

# Sarkoidozda evrelere göre klinik özellikler ve tanı yöntemleri: 55 olgunun değerlendirilmesi

Nazan ŞEN, Hilal ERMİŞ, Meltem KARATAŞLI

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada amaç bölgemizde sarkoidozun klinik ve laboratuvar özelliklerini, radyolojik evre ile bu parametreler arasındaki ilişkilerini incelemek ve akciğer dışı organ tutulumlarını saptamaktır.

**Gereç ve yöntem:** Kliniğimizde Ocak 2003 - Haziran 2007 tarihleri arasında sarkoidoz tanısı konulan 55 olgu geriye dönük olarak incelendi.

**Bulgular:** Ortalama yaş kadınlarda (52.14±10.44) erkeklerden (39.54±9.44) anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.001$ ). Radyolojik olarak olguların 21'i (%38.2) evre 1, 29'u (%52.7) evre 2, 5'i (%9.1) evre 3 olarak değerlendirildi. Olgularımızda cilt lezyonları %34.5 (eritema nodosum %20), palpe edilebilir lenfadenopati %14.5, splenomegali %9.1, hiperkalsemi %15.5, hepatomegali %7.3, hepatosplenomegali ve üveit %5.8, nefrolitiazis % 3.6, parotis bezi büyümesi ve skar sarkoidozu %1.8 oranında saptandı. Serum anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) düzeyi 38 olgunun 23'ünde (%59.4) yüksek bulundu. Tüberkülin deri testi (TDT) 47 olgunun 36'sında (%76.6) negatifti. Bronkoalveoler lavajda (BAL) lenfosit oranı 25 olgunun 18'inde (%72) %28 ve üzerinde saptandı. CD4/CD8 oranı 24 olgunun 15'inde (%62.5) 3.5'in üzerindeydi. Tanı 42 hastada histopatolojik olarak, 13 olguda klinik ve radyolojik bulgular ile konuldu. Radyolojik evre ile serum ACE düzeyi, TDT, BAL lenfosit yüzdesi, CD4/CD8 oranı arasında ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). Evre ilerledikçe solunum fonksiyon test (SFT) parametrelerinden 1. saniye zorlu ekspiratuar hacim (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC), FEV1/FVC oranı, total akciğer kapasitesi (TLC) ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) değerlerinde düşme izlendi. Radyolojik evre ile FEV1, FVC ve TLC arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon (değerler sırasıyla  $p: 0.003$ ,  $r: -0.426$ ;  $p: 0.018$ ,  $r: -0.340$ ;  $p: 0.004$ ,  $r: -0.444$ ) saptandı.

**Sonuç:** Sarkoidozun sıklığı, klinik özellikleri, radyolojik görünümü, akciğer dışı organ tutulum oranı ve prognozu bölgesel farklılıklar göstermektedir. Ülkemizde hastalığın tam olarak bilinmeyen sıklık, seyir ve prognozunun belirlenebilmesi, etnik ve bölgesel farklılıkların saptanabilmesi için çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** klinik bulgular, laboratuvar parametreler, radyoloji, sarkoidoz, tanı yöntemleri

## SUMMARY

### Clinical features and diagnostic methods of sarcoidosis according to stages: Evaluation of 55 cases

**Aim:** The aim of this study was to determine the clinical and laboratory characteristics, the extrapulmonary involvement and the association between the radiological stages and these parameters in sarcoidosis patients of our geographic area.

**Material and methods:** Fifty five patients who were diagnosed to have sarcoidosis in our department between January 2003 and June 2007 were retrospectively evaluated.

---

#### Yazışma adresi (Address for correspondence)

Yard. Doç. Dr. Nazan Şen, Beyazevler Mah. Barajyolu Cad. 3 Sok. Mustafa Kulak Apt. A Blok K: 5, D: 9, Seyhan, 01150 Adana

Tel.: (0322) 327 27 27 / 2075

e-posta: nsen95@yahoo.com

Alındığı tarih: 13.09.2007, revizyon sonrası alınma: 07.10.2007, kabul tarihi: 08.03.2008

**Results:** The mean age was significantly higher in female ( $52.14 \pm 110.44$ ) than male patients ( $39.54 \pm 19.44$ ) ( $p < 0.001$ ). In radiological staging, 21 (38.2%) patients were in stage 1, 29 (52.7%) in stage 2 and five (9.1%) in stage 3. Skin lesions (34.5%) (erythema nodosum, 20%), palpable lymphadenopathy (14.5%), splenomegaly (9.1%), hypercalcemia (15.5%), hepatomegaly (7.3%), hepatosplenomegaly and uveitis (5.8%), nephrolithiasis (3.6%), parotid gland hyperplasia and scar sarcoidosis (1.8%) were seen in our patients. Serum level of angiotensin converting enzyme (ACE) was high in 23 (59.4%) of 38 and tuberculin skin test (TST) was negative in 36 (76.6%) of 47 patients. Lymphocyte percentage in bronchoalveolar lavage fluid (BAL) was equal to or more than 28% in 18 (72%) of 25 patients; CD4/CD8 ratio was above 3.5 in 15 (62.5%) of 24 cases. Diagnosis was confirmed histopathologically in 42 patients, and with clinical and radiological findings in 13 patients. No significant correlation was found between the radiological staging and serum ACE level, TST, BAL lymphocyte ratio and CD4/CD8 ratio ( $p > 0.05$ ). Forced expiratory volume in the first second (FEV1), forced vital capacity (FVC), the ratio of FEV1/FVC, total lung capacity (TLC) and carbonmonoxide diffusion capacity (DLCO) were found to be decreased with increasing stage. There was a significant negative correlation between radiographic staging and FEV1, FVC and TLC (the values were  $p: 0.003$ ,  $r: -0.426$ ;  $p: 0.018$ ,  $r: -0.340$ ;  $p: 0.004$ ,  $r: -0.444$ , respectively).

