
Hepatik Granülomların Etyolojisinde Sarkoidoz ve Tüberkülozun Yeri: 56 Olgunun Geriye Dönük Değerlendirilmesi ve Literatür Derlemesi

Ali MERT*, Muammer BİLİR**, Reşat ÖZARAS**, Veysel TAHAN**, Ali ÇETİNKAYA**,
Sibel YİRMİBEŞÇİK**, Fehmi TABAK*, Recep ÖZTÜRK*, Yıldırım AKTUĞLU*,
Gülşen ÖZBAY***, Hakan ŞENTÜRK**

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,

** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

*** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Çalışmamızda karaciğer doku örneklerinde "hepatik granülom (HG)"ların sıklığını, etyolojik dağılımını ve etyolojide özellikle sarkoidozun ve tüberküloz (TB)'un yerini araştırmayı amaçladık. Bunun için patoloji anabilim dalı arşiv dosyalarından, son 7 yıllık süreçte incelenen karaciğer biyopsi kayıtları tarandı. HG tanılı raporlara ulaşıldı ve ilgili kliniklerde bu raporların dosyaları bulundu. Dosyalardan hastaların primer tanıları, klinik bulguları ve karaciğer fonksiyon testleri, biyopsi yapılma nedenleri araştırıldı. Histopatoloji raporlarından granülomların özellikleri belirlendi. TB granülomlarında aside-dirençli basil (ADB) (Ziehl-Neelsen boyasıyla) ve *Mycobacterium tuberculosis* DNA'sı (polimeraz zincir reaksiyonu ile) araştırıldı.

Karaciğer biyopsi örneklerinin %1.6'sında (74/4490) HG'lere rastlandı. HG'li 74 hastadan 56'sının (32 kadın, 26 erkek, ortalama yaş: 30 ± 12 , yaş aralığı: 2-60) dosyasına ulaşarak etyolojik döküm yapılabildi. Granülomların etyolojik dağılımı sıklık sırasına göre; sarkoidoz (%36), TB (%20) (akciğer TB: %3.5, miliyer TB: %13, lokalize hepatik TB: %3.5), kist hidatik (%9), bruselloz (%5), tifo (%3.5) ve birer olgu da kronik hepatit C, infeksiyöz mononükleoz, Hodgkin hastalığı ve ilaç toksisitesi (allopürinol) olarak bulundu. Olguların %20'sinde etyoloji belirlenemedi. Etyolojisi saptanabilen olguların %51'inden infeksiyonlar (başta TB) sorumlu bulundu. Olguların klinik ve laboratuvar bulguları; ateş (%40), nedeni bilinmeyen ateş (%32), hepatomegali (%43), splenomegali (%35), hipertransaminazemi (%56), alkali fosfataz yüksekliği (%44), gama glutamil transpeptidaz yüksekliği (%31) ve hiperbilirubinemi (%8) olarak saptandı. Sarkoidozlarda biyopsi karaciğer tutulum oranını belirlemek, diğer olgularda ise tanıyı doğrulamak veya tanı koymak amacıyla yapılmıştı. TB granülomlarının %50'sinde kazeifikasyon nekrozu saptandı. Bu granülomların hiçbirinde ADB görülmezken, çalışılan 7 olgunun 4'ünde (%57) *M. tuberculosis* DNA'sı pozitif bulundu.

Sonuç olarak; etyolojisi belirlenebilen HG'lerin en az yarısından başta TB olmak üzere infeksiyonların, diğer yarısından da sarkoidozun sorumlu olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hepatik granülomlar, Sarkoidoz, Tüberküloz

SUMMARY

Significance of Sarcoidosis and Tuberculosis in Etiology of Hepatic Granulomas: A Retrospective Study of 56 Cases and Literature Review

In this study, we aimed to evaluate the frequency and etiology of hepatic granulomas (HG) in liver biopsy specimens and the particular role of sarcoidosis and tuberculosis (TB) in etiology.

Liver biopsy specimens examined last 7 years in pathology department were included into this study. All liver biopsy reports were screened and those revealing HG were further studied. Primary diseases, clinical findings, liver function tests and indications for biopsy were determined from the files, and characteristics of the granulomas were analyzed from the biopsy results. In addition, acid-fast bacilli (AFB) (by Ziehl-Neelsen staining) and *Mycobacterium tuberculosis* DNA (by PCR) were studied in specimens revealing HG due to TB.

