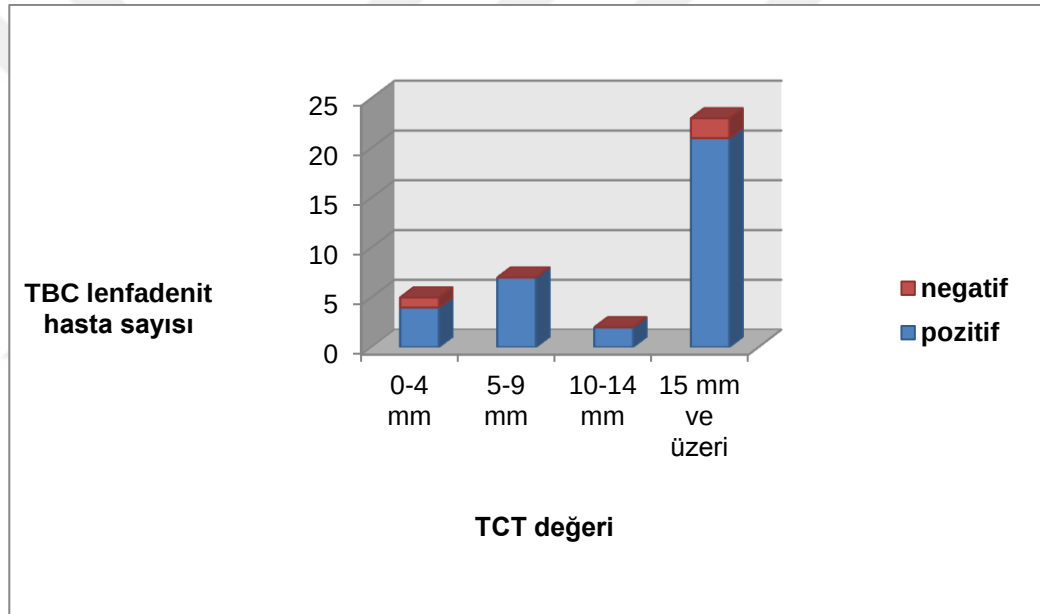


Şekil 5: Sarkoidoz Hastalarında TCT Ölçümlerine Göre QFT-GIT Sonuçları

Sarkoidoz hastalarında TCT büyüklüğüne göre QFT-GIT test sonucu dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. $p=0,367$, ($p> 0,05$).

TBC lenfadenit hastalarında TCT büyüklüğü ile QFT-GIT test pozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; hastalar TCT ölçümlerine göre gruplandırıldı ve buna göre TCT büyüklüğüyle QFT-GIT test sonuçlarının dağılımı incelendi (Şekil 6).

TCT 0 – 4 mm olan 5 hastanın sadece 1'inde QFT-GIT testi negatif bulundu. TCT 5-9 mm ve 10–14 mm olan 9 hastanın hepsinde QFT-GIT testi pozitif. TCT 15 mm ve üzerinde olan 23 hastanın ise 2'sinde QFT-GIT testi negatif.

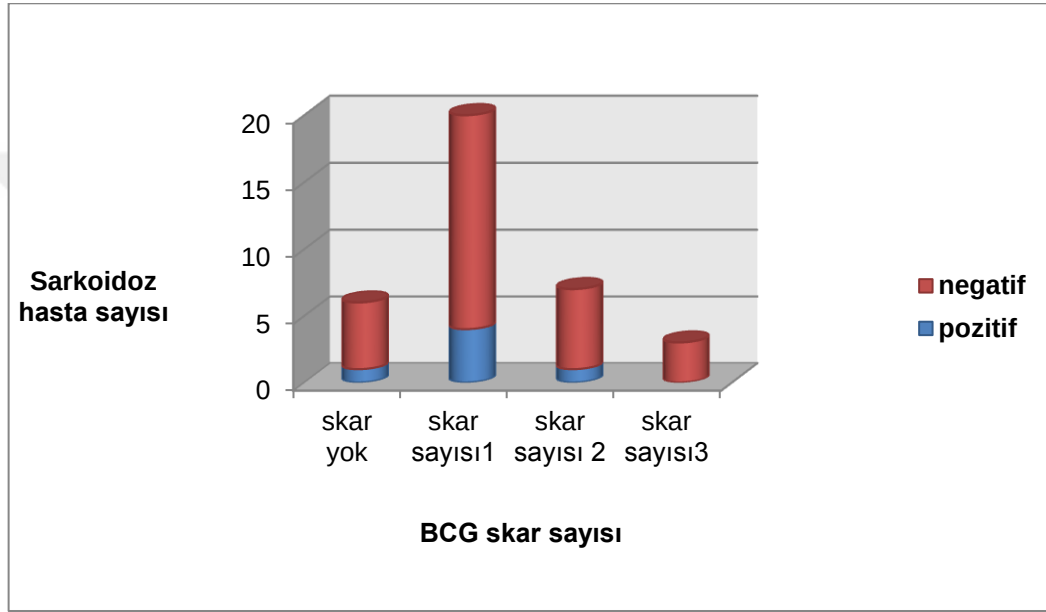


Şekil 6: TBC Lenfadenit Hastalarında TCT Ölçümlerine Göre QFT-GIT Sonuçları

TBC lenfadenitte TCT büyüklüğüne göre QFT-GIT test sonucu dağılımı incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. $p = 0,034$ ($p < 0,05$)

Sarkoidoz hastalarında BCG skar sayısına göre QFT-GIT testi sonuçları değerlendirildiğinde;

36 sarkoidoz hastasından BCG skarı olmayan 6 kişi vardı ve 5'inde QFT-GIT testi negatif bulundu. Skar sayısı 1 olan 20 hastadan 16'sında, 2 olan 7 hastadan 6'sında, 3 olan 3 hastanın hepsinde QFT-GIT testi negatif bulundu.

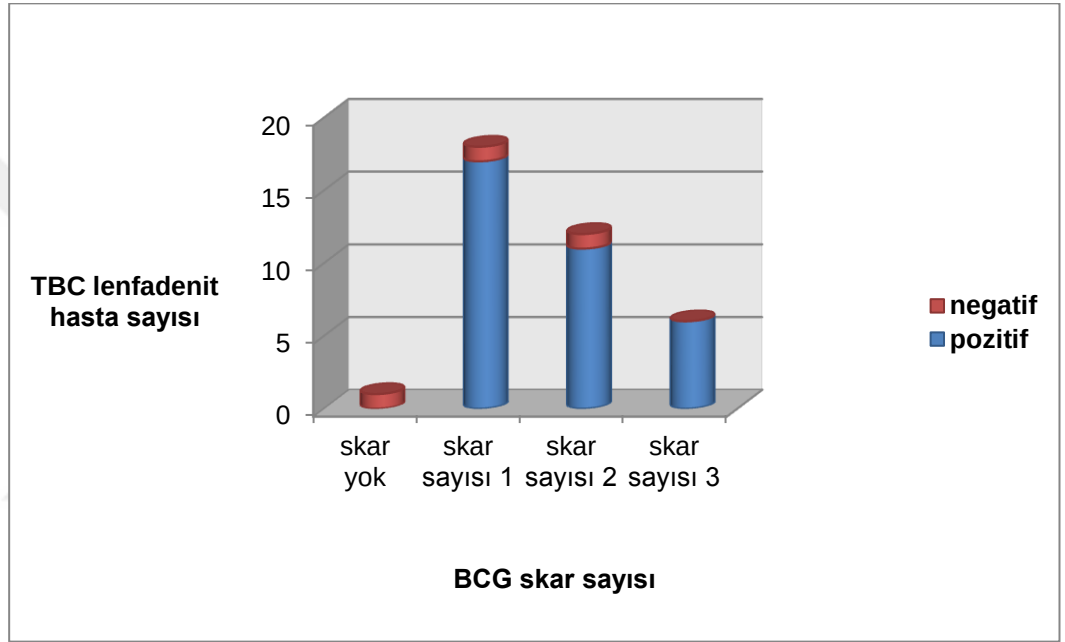


Şekil 7: Sarkoidoz Hastalarında BCG Skar Sayısına Göre QFT-GIT Sonuçları

Sarkoidozda BCG skar sayısı ile QFT-GIT test pozitifliği arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. $p=0,852$ ($p> 0,05$)

TBC lenfadenit hastalarında BCG skar sayısına göre QFT-GIT testi sonuçları değerlendirildiğinde;

37 TBC lenfadenit hastasından BCG skarı olmayan 1 hastada, 1 BCG skarı olan 18 hastanın 1'inde, 2 BCG skarı olan 12 hastanın 1'inde QFT-GIT testi negatifti. 3 skarı olan 6 hastanın hepsinde QFT-GIT pozitiflikti.



Şekil 8: TBC Lenfadenit Hastalarında BCG Skar Sayısına Göre QFT-GIT Sonuçları

TBC lenfadenit hastalarında BCG skar sayısı ile QFT-GIT pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı. $p=0,389$ ($p>0,05$)

Sarkoidoz hastalarında QFT-GIT testi ile TCT sonuçları arasındaki korelasyon (uyum) incelendiğinde; TCT negatif olan 27 hastadan 23'ünün QFT-GIT testi de negatifti. TCT pozitif olan 9 hastanın 2'sinin QFT-GIT testi de pozitifti.

Tablo 11: Sarkoidoz Hastalarında TCT ile QFT-GIT Karşılaştırılması

	QFT-GIT (+)	QFT-GIT (-)	TOPLAM
TCT (+)	2	7	9
TCT (-)	4	23	27
Toplam	6	30	36

Sarkoidoz hastalarında QFT- GIT testi ile TCT sonuçları arasında anlamlı korelasyon bulunmadı $p=0,618$ ($p>0,05$).

