

Sarkoidozlu 50 Olgunun Değerlendirmesi[¶]

AN EVALUATION OF 50 SARCOIDOSIS CASES

Ayşegül KARALEZLİ*, Meftun ÜNSAL**, Cem GÜNDOĞDU***, Güngör DURSUN*, Yılmaz BAŞER*

* Dr.,Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Merkezi, ANKARA

** Dr.,Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, SAMSUN

*** Dr.,Bayındır Tıp Merkezi, ANKARA

Özet

Bu çalışmada, 1990-1995 yılları arasında Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi'nde tanı alan, ortalama yaşları 44(15-71) olan 34 kadın, ortalama yaşları 36(19-66) olan 16 erkek olmak üzere toplam 50 sarkoidoz olgusu değerlendirildi.

Hepsinde tanı histopatolojik olarak konulmuştu. Olguların %38'i transbronşial akciğer biyopsisi (TBAB) ile tanı almışken, %32'si skalen lenf bezi biyopsisi, %16'sı açık akciğer biyopsisi, %12'si periferik lenf bezi biyopsisi ile tanı almıştı.

En sık görülen semptomlar; nonproduktif öksürük (%48) ve nefes darlığı (%48) idi. Ekstrapulmoner tutulum olarak; periferik lenf bezi (%12) ve cilt tutulumu (%10) en fazla oranda olup, olguların %54'ü radyolojik olarak evre I, %40'ı evre II ve %6'sı evre III idi.

PPD olguların %82'sinde negatif idi.

Serum anjiotensin konverting enzim (ACE) düzeyi 26 olgunun %23'ünde yüksek bulunurken, bronkoalveolar lavaj (BAL) ACE düzeyi 10 olgunun %60'unda yüksek bulundu.

Ga 67 sintigrafisinde 20 olgunun % 85'inde Ga tutulumu saptandı. Tedaviye alınan evre I olguların % 87.5'unda evre II olguların % 77'sinde tam remisyona saptandı.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidozis, Klinik tanı, Serum anjiotensin konverting enzim, BAL anjiotensin konverting enzim, Ga 67 sintigrafisi, Karbon monoksit difüzyonu (DLCO), Solunum fonksiyon testi, Tedavi

T Klin Tıp Bilimleri 1998, 18:245-254

Sarkoidozis etyolojisi bilinmeyen, birçok organı tutabilen, kazeifikasyon göstermeyen granü-

Geliş Tarihi: 20.03.1997

Yazışma Adresi: Dr.Ayşegül KARALEZLİ

[¶]Toraks Derneği 1. Yıllık Kongresinde sunulmuştur.

T Klin J Med Sci 1998, 18

Summary

In this research, 34 female and 16 male patients, diagnosed as sarcoidosis at Chest Disease and Thoracic Surgery Center, were studied. The mean age of female patients was 44(15-71) and of male patients was 36(19-66).

All of the cases were diagnosed histopathologically. While 38% of cases were diagnosed by transbronchial lung biopsy (TBAB), 32% were diagnosed by scalen lymph node biopsy, 16% by open lung biopsy and 12% by peripheric lymph node biopsy. The most frequent symptoms were nonproductive cough (48%) and dyspnea (48%). The mostly seen extrapulmonary involvement was peripheric lymph nodes (12%) and skin (10%) respectively. Radiologically, 54% of cases were defined as stage I, 40% as stage II and 6% as stage III.

PPD was negative in 82% of cases.

While in 23% of 26 cases serum angiotensin converting enzyme level was high, broncoalveolar lavage angiotensin converting enzyme level was found to be high in 60% of 10 cases.

Ga uptake was seen in 85% of 20 cases.

It's observed that 87.5% of cases in stage I and 77% of cases in stage II have gone to complete remission with treatment.

Key Words: Sarcoidosis, Clinical features, Diagnosis, Serum angiotensin converting enzyme, Broncoalveolar lavage angiotensin converting enzyme, Ga 67 scanning, Carbon monoxide diffusing capacity (DLCO), Pulmonary function testing, treatment

T Klin J Med Sci 1998, 18:245-254

lomlarla karakterize bir hastalıktır. Sıklıkla genç kadınlarda görülür, hiler adenopati, pulmoner infiltrasyonlar, göz ve cilt bulgularıyla ortaya çıkabilir (1).

Hastalığın etyolojisi bilinmemekle birlikte, çam polenleri, mikobakterium tüberkülozis, atipik mikobakteriler, fungusların etken olabileceği düşünülmüştür. Ailede birden çok kişide bulunması

245

ve ikizlerde görülmesi ise genetik yatkınlığı akla getirmiştir (2,3).

Akut, subakut ve kronik olmak üzere üç klinik formu vardır. Birçok vaka asemptomatik iken tesadüfen çekilen akciğer grafisinde anormallik saptanmıştır. Fizik muayene, radyolojik bozukluğa rağmen genellikle normaldir(1-3).

Biz çalışmamızda 5 yıllık sürede tanı konulan sarkoidoz olgularını semptomları, tanı yöntemleri, ekstrapulmoner tutulumları, radyolojik evreleri, PPD sonuçları, serum kalsiyum düzeyleri, GA 67 sintigrafileri, PA akciğer grafileri ile toraks bilgisayar tomografileri arasındaki uyumu ve tedavileri yönünden değerlendirdik.

Materyel ve Metod

1990-1995 yılları arasında tanı alan 50 sarkoidoz olgusu değerlendirildi.

Yaş ortalaması 44(15-71) olan olguların 34'ü kadın, yaş ortalaması 36(19-66) olan olguların 16'sı erkek idi.

Olguların hepsi semptomları, semptomların başlangıç süresi, tanı yöntemleri, radyolojik evreleri, ekstrapulmoner tutulumları açısından araştırıldı. Ekstrapulmoner tutulumda batın ultrasonografisi, göz ve cilt bulguları, el-bilek grafileri değerlendirildi.

Solunum fonksiyonları 50 olgunun 34'ünde yapılmıştı, bulgular bölümünde belirtilen değerler saptandı.

