

Sarkoidozis İmmünolojisi

IMMUNOLOGY OF SARCOIDOSIS

Z. Müjgan GÜLER*, İbrahim KILIÇ**, Pınar ERGÜN*, Figen ATALAY*

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

** Dr.Süreyyapaşa SSK Göğüs Hastalıkları Hastanesi, İSTANBUL

ÖZET

Sarkoidozis özellikle akciğerler, göz ve RES'i ve diğer birçok organı tutan, kazeifiye olmayan epitelooid hücre granulo-ları ile karakterize olan, belirgin immünite bozukluğuna bağlı bir hastalıktır. Son yıllarda immün sistem ve solubl mediatörleri hakkında oldukça fazla bilgi artışı olması akciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde immün metodların kullanılmasına yol açmıştır. Sarkoidozisteki immün mekanizmaların çoğu BAL incelemeleriyle elde edilmiştir. Monoklonal antikor tekniği ile hücre kültürü, saf rekombinan sitokinler ve bunların genleri için kullanılan moleküler probe'lar sayesinde T helper ve makrofajlar ve bunların granülom oluşumuna katkılarını araştırmak mümkün olmaktadır. En önemlisi de BAL hücrelerinin immünolojik analizi ile %20 hastada görülen endstage akciğer fibrozisine yol açan faktörlerle ilgili temel sorulara cevap aranmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidozis, İmmünoloji

T Klin Tıp Bilimleri 1997, 17:91-96

SUMMARY

Sarcoidosis is a multi-organ disease which especially affects the lung, eye, RES and skin. It is characterized by noncaseificated granuloms consisting of epitheloid cells and lymphocytes. The advances in the knowledge of the immune system and it's mediators seen in the recent years, have made immune methods useful in evaluating pulmonary diseases. Most of the information about the immune mechanisms in sarcoidosis has been gained through BAL studies. By the means of cell cultures by monoclonal antibody techniques, pure recombinant cytokines and molecular probes for their genes, it is now possible to study T helper cells and macrophages and their contributions to granuloma formation. With the immunologic analysis of BAL cells answers to the fundamentals questions related to the factors that lead to end-stage pulmonary fibrosis which can be seen in 20% of the patients are being searched.

Key Words: Sarcoidosis, Immunology

T Klin J Med Sci 1997, 17:91-96

Sarkoidozis 1975 yılında 7. Uluslararası Sarkoidoz Konferansı'nda Cumberstone tarafından etyolojisi bilinmeyen, genellikle genç erişkinleri tutan ve sıklıkla iki taraflı hiler adenopati, pulmoner infiltrasyonlar, deri ve göz lezyonları ile kendini gösteren, birçok sistemi tutabilen granülomatöz bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Tüberküloz (tbc), çam polenleri, atipik mikobakteriler, funguslar, EBV, CMV, HSV gibi lenfotropik virüsler, genetik faktörler etyopatogenezden sorumlu tulmuştur. Aynı ailenin fertlerinde görülmesi nedeniyle yapılan genetik araştırmalarda HLA antijenleri ile sarkoidozisin bazı bulguları arasında ilişki olduğu görülmüştür. Örneğin eritema nodosum ve artritli hastalarda HLA-B₈, uveitli hastalarda ise HLA-B₂₇ tesbit edilmiştir. Ayrıca hastalığın erken rezolusyonu ile HLA-B₈ arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (1,2,3,4).

Sarkoidozis histopatolojik antite olarak tanımlanan bir hastalıktır. Hastalığın patolojisi 3 safhada incelenir.

Geliş Tarihi: 31.07.1996

Yazışma Adresi: Dr.Müjgan GÜLER
Atatürk Göğüs Hastalıkları ve
Göğüs Cerrahisi Merkezi, ANKARA

1-Lokal T lenfosit ve makrofaj akümülyasyonu ile oluşan lenfositik alveolitis safhası 2-Granülom formasyonu 3-Fibrozis ve strüktürel değişiklikler. Alveolitis ya spontan rezolusyonla uğrar veya granüloma dönüşür. Granülomların da %80'ninde tam rezolusyon, %20'sinde de fibrozis gelişir (1,5,6).

Karakteristik histopatolojik görünüm nonkazeöz granülomatöz lezyonlardır. Bu histolojik değişiklikler T lenfositopeni, anergi, hipergamaglobulinemi ve bazen sirküle immün komplekslerin varlığı gibi birçok immünolojik bozukluklarla paralellik gösterir (3,6,7). Bu nedenle sarkoidoziste rol oynayan humoral ve hücreli immün sistemler ile başta T lenfositler ve alveoler makrofajlar (Ams) olmak üzere immün efektör hücrelerden ayrıntılı olarak bahsedeceğiz. Tablo 1'de sarkoidoziste görülen temel immün bozukluklar izlenmektedir (3).

Humoral immün cevapları 1-Sarkoid B hücrelerinin fenotipik ve fonksiyonel özellikleri 2-İmmünglobulinler (Ig) ve immün kompleks sentezi 3-Kompleman (C) sistemi olarak 3 grupta inceleyebiliriz (3). Aktive T lenfositlerden salınan IL-4 ve IL-5 B lenfosit stimülyasyonunu artırır. B hücreleri plazma hücrelerine dönüşür, serumda IgA, IgG, IgM ve bronkoalveoler lavajda (BAL) da IgA ile IgG

Tablo 1. Sarkoidoziste görülen temel immün bozukluklar.