HG were found in 74 out of 4490 biopsy specimens (1.6%). Files of 56 (30 female, 26 male, mean age: 30 ± 12 , range: 2 - 60) out of 74 patients were available. Etiologies in HG were, in order of frequency sarcoidosis (36%), TB (20%; pulmonary 3.5%, miliary 13%, localized hepatic 3.5%), hydatid disease (9%), brucellosis (5%), typhoid fever (3.5%), and one cases for each: Chronic hepatitis C, infectious mononucleosis, Hodgkin's disease, and drug induced hepatitis (allopurinol). No etiology was found in 20% of cases. Infectious diseases (primarily tuberculosis) were responsible for 51% of cases with a determined etiology. Overall clinical features included fever (40%), fever of unknown origin (32%), hepatomegaly (43%), splenomegaly (35%), hypertransaminasemia (56%), elevated alkaline phosphatase (44%), elevated gamma glutamyl transpeptidase (31%), and hyperbilirubinemia (8%). In patients with sarcoidosis, biopsy was done to screen for the liver involvement; and was done in the other patients either to diagnose the disease or verify the diagnosis. Among TB granulomas, caseating necrosis was found in 50%, *M. tuberculosis* DNA in 57% of studied cases (4/7) and AFB was not found in any.

In conclusion, infectious diseases (primarily TB) were found responsible for nearly half of HG and sarcoidosis was found responsible for the remaining cases with a determined etiology.

Key Words: Hepatic granulomas, Sarcoidosis, Tuberculosis

Hepatik granülom (HG)'lar; çok sayıda değişik etkene bir yanıt olarak, makrofajların (kandan gelen monositler) transformasyonu ile ortaya çıkan epitelioid hücrelerden ve genellikle bunları çevreleyen lenfositlerden oluşmuş kronik inflamatuvar lezyonlardır^[1,2]. Granülomlar, özelleşmiş hücre aracılıklı immün yanıt (makrofajlar, T-helper-1 lenfositler ve bu lenfositlerden salgılanan IL-2 ve IFN-gama gibi sitokinler) sonucu oluşmaktadır^[1].

Karaciğer biyopsi serilerinde, HG'lere %2.5 ile %15 arasında değişen oranlarda rastlanıldığı ve granülomların etyolojik nedenlerinin çok farklı olduğu bildirilmiştir^[1-7]. Gerek HG oranı, gerekse etyolojik dağılımdaki bu farklılık, çalışmanın yapıldığı bölge ve hasta popülasyonu ile ilişkilidir.

Yaptığımız literatür taramasında (Medline ve TurkMed), coğrafya olarak Avrupa ile Asya arasında yeralan Türkiye'den bildirilmiş HG serisine rastlayamadık. Bu bağlamda çalışmamız; ülkemizde karaciğer doku örneklerinde HG oranını ve granülomların etyolojik dağılımını araştıran ilk seridir.

MATERYAL ve METOD

Hastanemiz patoloji anabilim dalı arşiv dosyalarından Ocak 1993-Aralık 1999 yılları arasında (7 yıllık süreçte) incelenen karaciğer biyopsi örneği sayısı çıkarıldı. HG tanılı raporlara ulaşıldı ve ilgili kliniklerde bu raporların dosyaları bulundu. Dosyalardan hastaların demografik özellikleri, biyopsi yapma nedenleri, primer tanıları, fizik muayene bulguları, karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, alkali fosfataz, gama glutamil transpeptidaz), PPD deri testi ve biyopsi raporlarından da granülomların özellikleri ve etyolojik gruplara göre karaciğer içindeki yerleşimi (portal, parankim içi) belirlendi.

Tüberküloz (TB) granülomu tanısı alan hastaların parafin blokları aside-dirençli basilleri (ADB) göstermek için bir patoloji uzmanı tarafından Ehrlich-Ziehl-Neelsen yöntemiyle boyandı. Aynı bloklarda *Mycobacterium tuberculosis* DNA'sı (polimeraz zincir reaksiyonu ile) araştırıldı. *M. tuberculosis* kompleksini amplifiye edebilmek için IS 6110-özellikli primerleri kullanıldı^[8].