TBC lenfadenit hastalarında QFT-GIT testi ile TCT sonuçları arasındaki korelasyon (uyum) incelendiğinde; TCT pozitif olan 23 hastanın 21'inde QFT-GIT testi pozitif bulundu. TCT negatif olan 14 hastanın 1'inde QFT-GIT testi negatif bulundu.

Tablo 12: TBC Lenfadenit Hastalarında TCT ile QFT- GIT Karşılaştırılması

	QFT-GIT (+)	QFT-GIT (-)	TOPLAM
TCT (+)	21	2	23
TCT (-)	13	1	14
Toplam	34	3	37

TBC lenfadenit hastalarında QFT-GIT testi ve TCT sonuçları arasındaki uyuma bakıldığında anlamlı korelasyon saptandı, $p=0,028$ ($p<0,05$).

Sarkoidozda hastalığın evresi ile TCT ve QFT-GIT Test sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde; 36 sarkoidoz hastasından evre 1 olan 26 hastanın 21'inde, evre 2 olan 10 hastanın 6'sında TCT negatifti. Evre 1 olan 26 hastanın 2'sinde, evre 2 olan 10 hastanın 4'ünde QFT-GIT testi pozitif.

Tablo 13: Sarkoidoz Hastalarında Evreye Göre TCT ve QFT-GIT Sonuçları

	TCT (+)	TCT (-)	QFT-GIT (+)	QFT-GIT (-)
Evre 1	5	21	2	24
Evre 2	4	6	4	6
Toplam	9	27	6	30

Sarkoidozda hastalığın evresi ile TCT sonuçları incelendiğinde anlamlı ilişki bulunmadı $p = 0,309$ ($p > 0,05$) Evre ile QFT-GIT sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunmadı $p = 0,193$ ($p > 0,05$).

TBC lenfadenitte TCT pozitifliğine göre QFT-GIT testinin duyarlılığı araştırıldığında; 37 hastadan TCT'si pozitif olup QFT-GIT de pozitif olduğu 21 hasta, TCT'si negatif olup QFT-GIT de negatif olduğu 1 hasta vardı.

Tablo 14: TBC lenfadenitte TCT pozitifliğine göre QFT-GIT duyarlılığı

	TCT (+)	TCT (-)	Toplam
QFT-GIT (+)	21	13	34
QFT-GIT (-)	2	1	3
Toplam	23	14	37

Duyarlılık %91,30 (TCT'si pozitif olup QFT-GIT de pozitif olması); özgüllük (TCT'si negatif olup QFT-GIT de negatif olması) %71,48; pozitif prediktif değeri %61,76; negatif prediktif değeri %33,33 ve testin doğruluğu %59,45 olarak saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Lenfadenopati, eksojen veya endojen bir ajana karşı lenf nodunun verdiği cevap sonrası oluşur. Mikroorganizmalar, otoimmün hastalıklar, yabancı cisimler immün yetmezlikler ve tümörler olası sebeplerdir. Hiçbir mikroorganizmanın tespit edilemediği vakalarda “lenfadenopati”, mikroorganizmaların sebep olduğu vakalarda “lenfadenit” terimi kullanılmaktadır.^[101]

Gelişmekte olan ülkelerde, lenfadenopati yapan hastalıkların %30-52’si tüberküloza bağlanırken, bu oran gelişmiş ülkelerde %1,6 civarındadır. TBC enfeksiyonu kontrolünün giderek zorlaştığı günümüzde, ülkemiz gibi TBC açısından yüksek endemik bölgelerde özellikle ekstrapulmoner TBC tanısında problemler yaşanmaktadır. Ekstrapulmoner tüberkülozda basil sayısının daha az olması ve tutulan doku ve organlara ulaşmanın daha güç olması nedeniyle tanının bakteriyolojik olarak doğrulanması, daha zordur. Tüberküloz, her türlü hastalığı taklit edebildiği için her türlü klinik ve radyolojik görünümde tüberküloz ön tanılar arasında düşünülmelidir. Erişkinlerde primer tüberkülozun bir bulgusunun da hiler veya mediastinal lenfadenopati olabileceğinin göz ardı edilmesi tüberkülozun yanlış tanısının önemli sebeplerindendir.^[102]

Mediastinal benign granülomatoz lenfadenopati ayırıcı tanısında sıkça karşılaşılan hastalıklardan bir diğeri sarkoidozdur. Sarkoidozun tanısı uyumlu klinik, radyolojik ve histopatolojik tablo varlığında diğer tanıların dışlanması esasına dayanmaktadır. Çalışmamızda kesin sarkoidoz evre1 ve evre 2 tanısı konulmuş 36 hastanın ve kesin TBC lenfadenit tanısı konulmuş 37 hastanın özellikleri incelendi. Tüberküloz tanısında 2000’ li yıllarda ortaya çıkan interferon gama ölçümüne dayanan yöntemlerden birisi olan *QuantiFERON–TB Gold* (in tube) testinin evre 1 ve evre 2 sarkoidoz hastaları ile TBC lenfadenit hastalarındaki sonuçları değerlendirildi.

Dünyada yaygın gözlenen sarkoidoz, her iki cinsiyette, tüm ırk ve yaşlarda görülebilir. Bazı çalışmalarda kadınlarda sarkoidozun görülme sıklığının erkeklerin 2 katı olduğu belirtilse de çoğu çalışmada bu oran kadınlarda “hafif artmış sıklık” şeklinde belirtilmiştir.^[103] Çalışmamızda sarkoidoz hastalarının %52,8’i (19 kişi) kadın, %47,2’si (17 kişi) erkekti.

Sarkoidoz 20-29 yaşlarında çoğunlukla 40 yaş altında görülür. 50 yaş üzerindeki kadınlarda ikinci bir zirve yapar. Çalışmamızda sarkoidoz hastalarının yaş ortalaması $42,2 \pm 17,2$ (18– 80) olarak bulundu. Bu sonuç, dünya literatürü ile uyumlu olmamakla birlikte Türkiye’de yapılan ve hastalığın daha çok 30-50 yaş arasında görüldüğünü saptayan çalışmalarla uyumludur.^[104]

Kostina ve ark., sarkoidozlu olgularda %1,6 oranında TBC’li olguyla temas, %0,7’sinde TBC geçirme öyküsü bildirmişlerdir.^[105] TBC sonrası sarkoidoz tespit edilen olgular için; *“sıklığı fazla olan bir hastalığın (TBC) varlığına, nadir görülen bir hastalık (sarkoidoz) da eşlik edebilir”* ifadesi kullanılmıştır.^[106] Çalışmamızda sarkoidoz hastalarının 8’inde (%22,2) TBC temas öyküsü bulunurken, 28’inde (%77,8) TBC temas öyküsü yoktu. TBC ile temasın literatüre göre yüksek bulunmuş olması, ülkemizin TBC enfeksiyonu için yüksek endemik bölgede yer almasıyla ilgili olabilir.

Sarkoidozda klinik belirtiler ırka, hastalığın süresine, tutulan organa, tutulum yaygınlığına ve granümatöz olayın aktivitesine bağlıdır. ACCESS çalışması sonuçları ile uyumlu olarak çalışmamızda en çok görülen semptomlar nefes darlığı (%44,4), öksürük (%22,2), göğüs ağrısı (%19,4) idi.^[107]

Hastalar başvuru anındaki radyolojik bulgularına göre sınıflandırıldığında 26 hasta (%72,2) evre 1, 10 hasta (%27,8) evre 2 olarak saptandı. Türkiye’den yapılmış diğer yayınlarda da benzer şekilde ilk başvuru anındaki hastaların çoğunluğunun evre 1 ve 2’de olduğu bildirilmiştir.^[104]

Sarkoidozun tanısı klinik, radyolojik ve histolojik benzer tabloları yapan hastalıkların dışlanması ile konulur. Yaklaşık 50 yıldır intratorasik sarkoidozun tanısında pek çok invaziv girişim kullanılmakta ve sonuçları bildirilmektedir.

Son 20 yıldır yüksek tanı getirisi ve düşük komplikasyon oranı nedeniyle sarkoidozda diagnostik prosedür olarak FOB tercih edilmektedir. Çetinkaya ve ark.nın yaptıkları çalışmada 10 sarkoidoz (evre 1 ve evre 2) olgusunun sekizine (%87,5) TBAB ile tanı konulmuştur.^[108]

Wong ve ark. çalışmasında radyolojik olarak %74’ü evre 1, kalanı evre 2 olan 65 hastanın 68’i hiler, 134’ü mediastinal lenf nodlarının 77’si EBUS-TBİA ile örneklenmiş, 62 (%96,8) hastada granülom veya lenfoid hücreler saptanmış, 56 hastada (%87,5) sarkoidoz tanısı konulmuştur.^[109]

Tabak L ve arkadaşlarının 147 sarkoidoz hastasını incelediği çalışmada hastaların 127'sine (%86,3) TBAB, 9'una (%6,1) cilt biyopsisi, 7'sine (%4,7) mediastinoskopi, 3'üne (%2) lenf bezi biopsisi ve 1'ine (%0,6) transtrakeal iğne aspirasyon biyopsileriyle tanı konulmuştur.^[110]

Baran A ve arkadaşlarının 70 sarkoidoz olgusunu incelediği çalışmasında hastaların %40'ına TBAB ile, %26'sına klinik-radyolojik olarak, %18'ine mediastinoskopi, %10'una cilt ve %6'sına da lenf bezi biopsisi ile tanı konulmuştur.^[111]

Çalışmamızda 36 sarkoidoz hastasından 17'sine (%47,2) EBUS-TBİA ve 9'una TBAB (%25), 7'sine mediastinoskopi (%19,4) ve 3'üne diğer yöntemler ile (1'ine açık akciğer biopsisi, 2'sine bronş biopsisi) ile histopatolojik olarak (non kazeifiye nekrotizan granulomatoz iltihap) tanı konmuş ve klinik bakteriyolojik takiple TBC ekarte edilmiştir. (ort. takip süresi; $14,6 \pm 12,3$ ay idi). Klinik ve radyolojik olarak tanı konulmuş olgu bulunmamaktaydı.