Periferik kanda
- T lenfopeni
- CD4 (+) hücrelerin mutlak sayısında azalma
- CD4(+)/CD8(+) oranında azalma
- İn vitro mitojenlere T hücre cevabının azalması
- NK aktivitesinde azalma
- Hiperгамaglobulinemi
- İmmünkompleks ve otoantikör düzeylerinde artış.
Tutulmuş dokularda
- CD4(+) hücre birikimi
- Monosit-makrofaj aktivasyon marker'larında (HLA-DR, DQ transferrin reseptörleri) birikim
- İmmünkompetan hücrelerin spontan proliferasyon hızında artış
- B hücre reaktivitesi ve spontan Ig üretimi
- Sitokin (IL-2, IFN, TNF vb.) yapımında artış
- Solubl IL-2 reseptör düzeyinde artış.
Diğer bozukluklar
- İn vivo cilt testlerinde duyarlılıkta azalma

düzeylerinde artış saptanır (1,3,5,7). Viruslara karşı antikor titrelerinde artma ve %50'den fazla olguda dolaşan immünkompleksler tespit edilir (3,5). Ig sentezindeki artış otoimmün bulguların ortaya çıkmasına yol açar. Sarkoidozisle birlikte romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, vaskülit gibi otoimmün hastalıklar tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda B hücrelerinin fenotipik profilleri çıkarılmış olup periferik kanda ve akciğerde B hücre marker'ları ile ilgili kantitatif herhangi bir defekt gösterilmemiştir (3). IgG subgrupları ile yapılan çalışmalarda serum ve BAL'da IgG ve IgG₃'ün önemli derecede arttığı, IgG₂'nin normal olduğu, IgG₄'ün ise önemli derecede azaldığı bulunmuştur (8). Yine aktif devrede serumda ve BAL'da C aktivitesinin arttığı, Ams'da C3c, C5, C9 ve S-proteininin yüksek miktarlarda bulunduğu gösterilmiştir. Özellikle C9'un çok fazla miktarlarda bulunması Ams'ın C sisteminin alternatif ve terminal yollarını tam olarak sentezleme potansiyelinde olduğunu göstermektedir (9).

Hücrel immünitede ise birçok immün efektör hücre immünolojik olayların ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır. En önemli hücrelerden biri olan T lenfositlerin stimülasyonu ile periferik kanda CD4⁺ lenfositler azalır, lezyon alanında CD4⁺ lenfositlerde artma olur. Lezyon alanı akciğerler ise lenfositik alveolitis gelişir. T hücrelerin mitojenlere karşı invitro cevabı azalır, gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu baskılanır ve anergi gelişir. CD8⁺ lenfositler normal veya artmıştır (3,4,6,7,10,11). Akciğer dokusundaki lenfositik alveolitis BAL'da lenfositöz görülmesi ile tanınır. Bu artan hücreler CD4⁺ helper/inducer lenfositlerdir ve bu hücrelerin CD8⁺ suppressör/sitotoksik hücreler oranı normalde 1.86 iken aktif sarkoidoziste bu oran 5-20 kat artmaktadır (CD⁺/CD8⁺>10). İnaktif veya stabil olgularda ise bu oran azalmaktadır (1,3,5,6). Ancak bazen CD8⁺ lenfosit dominant alveolitis gelişir ve BAL'da CD4⁺/CD8⁺ azalır, bu durum immünoregülatör mekanizmanın oldukça heterojen

olduğunu düşündürmektedir (12). BAL'da CD4⁺ hücrelerin artışı aktiviteyi gösterir, ancak prognozla ilişkili değildir (4). Sarkoid CD4⁺ hücrelerinin yüzeyinde bulunan Major Histocompatibility Complex(MHC) antijenlerinde, T hücre reseptörlerinde (TCR), IL-2 düzeyinde, IL-2 reseptörlerinde (IL-2R), transferrin ile γ interferon (IFN- γ) düzeylerinde ve monosit kemotaktik faktör (MCF) gen ekspresyonlarında artış saptanır (13). Ayrıca CD4⁺ hücrelerinde spontan olarak da IL-2 salındığı tesbit edilmiştir (6,10,11). Yapılan çalışmalarda serum ve BAL'da yüksek düzeylerde solubl IL-2R (sIL-2R) saptanması ve serum sIL-2R düzeylerinin Ga⁶⁷ sintigrafisi ile korele olması, serum sIL-2R düzeylerinin aktivasyon tayininde önemli bir kriter olduğunu göstermektedir (14).