**Conclusion:** The prevalence, clinical features, radiological findings, extra-pulmonary involvement and prognosis of sarcoidosis may present regional variations. In order to determine these variations in our country, multicenter studies should be conducted.

**Key words:** clinical features, diagnostic methods, laboratory parameters, radiology, sarcoidosis

## GİRİŞ

Sarkoidoz T lenfosit ve makrofaj aktivasyonu ile karakterize, sıklıkla genç erişkinlerinde görülen multisistem, granülomatöz bir hastalıktır. Nedeni bilinmemekle birlikte genetik yatkınlığı olan bireylerde spesifik çevresel ajanlara maruziyet sonucunda oluştuğuna dair kanıtlar vardır<sup>(1)</sup>. En yüksek prevalans oranına İsveç, Danimarka ve Amerikalı siyahlarda rastlanır<sup>(1,2)</sup>.

Hastalığın üç farklı klinik seyri vardır: asemptomatik sarkoidoz; nonspesifik konstitüsyonel semptomlar; spesifik organ tutulumu ile ilişkili semptomlar. Asemptomatik hasta sayısı kesin olarak bilinmemektedir ve hastalık genellikle rutin olarak çekilen akciğer grafileri ile saptanır<sup>(1,3)</sup>. Beyazlarda daha çok asemptomatik seyrederken siyahlarda şiddetli seyretmektedir. Sarkoidozda konstitüsyonel semptomlar 1/3 olguda ortaya çıkmakta olup nedeni bilinmeyen ateş ayırıcı tanısında akla getirilmelidir. Spesifik organ tutulumuna bağlı olarak gelişen klinik bulguların sıklığı değişkendir ve organ tutulumunun araştırılmasına yönelik tanısal yöntemlerin tam olarak kullanılıp kullanılmaması ile ilişkilidir<sup>(1)</sup>. Hastaların %90'ından fazlasında akciğerler ve intratorasik lenf bezleri tutulmuştur<sup>(3)</sup>. Klinik belirtiler etnik kökene, hastalığın süresine ve yaygınlığına, tutulan organa

ve granülomatöz olayın aktivitesine bağlıdır. Bazı ekstratorasik tutulumlar belirli topluluklarda daha sıktır. Örneğin Amerikalı siyahlarda kronik üveit, Porto Rico'lularda lupus pernio, ve Avrupalı'larda eritema nodozum daha sık görülmektedir. Japonlarda göz tutulumu ve kardiyak tutulum daha çok ortaya çıkar. Sarkoidozun mortalitesi %1-5 arasındadır. Sarkoidoza bağlı en sık ölüm nedeni kardiyak tutulumdur<sup>(1,2)</sup>.

Hastalığın tanısı nonkazeifiye granülom şeklindeki histolojik kanıtlarla birlikte klinik-oradyolojik bulguların varlığı ile konulur<sup>(1)</sup>. Genellikle en kolay ulaşılabilir bölgeden biyopsi yapılması önerilir<sup>(3)</sup>.

Ülkemizde epidemiyolojik verilerin yeterli olmaması nedeniyle halen hastalığın sıklık ve klinik seyri tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada amacımız, bölgemizde hastalığın klinik ve laboratuvar özelliklerini, radyolojik evre ile bu parametreler arasındaki ilişkileri incelemek ve akciğer dışı organ tutulumlarını saptamaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde Ocak 2003-Haziran 2007 tarihleri arasında sarkoidoz tanısı konulan 55 olgu geriye dönük olarak incelendi. Olgular yaş, cinsiyet, sigara alışkanlıkları, başvuru yakınmaları, fizik

muayene ve laboratuvar bulguları, akciğer grafileri, toraks BT ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) bulguları, serum anjiyotensin konverting enzim(ACE) düzeyleri, BAL lenfosit yüzdeleri ve CD4/CD8 oranı, tüberkülin deri testi(TDT) sonuçları, solunum fonksiyonu parametreleri ve uygulanan tanı yöntemleri açısından değerlendirildi. Tüm hastalara aynı zamanda elektrokardiyografi, abdominal ultrasonografi ve göz muayenesi yapıldı.