Sarkoidozda geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunda azalma nedeniyle %30-70 tüberkülin cilt testi negatif bulunur. Baran ve ark.nın 7 yılı kapsayan bir çalışmasında sarkoidozlu hastaların %67'sinde PPD negatifliği gözlenmiştir.^[111] Çalışmamızda ise 36 sarkoidoz hastasının 27'sinde (%75) TCT negatif, 9'unda (%25) TCT pozitif, 6'sında (%16,7) QFT-GIT pozitif, 30'unda (%83,3) QFT-GIT negatif olarak bulundu. Sarkoidoz hastalarındaki TBC enfeksiyonu varlığını dışlamada halen kullanılmakta olan TCT'nin QFT-GIT testine göre pozitifliği küçümsenmeyecek oranda daha yüksek saptandı.

Gerek histopatolojik kesin tanı koyma imkanı açısından gerekse eş zamanlı *mycobacterium tuberculosis* ve diğer olası enfeksiyöz ajanlar için kültür materyali elde etme kolaylığı sağladığından bronkoskopik incelemenin değeri büyüktür. Ancak hastanın herhangi bir girişimsel işlemi kabul etmediği durumlar başta olmak üzere başvuru tanısal prosedürlerin çoğunun hem maliyet oranları hem de komplikasyon riskleri gözönünde bulundurulmalıdır. Buna göre çeşitli laboratuvar ve radyolojik yöntemlerin tanısal getirisi giderek önem kazanmaktadır.

QuantiFERON-TB Gold (inTube) testi, tüberküloz basili ile enfekte kişinin kanında *ESAT-6*, *CFP-10*, *TB 7,7* antijenleri ile in vitro olarak salgılanan *IFN-γ*'nın *ELİSA* yöntemi ile saptanması esasına dayanmaktadır. *QFT-GIT* testinin tüp versiyonudur ve örnek toplama aşamasını daha kolay hale getirmiştir. Sarkoidoz ve TBC lenfadenit hastalarından elde ettiğimiz *QFT-GIT* test sonuçlarını ve TCT ölçümlerini *IFN* bazlı diğer yöntemlerle yapılmış çalışmalarla karşılaştırdık.

QFT-GIT Test sonuçları ve TCT ölçümleri karşılaştırıldığında;

TBC lenfadenit hastalarında QFT-GIT test sonuçları ve TCT ölçümleri karşılaştırıldığında;

Lalvani A ve ark. 47 tüberküloz ve 47 tüberküloz dışı hastalığı olan kişilerde *ESAT-6* ile uyarılmış *IFN-γ* testinin ve TCT sonuçlarının karşılaştırdıkları çalışmalarında, tüberküloz olan 47 olgunun 45'inde ve tüberküloz dışı hastalığı olan 47 kişinin (36'sı BCG aşıllı) ise sadece 4'ünde *IFN* testini pozitif bulunmuştur. Tüberküloz hasta grubunda testin duyarlılığı %96, özgüllüğü %92 olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada tüberküloz hastalığı olan 26 kişiye TCT yapılmış ve bunların 18'inde (%69) TCT pozitif bulunmuştur; TCT'nin duyarlılığı %69 olarak bildirilmiştir. İki tanı yöntemi arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark bulunmuştur. ($p=0,003$)^[112]

Mori ve ark., BCG aşısı olmuş ve tüberküloz basili maruziyeti düşük 216 olgu (Grup I) ile kültürle doğrulanmış 118 aktif tüberküloz olgusunda (Grup II) *Quantiferon-TB Gold* testini kullanmışlardır. Grup I olgularında *QFT* testinin özgüllüğü %98,1 olarak bulunurken, olguların %64,6'sında TCT 10 mm'nin üzerinde saptanmıştır. Grup II'de ise duyarlılık %89,0 olarak bulunurken, TCT olguların %63,9'unda 10 mm üzerinde saptanmıştır. Sonuçta *QFT-GIT* testi aktif tüberküloz olgularında yüksek duyarlığa sahip olarak değerlendirilmiştir.^[113]

Çağlayan V'nin (Hastane Çalışanlarında Latent Tbc Enfeksiyonu Tanısında TCT ile Quantiferon TB-Gold Testinin Karşılaştırılması) tez çalışmasında BCG aşıllılarda TCT pozitifliğine göre *QFT-GIT* testinin duyarlılığı %80, özgüllüğü %80 olarak bulunmuştur. Temaslı ve LTBI taramasında *IFN-γ* salınımına dayalı testlerin daha değerli olduğu öngörülmüştür.^[114]

Kobashi Y. ve ark.nın 50 sağlıklı gönüllü, 50 aktif TBC, 100 NTM hastasında ELİSA yöntemi ile tam kan *IFN-γ* düzeylerini değerlendirdiği çalışmasında sağlıklı gönüllülerin %64'ünde TCT negatif, %94'ünde *QFT-GIT* testi negatif bulunmuştur. Aktif TBC hastalarının %64'ünde TCT pozitif ve %96'sında *QFT-GIT* pozitif, non tüberküloz mikobakteri hastalarının ise %60'ında TCT pozitif ve %7'sinde *QFT-GIT* pozitif bulunmuştur. Tüberküloz hasta grubu için yanlış negatif *QFT-GIT* (%4) ve yanlış negatif TCT (%36) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). *QFT-GIT* testinin duyarlılığı %86, özgüllüğü ise %94 olarak bildirilmiştir.^[115]

Literatürde TBC lenfadenit serilerinde, TCT pozitiflik oranı %72-%95 arasında bildirilmiştir.^[116-118] Çalışmamızda 37 tbc lenfadenit hastasının 23'ünde (%62,2) TCT pozitif bulundu. TBC lenfadenit tanısında TCT'nin duyarlılığı %62, özgüllüğü %75 olarak hesaplandı.

Sarkoidoz hastalarında QFT-GIT Test sonuçları ve TCT ölçümleri karşılaştırıldığında;

Drake W'nin çalışmasında ELİSpot yöntemi ile 26 sarkoidoz, 24 PPD(-), 8 PPD(+) kişide periferik kan mononükleer hücrelerinin mikobakteri antijenlerine (*ESAT-6* ve *KAT G*) cevabı ölçülmüştür. 26 sarkoidozdan 15'i (%58), 24 PPD(-) kişiden 1'i ($p<0,0001$), 8 PPD(+) kişiden 7'si ($p=0,21$) *KATG peptid 13* veya *ESAT 6 peptid 14*'ü tanımıştır. Bu çalışma ilk kez sarkoidoz hastalarında, kültür negatif ve histolojik olarak sarkoidoz olduğu halde, kanda mikobakterial antijenle uyarılmış T hücre cevap sıklığının ve miktarının PPD(+)'ler ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir. Çalışmanın mikobakterial antijenlerin sarkoidoz patogeneğinde rolü olduğu hipotezini desteklediği belirtilmiştir.^[119]

Nishino K. ve ark.nın yaptığı çalışmada 14 sarkoidoz ve 10 sağlıklı kişide periferik kan lenfositlerinin PPD ile uyarıma cevap olarak ürettiği *IFN-γ*, ELİSA yöntemi ile ölçülmüş ve TCT ile karşılaştırılmıştır. (Her iki gruptaki bütün hastalarda BCG skarı mevcuttur). Sarkoidoz hastalarının 8'ine TCT uygulanmış, bunların 4'ünde negatif ölçülmüştür. Kontrol grubundakilerin hepsinde TCT pozitif ölçülmüştür. Sarkoidoz hastalarının periferik kan lenfositlerinin PPD'ye cevabı daha zayıf saptanmıştır ancak TCT negatifliği ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.^[120]

İnui ve ark.nın, 90 sarkoidozlu hastayı (29 erkek 61 kadın) kapsayan çalışmalarında sarkoidozlu hastalardaki *QFT-GIT* sonuçları ile TCT sonuçları kaydedilmiş, hastalara klinik radyolojik görünümleri ve non kazeifiye granülomatöz reaksiyonun gösterildiği histopatolojik bulgularla tanı konulmuştur. Geçirilmiş TBC enfeksiyonu veya TBC temas öyküsü bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. 90 hastanın 3'ünde *QFT-GIT* pozitif bulunmuş, bu hastalarda 1 yıllık takipte tbc enfeksiyonuna dair bulgulara rastlanmamıştır. Japonya gibi TBC enfeksiyonu açısından düşük risk grubunda olan bir ülkede *QFT-GIT* testinin, latent TBC enfeksiyonu varlığını göstermede TCT'den daha yüksek özgüllüğe sahip olduğu kanısına varılmıştır.^[121]

Ravn P'nin tüberküloz şüphesi olan 82 kişi ve sağlıklı BCG aşılı 39 gönüllüde *QFT-GIT* uyguladığı çalışmasında 82 kişiden 48'inde aktif tüberküloz saptanmıştır. Bu çalışmada *QFT-GIT* testinin özgüllüğü %60, duyarlılığı %85 bulunmuştur. *QFT-GIT* testi sonuçları, mikroskopi ve kültür sonuçlarıyla birlikte değerlendirildiğinde özgüllüğü %96'ya çıkmıştır.^[122]

Çalışmamızda *Quantiferon TB-Gold (in tube)* yöntemi ile tam kan IFN- γ düzeyini ölçtük. 36 sarkoidoz hastasının 6'sında (%16,7) *QFT-GIT* testi pozitif bulundu. 37 TBC lenfadenit hastasından 3'ünde *QFT-GIT* testi negatif bulundu. *QFT-GIT* testi negatif olan hastalar aynı zamanda diabetes mellitus, HIV ve KBY hastasıydı. Testin negatifliği takipler sırasında tanı konulan ek hastalıklara bağlandı. İmmünsüpresyon yapan ek hastalık varlığında *QFT-GIT* testinin negatif sonuç verebileceği yayınlarda da belirtilmiştir. TCT nin TBC lenfadenit için TCT nin duyarlılığı %62, özgüllüğü %75, pozitif prediktif değeri %71, negatif prediktif değeri %65 olarak hesaplandı. TBC lenfadenit tanısında *QFT-GIT* testinin duyarlılığı %92, özgüllüğü %83, pozitif prediktif değeri %85, negatif prediktif değeri %90 olarak hesaplandı. *Sarkoidoz ve TBC lenfadenit hastaları arasında TCT sonuçları ve QFT-GIT sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (TCT için $p=0,021$; $p<0,05$, QFT-GIT için $p=0,00$; $p<0,05$)*

Bu iki hastalığın ayırıcı tanısında *QFT-GIT* testinin kullanılabileceğine dair olgu sunumları dışında bir çalışmaya rastlanmadı. Bununla birlikte TBC mi sarkoidoz mu olduğu belirlenememiş olgularda testin kullanılabileceğini öneren araştırmalar incelendi.