Normalde dolaşan T hücrelerinin %95'i TCR-2(α , β) %5'i ise TCR-1 (γ , σ) reseptörleri ile antijeni tanırlar. Yapılan çalışmalar TCR-1(γ , σ) hücrelerinin mikobakteriel antijenlere cevap olarak ve HLA'dan bağımsız şekilde proliferasyon göstermiştir. Birçok çalışmada da sarkoidoziste dolaşan TCR-1 düzeyi yüksek bulunmuş ve bu nedenle de mikobakteriel antijenlerin sarkoidozis etyolojisindeki rolü tekrar gündeme gelmiştir (15,16). TCR-1(γ , σ) hücreleri 2 yıl ve daha uzun süreli stage III radyografik bulguları olan aktif hastalarda periferik kanda önemli derecede artmıştır. BAL'da ve biopsi materyallerinde ise çok nadir bulunabilir, bu bulgu bu hücrelerin inflamasyon alanında artmadığını ve granülom formasyonu ile direkt ilişkisi olmadığını düşündürmektedir (17).

Sarkoidozis mikobakteri enfeksiyonu arasındaki bağlantıyı göstermek için Saboor ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle sarkoidozisli olguların BAL'ında %70 oranında mikobakteri DNA'sı gösterilmiş ve mikobakteri DNA'sının kontrol grubunda %23, sarkoidozisli olguların da %50'sinde M. tbc'ye ait olduğu saptanmıştır (18). Diğer bir çalışmada ise likit faz DNA/RNA hibritleme tekniği ile M. tbc ribozomal RNA'sına spesifik bir DNA probe'u kullanarak sarkoidozisli hastaların dalak dokusunda normale göre 5 kat fazla M. tbc rRNA düzeyi bulunmuştur (19).

Hücrel immünitede rol oynayan diğer bir önemli hücre grubu da AMS'dır. Hücre kültürleri çalışmaları ile sayılarının ve mikrobiosidal, tümorosidal, sitotoksik fonksiyonlarının önemli derecede arttığı gösterilmiştir (3,10,11). Yüzeylerindeki MHC-Class II antijenleri ve dolayısıyla da antijen sunma kapasiteleri artmıştır (20). Yine aktif hastalıkta CD71 (transferrin reseptörü), CD25(IL-2R'nin p55'i), CD54 (ICAM-1: intersellüler adezyon molekülü-1) (3,10,21), CD14(22) ve HLA-DQ, DP, DR (23) ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. HLA-DQ, DP, DR yüksekliği solunum fonksiyon testlerinde azalma ile ve CD14 ekspresyonunun artması da vital kapasitede ve diffüzyon kapasitesinde azalma ile korelasyon gösterir. Bu nedenle CD14 ve HLA-DQ, DP, DR (özellikle HLA-DQ)'nin aktivasyon kriterleri olarak hastalığın takibinde faydalı olabilecekleri düşünülmektedir (22,23). Serum ve BAL'da artmış ICAM-1 düzeyleri de artmış serum sIL-2 düzeyleri ile korelasyon gösterdiğinden hastalığın evresi ve aktivitesini yansıtmada ICAM-

1'in önemli bir marker olabileceği düşünülmektedir (24). Ayrıca Ams'dan sarkoid lezyonlarının progresyonunda rol oynayan ACE spontan olarak salınır, Tip IV kollajenaz sekrete edilir, C yapımı artar, aşırı miktarlarda 1.25 dihidroksi vitamin D salgılanır sonucunda da hiperkalsemi ve hiperkalsüri meydana gelir (3,4,5). Ams'dan salınan maddelerden bir diğeri de prostoglandinlerdir (PG). Granulom oluşumunu inhibe ettiği saptanan PGE₂'nin BAL'da ileri derecede azaldığı tespit edilmiştir (25).

Spiteri ve arkadaşları tarafından Ams subgruplarını araştırmak için yapılan çalışmalarda kontrol grubunda AMS'in %90'ının RDF-1⁺ veya RDF-7⁺ antijeni taşıdığı ve her iki tip antijenin de %10 oranında birlikte bulunduğu saptanmıştır. Sarkoidoziste ise RDF-1⁺,7⁺ antijeni T hücre proliferasyonunu baskılar. Yani RDF-1⁺,7⁺'nin fazla miktarda bulunması etkisiz T hücre cevabına neden olur, ilgili antijen elimine edilemez ve progresyon oluşur. Spontan rezolüsyon ve progresyonlar böyle izah edilmektedir (3,13,16,26).

Diğer bir immün efektör hücre grubu polimorf nüveli lökositlerdir (PMN). PMN'lerin sarkoidozisin son fazlarındaki rolleri önemlidir. İrreversibl akciğer fibrozisine giden hastalarda nötrofiller, eozinofiller ve mast hücreleri fibrotik alanlarda birikir ve fibrozis gelişimine katılırlar. Ams'dan salgılanan IL-1, IL-8, TNF- α , LT-B4 gibi mediatörler granülositler için güçlü kemotaktik faktörlerdir (3,10,11). Ancak PMN'lerin fonksiyonel aktivitesi pek incelenememiştir. Aktive PMN'lerden O2 radikalleri ve proteolitik enzimler ortaya çıkar, alveollerin sellüler ve ekstrasellüler komponentlerini tahrip ederler. ARDS'de

olduğu gibi tahribatın büyüklüğü yeterliyse ya da diffüz intertisyel akciğer hastalıklarında olduğu gibi tahribatın süresi uzamışsa fibroblastların normal cevabı artar, şiddetlenir olay fibrozisle sonuçlanır. BAL'da nötrofil olan hastalarda prognoz oldukça kötüdür. Yapılan çalışmalarda BAL'da nötrofil kollajenaz miktarı yüksek bulunan olgularda 2 yıl içinde hızlı bir progresyon saptanmıştır (16).

