

Göğüs Hastalıkları

Sarkoidoziste Tedavi

Dr.Akın KAYA*
Prof.Dr.Numan NUMANOĞLU*

Sarkoidoz nedeni bilinmeyen, sistemik granülomatöz bir hastalıktır. Bu yazıda sistemik sarkoidoziste organ tutulumlarına göre tedavi tartışılmıştır.

Sarkoidozisin klinik gidişi çok farklılık gösterdiğinden ve 3 yıl içinde spontan remisyon oranının çok yüksek olmasından dolayı tedavi rejiminin ayarlanması çok zordur (2-4).

Kortikosteroidler (KS) hastalığın tedavisinde çok etkin olmasına rağmen, gerek endikasyonu, gerekse maksimum etkili dozu, süresi ve tedavinin granülomatöz olay üzerine etkisi konusunda tek bir görüş yoktur (2). Sarkoidoziste tedavinin esas amacı, fibrozis gelişimini önlemek olduğundan granülomatöz olayın aktivite ve reverzibilitesini saptamak önemlidir.

SARKOİDOZİSTE TEDAVİ ENDİKASYONLARI (1-5)

Tedavi endikasyonları için bir görüş birliği yoktur. Ortak olan görüş sarkoidozis teşhisinin kesin olarak konulmasıdır. Bazıları steroid tatbikinin hastalığın uzun süreli prognozunu değiştirmede ve sadece semptomatik fayda sağladığını savunurlar. Diğerleri ise steroidin hastalığın erken döneminde ve yeterli dozda kullanıldığında fibrozise gidişi önlediğini kabul ederler. Sarkoidozisli hastaların çoğu üç yıllık bir dönem içinde spontan total remisyon gösterir. Bu hastalarda nadiren rekürrens görülür.

Hastalık spontan remisyon gösterdiğinden, kullanılan ilaçların belirgin yan etkileri olduğundan dolayı tedavi sadece aşağıdaki durumlar varsa uygulanmalı ve histolojik tanı desteği bulunmalıdır:

- Ateş, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi sistemik bulgular,
- Semptomatik akciğer hastalığı,
- İlerleyici veya kalıcı akciğer parankim hastalığı (Stage 2 ve 3),
- Posterior oküler hastalık veya lokal steroidlere cevap vermeyen anterior hastalık,

- Santral sinir sistemi tutulumu,
- Hiperkalsemi, hiperkalsiuri,
- Üst solunum yolları darlığı,
- Tükrük bezi tutulumu,
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu veya hepatomegali,
- Hipersplenizm-splenomegali,
- Şekil bozucu lenfadenopatiler,
- Cilt lezyonları,
- Eklem kas-kemik sarkoidozu,
- Myokard tutulumu,
- Myopati veya miyozis,
- Trombositopeni,
- Böbrek tutulumu.

PULMONER TUTULUMDA TEDAVİ YAKLAŞIMI (Tablo 1)

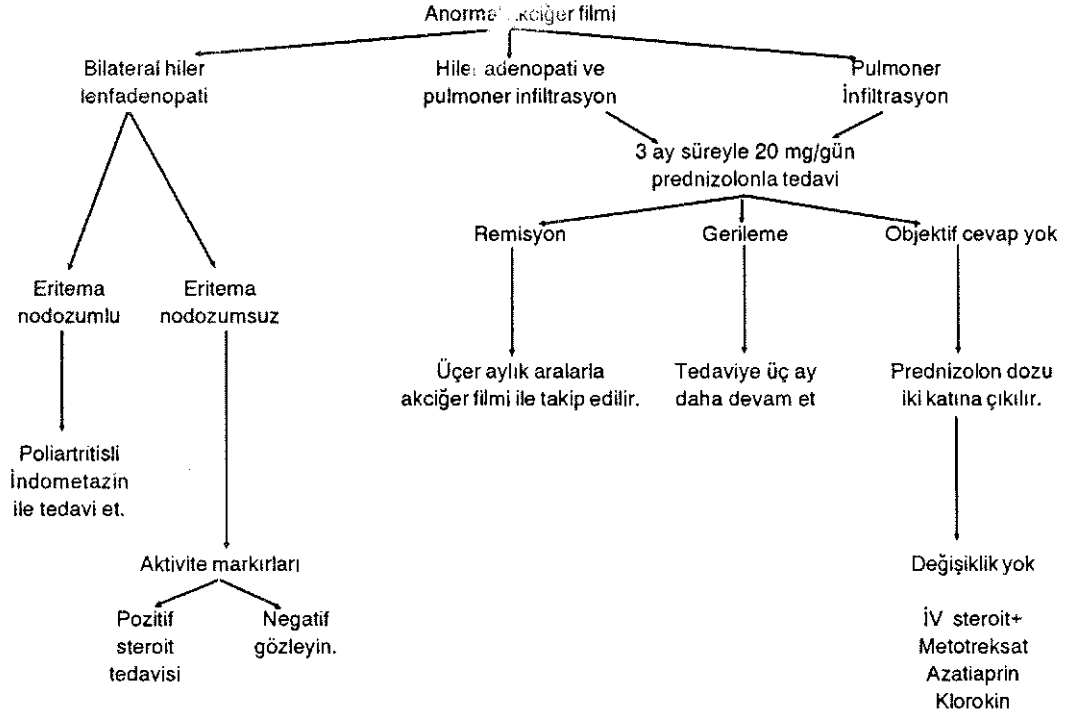
Pulmoner tutulumda tedavi ilkeleri aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1. iki taraflı hilus dolgunluğu olan (Stage I) semptomsuz veya ekstrapulmoner tutulumu olmayan hastada tedavi yapılmaz. Altı aylık aralarla radyografik takip yapılır (2,3). Bu tür hastaların %80-90'ında iki yıl içinde spontan remisyon görülür (3-5). Eritema nodosum, ateş, düşünlük, artralji gibi hafif semptomlu hastalar aspirin ve nsaid (nonsteroidal antinflamatuar) gibi ilaçlarla tedavi edilir. Bu ilaçlar yetersiz kalırsa 2 hafta ile 2 ay arasında kısa süreli KS'ler faydalı etki sağlar. Bir görüşe göre serum ACE (Anjiyotensin Konverting Enzim) seviyeleri ileri derecede yüksekse, her hiler adenopatinin tedavi edilmesi tavsiye edilir. Çünkü akciğer grafisinde görülmeyen granülomlar olabilir.