Olgular P-A akciğer grafilerine göre değerlendirildi. Sadece hiler lenfadenopati olan olgular evre I, hiler lenfadenopati yanısıra parankim infiltrasyonu olanlar evre II ve bal peteği akciğer görünümü olanlar evre III olarak değerlendirildi. Bu olguların P-A akciğer grafileri ile toraks bilgisayarlı tomografileri arasındaki uyum araştırıldı.

PPD yapılan olgularda, 10 mm ve üzerindeki endurasyon pozitif olarak alındı.

Kan kalsiyum düzeyi 10.5 mg/dl nin üzerinde olanlar yüksek olarak değerlendirildi.

Ga 67 sintigrafisi yapılırken Galyum sitratın 5. dozda intravenöz injeksiyonundan 48-72 saat sonra görüntüler alındı.

CO difüzyon kapasitesine single breath yöntemiyle bakıldı.

Serum ve BAL ACE düzeyi RIA yöntemiyle çalışıldı. Normal referans aralığı 5-10 Ü/lt olarak alındı.

Olgulardan tedaviye alınanların nüks oranları araştırıldı ve kortikosteroid tedavi kesildikten en az bir yıl sonra bulguları tekrarlayan olgular nüks olarak değerlendirildi. Tedavi dozu azaltıldığında yada kesildiğinde 1-2 ay içinde aktive olanlar ise relaps olarak kabul edildi.

Bulgular

Olguların hepsine tanı histopatolojik olarak konulmuştu. Tablo 1'de tanı yolları gösterilmiştir.

En çok görülen semptomlardan nefes darlığı ve nonproduktif öksürük, olguların %48'inde saptandı. Semptomlar Tablo 2'de belirtilmiştir.

Solunum sistemi dışı tutulumda periferik lenf bezi, birinci sıradaydı (%12). Tablo 3'de ekstrapulmoner tutulum yerleri gösterilmiştir.

Ekstrapulmoner tutulum saptanan olguların tümünde Tablo 1'de belirtilen tanı yöntemlerinden biriyle daha önce sarkoidoz tanısı kanıtlanmıştı.

Semptomlar, olguların %36'sında (18 olgu) akut başlangıç gösterirken, %64'ünde (32 olgu) 2 aydan daha uzun süreli idi.

Radyolojik olarak 27 olgu (%54) evre I, 20 olgu (%40) evre II, 3 olgu (%6) evre III idi.

P-A akciğer grafisi ile Toraks BT arasındaki uyum araştırıldı. Radyolojik olarak evre I kabul edilen olguların 23'üne Toraks BT çekilmişti. Bunların %79'u (18 olgu) akciğer grafisi ile uyumlu iken, %21 (5 olgu) uyumlu değildi. Bu 5 olguda hiler ve mediastinal lenfadenopati yanısıra, P-A ak-

Tablo 1. Sarkoidoz olgularında tanı yöntemleri

Tanı Yöntemi	Olgu sayısı	%
Transbronşiyal akciğer biyopsisi	19	38
Skalen lenf bezi biyopsisi	16	32
Açık akciğer biyopsisi	8	16
Periferik lenf bezi biyopsisi	6	12
Mediastinoskopi	1	1.8

Tablo 2. Olguların semptomları

Semptom	Olgu sayısı	%
Nefes darlığı	24	48
Nonproduktif öksürük	24	48
Produktif öksürük	8	16
Gece terlemesi	4	8
Eklem ağrısı	3	6
Zayıflama	2	4

Tablo 3. Olguların ekstrapulmoner tutulum yerleri

Tutulan organ veya doku	Olgu sayısı	%
Periferik lenf bezi	6	12
Cilt: E. Nodosum	3	
L: Pernio	1	10
Subkutan nodül	1	
Üveit	3	6
Artrit ve artralji	3	6
Hepatomegali	2	4
Kemik tutulumu	1	2

Tablo 4. Ga tutulumu olan bölgeler ve radyolojik evreleri

Ga tutulan bölge	Radyolojik evre	Sayı
Bilateral hiler	I	8
Bilateral oküler	I	1
Bilateral hiler+parankim	I	2
	II	3
	III	1
Parankim	II	1
	III	1

ciğer grafisinde saptanmayan parankim lezyonları da saptandı.

Evre III olguların ise 12'sine Toraks BT çekilmişti. Bu olguların %92'si P-A akciğer grafisiyle uyumlu idi. Uyumlu bulunmayan bir olguda, P-A akciğer grafisinde parankimde minimal retiküler infiltrasyon gözlenmişken, Toraks BT'de sadece hiler lenfadenopati görüldü.

PPD, yapılan 9 olgunun %82'sinde (24 olgu) negatif bulundu. Serum Ca düzeyi 30 olguda değerlendirilmiş ve bir olguda yüksek olarak saptandı. Hastaların 12'sine asido-rezistan basil (ARB)

bakıldı. Hiçbirinde tüberküloz ile temas hikayesi yoktu.

Kemik tutulumunu araştırmak amacıyla 17 olgunun çekilen el-bilek grafilerinden sadece birinde kemik lezyonları saptandı. Bu olgunun sağ el 2.3. metakarpal kemik proksimal kısmında litik lezyonlar görüldü.

Solunum fonksiyon testi 34 olguya uygulanmıştı ve 20 olguda (%68) obstrüktif ve restriktif ventilasyon defekti saptanırken, 6 olguda (%12) restriktif ventilasyon defekti saptandı. 8 olguda (%16) ise normal solunum fonksiyonları bulundu.

CO difüzyon testi yapılan 9 olgunun 2'sinde (%22) hafif derecede alveolokapiller blok, 1'inde (%11) ileri derecede alveolokapiller blok saptanırken, olguların 4'ünde (%44) normal CO difüzyonu saptandı.

Serum ACE düzeyi çalışılan 26 olgunun 6'sında (%23) yüksekti. Bu olgulardan 5'i evre I, 1'i ise evre II idi.

BAL ACE düzeyi 10 olgunun 6'sında (%60) yüksek idi. BAL ACE düzeyi yüksek olan 2 olguda serum ACE düzeyi de yüksek iken, diğer 4 olguda serum ACE düzeyi normaldi.