Evreleme akciğer grafilerinin iki farklı göğüs hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilmesiyle Siltzbach sınıflamasına göre yapıldı. Evre 0, normal akciğer grafisi; Evre 1, bilateral hiler adenopati; Evre 2, bilateral hiler adenopati ile birlikte parankimal infiltrasyon; Evre 3, hiler adenopati olmaksızın parankimal infiltrasyon; Evre 4, pulmoner fibrozis olarak değerlendirildi. Hastalar ayrıca toraks BT bulgularına göre de evrelendirildi. TDT 5 tüberkülin ünitesi ile uygulandı ve 72 saat sonra oluşan endurasyonun çapı ölçüldü. Solunum fonksiyonu parametreleri olarak FEV1, FVC, FEV1/FVC oranı, TLC ve DLCO ölçümleri değerlendirildi. FEV1/FVC beklenenin %70'inin altında ise obstrüktif tip, FEV1/FVC değeri normal veya yüksek iken FVC değeri beklenenin %80'inin altında ise restriktif tip, hem FEV1/FVC hem de FVC değerleri düşük ise mikst tip solunum fonksiyon bozukluğu olarak değerlendirildi. DLCO %80'inin altında ise azalmış olarak kabul edildi. Hastaların solunum fonksiyon testi (SFT) bulguları radyolojik evrelere göre değerlendirildi.

Olguların 40'ına fiberoptik bronkoskopi (FOB) yapıldı. FOB sırasında alınan bronş lavajı veya bronkoalveoler lavaj (BAL) örnekleri mikrobiyolojik inceleme için laboratuvara gönderildi. Ondokuz olguya bronkoskopik biyopsi yöntemleri ile tanı konuldu. Olguların 23'ünde bronkoskopi dışı tanı yöntemleri kullanıldı. Sarkoidoz tanısı alınan doku örneklerinde nonkazeifiye granülomların gösterilmesi ile konuldu. 13 olgu ise klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla tanı aldı.

İstatistiksel analiz SPSS for Windows Version 11.0 paket programı kullanılarak yapıldı. İkili grupların normal dağılım gösteren sayısal değişkenleri t testi ile karşılaştırıldı. Örneklem sayılarının eşit olmaması ve değişkenlerin normal dağılıma uymaması nedeniyle radyolojik evreler

arasındaki karşılaştırmalar için Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Post Hoc analizde Bonferroni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi kullanıldı ve p=0,0176 olarak kabul edildi. Değişik parametreler arasındaki korelasyon Spearman'ın korelasyon testi ile değerlendirildi. P değeri 0.05'ten küçük olduğunda anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Olguların 42'si kadın, 13'ü erkek olup yaş ortalamaları  $49.16 \pm 11.48$  yıl (aralık: 27-83) idi. Yaş ortalaması kadınlarda ( $52.14 \pm 10.44$ ), erkeklerden ( $39.54 \pm 9.44$ ) anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.001$ ). Kırküç hasta hiç sigara içmemişken 6'sı sigarayı bırakmıştı. Aktif sigara içicisi hasta sayısı 6 (%10.9) idi. Olgularımızın 8'i (%14.5) asemptomatikti. Solunumsal semptomlar 37 olguda (%67.3) görüldü. En sık solunumsal semptom öksürüktü. Ateş dokuz olguda (%16.3), halsizlik, zayıflama gibi diğer konstitüsyonel semptomlar 21 olguda (%38.2) saptandı. Akciğer dışı organ tutulum bölgeleri Tablo I'de gösterilmiştir.

**Tablo I:** Ekstrapulmoner tutulum bölgeleri.

Ekstrapulmoner tutulum bölgeleri	n	%
Cilt	19/55	34.5
Eritema nodozum	11/55	20
Subkutan nodül	5/55	9.1
Papüler lezyon	3/55	5.4
Üveit	3/55	5.4
Hepatomegali	4/55	7.3
Splenomegali	5/55	9.1
Hepatosplenomegali	3/55	5.4
Hiperkalsemi	7/45	15.5
Hiperkalsiüri	20/49	40.8
Nefrolitiazis	2/55	3.6
Parotis bezi büyümesi	1/55	1.8
Skar sarkoidozu	1/55	1.8

Radyolojik olarak olguların 21'i (%38.2) evre 1, 29'u (%52.7) evre 2, 5'i (%9.1) evre 3 olarak sınıflandırıldı. Toraks BT'ye göre yapılan evrelemede ise 13 (%23.6) olgu evre 1, 40 olgu evre 2 (%72.7) ve 2 olgu evre 3 (%3.6) olarak evrelendirildi. Böylece toraks BT ile 8 olgu evre 1'den 2'ye ilerlerken, 3 olgu evre 3'den 2'ye geriledi. Toraks BT ve YRBT'deki radyolojik bulgular Tablo II'de görülmektedir.

**Tablo II:** Hastaların toraks BT bulguları.

Toraks BT bulguları	n	%
Nodüler görünüm	24	43.6
Buzlu cam görünümü	15	27.3
Septal kalınlaşma	12	21.8
Konsolidasyon	7	12.7
Traksiyon bronşektazisi	1	1.8
Parankimal fibrozis	1	1.8
Retikülodüler görünüm	1	1.8

Kırkyedi olguya TDT yapıldı ve 36'sı (%76.6) anerjik bulundu. Serum ACE düzeyi 38 olgunun 23'ünde (%60.5) yüksekti. BAL lenfosit oranı 25 olgunun 18'inde (%72) %28 ve üzerinde saptandı. BAL CD4/CD8 oranı 24 olgunun 15'inde (%62.5) 3.5'in üzerindeydi. Evreler arasında serum ACE, BAL lenfosit ve CD4/CD8 oranı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo III).