Litinsky l'nın yayınladığı bir olgu sunumunda, daha önce tekrarlanan lenf nodu ve sinoviya biyopsileriyle non kazeöz granulomların tesbit edildiği, tüberküloz kültürlerinin negatif, TCT nin negatif olması ve kortikosteroide yanıtı ile sarkoidoz tanısı konulan hastada sonradan kronik artrit nedeniyle araştırıldığında tanının tüberküloza değiştirildiği anlatılmıştır. Buna benzer vakaların sarkoidoz ve TBC arasındaki ilişkiye dikkati çektiği, bazen aynı hastada sarkoidoz ve TBC tanılarının art arda konulabildiği belirtilmiştir.^[123]

Tabak L ve ark. yaptığı bir çalışmada yanlışlıkla tüberküloz tanısı alan 23 sarkoidoz hastası incelenmiş, tüberküloz ve sarkoidoz hastalıklarının klinik olarak birbirine benzediği, özellikle tüberküloz insidansının yüksek olduğu ülkelerde ayırımın güç olduğu vurgulanmıştır.^[124]

Breen ve ark. plörezi ve asit tablosuyla başvuran ve her türlü girişime rağmen sarkoidoz TBC ayırımını yapamadıkları bir vakayı sunmuşlardır. TCT'si negatif olan hastadan alınan plevra sıvısı ve asit mayiinde bakılan PPD'ye karşı IFN yanıtının yüksek olması ile TBC tanısı konularak anti tbc tedavisine başladıkları ve yanıt aldıklarını bildirmişlerdir.^[125]

Burton BJ ve ark. yaptığı bir çalışmada inflamatuvar optik nöropatili bir hastanın sarkoidoz tüberküloz ayırımının klinik ve labaratuvar testleri ile yapılamadığı için BAL'da PPD spesifik interferon gama düzeyine bakıldığını, bu düzeyin düşük olması nedeniyle hastanın sarkoidoz kabul edildiğini, sistemik steroid tedavisi ile lezyonların ve semptomların gerilediğini belirtmişlerdir. Bu yaklaşımın klinik ve diğer labaratuvar tesleriyle ayırımın yapılamadığı olgularda yararlı olabileceği belirtilmiştir.^[126]

QFT-GIT Testi ve TCT endurasyon çapı arasındaki uyum araştırıldığında;

Makas E'nin tez çalışmasında (Sarkoidoz Hastalarında Tam Kan QuantiFERON-TB Gold In Tube Testi Sonuçlarının Tüberkülin Cilt Testi ile Karşılaştırılması) tanısı kesin olan 41 sarkoidoz ve 15 tüberküloz hastası değerlendirilmiş, sarkoidozda ve TBCde TCT büyüklüğüne göre *QFT-GIT* test sonuçları incelendiğinde anlamlı ilişki saptanmamıştır (sarkoidoz için $p=0,321$ ($p>0,05$) Tüberküloz için $p= 0,267$ ($p>0,05$)).^[127]

Pottumarthy S ve ark.nın 455 olgu (237 göçmen, 127 hastane çalışanı, 91 hasta) üzerinde yaptığı çalışmada TCT endurasyon çapları 0, 1-9, 10-19 ve 20 mm üzeri dört gruba ayırarak *QFT-GIT* test ile korelasyonunu değerlendirmiş ve tüm gruplarda TCT endurasyon çapı ile *QFT-GIT* test cevabı arasındaki korelasyon anlamlı bulunmuştur. (spearman kat sayısı 0.61; $p<0,001$)^[128]

Johnson ve arkadaşlarının 54 tıp öğrencisini örneklem olarak yaptıkları çalışmada ise TCT ve *QFT-GIT* test cevabının şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (spearman korelasyon katsayısı= 0.17; $p= 0.22$).^[129]

Çalışmamızda; TCT ölçümlerini 0-4, 5-9, 10-14, 15 mm ve üzeri olarak gruplandırdığımızda sarkoidoz hastalarında QFT-GIT test sonuçları ile TCT ölçümü arasında korelasyon saptanmadı. ($p=0,367$; $p>0,05$). Tüberküloz lenfadenit hastalarında QFT-GIT test sonuçları ile TCT ölçümleri arasında korelasyon saptandı ($p=0,034$; $p<0,05$).

BCG aşısı ile QFT-GIT test sonuçları karşılaştırılarak BCG'nin teste etkisi araştırıldığında;

Lee ve ark. çalışmasında tüberküloz temaslı 39 sağlık çalışanında TCT %84.6 oranında pozitif bulunurken, Quantiferon-TB Gold testi %10.2 oranında pozitif bulunmuştur. BCG aşılmasının rutin yapıldığı ve tüberküloz için orta endemik bir ülke olan Tayvan'da, LTBI taramasında IFN- γ salınımına dayalı testlerin, TCT'ne göre daha duyarlı olduğu ve QFT-GIT testinin BCG aşısından etkilenmediği saptanmıştır.^[130]

Brock I ve ark, tüberküloz için düşük endemik bölge olan Danimarka'da yaptıkları çalışmalarında, 40'ı BCG aşısı olmuş 125 tüberküloz temaslı olguya, Quantiferon-TB Gold, Quantiferon-TB testi ve TCT uygulamışlardır. Quantiferon-TB testi ve TCT sonuçlarının BCG durumundan etkilendiği gözlenirken, Quantiferon-TB Gold testinde spesifik antijen kullanıldığı için, LTBI taramasında BCG durumundan etkilenmediği gözlenmiştir.^[131]

Çevik A'nın (Tüberküloz Hastalarının Ev İçi Temaslılarında LTBI Tanısında TCT ve QTF-GIT Testlerinin Karşılaştırılması) tez çalışmasında 24 akciğer tüberkülozu hastasının 69 ev içi temaslısına QFT-GIT testi ve TCT uygulanmıştır. 53 BCG aşıllı olgunun 21'inde, 16 aşısız olgunun ise 7'sinde

QFT-GIT testi pozitif bulunmuştur. QFT-GIT testinin BCG aşısından etkilenmediği gösterilmiştir ($p>0,05$)^[132]

Çalışmamızda sarkoidoz ve TBC lenfadenit hastalarında BCG skar sayısı ile QFT–GIT test sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Sarkoidoz hastaları için $p= 0,852$ ($p>0,05$); tüberküloz lenfadenit hastaları için $p= 0,389$ ($p>0,05$) değerleri bulunarak QFT-GIT Testinin BCG'den etkilenmediği gösterilmiş oldu.

QFT-GIT testiyle TCT pozitifliği arasındaki uyum (korelasyon) değerlendirildiğinde;

Mazurek ve arkadaşları 1226 kişinin TCT ve QFT-GIT testi değerlerini, tbc riskine göre dört gruba ayırdıkları bir çalışmada karşılaştırmışlardır. Grup 1'de tüberküloz açısından bilinen bir risk faktörü olmayanlar, grup 2'de latent tüberküloz açısından yüksek riskli olanlar, grup 3'te tüberküloz nedeniyle tetkik edilen hastalar ve grup 4'te ise daha önce kültür konfirme tüberküloz tanısı alanlar yer almaktaydı. Grup 1'de uyum %91,8 ($n= 98$, $k=0,17$), 2. grupta %84,9 ($n=947$, $k=0,55$), 3. grupta %78,7($n=94$, $k=0,41$) ve 4.grupta %69 ($n=56$, $k=0,55$) olarak bulundu. Ancak TCT testi pozitif olanlarda uyum (QFT-GIT testinin de pozitif olması) %65 iken TCT testi negatif olanlarda (QFT-GIT testinin de negatif olması) %90 olarak bulunmuştur.^[133]

Pottumarty ve ark. yaptığı çalışmada tüberküloz risk grubuna göre üçe ayırdıkları olguların TCT ve QFT-GIT sonuçları karşılaştırılmıştır. Birinci grup göçmenlerde $n=237$ TCT ile QFT-GIT arasındaki uyum %64 (kappa değeri 0.55), ikinci grupta hastane çalışanları $n=127$ TCT testi ile QFT-GIT arasındaki uyum %68 (kappa değeri 0,26) ve üçüncü grup hastalarda iki test arasındaki uyum %81 (kappa değeri 0.65) olarak bulunmuştur.^[128]

Taggart ve ark. tüberküloz riski açısından iki gruba ayırdıkları olguları TCT ve QFT-GIT testi ile karşılaştırmışlardır. Birinci gruba tüberküloz riski düşük ve BCG aşısı olmayanlar ($n=66$); ikinci gruba ise tüberküloz prevelansı yüksek ve BCG aşıları dahil edilmiştir. Birinci grupta iki test arasındaki uyum %90,9, ikinci grupta ise %41,4 olarak bulunmuştur.^[134]