Effektör hücreler tarafından salınan, düşük molekül ağırlıklı, heterojen bir protein grubu olan sitokinler spesifik hücre zarı reseptörleriyle birleşerek otokrin veya parakrin tarzda etki gösterirler. Sitolinler proliferatif aktivite, farklılaşım, anjiogenezis, kemotaksis ve bağ dokusu metabolizması gibi hücre fonksiyonları ve hücrelerin birbirleriyle ilişkilerinde kritik mediatörler olarak rol oynarlar. Aktif sarkoidoziste de immün efektör hücreler tarafından birçok sitokin salınır (3,5,27). Sarkoidoziste rol oynayan sitokinlerin özellikleri Tablo-2'de görülmektedir (3).

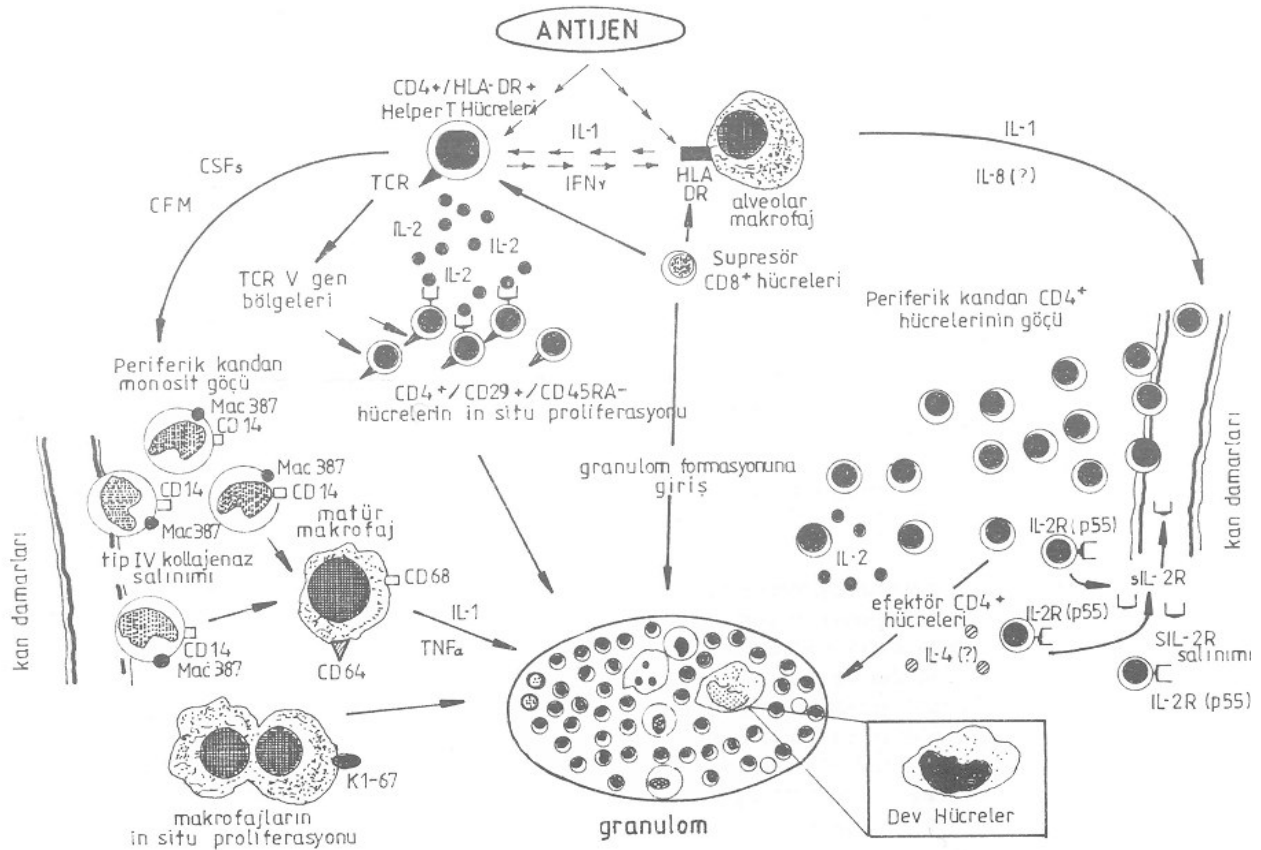
Bu efektör hücrelerden başka fibrozis oluşumunda rol oynayan ekstrasellüler matris komponentlerinde (ECM) ve bilhassa kollajenlerde artış gözlenmiştir. BAL'da ve serumda özellikle Tip III prokollajen kaynaklı peptidlerde (PCP-III) artış bulunmuştur. Ayrıca BAL'da yüksek seviyelerde fibronektin, hiyaluronan ve vironektin saptanmıştır; ancak bu ECM yüksekliği fibrozise gidisten çok lokal inflamasyonun varlığını göstermektedir, bu nedenle ECM marker'larının prognostik bilgiye katkısı azdır (16,28).

