

SARKOİDOZ

Özlem Özdemir KUMBASAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Sarkoidoz nedeni bilinmeyen, multisistem granümatöz bir hastalıktır. Sistemik bir hastalık olmakla birlikte en sık akciğerler ve intratorasik lenf nodları etkilenir⁽¹⁾.

Hastalık ilk olarak 1800'lerin sonlarında deri lezyonlarıyla tanımlanmıştır. Boeck bu lezyonlar için 'sarkoid' terimini kullanmıştır, bu terimi lezyonlar sarkoma benzediği fakat benign olduğu için seçmiştir. Daha sonraki yıllarda hastalığın sistemik özelliği fark edilmiştir⁽¹⁾.

Sarkoidoz tüm dünyada, her iki cinste, tüm ırklarda ve her yaş grubunda görülebilmektedir. Görülme sıklığı, tutulum şekilleri, şiddeti ve klinik seyir toplumlara göre değişebilmektedir⁽¹⁾. A.B.D.'de toplum tabanlı bir insidans çalışmasında görülme sıklığı erkeklerde yılda 100.000 kişide 5.9, kadınlarda yılda 100.000 kişide 6.3 olarak bulunmuştur⁽²⁾. Tahmini prevalans siyahlar için 100.000 de 35.5, beyazlar için 100.000 de 10.9'dur. İsveç, Danimarka ve A.B.D.'deki siyahlar dünyada en yüksek prevalansın görüldüğü toplumlardır⁽¹⁾.

Hastalığın başlama yaşı en sık 20-40 yaşlar arasındadır, kadınlarda 50 yaş üzerinde ikinci bir sık görülme dönemi vardır. Amerika Birleşik Devletlerinde 10 merkezin katılımı ile yürütülen ve 2 yıl boyunca yeni tanı alan olguların kaydedildiği ACCESS (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis) çalışmasında olguların 35-45 yaşlar arasında yoğunlaştığı, katılan hastaların yaklaşık 1/3'ünün ise 50 yaş üzerinde olduğu bildirilmiştir⁽³⁾.

Bugüne kadar ülkemizde sarkoidozun görülme sıklığı, tutulum şekilleri ve seyri ile ilgili yeterli veri yoktu. Değişik merkezlerin serilerinin derlendiği bir meta-analizde bildirilen olguların özellikleri değerlendirilmiş ancak görülme sıklığı ile ilgili yoruma gidilememiştir⁽⁴⁾. Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu 2007 yılında tamamlanan 2 yıllık bir çalışma ile ülkemizde sarkoidozun görülme sıklığı ve klinik özelliklerini araştırmıştır. Bu çalışmanın sonuçları yazım aşamasındadır.

Hastalığın özellikleri farklı etnik gruplarda değişkenlik göstermektedir. Siyahlarda görülen hastalık tabloları daha ağırdır. Belli topluluklarda toraks dışı tutulumlar daha sıktır;

örneğin A.B.D.'deki siyahlarda kronik üveit, Porto Rikolularda lupus pernio, Avrupalılarda eritema nodosum daha sıktır. Siyahlarda ve Japonlarda sarkoidozla ilişkili eritema nodosum nadirdir. Japonlarda kalp ve göz tutulumu daha sıktır; Japonya'da sarkoidozlu hastalarda en sık ölüm nedeni miyokardiyal tutulumdur. Diğer yerlerde mortalite en sık solunum yetmezliğine bağlıdır. Sarkoidozun genel mortalite oranı %1-5'tir⁽¹⁾.

Etyoloji ve Patogenez

Sarkoidozun neden(ler)i hala bilinmemektedir. Genetik olarak duyarlı bir bireyde henüz bilmediğimiz belirli etken(ler) ile karşılaşma sonucu oluştuğu kabul edilmektedir.

Genetik Faktörler

Sarkoidozda ailesel yatkınlık bilinmektedir. ACCESS ile sarkoidozlu olguların birinci ve ikinci derece akrabalarında, kontrol grubunun yakınlarına göre sarkoidoz riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁾. Sarkoidoz görülme sıklığı ırklara göre değişmektedir. Bu veriler sarkoidoz gelişiminde genetiğin katkısını desteklemektedir⁽⁶⁾.

Antijen sunumunda insan lökosit antijenlerinin (HLA) önemi nedeniyle uzun yıllardır sarkoidoz HLA ilişkisi araştırılmıştır. İlk olarak akut sarkoidoz ile HLA-B8 ilişkisi bildirilmiştir. Sarkoidozda HLA'nın rolü ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda HLA-A A*1 alleli hastalığa duyarlılıkla, HLA-B B*8 alleli yine pek çok toplulukta hastalığa yatkınlıkla ilişkili bulunmuştur⁽⁶⁾.

ACCESS çalışmasında HLA-DRB1 *1101'in beyazlarda ve siyahlarda sarkoidoz için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁾.

Ülkemizden de sarkoidozlu hastaların HLA'ları ile ilgili çalışmalar yayımlanmıştır. 1977 yılında yayımlanan küçük bir çalışmada hastalarda HLA-A9 ve HLA-B5 sıklığı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur⁽⁸⁾. Daha yeni bir çalışmada hastalarda HLA-A9, HLA-B5, HLA-B8 anlamlı olarak yüksek; HLA-A24, HLA-A26 ve HLA-A62 anlamlı olarak düşük bulunmuş; ancak Bonferoni düzeltmesinden sonra istatistiksel

anlamlılığın kaybolduğu görülmüştür⁽⁹⁾.

Sarkoidozlu hastalarda HLA dışında pek çok aday gen çalışılmıştır: Angiotensin dönüştürücü enzim, CC kemokin reseptör 2, CC kemokin reseptör 5, klara hücresi 10kD protein, kompleman reseptör 1, kistik fibrozis transmembran regülatör, IL-1 α , IFN- γ , TNF- α , IL-18, toll like reseptör 4, TGF, vitamin D reseptör genleri gibi...⁽⁶⁾.

Kazanılmış faktörler

Sarkoidoz etyolojisinde çok değişik çevresel ajanlar suçlanmıştır. Bunlar arasında çam polenleri, kil, talk, alüminyum, zirkonyum, çeşitli infeksiyon etkenleri (virüsler, Borrelia burgdorferi, Propionibacterium acnes, Mycobacterium tuberculosis ve diğer mikobakteriler) sayılabilir. Ancak hala kesin neden saptanamamıştır⁽¹⁾.

Sarkoidozla kronik berilyum hastalığı arasındaki benzerlikler, sarkoidoz etyolojisinde çevresel toz maruziyetinin önemli olabileceğini düşündürmüştür. Bugüne kadar çeşitli meslek grupları sarkoidoz açısından riskli olarak kabul edilmiştir; bu tür meslek grupları arasında tarımla uğraşanlar, itfaiyeciler, sağlık çalışanları...vb vardı. ACCESS çalışmasında tarımla uğraşmak, insektisid, pestisid maruziyeti sarkoidozla ilişkili; sağlık çalışanı olmak, odun tozu, çam poleni, metal, talk, silika maruziyeti sarkoidozla ilişkisiz bulunmuştur. Bu çalışmada itfaiyecilerle ilgili kesin sonuç verilemezken, sigara içimi ve hayvan tozlarının sarkoidoz gelişme olasılığını azalttığı görülmüştür⁽¹⁰⁾. Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada fotokopi çekiminin sarkoidoz riskini artırdığı bildirilmiştir⁽¹¹⁾.

