

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BENİGN MEDİASTİNAL/HİLER LENFADENOPATİLERDE**  
**ETYOLOJİ**

**ETIOLOGY OF BENIGN MEDIASTINAL/HILAR**  
**LYMPHADENOPATHY**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Müge ERBAY**

**Trabzon 2017**

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

**BENİGN MEDİASTİNAL/HİLER LENFADENOPATİLERDE**  
**ETYOLOJİ**

**ETIOLOGY OF BENIGN MEDIASTINAL/HILAR**  
**LYMPHADENOPATHY**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Müge ERBAY**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ**

**Trabzon 2017**

## ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasındaki destekleri ve eğitimim süresince katkılarından dolayı başta Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Tevfik Özlü olmak üzere, Anabilim Dalımızın öğretim üyeleri Prof. Dr. Yılmaz Bülbül, Prof. Dr. Funda Öztuna, Doç. Dr. Savaş Sedat Özsu ve asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimiz ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan annem, babam ve abime; uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanma süreci boyunca gösterdikleri hoşgörü ve tüm desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Dr. Müge ERBAY

## ÖZET

**AMAÇ:** Mediastinal/hiler lenfadenopati etyolojisi geniş bir hastalık grubunu içerir. En sık neden olan hastalıklar arasında lenfoma, metastatik karsinom, sarkoidoz ve tüberküloz yer almaktadır. Benign mediastinal/hiler lenfadenopatiye neden olan hastalıkların ayırıcı tanısı kolay olmamaktadır. Çalışmamızda benign mediastinal/hiler LAP tanısı almış hastaların klinik, histopatolojik, radyolojik özellikleri ve prognozuyla ilgili verileri değerlendirilmiştir. Bulgularımızın benign mediastinal/hiler lenfadenopati ayırıcı tanı ve takibinde yol gösterici olmasını amaçladık.

**METOT:** Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Mayıs 2015 ile Haziran 2016 tarihleri arasında prospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya mediastinal/hiler lenfadenopati nedeni ile EBUS/ Mediastinoskopi/ Torakoskopi yapılan olgular alındı ve başlangıçta biyopside malignite saptanan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların demografik özellikleri, klinik bilgileri (sigara ve tüberküloz öyküsü, ilaçlar, ek hastalıklar), laboratuvar parametreleri (sedimentasyon, kalsiyum, ACE, ARB), solunum fonksiyon testleri, radyolojik bulguları (toraks BT, PET), uygulanan invaziv işlem (EBUS, mediastinoskopi, torakoskopi) ve patoloji sonuçları kaydedildi. Lenf nodunun ilk örneklenmesi sonrası mevcut veriler (klinik/ radyolojik/ laboratuvar/ histopatolojik) ile hastalara "ilk tanıları" konuldu. Hastaların takipleri ve bazılarının ikinci kez lenf nodu örneklenmesi sonucunda "son tanı" belirlendi.

**BULGULAR:** Çalışmaya dahil edilen benign mediastinal/hiler LAP saptanan 93 hastanın %59.1 (55)'i kadın, %40.9 (38)'u erkek, yaş ortalaması 55.1 ( $\pm 12.6$ ) idi. Seksen üç hastaya EBUS TBİA, 7 hastaya mediastinoskopi, 2 hastaya VATS ve 1 hastaya torakotomi yapıldı. İlk biyopsi sonucu benign olan 19 hastaya ikinci kez tanısal işlem uygulandı. İkinci biyopsi sonuçları ile değerlendirildiğinde toplamda hastaların %52.7 (49)'si granülomatöz lenfadenit, %32.3 (30)'ü antrakoz, %9.7 (9)'si reaktif hiperplazi, %4.3 (4)'ü sınıflandırılmayan, %1.1 (1)'i kanser olarak bulundu. Sonuç olarak hastaların son tanıları %53.8 (50) sarkoidoz, %12.9 (12) antrakoz, %5.1 (5) tüberküloz, %4.3 (4) silikozis, %1.1 (1) churg strauss sendromu, %1.1 (1) hipersensitivite pnömonisi, %1.1 (1) enfeksiyon, %1.1 (1) kanser, %19.4 (18) nedeni bilinmeyen olarak kabul edildi. Minimum 3 ay takip

edilen 47 hastanın; %83 (39)'ü stabil, %14.9 (7)'u regresyon, %2.1 (1)'i progresyon olarak değerlendirildi. Takip süresi ortalama  $6.4 \pm 3.1$  aydı.

**SONUÇ:** Mediastinal/hiler LAP'lerin büyük oranda EBUS TBİA yöntemiyle örneklenebildiği; bu yaklaşımın yeterli olmadığı olgularda mediastinoskopi ile tanıya gidilebileceği; mediastinal/hiler LAP'lerin etyolojisinde benign patolojilerin önemli yer tuttuğu ve çoğu zaman benign mediastinal/hiler LAP'lerin histopatolojik olarak granülomla prezente olduğu; granümatöz lenfadenitler arasında sarkoidozun asıl neden olduğu, ama silikozis ve TB'un da daha nadiren de olsa görülebildiği saptanmıştır. Ayırıcı tanının yapılamadığı olgularda zaman içinde klinik, radyolojik ve pulmoner fonksiyonlarıyla takibinin tanıya götürebileceği görülmüştür.

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Mediastinal/hilar lymphadenopathy includes a group of diseases with a broad spectrum of etiologies. The most common causes are lymphoma, metastatic carcinoma, sarcoidosis and tuberculosis. The differential diagnosis of diseases causing benign mediastinal/hilar lymphadenopathy has been challenging. Data associated with clinical, histopathological and radiological properties of patients diagnosed as having benign mediastinal/hilar LAP and their prognosis was evaluated in this study. We aimed to have the findings of this study to be guiding in the differential diagnosis and follow-up of benign mediastinal/hilar lymphadenopathy.

**METHODS:** Our study was conducted at Karadeniz Technical University, Department of Chest Diseases prospectively between May 2015 and June 2016. Cases that underwent EBUS/ Mediastinoscopy / Thoracoscopy with the diagnosis of mediastinal/hilar lymphadenopathy were included in the study and patients who were diagnosed to have malignancy in the initial biopsy were excluded from the study. Patients' demographics, clinical informations (smoking and tuberculosis history, drugs, comorbidity), laboratory parameters (sedimentation, calcium, ACE, ARB), pulmonary function tests, radiological findings (thorax CT, PET), invasive procedures (EBUS, mediastinoscopy, thoracoscopy) and pathology results were reviewed. After the initial sampling of the lymph node, "first diagnosis" was made according to clinical / radiological / laboratory / histopathologic results. "Final diagnosis" was made after follow-up and second-time lymph node sampling of some patients.

**RESULTS:** The included 93 cases consisted of 40.9% men (38) and 59.1% women (55) with a median age of 55.1 ( $\pm$ 12.6) years. Patients underwent EBUS TBNA (83 patients), mediastinoscopy (7 patients), thoracoscopy (2 patients) and thoracotomy (1 patient). A second diagnostic procedure was performed in 19 patients whose initial biopsy result was benign. When evaluated by the results of the second biopsy, 52.7 % (49), 32.3% (30), 9.7% (9), 4.3% (4), 1.1% (1) of the patients were found to have granulomatous lymphadenitis, anthracosis, reactive hyperplasia, unclassified and malignancy, respectively. In conclusion, the final diagnosis of the patients was accepted to be sarcoidosis in 50 (53.8%), anthracosis in 12 (12.9%),

tuberculosis in 5 (5.1%), silicosis in 4 (4.3%), churg strauss syndrome in 1 (1.1%), hypersensitivity pneumonia in 1 (1.1%), infectious in 1 (1.1%), malignancy in 1 (1.1%) and uncertain in 18 (19.4%). A minimum of 3 months clinical–radiological follow-up was successfully achieved in 47 patients; stable in 39 (83%) patients, regression in 7 (14.9%), progression in 1 (2.1%). The mean follow-up duration was  $6.4\pm 3.1$  months.

**CONCLUSIONS:** It has been found that mediastinal/hilar LAP's can be sampled by EBUS TBNA method to a large extent and that the diagnosis can be performed by mediastinoscopy when the first approach is inadequate. Also it has been found that benign pathologies played an important part in the etiology of mediastinal/hilar LAP's; benign mediastinal/hilar LAP's were generally presented in the form of granulomas; sarcoidosis was the primary cause among the cases of granulomatous lymphadenitis and silicosis and TB could also be seen, although rarely. In cases with impossible differential diagnosis, follow-up of clinical, radiological and pulmonary functions may direct one to diagnosis in time.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

<b>ÖZET</b> .....	ii
<b>ABSTRACT</b> .....	iv
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	vi
<b>KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ</b> .....	viii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	x
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Mediasten .....	3
2.1.1. Mediasten Anatomisi .....	3
2.1.2. Mediastinal Kompartmanlar [5] .....	3
2.1.3. Mediastinal Lenf Nodları.....	5
2.1.3.1. Mediastinal Lenf Nodu İstasyonlarının Klinik Kullanımında Sınıflandırılması ve Anatomik Lokalizasyonları (Şekil 3) [8].....	7
2.1.4. Mediastinal Lezyonlarda Tanı Yöntemleri.....	9
2.1.4.1. Noninvaziv Tanı Yöntemleri .....	9
2.1.4.2. İnvaziv Tanı Yöntemleri.....	10
2.1.5. Mediasteninin Benign Lenf Nodu Hastalıkları.....	14
2.1.5.1. Granülomatöz Akciğer Hastalıkları .....	15
2.1.5.2. Diğer Benign Lenf Nodu Hastalıkları .....	26
2.1.5.3. Benign Lenf Nodu Hastalıklarında Ayırıcı Tanı .....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	31
3.1. Çalışma Dizaynı.....	31
3.2. Olgular .....	31
3.3. İstatiksel Analiz .....	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Çalışma Grubu .....	34
4.2. Hastaların Genel Özellikleri.....	34
4.3. Laboratuvar, SFT, Ekokardiyografi (EKO) Bulguları .....	35



4.4.	BT, PET Bulguları .....	35
4.5.	İnvaziv Tanı Yöntemleri .....	37
4.6.	Patoloji ve Mikrobiyoloji Sonuçları.....	40
4.7.	Tanı Sonuçları.....	40
4.8.	Tedavi ve Takip Sonuçları .....	43
4.9.	Subgrupların Özellikleri.....	45
5.	TARTIŞMA .....	49
6.	SONUÇLAR .....	57
7.	KAYNAKLAR .....	61



## KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

**LAP:** Lenfadenopati

**EBUS:** Endobronşiyal Ultrasonografi

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**PET:** Pozitron Emisyon Tomografi

**FDG:** F 18 Fluorodeoksiglukoz

**SUV:** Standart Uptake Değeri

**SUR:** Standart Uptake Oranı

**TBİA:** Transbronşiyal İğne Aspirasyonu

**EBUS-TBİA:** Endobronşiyal Ultrason Eşliğinde Transbronşiyal İğne Aspirasyonu

**EUS:** Endoskopik Ultrasonografi

**TEUS:** Transözofageal Ultrason

**EUS-İİAB:** Ultrason Eşliğinde Yapılan İğne Aspirasyonu

**R:** Sağ

**L:** Sol

**VATS:** Video-asiste torakoskopi

**EMN:** Elektromanyetik Navigasyon Bronkoskopi

**TB:** Tüberküloz

**ARB:** Aside Rezistan Basil

**TDT:** Tüberkülin Deri Testi

**BCG:** Bacillus Calmette-Guerin (verem aşısı)

**TDM:** Tüberküloz Dışı Mikobakteri (Non-tuberculous Mycobacteria ya da  
Mycobacteria other than tuberculosis)

**HIV:** İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

**DLCO:** Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi

**6DYT:** Altı Dakika Yürüme Testi

**ACE:** Anjiotensin Konverting Enzim

**BAL:** Bronkoalveolar Lavaj

**TLC:** Total Akciğer Kapasitesi

**FVC:** Zorlu Vital Kapasite

**BE-LPT:** Berilyum Lenfosit Proliferasyon Testi

**ANCA:** Antinötrofil Sitoplazmik Antikor

**cANCA:** Sitoplazmik Antinötrofil Sitoplazmik Antikor

**HP:** Hipersensitivite Pnömonisi

**YRBT:** Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

**EKO:** Ekokardiyografi



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Dört Kompartman Modeline Göre Mediastenin Bölümleri [5] .....	4
Şekil 2. Üç Kompartman Modeline Göre Mediastenin Bölümleri [5] .....	5
Şekil 3. IASLC Lenf Nodu Seviyelerinin Zonlara Dönüştürülme Önerisi Haritası [8] .....	9
Şekil 4. Bilgisayarlı Tomografi Bulgularına Göre Wang TBİA evreleme sistemi [12].....	11
Şekil 5. Bronkoskopik Bulgulara Göre Wang TBİA Evreleme Sistemi [12].....	11
Şekil 6. Mediastinal Lenf Nodlarını İnvaziv Örneklemeye Yöntemleri [15].....	12
Şekil 7. BT Bilgisi Sisteme Aktarıldıktan Sonra Sistem Tarafından Oluşturulan Üç Boyutlu BT ve Sanal Bronkoskopi Görüntüleri [17] .....	14
Şekil 8. Mediastinal/hiler LAP İnvaziv Tanı Yöntemleri ve Histopatolojik Sonuçları.....	39
Şekil 9. Mediastinal/hiler Lenfadenopati Hastalarının İlk ve Takip/Tekrar Biyopsi Sonrası Tanı Dağılımı.....	42

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Benign Mediastinal Lenfadenopati Sebepleri [18].....	14
Tablo 2. Granülomatöz Akciğer Hastalıklarında Ayırıcı Tanı [19] .....	15
Tablo 3. Ülkemizde TDT Reaksiyonunu Değerlendirme Kriterleri [20] .....	17
Tablo 4. Sarkoidoz Etiyolojisinde Etkili Olduğu Düşünülen Ajanlar [26] .....	19
Tablo 5. Spesifik Organ Tutulumu Olan Hastaların Sayı ve Yüzdesi [29-31].....	20
Tablo 6. Artmış Serum ACE Nedenleri [43].....	21
Tablo 7. Sarkoidozda Kötü Prognoz Kriterleri [47].....	23
Tablo 8. Hipersensitivite Pnömonisinde Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi Bulguları [65] .....	26
Tablo 9. Sarkoidoz/ Tüberküloz/ Hipersensitivite Pnömonisi Ayırıcı Tanısında Yardımcı Bulgular .....	29
Tablo 10. Enfeksiyon ve Sarkoidoz Ayırıcı Tanısı [77].....	30
Tablo 11. Tanılara göre PET tutulum değerleri.....	36
Tablo 12. Örneklenen Lenf Nodlarının Dağılımı .....	37
Tablo 13. Hastaların İlk Tanılarına Göre Takip Sonuçları .....	44
Tablo 14. Hastaların İlk Tanılarına Göre Takip Yöntemleri .....	44
Tablo 15. Hastaların Tanılara Göre Cinsiyet ve Yaş Dağılımı.....	45
Tablo 16. Tanılara göre TDT (mm) sonucu .....	46
Tablo 17. Lenf Nodu İstasyonlarına Göre Biyopsi Sonucu .....	47

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mediasten, çok sayıda lenf nodları ile zengin lenfatik ağa sahiptir. Mediastinal/hiler lenf nodları, lokalize enflamatuvar hastalıklar veya primer lenfatik tümörler yanında; toraksın içinden, göğüs duvarından, memeden veya uzak bir organdan etkilenebilmektedir. Mediastinal/hiler lenfadenopati (LAP) oluşumu, çeşitli infeksiyöz veya infeksiyöz olmayan ajanlar tarafından başlatılan kronik bir enflamatuvar yanıtı temsil etmektedir. Mediastinal/hiler lenf nodu büyümesinin etyolojisi geniş bir hastalık grubunu içerir. En sık neden olan hastalıklar arasında lenfoma, metastatik karsinom, sarkoidoz ve tüberküloz yer almaktadır [1].

Görüntüleme yöntemleri LAP'nin etyolojisi hakkında çok kısıtlı ve kesin olmayan bilgiler vermektedir. Tanıya yönelik en etkin yaklaşım, tutulan lenf nodlarından örnekleme yapılmasıdır. Mediastinoskopi yüksek duyarlılık (%81) ve özgüllüğe (%100) sahip olması ile mediastinal lenf nodu tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Fakat; genel anestezi gerektirmemesi, posterior karinal ve N1 lenf düğümü örneklemesine imkan sağlaması, kolay tekrarlanabilmesi, morbidite ve mortalitesinin düşük olması nedeni ile son yıllarda mediastinal LAP değerlendirilmesinde endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ilk seçenek olarak mediastinoskopinin önüne geçmiştir.

İnvaziv yöntemle benign/malign LAP ayrımı histopatolojik olarak yapılabilmektedir. Fakat benign lenfadenopatiye neden olan hastalıkların ayırıcı tanısı bu kadar kolay olamamaktadır. Benign LAP etyolojisinin çoğunluğunu oluşturan granülomatöz hastalıkların histopatolojisinin benzer özellikler taşıması, bu zorluğun en önemli nedenidir. Bundan dolayı, ayırıcı tanıda çok yönlü yaklaşım gerekli olmaktadır. Üstelik, ayırıcı tanının zor olduğu bu durumla klinikte sık karşılaşılmaktadır. Ancak, etyolojiye göre tedavide ciddi farklılıklar (immünesupresif tedavi, antibiyoterapi) olabilmesi nedeniyle ayırıcı tanı büyük önem taşımaktadır.

Mediastinal/hiler LAP etyolojisinde yer alan hastalıkların neler olduğu; ve ne sıklıkta görülmekte olduğu; tanıda nelerin bize yol gösterebileceği; hangi hastalara hangi invaziv işlemin yapılması gerektiği; EBUS ile bu olguların ne kadarına tanı konulduğu gibi klinisyenlerce önemli konularda elimizde net veriler bulunmamaktadır. Örneğin, en sık mediastinal/hiler LAP nedenlerinden olan sarkoidoz hastalarında kortikosteroid tedavisi başlananların 4-8 haftalık aralıklarla;

asemptomatik olan hastaların ise ilk yıl 3-4 aylık aralıklarla, sonrasında ise yıllık olarak izlenmesi önerilmektedir [2]. Fakat LAP etyolojisi saptanamayan hastalara nasıl yaklaşılması ve ne kadar süre ile nasıl takip edilmeleri gerektiği konusunda kesin yeterli bir öneri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda benign mediastinal/hiler LAP saptanan hastaların klinik, histopatolojik, radyolojik özellikleri ile seyir ve prognozuyla ilgili verileri değerlendirilmiştir ve bulgularımızın benign mediastinal/hiler LAP'nin ayırıcı tanı ve takibinde yol gösterici olmasını amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Mediasten

#### 2.1.1. Mediasten Anatomisi

Mediasten, göğüs kafesi içinde her iki plevral kavite arasında kalan orta hattaki toraks boşluğudur. Mediasten, yukarıda torasik inlet, aşağıda diyafram, arkada vertebral kolonun önünden geçen longitudinal spinal ligaman, önde sternum ve kotların kondral kısmı, yanlarda ise mediastinal plevralar ile sınırlanır.

Mediasten 3 veya 4 bölgeye ayrılarak incelenir. Dört kompartman modelinde mediasten, öncelikle üst ve alt kompartmana bölünür; alt kompartman da ön, orta ve arka olarak alt kısımlara bölünür [3]. Üç kompartman modelinde mediasten anterior, visseral (veya orta) ve paravertebral sulkus (veya posterior) olarak 3 kompartmana ayrılmıştır [4].

#### 2.1.2. Mediastinal Kompartmanlar [5]

##### **Dört kompartman modeli (Şekil 1):**

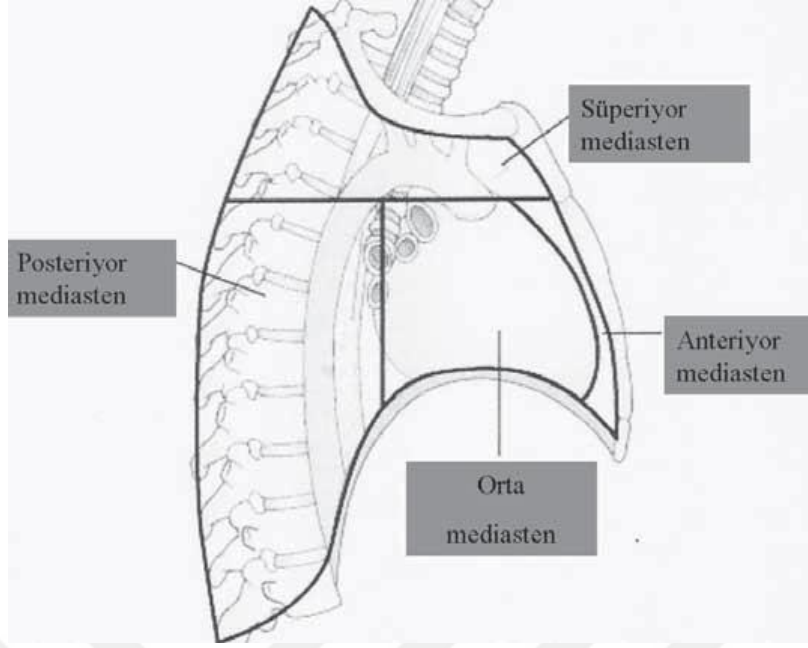
**1. Superior Mediasten:** Louise açısından paralel olarak çizilen çizginin üzerindeki alandır. Önünde timus, orta kısımda büyük damarlar, arkasında ise trakea, özofagus ve duktus torasikus yer alır.