BULGULAR

Hastanemiz patoloji anabilim dalında 7 yıllık süreçte incelenen karaciğer biyopsi örneği sayısı 4490 olarak bulundu. Bu biyopsi örneklerinin %1.6'sında (74/4490) HG'lere rastlandı. HG'li hastalardan 56'sının (30 kadın, 26 erkek, ortalama yaş 30 ± 12 , yaş aralığı 2-60) dosyasına ulaşılabildi. Granülomların etyolojik dağılımı sıklık sırasına göre; sarkoidoz (%36), TB (%20) (akciğer TB: %3.5, miliyer TB: %13, primer hepatik TB: %3.5), kist hidatik (%9), bruselloz (%5), tifo (%3.5) ve birer olgu da kronik hepatit C, infeksiyöz mononükleoz, Hodgkin hastalığı ve ilaç toksisitesi (allopürinol) olarak bulundu. Olguların %20'sinde etyoloji belirlenemedi (idiyopatik HG). Etiyolojik ayırım yapılmaksızın 56 hastada rastlanılan klinik ve laboratuvar bulguları; ateş (%40), nedeni bilinmeyen ateş (%32), hepatomegali (%43), splenomegali (%35), hipertransaminazemi (%56), alkali fosfataz yüksekliği (%44), gama glutamil transpeptidaz yüksekliği (%31) ve hiperbilirubinemi (%8) olarak saptandı. PPD deri testinin sadece sarkoidoz ve TB hastalarına yapılmış olduğu belirlendi. Yirmi sarkoidoz hastasından 3'ünde, 11 TB hastasının da 7'sinde PPD deri testi pozitif (≥ 10 mm endurasyon) bulundu. Etiyolojide sarkoidozun bu denli yüksek bulunmasının nedeni; iç hastalıkları anabilim dalı, bronkoloji bilim dalında izlenen sarkoidozlu hastaların 38'ine karaciğer tutulumunu belirlemek amacıyla biyopsi yapılmış olması olarak belirlendi. Diğer olgulara ise tanıyı doğrulamak veya tanı koymak amacıyla karaciğer biyopsisi yapılmıştı. TB granülomlarının %50'sinde kazeifikasyon nekrozu saptandı. Bu granülomların hiçbirinde ADB görülmezken, çalışılan 7 olgunun 4'ünde (%57) *M. tuberculosis* DNA'sı pozitif bulundu. TB dışı granülomların hiçbi-

rinde kazeifikasyon nekrozu saptanmadı. HG'lerin etyolojik gruplara göre karaciğer içi dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Literatürde, karaciğer doku örneklerinde HG'lere ~%10 (%2.5-15) oranında rastlanıldığı ve etyolojik nedenlerinin çok farklı olduğu bildirilmiştir^[1-7]. Çalışmamızda karaciğer doku örneklerinin %1.6'sında HG'lere rastlanıldı. Bu oran diğer çalışmalara göre düşüktür. Bunun nedeni, ülkemizde karaciğer biyopsisinin genellikle HG oluşturmayan hasta gruplarına, yani kronik karaciğer hastalığı olanlara yapılmış olmasındandır.

HG serilerinde, granülomların en sık nedeninin olguların yaklaşık olarak 1/3'ünde (%12-47) rastlanılan sarkoidoz olduğu bildirilmiştir^[2-4,7,9]. Sarkoidoz; sıklıkla intratorasik (~%90) (bilateral hiler/mediastinal) lenf düğümü, akciğer (~%50), karaciğer tutulumuyla karşımıza çıkar ve olguların yarısı asemptomatiktir^[10-14]. Bu hastalıkta HG'lere yaklaşık %60 (%21-100) oranında rastlanılmaktadır ve granülomlar genellikle nekroz içermemektedir^[2,3,5,6,10-12]. Harrington ve arkadaşlarının yaptığı granümatöz hepatit derlemesinde; sarkoidoza bağlı HG'li olguların yaklaşık yarısında ateş, hepatomegali, splenomegali, hipertransaminazemi ve alkali fosfataz yüksekliği, yaklaşık 1/5'inde ise nedeni bilinmeyen ateş ve hiperbilirubinemi bulunduğu bildirilmiştir^[2]. Serimizde HG'lerin etyolojik dağılımında ilk sırada literatürde olduğu gibi %36'lık bir oranla sarkoidoz yer aldı. Sarkoidozlu olgularımızda rastlanılan klinik ve laboratuvar bulguları; karın ağrısı (n= 1 olgu, %5), sarılık (%5), lenfadenopati (%5), hepatomegali (%20), splenomegali (%5), asit (%5), hipertransaminazemi

