

Sarkoidoz Tanı ve Tedavisinde Yenilikler

Current Approach to the Diagnosis and Treatment of Sarcoidosis

Dr. Özlem ABAKAY

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

ÖZET

Sarkoidoz; birçok organ ve sistemi tutabilen, etiyojisi kesin olarak bilinmeyen, granümatöz inflamasyonla seyreden bir hastalıktır. Granülomlar içinde epitelioid histiositler, multinükleer dev hücreler ve lenfositler yer alır. Sarkoidozda en sık tutulan organ akciğerlerdir. En önemli mortalite nedenleri akut ve kronik solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve aspergillomaya bağlı hemoptizi olarak bildirilmiştir. Sarkoidozda akciğer grafisine göre radyolojik evreleme yapılmaktadır. Akciğer radyografisi normal olduğunda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ile patolojik değişiklikler daha ayrıntılı bir şekilde ortaya konulabilir. Sarkoidoz tanısı için tek başına tanı koydurucu bir test veya bulgu mevcut değildir. Radyolojik yöntemler ve diğer laboratuvar yöntemleri ile sarkoidoz kuşkusu olan hastalarda kesin tanı için biyopsi gereklidir. Biyopsi materyali hastalığın tutmuş olduğu herhangi bir organdan veya dokudan alınabilir. Sarkoidozla uyumlu klinik ve radyolojik bulguların yanı sıra histopatolojik olarak nonkazeifiye granümatöz lezyonların gösterilmesi ve diğer granümatöz hastalıkların ekarte edilmesi ile tam konabilir. Mediastinal lenf bezlerinden endobronşiyal ultrason eşliğinde transbronşiyal biyopsiler almak tanı oranını arttırır. Bu yöntem mediastinoskopi gereksinimini yaklaşık %87 oranında azaltmaktadır. Bazı durumlarda spirometri ve DLCO sonuçlarının normal olduğu ancak açıklanamayan dispne yakınmalarının olduğu olgularda kardiyopulmoner egzersiz testi bozulmuş gaz değişimini belirlemede yardımcı olabilir. Glukokortikoidler sarkoidoz tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Ancak bazı hastalar steroid tedavisini tolere edemeyebilir veya steroid tedavisine yanıt vermeyebilirler. Bu durumda immünsupresif ajanlar, sitotoksik ve antimalaryal ilaçlar gibi farklı tedavi yöntemlerine başvurulabilir.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidoz, tanı, tedavi

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Özlem ABAKAY

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

e-posta: o.abakay@hotmail.com

DOI: 10.5152/gghs.2014.028

SUMMARY

Sarcoidosis can affect many organs and systems of unknown etiology with certainty, is a disease characterized by granulomatous inflammation. Epithelioid histiocytes, multinucleated giant cells and lymphocytes takes place within granulomas. The lungs are the most commonly affected organs in sarcoidosis. The most important causes of mortality are acute and chronic respiratory failure, pulmonary hypertension and hemoptysis due to aspergillosis. Radiologic staging in sarcoidosis is based on the chest X-ray. If chest radiographs normal, high-resolution computed tomography (HRCT) can demonstrate pathological changes in a detailed manner. A stand-alone test or diagnostic finding in the diagnosis of sarcoidosis not available. Biopsies required for definitive diagnosis in patients with suspected sarcoidosis. In addition to the clinical and radiological findings consistent with sarcoidosis can be diagnosed by demonstration of non-caseating granulomatous lesions histopathologically and exclusion of other granulomatous disease. Accompanied by endobronchial ultrasound get transbronchial biopsy from mediastinal lymph nodes increase the diagnostic yield. This method reduces the need mediastinoscope about 87%. Glucocorticoids are the drugs most commonly used to treat sarcoidosis. However, some patients may not respond to steroid treatment or cannot tolerate. In this case referenced different treatment methods such as immunosuppressive agents, cytotoxic and antimalarial medicines.

Key Words: Sarcoidosis, diagnosis, treatment

GİRİŞ

Sarkoidoz; birçok organ ve sistemi tutabilen, etiyojisi kesin olarak bilinmeyen, histopatolojik olarak nonkazeifiye granülomatöz inflamasyonla seyreden, otoimmün kökenli bir hastalıktır. Sarkoidozun en iyi bilinen özelliği başta akciğerler olmak üzere solunum sistemini tutmasıdır. Bununla birlikte cilt, göz, retiküloendotelial sistem, kas ve iskelet sistemi, ekzokrin bezler, kalp ve sinir sistemi de tutulabilir. Dolayısıyla hem tanıda hem de tedavide multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir.

Epidemiyoloji

Sarkoidoz tüm dünyada görülebilmektedir. Ancak görülme sıklığı ile ilgili bilgiler konusunda çok farklı görüşler mevcuttur. Yıllık insidansının 100.000'de 0.1-81, prevalansının ise 100.000'de 0.1-640 olduğu bildirilmiştir. Musellim ve ark. yaptıkları bir epidemiyolojik çalışmada sarkoidozun yıllık insidansının 100000'de 4 olduğunu belirtmişlerdir⁽¹⁾. Sarkoidoz insidansının en yüksek olduğu topluluklar ise İskandinav ülkeleri ile Afrika kökenli ABD'li siyahlardır⁽²⁾. Ülkemizde sarkoidozun akciğer dışı tutulumunun araştırıldığı bir çalışmada bu oranın %40.6 olduğu saptanmıştır. En sık tutulumlar eritema nodosum, periferik lenfadenopati ve artrittir⁽³⁾. İleri yaş döneminde başlayan sarkoidoz, sıklıkla kadınlarda görülür ve genel durumda kötüleşme ile birlikte üveit gibi ekstrapulmoner manifestasyonların daha sık görüldüğü bir tablodur⁽⁴⁾.