11 Eylül 2001'de A.B.D.'de Dünya Ticaret Merkezine yapılan saldırıdan sonra itfaiyeciler ve diğer kurtarma ekiplerinde çalışanlar arasında sarkoidoz ve sarkoid benzeri granümatöz akciğer hastalığı insidansının önceki yıllara göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir⁽¹²⁾.

Sarkoidozun mikobakteriyel ve fungal infeksiyonlarla klinik ve histopatolojik benzerliği nedeniyle etyolojide infeksiyon etkenleri araştırılmıştır⁽¹⁰⁾. Virüslerle ilgili olarak Epstein-Barr ve diğer 'herpes-benzeri' lenfotropik virüslere yönelik yapılmış çalışmalar vardır; ancak sarkoidozda viral etyolojiyi destekleyen yeterli kanıt yoktur^(1,10).

Japon araştırmacıların çalışmalarında sarkoidli dokularda P.acnes saptanmıştır. Hayvan deneylerinde P.acnes'in granümatöz hastalıklarda granülom oluşumunda önemli bir kemokinin ekspresyonunu artırabildiği ve granülom oluşumunu başlatabildiği gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. Ancak daha yeni bir çalışmada P.acnes'in periferik akciğer dokusu ve mediastinal lenf nodlarında normal olarak bulunduğu, sarkoidli lenf nodlarında saptanan suşların sarkoidoz için

özgül olmadığı bildirilmiştir⁽¹³⁾.

Sarkoidoz etyolojisinde en uzun süredir tartışılan infeksiyöz ajan mikobakterilerdir. Sarkoidoz etyolojisinde mikobakterilerin rolünü araştıran çalışmalarda sarkoidli dokularda veya BAL örneklerinde mikobakteriyel DNA veya RNA çalışılmıştır. Yeni yayımlanan bir meta-analizde sarkoidozda mikobakterilerin rolünü araştıran 31 çalışma değerlendirmeye alınmış ve sarkoidozlu hastaların yaklaşık %30'unda lezyonlarda mikobakteriyel nükleik asitler bulunduğu ve sarkoidli olgularda mikobakteri saptama oranının kontrol grubuna göre anlamlı oranda (OR:9.67) yüksek olduğu görülmüştür. Sarkoidozla mikobakteriler arasında bir ilişki olabileceği, buradaki mikobakterilerin kültüre edilebilen konvansiyonel etkenlerden farklı olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca mikobakteri pozitif olguların daha fazla kronik seyir gösterdiği, klasik immünsüpresif tedaviye diğerleri kadar iyi yanıt vermediği belirtilmiştir⁽¹⁴⁾. Yeni bir çalışmada sarkoidozlu bireylerin, PPD (-) sağlıklı kontrollerin ve latent tüberküloz infeksiyonlu bireylerin mikobakteriyel 85A antijenini (Ag85A) tanıyıp tanımadıkları araştırılmıştır. Sarkoidozlu 25 olgunun 15'inde, PPD (-) 22 olgunun 2'sinde, PPD (+) 16 olgunun 14'ünde Ag85A'ya karşı reaktivite gözlenmiştir. Sonuçta mikobakteriyel antijenlerin sarkoidoz immünpatogeneğinde rolü olabileceği, sarkoidozlu olgularda Th1 immün yanıtın Ag85A ile başlatılabileceği tartışılmıştır⁽¹⁵⁾.

İmmün sistemi etkileyen tedavilerle sarkoidoz gelişebilmektedir. HIV + hastalarda HAART (highly active antiretroviral therapy) ile sarkoidoz geliştiğini bildiren çok sayıda makale vardır. HAART ile 'immün restorasyon sendromu' gelişebilmektedir, bu bağlamda Th-1 immün yanıtın artışı sarkoidoz gelişimine yol açabilir⁽¹⁰⁾. Th-1 yanıtı destekleyen interferon tedavisi ile de sarkoidoz gelişimi bildirilmiştir^(10,16). TNF antagonistlerinden infliximab sarkoidoz tedavisinde kullanılırken etanercept ile sarkoidoz gelişimini bildiren olgu sunuları vardır. Romatoid artrit tedavisi için etanercept verilen 2 olguda sarkoidoz gelişmiştir⁽¹⁷⁾. Sarkoidoz tedavisinde infliximab ile başarılı sonuçlar alınmasına karşın seronegatif artritli bir olguda infliximab tedavisi sırasında, ankiroz spondilitli bir hastada tedavi kesildikten sonra sarkoidoz tablosunun ortaya çıktığı bildirilmiştir^(18,19).

Ülkemizden bir makalede spesifik immünoterapi yapılan 3 olguda sarkoidoz gelişimi bildirilmiş ve spesifik immünoterapi tarafından tetiklenen subklinik sarkoidoz, spesifik immünoterapinin neden olduğu sarkoidoz ya da spesifik immünoterapiden bir süre sonra tesadüfen ortaya çıkan sarkoidoz olasılıkları tartışılmıştır⁽²⁰⁾.

İmmünpatogenez

Sarkoidozda ilk olarak tutulan organlarda başlıca CD4+ Th1 T lenfositler ve monosit-makrofajlardan oluşan mononükleer hücreler toplanır. Sarkoid inflamatuvar sürecinin gelişimi boyunca çeşitli sitokinler Th1 lenfositleri yönlendirir. T lenfositler ve makrofajları kapsayan inflamatuvar hücrelerin ortama gelişi, ortamda yaşama süresi, aktivasyonu ve çoğalması desteklenir. İnflamatuvar hücrelerin toplanmasını sarkoid granülomunun oluşumu izler. Sarkoid granülomu merkezde mononükleer fagositlerin, epitelooid ve multinükleer hücrelerin yerleştiği, çevresini başlıca CD4+ T lenfositlerden, nadir CD8+ T lenfosit ve B lenfositlerden oluşan lenfosit grubunu sardığı sıkı bir yapıdır^(21,22). Granülom oluşumunun basamakları: 1-)immün hücrelerin hastalık bölgesinde toplanması, 2-)yerel antijen sunan hücreler tarafından T hücrelerin tetiklenmesi, 3-)sitokinlerin salınımı olarak özetlenebilir⁽²¹⁾.

Sarkoidozun erken evrelerinde hastalıklı tüm bölgelerde yoğun olarak CD4+ T lenfositler toplanır. Granülom oluşan bölgelerde lokal olarak CD4+ T hücrelerin artmasına bağlı olarak CD4+/CD8+ oranı çok yüksektir. Olguların %90'dan fazlasında akciğerler tutulduğu için alveol boşlukları ve interstisyumda lenfositler toplanır; bronkoalveoler lavajda (BAL) lenfositler artmış ve CD4+/CD8+ oranı çok yüksek bulunur⁽²²⁾.