Sarkoidoziste önemli rol oynayan bu birçok efektör hücrenin karşılıklı etkileşimleri sonucu sarkoid granulomu

Tablo 2. Sarkoidozisle ilgili sitokinlerin temel özellikleri

Sitokinler	Kaynak Hücre	Temel Biyolojik Aktivite
IL-1	Makrofajlar, endotel Hüc. fibroblastlar	T hücrelerini uyarır, lokal nötrofil birikimini artırır, proinflamatuvar faktör.
IL-2	Aktive T helper, bazı NK hücreler	Hücre proliferasyonunu uyarır, sitokin yapımını artırır, makrofajları aktive eder. B hücrelerinden Ig sentezini uyarır, sitotoksik aktiviteyi uyandırır.
IL-3	T hücreleri	Koloni stimulan faktör
IL-4	T hücreleri (TH 2)	IgE sentezi, T, B ve myeloid hücrelerin gelişimi.
IL-6	Makrofajlar, fibroblastlar TH2	Ig sentezini uyarır, proinflamatuvar faktör.
IL-8	Makrofajlar	Hücre toplanmasıyla ilgili.
IL-10	TH 1, B hücreleri	TH 2 hücrelerinde stikoni sentezini inhibe eder, mast hücresi gelişimi ve makrofaj diferansiyasyonunu düzenler.
Diğer Sitokinler		
GM-CSF ve M-CSF	Aktive makrofajlar	Koloni stimulan faktör.
IFN γ	Aktive makrofaj TH 1	Antiviral aktivite, aksesuar hücrelerde APC'yi artırır, B hücre fonk. için regülatör, sitotoksik hücreleri aktive eder.
IGF-1	Aktive makrofajlar	Mezenkimal hücre gelişimi için progresyon faktörü.
PDGF	Aktive makrofajlar	Mezenkimal hücre gelişimi için kompedans faktörü.
TNF- α	Makrofajlar	Antitümoral ve viral aktivite, hücre toplanmasıyla ilgili, kronik hastalıkta zayıflamayı ve metabolik bozuklukları uyarır, proinflamatuvar faktör.
TGF- β	Makrofajlar	Fibroblast büyüme faktörü, kollajen ve fibronektin sentezini uyarır, immünosupressif faktör.

GM-CSF= Granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör, M-CSF=Makrofaj stimulan faktör.



Şekil 1. Sarkoidoziste granülom formasyonunu oluşturan mekanizmalar. CMF= Monosit kemotaktik faktör, CSFs= Koloni stimulan faktörler, IL= İnterlokün, IL-2R= İnterlokün 2 reseptör (p55), sIL-2R= Solubl IL-2R, TCR= T hücre reseptörü, IFN γ = γ interferon, TNF α = Tümör nekrozis faktör α .

oluşur. Granülom oluşumu immünokompetan hücrelerin aktif hastalık alanında birikmesi, lokal antijen sunan hücreler tarafından CD4⁺ lenfositlerin uyarılması ve birçok karmaşık fonksiyonla sitokin salgınımından oluşan bir seri immünojik evreye ayrılır. Birbirlerine bağımlı olan bu olayları kısaca ayrı bölümler halinde özetleyelim.

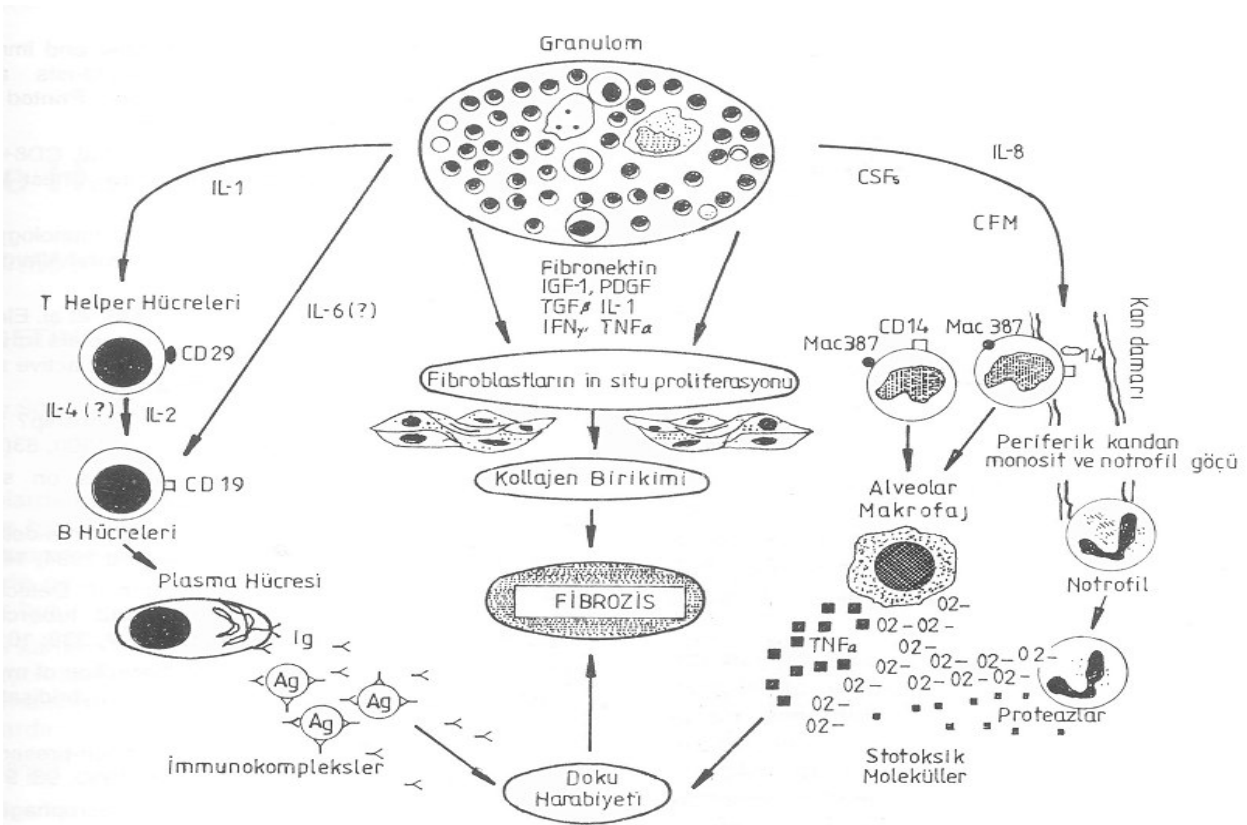
a) İnflamasyon alanında immünokompetan hücrelerin toplanmasına yol açan mekanizmalar:

Patogenetik olarak tutulan dokularda bu hücrelerin artışı ya periferik kandan lezyon bölgesine hücrelerel redistribüsyon ya da in situ proliferasyon mekanizmalarıyla izah edilmektedir. Tutulan dokularda dramatik şekilde CD4⁺ artışı, periferik kanda da CD4⁺ azalması bu görüşü desteklemektedir. Lenfosit göçünden IL-1, IL-8 gibi lenfosit kemotaktik aktiviteleri olan faktörler sorumlu tutulmaktadır. Kan monositleri de monosit kemotaktik aktiviteleri olan TNF (tümör nekrozis faktör) ve CSFs (koloni stimulan faktörler)in, etkisiyle dokularda birikir. Adherent hücreler de inflamasyon alanında toplanır. Periferik kan fagositleri alveol bazal membranının yapısal komponenti olan Tip IV kollajeni parçalayan Tip IV kollajenaz enzimi salgılar. Böylece bazal membranda monositlerin inflamasyonlu dokulara girmesini sağlayan aralıklar oluşur. Dolaşan monositler intertisyuma geçer ve GM-

CSF (granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör) ile M-CSF (makrofaj koloni stimulan faktör) etkisi ile çok sayıda matür alveol makrofaj meydana gelir (Tablo 2).

İmmünokompetan hücrelerin tutulan dokularda toplanmasından sorumlu diğer mekanizma bu hücrelerin in situ çoğalabilme kabiliyetleridir. IL-2'nin in situ aşırı yapımına cevaben CD25 sayısının fazla miktarda artmış olması bu mekanizmayı desteklemektedir. Ayrıca in vitro olarak Ams'ın yumuşak agarda inkübe edildiklerinde koloniler oluşturabilmeleri, aktif DNA sentezlemeleri ve sarkoid proliferasyonu ile ilgili M-CSF genini yüksek miktarlarda taşımaları in situ proliferasyonu göstermektedir.

b) Granülom oluşumuna yol açan ikinci olay antijen sunan hücreler tarafından CD4⁺ lenfositlerin uyarılması ve lenfosit-makrofaj etkileşimidir. Şekil 1'de izlendiği gibi etyolojisi bilinmeyen antijenik bir uyarı CD4⁺ lenfositleri ve Ams'ı uyarır. Ams'dan salınan IL-1, CD4⁺ lenfositleri aktive eder. Aktive lenfositlerden IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, γ IFN salgınır. IL-2'nin Ams'ı aktive etmesi ile de aktive Ams'dan IL-6, IL-8, GM-CSF, M-CSF, IGF (insülin benzeri büyüme faktörü), TNF α , TGF β (transforming büyüme faktörü) gibi birçok sitokinler serbestleşir (Tablo 2). Bir yandan bu sitokinlerin ve özellikle de IL-1, IL-2, fibronektin, γ IFN ve AMDF (alveolar makrofaj kaynaklı büyüme



Şekil 2. Sarkoidoziste granülom formasyonundan fibrozis gelişmesini oluşturan mekanizmalar. Ag= Antijen, Ig= İmmunoglobulin, PDGF= Platelet kaynaklı büyüme faktörü, IGF-1= İnsulin benzeri büyüme faktörü, IFN γ = γ interferon, O₂= Süperoksit anyon, TGF= Transforming büyüme faktörü, TNF α = Tümör nekrozis faktör α

