

SARKOİDOZDA REMİSYON VE NÜKS: SİSTEMİK KORTİKOSTEROİD TEDAVİ İLE VE TEDAVİSİZ TAKİP SONUÇLARI

Ahmet Emin ERBAYCU, Zeynep Zeren UÇAR, Aydan ÇAKAN, Ayşe ÖZSÖZ

İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği, İZMİR

ÖZET

Günümüzde sarkoidozu tedavi edip etmeme kararı olgu bazında, rölatif kontrendikasyonlar ve uzun süreli kortikosteroid (KS) tedavisi ihtiyacı göz önüne alınarak verilmektedir. Bu çalışmada; sistemik KS tedavisinin sarkoidozlu olguların prognozuna etkisini araştırmak ve tedavisiz izlenen olgular ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Yeni teşhis koyulan sarkoidozlu 69 olgunun uzun dönem takip sonuçları sistemik KS tedavisi alıp almamaya göre değerlendirildi. Yaş ortalaması 43.5 (16-78) yıl idi. Olguların %37.7'si Evre-I, %55.1'i Evre-II, %4.3'ü Evre-III ve %2.9'u Evre-IV idi. Olgular ortalama 33.6 ay takip edildi. Tedavi alan grupta ortalama tedavi süresi 19.8 ay idi. Tedavi almayan grup ve tedavi alan grupta sırasıyla, toplam yanıt %97.5 ve %92.5 (p:0.55), remisyon %80.9 ve %55.5 (p:0.03), stabil seyir %16.6 ve %37 (p:0.08) ve nüks %14.6 ve %8 (p:0.69) idi.

Tedavi almayan grupta; spontan remisyon izlenen olguların %11.7'sinde ve stabil kalan olguların %28.5'inde (p:0.26), tedavi alan grupta; remisyon sağlanan olguların %6.6'sında ve stabil kalan olguların %10'unda nüks gözlemlendi (p:1.0). Sonuç olarak; sarkoidozlu olgularda sistemik KS tedavi alıp almamanın nüksü etkilemediği belirlendi. Tedavisiz ve tedavi ile takip edilen olgularda remisyon olmadan stabil seyirin nüksü artırmadığı tespit edildi. Spontan remisyon oranları Evre-I'de %96 ve Evre-II'de %62.5 idi.

Anahtar sözcükler: sarkoidoz, kortikosteroid tedavisi, remisyon, nüks.

SUMMARY

Remission and Relapse in Sarcoidosis: The Results of the Surveillance with and without Corticosteroid Therapy

The decision to treat or not treat sarcoidosis is made on case basis, with relative contraindications and the requirement of long term corticosteroid (CS) therapy. In this study; it was aimed to search the effect of systemic CS therapy on prognosis of patients with sarcoidosis and compare with cases who had been followed up without therapy.

The long term follow up data of 69 newly diagnosed patients with sarcoidosis was evaluated according to the presence of CS therapy or not. The mean age was 43.5 (16-78) years. Of the cases 37.7% was stage-I, 55.1% was stage-II, 4.3% was stage-III and 2.9% was stage-IV.

The cases were followed for 33.6 months in average. The mean duration of therapy was 19.8 months in therapy group. In case of therapy group and in others who had been followed without therapy: total response rate was 97.5% and 92.5% (p:0.55), remission 80.9% and 55.5% (p:0.03), stable course 16.6% and 37% (p:0.08) and relapse 14.6% and 8% (p:0.69), respectively.

Yazışma adresi: Ahmet Emin ERBAYCU. İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenışehir, 35110, İZMİR

Tel: (0232) 433 33 33 / 177 Faks: (0232) 458 72 62

e-mail: drerbaycu@yahoo.com

Alındığı tarih: 31.03.2004, kabul tarihi: 23.12.2005

In group who had been followed without therapy; relapse was observed in 11.7% of the cases who had spontaneous remission and in 28.5% of the stable cases (p:0.26), where it was in 6.6% of the induced remission group and 10% of the stable cases in therapy group (p:1.0).

In conclusion ; it was shown that whether having systemic CS therapy or not do not effect the frequency of relapse in cases with sarcoidosis. It was also marked that; to be in stable course without remission does not increase relapse either in cases who had therapy and in cases who did not. The spontaneous remission was 96% in satege-I and 62.5% in satge-II.

Key words: corticosteroid therapy, remission, relapse, sarcoidosis

GİRİŞ

Sarkoidoz öncelikle akciğer ve lenfatik sistemleri etkileyen bir sistemik granülomatöz hastalıktır. Olguların %90'dan fazlasında akciğerler etkilenmiştir. Klinik belirtiler ırka, hastalığın süresine, tutulan organa, tutulumun yaygınlığına ve granülomatöz olayın aktivitesine göre değişmektedir⁽¹⁾. Tedavide kullanılan sistemik kortikosteroid (KS)'ler 6-24 ay içinde semptomlar, akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testi bulgularında iyileşme sağlamaktadır. Sistemik KS'ler orta-şiddetli veya progresif gidiş gösteren evre-II ve evre-III olgularda endikedir^(2,3).