**2. Anterior Mediasten:** Sternum ile perikard arasındaki alandır.

**3. Orta Mediasten:** En geniş mediastinal bölgedir. Perikard, kalp, büyük damarlar, frenik sinir ve ana bronşları içerir.

**4. Posterior Mediasten:** Perikard ile vertebralar arasındaki alandır. İçinde özofagus ve inen torasik aort bulunur.





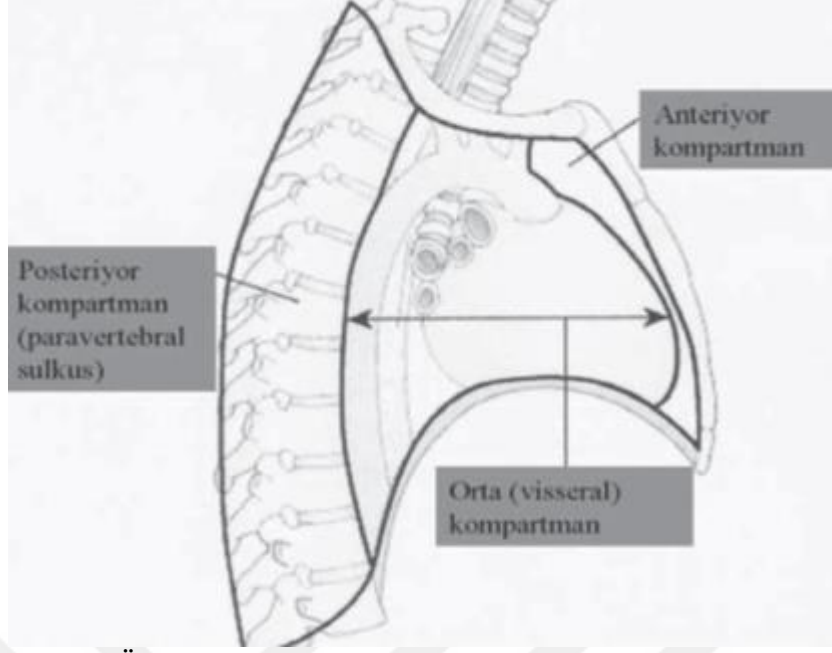
Şekil 1. Dört Kompartman Modeline Göre Mediasten Bölümleri [5]

### Üç kompartman modeli (Şekil 2):

3. **Ön Mediasten:** Sınırlarını sternum, birinci kosta ve diyaframdan torasik inlete çizilen hayali çizgi ile kalbin ön sınırını ve brakiosefalik venlere çizilen hayali çizgi oluşturur [6].

3. **Orta Mediasten:** Perikardın ön kısmı ile torasik vertebraların ön yüzü arasında yer alır [6].

3. **Arka Mediasten:** Aslında mediasten olmayan bu kompartmanda yer alan yapılardan kaynaklanan patolojilerin (örneğin nörojenik tümörler) klasik olarak arka mediastende yer aldığı kabul edilir [3]. İçinde sempatik zincir, proksimal interkostal sinir ve damarlar, paraözofagial ve interkostal lenf nodları, distal azigos bulunur.



**Şekil 2.** Üç Kompartman Modeline Göre Mediasteninin Bölümleri [5]

### 2.1.3. Mediastinal Lenf Nodları

Mediasten, zengin lenf nodu ve lenfatik ağına sahiptir. Mediastende bulunan çeşitli organlar, boyundaki yapılar, diyaframın altında yer alan bazı bölgeler ve ilişkide olduğu göğüs duvarı mediastinal lenf nodlarına drene olmaktadır.

Mediastinal lenf nodları, birbirleriyle ilişkili olan dört grupta incelenir:

1. Anterior (Prevasküler) Lenf Nodları
2. Trakeobronşiyal Lenf Nodları
3. Paratrakeal Lenf Nodları
4. Posterior Lenf Nodları

#### 1. Anterior Mediastinal (Prevasküler) Lenf Nodları

Mediastende prevasküler kompartmanın içinde, büyük damarların ve perikardın üzerinde yer alırlar. Solda; pulmoner arterin ve ligamentum arteriosumun başladığı yerin yakınında bulunurlar. Sol frenik sinir boyunca yukarı doğru ilerler ve sol süperior interkostal ven ile sol innominate venin birleştiği kısmın alt tarafına kadar gelirler. Sağda; sağ frenik sinirin önünde, ona paralel olarak uzanırlar. Yukarıda; Vena kava superior boyunca ve sağ innominate venin derininde devam ederler.

## 2. **Trakeobronşiyal Lenf Nodları**

Trakea bifurkasyonu çevresinde üç gruba ayrılırlar:

a. **Sağ Superior Trakeobronşiyal Lenf Nodları:** Sağ pulmoner arterin üstünde ve azigos veninin arkının medialinde yer alırlar. Distalinde sağ superior hiler nodları ile proksimalinde sağ paratrakeal nodları ile komşudurlar.

b. **Sol Superior Trakeobronşiyal Lenf Nodları:** Aortik arkın konkav yüzünün derinlerinde yerleşirler. Bir kısmı sol rekürren laringeal sinir ile diğer kısmı anteriorda, ligamentum arteriosum ve sol pulmoner arterin kökündeki lenf nodları ile komşudur.

c. **İnferior Trakeobronşiyal Lenf Nodları:** Trakea bifurkasyonunda yer alırlar ve subkarinal lenf nodları olarak da adlandırılırlar. Bronkoperikardial fasyanın dışında pretrakeal fasyanın içinde yerleşirler. Sağ ve sol hiler lenf nodları ile devam ederler.

## 3. **Paratrakeal Lenf Nodları**

Trakeanın sağ ve sol yanından superior trakeobronşiyal lenf nodlarının üzerinden trakea boyunca yukarıya uzanırlar. Sağ paratrakeal lenf nodları, innominate arterin sağında, trakeanın anterolateralinde ve vena kava superiorun üstünde yer alırlar. Sol paratrakeal lenf nodları, trakeobronşial açılanmanın üstünde, trakeanın orta kısmının solunda ve aortik arkın arkasında yer alırlar. Sağ paratrakeal lenf nodlarına göre sol paratrakeal lenf nodlarının sayıları daha az ve boyutları daha küçüktür.

## 4. **Posterior Mediastinal Lenf Nodları**

İki gruba ayrılırlar:

a. **Paraözofageal Lenf Nodları:** Azigos venin arka düzeyinde retrotrakeal bölgede yer alırlar. İnferiorda ve solda daha sık bulunurlar. İnferiordakiler diyafram altındaki paraaortik lenf nodları ile bağlantılıdır.

b. **İnferior Ligamenter Lenf Nodları:** Pulmoner ligamentin her iki tarafında iki ya da daha fazla küçük lenf nodları bulunur. Genellikle sabit ve en büyük olan lenf nodu inferior pulmoner venin inferior sınırına yakın yer alır ve sentinel lenf nodu adını alır.

### 2.1.3.1. Mediastinal Lenf Nodu İstasyonlarının Klinik Kullanımda Sınıflandırılması ve Anatomik Lokalizasyonları (Şekil 3) [8]

#### N2 Lenf nodları [7]

##### 1. Süperior Mediastinal Bezler

(1) **Yüksek Mediastinal:** Brakiosefalik venin üst kenarının trakeanın orta hattını çaprazladığı noktadan geçen horizontal doğrunun üstünde kalan lenf bezleri.

(2) **Üst Paratrakeal:** Aort kavsinin üst kenarından geçen horizontal doğru ile birinci alanın altında kalan lenf bezleri.

(3) **Prevasküler ve Retrotrakeal:** Orta hat lenf bezlerinin ipsilateral olduğu kabul edilir ve 3A, 3P olarak da isimlendirilebilir.

##### (4) Alt Paratrakeal:

**Sağda:** Trakea orta hattının sağında; aort kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun en üst kenarı hizasına kadar ana bronşu da kapsayan alanda yer alan ve mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleridir.

**Solda:** Trakea orta hattının solunda; aort kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun en üst kenarı hizasına kadar ana bronşu da kapsayan ligamentum arteriosumun sağındaki alanda yer alan ve mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleridir.

##### 2. Aortik lenf bezleri

(5) **Subaortik (Aortiko-Pulmoner Pencere):** Ligamentum arteriosumun ya da aortanın ya da sol pulmoner arterin lateralinde, sol pulmoner arterin ilk dalının proksimalinde ve mediastinal plevra içinde yer alan subaortik bezlerdir.

(6) **Paraaortik (Çıkan Aort ve Frenik):** Çıkan aortanın ve aortik kavsin ya da innominant arterin önünde ve yanında yer alan lenf bezleridir; üst sınır aortik kavsin üst kenarı hizasındadır.

### 3. İnförior mediastinal lenf bezleri

(7) **Subkarinal:** Karinanın alt seviyesinde yer alan lenf bezleridir; ancak akciğer içindeki alt lob bronşu veya arteriyle ilişkili değildir (ipsilateral kabul edilir).

(8) **Paraözefageal:** Özefagusa komşu lenf bezleridir (subkarinal nodlar hariç).

(9) **Pulmoner Ligament:** Pulmoner ligamentin içindeki lenf bezleridir.

#### N1 Lenf nodları [7]

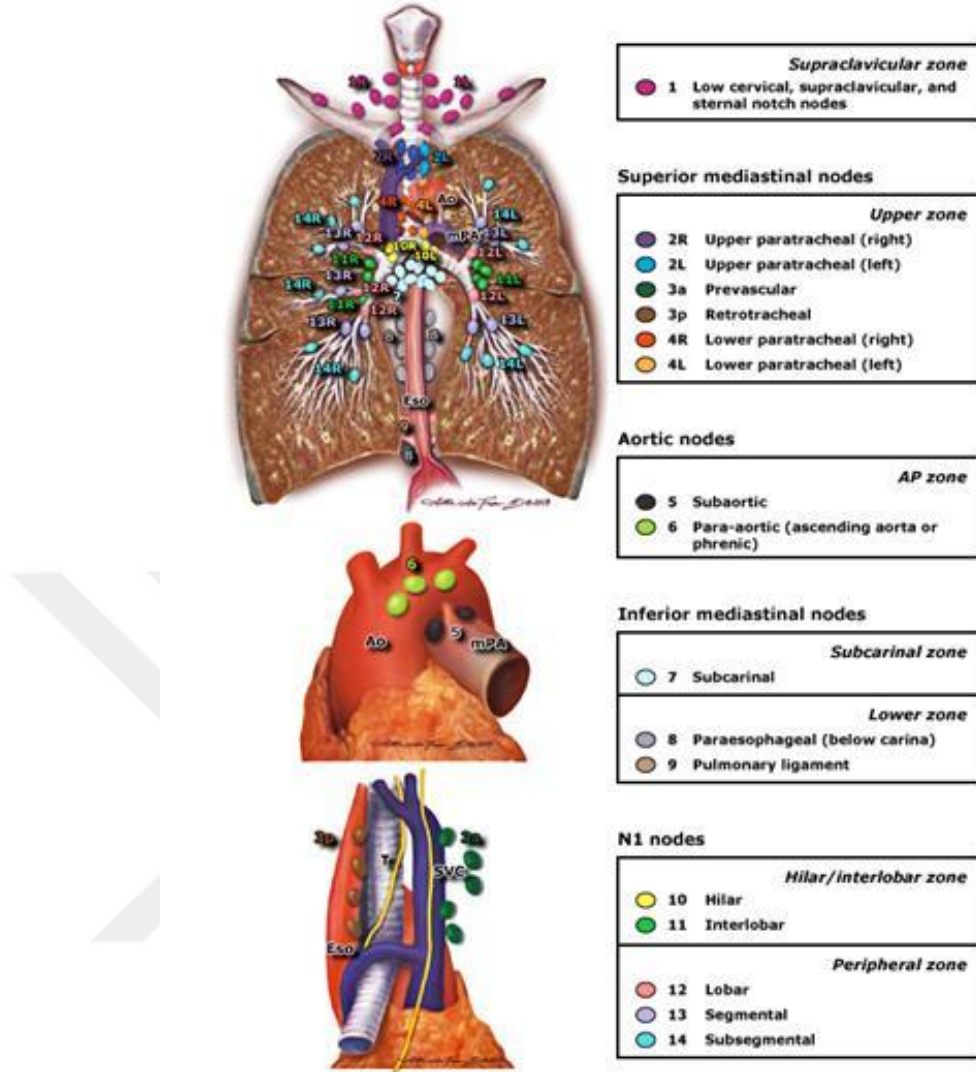
(10) **Hiler:** Mediastinal plevranın distalinde lob bronşları ayrılmadan önceki alanda yer alan, sağda intermedier bronşa kadar uzanan proksimal lobar lenf bezleridir. Radyografik olarak hiler bölgedeki dansite artışı hiler ve interlober lenf bezlerinin büyümesi ile oluşabilir.

(11) **İnterlober:** Lobar bronşlar arasında kalan lenf bezleridir.

(12) **Lobar:** Lobar bronşların distalindeki lenf bezleridir.

(13) **Segmental:** Segment bronşuna komşu lenf bezleridir.

(14) **Subsegmental:** Subsegment bronşun çevresindeki lenf bezleridir.



Şekil 3. IASLC Lenf Nodu Seviyelerinin Zonlara Dönüştürülme Önerisi Haritası [8]

## 2.1.4. Mediastinal Lezyonlarda Tanı Yöntemleri

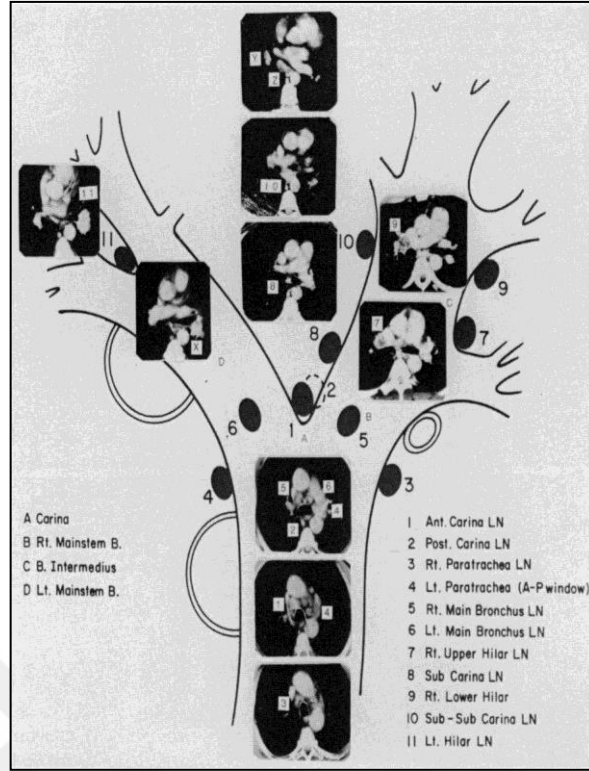
### 2.1.4.1. Noninvaziv Tanı Yöntemleri

Birçok mediastinal lezyon ilk olarak standart posteroanterior ve lateral radyografiler ile saptanır. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) lenf nodu genişlemesini belirlemede oldukça etkilidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lenf nodları ile damarsal yapı ayırımında BT'den üstündür. MRG hiler ve aortikopulmoner bölgedeki lenf nodlarını değerlendirme daha kesin sonuçlar verebilmektedir [9]. Pozitron emisyon tomografi (PET)'sinde anormal yapıdaki hücre tarafından alınan FDG (F 18 fluorodeoksiglukoz ) semikantitatif olarak standart uptake değeri (SUV) ya da oranı (SUR) şeklinde adlandırılarak hastalar arasında karşılaştırma yapılabilmektedir [10]. SUV'un 2.5 üzerinde olması anormal olarak

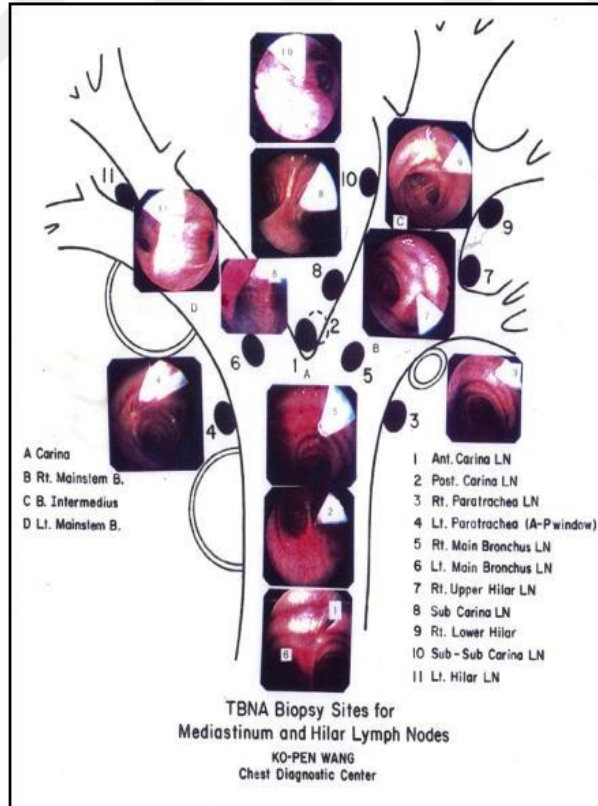
tanımlanmaktadır. Benign oldukları halde yanlış pozitif sonuca neden olan akciğer patolojileri arasında pnömoni, granüloma, sarkoidoz, tüberküloz, aspergilloz, histoplazmoz, hamartom gibi hastalıklar yer alır. Malign oldukları halde yanlış negatif sonuca neden olanlar ise; karsinoid, 1 cm'den daha küçük boyutta tümör, bronkoalveolar karsinom olarak bildirilmektedir [11].

#### **2.1.4.2. İnvaziv Tanı Yöntemleri**

**a. Transbronşiyal İğne Aspirasyonu (TBİA):** Doku örneklemek için trakeobronşiyal ağaca komşu mediastinal patoloji ve lenf nodlarından, trakea ve bronş duvarındaki ve akciğer parankimindeki patolojilere bir iğne batırılarak sitolojik, histolojik ya da mikrobiyolojik örnek alınması yöntemidir. Transbronşiyal iğne aspirasyonunun bronkoskopiye eklenmesi tanı veriminin, mediastinal patolojilerin değerlendirilmesinin ve bronş kanserlerinin tanı ve evrenmesinde bronkoskopinin etkinliğinin artmasını sağlar. İşlem yapılacak yerlerin lokalizasyonu için Wang olarak isimlendirilen harita kullanılmaktadır (Şekil 4-5) [12]. En sık subkarinal lenf bezleri için kullanılır. Lenf nodunun lokalizasyonu, büyüklüğü gibi etkenler TBİA sonucunu etkilemektedir. Patelli ve arkadaşlarının çalışmasında 194 prosedürde TBİA nun mediastinal metastazı saptamadaki toplam sensitivitesi %71 iken sol paratrakeal istasyonlarda sensitivitesi %52 olup sağ paratrakeal (%84) ve subkarinal (%84) istasyonlara göre daha düşüktür [13]. Lenf nodu büyüklüğü <1cm den 2-2.5 cm ye doğru gittikçe tümör pozitif olan aspiratlar da lineer olarak artar [14].



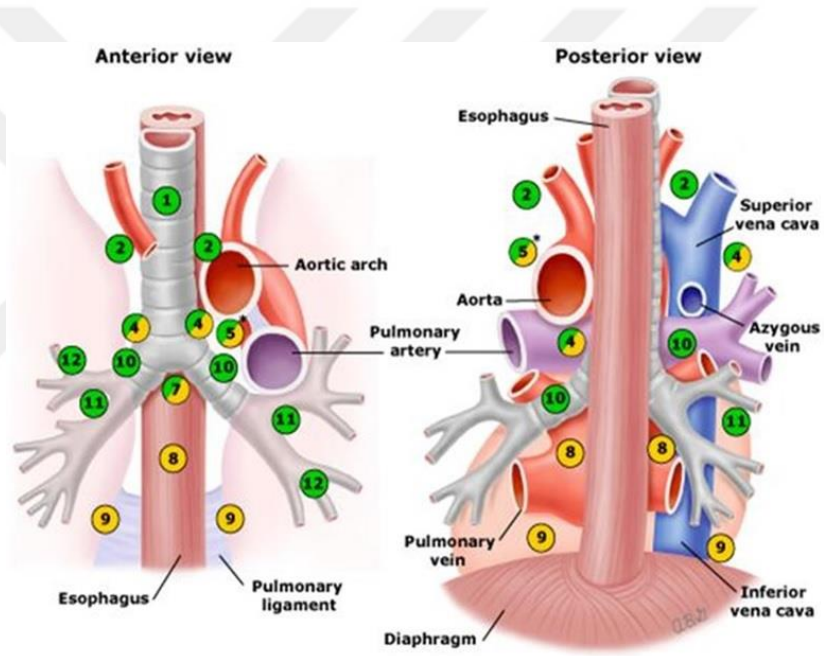
Şekil 4. Bilgisayarlı Tomografi Bulgularına Göre Wang TBİA evreleme sistemi [12]



Şekil 5. Bronkoskopik Bulgulara Göre Wang TBİA Evreleme Sistemi [12]



**b. Endobronşiyal ultrason eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA):** Bronkoskopi ile hava yollarının lumeni ve iç yüzeyi gözlemlenebilir. Duvar içi ya da hava yollarının dışındaki patolojiler; renk değişikliği, mukoza ödemi, mukoza düzensizliği, patolojik damarlanma, kartilajda belirginleşme, raylanma, havayolu duvarının yer değiştirmesi veya harabiyeti gibi indirek bulgular ile kendini gösterir. Bu nedenle trakeobronşiyal duvarı ve etrafındaki 4 cm derinliğe kadar olan yapıları gözlemeye yarayan EBUS yöntemi geliştirilmiştir. Lenf nodlarından 1-4, 7, 10-12 nolu lenf nodlarına ulaşır ve örneklenmesini sağlar (Şekil 6) [15]. Mediastinal ve hiler lenfadenopatilerin incelenmesinde oldukça efektif olup mediastinoskopi gereksinimini yaklaşık %87 oranında azaltmaktadır [16].