Ga 67 sintigrafisinde 20 olgunun %15'inde (3 olgu) Ga tutulumu saptanmadı. Olguların %85'inde (17 olgu) ise belirli bölgelerde Ga tutulumu görüldü. Tablo 4'de Ga tutulan bölgeler belirtilmiştir.

Oküler tutulum bulunan olgunun göz muayenesinde üveit saptandı, herhangi bir göz yakınması ise yoktu.

Ga tutulumu olmayan 3 olgunun 2'si evre I, 1'i ise evre II idi. Ga tutulumu olan evre I4 olgunun aynı zamanda serum ACE düzeyi de yüksekti. Evre I olguların 18'i 40 mg/gün dozda kortikosteroid (KS) tedaviye alınmıştır. Bunlardan takip edilebilen 8 olgunun %87.5'ü tam remisyona girerken, bir olgu nüks göstermiştir. Nüks gösteren olguya KS tedavi yaklaşık 1 yıl süreyle devam edilmiş ve kesildikten 1 yıl sonra hiler lenf bezlerinde büyüme ortaya çıkmıştır.

Evre II olguların ise 20'si de KS tedaviye alınmış, ancak bunların 13'ü takip edilebilmiştir. Takip edilenlerin %77'si tam remisyona girerken, %15'inde nüks olmuş, %7.7'si ise stabil kalmıştır.

Nüks olan olgu, 2 yıl önce lupus pernio kliniğindeki cilt lezyonları nedeniyle bir cildiye kliniğinde takip edilmiş, KS tedavi kesildikten 1 yıl sonra ise cilt ve solunum sistemi yakınmalarıyla kliniğimize başvurmuştur.

Nüks saptanan diğer olguya ise başlangıçta 30 mg/günlük KS tedavi verilmiş olup yaklaşık 1 yıl süreli tedavi almıştı. Ancak 2 yıl aradan sonra nüks saptanması üzerine gene 30 mg/gün KS tedavi verildi. Dokuz aylık tedaviden sonra ilacı kesilen olgu, 2 yıldır ilaçsız takiptedir.

Evre III olgulardan birine ise 40 mg/gün KS tedavi yaklaşık 3 ay süreyle uygulandı, ancak cevap alınmaması üzerine tedavi kesildi.

Evre III 1 olgunun 40 mg/gün KS tedavisi sırasında gastrointestinal yakınmaları ve melananın ortaya çıkmasıyla tedavi kesildi. Tedaviye 75 ncü gün siklofosfamidle 5 ay devam edildi Ancak lezyonlarda progresyon olması üzerine tekrar KS tedavi başlandı. Sekiz ay sonunda remisyon sağlanması üzerine tedavi sonlandırıldı. Daha sonra nüks saptanmadı.

Onbir olgu ilaçsız takibe alındı. Sadece 2 olgu düzenli olarak izlenebildi. Bunlardan birisi 9 ay sonra, diğeri ise 1 yıl sonra radyolojik tam remisyona girdi.

Tablo 5’de olguların radyolojik evrelerine göre klinik ve laboratuvar bulguları gözlemlendi.

Tartışma

Sarkoidozis gecikmiş tip hipersensitivitenin bozulduğu, immunglobulinlerin arttığı ya da anormal immunglobulinlerin ortaya çıktığı granülo-matöz bir hastalıktır. Teşhis, klinik ve radyolojik bulgular yanısıra histolojik olarak nonkazeifiye granülomların gösterilmesiyle olur (4).

Ülkeler arasında ve farklı coğrafik bölgeler arasında karşılaştırmalı olarak prevalans çalışmaları yapmak zordur. Hastaların bir kısmı zaten asemptomatiktir ve bunları saptamak da düzenli bir akciğer grafisi taraması olmadıkça mümkün değildir.

Birçok çalışmada 3. ve 4.dekatta yüksek insidans saptanmıştır. Kadınlarda daha çok görülmektedir (4). Özellikle lupus pernio ve eritema nodozumla birlikte olan formu kadınlarda siktir (1). Bizim olgularımızın da %68’i (34 olgu) kadındı.

Tablo 5. Olguların radyolojik evrelerine göre semptomları, solunum fonksiyon testleri, CO difüzyon testi, ACE, BAL bulgularının değerlendirilmesi

	RADYOLOJİK EVRE			Total sayı (%)
	I	II	III	
SEMPTOMLAR	7	27	31	65(48)
EKSTRAPULMONER TUTULUMLAR				
Periferik lenf bezi				
Cilt	2	1	2	5(10)
Üveit	1			3(6)
Artrit ve artralji	1	2		3(6)
Hepatomegali		2		2(4)
Kemik tutulumu	1			1(2)
CO DİFÜZYON TESTİ				
Hafif derecede bozukluk	1	1		2(22)
İleri derecede bozukluk			1	1(11)
Normal	2	2		4(44)
SFT				
Kombine	11	9		20(68)
Restriktif	4	2		6(12)
ACE				
SERUM ACE YÜKSEK	5	1		6(23)
BAL ACE YÜKSEK	2	3	1	6(60)
TANI YÖNTEMLERİ				
Transbronşiyal akciğer biyopsisi	5	13	1	19(38)
Skalen lenf bezi biyopsisi	10	6		16(32)
Açık akciğer biyopsisi	6	1	1	8(16)
Periferik lenf bezi biyopsisi	6			6(12)
Mediastinoskopi			1	1(1.8)

Bunlarında %14’ünde eritema nodozum, subkutan nodül, lupus pernio saptandı.

Sarkoidozisin ailevi eğilim gösterdiği üzerinde durulmaktadır. Monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden daha sık görülmüştür (24). Bizim olgularımız arasında ailevi bir hastalık saptanmamıştır. Çalışmada değerlendirilen hastaların tümünün aile bireylerinin (anne, baba, çocuk, kardeşler) anamnezleri ve P-A akciğer grafileri değerlendirildi.

Olguların 1/3’ü asemptomatiktir. Başka bir nedenle çekilen akciğer grafisinde ortaya çıkar (2).1992’de İspanya’da yapılan bir çalışmada 14 olgunun %35’i , aynı yıl Japonya’da yapılan bir başka çalışmada 125 olgunun %50’si ve İtalya’da yapılan bir başka çalışmada ise 109 sarkoid olgusunun %10’u asemptomatik iken tesadüfen saptan-

mıştır (5-7). Bizim olgularımız arasında asemptomatik olan yoktu.

Ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi semptomlar, olguların %25-40'ında ortaya çıkar (2). Bizim olgularımızın %8'inde gece terlemesi ve %4'ünde kilo kaybı yakınması vardı.

Pulmoner semptomlar sıklıkla öksürük, nefes darlığı, göğüs grafisidir ve 1/3 olguda ortaya çıkar. Hemoptizi sık değildir, ancak bronşektazi veya aspergilloma gelişmesine bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Cilt tutulumunda eritema nodozum en sık görülen bulgudur. Mevsimsel olarak E.nodozum daha çok bahar aylarında ortaya çıkar. Birkaç yıl boyunca tekrarlamalar gösterebilir. İspanya'da yapılan bir araştırma da E.nodozum %28.5, İtalya'daki bir başka çalışmada %25 olarak saptanmıştır (5,8). Bizim olgularımızda %6'sında saptandı.

Lupus pernio sarkoidozisin kronik olduğunu göstermektedir. Burun, kulak, yanakta menekşe renkli, kalıcı lezyonlardır ve kadınlarda sıktır (1). Bizim lupus perniolu olgumuz radyolojik olarak evre II idi ve 2 yıl kadar önce cilt lezyonlarıyla ortaya çıkmıştı.

Subkutan nodül, sarkoidozisin bir başka cilt bulgusudur; bu da kronik gidişi göstermektedir. Bizim subkutan nodüllerle seyreden olgumuzun bu nodüllerden yapılan biyopsisinin histopatolojik incelemesi sonucu da sarkoidozisle uyumlu bulundu. Olgu radyolojik olarak evre I idi. Cilt lezyonları ağrılı olup, steroid tedaviyle kısa sürede gerilemekte fakat, kesilince tekrarlamaktaydı.

Cilt lezyonları ve göz ve kemik tutulumu saptanan olgularda torakal tutulum açısından olarak transbronşiyal akciğer biyopsisi ile sarkoidoz tanısı konuldu.

Göz tutulumu olguların %25'inde ortaya çıkmaktadır (2). En sık görülen göz bulgusu anterior üveittir. Akut ve kronik iridosiklit şeklinde olabilir (1). Bizim anterior üveitli 3 olgumuzun herhangi bir göz yakınması yoktu. Tanı aldıktan sonra yapılan göz muayenesinde saptanmıştı. Göz tutulumu İtalya'da yapılan bir çalışmada %15 olarak saptanmıştır (8). Bizim serimizde ise %6 olarak bulundu.

Kemik tutulumu %3 oranındadır ve genellikle cilt ve diğer organ tutulumlarıyla beraberdir. Sıklıkla el, ayak kemikleri tutulur. Nadiren de temporal, frontal kemikler veya sert damak tutulabilir. Yumuşak doku şişliği, eklem sertliği ve ağrısı da olabilir. Kemik tutulumu ve anormal kalsiyum metabolizması arasında bir korelasyon yoktur (1,3). Araştırmamızda bir olguda sağ el 2., 3. metakarpal kemiklerde litik lezyonlar saptandı. Radyolojik olarak evre I olan bu olguların başka bir organ tutulumu yoktu.

Karaciğer tutulumu hastalığın seyri esnasında herhangi bir zamanda, olguların %20'sinde ortaya çıkabilir. Hepatomegali olmadan da aspirasyon biyopsisi %75 oranında granülomları gösterebilir. Karaciğer tutulumunun en tipik bulgusu, uzun süreli ateş ve sağ üst kadranda ağrısıdır. Portal fibrozis ve hepatik ven obliterasyonu portal hipertansiyon yapabilir (1,3,4). Bizim hepatomegalisi olan 2 olgumuzdan birinin batın ultrasonografisinde V.porta komşuluğunda hiperekoik bir alan saptandı. Ancak yapılan aspirasyon biyopsisi yeterli değildi.

Yüzeysel lenf bezi tutulumu servikal, supraklavikular, pre-postaurikular, aksillar, inguinal, femoral, epitrokleer bölgelerde olabilir. Daha çok muayene sırasında saptanır (4). Bizim periferik lenf bezi tutulumu olan 6 olgumuzdan yalnızca bir tanesi boyunda şişlik farketmişti. Bunların hepsinde de tanı periferik lenf bezi biyopsisi ile konulmuştu. Palpabl lenf bezi olmasa bile skalen yağ yastığının kör biyopsisi geçmişte hastaların %75'inde tanısız olmuştur (4). Dereli ve arkadaşlarının bir çalışmada da skalen lenf bezi biyopsisi ile olguların %71'ine tanı konulmuştur (9). Bizim çalışmamızda ise skalen lenf bezi biyopsisi olguların %32'sinde tanısızdı.

Sinir sistemi patolojisi olguların %4-7'sinde oluşur. Tek başına fasial paralizi ya da diğer kafaçifti tutulumu birlikte olabilir. Nörosarkoidozis hastalığın mortalitesini artırır. Periferik nöropati, miyopati, menenjit, epilepsi, serebellar ataksi, hipopituitarizm ve diabetes insipitusa yol açabilir (1,3,4). Bizim olgularımızda nörolojik bozukluk saptanmadı.

Tanı, tutulan organ veya dokudan alınan biyopsinin histopatolojik incelemesiyle olur. Biyopsi yerinin seçimi olguya göre değişir. Deri, mukoza

veya yüzeyel lenf bezi muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Yüzeyel lezyonlar yoksa, bronkoskopik olarak transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB) veya transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) yapılmalıdır. Bu iki yöntemle hastaların %60-90'ında nonkazeifiye granülomlar gösterilebilir (10).

Maj Carlos ve arkadaşlarının bir çalışmasında evre I olguların %60'ı TBAB ve %53'ü TBİA ile tanı almıştı. Bu iki tanı yöntemi birlikte kullanıldığında ise tanı oranı %83'e çıkmıştır. Evre II olguların %76'sı TBAB ve %48'i TBİA ile tanı almışken kombine kullanımda oran %86 olmuştur. Bu nedenle TBAB ve TBİA'nun birlikte kullanımı önerilmektedir (11). Bizim ise olgularımızın %38 (19 olgu) TBAB ile tanı almıştı.