2. iki taraflı hilus dolgunluğu ve pulmoner infiltrasyonu olan hasta (Stage II) semptomu (dispne, öksürük, göğüs ağrısı, egzersiz intoleransı) ise tedavi edilir. Stage-2 hastada dispne ve pulmoner fonksiyon bozuk-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tbc. ABD, ANKARA

Tablo 1. Pulmoner tutulumda tedavi yaklaşımı



luğu varsa KS tedaviye başlanır. Serum ACE düzeyleri, akciğer filmi, diffüzyon kapasitesi ile birlikte spirometik ölçümler hastalığın seyrini izlemede kullanılır (2).

3. Stage II hasta eğer asemptomatikse hastalık aktivitesini saptamak için Ga67 sintigrafisi, BAL lenfosit çalışması yapılır. Bu testler aktiviteyi gösterirse hastaya KS verilmelidir. Eğer sarkoidozis inaktifse tedaviye ihtiyaç yoktur (2). Bazı uzmanlar iki yıldan daha uzun süreli akciğer infiltrasyonu olan, asemptomatik ve pulmoner fonksiyon bozukluğu olmayan hastada reverzibilitayı denemek ve fibrozisi önlemek için 2-3 aylık KS kürü öneriyorlar. Asemptomatik olan ve pulmoner fonksiyon bozukluğu bulunmayan hastalar yakın takipte tutulmalı ve tedavi edilmemelidir. Çünkü bu hastalar (asemptomatik sarkoidozlu hastalar) sıklıkla spontan remisyona girer ve remisyonlar genellikle kalıcıdır. Hastalığın normal seyrinde belirgin bir kötüleşme veya yaygınlığında belirgin bir ilerleme görülürse KS kürü uygulanır. Bazı araştırmacılar stage-2 asemptomatik hastalarda eğer iki yıl içinde spontan radyolojik iyileşme görülmezse KS kullanımını tavsiye ederler. Spontan remisyon göstermeyen hastalarda KS tedavisinin fibrozis gelişimini önleyeceği düşünülmektedir. Akciğer filmindeki rezolüsyon olasılığını hastanın genç olması olumlu etkilerken kronik deri lezyonları ve kemik kistlerinin varlığı olumsuz yönde etkiler.

4. Stage III hastalıkta, bütün hastalar hastalık aktivitesini açısından değerlendirilmelidir. Klinik bulgular, ACE seviyesi, Ga67 sintigrafisi ve BAL incelemeleri ile

hastalık aktif kabul edilirse KS'ler tavsiye edilir. Solunum fonksiyon testleri (SFT) ileri derecede bozuk olan; akciğer grafilerinde bül, bal peteği ve diffüz fibrozis görülen, pulmoner hipertansiyonu ve sağ ventrikül yetmezliği bulunan hastalarda KS'ler semptomatik fayda sağlasa da hastalığın seyrini ve ağır prognozu pek etkilemez.

5. Stage III (FibrozisII) ve Stage IV (Bül formasyonlu ve pal peteği görünümü) hastada hastalık aktivitesini saptamak çok önemlidir. Bununla beraber fibrozis genellikle çok ilerlemiştir ve tedavi etkisizdir. Bu hastalarda ciddi dispne vardır. KS'ler bazı hastalarda semptomatik fayda sağlasa da hastalığın doğal gidişini etkilemez. Bu safhada Akciğer Transplantasyonu tek çözümdür (2).

Plevral sarkoidozisli olgularda plevral effüzyon ve pnömotoraks kendi kendine düzelir veya steroid ve diğer tedavilere cevap verir. Plörektomi ve plörodezis tedavide kullanılan diğer yöntemlerdir. Plevra ve perikartta birlikte effüzyon varsa 60-100 mg/gün prednizon önerilir. Eğer cevap yoksa günde 2 defa 25 mg siklofosfamid önerilir (13).

EKSTRAPULMONER TUTULUMDA TEDAVİ

Eritema Nodozum

Genellikle başlangıcının ilk ayında geriler. Eritema nodozumda rekürrens ve sekel nadirdir. Yatak istirahata

ti, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (indomethacin, oxyphenbutazone) ve salisilat faydalıdır. Prednizolon 30 mg/gün 2-6 ay verilebilir.