Sarkoidozda tutulan bölgelerde toplanan CD4+ T hücreler sıklıkla CD45RO T hücrelerdir, aβ T hücre reseptörü (T cell receptor-TCR) ekspresse eder. Aktif hastalık alanlarında çoğalan T hücreler sınırlı olarak Vα veya Vβ TCR taşır, bu durum oligoklonaliteyi gösterir. Sınırlı TCR kullanımını açıklamak için değişik mekanizmalar tartışılmaktadır. Bir hipoteze göre sorumlu antijen(ler) özel Vα veya Vβ bölgelerini kullanan T hücrelerde oligoklonal çoğalmaya neden olmaktadır⁽²³⁾.

Sarkoid T hücrelerinin sitokin üretimi Th 1/Th 2 dengesi ile açıklanabilir. Başlangıçta Th1 hücreler interferon gamma (IFN-γ) ve interlökin 2 (IL-2) üretir ve Th1 yanıtın net sonucu hipersensitivite reaksiyonu-granülom oluşumudur. Th1 arıcılıklı bu süreç geri dönüşlüdür. Bireyin duyarlılığına göre immün yanıtın Th2'lere kayması, IL-4 ve diğer Th2 sitokinlerin salınması ekstrasellüler matriks proteinleri ve fibroblastlar için kemoatraktanların üretimine, sonuçta akciğer fibrozisine yol açar⁽²¹⁻²³⁾.

IFN-γ endotel hücrelerinin çoğalmasını ve fibroblastların kollagen sentezini inhibe ettiği için antifibrotik etki gösterir. IFN-γ sarkoidli akciğerde bir antiapoptotik molekül olan cdk inhibitörü p21/Waf1'in ekspresyonunu artırır. Yüksek düzeyde IFN-γ ile uyarılmış p21/Waf1 varlığı granülomda apoptozisin

olmayışını ve inflamasyonun devamlılığını açıklar⁽²³⁾.

Hastalık bölgesinde salınan IL-2 dokuyu infiltre eden T lenfositler için büyüme faktörü olarak görev yapar. İnsan akciğer fibroblastları üzerinde de IL-2 bağlayan bölgeler gösterilmiştir. IL-2, aktif hastalık bölgesinde makrofaj ve fibroblast arasındaki bağlantıya hizmet ediyor olabilir diye düşünülmektedir⁽²³⁾.

Sarkoidoz patogenezinde makrofaj kökenli sitokinler de rol oynar. Th1 yanıtı başlatan en önemli makrofaj kökenli molekül IL-12'dir; IL-12 aktive sarkoid T hücrelerinin çoğalmasını uyarır. Makrofajlar Th1 immün yanıtta rol oynayan IL-15, IL-18, IL-27, IFN-γ, TNFα gibi sitokinleri de üretir. İnflamatuvar hücrelerin hastalık bölgesinde toplanmasında çok sayıda kemokin (monosit kemoatraktan protein 1-MCP-1/CCL2; monosit inflamatuvar protein 1 alfa ve beta - MIP-1α/CCL3, MIP-1β/CCL4; MIP-3b/CCL19; RANTES/CCL5; CXCL8; CXCL9; CXCL10; CXCL11; CXCL16) rol oynar^(22,23).

İnflamatuvar hücrelerin, çok sayıda sitokin ve kemokinin rol oynadığı süreçle sarkoid granülomu oluşur. Olguların %60'ından fazlasında hastalık kendini sınırlar ve granüolarda spontan rezolüsyon olurken, bir grup hastada masif granülom oluşumu söz konusudur, bir kısmında tedavi ile bile yanıt alınamayabilir. Kontrolsüz granülom oluşumu fibrozis ile sonuçlanabilir. Bu farklı seyirde etkili faktörler, sarkoidozda T hücre apoptozunda TNFα, Fas/FasL sisteminin rolü hala tam aydınlanamamış tartışılan konulardır⁽²²⁾. Bir çalışmada sarkoidozlu hastalardan alınan BAL lenfositlerinin apoptozise dirençli olduğu ve antiFas monoklonal antikoları ile apoptoz olmadığı bildirilmiştir⁽²⁴⁾.

Patoloji

Sarkoidozun karakteristik histopatolojik lezyonu kazeifikasyon nekrozu içermeyen, sıkı yapılı epitelooid hücre granüolomlarıdır. Granüolomlar epitelooid hücreler, dev hücreler ve lenfositler içerir. Dev hücreler asteroit cisimcikler ve Schaumann cisimcikleri gibi sitoplazmik inklüzyonlar içerebilir. Bazen granüolomlarda fokal koagülasyon nekrozu bulunabilir. Sarkoid granüolomlarında periferden başlayıp merkeze ilerleyen tam fibrozis ve/veya hyalinizasyonla sonuçlanan fibrotik değişiklikler gelişebilir. Granüolomlar kaybolabilir veya fibrozise ilerleyebilir⁽¹⁾.

Akciğerdeki granüolomların çoğu bronkiollerin çevresindeki bağ doku kılflarda, subplevral veya perilobüler alanlarda yerleşir (1).

Klinik

Sarkoidoz hiçbir yakınması olmayan bir hastada rastlantıyla çekilen akciğer grafisinde saptanabileceği gibi,

konstitüsyonel belirtiler veya tutulan organ sistemine ait belirtilerle de ortaya çıkabilir^(1,25).

Sarkoidozlu hastaların üçte biri ateş, halsizlik, çabuk yorulma, kilo kaybı gibi özgül olmayan konstitüsyonel belirtilerle başvurur. Ateş genellikle çok yükselmez ama bazen 39-40°C olabilir. Kilo kaybı genellikle son 2-3 ay içinde 2-6 kg civarındadır. Halsizlik çok rahatsız edici boyutlarda olabilir. Seyrek olarak gece terlemesi bulunabilir⁽¹⁾.

En sık tutulum bölgesi akciğerler olduğu için olguların üçte bir - yarısında solunum sistemine ilişkin belirtiler bulunur. ACCESS çalışmasında olguların %95'inde akciğer tutulumu saptanmıştır. En sık görülen solunumsal belirtiler nefes darlığı, öksürük ve göğüs ağrısıdır. Nefes darlığı olan olguların yaklaşık yarısında kuvvetli eforla dispne oluşmaktadır. Öksürük oluşumu değişik nedenlere bağlı olabilir; bazı çalışmalarda öksürüğü olan hastalarda endobronşiyal lezyon saptanırken, bazılarında öksürük ile ne bronş provakasyon testi ne de FEV1/FVC oranı arasında ilişki saptanabilmiştir. Göğüs ağrısı sık görülen bir belirtidir, genellikle sternum arkasında baskı şeklindedir. Göğüs ağrısının mekanizması net değildir, daha çok mediastinal lenf nodları ile ilişkilendirilmektedir^(1,3,25).