Etiyoloji

Sarkoidoz gelişiminde hem genetik yatkınlık hem de çevresel bazı tetikleyici faktörler rol oynar. Ancak bu

çevresel faktörlerin ne olduğu bir kesinlik kazanmamıştır⁽²⁾. Sarkoidozda ailesel yatkınlığın olduğu bilinmektedir. ACCESS çalışması sonuçlarına göre sarkoidozlu olguların birinci derece yakınlarında, kontrol grubunun yakınlarına oranla sarkoidoz riski 5 kat fazladır⁽⁵⁾.

Sarkoidozla ilgili genetik çalışmalarda 'Human Leucocyte Antigen'ler (HLA) önemli bir yer tutar. Sarkoidoz ile HLA ilişkisini irdeleyen çalışmalar son 35-40 yıldır yapılmaktadır. Bu konuda alınan ilk veriler HLA class 1 antijeni olan HLA-B8 ile sarkoidoz arasındaki ilişkidir⁽⁶⁾. Son yıllarda genetik alanındaki gelişmelerle human lökosit antijen (HLA) DRB1*0301\DQB1*0201 pozitif olan Löfgren sendromlu hastalarda spontan remisyon oranının yaklaşık %99 olduğu, ancak HLA DRB1*0301/DQB1*0201 negatif olan hastalarda ise spontan remisyon oranının sadece %55 olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁾.

Sarkoidoz gelişiminde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel bazı tetikleyici nedenlerinde olması gerektiği kabul edilmektedir. Bireysel genetik yatkınlık, etnik köken, coğrafi farklılıklar hastalığın etiopatogenezinde rol oynayabilir. Bu bağlamda birçok enfeksiyon ajanları da araştırılmıştır. En çok çalışılan ve tartışılan ajanlar mikobakteriler ve *Propionibacterium acnes*'tir⁽⁷⁾.

Sarkoidoz oluşumunda temel olay granülom gelişmesidir. Granülomatöz süreçte sarkoid granülomlarında amiloid A proteinin varlığı gösterilmiştir. Amiloid proteini hem immün yanıtları tetikleme hem de sitokin salınımını arttırma özelliğine sahiptir. Granülom oluşumunun basamakları:

- 1- İmmün hücrelerin hastalıklı alanda toplanması,
- 2- Yerel antijen sunan hücrelerin T hücrelerini tetiklemesi,

3- Sitokin salınımının artması olarak özetlenebilir⁽⁷⁾.

Olguların büyük bir kısmında hastalık kendini sınırlarken bir kısım hastada ise masif granülom gelişir. Kontrolsüz granülomlar tedaviye çok zor yanıt verirler. Bunun sonucunda fibrozis gelişebilir. Bu konuda regülatör T lenfositlerin (T-reg) rolü de tartışmalıdır⁽⁸⁾. Bazı genetiksel çalışmalarda hastalığın, immün cevabın düzenlenmesinde rolü olan Toll-like reseptör ve MHC-2 transaktivatörü gibi genlerle ilişkili olduğu saptanmıştır⁽⁹⁾.

Patoloji

Sarkoidozun tipik histopatolojik özelliği nonkazeifiye granülatöz lezyonlardır. Granülomlar içinde epiteloid histiositler, multinükleer dev hücreler ve lenfositler yer alır. Dev hücreler içinde asteroid cisimcikler ve Schaumann cisimcikleri gibi inklüzyon cisimcikleri bulunabilir. Bazen yer yer koagülasyon nekrozuna rastlanabilir. Bu sarkoid granülomlarında periferden merkeze doğru ilerleyen fibrozis ve sonuçta fibrotik değişimler gözlenebilir. Bazı olgularda granülomlarda spontan remisyon olabilirken bazılarında fibrozisle sonuçlanabilir⁽¹⁰⁾.

Akciğer sarkoidozu

Sarkoidozda en sık tutulan organ akciğerlerdir. Akciğer sarkoidozu olan birçok hasta asemptomatik olup tesadüfen çekilen akciğer grafisi ile tanı almakta iken bazı hastalar ise efor dispnesi, öksürük, yorgunluk ve göğüs ağrısı gibi nonspesifik yakınmalarla başvurabilir^(8,10).

Akciğer sarkoidozunda fizik muayene bulguları çok spesifik değildir. Radyolojik yaygınlığa rağmen hastaların en fazla %20'sinde ral duyulabilir. Çomak parmak gelişimi nadirdir. Çok ileri olgularda kor pulmonale gelişebilir⁽¹¹⁾. Sarkoidozda akciğer grafisine göre radyolojik evreleme yapılmaktadır:

Evre 0: Normal akciğer grafisi

Evre 1: Bilateral hiler lenfadenopati

Evre 2: Bilateral hiler lenfadenopati ile birlikte parankimal infiltrasyon

Evre 3: Sadece parankimal infiltrasyon

Evre 4: Fibrozis

Olguların büyük bir kısmının radyolojisi evre 1 veya 2 ile uyumluken bazı çalışmalarda olguların ancak %15'inin evre 3 veya 4 ile uyumlu olduğu belirtilmiştir^(7,9). Bazı olgularda interstisyel infiltrasyonların yanı sıra tek veya çok sayıda nodül veya kitle benzeri lezyonlar da görülebilir. Nodül formasyonunun daha

çok gençlerde görüldüğü ve daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir⁽¹²⁾.