- Endobronşiyal ultrason eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA)
- Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İğne Aspirasyonu (EUS-İİAB)
- EBUS TBİA veya EUS İİAB
- Tartışmalı

Lenf nodu istasyonları: 1= Supraklavikuler, 2= Üst paratrakeal, 3= Prevasküler, 4= Alt paratrakeal, 5= Subaortik, 6= Parsaortik, 7= Subkarinal, 8= Paraözofageal, 9= Pulmoner ligament, 10= Hiler, 11= İnterlobar, 12= Lobar

**Şekil 6.** Mediastinal Lenf Nodlarını İnvaziv Örneklemeye Yöntemleri [15]

**c. Endoskopik Ultrasonografi (EUS) / Transözofageal Ultrason (TEUS) Eşliğinde Yapılan İğne Aspirasyonu (EUS-İİAB):** İleri bir gastroenterolojik endoskopi yöntemi olan EUS; özofagus, mide, duodenum ve rektuma komşu organların 7 cm derinliğe kadar incelenmesini ve örneklemesini sağlar. Ulaşılabilecek mediastinal seviyeler alt paratrakeal (4 nolu), aortikopulmoner pencere (5 nolu), subkarinal (7 nolu), paraözafajiyal (8 nolu) ve inferior pulmoner ligamandaki (9 nolu) lenf nodlarını içermektedir (Şekil 6).

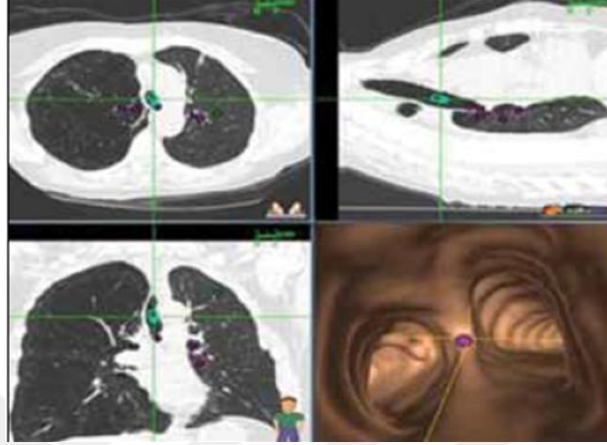
**d. Mediastinoskopi:** Akciğer kanseri ve mediasten hastalıklarının tanı ve tedavisinde, mediastinal lenf nodlarını ve patolojik dokuları örnekleme için en sık kullanılan yöntemdir. Üst paratrakeal (istasyon 2R, 2L), sağ ve sol alt paratrakeal (istasyon 4R, 4L) lenf nodlarını örneklemede kullanılır. Ön subkarinal (istasyon 7) ve bilateral hiler (istasyon 10R, 10L) lenf nodlarına erişebilir ama teknik olarak zorlu olabilir. Aortikopulmoner pencere (İstasyon 5), paraaortik (İstasyon 6), paraözafajiyal (İstasyon 8), pulmoner ligament (İstasyon 9) ve posterior subkarinal (istasyon 7) lenf nodlarına standart servikal mediastinoskopi ile ulaşılamamaktadır.

**e. Torakoskopi:** Göğüs duvarındaki küçük insizyon deliğinden özel bir aletle girilerek viseral ve pariyetal plevranın direkt olarak incelenmesidir. Video-asiste torakoskopi (VATS) de subaortik (istasyon 6) ve paraaortik (istasyon 5) lenf nodlarının örneklenmesinde alternatif bir teknikte torakoskopik incelemedir. Aynı zamanda paratrakeal (istasyon 2), azigos (istasyon 4R), paraözafajiyal (istasyon 8) veya pulmoner ligaman (istasyon 9) lenf nodları da örneklenebilir. Lenf nodları büyük ve göğüs ön duvarına uzanıyorsa anterior mediastinotomi tercih edilir.

**f. Anterior Mediastinotomi:** Anterior mediastinotomi, genel anestezi altında supin pozisyonda sol 2-3. interkostal aralıktan sternum lateralinde 5-6 cm insizyonla yapılır. Ön mediasten kitle biopsisi dışında sol paratrakeal (istasyon 4L), subaortik (istasyon 5), para-aortik (istasyon 6) ve subkarinal (istasyon 7) lenf nodları örnekleme yapılır.

**g. Elektromanyetik Navigasyon Bronkoskopi (EMN):** Periferik akciğer lezyonlarında ve mediastinal lenfadenopatilerde bronkoskopinin tanı başarısını artırmak amacıyla geliştirilmiş yeni bir yöntemdir. İşlem için gerekenler anatomik kayıt, bronkoskop, üç-boyutlu BT görüntüleri ve yönlendirilebilir bir probtur. Öncelikle BT görüntüleri sisteme yüklenerek üç boyutlu BT ve sanal bronkoskopi görüntüleri oluşturulur (Şekil 7) [17]. İşlem sırasında elektromanyetik alan yaratan

bir levha bronkoskopi masasının altına yerleştirilir. Mikrosensörlü kılavuz tel bronkoskopun çalışma kanalı boyunca ilerletilerek, daha önceden sanal bronkopik görüntüde işaretlenen nirengi noktalarına prob ile dokunularak endobronşiyal haritalama yapılır [17].



**Şekil 7.** BT Bilgisi Sisteme Aktarıldıktan Sonra Sistem Tarafından Oluşturulan Üç Boyutlu BT ve Sanal Bronkoskopi Görüntüleri [17]

#### 2.1.5. Mediastenin Benign Lenf Nodu Hastalıkları

Mediastinal benign lenf nodlarının en sık sebebi granülomatoz hastalıklardır. Tablo 1’de diğer nedenler özetlenmiştir [18].

**Tablo 1.** Benign Mediastinal Lenfadenopati Sebepleri [18]

<b>1. Mediastinal Granülomatöz Hastalıklar</b>
Tüberküloz Fungal Enfeksiyonlar Sarkoidoz Silikozis Wegener Granülomatozisi
<b>2. Castleman Hastalığı</b>
<b>3. Diğerleri</b>
Sistemik Lupus Eritematozus İnfeksiyöz Mononukleozis Reaktif Lenf Nodu Hiperplazisi Amiloidozis HIV- <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pnömonisi

### 2.1.5.1. Granümatöz Akciğer Hastalıkları

Granülom; her türlü küçük, nodüler, sınırları belirli mononükleer enflamatuar hücre agregasyonu veya çoğunlukla çok nükleuslu dev hücreler içeren, genellikle lenfositlerden oluşan bir sınır ile çevrelenmiş, epitelyum hücrelerinin bir araya gelmesinden oluşan modifiye makrofaj kümelenmesidir. Granülom oluşumu çeşitli enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan ajanlar tarafından başlatılan kronik bir enflamatuar yanıtı temsil eder. Granümatöz akciğer hastalığı ayırıcı tanısı Tablo 2'de yer almaktadır [19].

**Tablo 2.** Granümatöz Akciğer Hastalıklarında Ayırıcı Tanı [19]

<b>Enfeksiyöz</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mikobakteri <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Nontuberculosis mycobacteri</i></li><li>• Fungal Histoplazma Kriptokok Koksoidomikoz Blastomiçes Pnömosistis Aspergillus</li><li>• Parazit Dirofilarya</li><li>• Bakteriyel Aktinomikoz, Botriomikoz, Nokardiya</li></ul>
<b>Granulomatöz, Enflamatuar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sarkoidoz</li><li>• Nekrotizan sarkoid granümatozis</li><li>• Bronkosentrik granümatozis</li><li>• Wegener granümatozis</li></ul>
<b>Pnömokonyozlar ve diğer</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Alüminyum</li><li>• Berilyum</li><li>• Kobalt</li><li>• Asbestozis</li><li>• Talk granümatozis</li><li>• Silikozis</li><li>• Silikotuberkülozis</li></ul>
<b>Malignite</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lenfoma</li><li>• Akciğer kanseri</li></ul>
<b>Allerjik, Kollagen, Otoimmün Hastalık</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Churg-Strauss Sendromu</li><li>• Hipersensitivite pnömonisi</li><li>• Romatoid akciğer hastalığı</li></ul>
<b>Herediter, Familyal, Genetik Hastalık</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kronik granümatöz hastalık</li></ul>

### a. Tüberküloz

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis*'in neden olduğu, öncelikle akciğer olmak üzere birçok organı tutabilen kronik granülomatöz sistemik bir infeksiyon hastalığıdır. Ateş, terleme, iştahsızlık, kilo kaybı, öksürük, balgam, kan tükürme yakınmaları olabilir. Geçirilmiş tüberküloz (TB) veya aside rezistan basil (ARB) pozitif tüberküloz hastası ile temas öyküsü TB tanısına yönlendirmede önemli bir ipucudur.

Tüberkülin deri testi (TDT); TB ile enfekte olanlarda TB basilinin saflaştırılmış proteinlerine karşı gecikmiş tip aşırı duyarlılığını ölçer. TDT değerlendirilmesinde kabul edilen kriterler tablo 3'te gösterilmiştir [20].

TDT pozitif kişi hasta, hastalığı önceden geçirmiş veya hiç hastalanmamış olabilir. TDT negatifliği kişinin enfekte olmadığını gösterir, fakat hücrel immunitenin baskılandığı veya teknik yetersizlik durumlarında yanlış negatiflik olabilir.

**Tablo 3.** Ülkemizde TDT Reaksiyonunu Değerlendirme Kriterleri [20]

<b>BCG'lilerde</b>	
0-5 mm*	Negatif kabul edilir
6-14 mm*	BCG'ye ya da TDM'lere bağlı olabilir
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir
<b>BCG'sizlerde</b>	
0-5 mm*	Negatif kabul edilir
6-9 mm*	TDM'lere bağlı olabilir
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde** 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir. * Erişkin kişilerde bağışıklık yanıtın sönmesi söz konusu olabileceğinden TDT yanıtı BCG'lilerde 1-14, BCG'sizlerde 1-9 mm arasında olan kişilere 1-4 hafta içinde test tekrarlanır; çıkan değer tabloya göre değerlendirilir. Booster etki olarak adlandırılan bu uygulama temaslı muayenesinde kullanılmaz ** Bağışıklığı baskılanmış kişiler: HIV pozitifliği, AIDS, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid almış [2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir] ve bağışıklığı baskılayan tedavi verilen diğer durumlar, retiküloendotelyal sistem malignitesi olanlardır BCG: Bacillus Calmette-Guerin (verem aşısı), TDM: tüberküloz dışı mikobakteri	

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

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

Akciğer tüberkülozunun kesin tanısı bakteriyolojiktir, bazı durumlarda histopatolojik olarak tanı konulabilir. Balgam, bronkoalveolar lavaj veya doku örneklerinde aside rezistan basil görülmesi tanı koydurucudur.

Doku histopatolojisinde lenfositler, epiteloid hücreler, Langhans tipi dev hücreler ve fibroblastlardan oluşmuş, kazeifikasyon nekrozu gösteren, tüberkülozla uyumlu granülomlar görülebilir.

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

## **b. Sarkoidoz**

### **i. Tanım**

Nedeni bilinmeyen, genellikle solunum sistemini etkileyen, granümatöz inflamasyon ile karakterize multisistemik bir hastalıktır [21].

Genellikle genç ve orta yaşlı erişkinleri etkiler. Sıklıkla bilateral hiler adenopati, pulmoner infiltrasyon, göz ve deri lezyonları ile birlikte görülür. Karaciğer, dalak, lenf nodları, tükrük bezleri, kalp, sinir sistemi, kas-iskelet sistemi ve diğer organlar da tutulabilir. Tanı, klinik ve radyografik bulguların histopatolojik olarak (nonkazeifiye epiteloid hücre granülomu) desteklenmesi ve nedeni bilinmeyen granülomlar ve lokal sarkoid reaksiyonların ekarte edilmesi ile konulur [22].

### **ii. Epidemiyoloji**

Hastalığın kesin bir tanımının olmaması, prezentasyonunun farklı olması, tanısal testlerin eksikliği nedeni ile epidemiyolojisini belirlemek zordur [22]. Yıllık insidans 100.000'de 0.1 ile 81, prevelans 100.000'de 0.1 ile 640 arasında bildirilmiştir [23].

ATS/ERS/WASOG sarkoidoz raporunda hastalığın 40 yaşın altında ortaya çıktığı ve en sık 20-29 yaşlarında görüldüğü bildirilmiştir [22].

### **iii. Etyoloji**

Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik olarak duyarlı kişilerde, belirli çevresel etkenlere maruziyetten kaynaklandığını destekleyen görüşler mevcuttur. ACCESS çalışmasında sarkoidozlu olguların birinci ve ikinci derece akrabalarında sarkoidoz görülme riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu sonucuna varılmıştır [24].

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif olan hastalarda immün sistemi etkileyen ilaç kullanımına bağlı gelişen sarkoidoz vakaları da bildirilmiştir [25].

Sarkoidoz etyolojisinde etkili olduğu düşünülen ajanlar Tablo 4'de görülmektedir [26].

**Tablo 4.** Sarkoidoz Etiyolojisinde Etkili Olduğu Düşünülen Ajanlar [26]

Ajan tipi		
Enfeksiyöz ajanlar	İnorganik ajanlar	Organik ajanlar
*Virüsler (Herpes, EBV, Retrovirüs, Koksaki B virüsü, CMV) * <i>Borrelia burgdorferia</i> * <i>Propionibacterium acnes</i> *Mikobakteriyum tüberkülozum ve diğer mikobakteriler *Mikoplazma	*Zirkonyum *Aluminyum *Pudra *Berilyozis	*Çam ağacı poleni *Kil

#### iv. Patoloji

İmmunopatogenezi net olmamakla birlikte temel olay granülom oluşumudur. Antijen maruziyeti, alveolar makrofajların aktive olması, T hücre cevabının oluşması, spesifik efektör T hücrelerinin ortaya çıkması ve yoğun sitokin salınımı sonucunda granülom oluşumu gerçekleşmektedir [26, 27]. Granülom yapısının merkezinde; histiyositler, epiteloid hücreler, multinükleer dev hücreler yer alır. Periferinde ise lenfositler, plazma hücreleri ve fibroblastlar bulunur. Dev hücreler asteroid cisimcikler ve Schaumann cisimcikleri gibi sitoplazmik inklüzyonlar içerebilir. Granülomların çoğu nekroz içermez fakat bazılarında küçük nekroz odakları görülebilir [22-28].

#### v. Klinik Özellikler

Yaklaşık olarak yarısında semptom olmadan, rutin çekilen akciğer grafisindeki anormallikler (bilateral hiler lenfadenopati, retiküler opasite gibi) sonucu rastlantısal olarak saptanır. Birçok organ ve sistemi tutabilir (Tablo 5), en sık akciğer tutulumu görülür [29-31]. Eritema nodozum, ateş, artralji ve akciğer grafisinde bilateral hiler lenfadenopati ile görülen tablo Löfgren sendromu olarak tanımlanır ve genelde iyi prognozlidir. En sık görülen solunumsal yakınmalar öksürük, nefes



darlığı ve göğüs ağrısıdır; bunlara genellikle yorgunluk, halsizlik, ateş ve kilo kaybı eşlik eder [32]. Hastalarda genellikle 2-6 kg kadar kilo kaybı olur ve gece terlemesi seyrekdir [33, 34]. Hastalığın erken dönemlerinde oskültasyon bulguları genellikle olmaz. Endobronşial hastalık durumlarında wheezing görülebilir. Hastaların % 20'sinde raller duyulabilir.

**Tablo 5.** Spesifik Organ Tutulumu Olan Hastaların Sayı ve Yüzdesi [29-31]

Organ tutulumu	Sayı*	Yüzde
Akciğerler	699	95
Cilt #	117	15.9
Lenf nodu	112	15.2
Göz	87	11.8
Karaciğer	85	11.5
Eritema nodozum	61	8.3
Dalak	49	6.7
Nörolojik	34	4.6
Parotis / tükürük bezi	29	3.9
Kemik iliği	29	3.9
Kalsiyum	27	3.7
Kulak, burun, boğaz	22	3
Kardiak	17	2.3
Renal	5	0.7
Kemik, eklem	4	0.5
Kas	3	0.4

\* n: 736

#: eritema nodosum hariç

## vi. Radyoloji ve Fonksiyon Testleri

Sarkodioz, radyolojik olarak posteroanterior akciğer grafisine göre evrelendirilir:

Evre 0: Normal akciğer grafisi

Evre 1: Bilateral hiler lenfadenopati

Evre 2: Bilateral hiler lenfadenopati ile birlikte parankimal infiltrasyonlar

Evre 3: Sadece parankimal infiltrasyon

Evre 4: Fibrozis

Olguların büyük bir kısmının radyolojisi evre 1 veya 2 ile uyumluysen bazı çalışmalarda olguların ancak %15'inin evre 3 veya 4 ile uyumlu olduğu belirtilmiştir [35].

BT’de paratrakeal, paraaortik, subkarinal lenfadenopatiler saptanabilir. En sık perilenfatik yayılım gösteren, daha çok üst ve orta zonlarda, sınırları düzensiz 1-5 mm’lik küçük nodüller görülür.

PET/BT ile malignite ve sarkoidoz ayırımı yapılamamaktadır. Artmış F-18 FDG tutulumu gösteren sarkoidoz, tüberküloz, wegener granulomatozu ve aspergilloz gibi inflamatuvar ve granülomatoz hastalıklar yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir.

Solunum fonksiyon testleri Evre I sarkoidoz hastalarının yaklaşık % 20’sinde, evre 2-4 hastaların %40-70’inde anormaldir [36]. Solunum fonksiyon bozukluğu çoğunlukla restriktif tiptedir, ancak bazen obstruktif tip fonksiyon bozukluğu da eşlik edebilir. Radyolojik evrenin ilerlemesi ile birlikte karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)’nde düşüş olduğu gösterilmiştir [37]. Altı Dakika Yürüme Testi (6DYT)’nde mesafe sarkoidoz hastalarının çoğunda azalır [38].

#### vii. Laboratuvar

Anemi (nadir), lökopeni, eozinofili, trombositopeni (nadir) görülebilir [39, 40]. Hiperkalsiüri, hiperkalsemiden daha sık görülmektedir. Düşük titrede romatoid faktör pozitifliği ve düşük titrede granüler boyanan antinükleer antikor pozitifliği de görülebilir [41]. Anjiyotensin Konverting Enzim (ACE) düzeyi tedavi edilmemiş sarkoidoz hastalarının %75’inde yükselir [42]. Serum ACE düzeyini artıran diğer hastalıklar Tablo 6’da özetlenmiştir [43].

**Tablo 6.** Artmış Serum ACE Nedenleri [43]

<ul style="list-style-type: none"><li>• Asbestozis</li><li>• Berilyozis</li><li>• Sarkoidoz</li><li>• Silikozis</li><li>• Tüberküloz</li><li>• Koksoidomikozis</li><li>• Diyabet mellitus</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gaucher hastalığı</li><li>• Hodgkin hastalığı</li><li>• Hipersensitivite pnömonisi</li><li>• Hipertiroidizm</li><li>• Lepra</li><li>• Akciğer kanseri</li><li>• Primer bilier siroz</li></ul>
---	---

Sarkoidozda azalmış tüberkülin deri testi yanıtı beklenir, pozitif test mikobakteriyel hastalığın lehine güçlü bir kanıttır.

## **viii. Biyopsi ve Bronkoalveolar Lavaj**

Deri lezyonları, cilt altı nodülleri, palpabl lenf düğümleri, genişlemiş parotis bezi, konjonktival lezyonlar, genişlemiş lakrimal bez veya bazı diğer oküler lezyonlar gibi en ulaşılabilir bölgelerden biyopsi yapılmalıdır. Bunlardan birine sahip değilse intratorasik lenf düğümleri veya akciğer parankim biyopsisi tercih edilir.

Eritema nodozum lezyonlarında sadece pannikülit olması, granülom görülmemesi nedeniyle bu lezyonlardan biyopsi alınması önerilmez [44].

Bronkoalveolar lavajda (BAL); azalmış CD8 hücreleri, CD4/CD8 oranında artış, aktif T hücrelerinde artış sarkoidozu destekler. BAL'da CD4/CD8 hücre oranının 3.5'ten ve lenfosit oranının %30-50'den yüksek olması da sarkoidoz tanısını destekler, fakat mutlak tanısal değildir [41].