faktörü) etkisiyle, bir yandan da in situ proliferasyon ile lezyon alanında CD4⁺ lenfositler ve Ams toplanır. Böylece ortada CD4⁺ lenfositler, Ams'ın diferansiyasyonu ile oluşan epitelioid histiositler, birkaç epitelioid histiositin birleşmesiyle meydana gelen dev hücreler ve çevrede de az sayıda CD8⁺ lenfositlerin intertisyumda toplanmasıyla granülom formasyonu oluşur (3,5,10,11). Şekil 1'de sarkoidoziste granülom formasyonunu oluşturan mekanizmalar şematik olarak izlenmektedir (3,11). CD4⁺ hücreleri granümatöz süreci kolaylaştırırken CD8⁺ hücreleri bu süreci yavaşlatır, antijene karşı immün cevabı sınırlayıp granülom oluşumunda baskılayıcı bir etki oluştururlar (3,29). Ams'dan antijen presentasyonunun azalması, IL-1 ve LFA-1 (lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen) az (16), PGE₂'nin fazla miktarda salınması (23) ve ortamda fazla miktarda RFDI⁺7⁺ Ams'ın bulunması lenfosit aktivasyonunu baskılar (3,13,16). Granülomlarda CD8⁺ lenfosit artar, CD4⁺/CD8⁺ oranı azalır ve özellikle bu oranın 1'den küçük olması progresyonu gösterir (3,16,29).

c) Granülom formasyonu bu safhada ya spontan rezolusyona uğrar ya da ortalama salınan sitokinlerin etkisi ile fibrozis gelişir. Şekil 2'de izlendiği gibi IL-4 ve IL-6'nın B hücrelerini uyarması ile Ig'ler ve immünokompleksler meydana gelir. IL-8, CSFs ve CFM etkisi ile monosit göçü, monositlerin Ams'a diferansiyasyonu ve bu hücre-

lerden TNF α , Tıp IV kollajenaz salınımı ile nötrofillerin degradasyonu sonucu proteazlar, oksijen radikalleri ortaya çıkar. Bir yandan bu sitotoksik moleküller bir yandan da immün kompleksler fibrozisle sonuçlanan dokü harabiyetini başlatır. Aynı zamanda immüneffektör hücreler tarafından salınan fibronektin, PDGF(platelet kaynaklı büyüme faktörü), IGF-1, TGF- β , IL-1, TNF- α , in situ fibroblast proliferasyonunda kollajen depolanmasına ve sonuçta fibrozise neden olur. Şekil 2'de granülom formasyonundan fibrozis gelişmesi şematik olarak izlenmektedir (3,11).

Bütün bu immünolojik çalışmalar granülom oluşmasına yol açan mekanizmaları araştırmak, aktivite tayini ve immünosupresif tedavinin etki mekanizması ve hedeflerini amaçlamaktadır (3). ACE düzeyleri, Ga⁶⁷ sintigrafisi ve BAL incelemeleriyle aktivite araştırılır. Crystal ve arkadaşlarının yüksek yoğunluklu alveolitis kavramını tanımlamaları ile BAL lenfositoz derecesi önem kazanmıştır. BAL T hücrelerinin %28'den az veya çok olması düşük veya yüksek yoğunluklu alveoliti belirler, BAL'da %28'den fazla T hücresi bulunması kötü prognozu gösterir (30). Serum ve BAL'da yüksek sIL-2R düzeyleri, IL-2 geni taşıyan CD4⁺/HLA-DR⁺ hücre alt popülasyonunda artma, yüksek neopterin düzeyleri ve idrarla atılımının artmış olması, IL-1'den 8'e kadar sitokinler ile TNFs, IFNs, CSFs gibi sitokinlerin ölçümleri de aktivasyon göstergesidir (14,22,28).

Aktif hastalarda steroidler en seçkin tedavi ajanıdır. Steroidlerin sarkoidozisteki etki mekanizmaları şunlardır. 1-T hücre proliferasyonunu engeller. 2-Lokal inflamasyonu helper/supressör oranında azalma ve granülom çevresinde supressör akümüasyonu ile baskılar. 3-Lenfosit aktivitesinin bütün parametrelerinde supresyona neden olur. 4-T lenfositlerden spontan IL-2 salınımında hızlı bir azalmaya neden olurlar. 5-IL-2mRNA transkript valığıını engellerler. 6-D vitamininin periferik aktivitesini engelleyip inaktif metabolitlerine metabolize ederek hiperkalsemiyi önlerler. 7-Monosit ve makrofaj fonksiyonlarında azalmaya neden olurlar. 8-Ams'dan ve periferik monositlerden TNF α salınımını önlerler. 9-Steroid tedavisi ile granülomların rezolusyonu hızlanır, bu da pulmoner fonksiyonların düzelmesine yardım eder (31). Diğer bir alternatif olan methotreksat in vitro olarak makrofaj-lenfosit fonksiyonlarını etkiler, lenfosit sayısını ve helper/supressör oranını azaltır. Henüz klinik uygulamaya girmeyen yeni bir ajan da aerosol yolla PGE₂ kullanılmasıdır. PGE₂ steroidlere benzer şekilde T hücre fonksiyonlarını inhibe eder (3).

Sarkoidozisin klinik takibinde ilerleme, uygun immünoterapi yönteminin seçilmesi, tedavi etkinliğinin ölçülmesi ve spontan alevlenmelerin önlenmesi; granülom oluşumuna yol açan mekanizmaların moleküler zeminde tanımlanmasıyla mümkün olacaktır. Bu nedenle klinik immünoloji, moleküler biyoloji ve yeni immünolojik tekniklerin geliştirilmesi için birçok araştırmaya gereksinim vardır (3).