Bilgisayarlı tomografide (BT) lezyonları daha ayrıntılı görmek mümkündür. Direkt grafide görülmeyen paratrakeal, paraaortik, subkarinal lenfadenopatiler saptanabilir. Tomografide en sık görülen bulgu perilenfatik yayılım gösteren sınırları düzensiz 1-5 mm'lik küçük nodüllerdir. Nodüller daha çok üst ve orta zonlarda görülür ve simetriktrir.

Tipik lezyonların yanı sıra atipik lezyonlarda karşımıza çıkabilir. Alt zon yerleşimli ve asimetrik dağılımın olduğu olgular da olabilir. Granülomların birleşmesiyle hava bronkogramı içeren nodül veya kitle benzeri lezyonlar gelişebilir. Çok sayıda nodülün birleşmesi ile galaksi görünümü veren bu tür lezyonlara "sarkoid galaksisi" adı verilmektedir⁽¹³⁾.

Sarkoidozlu hastaların en az %30'unda ilk tanı aşamasında restriktif tip solunum fonksiyon bozukluğu saptanır. Bazı çalışmalarda ise hastaların %14'ünde FEV₁/FVC oranının %70'in altında olduğu gösterilmiştir^(2,8).

Akciğer sarkoidozunda mortalite, radyolojik olarak evre 4 fibrozise bağlı gelişen solunum yetmezliği sonucu gelişir. En önemli mortalite nedenleri akut ve kronik solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve aspergillomaya bağlı hemoptizi olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁾.

Sarkoidozla bağlı akciğer parankiminde fibrozis ve pulmoner vasküler yatağın harabiyeti pulmoner hipertansiyona neden olabilir. Pulmoner damarların granülomlarla tutulması, lenfadenopatiler, pulmoner venooklüzif hastalık, hipoksik vazokonstriksiyon ve kardiyak tutulumla bağlı faktörler bu mekanizmada sorumlu etmenler olarak ileri sürülmüştür. Günümüzde pulmoner hipertansiyonun en son sınıflamasında sarkoidoz beşinci grupta yer almaktadır. Bu grup hastaların tedavisi konusunda henüz net bir yaklaşım mevcut değildir. Sistemik antiinflamatuvar ajanlar, pulmoner vazodilatörler, antikoagülanlar ve oksijen desteği önerilmektedir⁽¹⁵⁾.

Tanı

Sarkoidoz tanısı için tek başına tanı koydurucu bir test veya bulgu mevcut değildir. Sarkoidozla uyumlu klinik ve radyolojik bulguların yanı sıra histopatolojik olarak nonkazeifiye granülatöz lezyonların gösterilmesi ve diğer granülatöz hastalıkların ekarte edilmesi ile tanı konabilir. Tüberküloz, hipersensitivite pnömonileri, eozinofilik granüloma, kollajen vasküler hastalıklar, hematolojik maligniteler, akciğer kanseri, berilyozis, mantar enfeksiyonları, yabancı cisim aspirasyonları ve ilaç reaksiyonları granülatöz lezyonlara neden olabilir⁽¹⁶⁾.

Sarkoidozla uyumlu klinik ve radyolojik bulguların yanısıra granülatöz süreçle seyreden diğer hastalıklar ekarte edilemiyorsa biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi yeri olarak extrapulmoner tutulum olan olgularda eğer varsa lenf bezi, subkutan nodül, cilt lezyonları tercih edilebilir. Eritema nodozum lezyonlarından biyopsi alınması önerilmez. Çünkü sarkoidoza bağlı olsa bile bu lezyonlarda sadece pannikülit saptanır, granülom görülmez⁽¹³⁾.

Eğer toraks dışı tutulum yoksa mediastinal lenf bezlerinden endobronşiyal ultrason eşliğinde transbronşiyal biyopsiler almak tanı oranını artırır⁽¹⁷⁾. Bazı olgularda tanı için mediastinoskopi veya açık akciğer biyopsisi gerekebilir. Alınan örneklerde tüberküloz basiline de incelenmesi önerilmektedir⁽¹⁸⁾. Doku biyopsisi olmadan sarkoidoz olarak kabul edilebilen, spesifik klinik başvuru bulguları şunlardır⁽¹⁶⁾;

1. Löfgren sendromu (akciğer grafisinde bilateral hiler adenopati, eritema nodosum, cilt lezyonları, sıklıkla ateş, sıklıkla ayak bileğinde artrit/artralji).
2. Heerfordt sendromu (üveit, bilateral parotit, sıklıkla ateş, fasiyal sinir felci).
3. Semptomsuz hastada akciğer grafisinde bilateral hiler adenopati olması.
4. Galyum-67 sintigrafisinde panda (parotis ve lakrimal bez tutulumu) ve lambda (bilateral hiler ve sağ paratrakeal lenf nodu tutulumu) bulguları. Ancak bu durumlarda bile hastanın sarkoidoz olduğunu kabullenmeden önce alternatif tanıların ekarte edilmesi gerekir⁽¹⁶⁾.