Pai ve arkadaşlarının Hindistan'da 719 hastane çalışanı arasında yaptıkları çalışmada TCT ve QFT testi arasındaki uyum (TCT 10 mm ve üzeri) %81 olarak bulunmuştur. BCG aşıllı kişilerde bu iki test arasındaki uyum %80,4 bulunmuştur.^[135]

Brock ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 125 tüberküloz temaslıda (BCG aşıllı 85 aşısız 40) QFT-GIT testi ve TCT testi karşılaştırılmış ve uyumu iyi bulunmuştur ($k=0.86$).^[131]

Makas E' nin, (Sarkoidoz Hastalarında Tam Kan QuantiFERON-TB Gold In Tube Testi Sonuçlarının Tüberkülin Cilt Testi ile Karşılaştırılması) tez çalışmasında tanısı kesin olan 41 sarkoidoz ve 15 tüberküloz hastasında QFT-GIT ve TCT sonuçları arasındaki korelasyon incelenmiş, sarkoidoz hastaları için anlamlı korelasyon bulunmazken $p=0,174$ ($p>0,005$); tüberküloz hastaları için anlamlı korelasyon saptanmıştır. $p=0,040$ ($p<0,05$).^[127]

Çalışmamızda TBC lenfadenit hastalarında QFT-GIT testi ile TCT arasındaki uyuma bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı, ($p=0,028$, $p<0,05$) sarkoidoz hastalarında QFT-GIT testi ve TCT sonuçları arasındaki korelasyon incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. ($p=0,618$, $p > 0.05$) TCT ile QFT-GIT testi arasında TBC lenfadenit hastalarının aksine sarkoidoz hastalarında pozitif korelasyon izlenmemesi , ayırıcı tanıda halen kullanılmakta olan TCT'nin yerine QFT-GIT testinin kullanılmasının daha yararlı olabileceğini düşündürmüştür.

TBC lenfadenit hastalarında referans test TCT, tarama testi QFT testi alınarak TCT pozitifliğine göre QFT-GIT duyarlılığı araştırıldı. Duyarlılık %91,30 (TCT'si pozitif olup QFT-GIT de pozitif olması); özgüllük (TCT'si negatif olup QFT-GIT de negatif olması) %71,48; pozitif prediktif değeri %61,76; negatif prediktif değeri %33,33 ve doğruluğu %59,45 olarak saptanmıştır. TCT pozitif iken QFT-GIT testinin negatif olmasının BCG aşısına ve non tüberküloz mikobakteri enfeksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Sarkoidoz etyolojisinde tüberkülozun rolüne bakıldığında;

Çalışmamızda 36 sarkoidoz hastasından 6'sında QFT-GIT Test pozitifliği ve 9'unda da TCT pozitifliği saptanmış olması, TBC insidansının yüksek olduğu ülkemiz koşullarını gözönüne aldığımızda QFT-GIT pozitif olan 6 sarkoidoz hastasının aynı zamanda enfekte TBC olguları olabileceği öngörüsüyle TBC enfeksiyonu açısından takipte tutulmaları gereğini düşündürebilir. Bu sonuçlar sarkoidoz etyolojisinde tüberkülozun rolünü destekleyebilir.

Sarkoidozlu hastalarda çeşitli antijenlere karşı normalden fazla jeneralize poliklonal immünglobulin sentez edilmesi tek bir ajanı etken olarak göstermeyi zorlaştırmaktadır. Moleküler biyolojik tekniklerin kullanımıyla özellikle mikobakterilerin etyolojideki rolü aydınlatılmaya çalışılmıştır. Sarkoidli dokularda veya BAL örneklerinde mikobakteriyel DNA veya RNA aranmıştır.

Literatürde sarkoid lezyonlarında mikobakteriyel DNA'yı tespit eden ve edemeyen çalışmalar mevcuttur. Richter E ve ark.nın,TBC'li olguları kontrol grubu olarak değerlendirdiği çalışmasında TBC'li olguların akciğer dokusu ve BAL hücrelerinde mikobakteriyel DNA tespit edilirken, sarkoidozlu 24 olgunun sadece birinde mikobakteriyel DNA saptanabilmiştir.^[136]

Ikonomopoulos JA ve ark., mikobakteriyel hücre duvarının komponentleri olan tüberkülostearik asit ve muramil peptidi sarkoid nodüllerinde gösterdikleri çalışmalarını,mikobakteriyel etyoloji için indirekt kanıt olarak sunmuşlardır.^[137]

Popper ve ark.nın görüşü bazı sarkoidozlularda "hücre duvarına sahip olmayan mikobakterilerin" persistan intraselüler DNA'sının etken olabileceği şeklindedir.^[138] *Mycobacterium tuberculosis*'in hücre duvarına sahip olmayan formlarının sarkoidozlu olguların kanında kültür ile yüksek oranda üretildiği ancak hiçbir kontrol grubu olgusunda üretilmediği Almenoff ve arkadaşlarının çalışmasını^[139] Brown ve arkadaşlarının çalışması izlemiştir.

Brown ve ark, sarkoidozlu olgu grubu ve kontrol grubunda mikobakterinin hücre duvarına sahip olmayan formlarını benzer yüzdelerle (sırasıyla %38 ve %41) üretmişler, bu tip bakteri formlarını sarkoidozlu olguların kanında araştıran bu ilk çalışmanın sonuçları böyle bir etyolojik ilişkiyi desteklememiştir.^[140]

Ikonomopoulos JA ve ark.nın çalışmalarında sarkoidozlu olguların BAL materyali farelere intratrakeal inokülasyon ile verilmiştir. Farelerin büyük bir bölümünde (13/25) kazeifiye olmayan granülomatöz inflamasyon saptanırken, hiçbir farede doku kültürü, Ziehl- Neelsen boyama veya PCR ile mikobakteriyel infeksiyon kanıtına rastlanmamıştır.^[141]

Kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile sarkoid lezyonlarında hem tuberculosis hem de propionibacterium DNA'sı arayan Ishige ve ark, mikobakteriden daha fazla sıklıkla propionibacterium DNA'sına rastlamışlar ve mikobakterilerden ziyade propionibacteriumun sarkoidoza yol açabileceğini öne sürmüşlerdir.^[142]

Literatürde sarkoidozla mikobakteriler arasında bir ilişki olabileceği ancak buradaki mikobakterilerin kültürde üretilenlerden farklı olabileceği öne sürülmüştür.^[143] Ayrıca sarkoidozlu olgularda mikobakteriyel DNA tespit eden bazı araştırmacılar "PCR ile M.tuberculosis'in saptanması, TBC ve sarkoidozu ayırt etmede tek başına yeterli değildir" ifadesini kullanmışlardır.^[144-147]

Sarkoidozda mikobakteriyel etyoloji görüşünü desteklemeyen faktörler şunlardır; ^[148]

- Organik partiküller, inorganik materyaller ve diğer infeksiyöz ajanlar da sarkoidozdakine benzer granülomatöz reaksiyon oluşturabilmektedirler.
- Tükrük bezi, kalp, üvea tutulumu gibi klinik görüntüler TBC için alışılmış değildir, öte yandan TBC' nin yerleştiği adrenal bez ve bağırsak sarkoidozda genellikle tutulmaz.
- Kortikosteroid ile tedavi edilen sarkoidozlularda TBC gelişebilmektedir.
- Akciğer transplantasyonu sonrası allograftta granülomatöz lezyonlar tespit edilmekte ve kalp transplantasyonu ile sarkoidoz geçişi olabilmektedir. Eğer sarkoidozda canlı mikobakteri mevcut ise bu olgularda TBC infeksiyonunun ortaya çıkması beklenir.
- Sarkoidozda anti-TBC tedavi etkili değildir.
- Epidemiyolojik çalışmalar böyle bir ilişkiyi ortaya koymamaktadır.

Sarkoidoz gelişimindeki mekanizmalardan biri, tüberküloz basiline karşı sürekli reaksiyon olabilir. Bu granümatöz reaksiyonun göstergesi TCT yanıtı ile açıklanabilir. Cilt testini pozitifleştiren ancak canlı organizma içermeyen mikobakteriyel enfeksiyonlar da PCR’de pozitif sonuç verebilmektedir. Granülomlarda mikobakterilere ait genetik materyalin varlığı, granüloma bu bakterinin neden olduğu anlamına gelmemelidir. Kültür metodları ile organizmayı göstermek yerine moleküler yöntemlerle genetik materyalin gösterilmesi bir hastalığın etyolojisini bu organizmaya bağlamak için yeterli değildir. Sonuçta bugün itibarıyla sarkoidozu bir enfeksiyöz ajanın neden olduğu yönünde sağlam kanıtlar yoktur. Moleküler duyarlı PCR de ne yazık ki tartışmayı bitirmemiştir.

Sarkoidozda bir antijenik uyarıya maruz kalma ve granümatöz inflamasyon ile sonuçlanan immün yanıtı sağlayan genetik yatkınlık hastalığı başlatmaktadır. Neredeyse bir yüzyıldır sarkoidoz etyolojisinde mikobakterilerin rolü araştırılsa da tam bir fikir birliğine hala ulaşılamamıştır. Kullanılan bakteriyolojik, histolojik ve serolojik tetkiklerle farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sarkoidozlu olgularda granümatöz reaksiyonu başlatan bir veya birden fazla sorumlu ajanın tanımlanması etyoloji ile ilgili sorulara yanıt olabilecektir.