**Tablo III:** Akciğer grafisi evresi ile serum ACE ve BAL sıvısı ortalama değerleri arasındaki ilişki.

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Ortalama	p
Serum ACE düzeyi (U/L)	66.5±49.31	101.46±80.15	110.33±93.72	91.12±72.87	0,280
BAL lenfosit oranı	38.0±22.54	42.47±18.21	55.0±10.44	42.90±18.62	0,398
CD4/CD8	4.76±4.18	5.99±3.76	5.20±7.21	5.61±3.95	0,576

Olguların 48'ine SFT yapıldı ve 7 olguda obstrüktif (6 olgu evre 2, 1 olgu evre 3), 3 olguda mikst (2 olgu evre 2, 1 olgu evre 3), 3 olguda restriktif (2 olgu evre 2, 1 olgu evre 3) tipte bozukluk saptandı. DLCO olguların 2'sinde düşüktü (1 olgu evre 1, 1 olgu evre 2). Radyolojik evre ile FEV1, FVC, FEV1/FVC, TLC ve DLCO arasındaki ilişki incelendi. Evre ilerledikçe bu değerlerin düştüğü ancak sadece FEV1 ve TLC ortalama değerlerinin evreler arasında anlamlı farklılık gösterdiği görüldü (Tablo IV). Post Hoc analizde FEV1 ve TLC değerlerinin ikili gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği bulundu. Kruskal-Wallis analizindeki anlamlı farklılığın Post Hoc analizde saptanmamasının gruplardaki verilerin dağılımının normal olmaması ve örneklem sayısının eşit olmaması nedeniyle ortaya çıktığı düşünüldü. Radyolojik evre ile FEV1, FVC ve TLC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı (Tablo V). BT ile evre 3 olarak saptanan sadece iki olgu bulunması nedeniyle BT evresinin SFT ve laboratuvar bulgular ile ilişkisi incelenmemiştir.

**Tablo IV:** Akciğer grafisi evresi ile SFT ortalama değerleri arasındaki ilişki.

Radyolojik evre	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Toplam	p
FEV1 (%)	94.0±17.9	81.7±16.8	71.6±19.5	84.7±18.5	0,014
FVC (%)	102.6±19.2	94.2±17.2	80.4±18.3	95.6±18.8	0,060
FEV1/FVC (%)	78.1±6.7	73.8±14.1	73.3±10.4	74.9±9.8	0,315
TLC (%)	92.6±14.4	80.5±11.1	69.6±15.3	83.8±14.1	0,019
DLCO (%)	84.9±18.7	80.1±15.1	74.2±12.6	81.2±16.2	0,416

**Tablo V:** Akciğer grafisi evresi ile SFT parametreleri arasındaki korelasyon analizi.

	r	p
FEV1	-0,426	0,003
FVC	-0,340	0,018
FEV1/FVC	-0,221	0,132
TLC	-0,444	0,004
DLCO	-0,194	0,207

Hastalara uygulanan tanı yöntemleri Tablo VI'da verilmiştir. Hastalarımızın 40'ına FOB yapıldı. Endobronşiyal biyopsi (EBB) alınan 33 hastanın 16'sına bu yöntemle tanı konuldu. Mukozal düzensizlik ve granüler görünümü olan olgularda EBB ile tanı oranı %100 (10/10), mukozada ödem-hiperemi olanlarda %42.9 (3/7), mukozası normal olanlarda ise %18.7 (3/16) olarak bulundu. Transbronşiyal biyopsi (TBB) uygulanan 4 hastadan da tanı elde edildi, bir'inde aynı zamanda EBB'de tanısaldı. Sonuç olarak, tüm hastalarda FOB ile tanı oranı %47.5 (19/40) idi. Transtorasik kesici biyopsi ile parankim (bir hasta), mediastinal ve hiler lenf bezi (dokuz hasta) örnekleme yapılan hastaların tamamından tanı elde edildi. Bu hastalarda işleme bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Histopatolojik tanısı olmayıp klinik ve radyolojik olarak tanı alan 13 olgunun 7'si evre 1, 6'sı evre 2 olarak değerlendirildi.

**Tablo VI:** Uygulanan tanı yöntemleri.

Tanı yöntemleri	n
Bronkoskopik tanı yöntemleri	19/40
Transtorasik mediastinal – hiler LB biyopsisi	9/9
Transtorasik parankim biyopsisi	1/1
Mediastinoskopi	1/1
Açık akciğer biyopsisi	1/1
Cilt biyopsisi	3/3
Periferik LB biyopsisi	2/2
Cilt+Periferik LB biyopsisi	2/2
KC+Periferik LB biyopsisi	2/2
Abdominal LB biyopsisi	2/2
Klinik+Radyolojik bulgular	13