Sarkoidozlu bir hastaya ilk yaklaşımda şu testlerin yapılması gerekir^(10, 19, 20);

1. Öykü (çevresel ve mesleki maruziyet)
2. Fizik muayene
3. Posteroanterior akciğer grafisi
4. Akciğer fonksiyon testleri (FEV1 ve karbon monoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO))
5. Periferik kan sayımı
6. Biyokimyasal testler; kalsiyum, karaciğer enzimleri, üre, kreatinin, anjiyotensin konvertin enzim (ACE)
7. İdrar analizleri; 24-saatlik idrar kalsiyumu
8. Elektrokardiyografi
9. Rutin göz muayenesi
10. Tüberkülin cilt testi (TCT)
11. Fiberoptik bronkoskopi ile mukozal ve

transbronşiyal biyopsi, bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında CD4/CD8 oranı tayini

12. Endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA). Bu yöntem mediastinal ve hiler lenfadenopatilerin incelenmesinde oldukça etkili olup mediastinoskopi gereksinimini yaklaşık %87 oranında azaltmaktadır⁽²¹⁾. Üstelik iyi eğitilmiş bir sitolog tarafından hemen incelendiğinde klinisyeni doğru bir şekilde yönlendirebilir ve endobronşiyal veya transbronşiyal biyopsi işlemine bir alternatif olabilir⁽²²⁾.

18F-FDG PET, serolojik enflamasyonun saptanmadığı ancak açıklanamayan, persistan halsizlik, yorgunluk gibi semptomları olan hastalarda enflamatuvar aktivitenin ve kardiyak tutulumun değerlendirilmesinde kullanılabilir⁽²³⁾.

Solunum fonksiyon testleri

Solunum fonksiyon testleri çoğu hastada anormaldir ancak spesifik değildir. Akciğer radyolojisi normal olan olgularda vital kapasite, diffüzyon kapasitesi, parsiyel oksijen basıncı gibi değerler olguların %30-40'ında, akciğer parankim tutulumu olanlarda ise olguların % 60-70'inde bozuk olabilir⁽²⁴⁾. Daha çok restriktif tip bozukluk saptanır. Vital kapasite ve DLCO düşüktür. Endobronşiyal granülom veya hava yolu distorsiyonuna bağlı obstrüktif komponent olabilir. En ciddi solunum fonksiyon bozukluğu evre IV fibrozisli olgularda görülür⁽²⁵⁾. Hastanın egzersiz kapasitesi prognozu izlemede önem taşır. Özellikle 6 dakika yürüme testi çoğu olguda azalır⁽²⁶⁾. Bazı durumlarda spirometri ve DLCO sonuçlarının normal olduğu ancak açıklanamayan dispne yakınmalarının olduğu olgularda kardiyopulmoner egzersiz testi bozulmuş gaz değişimini belirlemede yardımcı olabilir⁽²⁷⁾.

Laboratuvar testler

Sarkoidozlu hastalarda bir çok laboratuvar testlerinde bozukluklar saptanabilir. Anemi gelişmesi nadirdir. Ancak kronik hastalık anemisi şeklinde gelişebilir. Eğer hipersplenizm, kemik iliği tutulumu varsa otoimmün kökenli anemi de olabilir⁽²⁸⁾. Sedimantasyon, CRP yüksekliği ve %30-80 olguda hipergamaglobulinemi görülür.

ACE serum düzeyinin yükselmesi sarkoidozda önemli bir özelliktir ve %40-90 sıklığında bildirilmiştir⁽²⁸⁾. Ancak kesin tanı koydurmaz. Enflamatuvar aktivitenin değerlendirilmesinde Serum interleukin-2 reseptörü, neopterin, chitotriosidase, lysozyme, KL-6 ve amyloid A gibi bazı belirteçler kullanılabilir^(29, 30).

Hiperkalsümi hiperkalsemiden daha sık görülür. Bunun sonucunda nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliği gelişebilir. Hiperkalsemi varlığı sarkoidoz tanısını desteklemede önemli bir bulgudur. Artmış 1-alfa hidrok-silaz aktivitesine bağlı olarak alveolar makrofajlardan 1,25-dihidroksi vitamin D3 üretiminin artması sonucunda oluşur. Alkalin fosfataz olguların %33'ünde yüksektir; Gama glutamil transferaz yüksekliği de görülebilir. Kemik iliği etkilenmedikçe, hipersplenizm veya başka bir otoimmün hastalık olmadıkça lökosit ve trombosit sayıları normaldir. Lenfopeni, eozinofili (%25) olabilir. Düşük titrede romatoid faktör pozitifliği ve düşük titrede granüler boyanan antinükleer antikor pozitifliği de görülebilir⁽³¹⁾.