Tablo 1. Hepatik granülomların etyolojik gruplara göre karaciğer içindeki dağılımı*

Etyoloji**	Parankim	Parankim + Portal alan	Portal alan
• Sarkoidoz (n= 20)	%55	%35	%10
• Tüberküloz (n= 11)	%73	%27	-
• Bruselloz (n= 3)	+++		
• Tifo (n= 2)	+		+
• Kronik hepatit C (n= 1)			+
• İnfeksiyöz mononükleoz (n= 1)		+	
• Hodgkin hastalığı (n= 1)			+
• İlaç (allopürinol) (n= 1)	+		
• İdiyopatik (n= 11)	%64	%18	%18

* Olgu sayısı < 10 olan gruplarda % verilmemiştir, + işareti 1 olguya karşılık gelmektedir.

** Kist hidatik olgularının hepatik granülomları büyük olduğundan ve çok sayıda olmadığından lokalizasyonları belirtilememiştir.

(%10), alkali fosfataz yüksekliği (%10), gama glutamil transpeptidaz yüksekliği (%5) ve hiperbilirubine mi (%5) idi. Bu olgular, öncesinden sarkoidoz tanısı kesin olan, fakat karaciğer tutulum oranını belirlemek amacıyla biyopsi yapılmış asemptomatik (biri dışında) hastalardan oluşuyordu. Yapılan çalışmalarda sarkoidoza bağlı HG'lerin çoğunlukla asemptomatik seyrettiği, nadiren sarılık, siroz, portal hipertansiyon bulgularına ve karaciğer yetmezliğine yol açtığı bildirilmiştir^[2,3,5,12]. Klinik uygulamada, asemptomatik hipertransaminazemili bir olguda yapılan karaciğer biyopsisinde HG'lerin saptanması durumunda öncelikle sarkoidoz da düşünülüp, akciğer grafisi çektilirerek (eğer normale, toraks BT) sarkoidoz dışlanmalıdır.

Tüberküloz (TB) 1985'ten sonra, değişik faktörlere bağlı olarak tüm dünyada tekrar hızla artan çok önemli bir sağlık sorunu olmaya başlamıştır^[15,16]. Bu bağlamda TB'nin tüm klinik formlarının gittikçe artması nedeniyle TB'ye bağlı HG'lere özellikle gelişmekte olan ülkelerde daha sık rastlanılacağı ortadadır^[17]. TB olgularının %82.5'i pulmoner, %17.5'i ekstrapulmonerdir^[18]. TB'ye bağlı HG'ler hem pulmoner TB hem de ekstrapulmoner TB'nin bazı klinik formlarında (miliyer TB, primer hepatik TB) görülmektedir^[19-24]. Bu klinik formlarda HG'lerin görülme oranları ve granülomların özellikleri aşağıda tartışılacaktır.

Akciğer TB olgularında HG'lere yaklaşık %50 (%0-100) oranında rastlanılmaktadır. Granülomlarda basilin saptanması (boyama veya kültürde) %0-20 arasında değişmektedir^[19,20]. Yapılan çalışmalarda, miliyer TB'li hastaların yaklaşık %90'ında (%57-100) HG'lere rastlandığı, granülomların ise yaklaşık yarısında kazeifikasyon nekrozunun bulunduğu bildirilmiştir^[20,24]. Granülomlarda ADB %0 ile %35 arasında değişen oranlarda görülmüştür^[2,19,25]. Ayrıca polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile granülomlarda *M. tuberculosis* DNA'sı gösterilebilmektedir ve bu yöntemin duyarlılığı Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boya yöntemi ile basili göstermekten daha yüksek bulunmuştur^[25]. Alcantara-Payawal ve arkadaşları PZR pozitiflik oranını %88 olarak bulmuşlardır^[25]. Ayrıca ülkemizden Akcan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da granülomların %86'sında (6/7) PZR ile *M. tuberculosis* DNA'sı gösterilmiştir^[26]. Yaptığımız 38 olguluk bir miliyer TB çalışmasında; 15 olgunun karaciğer doku örnekleri incelenmiş ve hepsinde granüloma rastlanılmıştır^[27]. Bu granülomların hiçbirisinde ADB (EZN ile) görülmezken, yaklaşık yarısında kazeifikasyon nekrozu ve *M. tuberculosis* DNA'sı (PZR ile) saptanmıştır.