Mediastinoskopi, mediastinal lenf nodu tutulumunda materyalin yeterli alınması açısından değerlidir. Periferik biyopsi ve bronkoskopik yöntemlerle tanı alamayan olgularda yapılabilir (10). Fernandez ve arkadaşları mediastinoskopi ile olguların %14'üne tanı koymuşlardır (5). Biz 50 olgunun birinde mediastinoskopi ile tanıya gittik.

Açık akciğer biyopsisi de tanı yöntemlerindedir. Değişik yollarla tanıya gidilemeyen olgularda uygulanabilir. Fernandez ve arkadaşları olgularının %14'üne açık akciğer biyopsisi ile tanı koymuşlardır (5). Biz de, olgularımızın 16'sına (8 olgu) açık akciğer biyopsisi ile tanı sağladık.

Sarkoidozis radyolojik olarak evrelendirildiğinde, olguların %8'i evre 0, %43'ü evre I, %35'i evre II, %14'ü ise evre III olarak saptanmıştır (12). Hosoya ve arkadaşları 125 olgunun %9.6'sını evre 0, %33'ünü evre I, %43'ünü evre II ve %12.8'ini evre III olarak değerlendirmişlerdir (6). Karabıyıkoglu ve arkadaşları ise olgularının %42-sini evre I, %38'ini evre II, %19'unu evre III olarak bulmuşlardır (13). Biz olguların %54'ünü (27 olgu) evre I, %40'ını (20 olgu) evre II, %6'sını (3 olgu) evre III olarak saptadık. TBAB ile tanı konmuş olguların radyolojileri %69 oranında evre II, %26 oranında evre I, %5 oranında evre III'tür. TBAB ile tanı konmamış olgularda ise, %71 oranında radyolojik evre I, %23 oranında evre II, %6 oranında evre III saptanmıştır.

Bilgisayarlı tomografi, konvansiyonel göğüs radyografisinin tamamlayıcısıdır. Atipik sarkoidozis, plevral efüzyon, fokal plevral kalınlaşma, soliter pulmoner nodül, aspergillozis gibi lezyonları

daha iyi izah edebilir. Bronşektazi ve bronkostenoza göstermede de yardımcı olabilir (1). BT ile endoskopik bulgular ve patolojik korelasyon çalışmaları yapılmıştır. Bir çalışmada BT'nin bronş anormalliklerinin %65'ini gösterdiği, BT ve endoskopinin %58 uyum sağladığı saptanmıştır. BT 14 olguda anormal bronş lümenini gösterirken, bunların 12'sinde endoskopik olarak mukozal kalınlaşma görülmüştür. Granülomatöz bronş biyopsisi bulguları bulunan 37 olgunun BT'sinde %84 oranında bronş duvarında kalınlaşma ve %35 oranında lümen anormallikleri saptanmıştır (14).

Biz evre I olgularımızın %79'unun, evre II olguların ise %92'sinin Toraks BT ile uyum gösterdiğini saptadık. Radyolojik evrelemede Toraks BT'nin tamamlayıcı bir unsur olarak kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sarkoidozlu olgularda genellikle deri anerjisi vardır. Birçok çalışmada akut sarkoidli olguların 2/3'ünde 100 TÜ' ne karşı düşük cilt reaksiyonu saptanmıştır (4). Diab ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, 20 hastalık bir seride PPD, tüm olgularda negatif bulunmuştur (8). Karabıyıkoglu ve arkadaşları da 47 olgunun 11'inde PPD pozitifliği saptamışlardır (13). Biz de, PPD uygulanan olgularda %82 oranında negatiflik bulduk.

Sarkoidoziste anormal kalsiyum metabolizması sonucu Ca absorpsiyonu artmıştır ve hiperkalsemi olabilir. Olguların %20'sinde serum Ca düzeyleri artmış olarak bulunur. Kortikosteroid tedavi ile hızla düzelmeye beklenir. Kortikosteroid tedaviye cevap azsa hiperparatiroidizm düşünülmelidir. Hiperkalsiüri, nefrokalsinozise yol açabilir. Bazen de renal yetmezlik gelişebilir. Hiperkalsiüri hiperkalsemiden daha fazla görülür (1,3,10). Serum Ca düzeyi bir çalışmada %3.6 oranında yüksek bulunmuşken, hiperkalsiüri oranı ise %23.4 bulunmuştur (15). Karabıyıkoglu ve arkadaşları ise %19 oranında hiperkalsemi saptamışlardır (12). Biz araştırmamızda %3.3 oranında hiperkalsemi saptadık.

Sarkoidoziste spirometrik ölçümlerde restriktif değişiklikler olursa da aynı zamanda obstrüktif hava yolu hastalığı da olabilir. Hava yolu obstrüksiyonu endobronşial hastalık yada peribronşial fibrozis nedeniyle olabileceği gibi hiler nodların bronş basına bağlı da olabilir. Birkaç olguda astmaya benzeyen hava yolu hiperreaktivitesi saptanmıştır (10).

Solunum fonksiyon testleri hastaların kliniği ile uyumlu olmadığı gibi, radyografik bulgularla da uyumlu değildir. Röntgenografik infiltrasyonlara rağmen normal değerler bulunabilir. Solunum fonksiyon testleri hastalığın aktivitesini veya reversibilitesini göstermemektedir. Ancak hastaların takibi için objektif bir veri olarak kullanılabilir (10,16,17).

Biz olgularımızın %68'inde kombine ventilasyon bozukluğu saptadık. Kombine ventilasyon bozukluğu saptanan olguların %55'i (II olgu) evre I, % 45'i (9 olgu) evre II idi. Restriktif ventilasyon defekti olan olguların ise %66'sı (4 olgu) evre I, %44'ü (2 olgu) evre II idi.