LB: Lenf bezi

## TARTIŞMA

Sarkoidoz tüm dünyada görülmekte, her iki cinsiyeti, tüm ırkları ve yaş gruplarını etkilemektedir (1-3). Kadınlarda daha sık görülmekte olup erkek baskınlığı hiç bildirilmemiştir. Daha çok 40 yaş altında görülmekte ve 20-29 yaşları arasında pik yapmaktadır. Japonya ve İskandinav ülkelerinde 50 yaş ve üstü kadınlarda ikinci bir pik yaptığı bildirilmiştir(2). Türkiye'den yapılmış çalışmalarda yaş ortalamaları genellikle 40-45 yaş olarak bildirilmiştir(4-10). Çalışmamızda ise yaş ortalaması ülkemizde yapılmış çalışmalardan daha yüksek bulundu. Kadınlarda ortalama yaş erkeklerden anlamlı olarak daha yüksekti. Yaşları 50 ve üzerinde olan hasta sayımız 25 olup, 22'sini kadınlar oluşturmuştu. 60 yaş ve üzeri 11 hastanın ise tamamı kadındı. Özellikle kadınlardaki bu yaş ortalaması yüksekliğinin etnik ve bölgesel özelliklere, hastaneye geç başvuruya veya tanı konulmasında gecikmeye bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Sigara içmeyenlerde insidansın daha yüksek olduğu bildirilmiştir(1). Çalışmamızda da aktif sigara içicisi hasta sayısı oldukça düşüktü (%10.9).

Sarkoidozun klinik belirtileri etnik kökene, hastalığın süresine ve yaygınlığına, tutulan organa ve granülomatöz olayın aktivitesine bağlıdır. Bazı ekstratorasik tutulumlar belirli topluluklarda daha sıktır. Hastaların yaklaşık %30-50'si tanı anında asemptomatik olup genellikle rastlantı sonucu çekilen akciğer grafileri ile tanı alırlar(1). Çalışmamızda asemptomatik hasta oranımız düşük bulundu (%14.5). Hastaların %90'ından fazlasında akciğer tutulumu vardır. Solunum sistemi ile ilgili semptom ve bulgular çalışmamız sonucuyla da benzer şekilde diğer sistemlere göre daha sık ortaya çıkmaktadır(1,2). En sık görülen cilt lezyonunun eritema nodozum olduğu bildirilmiştir (11,12). Göz tutulumu olguların %25'inde ortaya çıkmakta olup sıklıkla üveit şeklindedir(3). Çalışmamızda da benzer şekilde eritema nodozum en sık saptanan cilt lezyonuydu. Göz tutulumu ise literatürde bildirilenden düşüktü ve hepsi anterior üveit şeklindeydi. Hiperkalsemi %2-10 oranında, hiperkalsiüri ise 3 kat daha sık görülmektedir. Bu değişiklikler aktive makrofaj ve granüolomlarda aşırı 1.25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> yapımına

bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Tanı konulmamış, kalıcı hiperkalsemi ve hiperkalsiüri nefrokalsinozis, renal taş ve böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir (13). Serum Ca ve 24 saatlik idrarda Ca düzeyi çalışmamızda sırasıyla olgularımızın %15.5 ve %40.8'inde normal değerlerin üzerinde bulunmuştur. Sadece 2 olgumuzda klinik olarak önemli sayılabilecek serum Ca yüksekliği görülmüş ve bu olgularda tanı sırasında nefrolitiazis de saptanmıştır. Bir olgumuzda sol el ikinci parmak distal falanksta skar sarkoidozu görülmüştür. Organ tutulumları ile ilgili olarak çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmesinin organ tutulum tanımlarının farklı değerlendirilmesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Ekstrapulmoner tutulumun değerlendirilmesine yönelik olarak son yıllarda ACCESS (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis) sistemi geliştirilmiştir (14). Bir çalışmada sarkoidozlu 736 olgunun kaydedildiği bu değerlendirme sisteminde organ tutulumlarının cinsiyete, yaşa ve ırka göre değiştiği bildirilmiştir(15).

Sarkoidozda gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonuna neden olan antijenlere karşı kutanöz yanıt bozulmaktadır. Bu durum hastaların %30-70'inde ortaya çıkmaktadır. Kutanöz anerjinin altında yatan neden T lenfositlerin inflamasyon alanında toplanması ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu baskılayan lokal inhibitörlerin varlığıdır(3). Çalışmamızda da benzer şekilde hastalarımızın %76.6'sı anerjik bulundu. Serum ACE yüksekliği klinik olarak aktif hastalığı bulunan hastaların %40-90'ında saptanmaktadır. Yüksek ACE düzeyi her zaman akciğerdeki hastalık aktivitesini yansıtmayıp total granülom yükünü gösterebilir(1). Başlangıç ACE düzeyi yüksekliğinin prognostik bir öneminin ve tedavi yanıtı ile korelasyonunun olmadığı anlaşılmıştır(1,16). Serum ACE düzeyi olgularımızın %60.5'inde yüksek olup literatür sonuçları ile uyumlu bulundu. Radyolojik evre ile TDT ve serum ACE düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