Lokalize hepatik TB'de HG'lere (%90-100) ve granülomlarda kazeifikasyon nekrozuna (%52-100) genellikle rastlanılmaktadır^[20-24]. Granülomlarda ise basil %3-59 oranında gösterilmiştir.

TB granülomları etkin tedavi ile birkaç ay içinde kaybolmaktadır^[19].

Akciğer, miliyer ve lokalize hepatik TB'de karaciğerde oluşan histopatolojik lezyonun derecesi ile karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk arasında ilişki saptanamamıştır. Akciğer TB'sinde transaminazların (ALT, AST) ve bilirubinlerin genellikle normal sınırlarda olmalarına karşılık, alkali fosfataz (AP) yüksekliği olguların ~ %10'unda (%0-55) yüksek bulunmuştur. Miliyer TB'de ise olguların ~ yarısında (%34-72) AP yüksekliğine, ~ %30'unda (%0-100) hafif bilirubin yüksekliğine (≤ 3 mg/dL) ve ~ %25'inde (%0-93) hipertransaminazemiye rastlanılmıştır. Lokalize hepatik TB'de; serum AP yüksekliği, hipertransaminazemi ve hiperbilirubinemi sırasıyla %77, %22 ve %25 oranında bildirilmiştir.

Çalışmamızda HG'lerin etyolojik dağılımında TB, yaklaşık %20'lik (11/56) bir oranla ikinci sırada yer almıştır. Gelişmekte olan ülkelerde ise HG'lerin yarısından TB sorumludur^[17]. Yeni tanı konulmuş akciğer TB'li 2 olgumuzda hipertransaminazemi saptanması üzerine yapılan biyopside HG'ler saptanmıştır. Miliyer TB'li 7 olguda ise tanıyı kesinleştirmek amacıyla biyopsi yapılmış ve hepsinde granülom görülmüştü. Nedeni bilinmeyen ateş tanısıyla izlenen diğer 2 olguda da noninvaziv yöntemlerle tanı konulmayınca tanısız amaçlı laparotomi uygulanmış ve karaciğer doku örneği incelemesinde kazeifikasyon nekrozlu HG'lere rastlanmıştır. Bu iki olguya lokalize hepatik TB tanısı konulmuştur. Çalışmamızda TB granülomlarının yarısında kazeifikasyon nekrozu saptanırken, bu granülomların hiçbirinde ADB görülmedi ve olguların %57'sinde *M. tuberculosis* DNA'sı pozitif bulundu. Tüm olgularda anti-tüberküloz tedavi ile iyileşme olduğu saptandı.

Kronik hepatit C (KHC)'li hastaların karaciğer biyopsi örneklerinde değişen oranlarda (%0-10) HG'lere rastlanması üzerine hepatit C virüsü (HCV)'nün HG etyolojisindeki yeri gündeme gelmiştir ve bu konuyla ilgili yayınlar her geçen gün artmaktadır^[28-32]. KHC'li hastalarda granülom varlığı altta yatan immünolojik reaksiyonun bir göstergesi olmasına karşın oluşum mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir^[1,29]. KHC'lerin bir hastada rastlanılan HG'lerin etyolojik nedeninin HCV olduğunu söylemek oldukça güçtür. Mutlak HG yapan tüm nedenler dışlanmaya çalışılmalıdır. Çalışmamızda, etyolojisi araştırılabilen 56 HG'li hastanın birin-

de granülomun nedeni HCV'ye bağlandı. Bu olgu, kliniğimizde izlenen ve karaciğer biyopsi örneği incelenmiş 250 KHC'li hasta içinde HG'leri olan tek olgudur.