## **ix. Tedavi**

Sarkoidoz tedavisinde en sık kullanılan ilaç glukokortikoid olup tedavi endikasyonları [45] şu şekilde sıralanabilir:

- \* Pulmoner semptomlar (öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi gibi)
- \* Kontrollerde (3-6 aylık arayla yapılan) kötüleşen akciğer fonksiyonları; total akciğer kapasitesinde (TLC) %10 veya daha fazla azalma, zorlu vital kapasitede (FVC) en az %15 ve DLCO'da en az %20 azalma olması veya pulse oksimetre ile oksijen saturasyonunda %4 veya daha fazla azalma
- \* Progresif radyolojik değişiklikler; interstisyel opasitelerde kötüleşme, kaviterlerde ilerleme, bal peteği görünümü ile ilerleyici fibrozis veya pulmoner hipertansiyon bulgularında artış

Glukokortikoid tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan kriterler şunlardır:

- \* Semptomlarda azalma (özellikle yorgunluk, göğüs ağrısı, dispne, öksürük ve hemoptizide)
- \* Radyolojik bulgularda gerileme veya iyileşme
- \* FVC veya TLC 'de %10-15 iyileşme, DLCO 'da %20 veya daha fazla artış veya gaz değişiminde iyileşme

Steroid tedavisini tolere edemeyen veya tedaviye yanıt alınamayan durumlarda immüsupresif ajanlar, sitotoksik ve antimalaryal ilaçlar gibi farklı tedavi yöntemlerine başvurulabilir.

## x. **Takip**

Sarkoidozun klinik seyri sırasında spontan düzelme, progresyon olabilir. Tedavi alanlarda lezyonlar kaybolabilir, devam edebilir veya ilerleyebilir. Tedavi tamamlandıktan sonra nüks gelişebilir. Spontan remisyon %60-70 iken, kronik seyir hastaların sadece %10-30' unda gözlenir [46].

Sarkoidozda başlangıçta her 3-6 ayda bir fizik muayene, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri (spirometrik ölçümler ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi) ve altı dakika yürüme testiyle takip önerilir. Takipte kötü prognostik faktörlerin (Tablo 7) değerlendirilmesi önemlidir [47]. Tedavi alan hastalar tedavi kesildikten sonra en az 3 yıl belirli aralıklarla takip edilmelidir ve sonrasında 3 yıl boyunca stabil seyrettiği takdirde takip sonlandırılabilir [48]. Hastalıkla ilişkili ölüm %1-5 oranında ve çoğunlukla solunum yetmezliği, kardiyak tutulum ve nörosarkoidoza bağlı olarak gelişir.

**Tablo 7.** Sarkoidozda Kötü Prognoz Kriterleri [47]

<b>Siyah ırk</b>
<b>Başlangıç yaşı &gt;40</b>
<b>Steroid gereksinimi</b>
<b>Ekstrapulmoner tutulum</b> Nörolojik tutulum (izole kraniyal sinir felci hariç) Kardiyak tutulum Hiperkalsemi Splenomegali Kemik tutulumu Lupus pernio Nefrokalsinozis Sinüs tutulumu Kemik tutulumu
<b>Pulmoner tutulum</b> Radyolojik evre 3-4 Pulmoner hipertansiyon Ciddi akciğer fonksiyon bozukluğu Başlangıçta orta-ağır şiddette nefes darlığı Başlangıçta BAL'da nötrofili

### c. Silikozis

Silikozis, serbest silika kristallerinin inhalasyonu ile oluşan ve tedavisi olmayan bir akciğer hastalığıdır. Kot taşlamacılığı yapanlarda, maden ve tünel işçilerinde görülür. Parankimal nodüller ve plevral kalınlaşmanın yanısıra mediastinal lenfadenopatiler saptanır. Lenfadenopatilerde kalsifikasyon nadir olmakla birlikte yumurta kabuğu şeklindeki kalsifikasyonlar interstisyel fibrozisin öncüsü olabilir.

### d. Kronik Berilyum Hastalığı

Berilyum bileşiklerinin inhalasyonu sonucu oluşan bir akciğer hastalığıdır. Berilyumun kısa sürede yoğun maruziyeti sonrası akut pnömonitis veya düşük konsantrasyonlarda uzun süreli maruziyeti sonrası kronik interstisyel akciğer hastalığı gelişebilir. Asemptomatik olup, ilerlemiş vakalarda ise dispne, balgamsız öksürük, bitkinlik ile göğüs ve eklem ağrısına rastlanmaktadır [49]. Klinik ve radyolojide görülen lenfanjitik dağılım, hiler lenf nodları ile anamnezde endüstriyel maruziyetin sorgulanmadığı ya da kan veya BAL berilyum lenfosit proliferasyon testinin (BE-LPT) yapılmadığı durumda sarkoidoz ile karıştırılabilir [50, 51]. Biyopsi histolojik olarak nonnekrotizan granülom ile karakterizedir, ancak sarkoidozdan ayırt edilmesini sağlayan özellikte granülomalar ve lenfositik interstisyel infiltrasyon mevcuttur [52].

### e. Fungal Enfeksiyonlar

Mediastinal granüloma en sık neden olan fungal etkenler; *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans* ve *Blastomyces dermatitidis*'tir [53]. Enfekte hastaların %90'ı asemptomatiktir [54]. İmmün sistemi sağlam olan kişilerde histoplazma sporları, tüberkulozdaki gibi, akciğer alt lobta subplevral, kazeifiye, kalsifiye nodül ve rejyonel hiler lenf nodunda kalsifiye alan oluştururlar [55, 56]. Koksidioidomikozis akut formunda hastaların %40'ında parankimal anormallikler ile birlikte hiler ve mediastinal lenfadenopati görülür [57]. Kronik formunda ise LAP ile birlikte veya LAP olmadan nodüller, kaviteler, plevral efüzyon ve persistan pnömoni görülür [58].

#### **f. Wegener Granüloatozisi**

Başlıca üst ve alt solunum yollarını ve böbreği etkileyen, sistemik nekrotizan granüloatoz, ANCA ilişkili, küçük ve orta çap arterleri tutan bir vaskülit tipidir. Ateş, halsizlik, terleme, kilo kaybı, myalji, artralji gibi genel yakınmalar yanında hastalığın seyri sırasında sistemik tutulumu bağlı bulgular görülebilir. Hastaların %75-90'ında cANCA (sitoplazmik-antinötrofil sitoplazmik antikor) pozitifdir [59]. Radyolojisinde kaviteli ve kavitesiz nodül ve kitleler en sık görülen lezyonlardır. Kapillerite bağlı alveolar hemoraji sonucu diffüz alveolar infiltrasyon görülebilir. Hiler lenfadenopati unilateral veya bilateral olabilir. Wegener'li hastaların sadece %2'sinde bu hastalığa bağlı mediastinal lenfadenopati tespit edilmiştir [60].

#### **g. Hipersensitivite Pnömonisi (HP)**

Immunglobulin E aracılı olmayan bir hipersensitivite reaksiyonu olup organik toz partiküllerinin veya çeşitli kimyasal maddelerin tekrarlayan inhalasyonu sonucu gelişir [61]. Hayvan protein veya glikoproteinleri, bitkiler, bakteriler, mantarlar, protozoalar, virüsler veya düşük molekül ağırlıklı kimyasallar ve ilaçlar gibi birçok antijen HP'ne neden olabilir [62-64]. Termofilik aktinomiçesler, HP'ne neden olan en önemli antijenler olup sıcak ambar ve ahırlardaki küflü çürük saman, kültür mantarı ve şeker kamışlarında ürer ve inhale edilmeleri sonucu hastalık oluştururlar.

Klinik olarak akut, subakut ve kronik olmak üzere üç formda karşımıza çıkarlar. Akut formda; akut viral enfeksiyonu taklit eden ateş, üşüme, halsizlik, öksürük ve nefes darlığı semptomları görülür. Subakut formda; haftalar aylar içinde artan progresif bir nefes darlığı söz konusudur. Bu iki formda ortamdan uzaklaşma sonrası kendiliğinden iyileşme izlenir. Kronik formda; geri dönüşümsüz akciğer hasarı oluşur. Başlıca bulgu interstisyel fibrozistir. Başlıca görülen semptomlar giderek artan nefes darlığı, öksürük, kilo kaybıdır. Spesifik laboratuvar bulguları olmayıp nötrofilik lökositoz görülebilir. Solunum fonksiyon testinde restriksiyon ve difüzyon kapasitesinde azalma görülür.

Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT) bulguları Tablo 8'de gösterilmiştir [65].

**Tablo 8.** Hipersensitivite Pnömonisinde Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi Bulguları [65]

HP Tipi	YRBT Bulguları	Başlıca Bulgu	Dağılım	Karakteristik Patern
Akut	Buzlu cam görünümü ve hava hapsi	Buzlu cam görünümü	Üst ve orta zon	Buzlu cam görünümü ve hava hapsi
Subakut	Sentrilobüler nodüller, buzlu cam görünümü ± Hava hapsi	Sentrilobüler nodüller	Üst ve orta zon	Sentrilobüler nodüller ± Hava hapsi
Kronik	İnterlobüler ve intralobüler septal kalınlaşmalar, traksiyon bronşektazisi ve bal peteği akciğer	Fibrozis ve üst lob hacim kaybı	Üst ve orta zon	Orta ve üst zonlarda olağan interstisyel pnömoni görünümü

Akut HP'de nötrofilik infiltrasyon, subakut HP'de difüz interstisyel lenfositik infiltrasyonlar, küçük nonnekrotizan granülomlar ve selüler bronşiyolit, kronik HP'de interstisyel lenfositik infiltrasyon ve fibrozis izlenir.

HP tanısı; antijen maruziyeti, uygun klinik/radyolojik/fizyolojik bulgular, BAL'da lenfositoz, pozitif inhalasyon testi, histopatolojik nonkazeöz granülom bulgularından bazılarının veya tümünün olması ile konulur.

### 2.1.5.2. Diğer Benign Lenf Nodu Hastalıkları

#### a. Antrakozis

Pnömokonyozun hafif formu olarak tanımlanır ve biomass dumanı veya kömür tozu partiküllerinin solunmasının tekrarlayan maruziyeti sonucunda gelişir. Biomass; pişirme için odun, yaprak, hayvan gübresi yakılması ile oluşur. Antrakozis mukozada yüzeysel siyah renk değişikliği veya antrakotik lenf nodları şeklinde görülebilir. Antrakozis öncelikle kömür işçilerinde yaygın olmakla birlikte çiftçilerde (%40) [66] ve kırsal alanda yaşayanlarda (%55-66) [67-69] görülebilir. Toraks BT bulguları; lenf nodu kalsifikasyonu (%80), bronş duvarında kalsifikasyon (%62), atelettazi (%20) ve kitle lezyonunu (%14) içerir [70].

### **b. Castleman Hastalığı**

Castleman hastalığı nadir rastlanan, benign lenf nodu hiperplazisi ile karakterize bir hastalıktır. Genel prevalansının 1/100.000 den az olduğu tahmin edilmektedir [71]. Genellikle asemptomatiktir. Bazı hematolojik bozukluklar (refrakter anemi, otoimmün sitopeni, trombositik trombositopenik purpura, miyelofibrozis, lupus), dermatolojik patolojiler (pemfigus vulgaris, kaposi sarkomu), pulmoner patolojiler (plevral efüzyon, bronşiolitis obliterans), böbrek bozuklukları (böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom), nörolojik bozukluklar (periferik nöropati, miyastenia gravis), lenfoma, amiloidoz ve perikardiyal efüzyon gibi durumlar castleman hastalığına eşlik edebilir. BT'de en sık mediasten ve hiler bölgede, homojen, invaziv olmayan, büyük soliter kitle şeklinde görülür. Radyolojik olarak granülomatöz veya neoplastik oluşumlardan ayıramadığından genellikle tanı preoperatif konamamakta ve hem tanı hem de tedavi için cerrahi eksizyon önerilmektedir [72].

### **c. Amiloidoz**

Proteinöz fibriler bir materyal olan amiloidin çeşitli organ ve dokularda hücre dışı birikimi sonucu gelişen heterojen bir hastalıktır. Primer ve sekonder olmak üzere iki başlık altında incelenir. Primer amiloidozda kemik iliğinde monoklonal plazma hücre artışı ile olguların bir kısmında Multipl Myelom varlığı eşlik eder. Sekonder amiloidoz ise hastalığın kronik enflamatuvar bir durumla (tüberküloz, osteomyelit, romatoid artrit, Crohn hastalığı, bronşiektazi) ilişkili olması durumudur. Tek başına veya interstisyel hastalık ile birlikte olan bilateral ve sıklıkla masif hiler veya mediastinal lenf nodu primer amiloidozda en yaygın BT bulgusudur [73].

### **d. Kalp Yetmezliği**

Kronik sol kalp yetmezliği mediastinal lenfadenopatiye neden olabilir, daha sıklıkla subkarinal, paratrakeal ve hiler lenf bezleri etkilenir. Patogenezi net olmamakla beraber akciğer parankimi ve komşu yapıları (mediasten ve ilişkili lenf nodları) etkileyen yaygın intratorasik ödeme bağlı olduğu ileri sürülmüştür [74].



### e. İlaçlar

Fenitoin, metotreksat, sülfonamidler, penisilin, allopurinol, aspirin, eritromisin, sefalosporinler, atenolol, kaptopril ve karbamazepin ilaçlarına karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları ile mediastinal veya hiler lenf nodu büyümesi olabilir [73, 75].

Metotreksat, etanersept, infliksimab, adalimumab, amoksisilin, sirolimus, fluoksetin, intraveziküler *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) kullanımına bağlı granülom görülebilir [76].

### 2.1.5.3. Benign Lenf Nodu Hastalıklarında Ayırıcı Tanı

Mediastinal lenfadenopatiye neden olan hastalıkların benzer özellikleri nedeni ile ayırıcı tanı zor olmaktadır. Bazı klinik/radyolojik/histopatolojik özellikler ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (Tablo 9).

Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik gibi sistemik semptomlar öncelikle enfeksiyöz bir nedeni akla getirmektedir. Fakat örneğin ateş, eklem ağrısı gibi semptomlara eritema nodozum ile birlikte bilateral hiler lenfadenopati eşlik ettiğinde Löfgren Sendromu düşünülebilir. Enfeksiyöz nedenlerden Tüberküloz tanısı için biopsilerin *Mycobacterium tuberculosis* kültürü için incelenmesi önemlidir. Mantar enfeksiyonları için de biopsi ve/veya BAL sıvısında kültür bakılması yardımcı olacaktır.

Antijen maruziyet öyküsü gözden kaçtığı takdirde hipersensitivite pnömonisi atlanarak sarkoidoz tanısı konulabilir. Ayrıntılı çevresel/mesleki maruziyet öyküsü tanı konulmasında yardımcı olacaktır. Yine radyolojik ve patolojik benzerliği ile diğer nedenlerden ayırt edilmesi güç olan kronik berilyum hastalığının tanısı, dikkatli bir meslek öyküsü ile konulabilir. Granülomatöz hastalığa ve lenfadenopatiye neden olduğu bilinen ilaçların kullanımının sorgulanması ile tanıya gidilebilir.

Wegener ve Churgh Strauss gibi granülomatöz hastalıklar diğer nedenlerden vaskülit bulguları ile ayrılabilir. Serum ANCA ölçümü de sistemik vaskülit tanımada yardımcı olabilir.

Sarkoidoz histopatolojik olarak nonkazeöz granülom içermesi ile tüberkülozdan ayrılabilmeyle birlikte mutlak geçerliliği bulunmamaktadır.

**Tablo 9.** Sarkoidoz/ Tüberküloz/ Hipersensitivite Pnömonisi Ayırıcı Tanısında Yardımcı Bulgular

	<b>SARKOİDOZ</b>	<b>TÜBERKÜLOZ</b>	<b>HP</b>
<b>KLİNİK</b>			
Balgam	Nadir	Genellikle mevcut	Nadir
Kan tükürme	Nadir	Sık	Nadir
Konstitusyonel semptomlar	Asemptomatik veya hafif ateş, iştahsızlık, kilo kaybı	Daha semptomatik	Nadir
TB temas öyküsü	Yok	Olabilir	Yok
Çevresel/Mesleki maruziyet	Olabilir	Yok	Mevcut
<b>RADYOLOJİ</b>			
Lenf nodu	Genellikle simetrik, bilateral hiler ve paratrakeal, düzgün sınırlı	Asimetrik, konglomere	Nadir
Kavitasyon, konsolidasyon, plevral eff	Nadir	Yaygın	Nadir
YRBT	Peribronkovasküler, interlobuler septada mikro ve makronodüller	Mikronodüller, rastgele dağılımlı, tree-in-bud görünümü	Sentrilobuler buzlu cam nodüller
<b>LABORATUVAR</b>			
TDT	Neredeyse her zaman negatif	Neredeyse her zaman pozitif	İlişkisiz
Yüksek serum ACE	Sık	Nadir	Nadir
Hiperkalsemi	Olabilir	Yok	Yok
M. Tbc yayma/kültür	Yanlış pozitiflik/ Eşlik eden TB olabilir	Doğrulamayı	Yanlış pozitiflik
<b>BİYOPSİ</b>	Non kazeöz granülom	Kazeöz nekroz	Non nekrotizan granülom
<b>TB Tedavisine Yanıtsızlık</b>	Yaygın	Çok nadir	Yaygın
<b>Kortikosteroid Tedavisine Yanıt</b>	Olağan	Yanıtsız/ Kötüleşebilir	Olağan

Nazarullah A. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada mediastinal lenfadenopatilerde enfeksiyöz ve sarkoidoz tanısı ‘güvenli, olası ve belirsiz’ şeklinde sınıflandırılarak tanımlanmıştır (Tablo 11) [77].

**Tablo 10.** Enfeksiyon ve Sarkoidoz Ayırıcı Tanısı [77]

<b>Hastalık</b>	<b>Güvenli</b>	<b>Olası</b>	<b>Belirsiz</b>
<b>Enfeksiyöz Etyoloji</b>	-Kültür pozitif -Dokuda mikroorganizma görülmesi -Tutarlı klinikopatolojik durumda pozitif antijen\ antikor saptanması	-Klinik şüphe, pozitif PPD ile desteklenen -Enfeksiyon öyküsü -Tutarlı histoloji	-Kültür negatif -Mikroorganizma yok -Antikor\ antijen negatif -Özellikli bir teşhis yok
<b>Sarkoidoz</b>	-Uyumlu histolojik, radyolojik ve klinik bulgular -Kültür negatif -Mikroorganizma yok	-Uyumlu histolojik, radyolojik ve klinik bulgular -Mikrobiyolojik veri yok	-Özellikli bir teşhis yok

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Çalışma Dizaynı

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Mayıs 2015 ile Haziran 2016 tarihleri arasında prospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya hastanemize başvuran ve mediastinal/hiler lenfadenopati nedeni ile EBUS/ Mediastinoskopi/ Torakoskopi gibi invaziv işlem uygulanmış olan olgular alındı.

Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı. Hastalardan bronkoskopi, mediastinoskopi ve torakoskopi öncesinde aydınlatılmış onam alındı. EBUS TBİA, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Bronkoskopi Ünitesinde, EBUS Bronkoskop (Olympus BF-UC 180-F, Universal Ultrasound Processor EU-ME1) ile gerçekleştirildi. Diğer invaziv işlemler, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında, ameliyathane koşullarında gerçekleştirildi. Alınan biyopsi materyallerinden patolojik inceleme ve aside rezistan basil (ARB) ve *Mycobacterium tuberculosis* kültürü bakışı yapıldı. Rutin laboratuvar tetkikleri Fakültemiz laboratuvarlarında çalışıldı.

#### 3.2. Olgular

Çalışmaya Mayıs 2015 ile Haziran 2016 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve kısa çapı 1 cm'den büyük mediastinal lenfadenopati nedeni ile EBUS/ Mediastinoskopi/ Torakoskopi gibi en az bir invaziv işlem uygulanmış olan olgular alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ayırıcı tanıya yönelik öyküsü (maruziyet, şikayetler, sigara ve tüberküloz öyküsü, ilaçlar, ek hastalıklar), laboratuvar parametreleri (sedimentasyon, kalsiyum, ACE, ARB), radyolojik bulguları (toraks BT, PET), uygulanan invaziv işlem (EBUS, mediastinoskopi, torakoskopi) ve patoloji sonuçları kaydedildi.

Sitopatolojik örnekler gruplara ayrıldı; (i) *granüloamatöz lenfadenit*, olgun lenfositler ile nekroz içeren veya içermeyen granülom görülmesi, (ii) *antrakoz*, antrakotik cisimlerin görülmesi, (iii) *reaktif hiperplazi*, malign hücre veya granülom görülmeden olgun lenfositlerin görülmesi, (iiii) *sınıflandırılmayan*, lenfositlerin görülmediği yetersiz örnek.

Lenf nodunun ilk örneklenmesi sonrası mevcut veriler (klinik/ radyolojik/ laboratuvar/ histopatolojik) ile hastalara “ilk tanıları” konuldu. Sonrasında hastaların takipleri ve bazılarının ikinci kez lenf nodu örneklenmesi sonucunda “son tanı” belirlendi.

Enfeksiyöz veya sarkoidoz ilişkili lenfadenopati tanısı için Nazarullah A. ve arkadaşlarının kullanmış olduğu tanı kriterleri referans alındı [77].

Uygun mesleki anamnez ve maruziyet öyküsü olan, uyumlu radyolojik değişiklik ve bu radyolojik görüntüye yol açacak enfeksiyöz, kanser, kollajenözler başta olmak üzere enflamatuar nedenlerin dışlandığı hastalar pnömokonyoz olarak kabul edildi.