Radyolojik yöntemler

Sarkoidoz olasılığı genellikle rutin veya şüphe üzerine çekilen standart akciğer grafisi ile gündeme gelir. Çünkü hastaların %90-95'inin göğüs radyografilerinde patolojik değişiklikler vardır. Bu patolojik değişiklikler bilateral hiler dolgunluk, pulmoner nodüller ve diffüz pulmoner fibrozis şeklinde özetlenebilir. Parankimal lezyonlar orta ve üst loblara yerleşme eğilimi gösterir. Akciğer radyografisi normal olduğunda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ile patolojik değişiklikler daha ayrıntılı bir şekilde ortaya konulabilir⁽¹⁸⁾. Parankimal lezyonlar nodüler, retiküler veya buzlu cam görünümünde olabilir. Sarkoidozda başlıca YRBT bulguları şunlardır;

1. Düzgün veya nodüler peribronkovasküler kalınlaşma
2. Plevral yüzeyler, interlobüler septa ve sentrilobüler yapılarla ilişkili, küçük, iyi sınırlı nodüller
3. Nodüllerin akciğerlerin santral bölgeleri ve üst lob peribronkovasküler dağılımı
4. 1 cm'den büyük nodüller ve konsolidasyon
5. Fibrozis bulguları: Septal kalınlaşma, traksiyon bronşektazisi, bal peteği
6. Bronşektazinin eşlik ettiği konglomere kitleler
7. Buzlu cam görünümü
8. Simetrik lenf bezi genişlemesi

YRBT'de 2-10 mm'lik nodüllerin bronkovasküler demetler boyunca ve subplevral dağılım göstermesi sarkoidoz olasılığını artırır⁽¹⁶⁾. Torax BT her zaman gerekli olmasa da pulmoner fibrozis gibi tanıda zorluk veya komplikasyonların varlığında granümatöz ve fibröz akciğer lezyonlarının saptanmasında ve hastalığın şiddetini belirlemede önemli katkılar sağlar⁽¹⁾. Radyolojik yöntemler ve diğer laboratuvar yöntemleri ile sarkoi-

doz kuşkusu olan hastalarda kesin tanı için biyopsi gereklidir. Tanının doğrulanmasında histopatoloji altın standarttır. Biyopsi materyali hastalığın tutmuş olduğu herhangi bir organdan veya dokudan alınabilir. Örneğin, servikal veya aksiller lenfadenopati varlığında bu lenf bezlerinden, deri lezyonu varlığında bu bölgeden biyopsi yapılabilir. Benzer şekilde karaciğerde granümatöz lezyonlar nedeniyle karaciğer fonksiyon testleri bozulmuş olan bir hastada yapılacak karaciğer biyopsisi sarkoidoz tanısı koydurabilir. Akciğer lezyonlarına yönelik histolojik tanıda ise, transbronşiyal biyopsiler önemlidir. Bu açıdan, endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) son yıllarda önem kazanmıştır.

Sarkoidozda bronşlara komşu alanlardaki lenf bezleri sıklıkla büyük; EBUS ile bu lenf bezlerine ulaşılabilir ve iğne biyopsisi yapılabilir. Ülkemizde de belirli merkezlerde uygulanabilen bu yöntem sayesinde, sarkoidoz hastalarının çoğunda daha ileri bir işleme gerek kalmadan tanıya ulaşılmaktadır. Ancak bu yöntemle tanıya ulaşamayan sınırlı sayıdaki hastada cerrahi koşullarda genel anestezi ile mediastinoskopi yapılarak, mediastendeki lenf bezlerinden biyopsi alınabilir. Tipik histopatolojik bulgu, iyi sınırlı, epitelioid tipte, nonkazeifiye granülomlardır⁽²⁸⁾.

Seçilmiş olgularda galyum -67 sintigrafisi de tanıya yardımcı olabilir. Parotis ve lakrimal bezlerde aktivite tutulumuna bağlı gelişen görünüm "panda bulgusu" olarak adlandırılır. Benzer şekilde paratrakeal ve bilateral hiler lenf bezlerinde aktivite tutulumuna bağlı gelişen sintigrafik görüntü, "lambda (İ)" harfine benzediği için, "lambda bulgusu" olarak adlandırılır. "Panda" ve "lambda" bulguları, sarkoidoz için patognomoniktir⁽²⁵⁾.

Bronkoalveoler lavaj sıvısında CD4/CD8 hücre oranının 3.5'den ve lenfosit oranının %30-50'den yüksek olması da sarkoidoz tanısını destekler, fakat mutlak tanısal değildir⁽³¹⁾. Tüberkülin deri testi özellikle aktif hastalığı olan olgularda anerjik bulunur⁽²⁵⁾.

Kveim-Siltzbach deri testi hastaların %50-70'inde hastalığın erken döneminde pozitifdir. Ancak iyi standarde edilmediği ve %5 oranında yanlış pozitiflik gösterdiği için günümüzde pek kullanılmamaktadır⁽²⁵⁾.

18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) sistemik enflamatuvar aktiviteleri göstermede değerlidir ve özellikle extrapulmoner tutulumu saptamada galyum taramasından daha sensitiftir⁽³²⁾. Aktif sarkoid alanlarını saptamada %80-100'e varan sensitiviteye ulaşır. 18F-FDG-PET taramasının, sarkoidozlu hastalarda gizli tanısal biyopsi alanlarını saptamada değerli olduğu gösterilmiştir⁽³³⁾. Bu çalışmalarda FDG-PET 'de pozitif tutulumun, radyolojik evresi 2ve 3 olan sarkoidoz hastalarının 2/3'de olabileceği ancak FDG-PET'de negatif tutulumun evre 0, 1 ve 4 sarkoidoz hastalarında yaygın olduğu bildirilmiştir.