Sarkoidozda akciğer radyografisine göre evreleme yapılmaktadır.

Evre 0: normal akciğer grafisi

Evre 1: bilateral hiler lenfadenopati

Evre 2: bilateral hiler adenopati ve parankimal infiltratlar



Resim 1: Radyolojik evre II sarkoidozlu bir hastanın akciğer grafisi

Evre 3: sadece parankimal infiltratlar

Evre 4: fibrozis

Olguların büyük çoğunluğunun radyolojisi evre 1 veya 2 ile uyumludur. ACCESS çalışmasında olguların sadece

%15'inde evre 3 veya 4 radyoloji izlenmiştir^(1,3,25).

Sarkoidozlu hastaların %20-30'unda daha fazlasında ilk tanı döneminde solunum fonksiyon testlerinde restriktif defekt saptanır. Pek çok çalışmada obstrüktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu da bildirilmiştir. ACCESS çalışmasında hastaların %14'ünde FEV1/FVC oranı %70'in altında bulunmuştur^(3,25).

Akciğer sarkoidozunda mortalite radyolojik evre 4-fibrokistik hastalıkta solunum yetmezliği nedeniyle olabilir; bu grup hastalarda komplikasyon olarak aspergilloma görülebilir⁽²⁶⁾.

Sarkoidozda pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir; pulmoner hipertansiyon gelişiminin mekanizması tam aydınlanmamıştır. Akciğer parankiminde fibrozis ve pulmoner damarlarda hasarlanma pulmoner damar yatağında kısıtlanmaya yol açabilir. Ayrıca damarların kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomlarla tutulabildiği de görülmüştür. Lenfadenopatiler yüzünden pulmoner damarlara dıştan bası da olabilir⁽²⁷⁾. Akciğer fibrozisi ve hipokseminin düzeyi ile açıklanamayacak boyutta kor pulmonalesi olan bir olguda oksijen tedavisi ile pulmoner arter basıncı değişmezken steroid tedavisi ile basıncın düştüğü görülmüştür⁽²⁸⁾. Önceleri sarkoidozlu olgularda pulmoner hipertansiyon gelişimini bildiren olgu sunuları yayımlanırken, son yıllarda pulmoner hipertansiyonlu sarkoidoz olgularının özelliklerini, prognozlarını tartışan seriler, çalışmalar yayımlanmaya başlamıştır.

Sarkoidoz multisistem bir hastalık olduğu için hastalar solunum sistemi dışındaki sorunlarla da başvurabilir. Olguların üçte birinde periferde palpe edilebilen lenfadenopati bulunur, lenfadenopatiler ağrısız ve hareketlidir, ülsere olmaz⁽¹⁾.

Olguların %25'inde deri tutulumu vardır; Eritema nodosum ve lupus pemio kolaylıkla tanınan tipik lezyonlardır; bu tipik lezyonlar dışında plaklar, makülopapüler döküntüler, deri altı nodüller, eski skarların belirginleşmesi, hipo veya hiperpigmente alanlar, alopesi görülebilir. Eritema nodosumdan alınan biyopside granülomlar izlenmez, sarkoidoz tanısını koydurmaz; ama diğer deri lezyonlarından alınan örneklerde sarkoidozla uyumlu granülomların görülmesi tanıya çok yardımcıdır.

Eritema nodosum genellikle bacak ön yüzlerinde yerleşen ağrılı, kırmızı kabarıklıklardır; komşu eklemlerde sıklıkla şişlik olur. Eritema nodosum, ateş, artralji ve akciğer filminde bilateral hiler adenopati ile başvuran hastalar sarkoidoz için oldukça tipiktir, Löfgren sendromu olarak adlandırılır. Bu grup hastaların prognozu genellikle çok iyidir.

Lupus pernio ise sıklıkla kronik sarkoidoz işaretidir, kemik kistleri ve akciğer fibrozisine eşlik eder. Burun, yanaklar, dudak veya kulakta renk değişikliği ve sert plaklar oluşumu ile seyrederek, sıklıkla burun mukozası da tutulur⁽¹⁾.



Resim 2: Lupus pernio, üst solunum yolu tutulumu ve radyolojik evre I akciğer sarkoidozu nedeniyle izlenen bir olgunun fotoğrafı

Göz tutulumunun sıklığı %11-83 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir; çeşitli göz lezyonları olabilir de en sık üveit görülür. Kronik üveit glokom, katarakt ve körlüğe kadar gidebilir. Diğer göz lezyonlarına örnek olarak konjonktival foliküller, retinal vaskülit, lakrimal bezde büyüme, dakriyosistit, keratokonjonktivitis sikka sayılabilir⁽¹⁾.

Sarkoidozlu hastaların %25-39'unda eklem ağrısı olurken, deformite oluşturan artrit nadirdir. Semptomatik kas tutulumu da nadir görülür; kronik myopati olduğunda kortikosteroidlere bağlı myopatiden ayrılması önemlidir. Kemik kistleri nadirdir, daha çok kronik cilt lezyonları olan olgularda görülür⁽¹⁾.

Karaciğer biyopsilerinde sık olarak granülom saptanabilir; ama karaciğer büyüklüğü seyrek; karaciğer tutulumuna bağlı portal hipertansiyon, karaciğer yetmezliği veya mortalite çok nadirdir⁽¹⁾. Gastrointestinal sistem tutulumu çok nadirdir, olguların %10'dan azında gastrik sarkoidoz bulunabilir. Gastrointestinal tutulum genellikle klinik belirti vermez⁽²⁹⁾.

Klinik olarak saptanan kalp tutulumu %2-7 civarındadır; ancak otopsi serilerinde %25'e varan daha yüksek oranlar bildirilmektedir. Kardiyak sarkoidoz nadir ama yaşamı tehdit edebilen tutulum formlarındandır. Kardiyak sarkoidozlu olgularda tanı akla gelmemişse ani ölümler olabilir. Kalp tutulumu sarkoidozun diğer organ tutulumlarından önce, diğerleriyle eş zamanlı veya diğer tutulumlardan sonra ortaya çıkabilir. Klinik tablo granülomların lokalizasyonu ve yaygınlığı ile ilişkilidir. Klinik belirti ve bulgular benign aritmilerden, bloklar, kalp yetmezliği, ölümcül ventriküler fibrilasyona kadar giden tablolar oluşturabilir. Tanı güçtür; tanı güçlükleri ve tanının gecikmesi nedeniyle prognoz kötüdür. Kesin tanı yöntemi olan endomyokardiyal biyopsi hem güç bir yöntemdir hem de tanı değeri düşüktür. Tanıda elektrokardiyografi, 24 saatlik holter monitörizasyonu, ekokardiyografi, talyumlu myokard perfüzyon sintigrafisi,

galyum sintigrafisi yardımcı tetkiklerdir. Son yıllarda kardiyak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglukoz pozitron emisyon tomografi (PET) kardiyak sarkoidoz tanısında en çok üzerinde durulan yöntemlerdir (1,30,32).