Bronşial astım, tam kan sayımında eozinofil oranının %10 veya üzerinde olması, multipl mononöropati veya polinöropati, akciğer grafisinde pulmoner infiltratların görülmesi, paranazal sinüs patolojisi ve biyopsi ile damar cidarı dışında eozinofilinin gösterilmesi kriterlerinden 4 veya daha fazlasına sahip olan hastalara Churg-Strauss Sendromu (CSS) tanısı konuldu [78].

Klinik ve radyolojik olarak uyumlu olup biyopside antrakoz tespit edilen kültür negatif hastalar antrakozis olarak kabul edildi.

Olgularımızın hiçbirinde tularemide görülen servikal LAP olmaması nedeniyle tularemi düşünülmedi.

Hastalar 3-6 ay kontrolleri ile takip edildi. Tedavisiz takip edilen, tedavi altında olan veya tedavisi tamamlanmış hastalar klinik, laboratuvar parametreleri (sedimentasyon, kalsiyum, CRP), solunum fonksiyon testleri, akciğer radyografileri ve bazı olgular toraks BT ile izlendi.

Sarkoidoz takibinde; nefes darlığı, öksürük, kan tükürme, göğüs ağrısı ya da yorgunluk semptomlarında azalma, radyografik bulgularda azalma, FVC veya TLC’de  $\geq$  %10-15 artış, DLCO’da  $\geq$  %20 artış “regresyon”, semptomlarda kötüleşme, radyografik bulgularda artış, FVC veya TLC ‘de  $\geq$  %10 düşüş “progresyon”, bunun dışındakiler ise “stabil” olarak kabul edildi [79]. Diğer hastalıkların takibinde; klinik ve radyolojik iyileşme “regresyon”, klinik iyileşme mevcut fakat radyoloji benzer ise “stabil”, semptom ve radyolojik kötüleşme mevcut ise “progresyon” olarak yorumlandı.

### 3.3. İstatiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamında SPSS 23 yazılım programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin dağılımı için Kolmogorov-Smirnov analizi yapıldı. İstatiksel yöntemde parametrik değişkenler için Ki-Kare ve Student-t testi, nonparametrik değişkenler için Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis analizi kullanıldı. İstatiksel olarak anlamlı değer  $p<0.05$  olarak kabul edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Grubu

Çalışmanın gerçekleştirildiği göğüs hastalıkları departmanı 3. basamak bir referans sağlık merkezi konumunda olup çalışma süresi olan Mayıs 2015- Haziran 2016 tarihleri arasında 14.655 hasta kabulü yapmıştır. Bu süre içinde mediastinal/hiler lenfadenopatisi saptanan 221 hastaya invazif örnekleme yapılmıştır.

Çalışmaya kısa çapı 1 cm'den büyük mediastinal lenf nodu saptanan ve EBUS/ Mediastinoskopi/ Torakoskopi gibi en az bir invaziv işlem yapılan hastalar dahil edildi.

Lenf nodu örnekleme yapılan 221 hastadan 96'sında malignite saptanması üzerine çalışmadan çıkarıldı. Kuşku kanser olan veya çalışmaya katılmayı kabul etmeyen 26 hasta çalışma dışı bırakıldı. Biyopsi sonucu yetersiz örnek (lenfosit izlenmeyen) olarak raporlanan 13 hastanın 6'sı, ikinci biyopsi işlemi veya takibi olmaması nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. Diğer 7 hasta mediastinoskopi, kültür veya takip ile tanı konulması nedeni ile çalışmadan dışlanmadı. Böylece mediastinal/hiler LAP saptanan 93 hasta çalışmaya dahil edildi.

### 4.2. Hastaların Genel Özellikleri

Benign mediastinal/hiler LAP saptanan 93 hastanın %59.1 (55)'i kadın, %40.9 (38)'u erkek idi. Yaş ortalaması 55.1 ( $\pm$ 12.6) idi.

Hastaların 64 (%68.8)'ü hiç sigara içmemiş, 17 (%18.3)'si sigara içmeyi en az bir yıldır bırakmış, 12 (%12.9)'si ise halen sigara içmekteydi. Hastaların 3'ünde (%3.2) tüberküloz geçirme öyküsü, 10'unda (%10.8) tüberküloz hastası ile temas öyküsü mevcuttu. Hastaların 54'ü (%58.1) ek hastalıkları nedeni ile ilaç kullanıyordu. Hastalarımızda lenfadenopati ve/veya granüloma neden olduğu bilinen ilaç kullanım öyküsü yoktu.

Hastaların 43'ünün çevresel maruziyet öyküsü olup, bunların %32.6 (14)'sında inorganik toz, %34.9 (15)'unda organik toz, %32.6 (14)'sında biomass maruziyeti mevcuttu.

Başvuran hastalarda görülen komorbid durumlar sırasıyla en sık hipertansiyon %36.6, Diyabetes mellitus %18.3, koroner arter hastalığı %16.1, astım

%15.1, kalp yetmezliği %9.7, eşlik eden akciğer dışı kanser %9.7, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) %5.4, serebrovasküler olay %3.2, kronik böbrek hastalığı %3.2, bağışıklığı baskılanmış hastalık/tedavi %3.2, vaskülit %1.1 olarak saptandı.

Başvuru yakınmalarına bakıldığında hastaların 55'inde (%59.1) öksürük, 49'unda (%52.7) nefes darlığı, 26'sında (%28) eklem ağrısı, 23'ünde (%24.7) balgam, 19'unda (%20.4) kilo kaybı, 18'inde (%19.4) göğüs ağrısı, 13'ünde (%14) ateş, 10'unda (%10.8) gece terlemesi, 7'sinde (%7.5) kan tükürme mevcuttu.

TDT yapılan hastaların 30'unda (%66.7) negatif, 15'inde (%33.3) pozitif olarak saptandı.

#### **4.3. Laboratuvar, SFT, Ekokardiyografi (EKO) Bulguları**

Serum ACE düzeyi ortalama  $66.2 \pm 36.7$  olarak bulundu. Laboratuvar parametrelerinden hastaların ortalama lökosit sayısı  $7.2 (x10^3/\mu L) \pm 2.3$ , hemoglobin değeri  $13.3 \text{ g/dl} \pm 1.9$ , sedimentasyon  $21.1 \pm 17.7$ , total kalsiyum  $9.1 \text{ mg/dl} \pm 0.5$ , CRP  $1.9 \text{ g/dl} \pm 4.3$  izlendi.

Solunum fonksiyon testleri incelendiğinde hastaların ortalama FEV1/FVC %81.2  $\pm 9.7$ , FEV1  $2.50 \pm 0.8$  Litre, FVC  $3.14 \pm 1.02$  Litre, DLCO %106.9  $\pm 78.04$ , DLCO/VA  $97.6 \pm 34.7$  olduğu görüldü.

Hastalara 6 dakika yürüme testi yapıldı, testin başlangıcında SpO2 %97 (min91- max99), testin bitiminde SpO2 %97 (min88-max99), yürüme mesafesi 432 metre (min108-max684) olarak saptandı.

EKO yapılan 27 hastanın ortalama PAB  $27.9 \pm 10.7$  mmHg, EF ise %59.9  $\pm 8.7$  olarak ölçüldü ve 13 (%50)'ünde kapak hastalığı mevcuttu.

#### **4.4. BT, PET Bulguları**

Toraks BT bulgularına bakıldığında en sık olarak 46 hastada (%49.5) nodül saptandı. Bu nodüllerin %54.3'ü multiple, %45.7'si tek nodül şeklinde idi. Hastaların Toraks BT görüntülerinde 18'inde (%19.4) buzlu cam opasite, 9'unda (%9.7) konsolidasyon, 6'sında (%6.5) retiküler opasite, 4'ünde (%4.3) fibrozis, 6'sında (%6.5) plevral efüzyon, 4'ünde (%4.3) tomurcuklanmış ağaç görünümü, 7'sinde (%7.5) bronşektazi izlendi.



Hastaların 21'ine PET/BT görüntülemesi alındı ve SUVmax değerleri incelendi (Tablo 11). Hastalarımızın tanıları ile PET tutulumları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0.217).

**Tablo 11.** Tanılara göre PET tutulum değerleri

Tanı	Olgu Sayısı	PET SUVmax (Ort±SD)
Sarkoidoz	7	7.9 ± 2.6
Tüberküloz	2	11.1 ± 1.3
Antrakoz	4	6.04 ± 7
Silikozis	1	5.4
Churg Strauss S.	1	7.2
Enfeksiyon	1	5.2
Malignite	1	18
Nedeni bilinmeyen	4	3.1 ± 4

Örneklenen lenf nodları incelendiğinde %67.7 ile en sık subkarinal, %18.3 hiler, %10.8 alt paratrakeal, %2.2 üst paratrakeal ve %1.1 subaortik lenf nodundan biyopsi alındığı tespit edildi. Lenf nodu istasyonlarının boyutları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.555) (Tablo 12). Örneklenen lenf nodlarının %9.7'sinde kalsifikasyon izlendi.

**Tablo 12.** Örneklenen Lenf Nodlarının Dağılımı

İstasyon no	Örnek sayısı	Boyut(mm) (ortanca(min-max))
2	2	17.5 (15-20)
4	10	15 (12-40)
5	1	20
7	63	20 (12-40)
10	17	20 (12-35)

#### 4.5. İnvaziv Tanı Yöntemleri

Mediastinal/hiler LAP örneklemeğinde ilk tanısal işlem olarak 83 hastaya EBUS TBİA, 7 hastaya mediastinoskopi, 2 hastaya VATS ve 1 hastaya torakotomi yapıldı.

LAP örneklemeğinde ilk olarak EBUS TBİA yerine mediastinoskopi, VATS, torakotomi yapılmasının nedenlerine bakıldı. Olguların 6'sı ilk olarak cerrahi polikliniğine başvurduğu, 3 olgu EBUS TBİA'na uygun olmadığı, 1 olgu koroner bypass operasyonu ile eş zamanlı LAP biyopsi yapıldığı için ilk tanısal işlem olarak invaziv yöntemler kullanılmıştı.

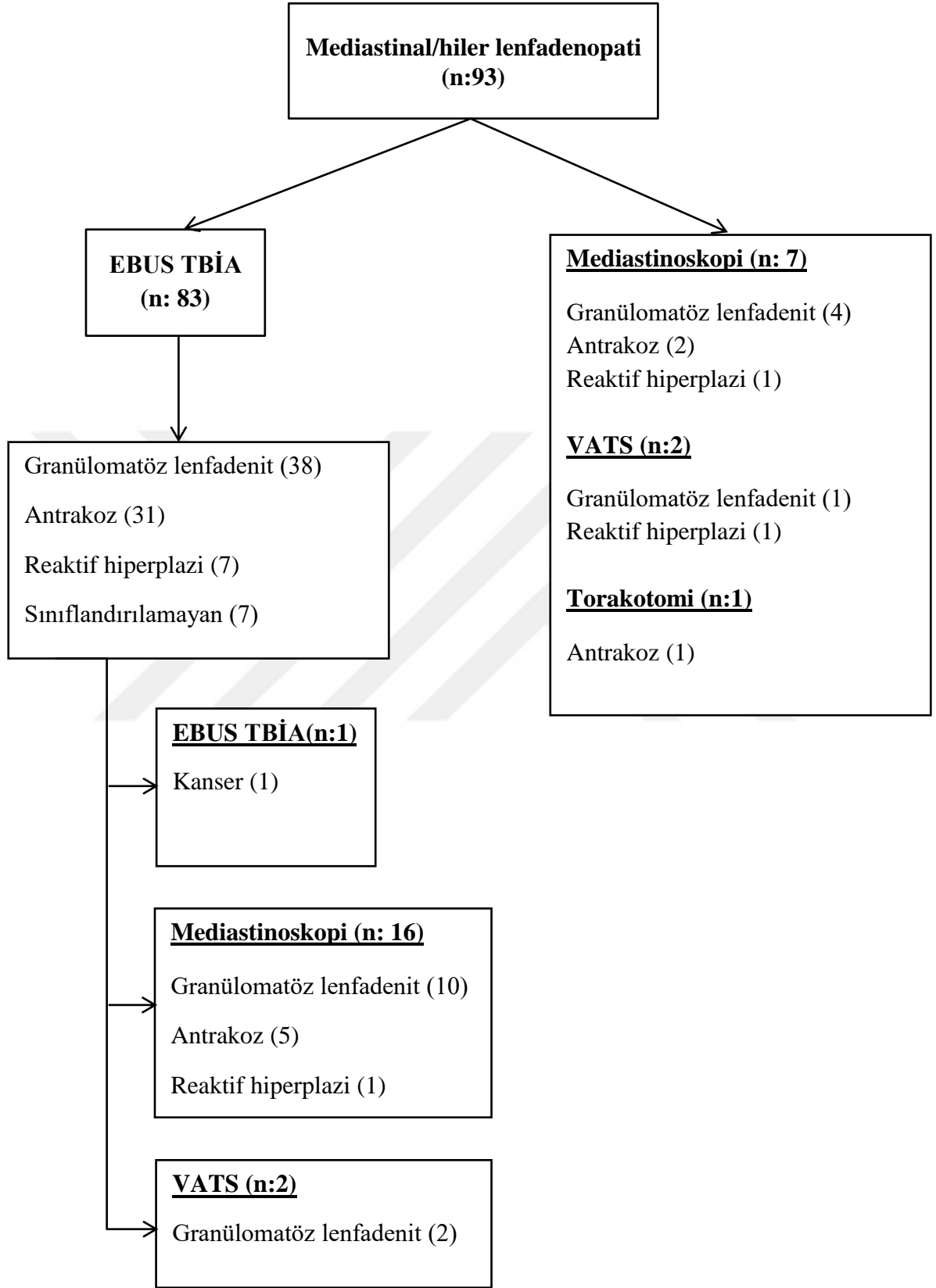
Biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde tanı konulamayan bulguların olması, klinik olarak alternatif tanıların düşünülmesi, kanserin dışlanamaması nedeni ile 19 hastaya ikinci kez tanısal işlem uygulandı. EBUS TBİA yapılmış olan bu 19 hastadan 1'ine tekrar EBUS TBİA, 16 hastaya mediastinoskopi, 2 hastaya VATS yapıldı (Şekil 8).

EBUS TBİA sonucu sitopatolojisi *sınıflandırlamayan* grupta olan 7 hastanın 3'üne mediastinoskopi yapıldı. İki hastada granülomatöz lenfadenit, bir hastada antrakoz izlendi. Geriye kalan 4 hastaya ek bir invaziv işlem yapılmadı. Bu 4 hastadan; birinde *Mycobacterium tuberculosis* kültür pozitif saptandı, birinin 12 aylık Toraks BT kontrolünde stabil olduğu görüldü, birinde antibiyotik tedavisi sonrasında regresyon izlendi ve bir hasta sarkoidoz olarak değerlendirildi.

EBUS TBİA ile granülatöz lenfadenit olduğu tespit edilen 5 hastaya mediastinoskopi ve 1 hastaya VATS yapıldı ve sonuç benzer bulundu.

EBUS TBİA sonucu antrakoz olan 9 hastaya tekrar örnekleme yapıldı. Bu hastalardan birine EBUS TBİA tekrarlandı ve kanser olarak saptandı. Birine VATS yapıldı ve granülatöz lenfadenit görüldü. Kalan 7 hastaya mediastinoskopi yapıldı. 4 hastada antrakoz, 2 hastada granülatöz lenfadenit, 1 hastada reaktif hiperplazi görüldü. İlk biyopsi sonucu reaktif hiperplazi saptanan 1 hastaya mediastinoskopi yapıldı ve granülatöz lenfadenit saptandı.

İkinci bir tanısal işlem ile tekrar biyopsi alınan 19 hastanın ilk biyopsi ile ikinci biyopsi sonucu arasında tutarlılık olduğu görüldü (  $\kappa$ : 0.296, standart hata: 0.120,  $p=0.026$ ).



**Şekil 8.** Mediastinal/hiler LAP İnvaziv Tanı Yöntemleri ve Histopatolojik Sonuçları

#### 4.6. Patoloji ve Mikrobiyoloji Sonuçları

Hastaların patolojik değerlendirmesinde ilk kez örnekleme sonrası biyopsi tanıları %46.2 (43) granümatöz lenfadenit, %36.6 (34) antrakoz, %9.7 (9) reaktif hiperplazi, %7.5 (7) sınıflandırılmayan olarak sonuçlandı.

İkinci kez biyopsi alınan 19 hasta değerlendirildiğinde %63.2 (12) granümatöz lenfadenit, %26.3 (5) antrakoz, %5.3 (1) reaktif hiperplazi, %5.3 (1) kanser olarak saptandı.

Sonuç olarak ilk ve ikinci biyopsi sonuçları toplamında hastaların %52.7 (49)'si granümatöz lenfadenit, %32.3 (30)'ü antrakoz, %9.7 (9)'si reaktif hiperplazi, %4.3 (4)'ü sınıflandırılmayan, %1.1 (1)'i kanser olarak bulundu.

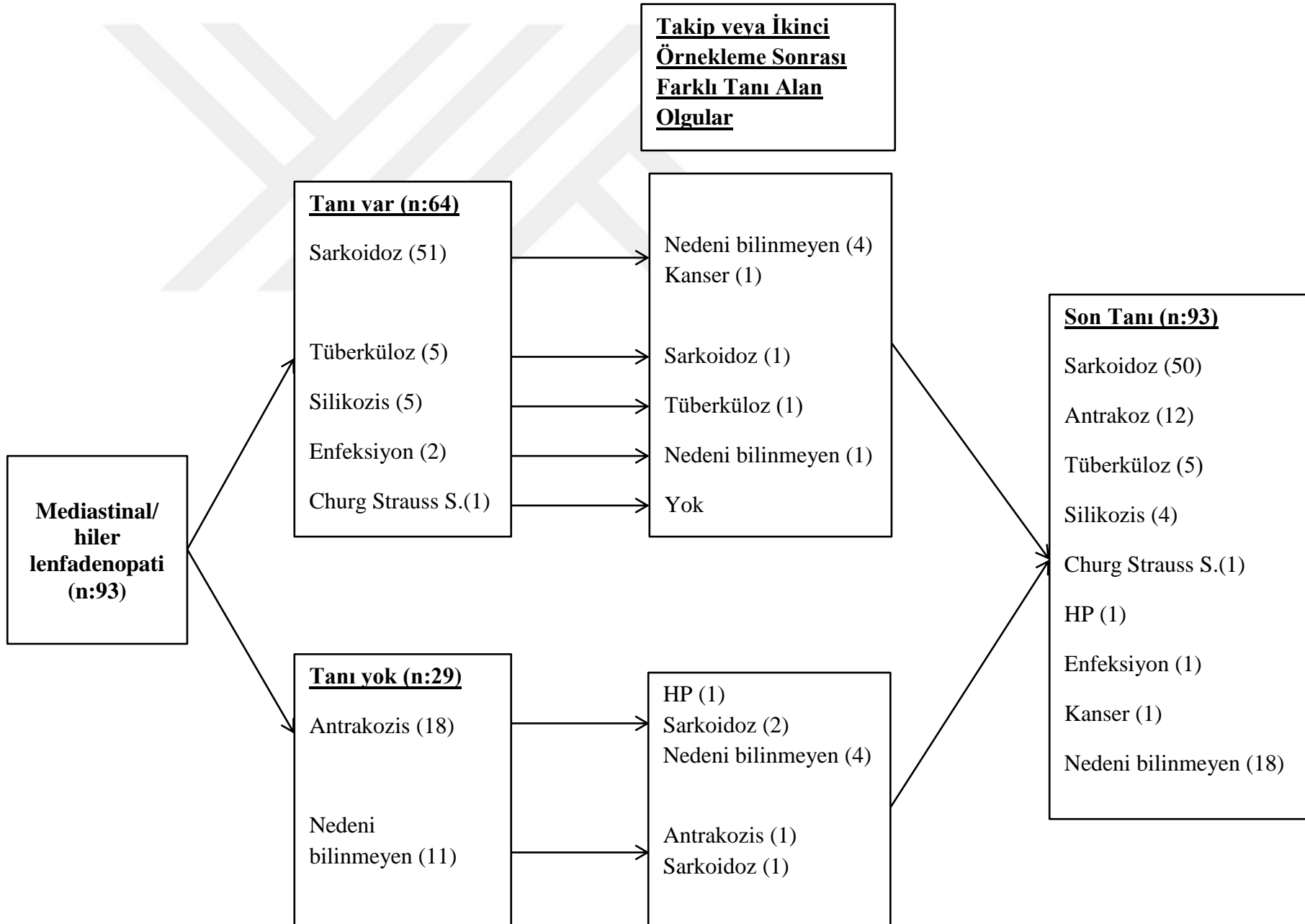
Biyopsi materyallerinin mikrobiyolojik incelenmesinde 84 hastanın ARB'si negatif iken, bu hastalar içinden 4 hastada *Mycobacterium tuberculosis* kültür pozitifliği saptandı. 9 hastanın mikrobiyolojik tetkiki yapılmadı.

#### 4.7. Tanı Sonuçları

Mediastinal/hiler LAP benign saptanan hastalar ilk tanısal işlem sonrasında klinik, radyolojik, histopatolojik değerlendirildiğinde %54.8 (51) sarkoidoz, %19.4 (18) antrakoz, %5.4 (5) tüberküloz, %5.4 (5) silikozis, %2.2 (2) enfeksiyöz, %1.1 (1) churg strauss sendromu, %11.8 (11) nedeni bilinmeyen olarak saptandı.