Üst Solunum Yolları

Üst solunum yolları problemi olan hastalarda; KS'ler ilk seçilecek ilaçtır. Steroit mukozal ödemi çözer, burun ve larinkstekl obstriksiyonu açar, burundaki geniş polipleri geriletir. Tedavi kesildikten sonra sarkoid granulomları tekrar görülebilir. Granülomların rezolüsyonundan sonra atrofik rinitis ve larinks mukozasında atrofik değişiklikler görülebilir. Nazal beklametazon ile intranazal semptomlar düzelir. Ciddi darlık varsa intranazal sprey granülomatöz dokuya ulaşamadığı için etkisizdir. Nazal obstriksiyonda cerrahi tedavi, nazal septal perforasyon komplkasyonu nedeni ile uygulanmaz; sterolt tedavisi yeterlidir. Ciddi larinks tıkanıklığında tra-keostomi gerekebilir.

Göz Tutulumu

KS'ler şişmiş lakrimal gözyaşı bezlerini düzeltir, göz yaşını normalleştirir. Gözyaşı bezinde fibrozisi önlemek için sistemik KS kullanılır. Konjonktival sarkoidozis tedaviye ihtiyaç göstermez.

Anterior uveitis (Akut iridosiklit): Günde 3 defa sı-cak pansuman ile gözde hiperemi oluşturulur, iris'in lense ve korneanın arkasına yapışmasını önlemek için, muskulus siliarisi geçici olarak felç ederek spazma bağ-lı ağrıyı yok etmek için midriatik damlalar (atropin, sül-fat, siklopentolat) kullanılır. Gün boyunca sıklıkla steroit-li göz damlaları tatbik edilir. Bir hafta sonra önemli ve devamlı bir iyileşme yoksa, lokal subkonjonktival depo kortizon ile gözün ön segmentindeki KS konsantrasyonu artırılır. Subtenan (konjonktiva altı kapsül) en-jeksiyonla daha uzun etki sağlanır. Lokal sterolt tedavi intraoküler basınç seviyelerinin dikkatli takibini gerektirir. Çünkü KS'ler sekonder glokoma yol açabilir. Bu yan etki oral KS'lerle görülmez. Göz içi basıncı artarsa toplkal yerine oral KS verilir, Timoptol göz damlası basıncı normalleştirmek için kullanılır. Kronik anterior üveitis tedaviye refrakterdir; katarakta bağlı görme kaybı oluşturur. Glokom tıbbi tedaviye cevap verir; fakat sık-lıkla iaser trabeküloplastli veya trabekülektomli şeklinde cerrahi tedaviyi gerektirir. Akut üveitiste aqueous hu-mor'da prostogladinler çok miktarda olduğundan, indo-metazin faydalıdır.

Posterior Üveitis; oftalmoskopli ile gözlenir. Flore-san anjiografi ile daha iyi gösterilebilir. Retinal vaskulit-else bağlı floresan sızması vardır. Hastada vitreus opa-sitesli, maküler ödem, disk ödem, vitreus hemoraji ne-deni ile görme kaybı vardır. Disk ödem ve vitreustaki hücreler sistemik KS'lere hızlı cevap verir, inflamasyon birkaç aydır varsa maküler ödem yüksek doz prednizo-lona (60 mg/gün) rezistandır. Anormal yeni retinal da-marlara bağlı olarak vitreus hemorajisi gelişir. Vitreus hemorajisi spontan olarak, absorbe olur fakat 12 aydan

daha uzun süredir varsa kanı temizlemek için vitrek-tomi yapılabilir. Vitreus hemoraji kalıcı ise visuel prog-noz kötüdür. Retinal yeni damarlar spontan olarak ken-di kendine veya sistemik KS'den sonra gerileyebilir. Laser fotokoagulasyon gerekebilir.

Optik sinir hastalığı; sarkoide bağlı optik nöropati steroide duyarlıdır. Bu nedenle başlangıçta tanı konup erken steroit tatbiki yapılırsa görme kaybı önlenir. Göz tutulumunda steroit etkisizse, siklosporin günlük 10 mg verilir. İki haftada cevap yoksa 15 mg'a çıkılır. Azathia-prin'de steroit dozunda %50 azalma sağlar.

Hiperkalsemi ve Hiperkalsiüri

Koruma için: Hastalar UVB-occlusive sunscreeni dışarı çıkmadan önce açık yerlerine sürmelidir. D vita-mini içeren ilaçlar almamalıdır. Kalsiyumdan zengin yi-yecekleri kısıtlamalıdır (12). Kalıcı hiperkalsiüride düşük kalsiyum diyeti ve sodyum fitat ve inorganik fosfat gibi bağırsakta kalsiyumla şelasyona girecek ilaçlar kulla-nılır.

Tedavi: intestinal kalsiyum emilimi kısıtlanır. Ke-mikte kalsiyum mobilizasyonu durdurulur, intravasküler volüm genişletilir. Endojen 1,25-(OH)2D aşırı üretimi antagonize edilir, intravasküler hacmi genişletmek için serum fizyolojik infüze edilir. Semptomatik hiperkalsemi tedavisinde loop diüretikler kullanılır. 40-60 mg predni-zon veya eşdeğeri ile tedavi endojen 1.25-(OH)2D üre-timini azaltır. KS tedavisi başarısız veya kontrendike ise klorokin (günde 2 defa 250 mg) ve hidroksiklorokin (günde 200-400 mg) kullanılır. Sitokrom P450 inhibitörü olan ketokonazol, hiperkalsemi olan sarkoidozisli has-talarda 1.25 (OH)2D seviyelerini düşürür (12).

KS ve klorokin, kalsiyumun idrarla atılımını ve kalı-cı nefrokalsinozisi önler. KS aktivite sarkoid makro-fajlarında kalsitriol üretimini süprese eder ve gastro-intestinal sistemden kalsiyum emilimini bloke eder (2).