HG'lerin etyolojik dağılımında bruselloza rastlama oranı %0-7.4 arasında değişmektedir^[2,12]. Brusellozlu hastalarda HG'lerin oranı ise yaklaşık %20'dir (%7-100)^[2]. Rastlantısal hepatomegali ve/veya hipertransaminazemi saptanan bir hastada, karaciğer biyopsisinin sonucu HG olarak gelirse, etyolojide mutlaka bruselloz da düşünülmeli ve dışlanmalıdır. Brusellozlu hastaların ~ yarısında hepatomegaliye, ~ 1/3'ünde hipertransaminazemiye ve alkali fosfataz yüksekliğine rastlanılmaktadır^[33]. Bu durum, brusellozdaki karaciğer tutulumunun bir sonucudur ve biyopsi endikasyonu oluşturmaz. Bruselloz tedavisiyle klinik tablo düzelir. HG'li olgularımızın %5'inde (3/56) etyoloji, bruselloz olarak saptandı. Akut bruselloz tanısı koyulan (klinik + Rose-Bengal ve Wright aglutinasyon test pozitifliğiyle) bu 3 olguda hepatomegali (< 4 cm) ve hipertransaminazemi (< 2 x normal) bulgusu nedeniyle karaciğer biyopsisi yapıldı. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları brusellozun tedavisiyle geriledi.

Literatür taramalarında tifonun da ender olarak HG'lere yol açabileceğinden söz edilmektedir^[2,34-36]. Çalışmamızda da 2 olguda (%3.5) HG'lerin nedeni tifo olarak belirlendi. Hastalardan biri, nedeni bilinmeyen ateş (NBA) tanısıyla izlendi. Tifo-paratifo aglutinasyon testleri (2 hafta arayla tekrarlanan) negatif bulundu. Dışkı ve kan kültürlerinde üreme saptanmadı. Karaciğer enzimlerinde (ALT, AST, alkali fosfataz) normalin 8 katına varan yükselmeler saptanan olgunun karın US/BT'sinde splenomegali belirlendi. Kesin tanıya varabilmek için laparotomi uygulanan hastanın dalak ve karaciğerinde kazeifikasyon nekrozu göstermeyen granülomlar saptandı. Laparotomi öncesi alınan hemokültürler laparotomiden sonra sonuçlandı ve kloramfenikole duyarlı *Salmonella typhi* üretildi. İkincisi nükseden bir tifo olgusu idi. Kliniğimize yatırılmadan 4 ay önce tifo tanısı konulmuş ve yetersiz tedavi uygulanmıştı. Tifo-aglutinasyon testi pozitif bulunan hastanın hemokültürlerinde kloramfenikole duyarlı *S. typhi* üretildi. Hepatomegali ve karaciğer enzimlerinde yükselme (normalin 5 katını aşmayan) saptanan olguya karaciğer biyopsisi uygulandı. Nekroz içermeyen granülomlar görüldü.

İnfeksiyöz mononükleoz, Hodgkin hastalığı ve ilaçlar da HG'lere yol açabilmektedir^[1-4,12,37-39]. Birer olgumuzda da HG'lerin nedeni infeksiyöz mononükleoz, Hodgkin hastalığı ve ilaç olarak saptandı.

Tüm araştırmalara karşın HG'lerin yaklaşık %10'unda (%5-36) etyoloji belirlenemez ve bu grup idiyopatik HG'ler olarak isimlendirilir^[2-4,7,40,41]. İdiyopatik HG'li olguların yaklaşık 1/3'ünde NBA tablosuna rastlanmaktadır. Bu hasta grubunun yaklaşık yarısında; hepatomegali, hipertransaminazemi ve alkali fosfataz yüksekliği, yaklaşık 1/5'inde ise; splenomegali ve hiperbilirubinemi saptanmıştır^[2]. NBA'ya yolaçan idiyopatik HG'li olguların ileriye dönük izlemlerinde genellikle HG'lere yolaçan bir hastalık gelişmemektedir^[40,41]. Spontan iyileşen olgular olmakla birlikte bu grup hastalar kortikosteroidlere genellikle iyi yanıt vermektedirler. İdiyopatik HG'li 11 olgumuzda rastlanılan klinik ve laboratuvar bulguları sıklık sırasına göre; hepatomegali (%55), splenomegali (%45), ateş (%45), NBA (%18), hipertransaminazemi (%91) alkali fosfataz yüksekliği (%91) ve hiperbilirubinemi (%18) olarak belirlendi. Bu olguların ileriye dönük izlem sonuçlarına ulaşamadı.