Klinik olarak saptanabilen sinir sistemi tutulumu %10'un altındadır. Nörosarkoidozun sık görülen formları kranial sinir tutulumu, özellikle fasyal paralizi, hipotalamik ve hipopitüiter lezyonlardır; daha seyrek olarak yer işgal eden kitleler, periferik sinir tutulumları, lenfositik menenjit görülebilir. Nörosarkoidozlu hastaların %62-74'ünde nörolojik belirtiler hastalığın başlangıç belirtileridir; bu olgularda diğer sistemik belirtiler daha sonra ortaya çıkar. Klinik tablo akut, subakut veya kronik, sinsi olabilir. Nörosarkoidoz tanısı için "kesin", "kuvetle olası-probable" ve "olası-possible" nörosarkoidoz şeklinde bir sınıflama önerilmiştir. Kesin nörosarkoidoz, tanının pozitif sinir dokusu histolojisi ile desteklendiği durumdur. Kuvetle olası nörosarkoidoz; santral sinir sisteminin inflamatuvar hastalığına ek olarak sistemik bir lezyondan pozitif biyopsi ve/veya uyumlu akciğer grafisi, toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisi (YÇBT), yüksek ACE düzeyi, BAL CD4/CD8 oranının >3.5 olması, beyin omurilik sıvısı CD4/CD8 oranının >5 olması şeklinde önerilmiştir. Olası nörosarkoidoz ise histolojik kanıt olmaksızın diğer inflamatuvar sinir sistemi hastalıklarının ekarte edilmesi ile ulaşılan tanıdır^(1,33). Yedinci kafa çiftinin paralizisi, uveo-parotid ateşe (Heerford sendromu-üveit, parotiste şişme, 7.sinir paralizisi) eşlik edebilir⁽²⁵⁾.

Çok ciddi olmayan anemi, lökopeni bulunabilir. Hematolojik bozukluklar splenomegali veya kemik iliği tutulumu ile ilgili olabilir. Lökomoid reaksiyon, eozinofili, trombositopeni nadirdir. Dalak büyümesi genellikle hafif ve semptomsuzdur; ama bazen çok büyüüp bası belirtileri ve hiperseplenizme yol açabilir.

Hiperkalsemi olguların %2-10'unda bulunur, hiperkalsiüri daha siktir; hiperkalsemi ve hiperkalsiürinin saptanıp düzeltilmemesi böbrek taşları, nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Diyabetes insipidus, hipotroidi, hipertroidi, adrenal süpresyonu gibi endokrin bulgular çok nadirdir. Parotis bezlerinde şişme, ağırlı büyüme olabilir. Seyrek olarak böbrekler, üreme organları tutulabilir (1).

Tanı

Sarkoidoz tanısı uyumlu klinik tablo varlığında, histolojik olarak kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomların gösterilmesi ve aynı tabloya yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile konur. Tanıda histopatoloji önemlidir

ama her zaman gerekli olmadığı gibi yeterli de değildir. Tüberküloz ve mantar infeksiyonları başta olmak üzere pek çok infeksiyon etkeni, berilyum diğer bazı metallere maruziyet, yabancı cisim aspirasyonu, ilaç reaksiyonları granülom oluşturabilir; kanser veya lenfomalara reaksiyon olarak granülom gelişebilir^(1,25).

Sarkoidoz multisistem bir hastalık olduğu için hastayı ilk değerlendiren hekim öykü ve fizik incelemede akciğer dışı organ tutulumları konusunda dikkatli olmalıdır. Fazla organ tutulumunun saptanması ayırıcı tanı konusunda yardımcıdır. Örneğin sarkoidoz lenfoma ve tüberkülozla karışabilir; ancak üveit saptanırsa, üveit bu hastalıklarda çok nadir olduğu için sarkoidoz tanısına yardımcı bir bulgudur. Multiple skleroz sarkoidoz gibi optik nörit ve üveit yapabilir, ama bu hastalarda mediastinal, hiler lenfadenopati bulunmaz⁽²⁵⁾.

Sarkoidozun solunumsal belirtileri öksürük, dispne gibi özgül olmayan belirtiler olduğu için hastalar önce astım gibi değerlendirilebilir; tanı gecikmeleri yaşanabilir. Radyolojik evre 3 ve 4 hastalarda sadece interstisyel değişiklikler olduğu için yine tanı gecikebilir⁽²⁵⁾.

Sarkoidoz düşünülen hastada tutulum olan her organdan biyopsi yapılabilir. Bronkoskopi yapılarak bronkoalveoler lavaj, bronş mukoza biyopsisi, transbronşiyal iğne aspirasyonu, transbronşiyal biyopsi alınabilir. BAL'da yüksek CD4/CD8 oranı tanıyı destekleyen bir ipucudur. Tanı güçlüğü çekilen olgularda mediastinoskopi ve açık akciğer biyopsisi seçenek olabilir^(1,25). Endobronşiyal ultrasound rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu yapılmasının sarkoidoz tanısında yararlı (hastaların %91.8'inde tanı konmuş) ve güvenli olduğu bildirilmiştir⁽³⁴⁾.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada dudak biyopsisinin tüberküloz ve sarkoidozu ayırmada yararlı olduğu saptanmıştır. Tüberkülozlu hastalarda dudak biyopsisi negatif çıkarken, sarkoidozlu hastaların yaklaşık yansında granülom bulunduğu görülmüştür⁽³⁵⁾.

Sarkoidoz tanısı konan tüm hastalara solunum fonksiyon testleri (spirometri, difüzyon testi), tam kan, tam idrar tetkiki, tüm biyokimya, 24 saatlik idrar kalsiyumu, EKG, PPD yaptırılmalı, tüm hastalar rutin göz konsültasyonuna gönderilmelidir. Göz muayenesi dışındaki konsültasyonlar ve ileri incelemeler hastanın öyküsü, fizik incelemesi veya basit tetkikleri diğer sistemlere ait tutulum düşündürdüğünde gündeme gelmelidir. Örneğin çarpıntı yakınması olan bir hastada 24 saatlik holter monitörizasyonu, ekokardiyografi yaptırılmalı, kardiyak tutulum açısından kuşku duyulursa talyum sintigrafisi, MR, PET planlanmalıdır.

Akciğer grafisi bulguları atipikse, hastalık düşünüldüğü halde akciğer grafisi normale BT özellikle YÇBT tanıda yardımcıdır. BT'de genellikle bronkovasküler ve subplevral dağılım gösteren nodüller, interlobüler septumda kalınlaşma, yapısal bozulma, konglomere kitleler izlenir; daha seyrek olarak bal peteği ile uyumlu değişiklikler, kist oluşumu ve bronşektazi, alveoler konsolidasyon izlenebilir⁽¹⁾.

Pahalı ve zaman alan bir tetkik olan galyum sintigrafisinde panda ve lambda bulgusu tanı için önemli bir ipucudur⁽²⁵⁾.