Kalp Tutulumu

Myokardial sarkoidozu tanımak zordur. Multisistem sarkoidozlu hastada aritmi ve dal blokları gelişirse myokardial sarkoidoz düşünülür ve tedavi yapılır. Myo-kardial sarkoidozis başlangıç kardiyak semptomlardan iki yıl içinde sıklıkla ölüme yol açar.

Her ne kadar KS'ler sarkoit granülomların gerile-mesini sağlarsa da aynı zamanda aynı zamanda sar-koidozlu kalpte ventriküler anevrizma sıklığını artırır. Bu-nunla beraber KS'lerle klinik ve laboratuvar iyileşmenin sağlandığı çeşitli çalışmalar vardır. KS'lerle EKG bozuk-lukları düzelir (T dalga konfigurasyonu, iletim anomali-leri, R dalga progresyonu, ventriküler ektopi ve Q dal-galarının kaybolması izlenir). Sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonları, Talyum sintigrafisindeki myokar-dial perfüzyon defektleri KS'le düzelir. Talyumdaki dü-zelmeye serum ACE ve akciğer filmindeki nor-malleşmeler eşlik eder. Steroit dozu azaltıldığında bu

bulgular tekrar eder. Eğer doz yükseltirse tekrar düzelir. Fibrozis gelişimini önlemek için kardiak sarkoidoziste teşhis konulur konulmaz KS tedaviye başlanmalıdır (9).

Antiaritmik olarak betablokür, quinidine, amiodaron verilir. İleri derecede kalp bloklü hastalarda "ani ölüme yol açtığı için" kalıcı pace maker gerekir. Otomatik implante edilebilen defibrilatörlerde gerekli olabilir. KS kullanımını gerektirir.

Sinir Sistemi Tutulumu

Kötü prognozlu ciddi hastalar genellikle steroid alırlar. Minör semptomlu iyi prognozlu ise tedavisiz bırakılır. Böylece nörosarkoidozislerde ise gidişat tedavili ve tedavisiz hastalarda benzerdir. Genellikle gidişat önceden saptanamadığı için sinir sistemi tutulumu varsa steroid endikasyonu kesindir. Eğer Irreverzibl fibrozis veya serebral enfarktüs gelişmeden önce tedaviye başlanabilirse maksimal etki elde edilir. Nörolojik hastalık buhnduğu sürece tedaviye devam edilir. Doz azaltılması dikkatlice yapılmalıdır. Steroitlerin optimal dozu bilinmiyor. Diğer sarkoit tutulumlarında prednizon dozu 20-40 mg'dir. NS'de daha yüksek dozlar önerilir. Klasik oral prednizona cevap alınmayan olgularda haftada bir 1 g. intravenöz metil prednizonon verilir. Erken safhada KS'ye alternatif ilaçlar; indometazin, oksifenbutazon ve klorokindir. Steroite cevap vermeyen ilerleyici nörolojik hastalıklı birkaç hastada düşük doz kranial ışınlama semptomları geriletir. Nörosarkoidoziste cerrahi endikasyonlar geniş kitle lezyonlu hastada akut veya ilerleyici hidrosefalus bulunması ve tıbbi tedaviye cevap vermeyen kötüleşen nörolojik defisitler olduğunda düşünülebilir.

Diabetes Insipidus, epilepsi, papilödem ve periferik nöritis gibi nörolojik lezyonlar KS'lere ve bazen radyasyon, klorokin ve siklosporine iyi cevap verir (2). Kafa içi kitleler veya hidrosefalus yüksek doz steroid gerektirir (3).

Hastalık ne kadar akutsa sistemik KS'lere o kadar çabuk cevap verir. Bu nedenle teşhis edilir edilmez tedavi başlamalıdır. Sarkoidozu aniden başlayan genç hastalarda, nörosarkoidozun rezolüsyonu daha kolaydır.

Karaciğer Tutulumu

Ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, yükselmiş alkalin fosfatazla birlikte olan karaciğer hastalıkları KS gerektiren yaygın bir problemdir. Ateş ve kilo kaybı KS tedaviye cevap verir. Eğer cevap yoksa özellikle lenfoma gibi altta yatan başka bir tanı düşünülmelidir. Persistan belirgin hepatosplenomegali genellikle aniden geriler. Siroz ve portal hipertansiyon varsa gerilemez. Siroz ve portal hipertansiyon, skleroterapl ve şant operasyonu gerektiren özofagus varislerine yol açabilir. Hepatik parankima! hastalık veya sirozis olmaksızın splenomegaliyle birlikte varisler varsa, splenektomi endikedir. Belirgin karaciğer hastalığında prednizon yerine prednizolon'u kullanmak önemlidir.

Masif karaciğer fibrozisli geç safhada KS'ler genellikle çok az fayda sağlar. Ursodeoxycholic acid, karaciğer içi safra kanalları kalmadıysa safra temizleyicisi olarak kullanılır. Fakat çok az etkisi vardır. Karaciğer yetmezliği safhasında ascit veya özofagus varis kanaması ve karaciğer ansefalopatisi geliştirse karaciğer nakli düşünülmelidir (7).

Deri Tutulumu

Lupus pernio ve diğer cilt lezyonlarında haftada bir 5-10 mg metotreksat 3 ay süreyle kullanılır. Bu haftalık düşük doz karaciğer fibrozisine yol açmadan yeterli olur. Radyoterapi, kalsiferol ve antitüberküoz ilaçlar kontrendikedir (10).