Sonuç olarak tüberküloz enfeksiyonunu belirlemede son derece duyarlı olduğunu bir kez daha gösterdiğimiz QFT-GIT testinin (TBC lenfadenit tanısı için duyarlılığı %92, özgüllüğü %83, pozitif prediktif değeri %85, negatif prediktif değeri %90) TBC - sarkoidoz ayrımının zor olduğu durumlarda tüberküloz olasılığını dışlamak için kullanılabileceği kanısındayız. Sarkoidoz hastalarında TCT testiyle QFT-GIT testi arasında pozitif korelasyon olmaması nedeniyle, sarkoidoz – TBC ayırıcı tanısında halen kullanılmakta olan TCT yerine QFT-GIT testini tercih edebileceğimizi öngörmekteyiz. Ayrıca sistemik steroid tedavisi alması planlanan hastalarda INH profilaksisi başlanması için TCT’den ziyade (TCT pozitifliğine karşı QFT-GIT duyarlılığı %91) QFT-GIT testi pozitifliğinin göz önüne alınmasının uygun olacağını düşünüyoruz. Sarkoidoz ve tüberküloz ilişkisini açıklamak için tüberküloz insidansının farklı olduğu bölgelerde yapılacak benzer çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada ocak 2010 – şubat 2011 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH kliniklerine başvuran; Toraks BT’de transvers çapı 10 mm ve üzeri mediastinal lenf nodlarının etyolojisinin araştırılması amacıyla takip edilen, diğer tanılarının dışlanarak evre 1 ve evre 2 sarkoidoz ile TBC lenfadenit tanıları konulan hastalar prospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya mediastinal lenfadenopati etyoloji araştırılmak üzere kliniklerimize başvuran, 36 sarkoidoz ve 37 TBC lenfadenit olmak üzere toplam 73 hasta alındı. İki aşamalı TCT uygulandı ve *QFT-GIT* testi için kan alındı. Sonuçlar değerlendirildiğinde;

1. Sarkoidoz ve TBC lenfadenit hastalarının TCT sonuçları karşılaştırıldığında TBC lenfadenit hastalarının TCT ölçümlerinin yüksekliği, istatistiksel olarak anlamlı bulundu, $p=0,021$ ($p<0,05$).

2. Sarkoidoz ve TBC lenfadenit hastalarındaki *QFT-GIT* testi sonuçları karşılaştırıldığında TBC lenfadenit hastalarında *QFT-GIT* test pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu, $p=0,005$ ($p<0,05$).

3. Sarkoidoz ve TBC lenfadenit hastalarında *QFT-GIT* ve TCT sonuçları arasındaki korelasyona bakıldı; Sarkoidoz hastaları için anlamlı korelasyon bulunmadı, $p=0,618$ ($p>0,005$); TBC lenfadenit hastaları için anlamlı korelasyon saptandı, $p=0,028$ ($p<0,05$).

4. Sarkoidoz ile TBC lenfadenit ayırıcı tanısında halen kullanılmakta olan TCT nin TBC lenfadenit için TCT nin duyarlılığı %62, özgüllüğü %75, pozitif prediktif değeri %71, negatif prediktif değeri %65 olarak hesaplandı. TBC lenfadenit tanısında *QFT-GIT* testinin duyarlılığı %92, özgüllüğü %83, pozitif prediktif değeri %85, negatif prediktif değeri %90 olarak hesaplandı.

5. Sarkoidoz ve TBC lenfadenit hastalarında BCG skar sayısı ve *QFT-GIT* test sonuçları karşılaştırıldı; her iki grup için de istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Sarkoidoz hastaları için $p=0,852$ ($p>0,05$), TBC lenfadenit hastaları için $p=0,389$ ($p>0,05$) Testin BCG den etkilenmediği tekrar gösterilmiş oldu.

6.Sarkoidoz hastalarında TCT büyüklüğüne göre QFT-GIT Test sonucu dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı, $p=0,367$ TBC lenfadenitte TCT büyüklüğü ile QFT-GIT test pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu, $p= 0,034$ ($p>0,05$)

7.Sarkoidoz hastalığının evresi ile TCT sonucuları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı, $p= 0,309$ ($p > 0,05$). evre ile QFT-GIT test sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunmadı $p= 0,193$ ($p> 0,05$)

Sarkoidoz hastalarındaki QFT-GIT Testi pozitifliği sarkoidozun etyolojisinde tüberkülozun rolü olduğu hipotezini destekleyebilir. Ayrıca bu kişilerde latent tüberküloz enfeksiyonu varlığını gösterebilir. Elimizdeki verilere göre, IFN- γ salgılamasına dayalı testlerin aktif ve latent TBC enfeksiyonunu ayırma yeteneği yoktur. Ancak bu testlerde elde edilen yüksek IFN- γ düzeyi ileride gelişebilecek aktif tüberküloz hastalığının habercisi olabilir.

Avantajları ve dezavantajları dikkate alındığında QFT-GIT testini, ülkemizde olduğu gibi rutin BCG aşılmasının ve TCT sonucuna göre yeniden aşılanmaların uygulandığı topluluklarda, tüberküloz enfeksiyonun ayırıcı tanısında TCT' ye alternatif olarak önerebiliriz. Sarkoidoz ve TBC lenfadenit ayırımında tüberküloz enfeksiyonu olasılığını dışlamak için kullanabiliriz. QFT-GIT testinin klinik olarak kullanımı için standardize edilmesi ve maliyetinin düşürülmesi gerekmektedir. TBC lenfadenit başta olmak üzere ekstrapulmoner TBC vakalarının tespiti ve sarkoidoz gibi ayırıcı tanıda zorlanılan hastalıkların karşılaştırılmalı uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Hunninghake GW, Costabel V, Ando M, et al. ATS / ERS / WASOG statement of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16; 149-55
2. Greenberg SD, Gyorkey F, Weg JG, et al. The ultrastructure of the pulmonary granuloma in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1970;102:648-52.
3. Cortez K, Kottlil S, Mermel LA. Intracerebral tuberculoma misdiagnosed as neurosarcoidosis. *South Med J* 2003;96:494-6.
4. Hatzakis K, Siafakas NM, Bouros D. Miliary sarcoidosis following miliary tuberculosis. *Respiration* 2000; 67:219-22.
5. Belanger E, Levi AD. Tuberculosis of the axis in a patient with systemic sarcoidosis: technique of posterior open biopsy of the dens: case report. *Neurosurgery* 2000; 47:969-72.
6. Maher D, Raviglione MC. The global epidemic of tuberculosis: a World Health Organization perspective. In: Schlossberg D, ed. *Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999:104-15.
7. Gupta D, Chetty M, Kumar N, et al. Anergy to tuberculin in sarcoidosis is not influenced by high prevalence of tuberculin sensitivity in the population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:40-5.
8. Gurkan Ural O, Celik G, Kumbasar O, Kaya A, Alper D, Sarcoidosis in Turkey; 1954-2000 *Ann Saudi Med* 2004;36-9
9. 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 1999. *Am J Respir Crit Car Med* 1999; 160(2):736-38
10. Hunninghake GW, Fulmer JD, Young RC, Gadek JE, Crystal RG. Localization of the immune response in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1979 Jul; 120 (7): 49-57
11. Eklund A, Grunewald J. Sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2000; 14: 96-119
12. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, Cetinkaya E, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2009;103:907-12.
13. Moller RB, Systemic Sarcoidosis, Fishman AP (ed), *Pulmonary Disease and Disorders*, Third Edition, New York. McGraw-Hill 1998; 1(69):1055-1068
14. Kataria YP, Holter JF. Immunology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997;18:719-39
15. Ianuzzi MC, Rybicki BA. Genetics of sarcoidosis. Candidate genes and genome scans. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 108-16.

16. Rybicki B, Ianuzzi MC, Frederick MM, et al and the ACCESS Research Group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) Am J Respir Crit Care Med 2001;164:2085-87
17. Rybicki BA, Amend KL, Maliarik MJ, Ianuzzi MC. Photocopier exposure and risk of sarcoidosis in African-American sibs. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2004; 21:49 -55
18. Heyll A, Meckenstock G. Possible Transmission of Sarcoidosis Via Allo-genic Bone Marrow transplantation. Bone Marrow Transplant, 1994 Jul; 14(1): 161-164
19. Moller DE, Chen ES. What causes sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med 2002; 8:429-34
20. Hajizadeh R, Sato H, Carlisle J, Nadaf MT, Ewans W, et al. Mycobacterium tuberculosis katalaz-peroksidaz induces Th1 immune responses in systemic sarcoidosis. J Clin Immunol 2007;27:445-54
21. Gupta D, Agarwal N, Jindal SK. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis. a meta analysis. Eur Respir J 2007;30:May 30;508-16
22. Baughman R, Lower E, Du Bois R. Seminar Sarcoidosis. The Lancet, 2003 March; 36:154-60
23. Eishi Y, Suga M, Ishige I. Quantitative Analyse of Mycobacterium and Propionibacterial DNA in Lymph Nodes of Japanese and European Patients with Sarkoidosis. J.Clin. Microbiol, 2002 Jan; 40(1): 198-204
24. Ishige I, Eishi Y, Takemura T, Kobayashi I, et al. Propionibacterium acnes is the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinal lymph nodes from subjects without sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2005;22:33-42.
25. Celik G, Sen E, Ulger F, Kumbasar OO, et al. Sarcoidosis caused by interferon thrapy. Respiriology 2005;10:535-40.
26. Verschueren K, Essche EV, Verschueren P, Taelman V, Westhovens R. Development of sarcoidosis in etanercept treated rheumatoid arthritis patients. Clin Rheumatol 2007;26:1969-71.
27. Gurrierri C, Bortoli M, Brunetta E, Piazza F, Agostini F. Cytokines, chemokines and other biomolecular markers in sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2005;22:9-14.
28. Agostini C, Meneghin A, Semenzato G. T lymphocytes and cytokines in sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med 2002;8:435-40
29. Kumar V, Cotran R, Robbins R. Temel Patoloji. Çeviri Çelikbaş U. 2. Baskı İstanbul Nobel Tıp 1995; 40-45, 403-405
30. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. New Engl J Med 1997; 24:1224-1234
31. Ianuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis N Engl J Med 2007; 2153-65.