Sarkoidoz mononükleer hücre alveoliti ve granülom formasyonu ile karakterizedir. Hastalıkta spontan remisyon görülebilmekle birlikte fibrozis de sonuçlanabilmektedir. Aktif sarkoidozlu olgularda BAL'da lenfosit oranında artış olduğu görülmüştür. BAL'daki bu lenfosit artışı CD4 T

lenfosit lehinedir. Nadiren CD8 T lenfosit alveoliti de görülebilir<sup>(17)</sup>. BAL CD4/CD8 oranının 3.5 veya 4'ün üzerinde olması durumunda sensitivite %52-59, spesifite %94-96 olarak bildirilmiştir. Klinik olarak sarkoidoz ile uyumlu hastalarda BAL'da CD4/CD8 oranının artmış bulunması tanıyı destekleyebilir ve biyopsi yapılması gerekliliğini ortadan kaldırılabılır<sup>(18)</sup>. Kantrow ve ark. <sup>(19)</sup> BAL lenfositozunun sarkoidozun genel bir bulgusu olmadığını, biyopsi ile kesinleşmiş tanısı olan hastaların 1/3'ünde BAL lenfosit düzeyinin %16'nın altında bulunduğunu ve hastaların %40'ında CD4/CD8 oranının 4'ün üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Bir çalışmada<sup>(20)</sup> BAL lenfosit oranının evre 3 olgularda evre 1 ve 2 olgulardan daha düşük olduğu; CD4/CD8 oranının radyolojik evre ile negatif korelasyon gösterdiği ve evre 1 olgularda en yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda BAL alınmış olan hastalarımızın %72'sinde BAL lenfosit düzeyi %28 ve üzerinde, CD4/CD8 oranı ise olguların %62.5'inde 3.5 üzerinde bulunmuştur. Serum ACE düzeyinin ve BAL lenfosit yüzdesinin evre ilerledikçe yükseldiği görülmüştür. Bu durumun evre 2 ve 3 hastalıkta parankim tutulumu nedeniyle hastalığın evre 1'e göre daha yaygın olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Radyolojik evre ile BAL bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

SFT ölçümleri başlangıç akciğer fonksiyonlarının saptanmasında ve akciğer hastalığının iyileşme veya kötüleşmesinin değerlendirilmesinde önemlidir. Bu nedenle de tüm hastalarda yapılması gereklidir. SFT bozukluğu sıklığı evre 1 olgularda %20 iken evre 2, 3 veya 4 hastalıkta hastaların %40-70'inde görülür. En erken ve en sık görülen SFT bozukluğu DLCO ve VC bozukluğudur. Hem restriktif hem de obstrüktif bozukluk saptanabilmektedir<sup>(2)</sup>. Winterbauer ve Hutchinson<sup>(21)</sup> parankim lezyonu olmayan olguların %80'inde VC, %70'inde DLCO değerlerini normal saptarken, parankim lezyonu olanlarda bu oranları sırasıyla %35 ve %34 olarak bulmuşlardır. Erdinç ve ark<sup>(22)</sup> evre ilerledikçe FEV1, FVC ve FEV1/FVC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşmeler olduğunu saptamışlar; DLCO değerinde ise evre 3'de diğer evrelere göre anlamlı düşme elde etmişlerdir. Olgularımızın 48'ine SFT yapılmış olup

obstrüktif tipte bozukluk, restriktif tip ve mikst tip bozukluktan daha sık görülmüştür. Evre ilerledikçe FEV1, FVC, FEV1/FVC, TLC, DLCO değerlerinde düşme gözlenmiş; radyolojik evre ile FEV1, FVC ve TLC arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

BT parankimal, mediastinal ve hiler yapıların değerlendirilmesinde akciğer grafisine göre daha duyarlıdır<sup>(23-25)</sup>. Evre 0 hastalıkta BT ile hastaların yarısında parankimal patoloji saptanmıştır. Rutin BT incelemesi sarkoidoz tanı ve tedavisinde gerekli olmamakla birlikte, atipik klinik ve akciğer grafi bulguları varlığında, sarkoidozun spesifik pulmoner ve ekstrapulmoner komplikasyonlarında veya prognozun değerlendirilmesinde oldukça uygun bir yöntem olabilir. Yüksek rezolüsyonlu ince kesit BT evre 2 veya 3 seçilmiş hastalarda aktif inflamasyonun fibrozisten ayrımında yardımcı olabilir<sup>(26)</sup>. Ancak konvansiyonel grafiye göre klinik ve fonksiyonel bozukluklarla daha iyi korelasyon gösterdiği tartışmalıdır<sup>(3,27)</sup>. Remy-Jardin ve ark<sup>(28)</sup> çalışmalarında BT'de hastalığın hem görünümünün hem de yaygınlığının fonksiyonel bozuklukla korele olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda toraks BT sonrası 8 hastamızda evrede ilerleme izlenirken, 3 hastamızda gerileme saptanmıştır. Toraks BT'de en sık görülen parankimal lezyon küçük nodüllerdir <sup>(20)</sup>. Üst lob predominansı görülür. Retiküler opasiteler, buzlu cam görünümü, konsolidasyon, bronşektazi, fibrozis şeklinde radyolojik görünüm izlenebilir. Plevral efüzyon, kalınlaşma, pnömotoraks nadir olarak ortaya çıkabilir<sup>(1)</sup>. Hastalarımızda en sık görülen radyolojik patern literatürde belirtildiği gibi nodüler lezyonlardı. Plevra patolojisi hastalarımızın hiçbirinde izlenmedi.