Oral veya lokal kortikosteroidler, çirkin deri döküntülerinde, lupus pernioda, plaques ve diğer kronik cilt lezyonlarında regresyona yol açabilir. Seçilmiş olgularda kozmetik cerrahi faydalıdır (2). Lezyon içi %1 prokain ile dilüe edilmiş triamcinolon acetonide (2-5 mg/ml) enjeksiyonları haftalık aralarla tekrarlanabilir (2).

Papul, nodul, infiltratif plak şeklindeki lezyonlar başka amaçla verilen KS ile düzelir. Burun, dudaklar, göz kapakları, çene ve kulakların deh lezyonlarında steroid tedavisi endikedir. Steroit lezyonları düzeltir, fakat tedavi kesilince lezyonları tekrarlayabilir, intradermal steroid enjeksiyonlar kullanılabilir.

Deri mukozal hastalık özellikle chloroquine ve hydroxychloroquine cevap verir. 6 ay tedavi/6 göz muayenesi yapılmalıdır. Genellikle chloroquin prednizon ile birlikte kombine edilir.

Eklem ve Kas Tutulumu

Artralji indometazin gibi non-steroidal anti-inflamatuar ajanlara cevap verir. Arthritis ve kas tutulumu KS gerektirir. Akut inflamasyon nöbetlerini gidermemede kolşisin faydalıdır (2). Poliartralji: nsaid'lara cevap verir. Klorokin ve hidroksiklorokin eklem ağrılarında faydalıdır.

Kemik Tutulumu

KS veya diğer herhangi bir tedavi şeklinin kemik sarkoidozisinin doğal gidişini değiştirmede faydalı olduğu konusunda herhangi bir delil yoktur (14).

Kemik kistleri, el ve ayakta ağrı, şişme ve deformiteye neden olur. Steroitler semptomların gerilemesini sağlar, fakat kemik kistleri tedaviye rağmen kalıcıdır. Steroit kesilince semptomları tekrar başlar. Metotreksat ve indometazin alternatif tedavi olarak faydalıdır.

Gastrointestinal Tutulum

Gastrik sarkoidosisin tedavisi granülomatöz tutulumu aktivite ve yoğunluğuna göre yapılır. KS'ler tedavide kullanılır. Antiasitler veya metoklopramit minimal aktivite gösteren hastalıkta kullanılabilir. Pilon stenozisi ve gastrointestinal hemorajide cerrahi tek çözümdür. KS ile tedavi edilen hastalar endoskopi ve gerekirse biyopsi ile takip edilir.

Gastrik sarkoidozis semptomatik ise, steroidle tedavi vakaların 2/3'ünde dramatik bir cevap oluşturur, fakat bu iyileşmeye hastalığın patolojik bulgularının rezolusyonu eşlik etmeyebilir. Gastrik çıkışta obstrüksiyon, masif kanama malignite şüphesi varsa cerrahi müdahale yapılır. Sarkoidozise bağlı gastrik tutulum şüphe edildiğinde, olağan histamin blokörleri yerine steroidle tedavi yapılır, hastada çabuk bir klinik düzelme sağlanır.

Hematolojik Tutulum

Prednizon ile anemi düzelir. Transfüzyona gerek kalmaz. Trombositopeni genellikle KS'lere çabucak cevap verir ve tedavi için kesin endikasyondur. İntolerans gelişirse splenektomi gerekir. Vinkristin ve immünglobülin tatbiki trombosit sayısını normale getirir. Trombositopeni ve ağır kanama varsa, immün mekanizmadan şüphe ediliyorsa, trombosit transfüzyonu, yüksek doz KS ve İV immünglobülin verilir. Tekrarlanma görülürse vinkristin veya splenektomi önerilir. Hemolitik anemi KS'e cevap verir (18).

KORTİKOSTEROİD TEDAVİ

Kortikosteroid tedavi inflamasyon ve granüloma teşekkülünü geriletir ve serum ACE seviyelerini düşürür (4,5). Gözde fibrozis ve körlüğü, pulmoner fibrozisi, pulmoner hipertansiyonu, nefrokalsinozisi önleyerek sarkoidozisin doğal gidişini belirgin bir şekilde etkiler (1). Prednizon günlük tek doz 20-40 mg, 8-12 hafta süre ile verilir. Kademeli olarak İdame dozu olan günlük 5-10 mg seviyesine düşülür. Yan etkileri önlemek için gün aşırı tedavi uygulanabilir (2).

Akut üveitls, miyokardial tutulum, paplödem, ciddi hiperkalsemi ve nörolojik tutulum 60-80 mg gibi yüksek dozda prednizon gerektirir.

Kortikosteroid tedavisi için etkil rejim (3);

40 mg/gün 2 hafta (veya 20 mg günde iki defa)

30 mg/gün 2 hafta (veya 15 mg günde iki defa)

25 mg/gün 2 hafta (tek doz)

20 mg/gün 2 hafta (cevap görülürse)

15 mg/gün 6 ay (maksimal cevap izlenirse)

Her iki ila dört haftada bir 2.5 mg kesilir, gidış izlenir.

inhaler veya nazal sprey steroidler lokal fayda sağlar.

İdame tedavisi için günlük 10-15 mg prednizon yeterlidir. Dİabet ve aseptik nekroz görülebilir. Kadınlarda kilo alma görülür. Düşük dozlarda gün aşırı tedavi önerilmez (3). Eğer 8 haftalık tedavi ile klinik düzelme görülmezse steroid kesilir (5).

1984 internasyonal sarkoidoz konferansında, BAL'in sarkoidozun aktivitesini ve tedaviye cevabı izlemede kullanılamayacağı kararı alınmıştır. Cevap ve stabilite için tek değerli kriter akciğer filmidir. Seri İncelemelerde en az 2,6,8. aylarda ve İlaç kesilirken 1-2 aylık aralıklarla takip yapılmalıdır.