32. Hance AJ. The role of mycobacteria in the pathogenesis of sarcoidosis. *Semin Respir Infect* 1998;13:197-205.
33. Taganovich AD, Kotovich IL, Borodina GL. Alveolar macrophage secretion of cytokines and levels of phospholipids in the bronchoalveolar washing in pulmonary sarcoidosis and tuberculosis. *Probl Tuberk* 2002; 8:23-6.
34. Wasfi Y, Newman LS. Sarcoidosis. In: Mason JR, Murray JF, Broaddus VJ, Nadel JA. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. Fourth Edition. Pennsylvania: 2005: 1634-1655
35. Judson MA. Sarcoidosis: Clinical presentation, diagnosis and approach to treatment. *Am J Med Sci* 2008;335:26-33
36. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical Characteristics of Patients in a Case of Control Study of Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1885-9
37. 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 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2):740-42
38. Topal U. Akciğer Hastalıklarında Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi. Bursa: Savaş Matbaası, 1994: 43-5, 84-6.
39. Nunes H, Soler P, Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis. *Allergy*, 2005; 60: 565-582
40. Rybicki B, Ianuzzi MC, Frederick MM, et al and the ACCESS Research Group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2088-91
41. Ozdemir Kumbasar O, Kaya A, Ulger F, Alper D. Multiple endobronchial mass lesions due to sarcoidosis. *Tüberküloz ve Toraks* 2003;51:190-2.
42. Mihailovich – Vucunic V, Jovanovich D. Pulmonary Sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29:459-73.
43. Aladesanmi O. Sarcoidosis: An Update for the Primary Care Physician. *Medscape General Medicine*, 2004; 6 (1): 7-10
44. Baykal C. *Dermatoloji Atlası*. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2005
45. Doğanay A, Kumbasar Ö. *Güncel Bilgiler Işığında Sarkoidoz*. Birinci Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 1999: 25-34
46. Yasmine S, Andrew P, Çeviri Dr. İtil O. Sarkoidoz. in: Hanley E, Welsh H, Çeviri Sabri Uçan E. *Current Göğüs Hastalıkları Güncel Tanı ve Tedavi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 131-139
47. Atmaca LS, Atmaca-Sönmez P, İdil A, Kumbasar OO, Çelik G. Ocular involvement in sarcoidosis. *Ocul Immunol and Inflamm* 2009;17:91-4.

48. Roberts WC, McAllister HA Jr, Ferrans VJ: Sarcoidosis of the heart: A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group1) and review of 78 previously described necropsy patients(group2). *Am J Med* 1997; 63:86-108.
49. Fraser GF. *Diagnosis of Disease of the Chest*, Fourth Edition, Philadelphia: W.B.Saunders Company 1999; 3(41):1533-1583
50. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2004;25:521-30.
51. Hunninghake GW, Costabel V, Ando M, et al. ATS / ERS / WASOG statement of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16;155-73
52. Guhl L, Gerlach A, Arlet IP. Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis Using High Resolution Computerized Tomography. *Radiologe*, 1992 Nov; 32: 558-61
53. Armstrong R, Wilson AG. *Imaging of Disease of the Chest*, Third Edition, London. Mosby 2000; 637-655
54. McLoud T C, Epler G R, Gaensler E A. A Radiographic Classification for Sarcoidosis. *Physiologic Correlation Invest Radio*, 1982 Mar-Apr; 17(2): 129-38
55. Sulavik S B, Spencer R P, Weed D A, et al. Recognition of Distinctive Patterns of Gallium-67 in Sarcoidosis. *J Nucl Med*, 1990 Dec; 31(12): 1909-14
56. Mana J, van Kroonenburgh M: Clinical usefulness of nuclear imaging techniques in sarcoidosis. *Eur Respir Monograph* 2005;10:284-300.
57. Judson MA. The Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29:415-27.
58. Costabel U, Ohshima S, Guzman J. Diagnosis of Sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:455-61.
59. Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B. İntersisyal akciğer hastalıkları. *Güneş Kitabevi*. Ankara 2002; 21-86, 107-156
60. Cieslicki J, Zych D, Zielinski J: Airways obstruction in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1991, 8:42-44.
61. Handa T, Nagai S, Fushimi Y, Miki S, Ohta K, Niimi A, Mishima M, Izumi T: Clinical and radiographic indices associated with airflow limitation in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006;130:1851-1856.
62. Viskum K, Vestbo J. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J* 1993;6:349-353.
63. Medinger A E, Khouri S. Sarcoidosis; The Value of Exercise Test. *Chest*, 2002 Mar; 121(3): 1004-1005
64. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum sistemi ve hastalıkları. *İstanbul Tıp Kitabevi*. İstanbul 2010; 1101-05.
65. Çeviri Türkteş H. Kronik İnterstisyel Akciğer Hastalığı. In: Çeviri Türkteş H. *Synopsis of Diseases of the Chest*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006:445-456

66. Hacıhanefioğlu U. Akciğer fibrozu ve benzer hastalıklar. Akciğer Hastalıkları Patolojisi. İstanbul: Nobel Tıp, 1993:219-30.
67. Costabel U. Sarcoidosis: Clinical update. Eur Respir J 2001; 18:56-68
68. Benedict EH, Castleman B. Sarcoidosis with bronchial involvement. N Engl J Med 1941; 224:186-189.
69. Koerner SK, Sakowitz AJ, Appelman RI, et al. Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of sarcoidosis. N Engl J Med 1975; 293:268-270
70. Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis: an approach to determine the optimal number of biopsies. Am Rev Resp Dis 1980; 122:721-724.
71. Torrington KG, Shorr AF, Parker JW. Endobronchial disease and racial differences in sarcoidosis. Chest 1997; 111:619-622
72. Bjermer L, Thunell M, Rosenhall L, et al. Endobronchial biopsy positive sarcoidosis: relation to bronchoalveolar lavage and course of diseases. Respir Med 1991; 85:229-234
73. Bilaceroglu S, Perim K, Gunel O, et al. Combining transbronchial aspiration with endobronchial and transbronchial biopsy in sarcoidosis. Monaldi Arch Chest Dis 1999; 54:217-223
74. Rybicki B, Ianuzzi MC, Frederick MM, et al and the ACCESS Research Group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:2087-91
75. Tabak L, Agırbaş E, Yılmazbayhan D, Tanyeri H, Güç H. The value of labial biopsy in the differentiation of tuberculosis from sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2001; 18:191-5
76. Rothkrantz-Kos S, Dieijen-Vessier MP, Mulder PGH, Drent M. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory functional impairment in sarcoidosis. Clinical Chemistry 2003; 49 (9): 1510-1517
77. Consensus conference: Activity of sarcoidosis. Third WASOG meeting, Los Angeles, USA, September 8-11, 1993. Eur Respir J 1994; 7:624-627
78. Joseph PL, Ella AK, Stevan EG. Pulmonary sarcoidosis. Clinics in Chest Medicine 1997; 18 (4): 755-784
79. Dines DR, Bernatz PE, Pairolero PC. Mediastinal granuloma and fibrosing mediastinitis. Chest 1979; 75:320-324.
80. Harry L. Joachim, L. Jeffrey Medeiros. Joachim's Lymph Node Pathology, 4th edition 2008. Lippincott Williams & Wilkins. 210-22
81. Sloane MF. Mycobacterial lymphadenitis in Tuberculosis. Rom WN, Garay S: (eds). Little Brown and Company, New York 1995; 577-83.
82. Leung AN, Brauner MW, Gamsu G, et al. Pulmonary tuberculosis: comparison of CT findings in HIV-seropositive and HIV-seronegative patients. Radiology 1996; 198:687-91

83. Small, PM, Schechter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Eng. J Med* 1991; 324:289–94.
84. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. The official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95
85. Ness T, Virchow JC. Posterior Uveitis: Sarcoidosis or Tuberculosis. *Ophthalmologe*, 2001 Feb; 98(2): 207-211
86. Özerol H İ. Tüberkülozun Serolojik Tanısı. 21. Yüzyıl Tüberküloz ve 2. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu Notları;2003: 411
87. Iseman MD. Klinisyenler İçin Tüberküloz Kılavuzu. Çeviren: Ş. Özkara. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 2002: Bölüm 4: 63-96.
88. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. TC. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Ankara. 2003: 7-74
89. Jeong YJ ve Lee KS. Pulmonary Tuberculosis: Up-to-Date Imaging and Management. *AJR* 2008; 191:834–44
90. Çelik Ü, Kocabaş E. Tüberküloz Tanısında Yeni Bir Yöntem: İnterferon Gama Araştırmasına Dayalı Testler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 2007;55(1):108-117
91. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000; 356: 1099-104.
92. Lalvani A, Brookes R, Hambleton S, Britton WJ, Hill AVS, McMichael AJ. Rapid effector function in CD8+ memory T cells. *J Exp Med* 1997;186: 859–65.
93. Kawabe Y. Application and Problems of Quantiferon TB-2G for Tuberculosis Control Programs - (2) Clinical Use of Quantiferon TB-2G. *Kekkaku*, 2007 Jan; 82(1): 61-66
94. Guidelines for Using the QuantiFERON®-TB Gold Test for Detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. US Health Care Financing Administration. *MMWR Recommendations and Reports*.2005; 54:49-55
95. Higuchi K, Harada N, Fukazawa K, Mori T. Relationship between whole-blood interferon-gamma responses and the risk of active tuberculosis. *Tuberculosis* 2008; doi:10.1016/j.tube. 2007.11.009.
96. Gerogianni I, Papala M, Klapsa D, Zinzaras E, Petinaki E, Gourgoulis KI. Whole-blood interferon-γ assay for the diagnosis of tuberculosis infection in an unselected Greek population. *Respirology* 2008; 13: 270–4
97. Harada N. Characteristics of a Diagnostic Method for Tuberculosis Infection Based on Whole Blood Interferon-gamma Assay. *Kekkaku*, 2006 Nov; 81(11): 681-686