CO difüzyon kapasitesi sarkoidoziste azalabilirse de, difüzyon kapasitesi, yaygın akciğer infiltratlarına rağmen minimal bozulabildiği gibi, tersine radyografik olarak sadece hiler adenopati saptanan olgularda da düşük olarak bulunabilir (1,3,10).

Bizim araştırmamızda, ileri derecede azalmış CO difüzyonu (D_{LCO}) saptanan olgu radyografik olarak evre III idi. Hafif derecede alveolokapiller blok saptanan 2 olgudan biri evre I, biri evre II olup, D_{LCO} normal olan 4 olgunun 2'si evre I, 2'si evre II idi. Artmış alveolokapiller difüzyon gösteren 2 olgu da evre I idi. Bu artış testin yapılış tekniğine bağlandı.

Serum ACE'sini sarkoidozlu olgularda artmış olarak ilk defa saptayan, 1975'de Lieberman'dır. Sensitif ve spesifik bir belirleyici olarak ümit edilmişse de bir seride sarkoidoz dışı olgularda %20 oranında yalancı pozitiflik saptanmıştır. Sarkoidoziste steroid tedaviyi takiben yada hastalığın doğal seyri esnasında serum ACE seviyesinde düşme olabileceği gibi radyolojik ve klinik kötüleşmeye rağmen serum ACE düzeyi yükselmeyebilir. Ya da serum ACE seviyesi düşmeden klinik ve radyolojik düzelme saptanabilir (4). Adamowich ve arkadaşlarının bir çalışmasında serum ACE aktivitesi tüberkülozlu olguların %41'inde ve nonspesifik inflamatuvar hastalıklarda %56.3 oranında yüksek bulunmuştur (18). Biz serum ACE düzeyini olguların %23'ünde yüksek bulduk. Bunlardan 5 olgu evre I, 1 olgu evre II idi.

Schiotfeld ve arkadaşları BAL ACE düzeyinin aktif sarkoidozlu olgularda iyi birbelirleyici

olduğunu vurgulamışlardır (19). Bunun yanısıra BAL ACE düzeyinin nonspesifik bir test olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Walojty-Rode tüberküloz, sarkoidozis ve akciğer kanserli olguların BAL'larında ACE düzeylerine bakmışlar ve bu tüm gruplarda yüksek olarak saptamışlardır (20). Biz 10 olgunun 6'sında (%60) BAL ACE düzeyleri yüksek olarak bulduk. Bu olgulardan 2'sinde serum ACE düzeyi de yüksekti ve olgular evre I idi. BAL ACE düzeyi yüksek olan diğer olgulardan 3 tanesi evre II, 1 olgu ise evre III idi.

Galyum sintigrafisi sarkoidoziste kullanılan nonspesifik bir testtir. Enfeksiyonlarda, hipersensitivite pnömonileri, pnömokonyoz, ARDS, DİF' de de Ga tutulumu olabilir (21).

Gupta ve arkadaşları bir çalışmada, Ga skeninin %97 sensitivite ve %29 spesifite saptayarak klinik aktivite belirleyicisi olarak kullanılmayacağını ifade etmişlerdir. İnaktif olgularda %87 oranında negatif sken saptayarak, klinik inaktivite kriteri olarak daha yararlı bulmuşlardır (22).

Ga skeni transbronşial biyopsi yapılacak yerin seçiminde yol gösterici olarak faydalı olabilir (23). Hiler nodların tutulumunu göstermede akciğer grafisinden daha sensitiftir. Siemens ve arkadaşları Ga skeninde parankimal tutulumun, hastaların %25'inde radyolojiye daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Alveolit derecesiyle fizyolojik testler ve Ga skeni arasında iyi bir korelasyon olmadığı saptanmıştır. Niden ve arkadaşları, başlangıç Ga skeni daha anormal olan olguların pulmoner fonksiyon kaybının daha fazla olduğunu, oysa ki normal olanların fonksiyon kaybının olmadığı saptamışlardır. Birçok klinik çalışmada Ga skeninin, hastalık aktivitesi ve steroid tedaviye cevap ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Tedaviye cevabi saptamada radyolojik değişiklik olmadan Ga skeninde düzelme saptanabilir (21).

Araştırmamızda, Ga skeni yapılan olguların %15'inde (3 olgu) normal sken saptandı. Bu olguların ikisi evre I, biri evre II idi. Bilateral hiler tutulum 8 olguda saptandı. Bunlar radyolojik olarak evre I idi. 6 olguda hiler ve mediastinal tutulum yanısıra, parankim tutulumu da vardı. Radyolojik olarak ise bunların 2'si evre I, 3'ü evre II, 1'i evre III idi. Sadece parankim tutulumu olan 2 olgunun ise 1'i evre II, biri evre II idi. Ekstratorasik olarak bir olguda, bilateral oküler Ga tutulumu vardı. Bu olguda uveit saptandı.

Serum ACE düzeyi ve Ga skeni arasında bir korelasyon saptanmıştır (22). Bizim araştırmamızda da Ga tutulumu saptanan 12 olgunun 4'ünde serum ACE düzeyi yüksek olarak bulunmuştur (%33).

Sarkoidozisin 2 farklı klinik tipi vardır. Bunlardan, akut başlangıç gösteren, histolojik olarak eksudatif yapıya sahip, Kweim testi pozitif olguların 2 yıl içinde spontan remisyona girdiği bildirilmiştir. Steroidlere cevap ve prognoz da iyidir. Oysa ki kronik başlangıç gösteren, tekrarlayıcı şikayeti olan, histolojik olarak fibrotik yapıya sahip, serum ACE düzeyi normal, Kweim testi negatif olanlarda ise tedaviye rağmen prognoz kötüdür. Hiler adenopati ve eritema nodozumun birlikte olduğu klinik tipte deri lezyonları başlangıçtan itibaren 1 ay içinde gerilemesine rağmen, hiler adenopati 1 yılda geriler. Eritema nodozum ve hiler adenopatinin birlikte olduğu durumlarda rekurrens ve sekel nadirdir. Kalıcı deri lezyonları pulmoner fibrozisle beraberdir ve azami tedaviye rağmen cevap azdır. Gene, kemik kistleriyle birlikte olan olgularda da cevap azdır. Bu olgularda akciğer radyografisinde saptanan değişiklikler ancak olguların 1/3'ünde düzeler. Göz tutulumu ile beraber akciğer tutulumu olanların akciğer grafisindeki bulguların rezolusyonu ise olguların %50'sinde saptanır (1).