Serum ACE düzeyinin yüksekliği tanıya yardımcıdır, ancak tanısız değildir diğer granümatöz hastalıklarda ve hipertiroideide yüksek çıkabilir. ACE'nin normal olması tanıdan uzaklaştırmaz. ACE akut hastalıkta olguların %65'inde ama kronik olguların çok daha azında yüksek bulunur^(1,25).

Hastaların yaklaşık %85'inde PPD negatiftir. PPD'nin negatif bulunma sıklığı açısından tüberkülozun seyrek veya sık görüldüğü ülkeler açısından pek fark yoktur.

Tedavi

Sarkoidozun tedavi indikasyonları, en uygun tedavi şekli ve süresi tartışmalıdır. Tedavinin tartışmalı olmasının en önemli nedenleri; etyolojinin bilinmemesi, spontan remisyon olasılığı nedeniyle tüm olgulara tedavi gerekmemesi ve uygulanan tedavi yöntemlerinin hastalığı ortadan kaldırmayıp, sadece semptomların kontrolünü sağlıyor olmasıdır⁽²⁶⁾. Steroid tedavisi verilen hastalarda nöksler çok sık görülürken, tedavi almayan olgularda çok nadirdir⁽²⁷⁾.

Tartışmasız kabul edilen mutlak tedavi indikasyonları kardiyak ve nörolojik tutulum, hiperkalsemi ve lokal tedaviye yanıt vermeyen göz tutulumudur. Lokal tedavi verilebilecek durumlarda öncelikle lokal steroidler denenmelidir. Deri lezyonları, anterior üveit, veya öksürük lokal steroidlerle tedavi edilebilir^(25,36).

Akciğer sarkoidozu relatif bir indikasyondur. Asemptomatik olgular tedavi edilmemelidir⁽²⁵⁾.

Evre I, semptomsuz olgular tedavisiz izlenmelidir. Evre II ya da III olgular hafif ya da orta derecede semptomlu ise tedavi kararı yakın bir izleme 12 ayın sonuna bırakılabilir; çünkü bu grupta da daha düşük sıklıkta da olsa spontan remisyon olasılığı vardır. Bu olgularda 2-3 aylık aralarla kontrol yapılması ve hastalıkta progresyon olursa tedaviye başlanması uygundur. Semptomatik, solunum fonksiyon testleri bozuk, difüz infiltrasyonlu olgular tedavi edilmelidir. Semptomsuz bir olguda ancak persistan radyolojik infiltratlar ve akciğer fonksiyonlarında progresif kayıp tedaviyi gündeme getirmelidir^(1,25,36).

Akut sarkoidozlu olgularda spontan remisyon siktir.

Spontan remisyon sıklıkla ilk 6 ayda olur ama 2-5 yıla kadar uzayabilir⁽³⁸⁾.

Hastalığı 2 yıldan eski olan olgular kronik olgular olarak kabul edilir. Kronik olgularda genellikle ilerleyici veya tedavi gerektiren inatçı hastalık söz konusudur⁽³⁸⁾. Hastalığı iki yıldan uzun süreli olan ve son üç ay içinde solunum fonksiyonlarında bozulma saptanan olgular tedaviye alınmalıdır⁽³⁹⁾.

Evre IV olgular steroid/immünsüpresif tedaviye pek yanıt vermez. Ancak semptomatik ya da fonksiyonel düzelme olup olmayacağını değerlendirmek için bir süre tedavi denenebilir. Bu grup olgulara daha çok destek tedavi gerekecektir .

Ekstrapulmoner sarkoidozda yukarıda sayılan mutlak tedavi indikasyonlarına ek olarak; ateş, kilo kaybı, anoreksi gibi persistan sistemik bulgular; fonksiyon bozukluğu ile seyreden karaciğer ve böbrek tutulumu; hipersplenizm; üst solunum sistemi tutulumu, görünümü bozan cilt lezyonu veya LAP varlığı; miyopati; ağız yada göz kuruluğu ile seyreden parotis yada lakrimal bez tutulumu durumlarında da sistemik tedavi düşünülmelidir.

Sonuç olarak tedavi kararı verirken "hasta semptomlu mu?"; "semptomlar lokal tedavi ile kontrol edilebilir mi?"; "yaşamı yada organı tehdit eden bir durum var mı?"; "hastalık kronik mi?"; "herhangi bir tedavi için kontraindikasyon var mı?" soruları yanıtlanmalıdır⁽³⁶⁾.

Kortikosteroid Tedavi

Kortikosteroidler 50 yıldır sarkoidoz tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Kortikosteroid tedavisi için değişik protokoller önerilmektedir. Genellikle başlangıç dozu olarak günde 30-40 mg prednizon yeterli görülmektedir; fakat ağır kardiyak ve nörolojik tutulumu olan olgularda daha yüksek dozlar gerekebilir. Steroid dozunun azaltılma hızı ile ilgili değişik öneriler vardır. Ancak toplam tedavi süresinin en az 1 yıl olması genel olarak kabul edilmektedir^(25,36,38).

Genellikle 4-8 haftada tedaviye yanıt alınır. 6-8 haftada yanıt vermeyen olgular steroide dirençli kabul edilmeli ve tedavi kesilmelidir .

Steroid başlanan olgular steroid yan etkileri konusunda uyarılmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır.

İnhaler Kortikosteroidler

İnhaler steroidlerin pulmoner sarkoidozdaki yeri henüz tam aydınlanmamıştır. Günümüzde rutin tedavi olarak kullanılması önerilmemektedir. Hafif pulmoner hastalığı olan olgularda başlangıçtaki oral steroid tedavisinin ardından idamede veya sadece öksürük yakınması ya da bronş hiperreaktivitesi olan olgularda düşünülebilir⁽²⁵⁾.

Steroid Alternatif İlaçlar

Eritema nodosum, sarkoid poliartriti, akut üveit, fliktenüler konjonktivit gibi akut eksudatif sarkoidozda nonsteroidal antiinflamatuvarlar oldukça yararlıdır. Eritema nodosumlu bir olguda 2-4 ay içinde semptomlar düzelir ve tedaviyi sürdürmek gerekmez⁽⁴⁰⁾.

Antimikrobiyal İlaçlar

Antimalaryal ilaç olarak geliştirilen klorokin ve hidroksiklorokin özellikle romatoid artritte antiinflamatuvar olarak kullanılmaktadır. Sarkoidozda deri lezyonlarında kullanımı çok eskilere dayanmaktadır. Klorokin tedavisinin ekstrarenal 1,25(OH)2D üretimini inhibe ettiği ve sarkoidozla bağlı hiperkalsemi ve hiperkalsiürüde steroid yerine kullanılabileceği kanıtlanmıştır. Sarkoidozun tedavi gerektiren karaciğer tutulumlarında kortikosteroidlere bağlı sorunlar çıkarsa ikinci sıra ilaç olarak klorokin kullanılabileceği bildirilmektedir. Kortikosteroidlere yanıt vermeyen ya da steroide bağlı yan etkiler çıkan nörosarkoidozlu olgularda klorokin ve hidroksiklorokin alternatif ajanlar olarak önerilmektedir.