İkinci biyopsi sonuçları ve takipleri ile hastalar tekrar değerlendirildi (Şekil 9). Klinik öykü ile sarkoidoz ön tanısı düşünülen histopatolojik uyumlu olmayan ve cerrahi biyopsi planlanan 2 hasta, işlemi kabul etmemesi ve takipten çıkması üzerine nedeni bilinmeyen olarak değerlendirildi. Granümatöz lenfadenit saptanan ve kültürleri negatif olan öncelikle sarkoidoz düşünülen bir hastada radyografik ve klinik ile lenfoma şüphesi olması nedeni ile mediastinoskopi önerilmiş fakat hasta kabul etmeyerek takipten çıkmıştır ve nedeni bilinmeyen olarak belirlenmiştir. Sarkoidoz düşünülen bir hasta granülom görülmemesi ve 3 ay sonraki BT'de lenf nodlarında büyüme izlenmesi üzerine tekrar biyopsi planlanmış fakat hasta takipten çıkmıştır, bunun üzerine nedeni bilinmeyen olarak kabul edilmiştir. İlk biyopsi sonucu ile sarkoidoz olarak takip edilen bir hasta 7 ay sonraki kontrolünde lenf nodunun sebat etmesi ve kanser şüphesi olması nedeni ile yapılan ikinci EBUS TBİA sonrası kanser (skuamoz hücreli karsinom) olarak tespit edildi. Enfeksiyöz kabul

edilen 1 hastanın antibiyotik tedavisi sonrası klinik kısmi regresyon olması yanında radyolojik olarak kanser dışlanamaması nedeni ile hastaya kontrol BT planlanmış olup hasta takibe gelmemiş ve nedeni bilinmeyen olarak kabul edilmiştir. Biyopside antrakoz saptanan 1 hasta hipersensitivite pnömonisi, 2 hasta sarkoidoz ve 4 hasta nedeni bilinmeyen olarak kabul edilmiştir. EBUS TBİA tanısal olmayan ve klinik radyolojik olarak tanı konulamayan ve mediastinoskopi yapılan 2 hastadan biri antrakoz, biri de sarkoidoz olarak değerlendirilmiştir. TB kültür pozitif saptanan ve 6 ay tedavi verilen hastanın kontrol Toraks BT’de lenf nodlarında değişiklik olmaması ve anlamlı kilo kaybı olması nedeni ile hastaya lenfoma ön tanısı ile mediastinoskopi sonucu granümatöz lenfadenit saptanması, TB kültür negatif saptanması, göz tutulumu olması ile sarkoidoz tanısı konulmuştur.



**Şekil 9.** Mediastinal/hiler Lenfadenopatili Hastaların İlk ve Takip/Tekrar Biyopsi Sonrası Tanı Dağılımı

Maruziyet öyküsü, radyolojik bulguları ve lenf nodu biyopsisinde TB kültür negatif saptanması üzerine pnömokonyoz tanısı alan 1 hastanın takibinde balgam kültüründe *Mycobacterium tuberculosis* saptanması ile TB kabul edilmiştir.

Sonuç olarak hastalar %53.8 (50) sarkoidoz, %12.9 (12) antrakoz, %5.1 (5) tüberküloz, %4.3 (4) silikozis, %1.1 (1) churg strauss sendromu, %1.1 (1) hipersensitivite pnömonisi, %1.1 (1) enfeksiyon, %1.1 (1) kanser, %19.4 (18) nedeni bilinmeyen olarak kabul edildi.

#### **4.8. Tedavi ve Takip Sonuçları**

Mediastinal/hiler LAP örneklenen 93 hastadan 12'sine (%12.9) steroid, 6'sına (%6.5) anti-tüberküloz, 4'üne (%4.3) antibiyotik, 1'ine (%1.1) sitotoksik ajan tedavisi verildi ve hastaların hiçbirinde oksijen tedavisi gereksinimi olmadı. Steroid tedavisi verilen hastaların %75'i inhale kortikosteroid, %25'i sistemik kortikosteroid tedavisi kullandı.

Toplam 47 hasta maksimum 12 ay, minimum 3 ay (ortalama  $6.4 \pm 3.1$ ) takip edildi. Takip edilen hastaların %83 (39)'ü stabil, %14.9 (7)'u regresyon, %2.1 (1)'i progresyon olarak değerlendirildi. Bir hastanın koroner bypass ameliyatı yapılmak üzere servise yatırıldığı sırada çekilen Toraks BT'de mediastinal LAP saptanması üzerine Hematoloji ve Göğüs cerrahisi önerisi ile operasyon sırasında lenf nodlarının örneklenmesi yapıldı ve hasta kardiyak nedenlere bağlı ameliyat sonrası ikinci günde hayatını kaybetti. Kırkbeş hasta telefonla aranarak çağrılmalarına rağmen takibe gelmedi.

Vefat eden 1 hasta dışında kalan 47 hastanın 29'u (%61.7) klinik, laboratuvar parametreleri, akciğer grafisi ve solunum fonksiyonları ile takip edilirken 18'i (%38.3) Toraks BT ile takip edildi.

Olguların ilk tanılarını sonrası ortalama takip süreleri; sarkoidoz  $6.2 (\pm 3.03)$  ay, tüberküloz  $7.8 (\pm 4.03)$  ay, antrakozis  $5.2 (\pm 2.5)$  ay, silikozis  $4.5 (\pm 2.1)$  ay olarak bulundu. Nedeni bilinmeyen 3 olgu ortalama  $10.7 (\pm 2.3)$  ay takip edildi. Churg Strauss tanılı bir hasta 6 ay takip edildi.

Hastaların takip yöntemleri ve takip sonuçları Tablo 14-15'te görülmektedir.



**Tablo 13.** Hastaların İlk Tanılarına Göre Takip Sonuçları

<b>Tanı (n)</b>	<b>Stabil n (%)</b>	<b>Regresyon n (%)</b>	<b>Progresyon n (%)</b>
Sarkoidoz (26)	23 (88.5)	2 (7.7)	1 (3.8)
Tüberküloz (5)	3 (60)	2 (40)	0
Antrakozis (10)	8 (80)	2 (20)	0
Silikozis (2)	2 (100)	0	0
Nedeni bilinmeyen (3)	3 (100)	0	0
Churg Strauss S. (1)	0	1 (100)	0

**Tablo 14.** Hastaların İlk Tanılarına Göre Takip Yöntemleri

<b>Tanı(n)</b>	<b>Toraks BT n (%)</b>	<b>Klinik/Laboratuvar/ Radyolojik/Fonksiyonel n (%)</b>
Sarkoidoz (26)	6 (23.1)	20 (76.9)
Tüberküloz (5)	3 (60)	2 (40)
Antrakozis (10)	7 (70)	3 (30)
Silikozis (2)	0	2 (100)
Nedeni bilinmeyen (3)	2 (66.7)	1 (33.3)
Churg Strauss S. (1)	0	1 (100)

Toraks BT ile takip edilen hastaların %61.1 (11)'i stabil, %33.3 (6)'ü regrese, %5.6 (1)'sı progrese idi. Klinik/Laboratuvar/Radyolojik/Fonksiyonel olarak takip edilen hastaların %96.6 (28)'sı stabil, %3.4 (1)'ü regrese idi.

#### 4.9. Subgrupların Özellikleri

Hastaların tanıları ile cinsiyet ve yaş dağılımı Tablo 16’da görülmektedir. Sarkoidoz hastalarının %16’sında, Tüberküloz hastaların %60’ında başvuru şikayetlerinin kilo kaybı olduğu görüldü.

**Tablo 15.** Hastaların Tanılara Göre Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

Tanı (n)	Kadın / Erkek	Yaş (ortalama± SD (min-max))
Sarkoidoz (50)	36 / 14	51.8±11.7 (28-87)
Antrakozis (12)	5 / 7	68.3±7.8 (55-84)
Tüberküloz (5)	3 / 2	49.6±12.1 (29-60)
Silikozis (4)	0 / 4	55.8±16.6 (39-71)
Churg Strauss S. (1)	1 / 0	49
Hipersensitivite Pnömonisi (1)	1 / 0	69
Enfeksiyon (1)	0 / 1	48
Kanser (1)	0 / 1	67
Nedeni bilinmeyen (18)	9 / 9	56±12.4 (31-83)

TDT yapılan sarkoidoz ve tüberküloz hastalarına bakıldığında; TDT sarkoidozda 6 hastada (%20) pozitif, tüberkülozda 2 hastada (%100) pozitif olarak saptandı.

TDT yapılan hastaların son tanıları ile TDT boyutu (mm) arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.310) (Tablo 17).

**Tablo 16.** Tanılara göre TDT (mm) sonucu

Tanı (n)	TDT (mm) (ortalama±SD)
Sarkoidoz (17)	7.5 ±8.8
Antrakozis (4)	10.5±7.7
Tüberküloz (2)	22.5±6.4
Silikozis (1)	15
Kanser (1)	12
Nedeni bilinmeyen (18)	15.8±8.9

Sarkoidoz hastalarımızın ACE sonuçları değerlendirildiğinde en düşük 15, en yüksek 173.7 olduğu görüldü (mean 75.9±38.5). Tüberküloz hastalarının ACE düzeylerine bakıldığında ise en düşük 30, en yüksek 51.2 idi (mean 38.1±11.5).

Sarkoidoz hastalarının %42 (21)'sinde hipertansiyon, %24 (12)'ünde Diyabetes mellitus, %20 (10)'sinde astım, %12 (6)'sinde koroner arter hastalığı, %10 (5)'unda akciğer dışı kanser, %8 (4)'inde kalp yetmezliği, %6 (3)'sında serebrovasküler olay, %4 (2)'ünde kronik böbrek hastalığı, %2 (1)'sinde bağışıklığı baskılanmış tedavi/hastalık eşlik ettiği izlendi. Sarkoidoz tanılı hastalar radyolojik olarak evrelendiğinde; %66 (33) olgu Evre 1, %34 (17) olgu Evre 2 olarak saptandı.

Sarkoidoz ve tüberküloz tanısı alan hastaların Toraks BT bulguları incelendi. Sarkoidoz tanısı alan hastaların 11 (%22)'inde buzlu cam opasite, 3 (%6)'ünde konsolidasyon, 2 (%4)'sinde retiküler opasite, 2 (%4)'sinde plevral efüzyon, 2 (%4)'sinde bronşektazi görüldü, tomurcuklanmış ağaç görünümü izlenmedi. Tüberküloz tanısı alan hastaların 2 (%40)'sinde konsolidasyon, 2 (%40)'sinde tomurcuklanmış ağaç görünümü, 1 (%20)'inde bronşektazi izlendi.

Sarkoidozda %42 (21) ve antrakoziste %66.7 (8) çevresel/mesleki maruziyet olduğu saptandı (p=0.224).

Biyopsi sonucu pozitif (granülomatöz, kanser) ve negatif (antrakoz, reaktif, yetersiz örnek) şeklinde ayrıldığında lenf nodu istasyonları arasında fark saptanmadı (Tablo 17).

**Tablo 17.** Lenf Nodu İstasyonlarına Göre Biyopsi Sonucu

Lenf nodu istasyon no (n)	Pozitif n (%)	Negatif n (%)
2 (2)	0	2 (100)
4 (10)	5 (50)	5 (50)
5 (1)	0	1 (100)
7 (63)	35 (55.6)	28 (44.4)
10 (17)	10 (58.8)	7 (41.2)

Lenf nodunda kalsifikasyon görülen 9 hastanın; 3'ü antrakozis, 1'i sarkoidoz, 1'i tüberküloz, 1'i hipersensitivite pnömonisi, 3'ü nedeni bilinmeyen olarak bulundu.

Granülomatöz lenfadenit saptanan 49 hasta mevcuttu. Bu hastaların yaş ortalaması 52±11.4 (min28-max87) ve %69.4 (34)'ü kadın, %30.6 (15)'sı erkek olarak saptandı. Bu hastaların %8.2 (4)'ünde nekroz görülürken, %91.8 (45)'inde nekroz izlenmedi. Kırkbeş olgu (%91.8) sarkoidoz, 2 olgu (%4.1) tüberküloz, 1 olgu (%2) silikozis, 1 olgu (%2) nedeni bilinmeyen olarak kabul edildi. Granülomatöz lenfadenit saptanan 45 sarkoidoz olgusunun %4.4'ünde, 2 tüberküloz olgusunun tümünde nekroz mevcuttu.

Lenf nodlarının patolojik incelemesinde antrakoz görülen hastaların %46.7 (14)'si kadın, %53.3 (16)'sı erkek, yaş ortalaması 60.2±13.7 idi. Bu hastaların %56.7 (17)'sinde çevresel/mesleki maruziyet öyküsü mevcuttu. Sigara öyküleri incelendiğinde; %66.7 (20) olgu hiç içmemiş, %23.3 (7) olgu en az bir yıldır bırakmış, %10 (3) olgu halen içmekteydi. Bu hastaların %66.7'sinde nefes darlığı, %56.7'sinde öksürük, %26.7'sinde balgam, %26.7'sinde göğüs ağrısı, %23.3'ünde kilo kaybı, %23.3'ünde eklem ağrısı, %16.7'sinde gece terlemesi, %10'unda kan tükürme, %3.3'ünde ateş şikayeti mevcuttu. Bu hastaların %36.7 (11)'si antrakozis,

%13.3 (4)'ü sarkoidoz, %10 (3)'u silikozis, %6.7 (2)'si tüberküloz, %3.3 (1)'ü hipersensitivite pnömonisi ve %30 (9)'u nedeni bilinmeyen olarak kabul edildi.



## 5. TARTIŞMA

Patolojik boyutta mediastinel LAP ile karşılaşma sıklığı ve bu LAP'lerin nedenleri coğrafi alana, popülasyona, yaşam şekline ve sosyo-kültürel değişkenlere göre farklı olacaktır. Çalışmanın gerçekleştirildiği süre içinde merkezimize başvuran yaklaşık 15 bin hastadan 221'ine mediastinel lenfadenopati nedeniyle örnekleme yapılmıştır. Bu hastalardan 93'ünde tanı benign mediastinal/hiler lenfadenopati olarak konulmuştur. Bu durum, bulunduğumuz koşullarda mediastinal/hiler lenfadenopati nedeni olarak malignite yanında önemli oranda benign patolojilerin de düşünülmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

Malign LAP tanısı ve tiplendirmesi nisbeten daha kolay olabilmektedir. Oysa benign LAP'lerin nedenini ortaya koymak her zaman kolay değildir. Özellikle benign mediastinel/hiler LAP'lerin çoğu zaman ortak histopatolojik bir görünümle (granülom) karşımıza çıktığını düşündüğümüzde bu ayrımın sadece histopatolojik bulgularla olamayacağı ve klinik bulgular ve seyrin de çok önemli olduğu anlaşılacaktır. Bu noktada hastamızın ait olduğu popülasyon ve içinde bulunduğu coğrafi koşullar ile sosyokültürel faktörler ve yaşam şekliyle ilişkili lokal veriler bize yol gösterici olabilecektir. Bu bağlamda çalışmamızda benign mediastinel/hiler LAP tanısı alan olgularımızın öyküsü, kliniği, laboratuvar incelemeleri, histopatolojik ve mikrobiyolojik verileri, radyolojik bulguları, tanı yöntemi, tedaviye cevabı ve takip sonuçları ile birlikte benign mediastinal/hiler lenfadenopati nedenlerinin dağılımı araştırılmıştır.

Mediastinal/hiler lenfadenopati nedenleri arasında ilk sıralarda yer alan sarkoidoz ve tüberküloz, benzer pulmoner belirtileri olan, kronik, sistemik, granülomatöz hastalıklar olup birbirinden ayırt edilmeleri konusunda güçlük yaşanmaktadır. Bundan dolayı, öncesinde de benzer hipotezler [80,81] olmakla beraber Agrawal ve arkadaşları tarafından TB ve sarkoidozun aynı hastalık spektrumunda gösterilebileceği varsayılmıştır. Sonuç olarak da TB ve sarkoidoz için; Sarkoidoz, Sarkoid-Tüberküloz, Tüberküloz-Sarkoid ve Tüberküloz olacak şekilde bir alt sınıflama sistemi önerilmiştir [82]. TB, tahmini küresel insidansı yüz binde 126, mortalitesi yüz binde 15 olan küresel bir sorundur. *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonu sonucu meydana gelir ve kazeifiye nekroz içeren granülom olması patolojik özelliğidir. Sarkoidoz, dünyada çeşitli insidans rakamlarına sahip, nedeni bilinmeyen, nonkazeöz epitelyal granülom içeren multisistemik granülomatöz

inflamatuar bir hastalıktır. Moleküler ve serolojik testlerin kullanımındaki kısıtlılık da sarkoidozu tüberkülozdan ayırmada klinik bir sorun oluşturur [83]. TB tanısında altın standart kültür pozitifliği olmakla birlikte pozitif tüberkülin cilt testi, interferon gama salınım testleri veya vücut sıvıları/doku mikobakteri PCR aracılığıyla tanı desteklenebilir. Wong ve ark. tarafından sarkoidoz tanısında EBUS'un etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarında; klinik-radyolojik bulgular ile birlikte dokuda nekroz içermeyen nonkazeifiye granülom görülmesi ve biyopside kültür negatif olması durumunda sarkoidoz tanısı konulmuştur [84]. Gürün Kaya ve ark. da uyumlu klinik ve radyolojik bulgulara nonkazeifiye granümatöz inflamasyonun eşlik ettiği hastaları sarkoidoz olarak tanımlamışlardır [85]. Çalışmamızda sarkoidoz tanısı; histolojik, radyolojik, klinik bulgular ve kültür sonuçları ile güvenli, olası, belirsiz olarak sınıflandırılarak konulmuştur. Kırkiki (%84) hasta güvenli, 2 (%4) hasta olası, 6 (%12) hasta belirsiz sarkoidoz şeklinde sınıflandırılarak nihai tanı 50 olguda sarkoidoz olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda TB ve sarkoidoz hastaları karşılaştırıldığında semptomların benzer olduğu görülmüştür. ACE değerini yükselten birçok neden olduğu bilinmekle birlikte sarkoidoz tanısında yol gösterici olabilir. Çalışmamızda Sarkoidoz hastalarımızın ACE düzeyi en düşük 15 U/L, en yüksek 173.7 U/L (mean 75.9±38.5) iken Tüberküloz hastalarının ACE düzeyi en düşük 30 U/L, en yüksek 51.2 U/L saptandı (mean 38.1±11.5). Tüberküloz hasta sayısının az olması nedeni ile iki grup arasında karşılaştırma yapılamamıştır. TB tanısında; latent enfeksiyon varlığının bilinmesinin riskler ile değerlendirilerek aktif hastalığa dönüşme olasılığını gösterebileceği bilinmektedir. Aktif TB hastası ile temas öyküsü ve TDT bu konuda yardımcılarımızdır. Fakat çalışmamızda TB tanılı 5 olguda geçirilmiş TB veya TB hastası ile temas öyküsü saptanmadı. Ayrıca TDT yapılan sarkoidoz ve tüberküloz hastalarına bakıldığında; TDT sarkoidozda 6 hastada (%20) pozitif, tüberkülozda 2 hastada pozitif olarak saptandı. TB olgu sayımızın azlığı nedeniyle bulgularımız, karşılaştırma için yeterli olmamıştır.

Enfeksiyöz organizmalarla birlikte olan granülomlarda, hipoksi ve serbest oksijen radikallerine bağlı olarak merkezinde nekroz oluşur ve kazeöz nekroz olarak tanımlanır. Yapılan bir çalışmada granümatöz akciğer hastalığı olan 190 hastanın %42'si nekrotizan, %55'i nonnekrotizan granülom içerdiği ve granülomda nekroz olması ile enfeksiyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu

saptanmıştır ( $p<0.001$ ) [77]. Nedeni bilinmeyen pulmoner nekrotizan granülomlu 131 olgunun araştırıldığı çalışmada 64 (%49) olgunun enfeksiyöz nedenlere bağlı olduğu bulunmuştur [86]. Wong ve arkadaşları sarkoidoz ön tanılı 65 hastanın 77 lenf nodunu EBUS-TBİA ile örneklemişler; 56 (%91.8) olguda nonnekrotizan granülom saptayarak, 61 (%93.8) hastaya sarkoidoz tanısı konulmuştur [84].

Çalışmamızda TB tanısı konulan 2 hastada granümatöz lenfadenit ve aynı 2 olguda nekroz mevcuttu. Sarkoidoz hastalarında 4 olguda antrakoz, 45 olguda granümatöz lenfadenit ve 2 olguda nekroz izlendi. Hastaların 4'üne TB tanısı *Mycobacterium tuberculosis* kültür pozitifliği ile konuldu ve ikisinde nekrotizan granülom mevcuttu. Zaidi ve ark. çalışmasında da nekrotik granülomlarda TB kültür pozitifliğinin daha muhtemel olduğu gösterilmiştir [87].