Göz tutulumu eğer anterior üveit şeklinde ise lokal kortikosteroidli damlalarla tedavi edilebilir, sistemik tedavi gerekmez. Posterior üveit ise sistemik tedavi gerektirir; hatta laser tedavisi uygulanabilir (1).

Karaciğer, dalak, sinir sistemi, myokard tutulumu, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri, kas-iskelet sistemi tutulumunda kortikosteroid tedavi gereklidir (1,10).

Tedavide kullanılan en önemli ilaç kortikosteroidlerdir. Prednison ve prednisolon başlıca ajanlardır. Değişik dozda kullanılabilirlerse de prednisolon tedavisi genellikle 40 mg/gün dozun üstünde gerekmemektedir. 15 mg/gün doza inilince 6 ay kadar bu dozda devam edilir. Rekurrensler bu dozun altına inilince ortaya çıkar. KS tedavi ile cevap dramatiktir ve birkaç gün içinde solunum semptomları kaybolur. Radyolojik düzelme ise 2 hafta içinde gelişebilir. İlk 2-3 ayda objektif düzelme saptanmazsa tedavi azaltılarak kesilir. Seri olarak

67 yapılan BAL, Ga skeni, serum ACE düzeyi ile hastaları takip etmeye gerek yoktur. Relaps genellikle tedavi kesildikten sonra 1-2 ay içinde olur ve olguların 2/3 veya 2/4'ünde ortaya çıkar. Bazen 5-20 yıl, bazen ömür boyu tedavi gerektirebilir. Jonhs ve arkadaşları kronik hastalık nedeniyle 5 yıldan daha uzun süreli KS tedavi alan 171 olguyu sunmuşlardır. Bunların %75'inde relaps gelişirken, %50'sinde rekurrens olmuştur. Relapsları önlemek için %53 olguya uzun süreli düşük dozda KS tedavi verilmiştir. Bunlarda ortalama tedavi süresi 8 yıldır. Siyah ırkta rekurrens ve relaps daha sıktır (10).

Young ve arkadaşları 25 hastada yaptıkları bir araştırmada, steroid tedavisi verdikleri ve tedavisiz bıraktıkları olguların 1-2 yıl takip etmişler ve VC, D_{LCO}, istirahat ve egzersizdeki PaO₂ arasında fark bulmamışlardır. Bu olguların 17'si 10-15 yıl takip edilmiş; sonuçların değişmeden kaldığı, tedavi kesildikten sonra kötüleşme olmadığı da saptanmıştır (24).

Yüzelliüç Japon hastayı kapsayan bir çalışmada, KS'lerle tedavi edilenlerde edilmeyenlere oranla 3 ve 6. aylarda en iyi radyolojik düzelme görülmüş. Tedavi kesildikten 18 ay sonra ise radyolojik rezolüsyonda fark görülmemiştir (24).

British Thoracic Society'nin sarkoidozis komitesinin bir araştırmasında; 149 sarkoid olgusunun 33'üne ilk tanı konulduğunda şiddetli semptomları nedeniyle KS tedavi verilmiş. Bu şiddetli semptomları olan olguların takibinde, yalnızca 6 olguda normal akciğer grafisi elde edilmiş ve olguların 1/3'ünde ise fibrozis gelişmiştir. Hafif semptomları olan 116 olgu 6 ay ilaçsız takip edilmiş, bunlardan 58'i spontan remisyona girmişse de %29'unda normal akciğer grafisi elde edilmiştir. Bu olguların 20'si aynı zamanda eritema nodozum da saptanmış.

Tedavisiz regresyona girmeyen geri kalan 58 olgunun 27'sine uzun süreli (18 ay) düzenli prednisolon tedavisi verilmiş, 31'ine ise semptomları azaltacak şekilde düzensiz KS tedavi verilmiştir. Bu iki gruptan, düzenli tedavi görenlerde iyileşme daha iyi iken, düzensiz tedavi verilenlerde daha fazla fibrozis saptanmıştır (25).

P-A akciğer grafisine göre evre I sarkoidoz olgularının %60-80'i spontan remisyona uğrayabilir. Evre I olgularda ilerleyici dispne ve diğer semptomların belirgin hale gelmesi, solunum fonksiyon

testlerinde bozulma, CO difüzyon testinde anormallik, ekstrapulmoner tutulum saptandığında sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanmalıdır (26).

Bizim araştırmamızda, evre I olgulardan 18'i tedaviye alındı. Bunlardan 5 olguda serum ACE yüksekliği ile birlikte ilerleyici dispne, birinde şiddetli artralji, birinde üveit, iki olguda cilt lezyonları, bir olguda CO difüzyon testinde bozukluk saptandı. 2 olguda saptanan restriktif, 6 olguda da kombine tipteki solunum fonksiyon testlerinde 3 aylık takip sonrası bozulma gözlenmesi üzerine tedaviye başlandı. Tedaviye alınanların %87.5'unda tam remisyona sağlanmışken, 1 olgunun tedavisi kesildikten 1 yıl sonra rekürrens gelişmiştir. Diğer 9 olguda KS tedaviye başlamak için belirtilen endikasyonlar bulunmadığından ve olguların spontan remisyona uğrayabileceği düşünüldüğünden tedaviye başlanmadı.

Evre II ve III olguların spontan remisyona olma olasılığı düşük olduğundan kortikosteroid tedavi önerilmektedir. Bizim evre II ve III olgularımızın hepsinin ilerleyici semptomları vardı. Çoğunluğu evre I'de belirtilen kortikosteroid tedaviye başlama endikasyonları ile uyumlu idi (Tablo 5).

Evre II olguların 20'si de tedaviye alınmış, ancak 13 olgu takip edilebilmiştir. Bunların %77'si tam remisyona girerken 2 olguda (%15) relaps olmuştur. Bu olguların birisi lupus pernio şeklinde cilt lezyonu olan hasta idi, diğeri ise steroid tedavi kesildikten sonra 2 yıl sonra rekürrensle tekrar başvurmuştu.