Sarkoidozun tanısı uygun klinik bulgular eşliğinde nonkazeifiye granülomların saptanması ve benzer klinik ve histolojik görünüm oluşturabilecek diğer hastalıkların dışlanması ile konulur. Uyumlu klinik durum varlığında ilk adım biyopsi için uygun alanın saptanmasıdır. Genellikle en kolay ulaşılabilir bölgeden biyopsi yapılması önerilir<sup>(1,2)</sup>. TBB ile tanı oranı deneyimli ellerde 4-5'ten fazla örnek alındığında %80-90'lara ulaşmaktadır. Olgularımızın 4'üne TBB yapılmış ve hepsinde tanı elde edilmiştir. EBB ile sarkoidozlu hastaların %41-57'sinde nonkazeifiye granülomlar

saptanabilmektedir. Bronkoskopik olarak mukozada nodülerite, ödem veya hipervaskülerite varlığında ise tanı oranı %90'ları bulmaktadır<sup>(29-31)</sup>. Shorr ve ark<sup>(32)</sup> TBB'ye EBB eklenmesinin tanı oranını %20.6 oranında arttırdığını bildirmiş ve EBB'ye bağlı herhangi bir komplikasyon saptamamışlardır. Olgularımızda mukozal lezyon saptananlarda EBB ile tanı oranı %76.4 (13/17) olarak bulunmuştur. Bu tanı yönteminin bronkoskopi yapılan hastalarda, mukozal lezyonu olsun veya olmasın, basit ve komplikasyon riskinin az olması nedeniyle kullanılabilirliğini düşünmekteyiz. Trisolini ve ark<sup>(33)</sup> evre 1 sarkoidozlu hastalarda TBB ile tanı oranını %40 olarak bulmuş; bu işleme transbronşiyal iğne aspirasyonu eklendiğinde tanı oranı %87'ye çıkmış ve bu yöntemin hastayı invazif cerrahi yöntemlerden koruyabileceğini bildirilmişlerdir. Bronkoskopik biyopsi yöntemlerinin veya BAL'ın tanısal olmadığı durumlarda, biyopsi için başka bir uygun bölge de tanımlanamamışsa tanı için toraks BT bulgularına göre mediastinoskopi, video eşliğinde torakoskopik akciğer biyopsisi veya açık akciğer biyopsisi gibi cerrahi yöntemler kullanılabilir. Bu cerrahi yöntemler kullanıldığında tanı oranı %90'ların üzerinde bulunmuştur<sup>(2)</sup>. Olgularımızın dokuzuna mediastinal lenf nodlarından (olguların 8'i evre 1, 1'i evre 2), birine parankimal konsolidasyon alanından (evre 2 olgu) transtorasik doku biyopsisi yapıldı ve hepsinde tanı elde edildi. Bu işlemlerle ilişkili olarak herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Bu tanı yöntemlerinin deneyimli ellerde uygulandığında hastaları invazif cerrahi işlemlerden koruyabileceği düşünüldü. Biyopsiyi kabul etmeyen veya biyopsinin riskli olduğu hastalarda klinik ve radyolojik bulgular tek başına tanısal olabilmektedir. Bu oranlar evre 1 hastalarda %98, evre 2'de %89 iken, evre 3 hastalarda %52 ve evre 0'da %23 olarak saptanmıştır<sup>(1,2)</sup>. Çalışmamızda klinik ve radyolojik bulgularla tanı alan 13 hastanın 7'si evre 1, 6'sı evre 2 idi. Evre 3 olguların tamamı histopatolojik olarak tanı almışlardı.

Sonuç olarak; bölgemizde kadın hasta oranı ülkemiz ve dünya literatürlerinde bildirilenden daha yüksekti. Hastalık kadınlarda erkeklere göre daha ileri yaşlarda görülmekteydi. Asemptomatik hasta sayısı ve göz tutulumu oranı oldukça düşüktü. Hastalık evreleri ilerledikçe tüm SFT değerlerinde düşme izlendi. Radyolojik evre ile

FEV1, FVC ve TLC arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı. SFT bozukluğu daha çok obstrüktif tipte idi. EBB mukozal lezyon saptananlarda yüksek oranda tanısaldı (%76.4). Transtorasik parankim veya lenf bezi biyopsisi yapılan hastaların hepsinde tanı elde edildi ve herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Deneyimli ellerde yapıldığında transtorasik biyopsinin hastaları invazif cerrahi işlemlerden koruyabileceğini düşünmekteyiz.