Granülom, epiteloid aktive makrofajların kümelenmesi ile karakterizedir ve geniş bir yelpazede (malign, non malign) çeşitli durumlarda görülebilir. Çalışmamızda mediastinal/hiler lenf nodu örneklenen 93 hastanın 47 (%52.7)'sinde granümatöz lenfadenit saptanmıştır. Benzer örnekler önceki çalışmalarda da görülmektedir. Bir çalışmada izole mediastinal/hiler lenf nodu olan 100 hastanın 33'ünde granümatöz hastalık (17'si TB, 16'sı sarkoidoz) tespit edilmiştir [88]. Bikmalla ve ark. tarafından EBUS TBİA yapılan 166 hastanın 56'sında benign patoloji mevcut olup bu 56 hastanın histopatolojik örneklemesinde %32(18) benign lenf nodu, %14,5(8) kazeifiye granülom, %37,5(21) nonkazeifiye granülom, %16(9) yetersiz materyal görülmüştür [89]. Lenf nodlarının patolojik incelemesinde granümatöz lenfadenit sıklığı örneklerde görülmektedir. Bunun yanında granümatöz lenfadenit nedenlerine bakacak olursak; Nazarullah ve arkadaşlarının pulmoner granümatöz inflamasyon nedenleri ve insidansını araştırdıkları çalışmalarında granümatöz akciğer hastalığı olan 190 hastanın klinik-patolojik sınıflandırılmasında %68.4'ü güvenli, %13.2'si olası ve %18.4'ü belirsiz tanı olarak değerlendirilmiştir. Bu 190 hastanın etyolojisi %54.7'si (104\190) enfeksiyöz, %26.8'i (51\190) enfeksiyöz olmayan nedene bağlı ve %18.4'ü (35\190) nedeni bilinmeyen olarak saptanmıştır. Enfeksiyöz nedene bağlı olanların 52'sinde mikobakteri mevcutken enfeksiyöz olmayanların en sık nedeni sarkoidoz (39\51) olarak bulunmuştur [77]. Pulmoner granülom nedenlerinin araştırıldığı 500 vaka içeren retrospektif bir çalışmada, vakaların %58'inde (290/500) spesifik bir neden olup en yaygın olarak da sarkoidoz (136, %27) ve mikobakteri veya fungal



enfeksiyonlar (125, %25) saptanmıştır [90]. Gürünkaya ve ark. çalışmasında granülatöz lenfadenit saptanan 134 hastada en sık neden sarkoidoz (82, %61.2), ikinci sık neden TB (24, %17.9) olurken, 20 (% 14.9) hastada belirli bir tanı elde edilememiştir [85].

Tüm bu çalışmalarla benzer şekilde çalışmamızda granülatöz lenfadenit olgularımızın çoğunluğunu sarkoidoz (%91.8) oluşturmaktadır. Diğer nedenler arasında %4.1 tüberküloz, %2 silikozis, %2 nedeni bilinmeyen yer almıştır.

Mediastinal/ hiler LAP nedenleri arasında malignite önemli bir yer tutmakta olup bunun dışında çalışmamızda da görüldüğü üzere geniş bir benign etyoloji bulunmaktadır. Parmaksız ve ark. çalışmasında ekstratorasik malignitesi olan mediastinal/hiler lenf nodu örneklenen hastaların 6'sında (%12.5) tüberküloz, 4'ünde (%8.3) sarkoidoz ve 23'ünde (%47.9) reaktif adenit saptanmıştır [91]. Geniş bir seride (782 olgu) en sık LAP nedeni olarak %22 ile lenfoma bulunmuştur. Bunu %20 ile sarkoidoz ve ardından nonlenfomatöz malignansiler ve histoplazmoz izlemiştir. Tüberküloz 5. en sık mediastinal LAP nedeni olarak bulunmuştur [92]. Başka bir çalışmada izole mediastinal LAP olan hastalarda %44 sarkoidoz, %36 TB, %4 lenfoma, %5 toraks dışı kanser, %5 akciğer kanseri, %5 reaktif lenfadenopati görülmüştür [93].

Çalışmamızda mediastinal/hiler LAP nedenleri %53.8 sarkoidoz, %12.9 antrakoz, %5.1 tüberküloz, %4.3 silikozis, %1.1 Churg Strauss sendromu, %1.1 hipersensitivite pnömonisi, %1.1 enfeksiyon, %1.1 kanser, %19.4 nedeni bilinmeyen olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda etyolojide ikinci sıklıkta antrakoz (%32.3) saptanması dikkat çekicidir. Ülkemizde pişirme ve ısınma için odun, hayvan gübresi yakılmasının sık olması sonucu biomass maruziyeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Biyopside antrakoz saptanan olguların %56.7'sinde çevresel maruziyet öyküsü olduğu görülmüştür. Bu olguların %66.7'si hiç sigara içmemiş, %23.3'ü en az bir yıldır bırakmış, %10'u ise halen sigara içmekteydi. Kısmen benzer coğrafyada, İranlı kadınlarda (sigara içmeyenlerde) uzun süre biomass dumanına maruziyet ile akciğer hastalığı arasında ilişki olduğu saptanmıştır [94, 95]. Fakat Hindistan'da EBUS yapılan 300 hastada nadir nedenlerden biri antrakoz (%5) olarak saptanmış, en sık karşılaşılan neden granülatöz hastalıklar (tüberküloz ve sarkoidoz gibi) (%53) olurken üçüncü sırayı malignite (%17) almıştır [96]. Antrakozis olan hastalarda

öksürük ve nefes darlığının baskın semptomlar olduğu bildirilmiştir [97-100]. Çalışmamızda da benzer şekilde nefes darlığı (%66.7) ve öksürük (% 56.7) en sık başvuru semptomu olarak bulunmuştur.

Radyolojik olarak BT’de lenf nodunun kısa çapı 10 mm ve üzerinde olduğunda anormal kabul edilmektedir. Spesifik olmamakla birlikte mediastinal lenf nodlarının BT paternleri (kalsifikasyon veya kistik dejenerasyon varlığı, kontrastlanma özellikleri gibi) ve anatomik lokalizasyonları pek çok hastalığın tanısında önemli ipuçları sağlayabilmektedir [101]. Çalışmamızdaki Toraks BT bulguları incelendiğinde benzer özellikler olduğu görüldü. Sarkoidoz tanısı alan hastaların 11 (%22)’inde buzlu cam opasite, 3 (%6)’ünde konsolidasyon, 2 (%4)’sinde retiküler opasite, 2 (%4)’sinde plevral efüzyon, 2 (%4)’sinde bronşektazi görüldü, tomurcuklanmış ağaç görünümü izlenmedi. Tüberküloz tanısı alan hastaların 2 (%40)’sinde konsolidasyon, 2 (%40)’sinde tomurcuklanmış ağaç görünümü, 1 (%20)’inde bronşektazi izlendi.

MR, PET gibi noninvaziv ve EBUS, mediastinoskopi gibi invaziv yöntemler mediastinal LAP tespiti ve değerlendirilmesinde BT’ye yardımcı olabilir. Noninvaziv yöntemlerden ziyade kesin tanı için histopatolojik tanı amacı ile doku örnekleme daha gerekli görülmektedir. Çalışmamızda genişlemiş lenf nodu olan 93 hastadan 83 hastaya EBUS TBİA, 7 hastaya mediastinoskopi, 2 hastaya VATS ve 1 hastaya torakotomi ile ilk kez lenf nodu örnekleme yapılmıştır.

Medistinal/hiler LAP nedenlerinin araştırılmasında ilk olarak güvenli, duyarlı ve düşük maliyeti olması nedeni ile EBUS TBİA önerilmektedir. Oldukça efektif olup mediastinoskopi gereksinimini yaklaşık %87 oranında azalttığı belirtilmiştir [16]. Yüzellidokuz hastayı kapsayan patolojik N evrelemesinin yapıldığı Yasufuku ve ark. çalışmasında EBUS TBİA ve mediastinoskopi arasında fark bulunmamıştır [102]. Başka bir çalışmada mediastinal/hiler LAP tanısında EBUS TBİA duyarlılığı %95.08 ve negatif prediktif değeri % 93.02 olarak bulunmuştur [103]. Zaidi ve ark. çalışmasında EBUS TBİA'nun granülatöz mediastinal lenfadenopati tanısında duyarlılığının %85 olduğu gösterilmiştir [87]. EBUS duyarlılığının yüksek olduğunu gösteren bu çalışmalar yanında Navani ve ark. çalışmasında EBUS TBİA'nun negatif prediktif değerinin düşük olduğu bulunmuştur [93]. Bu nedenle negatif EBUS TBİA olgularında mediastinoskopi yapılmasının gerektiği belirtilmiştir. Çalışmamızda EBUS TBİA yapılan 19 hastaya ikinci kez tanısal işlem uygulanmıştır. Bir hastaya

tekrar EBUS TBİA, 16 hastaya mediastinoskopi, 2 hastaya VATS yapılmış ve 12 olguda granülomatöz lenfadenit, 5 olguda antrakoz, 1 olguda reaktif hiperplazi, 1 olguda kanser tespit edilmiştir. Sonuç olarak ikinci bir tanısal işlem ile tekrar biopsi alınan 19 hastanın ilk biopsi ile ikinci biopsi sonucu arasında tutarlılık olduğu saptanmıştır (  $\kappa$ : 0.296, standart hata: 0.120,  $p=0.026$ ).

İnvaziv yöntemler dışında tanıda yardımcı olabilen PET/BT'nin mediastinal LAP'ları saptamada duyarlılığı %84, özgüllüğü %89 olarak bulunmuş olup reaktif veya hiperplastik lenf nodlarında yalancı pozitifliğe neden olabilmesi etkinliğini sınırlamaktadır [104]. Toraks BT'de mediastinal LAP olan 35 hastanın alındığı bir çalışmada 12'sinde TB, 8'inde sarkoidoz ve 15'inde lenfoma bulunmuş ve hastaların tümüne PET BT yapılmış olup benign lenf nodlarının SUVmax'ı 2.3 ile 11.8 (ortalama  $5.02\pm 3.26$ ) aralığında saptanmıştır [1]. Çalışmamızda da 21 hastanın PET/BT görüntülemesi alınmış ve ortalama SUVmax  $7.13\pm 4.8$  (min0-max18) bulunmuş, sarkoidozda  $7.9 \pm 2.6$ , tüberkülozda  $11.1 \pm 1.3$ , antrakoziste  $6.04 \pm 7$  saptanmış fakat tanı ile SUVmax değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.217$ ).

Hastalar patolojik sonuçları ile ilk kez değerlendirildiklerinde ne yazıkki tanı %100 konulamamakta ve bazı olgularda alternatif yöntemlere başvurulmaktadır. Tekrar laboratuvar incelemesi yapmak, kültür PCR çalışmak, biopsi tekrarlamak, daha invaziv cerrahi tanı yöntemlerini kullanmak, tedaviye yanıtı değerlendirmek bunlardan bazıları olup hastaların takibe alınması da tanı konulması ve/veya dışlanmasında yardımcı bir yöntem olmuştur. Mukhopadhyay ve ark tarafından nedeni bilinmeyen, pulmoner nekrotizan granülomlu 131 olgu klinik/radyolojik, laboratuvar bulguları ve histolojik olarak tekrardan incelenmiş. Buna rağmen olguların %40'ında pulmoner nekrotizan granülom nedeni bulunamamıştır. Bu hastaların 36'sı klinik ve radyolojik olarak ortalama 84 ay takip edilmiş. Hastaların 3'ünde kısmi/tam düzelme görülmüş, 31'inde radyolojik olarak değişim olmamış, 2'sinde yeni nodül/nodüller saptanmıştır [86]. Wong ve ark tarafından sarkoidoz şüphesi ile EBUS yapılan 65 hastadan tanı almamış 3 hasta 18 ay boyunca takip edilmiş ve hiçbir klinik veya radyolojik kötüleşme izlenmemiştir. Bu hastaların 61'i son tanı sarkoidoz olarak kabul edilmiş ve hiçbir hastanın takibinde tanı değişikliği yapılması gerekmediği görülmüştür [84]. Akciğer dışı kanser olan hastaların alındığı bir çalışmada EBUS ile kanser harici tanı konulan 33 hastanın 14'üne mediastinoskopi

yapılmış ve geri kalanı en az altı ay süreyle radyolojik olarak takip edilmiştir. Sarkoidoz ve reaktif lenfadenit tanısı alanların LN boyutunda küçülme veya LN'unda kaybolma olması durumunda benign kabul edilmiştir [91]. Evinson ve ark. çalışmasında EBUS TBİA yapılan izole mediastinal/hiler LAP olan hastalar klinik ve radyolojik minimum 6 ay takip edilmiştir. Bu hastaların 6 aylık takip sonucu ve tüm patolojik örnekler sonucunda alternatif bir tanısının olmaması, doktorun alternatif tanı düşünmemesi halinde reaktif lenfadenopati olarak teşhis edilmiş, doktor negatif patolojiye rağmen alternatif bir tanı düşünürse patoloji yanlış negatif olarak kabul edilmiştir [88]. Benzer bir çalışmada izole mediastinal lenfadenopatisi olan 77 hastaya EBUS TBİA yapılmış ve 10 hastada spesifik tanıya ulaşılamamıştır, bu hastalara mediastinoskopi yapılarak 6'sına (%8) tanı konulabilmiştir. Geriye kalan 4 hasta (%5) en az 6 ay klinik ve radyolojik olarak takip edilmiş ve patolojik tanı izlenmemiştir [93]. Çetinkaya ve ark. çalışmasında 64 hastaya EBUS TBİA yapılmış ve 1 olgu yetersiz örnek, 50 olgu pozitif, 13 olgu reaktif kabul edilmiş. Pozitif saptanan 50 hastanın %38'i kanser, %41.2'si benign (%25.3 sarkoidoz, %12.6 tüberküloz, %3.1 antrakoz) saptanmış. Antrakoz, yetersiz örnek veya reaktif hiperplazi saptanan hastalara mediastinoskopi (6 olguda) veya ortalama 10 ay (6-12 ay) radyolojik ve klinik takip (10 olguda) uygulanmıştır. Dört hastada kanser, 1 hastada sarkoidoz, 9 hastada reaktif lenf nodu, 2 hastada antrakoz tespit edilmiş. Reaktif lenf nodu ve antrakoz olan hastalar tedavisiz takip edilmiş ve LAP boyutunda değişiklik olmamıştır [105]. EBUS TBİA ile antrakoz tanısı alan, sigara içmeyen, odun ateşinde yemek pişirme öyküsü olan Güney Asya'lı bayan 4 hasta 12 aylık BT ile takip edilmiş ve pulmoner nodul ve mediastinal lenf nodunda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Tümünde tüberküloz ARB PCR ve kültür negatif olup takiplerinde hiçbirinde TB veya malignite gelişmediği görülmüştür [106].

Bizim çalışmamızda mediastinal/hiler LAP örnekleme yapılan ve nedeni bulunamayan 18 hasta mevcuttu. Nedeni bilinmeyen 3 olgu ortalama 10.7 ( $\pm 2.3$ ) ay takip edildi. İki olgu Toraks BT ile takip edilirken 1 olgu klinik, laboratuvar, akciğer grafisi ve fonksiyonel olarak takip edildi. Takipte lenf nodlarında progresyon veya klinikte kötüleşme izlenmedi. Tüberküloz tanısı alan 3 hasta Toraks BT, 2 hasta klinik, laboratuvar, akciğer grafisi ve fonksiyonel olarak ortalama 7.8 ( $\pm 4.03$ ) ay takip edildi. Hastaların %60'ı stabil seyretti, %40'ında regresyon izlendi.

Mediastinal/ hiler LAP tanısal verimliliğini etkileyen çeşitli faktörler mevcuttur. Bunlardan bazıları bronkoskopistin beceri ve deneyimi, lenf nodunun örneklenmesinin zor olduğu anatomik koşullar, histopatolojik incelemeyi yapan ekibin tecrübesi olabilir. Çalışmamızdaki kısıtlılıklar: TB lenfadenit tanılı hasta sayımızın az olması ve takip sırasında hastalarımızın önemli bir kısmına ulaşamamasıdır.

Sonuç olarak: Mediastinel/hiler LAP'lerin büyük oranda EBUS TBİA yöntemiyle örneklenebildiği; bu yaklaşımın yeterli olmadığı olgularda mediastinoskopi veya VATS ile tanıya gidilebileceği; mediastinal/hiler LAP'lerin etyolojisinde benign patolojilerin önemli yer tuttuğu ve çoğu zaman benign mediastinal/hiler LAP'lerin histopatolojik olarak granülomla prezente olduğu; granülatöz lenfadenitler arasında sarkoidozun asıl neden olduğu, ama silikozis ve TB'un da daha nadiren de olsa görülebildiği; maruziyet öyküsü, geçirilmiş TB hastalığı, bulaştırıcı TB'lu hasta ile temas öyküsü ve tüberkülin deri testi pozitifliği gibi klinik bulguların bu ayırmda yol gösterebileceği; ayırıcı tanının yapılmadığı olgularda zaman içinde klinik, radyolojik ve pulmoner fonksiyonlarıyla takibinin tanıya götürebileceği görülmüştür.

## 6. SONUÇLAR

1. Toplamda 221 hastanın lenf nodu örnekleme yapıldı, 96 hastada kanser, 26 hastada kuşkulu kanser saptandı.
2. Onüç hastanın biyopsi sonucu yetersiz örnek (lenfosit izlenmeyen) olarak raporlandı.
3. Yetersiz örnek olarak değerlendirilen 7 hastaya mediastinoskopi, kültür veya takip ile tanı konuldu.
4. Benign mediastinal/hiler LAP 93 hastada saptandı.
5. En sık subkarinal (%67.7), sonrasında sırasıyla hiler, alt paratrakeal, üst paratrakeal ve subaortik lenf nodları örneklendi (%18.3, %10.8, %2.2 ve %1.1).
6. Lenf nodu istasyonlarının boyutları karşılaştırıldığında istasyonlar arasında anlamlı boyut farklılığı saptanmadı ( $p=0.555$ ).
7. Lenf nodlarının %9.7'sinde kalsifikasyon izlendi ve 3'ü antrakozis, 1'i sarkoidoz, 1'i tüberküloz, 1'i hipersensitivite pnömonisi, 3'ü nedeni bilinmeyen olarak bulundu.
8. Mediastinal/hiler LAP örneklemesinde ilk tanısal işlem olarak 83 hastaya EBUS TBİA, 7 hastaya mediastinoskopi, 2 hastaya VATS ve 1 hastaya torakotomi yapıldı.
9. İkinci kez tanısal işlem 19 hastaya uygulandı. EBUS TBİA 1 olguya, mediastinoskopi 16 olguya, VATS 2 olguya yapıldı.
10. EBUS TBİA patolojisi *sınıflandırılmayan* grupta olan 7 hastanın 3'üne mediastinoskopi yapıldı. Geriye kalan 4 hastaya ek bir invaziv işlem yapılmadı.
11. *Sınıflandırılmayan* grupta olan 7 hastanın 2'sinde granülomatöz lenfadenit, birinde antrakoz, birinde *Mycobacterium tuberculosis* kültür pozitifliği, birinde antibiyotik tedavisi sonrasında regresyon olduğu görüldü, bir hasta klinik/radyolojik bulgularla sarkoidoz olarak değerlendirildi, tanı konulamayan bir hastanın 12 aylık Toraks BT kontrolünde stabil olduğu görüldü.

**12.** EBUS TBİA ile granümatöz lenfadenit olduğu tespit edilen 5 hastaya mediastinoskopi ve 1 hastaya VATS yapıldı ve sonuç benzer bulundu.

**13.** EBUS TBİA sonucu antrakoz olan 9 hastaya tekrar örnekleme yapıldı; EBUS TBİA (1 olgu), VATS (1 olgu), mediastinoskopi (7 olgu).

**14.** İkinci bir tanısal işlem ile tekrar biyopsi alınan 19 hastanın ilk biyopsi ile ikinci biyopsi sonucu arasında tutarlılık olduğu görüldü (  $\kappa$ : 0.296, standart hata: 0.120,  $p=0.026$ ).

**15.** Tüm işlemler sonrasında patolojik inceleme sonuçları; %52.7 (49)'si granümatöz lenfadenit, %32.3 (30)'ü antrakoz, %9.7 (9)'si reaktif hiperplazi, %4.3 (4)'ü sınıflandırılmayan, %1.1 (1)'i kanser olarak bulundu.

**16.** Granümatöz lenfadenit saptanan 49 hastanın; 45 olgu (%91.8) sarkoidoz, 2 olgu (%4.1) tüberküloz, 1 olgu (%2) silikozis, 1 olgu (%2) nedeni bilinmeyen olarak kabul edildi.

**17.** Granümatöz lenfadenit saptanan 49 hastanın %8.2 (4)'sinde nekroz görülürken, %91.8 (45)'inde nekroz izlenmedi.

**18.** Granümatöz lenfadenit saptanan 45 sarkoidoz olgusunun %4.4'ünde, 2 tüberküloz olgusunun tümünde nekroz mevcuttu.

**19.** Lenf nodlarının patolojik incelemesinde antrakoz görülen hastaların %36.7 (11)'si antrakozis, %13.3 (4)'ü sarkoidoz, %10 (3)'ü silikozis, %6.7 (2)'si tüberküloz, %3.3 (1)'ü hipersensitivite pnömonisi ve %30 (9)'u nedeni bilinmeyen olarak kabul edildi.

**20.** Biyopsi materyallerinin mikrobiyolojik incelenmesinde 84 hastanın ARB'si negatif iken, bu hastalar içinden 4 hastada *Mycobacterium tuberculosis* kültür pozitifliği saptandı.

**21.** Mediastinal/hiler LAP benign saptanan hastalar ilk tanısal işlem sonrasında klinik, radyolojik, histopatolojik değerlendirildiğinde tanılar; %54.8 (51) sarkoidoz, %19.4 (18) antrakoz, %5.4 (5) tüberküloz, %5.4 (5) silikozis, %2.2 (2) enfeksiyöz, %1.1 (1) churg strauss sendromu, %11.8 (11) nedeni bilinmeyen idi.