İlaçsız takibe alınan 11 olgunun (%22) yalnızca 2'si düzenli takip edilebilmiştir; bunlardan biri 9 ay sonra, diğeri ise 1 yıl sonra tam remisyona girmiştir.

Sonuç olarak sarkoidozisli olgularda, TBAB, TBiA, skalen lenf bezi biyopsisi ve herhangi bir bölgedeki palpabl lenf bezi biyopsisi olguların çoğunda tanısaldır. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda (13,27) belirtildiği gibi asemptomatik olgular bile olgular akciğer dışı tutulum için değerlendirilmelidir.

Olguların daha düzenli takip edilerek relaps ve rekürrens oranlarının daha iyi belirlenmesinin hastaların bilinçlendirilmesiyle sağlanabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. James DG. Clinical picture of sarcoidosis. In: Interstitial lung disease. Schwarz MI, King TE JR ed. Sec ed. Toronto: Mosby Year Book, 1993: 159-78.
2. Kotloff MR. Sarcoidosis. In: Pulmonary diseases and disorders. Companion handbook. Fishman AP ed. Sec ed. Singapore: Mc Graw-Hill Book Co, 1994: 3541.
3. Fanburg BL, Pitt EA. Sarcoidosis. In: Textbook of respiratory medicine. Murray JF, Nadel JA ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1988: 1486-1500.
4. Seaton A, Seaton D, Leitch AG. Crafton and Douglas's respiratory diseases. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989: 630-59.
5. Villarroya LME, Fernandez JMA, Ibanez GJ, et al. Sarcoidosis: Retrospective analysis of 14 cases. Aten Primaria 1992; 9(8):436-8.
6. Hosoya S, Kataoka M, Nakata Y, et al. Clinical features of 125 patients with sarcoidosis: Okayama University Hospital review of a recent 10 years period Acta Med Okayama 1992; 46(1):31-6.
7. Fazzi P, Solfanelli S, Di Pede F, et al. Sarcoidosis in Tuscany. A preliminary report. Sarcoidosis 1992; 9(2): 123-6.
8. Diab SM, Karnik AM, Ouda BA, et al. Sarcoidosis in Arabs: The clinical profile of 20 patients and review of literature. Sarcoidosis 1991; 8(1): 56-62.
9. Dereli MŞ, Özsöz A, Öcal A, Tekin A, Yüncü G, Yücel N. 28 sarkoidoz olgusunun analizi. Toraks Derneği 1. Yıllık Kongresi Bildiri Özet Kitabı. Adana: Kemal Matbaası, 1996; 9.
10. Johns CJ. Sarkoidosis. In: Pulmonary disease and disorders, ed: Fishman AP. Sec ed. Toronto: Mc Graw-Hill Book Company, 1988: 619-44.
11. Morales MCF, Strollo PJ JR, Schenk DA. Flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. Chest 1994; 106 :709-11.
12. Kısacık G, Çöplü L. Diffüz akciğer hastalıkları: Solunum Hastalıkları Temel Yaklaşım, ed: Barış Yİ .Ankara: Kent Matbaası, 1995: 235-306.
13. Karabıyıkçıoğlu G, Enacar N, Şimşek C. Sarkoidozisli hastalarımızda klinik radyolojik ve pulmoner fonksiyonlardaki değişimler. Tüberkuloz ve Toraks 1987; 35(1):1-7.
14. Lenique F, Brauner MW, Grenier P, et al. CT assessment of Bronchi in sarcoidosis: Endoscopic and pathologic correlations. Radiology 1995; 194: 419-23.
15. Pros GT. Characteristics and outcome of pulmonary sarcoidosis. Lijec Vjesn 1993; 115(9-10): 293-8.
16. Fouty W, Pomeranz M, Thigpen P, Martin RJ. Dilatation of bronchial stenosis due to sarcoidosis using a flexible bronchoscope. Chest 1994; 106: 677-80.
17. Miller A, Brown LK, Sloane MF, et al. Cardio-respiratory responses to incremental exercise in sarcoidosis patients with normal spirometry. Chest 1995; 107: 323-29.
18. Adamowich VN, Borisov SE, Zubkov AA, et al. Serum angiotensin converting enzyme in the diagnosis of sarcoidosis and other lung diseases. Probl Tuberk 1991; 10:18-22.

- 19.Schlotfeldt D, Nowak B, Weist P. Procollagen III- peptide and angiotensin converting enzyme in bronchoalveolar lavage in sarcoidosis. *Pneumologie* 1992; 46(3):101-6.
- 20.Walajtys-Rode E, Safianawska A, Grubek- Jaworskalt, et al. Angiotensin converting enzyme in bronchoalveolar lavage fluid and serum from patients with tuberculosis, sarcoidosis and lung cancer. *Eur Respir J Annual Congress (Abstr.)* 1992; 346-7.
- 21.Bekerman C,Hoffer PB. The role of Gallium- 67 citrate imaging in the clinical evaluation of pulmonary disorders. In: *Pulmonary nuclear medicine*. Loken MK ed. California: Appleton and Lange, 1987: 257-89.
- 22.Guppa RG. Gallium 67 citrate scanning and serum angiotensin converting enzyme levels in sarcoidosis. *Radiology* 1992; 144:895.
- 23.Ackart RS. Efficacy of Ga 67 scintigraphy in predicting in diagnostic yield of transbronchial lung biopsy in sarcoidosis. *Chest* 1982; 82:7.
- 24.Selroos O. Glucocorticoids and pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1996; 51: 229-30.
- 25.Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis Study: Effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238-47.
- 26.Moller DR. Systemic sarcoidosis. In: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Fishman AP, Elias AJ, Fishman JA, Grippi MA ed. New York: Mc-Graw-Hill, 1998, 1055-68.
- 27.Erdem F, Karacan Ö, Özdemir Ö, Arbak P, Çelik G ve ark. 1988-1995 yılları arasında izlenen sarkoidozlu olgularda radyolojik bulgular, bronkoskopi ve tanı yöntemleri. *Tüberküloz ve Toraks* 1997; 45(3): 158-61.