Sarkoidozun sıklığı, klinik özellikleri, radyolojik görünümü, akciğer dışı organ tutulum oranı ve prognozu bölgesel farklılıklar göstermektedir. Ülkemizde hastalığın tam olarak bilinmeyen sıklık, seyir ve prognozunun belirlenebilmesi, etnik ve bölgesel farklılıkların saptanabilmesi için çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 32): 56- 68.
2. Statement on Sarcoidosis. Joint of the American Thoracic Society (ATS), The European Respiratory Society (ERS) and The World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736- 55.
3. Moller DR. Systemic sarcoidosis. In: Fishman AP, eds. *Pulmonary Diseases and Disorders*. 3<sup>rd</sup> ed. McGraw-Hill, 1998; 1055- 68.
4. Tabak L, Kılıçarslan Z, Kıyan E ve ark. 147 sarkoidoz hastasının klinik özellikleri. *Solunum* 2001; 3: 80- 5.
5. Baran A, Özşeker F, Güneylüoğlu D ve ark. Sarkoidoz: yedi yıllık deneyim. *Toraks Dergisi* 2004; 5: 160- 5.
6. Karalezli A, Ünsal M, Gündoğdu C ve ark. Sarkoidozlu 50 olgunun değerlendirilmesi. *T Klin J Med Sci* 1998; 18: 245- 54.
7. Çetinkaya E, Yıldız P, Kadakal F ve ark. Sarkoidozda klinik, laboratuvar, fonksiyonel parametreler ve prognoz. *Solunum Hastalıkları* 2001; 12: 284- 8.
8. Taci Hoca N, Çimen F, Köksal D ve ark. Sarkoidozda radyolojik evre ile solunum fonksiyon testi, serum anjiyotensin converting enzim ve galyum-67 sintigrafisi arasındaki ilişki. *T Klin J Med Sci* 2004; 24: 39- 46.
9. Aytemur Z, Erdiç M, Erdiç E ve ark. Sarkoidozda evrelere göre klinik özellikler ve tanısal yaklaşım. *Tüberküloz ve*

- Toraks 2003; 51: 11- 6.
10. Yalnız E, Kömürçüoğlu A, Erbay Polat G ve ark. Sarkoidozda klinik, radyolojik, laboratuvarla ilgili parametreler ve tanı yöntemleri. *Toraks Dergisi* 2003; 4: 48- 52.
  11. Yanardağ H, Pamuk ON, Karayel T. Cutaneous involvement in sarcoidosis: analysis of the features in 170 patients. *Respir Med* 2003; 97: 978- 82.
  12. Mana J, Marcoval J, Graells J, et al. Cutaneous involvement in sarcoidosis: relationship to systemic disease. *Arch Dermatol* 1997; 133: 882- 8.
  13. Sharma OP. Vit D, calcium, and sarcoidosis. *Chest* 1996; 109: 535- 9.
  14. Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, et al. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 75- 86.
  15. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885- 9.
  16. Müller-Quernheim J. Sarcoidosis: Clinical manifestations, staging and therapy. *Respir Med* 1998; 92: 140- 9.
  17. Nagai S, Izumi T. Bronchoalveolar lavage, still usefull in diagnosing sarcoidosis?. *Clin Chest Med* 1997; 18: 787-97.
  18. Costabel U. CD4/CD8 ratios in bronchoalveolar lavage fluid: of value for diagnosing of sarcoidosis? *Eur Respir J* 1997; 10: 2699- 700.
  19. Kantrow SP, Meyer KC, Kidd P, Raghu G. The CD4/CD8 ratio in BAL fluid is highly variable in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 2716- 21.
  20. Verstraeten A, Demedts M, Verwilghen J, et al. Predictive value of bronchoalveolar lavage in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1990; 98: 560- 7.
  21. Winterbauer RH, Hutchinson JF. Use of pulmonary function tests in the management of sarcoidosis. *Chest* 1980; 78: 640- 7.
  22. Erdinç M, Aytemur ZA, Erdinç E. Akciğer sarkoidozunda radyolojik bulgular, solunum fonksiyon testleri ve bronkoalveoler lavaj bulguları arasındaki ilişki. *Tüberküloz ve Toraks* 2002; 50: 239- 45.
  23. Muller NL, Kullnig P, Miller RR. The CT findings of pulmonary sarcoidosis: Analysis of 25 patients. *AJR AM J Roentgenol* 1989; 152: 1179- 82.
  24. Brauner MW, Grenier P, Mompoin D, et al. Pulmonary sarcoidosis: Evaluation with high-resolution CT. *Radiology* 1989; 172: 467- 71.
  25. Lynch DA, Webb WR, Gamsu G, et al. Computed tomography in pulmonary sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13: 405- 10.
  26. Lynch JP III. Computed tomographic scanning in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 393- 418.
  27. Müller NL, Mawson JB, Mathieson JR, et al. Sarcoidosis: Correlation of pulmonary parenchymal pattern at CT with results of pulmonary function tests. *Radiology* 1989; 171: 619- 24.
  28. Remy-Jarden M, Giraud F, Remy J, et al. Pulmonary sarcoidosis: role of CT in the evaluation of disease activity and functional impairment and in prognosis assessment. *Radiology* 1994; 191: 675- 80.
  29. Bjermer L, Thunell M, Rosenhall L, Stjernberg N. Endobronchial biopsy positive sarcoidosis: relation to bronchoalveolar lavage and course of disease. *Respir Med* 1991; 85: 229- 324.
  30. Stjernberg N, Bjornstad-Petersen H, Truedsson H. Flexible fiberoptic bronchoscopy in sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1980; 208: 397- 9.
  31. Armstrong JR, Radke JR, Kvale PA, et al. Endoscopic findings in sarcoidosis: characteristics and correlations with radiographic staging and bronchial mucosal biopsy yield. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981; 90: 339- 43.
  32. Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial biopsy for sarcoidosis. *Chest* 2001; 120: 109- 14.
  33. Trisolini R, Agli LL, Cancellieri A, et al. The value of flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of stage I sarcoidosis. *Chest* 2003; 124: 2126- 30.