**22.** Mediastinal/hiler LAP benign saptanan hastalar ikinci kez invaziv işlem ve/veya takip sonucunda klinik, radyolojik, histopatolojik değerlendirildiğinde; %53.8 (50) sarkoidoz, %12.9 (12) antrakoz, %5.1 (5) tüberküloz, %4.3 (4) silikozis, %1.1 (1) churg strauss sendromu, %1.1 (1) hipersensitivite pnömonisi, %1.1 (1) enfeksiyon, %1.1 (1) kanser, %19.4 (18) nedeni bilinmeyen olarak bulundu.

**23.** Lenf nodlarının patolojik incelemesinde antrakoz görülen hastaların %56.7 (17)'sinde çevresel/mesleki maruziyet öyküsü mevcuttu.

**24.** Sarkoidozda %42 (21) ve antrakoziste %66.7 (8) çevresel/mesleki maruziyet olduğu saptandı (p=0.224).

**25.** TDT yapılan sarkoidoz (30 olgu) ve tüberküloz (2 olgu) hastalarına bakıldığında; TDT sarkoidozda 6 hastada (%20) pozitif, tüberkülozlu 2 hastada pozitif olarak saptandı.

**26.** TDT yapılan hastaların son tanıları ile TDT boyutu (mm) arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.310).

**27.** Sarkoidoz hastalarımızın ACE düzeyi en düşük 15, en yüksek 173.7 saptandı (mean 75.9±38.5).

**28.** Tüberküloz hastalarının ACE düzeyi en düşük 30, en yüksek 51.2 saptandı (mean 38.1±11.5).

**29.** Sarkoidoz tanıli hastalar radyolojik olarak evrelendiğinde; %66 (33) olgu Evre 1, %34 (17) olgu Evre 2 olarak saptandı.

**30.** PET/BT Suvmax ortalama değerleri sarkoidozda  $7.9 \pm 2.6$ , tüberkülozda  $11.1 \pm 1.3$ , antrakoziste  $6.04 \pm 7$  idi.

**31.** Hastaların son tanıları ile PET/BT Suvmax değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0.217).

**32.** Hastaların 47'si minimum 3 ay ve maksimum 6 ay takip edildi. Takip yöntemi olarak 29'unda (%61.7) klinik, laboratuvar parametreleri, akciğer grafisi ve solunum fonksiyonları ve 18'inde (%38.3) Toraks BT kullanıldı.



**33.** Olguların ilk tanıları sonrası ortalama takip süreleri; sarkoidoz 6.2 ( $\pm 3.03$ ) ay, tüberküloz 7.8 ( $\pm 4.03$ ) ay, antrakozis 5.2 ( $\pm 2.5$ ) ay, silikozis 4.5 ( $\pm 2.1$ ) ay olarak bulundu.

**34.** Başlangıçta nedeni bilinmeyen 3 olgu ortalama 10.7 ( $\pm 2.3$ ) ay takip edildi ve stabil olarak değerlendirildi.

**35.** İlk olarak sarkoidoz tanısı konulan 26 hastanın takibinde; 23 olgu (%88.5) stabil, 2 olgu (%7.7) regrese, 1 olgu (%3.8) progrese idi.

**36.** İlk olarak tüberküloz tanısı konulan 5 hastanın takibinde; 3 olgu (%60) stabil, 2 olgu (%40) regrese idi.



## 7. KAYNAKLAR

1. Kumar A, Dutta R, Kannan U, Kumar R, Khilnani GC, Gupta SD. Evaluation of mediastinal lymph nodes using <sup>18</sup>F-FDG PET-CT scan and its histopathologic correlation. *Ann Thorac Med.* 2011; 6: 11–6.
2. King, TE. Clinical manifestations and diagnosis of pulmonary sarcoidosis [Wolters Kluwer HealthPrint]. 2016 [son güncelleme tarihi Mart 2016; 01 Haziran 2016 tarihinde erişildi]. Erisim adresi: <http://www.uptodate.com>.
3. Raymond DP, Daniel TM. Mediastinal Anatomy and Mediastinoscopy. In: Sellke FW, del Nido PJ, Swanson SJ, editor. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. p. 698-710.
4. Shields TW. The mediastinum, its compartments and the mediastinal lymph nodes. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, editor. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Walters Kluwer Business; 2009. p. 2677-81.
5. Gezer S. Mediasteninin Cerrahi Anatomisi. In: Liman ŞT, Kayı Cangır A, editör. *Toraks Cerrahisi Bülteni*. İstanbul: AVES; 2010. p. 197-8.
6. Park D and Valliares E. Tumors and cysts of the mediastinum. In: Martin TR, King TE, Schraufnagel DE. 5th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010. p. 1814-36
7. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung staging. *Chest.* 1997; 111: 1718.
8. De Leyn P, Doomsb C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 45: 787-98.
9. Kramer H, Groen HJ. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg.* 2003; 238: 180-88.
10. Dhital K, Saunders CAB, Seed PT, O'Doherty MJ, Dussek J. (18F) Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000; 18: 425-28.
11. Christoph S, Konrad N, Olaf E. Staging of non-small cell lung cancer: clinical value of positron emission tomography and mediastinoscopy. *Int Cardiovasc Thorac Surg.* 2006; 5: 418-23.
12. Wang KP, Haponik EF, Gupta PK, Erozan YS. Flexible transbronchial needle aspiration: technical considerations. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1984; 93: 233-6.
13. Patelli M, Agli LL, Poletti V, Trisolini R, Cancellieri A, Lacava N, et al. Role of fiberoptic transbronchial needle aspiration in the staging of N2 disease due to non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73: 407–11.
14. Harrow EM, Abi-Saleh W, Blum J, Harkin T, Gasparini S, Addrizzo-Harris DJ, et al. The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 601–7.
15. Liptay, MJ, Hong, E. Surgical evaluation of mediastinal lymphadenopathy [Wolters Kluwer HealthPrint]. 2016 [son güncelleme tarihi Mart 2016; 01 Haziran 2016 tarihinde erişildi]. Erisim adresi: <http://www.uptodate.com>.
16. Judson MA. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis and approach to treatment. *Am J Med Sci.* 2008; 335: 26-33.
17. Karnak D, Çiledağ A, Ceyhan K, Atasoy Ç, Akyar S, Kayacan O. Periferik Akciğer Lezyonlarında ve Mediastinal Lenf Nodlarında Elektromanyetik Navigasyon Tanısal Bronkoskopi: İlk Veriler. *Tur Toraks Der.* 2011; 12: 51-6.

18. Machevsky MA, Kaneko M. Surgical Pathology of the Mediastinum. New York: Raven Press; 1984. p. 174.
19. Mukhopadhyay S, Gal AA. Granulomatous lung disease: an approach to the differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med. 2010; 134: 667- 90.
20. Özkara Ş, Türkkani MH, Musaonbaşıoğlu S. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi. In: Akdağ R. 1st ed. Ankara: Başak Matbacılık ve Tanıtım Hizmetleri; 2011. p. 115.
21. Jones N, Mochizuki M. Sarcoidosis: epidemiology and clinical features. Ocul Immunol Inflamm. 2010; 18: 72-9.
22. 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. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 736-55.
23. Musellim B, Kumbasar ÖÖ, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. Respiratory Medicine. 2009; 103: 907-12.
24. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164: 2085-91.
25. Moller DR, Chen ES. What causes sarcoidosis? Curr Opin Pulm Med. 2002; 8: 429-34.
26. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J med. 2007; 357: 2153-65.
27. Grutter JC, Drent M, Van Den Bosch JMM. Sarcoidosis. N Engl J Med. 2007: 2153-65.
28. Kumar V, Cotran R, Robbins R. Temel Patoloji. In: Çelikbaş U. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp; 1995. p. 40-5, 403-5.
29. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164: 1885.
30. Rizzato G, Tinelli C. Unusual presentation of sarcoidosis. Respiration. 2005; 72: 3.
31. Rizzato G, Palmieri G, Agrati AM, Zanussi C. The organ-specific extrapulmonary presentation of sarcoidosis: a frequent occurrence but a challenge to an early diagnosis. A 3-year-long prospective observational study. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2004; 21: 119.
32. Sharma OP. Fatigue and sarcoidosis. Eur Respir J. 1999; 13: 713.
33. Drent M, Wirnsberger RM, de Vries J, van Diejen-Visser MP, Wouters EF, Schols AM. Association of fatigue with an acute phase response in sarcoidosis. Eur Respir J. 1999 Apr; 13: 718-22.
34. Newman LS, Rose CS and Maier LA. Sarcoidosis. N Engl J Med. 1997; 336: 1224-34.
35. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 573-81.
36. Spagnolo P, Cullinan P, Dubois RM. Sarcoidosis. In: Schwarz MI, King TE Jr., editor. Interstitial Lung Disease. 5th Ed. Shelton CT: People's Medical Publishing House; 2011. p. 433.

37. Badr AI, Sharma OP. Pulmonary function. In: James DG, editor. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. New York: Marcel Dekker; 1994. p. 247-61.
38. Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest*. 2007; 132: 207.
39. Yanardağ H, Pamuk GE, Karayel T, Demirci S. Bone marrow involvement in sarcoidosis: an analysis of 50 bone marrow samples. *Haematologia*. 2002; 32: 419.
40. Renston JP, Goldman ES, Hsu RM, Tomashefski JF Jr. Peripheral blood eosinophilia in association with sarcoidosis. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75: 586.
41. Bargagli E, Magi B, Olivieri C, Bianchi N, Landi C, Rottoli P. Analysis of serum amyloid A in sarcoidosis patients. *Respir Med*. 2011; 105: 775–80.
42. Studdy PR, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis--its value in present clinical practice. *Ann Clin Biochem*. 1989; 26: 13.
43. Studdy PR, Lapworth R, Bird R. Angiotensin-converting enzyme and its clinical significance: A review. *J Clin Pathol*. 1983; 36: 938.
44. Nishino M, Lee KS, İtoh H, Hatabu H. The spectrum of pulmonary sarcoidosis: variations of high resolution CT findings and clues for specific diagnosis. *Eur J Radiol*. 2010; 73: 66-73.
45. Ohira H, Tsujino I, Ishumaru S, Oyama N, Takei T, Tsukamoto E, et al. Myocardial imaging with F-Fluoro -2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35: 933-41.
46. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J Suppl*. 2001; 32: 56-68.
47. Lazar CA, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010; 31: 501-18.
48. Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1998; 15: 52-8.
49. Sprince NL, Kanarek DJ, Weber AL, Chamberlin RI, Kazemi H. Reversible respiratory disease in beryllium workers. *Am Rev Respir Dis*. 1978; 117: 1011-7.
50. Newman LS, Kreiss K. Nonoccupational beryllium disease masquerading as sarcoidosis: identification by blood lymphocyte proliferative response to beryllium. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 1212-4.
51. Churg AM, Green FHY. Occupational lung disease. In: Churg AM, Myers JL, Tazelaar HD, Wright JL, eds. *Thurlbeck's Pathology of the Lung*. 3rd ed. New York: Thieme; 2005: 769–862.
52. Freiman DG, Hardy HL. Beryllium disease. The relation of pulmonary pathology to clinical course and prognosis based on a study of 130 cases from the U.S. beryllium case registry. *Hum Pathol*. 1970; 1: 25-44.
53. Onat S. Mediyasteninin Benign Lenf Nodu Hastalıkları. In: Liman ŞT, Kayı Cangır A, editör. *Toraks Cerrahisi Bülteni. Mediyasten Hastalıkları III, Mediyasteninin Cerrahi hastalıkları*. İstanbul: AVES; 2011. p. 78-84.
54. Chang RC, Susanto I. Histoplasmosis. 2007 [son güncelleme tarihi Kasım 2015; 01 Haziran 2016 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <http://emedicine.com>.
55. Reynolds RJ, Penn RL, Grafton WD, George RB. Tissue morphology of *Histoplasma capsulatum* in acute histoplasmosis. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 130: 317-20.

56. Kurowski R, Ostapchuk M. Overview of histoplasmosis. *Am. Fam. Physician.* 2002; 66: 2247-52.
57. Capone D, Marchiori E, Wanke B, Dantas KE, Cavalcanti MA, Deus-Filho A, et al. Acute pulmonary coccidioidomycosis: CT findings from 15 patients. *Br. J. Radiol.* 2008; 81: 721-24.
58. Jude CM, Nayak MB, Patel MK, Deshmukh M, Batra P. Pulmonary coccidioidomycosis: pictorial review of chest radiographic and CT findings. *Radiographics.* 2014; 34: 912-25.
59. Çiledağ A, Karnak D. Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı Cilt I. In: Metintaş M, editor. *Pulmoner vaskülitler.* Birinci baskı. İstanbul Tıp Kitapevi; 2010. p. 1289-1307.
60. George TM. Mediastinal mass and hilar adenopathy: rare thoracic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1992-7.
61. Costabel U, Guman J. Less common diseases: hypersensitivity pneumonitis. In: Baugman RP, Du Bois RM, Lynch JP, Wells AU, editors. *Diffuse Lung Disease. A Practical Approach.* London: Arnold; 2004. p. 203-12.
62. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 952-8.
63. Bertorelli G, Bocchino V, Oliveri D. Hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Mon.* 2000; 14: 120-36.
64. Cimrin AH, Goksel O, Demirel YS. General aspects of hypersensitivity pneumonitis in Turkey. *Tuberk Toraks.* 2010; 58: 242-51.
65. Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE Jr, Müller NL. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis?. *AJR Am J Roentgenol.* 1995; 165: 807-11.
66. Sigari N, Mohammadi S. Anthracosis and anthracofibrosis. *Saudi Med J.* 2009; 30: 1063- 6.
67. Kim YJ, Jung CY, Shin HW, Lee BK. Biomass smoke induced bronchial anthracofibrosis: presenting features and clinical course. *Respir Med.* 2009; 103: 757- 65.
68. Najafizadeh K, Zahirifard S, Mohammadi F, Farnia P, Shahghasempour S, Hasanzadeh N, et al. Bronchial anthracofibrosis or anthracotic bronchitis. *Tanaffos.* 2003; 2: 7-11.
69. Kim HY, Im JG, Goo JM, Kim JY, Han SK, Lee JK, et al. Bronchial anthracofibrosis (inflammatory bronchial stenosis with anthracotic pigmentation): CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 174: 523- 7.
70. Mirsadraee M, Asna-Ashari A, Attaran D, Naghibi S, Mirsadraee S. Bronchial anthracosis: a new diagnosis for benign mass lesions of the lung. *Tanaffos.* 2013; 12: 10- 8.
71. Degot T, Metivier A, Casnedi S, Chenard M, Kessler R. Thoracic manifestations of Castleman's disease. *Rev. Pneumol. Clin.* 2009; 65: 101-7.
72. Charig MJ. Mediastinal castleman disease: A missed preoperative diagnosis?. *Clin Radiol.* 1990; 42: 440- 2.
73. Nin CS, de Souza VV, do Amaral RH, Schuhmacher Neto R, Alves GR, Marchiori E, et al. Thoracic lymphadenopathy in benign diseases: A state of the art review. *Respir Med.* 2016; 112: 10-7.
74. Ngom A, Dumont P, Diot P, Lemarie E. Benign mediastinal lymphadenopathy in congestive heart failure. *Chest.* 2001; 119: 653-56.

75. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Boussiotis VA, Fessas P. Clinical approach to lymphadenopathy. *Semin Oncol.* 1993; 20: 570–82.
76. Vital Durand D, Durieu I, Rousset H. Toxic or drug-induced granulomatous reactions. *Rev Med Interne.* 2008; 29: 33.
77. Nazarullah A, Nilson R, Maselli DJ, Jagirdar J. Incidence and aetiologies of pulmonary granulomatous inflammation: A decade of experience. *Respirology.* 2015; 20, 115–21.
78. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss Syndrome. *Arth Rheum.* 1993; 33: 1094-100.
79. King, TE. Treatment of pulmonary sarcoidosis with alternatives to glucocorticoids [Wolters Kluwer HealthPrint]. 2016 [ son güncelleme tarihi Mart 2016; 01 Haziran 2016 tarihinde erişildi]. Erisim adresi: <http://www.uptodate.com>.
80. Saltini C, Pallante M, Puxeddu E, Contini S, Voorter CE, Drent M, et al. M. Avium binding to HLA-DR expressed alleles in silico: a model of phenotypic susceptibility to sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis.* 2008; 25: 100-16.
81. Shah JR. Tuberculous sarcoidosis. *Lung India.* 2007; 26: 83-6.
82. Agrawal R, Kee AR, Ang L, Hang YT, Gupta V, Kon OM, et al. Tuberculosis or sarcoidosis: Opposite ends of the same disease spectrum?. *Tuberculosis.* 2016; 98: 21-6.
83. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Sarcoidosis and tuberculosis: the same disease with different manifestations or similar manifestations of different disorders. *Curr Opin Pulm Med.* 2012; 18: 506-16.
84. Wong M, Yasufuku K, Nakajima T, Herth FJF, Sekine Y, Shibuya K, et al. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2007; 29: 1182–86.
85. Gürün Kaya A, Çiledag A, Çiftçi F, Sen E, Ceyhan K, Kaya A, et al. The underlying causes of granulomatous lymphadenitis detected by EBUS-TBNA. *European Respiratory Journal.* 2015; 46: 788.
86. Mukhopadhyay S, Wilcox BE, Myers JL, Bryant SC, Buckwalter SP, Wengenack NL, et al. Pulmonary necrotizing granulomas of unknown cause: clinical and pathologic analysis of 131 patients with completely resected nodules. *Chest.* 2013; 144: 813–24.
87. Zaidi SN, Raddaoui E. Utility of endobronchial ultrasound-guided-fine-needle aspiration and additional value of cell block in the diagnosis of mediastinal granulomatous lymphadenopathy. *Cytojournal.* 2015; 12: 20.
88. Evison M, Crosbie PAJ, Morris J, Martin J, Barber PV, Booton R. A study of patients with isolated mediastinal and hilar lymphadenopathy undergoing EBUS-TBNA. *BMJ Open Res.* 2014; 31: 1.
89. Bikmalla S, Petkova D, Trotter S, Nash E, Punamiya V. Endobronchial Ultrasound (EBUS) And Benign Mediastinal Lymphadenopathy: A Retrospective Study. *ajrccm-conference;* 2013; Philadelphia Pennsylvania.
90. Mukhopadhyay S, Farver CF, Vaszar LT, Dempsey OJ, Popper HH, Mani H, et al. Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65: 51–7.
91. Parmaksız ET, Caglayan B, Salepci B, Comert SS, Kiral N, Fidan A, et al. The utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal or hilar lymph node evaluation in extrathoracic malignancy: Benign or malignant?. *Ann Thorac Med.* 2012; 7: 210–14.

92. Im JG, Song KS, Kang HS, Park JH, Yeon KM, Han MC, et al. Mediastinal tuberculous lymphadenitis: CT manifestations. *Radiology*. 1987; 164: 115-9.
93. Navani N, Lawrence DR, Kolvekar S, Hayward M, McAsey D, Kocjan G, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration prevents mediastinoscopies in the diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy: a prospective trial. *Am J Crit Care*. 2012; 186: 255–60.
94. Grobbelaar JP, Bateman ED. Hut lung: a domestically acquired pneumoconiosis of mixed aetiology in rural women. *Thorax*. 1991; 46: 334-40.
95. Amoli K. Bronchopulmonary disease in Iranian housewives chronically exposed to indoor smoke. *Eur Respir J*. 1998; 11: 659-63.
96. Dhamija A, Basu A, Sharma V, Bakshi P, Verma K. Mediastinal Adenopathy in India: Through the Eyes of Endobronchial Ultrasound. *J Assoc Physicians India*. 2015; 63: 15-8.
97. Chung MP, Lee KS, Han J, Kim H, Rhee CH, Han YC, et al. Bronchial stenosis due to anthracofibrosis. *Chest*. 1998; 113: 344–50.
98. Singh V, Meena H, Bairwa R, Singh S, Sharma BB, Singh A. Clinico-radiological profile and risk factors in patients with anthracosis. *Lung India*. 2015; 32: 102–6.
99. Mirsadraee M, Asnaashari A, Attaran D. Pattern of pulmonary function test abnormalities in anthracofibrosis of the lungs. *Tanaffos*. 2012; 11: 34–7.
100. Gupta A, Shah A. Bronchial anthraco fibrosis: An emerging pulmonary disease due to biomass fuel exposure. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011; 15: 602–12.
101. Suwatanapongched T, Gierada SD. CT of thoracic lymph nodes. Part I: anatomy and drainage. *Br J Radiol*. 2006; 79: 922-8.
102. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011; 142: 1393-400.
103. Ye T, Hu H, Luo X, Chen H. The role of Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) for qualitative diagnosis of mediastinal and hilar lymphadenopathy: a prospective analysis. *BMC Cancer*. 2011; 11-100.
104. Herth FJF, Rabe KF, Gasparini S, Annema JT. Transbronchial and transoesophageal (ultrasound guided) needle aspirations for the analysis of mediastinal lesions. *Eur Respir J*. 2006; 28: 1264-75.
105. Çetinkaya E, Özgül MA, Tutar N, Özgül G, Çam E, Bilaçeroğlu S. The Diagnostic Utility of Real-Time EBUS-TBNA for Hilar and Mediastinal Lymph Nodes in Conventional TBNA Negative Patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 20: 106–12.
106. Hewitt RJ, Wright C, Adeboyeke D, Ornelas D, Berry M, Wickremasinghe M, et al. Primary nodal anthracosis identified by EBUS-TBNA as a cause of FDG PET/CT positive mediastinal lymphadenopathy. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2013; 10: 48-52.