T Klin Tıp Bilimleri 1994, 14

Respiratuar semptomlar birkaç günde düzelebilir. Radyolojik düzelme iki haftada belirgindir. Taze lezyonlu hastaların 2/3'ü pulmoner dansitelerde düzelme veya belirgin iyileşme gösterir. Yumuşak yamalı lezyonlar ve ince milier lezyonlar tedaviye çabuk cevap verirler. Genişlemiş hiler ve mediastinal LAP'lar düzensiz bir süratle geriler veya sebat edebilir. Vital kapasitedeki düzelme, diffüzyon kapasitesine göre daha sıktır. Seri kan gazları veya egzersiz çalışmaları gerekli değildir. Uzun süreli irreverzibl pulmoner fibrozisli birçok hastada hiçbir fayda sağlanamamıştır. Eğer ilk 2-3 ayda hiçbir objektif düzelme sağlanamıyorsa, tedavi azaltılır ve kesilir. BAL sıvısında %28 veya daha fazla lenfosit bulunması yüksek yoğunlukta alveolitisi belirler. Bu durum hastalığın kötüleştiğini gösterir. Aktivite kriteri olarak ACE ve gallium SC vardır. ACE ve gallium SC non-spesifiktir ve hastalara göre değişiklik gösterir. KS'e cevap halinde her ikisinde azalma görülür. Bazı çalışmalarda akciğer filmi düzeldiği halde ACE, gallium SC, bal lenfosit sayısı anormal kalabilir. Bu nedenle, bu parametrelerle KS dozajı arasında İlişki kurulamamıştır.

Relapslarda Yaklaşım (3)

Relaps genellikle 15 mg'ın altındaki dozlarda görülür. Hastaların üçte ikisinde relaps tedavisi kesildikten sonraki 1-2 ay içinde ortaya çıkar. Klinik aciliyet yoksa tekrar tedaviye orijinal yüksek dozda başlamaya gerek yoktur. Bir önceki 15 mg'lık günlük İdame dozuna başlamak relapsı geri döndürür. Bazen 20-30 mg'lık günlük dozla cevap daha çabuk olabilir (3). 5-20 yıllık veya ömür boyu tedavi gerekebilir. Tedavinin ortalama süresi sekiz yıldır.

KS DIŞINDA KULLANILAN İLAÇLAR

İndometazin akut eksudatif sarkoidoziste kullanılır.

Aktif makrofaj T4 helper lenfositlerle etkileşerek interlökin-1 üretir. Makrofaj-T lenfosit etkileşimi prostoglandinle sağlanır. İndometazin yoğun bir prostaglandin sentetaz inhibitörüdür. Akut eksüdatif sarkoidoziste, özellikle akut üveitiste, fliktenüler konjonktivitiste, sarkoit pollartriltste ve eritema nodozumda kullanılır (1).

Oxyphenbutazone

Prednizonla aynı değerde etkinliğe sahiptir. Radyolojik görüntüyü düzeltir. Sarkoid dokunun gelişimini önler. Sarkoidozun İlk yılında 400 mg/gün 6 ay verilirse başarılı olur.

Potasyum Para Aminobenzoat

Antifibrotik etkisi vardır. Lupus pernio ve pulmoner fibroziste kullanılır. KS, methotrexate ve chloroquine alternatifidir. Yumuşak fibrotik lezyonlarda en az 9 ay verilir.

Klorokin

Klorokin, potasyum paraaminobenzoat kronik fibrotik sarkoidoziste kullanılır.

Etki mekanizması tam bilinmiyor. Akciğer ve cildin kronik fibrotik sarkoidozisinde kullanılır. Özellikle lupus pernio, hiperkalsemi ve pulmoner fibroziste faydalıdır. Oküler toksisitesi nedeniyle, 200 mg klorokin gün aşırı 9 ay verilir (1). Sık aralıklarla göz muayenesi gereklidir (2). Bazen pulmoner ve diğer hastalıklarda klorokin prednizon ile kombine edilebilir. Altı ile sekiz haftada tedaviye cevap görülebilir (3).

Siklosporin

Mantardan elde edilen siklik bir peptiddir. T helper hücreleri, lenfokin (IL-2 ve T-cell growth faktörü) üretimini ve salınımını inhibe eder. Mikobakteriler ile farelerde oluşturulan granülomlar siklosporin ile bir ay sonra yok olmuştur. Böbrek toksisitesi önemli bir problemdir.

Methotrexate

Akciğer fibrozisinde ve Lupus pernio gibi şekil bozucu cilt lezyonlarında kullanılır. Üç ay süreyle haftada bir 5 mg verilir. Altı ay sonra gerekirse tekrarlanır. Vital kapasite ve akciğer fonksiyonlarını düzeltir.

Azathioprin

Steroidle birlikte, steroid dozunu azaltmak için kullanılır. Steroid dozunu yarıya indirir.

Klorambusil

Steroidle birlikte, steroid dozunu azaltmak için kullanılır. Steroid dozunu yarıya indirir.

Radyoterapi

KS olmadığı zamanlarda hiperadenopatl radyoterapi ile tedavi ediliyordu. Günümüzde bu tedavinin yerini KS'ler almıştır. Hâlâ KS'e cevap vermeyen olgularda kullanılmaktadır. Grand male epilepsili, sarkoid menenjitli hastada düşük doz tüm beyin ışınlanması yapılır. Semptomlar, CT bulguları ve BOS bulguları düzelir.