Sonuç olarak; etyolojisi belirlenebilen HG'lerin en az yarısından başta TB olmak üzere infeksiyonların, diğer yarısından da sarkoidozun sorumlu olduğu bulunmuştur. Bu retrospektif çalışmaya dayanarak, HG'nin etyolojik tanısını koyabilmek için en azından şu incelemelerin yapılması uygun görülmektedir:

1. Akciğer grafisi (gerek görülürse toraks BT),
2. PPD deri testi,
3. Kan kültürü (özellikle tifo ve bruselloz için),

4. Serolojik testler (tifo, bruselloz, infeksiyöz mononükleoz, sifiliz, Q ateşi, hepatit C ve hepatit B için). İdiyopatik HG demeden önce de mümkünse granülomda TB basili; EZN boyası ve PZR yöntemiyle aranmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lefkowitz JH. Hepatic granulomas. J Hepatol 1999; 30(Suppl 1):40-5.
2. Harrington PT, Gutierrez JJ, Ramirez-Ronda CH, Quinones-Soto R, Bermudez RH, Chaffey J. Granulomatous hepatitis. Rev Infect Dis 1982;4:638-55.
3. Guckian JC, Perry JE. Granulomatous hepatitis: An analysis of 63 cases and review of the literature. Ann Intern Med 1966;65:1081-100.
4. Collins MH, Jiang B, Croffie JM, Chong SKF, Lee CH. Hepatic granulomas in children: A clinicopathologic analysis of 23 cases including polymerase chain reaction for histoplasma. Am J Surg Pathol 1996;20:332-8.
5. Bilir M, Yanardağ H, Sipahi S ve ark. Hepatik sarkoidoz: 37 olgunun değerlendirilmesi. Endoskopi Dergisi 1998;9:140-4.
6. Sherlock S, Dooley J. Hepatic granulomas. In: Sherlock S, Dooley J (eds). Disease of the Liver and Biliary System. 10th ed., London: Blackwell Science Ltd, 1997:486-92.