En önemli yan etkileri gastrointestinal semptomlar ve retinal toksisitedir. Hidroksiklorokin oküler toksisite riski klorokine göre daha düşüktür.

Klorokin 250mg/gün, hidroksiklorokin 200mg/gün kullanılabilir; 6 aylık kullanımdan sonra en az 6 ay ara verilmesi önerilmektedir^(1,36,40).

Deri sarkoidozunda minosiklin ve doksisisiklinin yararlı olabileceğini belirten yayınlar vardır⁽⁴¹⁾.

Sitotoksik İlaçlar

Sitotoksik ve immünsüpresif ilaçlar son yıllarda nonneoplastik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Hastalığın steroide yanıtı olmaması ya da önemli steroid yan etkilerinin çıkması bu ilaçlar için başlıca indikasyondur. Bu indikasyon kronik sarkoidoz için de tartışılmaktadır. Steroide refrakter ya da steroid yan etkilerini tolere edemeyen kronik olgularda bu ilaçların kullanılabileceği belirtilmektedir.

Bu ilaçların etkinlikleri ve yan etkileri değişmekle birlikte ortak yan etkileri hematolojik ve gastrointestinal toksisite; teratojenik ve karsinojenik etkidir.

Metotreksat (MTX) bir folik asit antagonistidir. Yüksek dozlarda sitotoksik ve sitostatiktir; düşük dozlarda ise güçlü bir antiinflamatuvar ve immünmodulator bir ajandır. Kronik refrakter olgularda, steroid yan etkileri tolere edilemediğinde kullanılabilir. Akut olgularda (<2 yıl olup steroid gerektiren olgular) steroidle birlikte verildiğinde 6 aylık kullanımdan

sonraki dönemde steroid dozunda azalma sağladığı (steroid sparing etkisi olduğu) gösterilmiştir. MTX için önerilen doz haftada bir 10mg'dır. İlk 2 ay 2 haftada bir, sonra 4 haftada bir tam kan kontrolü, her ay karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin kontrolü önerilmektedir^(36,42-44).

Azatioprin bir pürin analogudur. Birçok inflamatuvar hastalıkta "steroid sparing" ajan olarak kullanılmaktadır. Tedaviye 50mg/gün dozunda başlanması, 2-4 haftada bir 25-50mg artırılarak 100-200mg/gün dozunda tedaviye devam edilmesi önerilmektedir⁽³⁶⁾.

Klorambusil, alkilleyici ajanlardandır. Düşük doz steroid ile kombine edildiğinde iyi sonuçlar bildirilmektedir. Ancak klorambusilin diğer ajanlardan daha etkili olmaması ve yan etkilerinin fazla olması nedeniyle pek tercih edilmemektedir⁽³⁶⁾.

Siklofosfamid, alkilleyici ajanlardandır. T hücre aktivasyonunu ve B hücre immünglobulin üretimini baskılar. Günde 100-150mg oral ya da 2 haftada bir 1-1.5g intravenöz olarak uygulanabilir.

Siklosporin A, sitokin sentezini etkileyen, fungal kökenli, nonsitotoksik, immünsüpresif bir ajandır. CsA'nın yararlı olduğunu bildiren olgu sunularına ve teorik olarak yararlı olmasının beklenmesine karşın kontrollü bir çalışmada pulmoner sarkoidozda etkili bulunmamıştır⁽⁴⁵⁾.

Antisitokin Tedaviler

Sarkoidoz patofizyolojisinde sitokinler ve kemokinler çok önemli yer tutmaktadır.

Sitokinlerin patogenetik rolünün anlaşılması tedavide sitokin antagonistlerinin kullanımını gündeme getirmiştir.

TNF- α sarkoidoz patogenezindeki en önemli sitokinlerdendir. Bu nedenle konvansiyonel tedavilere refrakter sarkoidozun tedavisinde anti-TNF stratejilerin yeri olabileceği düşünülmektedir.

TNF salınım inhibe eden Pentoksifilin ile 18 sarkoidozlu olguda yapılmış bir çalışma olumlu sonuçlar vermiştir⁽⁴⁶⁾.

Bir sedatif olan Talidomidin aktive monositler tarafından TNF- α salınımını baskıladığı gösterilmiştir. Deri sarkoidozunda talidomid yararlıdır. Teratojenik etkisi nedeniyle çok dikkatli olunmalıdır⁽⁴⁷⁾.

TNF- α antagonisti monoklonal antikorların sarkoidoz tedavisinde yararlı olduğu görülmüştür. Bu gruptan Infliximab tedaviye refrakter sarkoidozlu olgularda kullanılmış ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir^(48,49). Kronik akciğer sarkoidozlu 138 olguda infliximabın etkinliğinin araştırıldığı faz 2 çalışmada 3mg/kg ve 5mg/kg dozlarda infliximab plasebo ile karşılaştırılmış ve tedavinin 24. haftada FVC değerinde anlamlı düzelleme sağladığı görülmüştür. Tedavinin

iki dozu arasında fark bulunmamıştır. FVC de düzelleme izlenirken 6 dakika yürüme testinde, yaşam kalitesi değerlendirilmesinde, dispne skorlamasında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. FVC deki düzellemenin klinik önemi kuşkuyla bulunmuştur⁽⁵⁰⁾. Etanercept ile olumlu etki sağlanamamıştır, hatta etanercept tedavisi sırasında sarkoidoz gelişimi bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Bu ilaçlarla ilgili en büyük sorunlardan biri tüberküloz riskindeki artıştır.

Diğer Tedaviler

Nörosarkoidozda hidrocefali ya da kitle lezyonları için cerrahi gerekebilir. Az sayıda nörosarkoidozlu olguya radyoterapi uygulanmıştır, ancak önemli yan etkileri vardır⁽¹⁾.

Kardiyak tutulumda antiaritmikler, kalp yetmezliği tedavisi, pace-maker, implantable kardioverter defibrilatör uygulanması gerekebilir .

Semptomatik hepatik sarkoidozlu olgularda ursodeoksikolik asit ile başarılı sonuç alınabilir.

Bronşektazi, kor pulmonale gelişen olgularda antibiyotik, bronkodilatör, antibiyotik, diüretik gerekir .

Son dönem organ yetmezliği gelişen olgular için transplantasyon düşünülmelidir⁽⁵¹⁾.