ÖZEL DURUMLARDA TEDAVİ

Hemoptizi

Endobronşyal hastalığa bağlı çizgi şeklinde kanama genellikle KS'lerle kontrol edilir. Daha belirgin kanama ilerlemiş fibrokistik hastalıkla birlikte ve kitte saprofitik miçetomanın bulunması da söz konusu olabilir. Öksürük baskılayıcıları ve geniş spektrumlu antibiyotikler gibi konservatif tedavi kanama kontrolünde kullanılır. Restriktif hastalıkta fistül ve ampiyem komplikasyonu nedeniyle cerrahi rezeksiyon yapılmaz.

Masif kanamada: İlerlemiş pulmoner fibrokistik hastalıkta hemoptizi önemli bir problem olabilir. Ağır kanamalarda bronşyal veya kollateral arterlerin embolizasyonu yapılabilir.

Sarkoidoziste İnfeksiyon

Sarkoidoziste tüberküloz komplikasyonu %1'den azdır. Aspergillozis sarkoidoziste yaygın bir tüberküloz

komplikasyonudur. Parankim fibrozisli ve harabiyetine bağlı akciğer kavite veya büllerinde saprofitik kolonizasyonla bağlı miçetoma veya fungus balls oluşur (2).

Tıbbi tedavinin değeri tartışmalıdır. Amfoterisin-B, nistatin, flucytosine başarısız olarak denenmiştir. Hastaların %10'unda aspergilloma kendiliğinden gerileyebilir. Tekrarlayıcı hemoptiziler varsa aspergilloma rezeke edilir. Aspergillomanın gelişmesinin prednizon tedavisi, intratorasik hastalığın yaygınlığı veya gecikmiş aşırı duyarlılığın depresyonu ile ilişkisi yoktur, invaziv aspergillozis sarkoidoziste nadirdir (2).

Kor pulmonale

Oksijen tedavisi uygulanır (3).

Hamilelik

Akciğer fonksiyonu ciddi derecede bozuk değilse hamilelik kontrendike değildir. Genelde hamilelik sarkoidoz yokmuş gibi, sarkoidoz da hamilelik yokmuş gibi tedavi edilir (3).

Ciddi akciğer hastalığında, üçüncü trimesterde yatak istirahati gerekli olabilir. Hamilelik süresince KS tedavisi olağan dozuyla devam etmelidir. Eğer tedavi keilirse hamilelikten birkaç hafta sonra relaps meydana gelir. Hasta postpartum dönemde izlenmelidir.

Tüberküloz

Eşlik eden TBC varsa en az iki ajanla tedavi edilir. PPD pozitif ve aktif TBC yoksa INH profilaksisi yapılır.

PROGNOZ

Kötü prognozu gösteren risk faktörleri; siyah ırk, birden fazla organ tutulumu, cilt ve kemik lezyonlu 30 yaşın üzerinde olan, yaşlıda üç organdan fazla tutulum varlığıdır. Eritema nodozumun bulunması prognozun iyiliğini gösterir. 346 hasta üzerinde yapılan uzun süreli çalışmada EGK bozukluğu, negatif PPD, Periferik kanda lenfosit sayısının azlığı prognozu saptamada faydalı bulunmamıştır. Buna karşılık maksimal ACE ile prognoz arasında ilişki bulunmuştur. ACE seviyeleri hastalığın aktif fazının süresinin indikatörüdür (15).

Sarkoidoziste prognoz genellikle iyidir. Torasik sarkoidozlu hastaların %60'ı 2 yıl içinde spontan rezolüsyon gösterir (5). Geri kalan %20 olgu steroid tedavi ile geriler. Geri kalan %10-20 hasta ise steroidle cevap vermez. Bunlardan stage 2 olanların %50'si, stage 3 olanların ise %80'i irreverzibl hastalıktır. Kronik ekstratorasik sarkoidozis ve santral sinir sistemi tutulumu tedaviye zayıf cevap verir (5).

Viskum ve ark. (17) intratorasik sarkoidozisli 254 hastayı ortalama 27 yıl izlediler; aşağıdaki sonuçları bildirdiler:

- Mortalitede hafif bir artış gözlemlendi.
- Seksen ölümden 32'si sarkoidoziste ilgiliydi.
- Akciğer kanseri veya lenfoma bağlı ölümlerde artış saptanmadı.

- Eritema nodozumun sürvi ile ilgili prognostik önemi saptanmadı.
- Akciğer filminin safhasıyla sürvi arasında ilişki saptandı.
- Stage 3'te mortalitede belirli artış saptandı.
- Akciğer filmindeki değişikliklerin erken düzelmesi yaşam ümidini iyileştirir.
- Yaşam ümidi ile ilişkili bulundu.
- FEV₁, FV₁/FVC ve TLC yaşam ümidi ile ilişkili bulundu.
- FV₁, %50'nin altında olanlarda, %80'in üzerinde olanlara göre mortalité riski artmıştı.
- TLC %80'in altında olanlarda, %80'in üzerinde olanlara göre mortalité riski artmıştı.
- Hiperkalseminin mortalité ile belirgin bir ilişkisi saptanmadı.

KC tutulumunda prognoz kötüdür. Hastalığın başlangıcından sonra hasta giderek kötüleşir ve 2-18 yılda ölür. Daha az ciddi tutulumlu hasta ise yıllarca yaşayabilir (7).