7. McCluggage WG, Sloan JM. Hepatic granulomas in Northern Ireland: A thirteen year review. *Histopathology* 1994;25:219-28.
8. Eisenach KD, Cave MD, Bates JH, Crawford JT. Polymerase chain reaction amplification of a repetitive DNA sequence specific for *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 1990;161:977-81.
9. Sartin JS, Walker RC. Granulomatous hepatitis: A retrospective review of 88 cases at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 1991;66:914-8.
10. Bilir M, Sipahi S, Çağatay T ve ark. Yüz sarkoidoz olgusu: Klinik, tanı ve prognoz. *Solunum* 1999;1:22-9.
11. Mayock RL, Bertrand P, Morrison CE, Scott JH. Manifestations of sarcoidosis: Analysis of 145 patients, with a review of nine series selected from literature. *Am J Med* 1963;35:67-89.
12. Devaney K, Goodman ZD, Epstein MS, Zimmerman HJ, Ishak KG. Hepatic sarcoidosis. Clinicopathologic features in 100 patients. *Am J Surg Pathol* 1993;17:1272-80.
13. Bilir M, Sipahi S, Yanardağ H ve ark. Akciğer grafisinde izole sağ paratrakeal lenfadenomegali izlenimi veren bir sarkoidoz olgusu. *Klinik Gelişim* 1999;12:844-7.
14. Topal U. Pulmoner sarkoidoz. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 1996;3:75-80.
15. Dutt AK, Stead WW. Epidemiology and host factors. In: Schlossberg D (ed). *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*. 4th ed, Philadelphia: WB Saunders Company, 1999:3-16.
16. Mert A, Tabak F, Dumankar A, Öztürk K, Aktuğlu Y. Deri altı apseleri gelişen bir diseminan tüberküloz olgusu. *İnfeksiyon Dergisi* 1997;11:157-8.
17. Gilinsky NH, Campbell JA, Kirsch RE. The clinical spectrum of hepatic granuloma. *S Afr Med J* 1981;60:691-4.
18. Rieder HL, Snider DE, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:347-51.
19. Lewis JH, Zimmerman HJ. Tuberculosis of the liver and biliary tract. In: Sclossberg D (ed). *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*. 4th ed, Philadelphia: WB Saunders Company, 1999:238-63.
20. Alvarez SZ. Hepatobiliary tuberculosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13(8):833-9.
21. Maharaj B, Leary WP, Pudifin D. A prospective study of hepatic tuberculosis in 41 black patients. *Q J Med* 1987;63:517-22.
22. Hersch C. Tuberculosis of the liver. A study of 200 cases. *S Afr Med J* 1964;38:857-63.
23. Essop AR, Posen JA, Hodgkinson JH, Segal I. Tuberculous hepatitis: A clinical review of 96 cases. *Q J Med* 1984;53:465-77.
24. Alvarez SZ, Carpio R. Hepatobiliary tuberculosis. *Dis Dis Sci* 1983;28:193-200.
25. Alcantara-Payawal DE, Matsumura M, Shiratori Y, et al. Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* using polymerase chain reaction assay among patients with hepatic granuloma. *J Hepatol* 1997;27:620-7.
26. Akcan Y, Tuncer S, Hayran M, Sungur A, Ünal S. PCR on disseminated tuberculosis in bone marrow and liver biopsy specimens: Correlation to histopathological and clinical diagnosis. *Scand J Infect Dis* 1997;29:271-4.
27. Mert A, Bilir M, Tabak F ve ark. Miliary tuberculosis: Clinical manifestations, diagnosis and outcome in 38 adults. *İnfeksiyon Dergisi* 1999; (baskıda).
28. Emile Jf, Sebah M, Feray C, David F, Reynes M. The presence of epithelioid granulomas in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Human Pathol* 1993;24:1095-7.
29. Goldin RD, Levine TS, Foster GR, Thomas HC. Granulomas and hepatitis C. *Histopathology* 1996;28:265-7.
30. Bach N, Thung S, Schaffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: A comparative analysis. *Hepatology* 1992;15:572-7.
31. Scheuer P, Ashrafzadeh P, Sherlock S, Brown D, Duheiko G. The pathology of hepatitis C. *Hepatology* 1992; 15:567-71.
32. Veerabagu MP, Finkelstein SD, Rabinovitz. Granulomatous hepatitis in a patient with chronic hepatitis C treated with interferon- α . *Digestive Diseases and Sciences* 1997;42:1445-8.
33. Mert A, Dumankar A, Tabak F, Tunç R, Hondur N, Aktuğlu Y. Bruselloz: 38 olgunun değerlendirilmesi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 1996;27:204-11.
34. Mert A, Çalangu S, Tüzüner N, Yazıcı H. Nedeni bilinmeyen ateş olgusu. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 1995;26: 219-23.
35. Pais P. A hepatitis like picture in typhoid fever. *Br Med J* 1984;289:225-6.
36. Bahar K, Tuncer M, Kandemir B, Güleç M, Köker AH, Erdoğan Y. *Salmonella* infeksiyonu ve granülomatöz hepatit. *Erciyes Univ Tıp Fak Derg* 1984;6:141-6.
37. Nevert M, Mavier P, Dubuc N, Deforges L, Zafrani ES. Epstein-Barr virus infection and hepatic fibrin-ring granulomas. *Hum Pathol* 1988;19:608-10.
38. Bagley CM, Roth JA, Thomas LB, Devita VT. Liver biopsy in Hodgkin's disease: Clinicopathologic correlations in 127 patients. *Ann Intern Med* 1972;76:219-25.
39. Kadin ME, Donaldson SS, Doreman RF. Isolated granulomas in Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1970;283: 859-61.
40. Telenti A, Hermans PE. Idiopathic granulomatosis manifesting as fever of unknown origin. *Mayo Clin Proc* 1989;64:44-50.
41. Simon HB, Wolff SM. Granulomatous hepatitis and prolonged fever of unknown origin: A study of 13 patients. *Medicine (Baltimore)* 1973;52:1-21.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Ali MERT

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon

Hastalıkları Anabilim Dalı

34303 Cerrahpaşa - İSTANBUL

Makalenin Geliş Tarihi: 14.04.2000

Kabul Tarihi: 23.10.2000