98. Munk MM, Arend SM, Brock I, Otterhoff THM, Anderson P. Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2001; 183: 175–6.
99. Kim S-H, Choi SJ, Kim H, et al. Diagnostic usefulness of a T-cell–based assay for extrapulmonary tuberculosis. *Arch Intern Med* 2007; 167:2255-9.
100. Jiang J, Shi H, Liang Q, Qin S, Qin X. Diagnostic value of interferon- γ in tuberculous pleurisy. A metaanalysis. *Chest* 2007; 131: 1133–41.
101. Harry L. Ioachim, L. Jeffrey Medeiros. Ioachim's Lymph Node Pathology, 4th edition 2008. Lippincott Williams & Wilkins. 824-32
102. Baughman RP. Can tuberculosis cause sarcoidosis? (letter to the editor). *Chest* 1998;114:363-4.
103. Tuncer L Y, Sevim T, Mihmanlı ve ark; 48 Sarkoidoz Olgusunun Değerlendirilmesi. 21. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı, 1996; 20
104. Yıldız E, Kömürcüoğlu A ve ark. Sarkoidozda Klinik, Radyolojik, Laboratuvarla İlgili Parametreler ve Tanı Yöntemleri. *Toraks Dergisi*, 2003 Nisan; Cilt 4, Sayı1: 48-52
105. Kostina ZI, Brazhenko NA, Gerasimova EV, Kolnikova OV. Specific features of diagnosis and treatment of patients with pulmonary sarcoidosis and tuberculosis. *Probl Tuberk* 1998;2:10-3.
106. Erten N, Saka B, Artinesen B, et al. Extrapulmonary sarcoidosis with chronic renal failure. *Eur J Intern Med* 2003;14:262-4.
100. Rybicki B, Ianuzzi MC, Frederick MM, et al and the ACCESS Research Group. Familial aggregation of sarcoidosis. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2091-95
101. Cetinkaya E, Yıldız P, Altın S, Yılmaz V. Diagnostic value of transbronchial needle aspiration by Wang 22-Gauge cytology needle in intrathoracic lymphadenopathy. *Chest* 2004;125:527–531.
102. Wang KP, Johns CJ, Fuenning C, Terry PB. Flexible transbronchial needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. *Ann Otol Rhinol* 1989;98:298–300.
103. Tabak L, Kılıçarslan Z, Kıyan E ve ark. 147 sarkoidoz hastasının klinik özellikleri. *Solunum* 2001;3:80-5.
111. Baran A, Özşeker F. Sarkoidoz: Yedi Yıllık Deneyim. *Toraks Dergisi*, 2004 Aralık; Cilt5 Sayı3: Sayfa160-165
112. Lalvani A, Rapid Detection of Mycobacterium Tuberculosis Infection by Enumeration of Antigen Specific T Cells. *Am Respir Crit Care Med*, 2001 Mar; 163(4): 824-828
113. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon- γ -based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 59–64.

114. Çağlayan V. Hastane Çalışanlarında Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısında TCT ile Quantiferon TB-Gold Testinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2006
115. Kobashi Y. Clinical Reevaluation of the QuantiFERON TB-2G Test as a Diagnostic Method for Differentiating Active Tuberculosis from Nontuberculous Mycobacteriosis. *Clinical Infectious Diseases*, 2006; 43: 1540-1546
116. Dandapat MC, Mishra BM, Dash SP, Kar PK. Peripheral lymph node tuberculosis: a review of 80 cases. *Br J Surg* 1990;77:911-2.
117. Jha BC, Dass A, Nagarkar NM, Gupta R, Singhal S. Cervical tuberculous lymphadenopathy: changing clinical pattern and concepts in management. *Postgrad Med J* 2001; 77: 185-7.
118. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1860-6.
119. Wonder P, Drake A, Cellular Recognition of Mycobacterium Tuberculosis ESAT-6 and KatG Peptides in Systemic Sarcoidosis. *Infect Immun*, 2007 Jan; 75(1): 527-530
120. Nishino K, Yoshida H. Analysis of Response of Peripheral Blood Lymphocytes From Sarcoidosis Patients to Purified Protein Derivative. *Jpn J Ophthalmol*, 2000 Mar-Apr; 44(2): 165-170
121. Inui N, et al. Use of the QuantiFERON TB Gold in tube test in Japanese patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2007, doi:10.1016/j.rmed.2007.09.013
122. Ravn P, Martin E. Prospective Evaluation of a Whole- Blood Test Using Mycobacterium Tuberculosis – Specific Antigens ESAT-6 and CFP-10 for Diagnose of Active Tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2005 April; 12(4): 491-496
123. Litinsky I, Elkayam O, Flusser G. Sarcoidosis: TB or not TB? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2002; 61: 385-386
124. Tabak L, Kılıçarslan Z ve ark. Yanlışlıkla Tüberküloz Tanısı Konmuş 23 Sarkoidoz Olgusunun Analizi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 2001; cilt 49 sayı 3: sayfa 373-379
125. Breen A, et al. Local IFN-gamma responses in TB Thorax 2005;60:788–791 doi: 10.1136/thx.2005.045302
126. Burton B J, Breen R A; Janossy G. Use of Interferon gamma Responses to Mycobacterial Antigen to Distinguish Sarcoid Associated Optic Neuropathy From Tuberculosis. *Br J Ophthalmol*, 2006 Jun; 90(6): 802-3
127. Makas E, Sarkoidoz Hastalarında Tam Kan QuantiFERON-TB GOLD (In tube) Testi Sonuçlarının Tüberkülin Cilt Testi ile Karşılaştırılması. Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2007.

128. Pottumarthy S, Morris A J, Evluation of the tuberculin γ interferon assay:potential to replace the Mantoux skin test. *J Clin Microbiol*, 1999; 37: 3229-3232
129. Johnson PDR, Stuart RL, Grayson ML. Tuberculin-Purified Protein Derivative,MPT-64,ESAT-6-stimulated Gamma Interferon Responses in Medical Students before and after Mycobacterium bovis BCG Vaccination and in Patients with tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1999; 6: 934-937.
130. Lee SS, Liu YL, Huang T, et al. Comparison of the interferon- γ release assay and the tuberculin skin test for contact investigation tuberculosis in BCG-vaccinated health care workers. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 373-80.
131. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 65–9.
132. Çevik A.Tüberküloz Hastalarının Ev içi Temaslılarında Tüberküloz En-feksiyonu Tanısında Tamkan γ -interferon Testi (QuantiFERON–TB GOLD) ile Tüberkülin Cilt Testinin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. İstanbul, 2004
133. Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL. Comparison of Whole-Blood Interferon γ Assay With Tuberculin Skin Testing for Detecting Latent Mycobacterium tuberculosis Infection.*JAMA* 2001; 286: 1740-1747.
134. Taggart EW, Hill HR, Ruegner RG, Martins TB, Litwin CM. Evaluation of an in vitro assay for gamma interferon production in response to Mycobacterium tuberculosis infections. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004 Nov; 11(6): 1089-93.
135. Pai M, Gokhale K, Joshi R, Dogra S, Kalantri S, Mendiretta DK, Narang P, Daley CL, Granich RM, Mazurek GH, Reingold AL, Riley LW, Colford JM. Mycobacterium tuberculosis Infection in Health Care Workers in Rural India. Comparison of a Whole-Blood Interferon γ Assay With Tuberculin Skin Testing.
136. Richter E, Greinert U, Kirsten D, et al. Assessment of mycobacterial DNA in cells and tissues of mycobacterial and sarcoid lesions. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:375-80.
137. Ikonopoulou JA, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG, et al. Sensitive differential detection of genetically related mycobacterial pathogens in archival material. *Am J Clin Pathol* 2000;114:940-50.
138. Popper HH, Winter E, Hofler G. DNA of Mycobacterium tuberculosis in formalin-fixed, parafin-embedded tissue in tuberculosis and sarcoidosis detected by polymerase chain reaction. *Am J Clin Pathol* 1994;101:738-41.
139. Almenoff PL, Johnson A, Lesser M. Growth of acid-fast L forms from the blood of patients with sarcoidosis. *Thorax* 1996;51:530-3.
140. Brown ST, Brett I, Almenoff PL, Lesser M, Terrin M, Terstein AS; ACCESS Research Group. Recovery of cell Wall deficient organisms from blood does not distinguish between patients with sarcoidosis and control subjects.*Chest* 2003;123:413-7.

141. Ikonomopoulos JA, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG, et al. Experimental inoculation of laboratory animals with samples collected from sarcoidal patients and molecular diagnostic evaluation of the results. *In Vivo* 2000;14:761-5.
142. İshige I, Usui Y, Takemura T. Quantitative PCR of Mycobacterial and Propinbacterial DNA in Lymph Nodes of Japanese Patients with Sarkoidosis. *Lancet*, 1999; Vol 354: P 120-123
143. Rutherford RM, Gilmartin JJ. Mycobacteria in pathogenesis of sarcoidosis. *Chest* 2004;125:354.
144. Johnson BA, Duncan SR, Ohori NP. Recurrence of sarcoidosis in pulmonary allograft recipients. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1373-7.
145. Burke WM, Keogh A, Maloney PJ. Transmission of sarcoidosis via cardiac transplantation. *Lancet* 1990;336:1579.
146. Milman N, Lisby G, Friis S, Kemp L. Prolonged culture for mycobacteria in mediastinal lymph nodes from patients with pulmonary sarcoidosis. A negative study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21:25-8.
147. Grosser M, Luther T, Muller J, et al. Tuberculosis DNA in sarcoidosis: correlation with T-cell response. *Lab Invest* 1999;79:775-84.
148. Erbaycu AE. Sarkoidoz ve Tüberküloz: Benzerlikler, Farklılıklar, Sarkoidoz Etiyolojisinde Mikobakterilerin Rolü, Solunum Hastalıkları 2005;16:95-101.