KAYNAKLAR

- Öztürk C, Örüç O. Sarkoidoz patogenezi ve tanı yöntemleri. *Solunum Hastalıkları* 1990, 1(1): 95-102.
- Thomas PD, Hunninghate GW. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1987, 135: 749-756.
- Semenzato G, Agostini C. Immunology of sarcoidosis. In: Schwarz MI, King TE, ed. *Interstitial Lung Disease*. St. Louis: Mosby Year Book, 1993, 127-158.
- Izumi T. Sarcoidosis in the 1990s: Avenues for the future. *Respiration* 1990, 57: 176-179.
- Johns CJ. Sarcoidosis. In: Fishman AP, ed. *Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: Mc Graw-Hill Book Company. 1988, 623-644.
- Poulter LW. Immun aspects of sarcoidosis. *Postgraduate Medical Journal* 1988, 64: 536-543.
- Burmester GR, Gramatzki M, Gernler JV et al. Pulmonary sarcoidosis associated with acquired humoral and cellular immunodeficiency. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1985, 37: 406-412.
- Rankin JA, Olchowki J, Nagegal GP et al. Immunoglobulin G subclasses in sarcoidosis. In: Johns CJ ed. *Tenth International Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. Annals New York Academy of Sciences 1986, 465 (1): 122-129.
- Petersen HB, Johnson E, Molnes TE, et al. Synthesis of complement by alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *Scan J Immunol* 1990, 31:15-23.
- Agostini C, Semenzato G. Immune responses in the lung: Basic principles. *Lung* 1990, Suppl: 1001-1012.
- Semenzato G, Agostini C. Immunology and immunohistology. In: James DG, ed. *Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. New York: Printed In United States of America. 1994, 73:153-179.
- Yamaguchi E, Haneda H, Okazaki N, et al. CD8+ Cell-dominant alveolitis in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1989, 95(1): 228-230.
- Du Bois RM. Recent advances in the immunology of interstitial lung disease. *Clinical and Experimental Allergy* 1991, 21: 9-16.
- Lawrence EC, Brosseau KP, Berger MB, et al. Elevated concentrations of soluble interleukin-2 receptors in serum samples and bronchoalveolar lavage fluids in active sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1988, 137: 759-764.
- Lyons DJ, Fielding JF. What's in relationship? Sarcoidosis and tuberculosis. *Irish Medical Journal* 1990, 83(2): 76-79.
- O'Connor, Fitzgerald M. Speculations on sarcoidosis. *Respiratory Medicine* 1992, 86: 277-282.
- Nakata K, Sugie T, Nakano H, et al. Gamma-delta T cells in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149: 981-988.
- Saboor AS, Johnson N, Mc Fadden J. Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet* 1992, 339: 1012-1015.
- Mitchell IC, Turk JL, Mitchell DN. Detection of mycobacterial rRNA in sarcoidosis with liquid-phase hybridisation. *Lancet* 1992, 339: 1015-1017.
- Ina Y, Takada K, Yamamoto, et al. Antigen-presenting capacity in patients with sarcoidosis. *Ches* 1990, 98: 911-916.
- Smith DL, deShazo RD. Integrins, macrophages and sarcoidosis. *Chest* 1992, 102(3): 659-660.
- Pforte A, Schiessler A, Gais P, et al. Expression of CD14 correlates with lung function impairment in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1994, 105: 345-349.
- Haslam P, Parker DJ, Townsend PJ. Increases in HLA-DQ-DP-DR and transferrin receptors on alveolar macrophages in sarcoidosis and allergic alveolitis compared with fibrosing alveolitis. *Chest* 1990, 97: 651-661.
- Ishii Y, Kitamura S. Elevated levels of soluble ICAM-1 in serum and BAL fluid in patients with active sarcoidosis. *Chest* 1995, 107: 1636-1640.
- Baughman RP, Gallon Ls, Barcelli U. Prostaglandins in the bronchoalveolar lavage fluid possible block of immunoregulation in sarcoidosis. In: Johns CJ ed. *Tenth International Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. Annals New York Academy of Sciens 1986, 465 (1): 41-45.
- Ainsle GM, Poulter LW, Du Bois RM. Relation between immunocytological features of bronchoalveolar lavage fluid and clinical incidences in sarcoidosis. *Thorax* 1989, 44: 501-509.
- Elias J, Freundlich B, Kern JA, et al. Cytokine networks in the regulation of inflammation and fibrosis in the lung. *Chest* 1990, 97, 1439-1445.
- Consensus Conference: Activity of sarcoidosis. Third WASOG meeting Los Angeles, USA, September 8-11 1993, *Eur Respir J* 1994, 4: 624-627.
- Maarseven V, Mullink H, Alons CL, et al. Distribution of T lymphocyte subsets in different portions of sarcoid granulomas. *Human Pathology* 1986, 17(5): 493-499.
- Kaya A, Numanoğlu N. Sarkoidoziste tedavi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 1994, 14: 329-335.
- Gündoğdu C, Karalezli A, Ergün P ve ark. Kortikosteroidler ve akciğer hastalıklarında kullanımı. *Solunum hastalıkları* 1993, 4(1): 148-149.