Kardiyak sarkoidoz yaşamı ciddi tehdit eder ve tanıda endomiyokardiyal biyopsi altın standart olsa da hastaların %25'den az bir kısmında tanıyı destekler. Kardiyak sarkoidoz tanısında PET tarama önemlidir. Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG)'nin kontrendike olduğu pacemaker veya defibrilatörlü hastalarda da uygulanabilir⁽³⁴⁾.

Kardiyak MRG, kardiyak tutulumun erken saptanmasında önemlidir. Kardiyak tutulum tanısı için FDG-PET ve kardiyak MRG'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, FDG-PET için sensitivite %88, spesifite ise %39 bulunurken, kardiyak MRG için bu değerler %75 ve %77 olarak bulunmuştur⁽³⁵⁾. Ekokardiyografi sarkoidozun ciddi bir komplikasyonu olan pulmoner hipertansiyonu göstermede önemlidir. Sonuçları sağ kalp kateterizasyonu ile uyumludur⁽¹⁹⁾.

Nörosarkoidozun tanısında gadolinyumlu beyin MRG, elektromiyografi, serebrospinal sıvı analizi (lenfosit, protein, ACE seviyelerinde artma, CD4/CD8 ≥ 5) gibi tanısal yöntemler kullanılabilir⁽⁷⁾.

TEDAVİ

Glukokortikoidler sarkoidoz tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Sarkoidozda en sık tutulan organ akciğerlerdir ve en sık tedavi endikasyonu, akciğer tutulumuna bağlı ortaya çıkar. Bununla birlikte hangi pulmoner sarkoidozlu olgulara tedavi verilmesi gerektiği tartışmalıdır.

Pulmoner sarkoidozda steroid tedavisi endikasyonları şöyle sıralanabilir (36):

1. Pulmoner semptomların varlığı (öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi gibi)
2. Kontrollerde (3-6 aylık arayla yapılan) kötüleşen akciğer fonksiyonları; TLC'de %10 veya daha fazla azalma, FVC'de en az %15 ve DLCO'da en az %20 azalma olması veya pulse oksimetre ile oksijen saturasyonunda %4 veya daha fazla azalma.
3. Progresif radyolojik değişiklikler; İnterstisyel opasitelerde kötüleşme, kaviterlerde ilerleme, bal peteği görünümü ile ilerleyici fibrozis veya pulmoner hipertansiyon bulgularında artış.

Bazı pulmoner sarkoidoz olgularında ise steroid tedavisi endike değildir: Asemptomatik evre I radyolojik bulguları olan hastalar, asemptomatik evre 2 radyolojik bulguları olan ve normal veya hafif bozulmuş akciğer fonksiyonları, asemptomatik evre 3 hastalığı ve normal veya hafif derecede akciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar⁽³⁶⁾.

Glukokortikoid olarak sarkoidoz tedavisinde Amerika'da yaygın olarak prednizon ve Avrupa'da ise genellikle prednizolon kullanılmaktadır. Pulmoner sarkoidozlu, progresif semptomatik veya asemptomatik

olduğu halde grafide infiltrasyonu olan ve akciğer fonksiyonlarında kötüleşme olan hastalarda 20-40 mg/gün dozunda oral steroid başlanması önerilmektedir⁽³⁷⁾. Tedavi başlangıcından 1-3 ay sonra kontrol yapılarak doz azaltılır ve 5-10 mg/gün dozunda tedaviye en az 12 ay devam edilir⁽³⁷⁾.

Glukokortikoid tedaviye yanıt kriterleri şunlardır;

1. Semptomlarda özellikle yorgunluk, göğüs ağrısı, dispne, öksürük ve hemoptizi şikayetlerinde azalma
2. Radyolojik bulgularda gerileme veya iyileşme
3. FVC veya TLC 'de %10-15 iyileşme, DLCO 'da %20 veya daha fazla artış veya gaz değişiminde iyileşme .

BTS klavuzuna göre ciddi semptomları olan veya radyolojik veya akciğer fonksiyon testlerinde hastalık progresyonu tespit edilen hastalara 0.5 mg/kg/gün oral steroid tedavi başlanmalıdır. Tedavi başlangıcından 4 ay sonra kontrol edilerek doz azaltılır ve hastalık progresyonunu ve semptomları kontrol eden dozda tedaviye en az 6-24 ay devam edilmelidir.

Ancak bazı hastalar steroid tedavisini tolere edemeyebilir veya steroid tedavisine yanıt vermeyebilirler. Bu durumda immünsupresif ajanlar, sitotoksik ve antimalaryal ilaçlar gibi farklı tedavi yöntemlerine başvurulabilir.

Glukokortikoid tedavisine alternatif olabilecek ilaçlar; en sık kullanılan ilaçlar ve yeni ilaçlar şeklinde iki grup altında toplanabilir⁽³⁸⁾.

En sık kullanılan ilaçlar;

- I. İmmünsupresif ilaçlar; Metotreksat, azatioprin ve leflunomid
- II. Antimalaryal ilaçlar: Klorokin ve hidroksiklorokin.

Yeni ilaçlar;

- I. Tümör nekroz faktör antagonistleri; İnfliksimab, adalimumab, etanersept, golimumab.
- II. Endotelin reseptör antagonistleri : Bosentan
- III. Mikofenolat mofetil.

Endikasyonlar

Sarkoidoz tedavisinde glukokortikoidlere alternatif olabilecek ilaçların başlıca kullanım endikasyonları şöyle sıralanabilir:

- a) Yeterli steroid tedavisine rağmen hastalığın progresyonu: Yeterli steroid tedavisi, en az 3 ay süreyle, günde 15 mg ve üzeri prednizon verilmesidir.