KAYNAKLAR

1. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999; 16: 149- 73.
2. Henke CE, Henke G, Elveback LR, et al. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: a population based study of incidence and survival. Am J Epidemiol 1986; 123: 840- 5.
3. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical Characteristics of Patients in a Case Control Study of Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1885- 9.
4. Gurkan Ural O, Celik G, Kumbasar O, Kaya A, Alper D. Sarcoidosis in Turkey: 1954-2000. Ann Saudi Med 2004; 36- 9.
5. Rybicki B, Ianuzzi MC, Frederick MM, et al and the ACCESS Research Group. Familial aggregation of sarcoidosis. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2085-91.
6. Ianuzzi MC, Rybicki BA. Genetics of sarcoidosis. Candidate genes and genome scans. Proc Am Thorac Soc 2007; 4: 108- 16.
7. Rossman MD, Thompson BW, Maliarik M, et al and the ACCESS Research Group. HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. Am J Human Genet 2003; 73: 720- 35.
8. Akokan G, Çelikoglu S, Göksel F, Demirci SI. Antigens in Turkish patients

- with sarcoidosis. *N Engl J Med* 1977; 296: 759.
9. Çelik G, Şen E, Ülger AF, Özdemir-Kumbasar Ö, et al. Human Leucocyte Antigens A and B in Turkish Patients with sarcoidosis. *Arch Bronconeumol* 2004; 40(10): 449- 52.
 10. Moller DE, Chen ES. What causes sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 429- 34.
 11. Rybicki BA, Amend KL, Maliarik MJ, Ianuzzi MC. Photocopier exposure and risk of sarcoidosis in African-American sibs. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 49- 55.
 12. Izbicki G, Chavko R, Banauch GI, Weiden MD, et al. World Trade Center "Sarcoid like" granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department Rescue Workers. *Chest* 2007; 131:1414-1423.
 13. Ishige I, Eishi Y, Takemura T, Kobayashi I, et al. Propionibacterium acnes is the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinal lymph nodes from subjects without sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 33- 42.
 14. Gupta D, Aqqarwal AN, Jindal SK. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2007 May 30; (Epub ahead of print).
 15. Hajizadeh R, Sato H, Carlisle J, Nadaf MT, Ewans W, et al. Mycobacterium tuberculosis Antigen 85 A induces Th-1 immune responses in systemic sarcoidosis. *J Clin Immunol* (Epub 2007 Mar 15).
 16. Celik G, Sen E, Ulger F, Kumbasar Ozdemir O, et al. Sarcoidosis caused by interferon therapy. *Respirology* 2005; 10: 535- 40.
 17. Verschueren K, Essche EV, Verschueren P, Taelman V, Westhovens R. Development of sarcoidosis in etanercept treated rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* (Epub 2007 Mar 6).
 18. O'Shea FD, Marras TK, Inman RD. Pulmonary sarcoidosis developing during infliximab therapy. *Arthritis Rheumatism* 2006; 55: 978- 81.
 19. Almodovar R, Izquierdo M, Zarco P, Javier-Quiros F, et al. Pulmonary sarcoidosis in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 35- 9.
 20. El-Jundi O, Karakaya G, Kalyoncu FA. Sarcoidosis following specific immunotherapy: more than just coincidence? *Allergol immunopathol* 2007; 35: 32- 4.
 21. Agostini C, Adomi F, Semenzato G. New pathogenetic insights to the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 71- 6.
 22. Agositini C, Meneghin A, Semenzato G. T lymphocytes and cytokines in sarkoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:435- 40.
 23. Gurrieri C, Bortoli M, Brunetta E, Piazza F, Agostini C. Cytokines, chemokines and other biomolecular markers in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: S9- S14.
 24. Stridh H, Planck A, Gigliotti D, Eklund A, Grunewald J. Apoptosis resistant bronchoalveolar lavage (BAL) fluid lymphocytes in sarcoidosis. *Thorax* 2002; 57: 897- 901.
 25. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 25: 521- 30.
 26. Judson MA. The management of sarcoidosis by the primary care physician. *The Am J Med* 2007; 120: 403- 7.
 27. Saleem I, Moss J, Egan JJ. Lung transplantation for rare pulmonary diseases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: S85- S90.
 28. Rodman DM, Lindefeld J. Successful treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension with corticosteroids. *Chest* 1990; 97: 500-2.
 29. Friedman M, Ali MA, Borum ML. Gastric sarcoidosis: a case report and review of literature. *South Med J* 2007; 100(3): 301- 3.
 30. Hiramitsu S, Morimoto S, Uemura A, Kato Y, et al. National survey on status of steroid therapy for cardiac sarcoidosis in Japan. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 210- 3.
 31. Pandya C, Brunken RC, Tchou P, Schoenhagen P, Culver DA. Detecting cardiac involvement in sarcoidosis: a call for prospective studies of newer imaging techniques. *Eur Respir J* 2007; 29: 418- 22.
 32. Uthman I, Touma Z, Khoury M. Cardiac sarcoidosis responding to monotherapy with infliximab. *Clin Rheumatol* 2007 (Epub. DOI: 10.1007/10067-007-0614-1)
 33. Marangoni S, Argentiero V, Tavalato B. Neurosarcoidosis. Clinical description of 7 cases with a proposal for a new diagnostic strategy. *J Neurol* 2006; 253: 488- 95.
 34. Wong M, Yasafuku K, Nakajima T, Herth FJ, et al. Endobronchial ultrasound: new insights for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2007; 29:1182- 6.
 35. Tabak L, Agirbas E, Yilmazbayhan D, Tanyeri H, Güc U. The value of labial biopsi in the differentiation of tuberculosis from sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18: 191- 5.
 36. Baughman R.P., Lower E.E. Therapy for sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 32: 301- 15.
 37. Gottlieb J.E., Israel H.L., Steiner R.M., et al. Outcome in Sarcoidosis. The Relationship of Relapse to Corticosteroid Therapy. *Chest* 1997; 111: 623- 31.
 38. Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids. *Chest* 1999; 115: 1158- 65.
 39. Hunninghake G.W. Goal of the Treatment for Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1369- 70.
 40. James D.G. Treatment. In:Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. D.G.James, ed. *Lung Biology in Health and Disease* New York, Marcel Dekker. 1994; 73: 607- 17.
 41. Bachelez H.,et al. The use of tetracyclines for treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001 Jan; 137(1): 69- 73.
 42. Baughman R.P., Lower E.E. Steroid Sparing Alternative Treatments for Sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18(4): 853- 64.
 43. Baughman R.P., Lower E.E. Alternatives to Corticosteroids in the treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14: 121- 30.
 44. Baughman R.P., Winget D.B., Lower E.E. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: Results of a Double Blind, Randomized Trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17: 60- 6.
 45. Wyser C.P., van Schalkwyk E.M., Alheit B. Treatment of progressive

- pulmonary sarcoidosis with Cyclosporin A. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1371- 6.
46. Zabel P., Entzian P., Dalhoff K., Schlaak M. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1665- 9.
47. Estines O., et al. Sarcoidosis: Thalidomide treatment in ten patients. *Ann Dermatol Venereol* 2001 May; 128(5): 611- 3.
48. Baughman R.P., Lower E.E. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18: 70- 4.
49. Saleh S, Godsian S, Yakimova V, Hendersen J, Sharma OP. Effectiveness of infliximab in treating selected patients with sarcoidosis. *Respiratory Medicine* 2006; 100: 2053- 9.
50. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 795- 802.
51. Barbers R.G. Role of Transplantation (Lung, Liver, and Heart) in Sarcoidosis *Clin Chest Med* 1997; 18(4): 865- 73.