Deri tutulumunda Prognoz: İki tip sarkoidozis vardır. Ani başlangıçlı akut inflamatuvar lezyonlu, eksudatif histolojik görüntü gösteren artmış ACE'li, hidroksi pirolinürill, pozitif Kveim testi! akut sarkoidozis iki yıl içinde yüksek oranda spontan remisyon gösterir. Steroit ve diğer antiinflamatuvar ilaçlara iyi cevap verir ve iyi prognozu vardır. Kronik sarkoidozis ise sinsi başlangıçlı relapslı gidişli, fibrotik, klinik ve histolojik görüntüsü normal serum ACE'li negatif Kveim testli ve tedaviye rağmen kötü prognozudur. Cilt lezyonları başlangıçtan bir ay sonra geriler. Hiler adenopatli ise bir yıl içinde geriler. Rekürrens ve sekel nadirdir. Cilt ve pulmoner lezyonların gidişi ve tedaviye cevabı ayrıdır. Geçici cilt lezyonları genellikle hiler adenopati ile birlikte. Kronik

cilt lezyonları ise pulmoner fibrozis ile beraber görülür. Geçici cilt lezyonları tedavisiz düzelir. Kronik olanlar ise uzun süreli tedaviye rağmen düzelmez. Pulmoner sarkoidozisin bütün tipleri hastaların %60'ında geriler. Fakat yaşlı, kemik ve cilt lezyonlu hastalarda bu düzelme daha yavaştır. Pulmoner ve cilt sarkoidozisin bir arada bulunması kronikliğin göstergesidir. Akciğer filmindeki lezyonların ise 1/6'sında görülür. Prognozu belirlerken akciğerler, kalp, gözler ve böbreklerde fonksiyonel yetersizliğin derecesini saptamak önemlidir (10).

Kalp tutulumunda prognoz: Her ne kadar semptomatik kardiyak tutulumun başlamasından sonra ortalama yaşam süresi 1-2 yıl ise de Fleming 270 hastasından 100'ünün teşhisten sonra 5 yıldan fazla yaşadığını 36'sının 10 yıldan fazla ve 7'sinin 20 yıldan fazla yaşadığını bildirmiştir. Cilt lezyonlarının diğerlerine göre daha erken farkedilip daha erken tedaviye başlandıkları için daha iyi oldukları kanaatine varılmıştır. Kardiyak sarkoidoziste prognoz genellikle kötüdür ve kardiyak tutulumun genişliğine bağlıdır (9).

Oküler Sarkoidozis'te Prognoz: Oküler sarkoit lezyonların genellikle sarkoidozis tanısı konduğu zaman mevcuttur. Akut üveitis veya yeni başlayan gözyaşı bezi genişlemesi gibi akut oküler belirtiler tedavinin birkaç hafta veya ayında eşlik eden pulmoner lezyonlarla beraber geriler. Sinsi başlangıçlı oküler sarkoidozis kolay tanınmaz ve nöbetler halinde ataklar gösterir. Genellikle tedavi azaltılırken veya kesilirken üveitis alevlenme gösterir (11).

Nörosarkoidozis'te Prognoz: Kranial sinir lezyonları genellikle düzelirken, SSS ve pehferik sinir lezyonları sıklıkla ilerler. Genellikle nörolojik semptomların gidişi sistemik hastalığın gidişiyle paralellik gösterir. Nörosarkoidozlu hastalarda mortalite ekstra nöral sarkoidozlulara göre iki misli daha fazladır. Nörolojik hastalıkların %8-12'si ölür (8).

1. Schwartz MI, King TE. Interstitial Lung Disease. 2 ed. St Louis: Mosby Year Book, 1993:174-7.
2. Sharma OP. Sarcoidosis. Disease-a-Month. Mosby Year Book, 1990 Sept:471-527.
3. Johns CJ. Sarcoidosis. Am Rev Med 1989; 40:353-71.
4. Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC. Cecil Textbook of Medicine. In: Farburg BL, ed. Sarcoidosis. 19th ed. London: WB Saunders Company, 1992:435.
5. Saboor SA, Johnson NM. Sarcoidosis. British Journal of Hospital Medicine 1992; 48(6):293-302.
6. Sharma AM. Gastrointestinal Sarcoidosis. Seminar in respiratory medicine 1992; 13(6):442-9.
7. Sherlock S. The Liver in Sarcoidosis. Seminars in respiratory medicine 1992; 13(6):450-4.
8. Oksanen V. Neurosarcoidosis. Seminars in respiratory medicine 1992; 13(6):459-67.
9. Shammam RL. Sarcoidosis of the Heart. Seminars in respiratory medicine 1992; 13(6):462-72.

10. James DG. Sarcoidosis of the Skin. Seminars in respiratory medicine 1992; 13(6):432-41.
11. Karma A. Ocular Sarcoidosis. Seminars in respiratory medicine 1992; 13(6):425-31.
12. Adams JS. Hypercalcemia and Hypercalciuria. Seminars in respiratory medicine 1992; 13(6):402-10.
13. Soskel NT. Pleural Involvement in Sarcoidosis: Case Presentation and Detailed Review of the Literature. Seminars in respiratory medicine 1992; 13(6):492-514.
14. Rohatgi PK. Osseous Sarcoidosis. Seminars in respiratory medicine 1992; 13(6):468-88.
15. Takada K. The Clinical Course and Prognosis of Patients with Severe, Moderate or Mild Sarcoidosis. J Clin Epidemiol 1993;46(4):359-66.
16. Kennedy D. Hematologic Manifestations of Sarcoidosis. Seminars in respiratory medicine 1992; 13(6):455-8.
17. Viskum K, Vestbo J. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. Eur Respir J 1993; 6:349-53.