- b) Glukokortikoidlerin neden olduğu tolere edilemeyen yan etkiler: Diyabetes mellitusun güç kontrol edilmesi, aşırı kilo alma, miyopati ve osteoporoz.
- c) Uzun süre ve yüksek doz glukokortikoid ilaç gereksinimi: Prednizon dozunun 10-15 mg'ın altına inilememesi ve steroidlerin neden olduğu en az bir yan etkinin oluşması.
- d) Hastanın steroid tedavisini kabul etmemesi olarak sıralanabilir.

Tümör Nekroz Faktör Antagonistleri; Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), granülom formasyonunun idamesinde önemli bir rol oynadığından sarkoidozdaki enflamatuvar süreci hızlandırdığı kabul edilmektedir. Dolayısıyla TNF- α 'yı bloke eden ilaçlar sarkoidoz tedavisinde yeni bir yaklaşım olabilir. Ancak bu ilaçların muhtemel yan etki potansiyelleri nedeniyle seçenek olmaları önerilmez⁽⁷⁾.

Glukokortikoid tedavisine (en az 3 ay ve günde en az 15 mg) yanıt vermeyen hastalarda en az bir alternatif immünsüpresif ilaç (metotreksat, azatioprin, leflunomid) tedavisine de yanıt alınmazsa bu ilaçlar tedavide kullanılabilir⁽⁷⁾.

İnfliksımab: TNF- α blokleri monoklonal bir antikorudur. Bir çalışmada periferik kanda CD4+ T hücre lenfopenisi ve immünsüpresif tedaviye yanıt vermeyen sarkoidozlu olgularda infliksımab yanıtının daha yüksek olduğu saptanmıştır⁽³⁹⁾.

Adalimumab: Özellikle kutanöz sarkoidoz gibi akciğer dışı sarkoidoz olgularında etkili olduğu belirtilmiştir⁽⁴⁰⁾.

Etanersept: Solübl TNF- α reseptör füzyon proteini olup TNF- α 'ya bağlanır. Doğal solubl reseptörden daha uzun yarı ömre sahiptir. Ancak progresif seyir gösteren evre 2 ve evre 3 sarkoidoz hastalarında ve kronik oküler tutulumda tedavi başarısızlığı görüldüğünden kullanımı uygun değildir⁽⁴¹⁾.

Golimumab: Humanize anti-TNF α antikorudur. Sarkoidozla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Antimalaryal ilaçlar veya tetrasiklinler hafif cilt tutulumlarında steroidlere tercih edilebilir ve antimalaryal ilaçlar hafif hiperkalsemi için kullanılabilir.

Methotrexate steroid dirençli olgularda azatiopürinden daha sık kullanılır. Bir çalışmada Methotrexate sarkoidozda uzman merkezlerin 2. tercihi olarak saptanmıştır⁽⁴²⁾. Bununla birlikte methotreksate geç etki oluşturduğu için hızlı etkinin gerektirdiği durumlarda steroidlerle birlikte kullanılır.

Leflunomide steroid dozunu azaltabilir ve tek başına etkili olabilir. Pulmoner ve diğer ekstra pulmoner tutulumlarda yetersiz yanıt alındığı veya tedavinin toksik

etkilerinin görüldüğü durumlarda methotreksate ile birlikte kullanıldığında etkin olduğu görülmüştür⁽⁴³⁾.

Mikofenolat mofetil lenfosit proliferasyonu ve aktivite inhibitörüdür. Kollajen doku hastalıklarına bağlı gelişen interstisyel akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır. Pulmoner sarkoidozdaki rolü bilinmemektedir ancak kutanöz, renal, santral sinir sistemi sarkoidozunda etkili olduğuna dair olgu sunumları mevcuttur⁽⁴⁴⁾. Bir çalışmada kutanöz ve kemik iliği sarkoidozlu bir hasta steroid ve mikofenolata karşı dirençli iken daha sonra verilen metotreksat ve mikofenolat kombinasyonuna yanıt alındığı görülmüştür. Dolayısıyla Mikofenolat mofetilin sarkoidoz tedavisinde yer alması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Sarkoidoz çok renkli bir hastalık olarak tanısı, belirtileri ve prognozu ve şiddeti itibarıyla hastadan hastaya önemli farklılıklar gösterebilen zor bir hastalıktır. Tüm bu zorlukları aşmada hem olgu bazında hem de multidisipliner bir yaklaşımla tanı konması ve uygun tedavi rejimiyle hastanın yaşam kalitesinin artırılması ve olası komplikasyonların önlenmesi sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2009; 103: 907-12.
2. deBoer S, Wilsher M. Review series: Aspects of interstitial lung disease. *Sarcoidosis. Chronic Resp Dis* 2010; 7: 247-58.
3. Okumus G, Musellim B, Cetinkaya E, et al. Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis in Turkey. *Respirology* 2011; 16: 446-50.
4. Varron L, Cottin V, Schott AM, Broussolle C, Seve P. Late-onset sarcoidosis: a comparative study. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 137-43.
5. Rybicki B, Iannuzzi MC, Frederick MM, et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2085-91.
6. Grunewald J, Eklund A. Lofgren's syndrome: human leucocyte antigen strongly influences disease course. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 307-12.
7. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 573-81.
8. Hamzeh N. Sarcoidosis. *Med Clin North Am* 2011; 95: 1223-34.
9. Veltkamp M, van Moorsel CH, Rijkers GT, Ruven HJ, Grutters JC. Genetic variation in the Toll-like receptor gene cluster (TLR10-TLR1- TLR6) influences disease course in sarcoidosis. *Tissue Antigens* 2012; 79: 25-32.

10. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149-73.
11. Keir G, Wells AU. Assessing pulmonary disease and response to therapy; Which test? *Semin Resp Crit Care Med* 2010; 31: 409-18.
12. Malaisamy S, Dalal B, Bimenyuy C, Soubani AO. The clinical and radiological features of nodular pulmonary sarcoidosis. *Lung* 2009; 187: 9-15.
13. Nishino M, Lee KS, Itoh H, Hatabu H. The spectrum of pulmonary sarcoidosis: variations of high resolution CT findings and clues for specific diagnosis. *Eur J Radiol* 2010; 73: 66-73.
14. Nardi A, Brillet PY, Letoumelin P, et al. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and clues of death. *Eur Respir J* 2011; 38: 1368-73.
15. Palmero V, Sulica R. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. Assessment and management. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 494-500.
16. Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29: 415-27.
17. Erdal BS, Crouser ED, Yildiz V, et al. Quantitative computerized twopoint correlation analysis of lung CT scans correlates with pulmonary function in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2012; 142: 1589-97.
18. de Boer S, Milne DG, Zeng I, Wilsher ML. Does CT scanning predict the likelihood of a positive transbronchial biopsy in sarcoidosis? *Thorax* 2009; 64: 436-9.
19. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2153-65.
20. Costabel U, Ohshimo S, Guzman J. Diagnosis of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 455-61.
21. Judson MA. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis and approach to treatment. *Am J Med Sci* 2008; 335: 26-33.
22. Navani N, Lawrence DR, Kolvekar S, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration prevents mediastinoscopies in the diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy: a prospective trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 255-60.
23. Plit ML, Havryk AP, Hodgson A, et al. Rapid cytological analysis of endobronchial ultrasound-guided aspirates in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013; 42: 1302-8.
24. Sobic-Saranovic D, Grozdic I, Videnovic-Ivanov J, et al. The utility of ¹⁸F-FDG PET/CT for diagnosis and adjustment of therapy in patients with active chronic sarcoidosis. *J Nucl Med* 2012; 53: 1543-49.
25. Parrish S, Turner JF. Diagnosis of sarcoidosis. *Dis Mon* 2009; 55: 693-703.
26. Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest* 2007; 132: 207-13.
27. Marcellis RG, Lenssen AF, de Vries GJ, et al. Is there an added value of cardiopulmonary exercise testing in sarcoidosis patients? *Lung* 2013; 191: 43-52.
28. De Prost N, Kerrou K, Sibony M, Talbot JN, Wislez M, Cadrenel J. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose with positron emission tomography revealed bone marrow involvement in sarcoidosis patients with anaemia. *Respiration* 2010; 79: 25-31.
29. West SG. Sarcoidosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. Edinburgh: Mosby; 2011: 1641-51.
30. Bargagli E, Bennett D, Maggiorelli C, et al. Human chitotriosidase: a sensitive biomarker of sarcoidosis. *J Clin Immunol* 2013; 33: 264-70.
31. Bargagli E, Magi B, Olivieri C, Bianchi N, Landi C, Rottoli P. Analysis of serum amyloid A in sarcoidosis patients. *Respir Med* 2011; 105: 775-80.
32. Bargagli E, Mazzi A, Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum and exhaled gas. *Clin Chest Med* 2008; 29: 445-58.
33. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, et al. Comparative evaluation of ¹⁸F-FDG PET and ⁶⁷Ga scintigraphy in patients with sarcoidosis. *J Nucl Med* 2006; 47: 1571-6.
34. Teirstein AS, Machac J, Almeida O, Lu P, Padilla ML, Iannuzzi MC. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. *Chest* 2007; 132: 1949-53.
35. Soussan M, Brillet PY, Nunes H, et al. Clinical value of a high-fat and low-carbohydrate diet before FDG-PET/CT for evaluation of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2013; 20: 120-27.
36. Ohira H, Tsujino I, Ishumaru S, et al. Myocardial imaging with F-Fluoro -2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 933-41.
37. Talmadge EK, Kevin RF, Helen H. Treatment of pulmonary sarcoidosis with glucocorticoids. <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-pulmonary-sarcoidosis-with-glucocorticoids>.
38. Fındık S. Güncel tanı ve Tedavi Yaklaşımları. *Sarkoidoz. Duomed*, 2012:154-157.
39. Crouser ED, Lozanski G, Fox CC, Hauswirth DW, Raveendran R, Julian MW. The CD4+ lymphopenic sarcoidosis phenotype is highly responsive to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Chest* 2010; 137: 1432-5.
40. Field S, Regan AO, Sheahan K, Collins P. Recalcitrant cutaneous sarcoidosis responding to adalimumab but not to etanercept. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 795-6.
41. Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003; 124: 177-85.
42. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. *Respir Med* 2010; 104: 717-23.
43. Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011; 38: 1145-50.
44. Kalajian AH, Van Meter JR, Callen JP. Sarcoidal anemia and leukopenia treated with methotrexate and mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2009; 145: 905-9.