Günümüzde sarkoidozu tedavi edip etmeme kararı olgu bazında, relatif kontrendikasyonlar ve uzun süreli KS tedavisi ihtiyacı göz önüne alınarak verilmektedir. Asemptomatik, radyolojik evre-I olgular, akciğer dışı tutulum da yoksa tedavi edilmemelidir. Solunum fonksiyon testleri normal olan asemptomatik ya da minimal semptomlu olgular için rutin steroid kullanılmamalıdır. Bu olgular hastalığın seyri belli olana kadar önce üç ay, sonra altı ayda bir izlenmelidir. Bu grupta spontan remisyon genellikle ilk yılda olmak üzere çok sıktır. Evre-II ve evre-III olgular hafif ya da orta derecede semptomlu ise tedavi kararı yakın bir izleme 12. ayın sonunda verilebilir, nitekim bu grupta da daha düşük sıklıkta olsa da spontan remisyon olasılığı vardır. İki-üç aylık aralar ile kontrol edilmeli ve hastalıkta progresyon olursa tedaviye başlanmalıdır. Semptomatik, solunum fonksiyon testleri bozuk, yaygın infiltrasyonlu olgular tedavi edilmelidir. Semptom olmadığında sadece radyolojik bulgular ya da sadece solunum fonksiyon testi bozukluğu, hastalık kronik ve progresif olmadıkça tedavi edilmemelidir. Evre-IV olgular steroid ya da immün sistemi baskılayıcı tedaviye yanıt vermemektedir. Bu grup olgulara destek tedavi verilmelidir^(1,4,5).

Sarkoidozu tedavi eden klinisyenler içinde "KS'lerin

rezolüsyonu geciktirerek hastalığın uzamasına yol açtıkları" görüşünde olanlar olduğu gibi "sistemik KS tedavisi gerektiren mevcut şiddetli semptomların uzamış ve tekrarlayıcı bir hastalık seyrinin habercisi olduğu" görüşünde olanlar da bulunmaktadır^(6,7). Bu çalışmada; sistemik KS tedavisinin sarkoidozlu olguların prognozuna etkisini araştırmak ve tedavisiz izlenen olgular ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Olgular

1992-2003 yılları içinde yeni teşhis edilen ve herhangi bir tedavi almamış 92 sarkoidozlu olgudan, takip ve tedavi sonuçlarına ulaşılabilen 69'u çalışmaya alındı. Olguların 61'ine histopatolojik, klinik ve radyolojik bulgular ile, sekizine sadece klinik ve radyolojik bulgular ile teşhis koyulmuş idi.

Olgular akciğer grafisi bulgularına göre Siltzbach sınıflaması ile evrelendirildi (Evre-0 – Evre-IV) (1). Cinsiyet, yaş, tanı yöntemi, akciğer dışı tutulum, KS tedavi verilip verilmemesi, nüks varlığı ve takip süresi kaydedildi.

Tedavi

Evre-I olgular; akciğer dışı tutulum olmadıkça tedavi edilmedi. Evre-II ve III olgular; semptomatik, solunum fonksiyon testi bozuk, yaygın infiltrasyonlu ise tedavi edildi. Aksi takdirde üç aylık aralarla kontrol altında tutuldu. Evre-IV iki olguya sistemik KS, oksijen inhalasyonu ve destek tedavi uygulandı. KS tedavisinin önerildiği akciğer dışı tutulumlu olgularda tedavi başlandı⁽⁴⁾.

Sistemik kortikosteroid (prednizolon) tedavisi; ilk dört hafta 0.75-1mg/kg/gün uygulandıktan sonra, her iki haftada bir 10 mg/gün azaltıldı. Yanıtı devam ettiren en düşük doz, klinisyenin uygun gördüğü süre boyunca

(tedaviyi kısıtlayan bir yan etki olmadıkça en az bir yıl) verildi^(1,6,8).

Tanımlar ve Takip

Olgular KS tedavi alıp almamalarına göre “tedavi almayan grup” ve “tedavi alan grup” olarak iki gruba ayrıldı. Tedavi almayan grup; ilk üç ay içinde her ay, sonrasında üç ay aralar ile bir yıl ve birinci yıl sonrasında altı veya 12 aylık aralar ile takip edildi. Tedavi alan grup; ilk altı ay her ay ve sonrasında iki veya üç ay aralar ile takip edildi. Kontrollerde anamnez, fizik muayene ve akciğer grafisi dışında klinisyenin görüşüne göre solunum fonksiyon testleri, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, anjiotensin konverting enzim düzeyi, rutin kan tetkikleri değerlendirildi.

Literatürde tanımlandığı şekliyle “remisyon” ; sistemik KS tedavisinin sonlandırılmasını takiben en az bir ay klinik ve radyolojik olarak tam remisyonunda olan olgular ve tedavi almayan grupta klinik ve radyolojik tam remisyon izlenen olguları, “stabil” ; tedavisiz takipte veya sistemik KS tedavisi sonrası klinik iyileşmenin görüldüğü, radyolojik olarak akciğer lezyonlarının değişmediği olguları, “progresyon” ; klinik, radyolojik ve/veya solunum fonksiyon testi bulguları takip sırasında kötüleşme gösteren olguları ve “nüks” ; en az bir aylık remisyon dönemini takiben, tedavi gerektirecek kadar şiddetli klinik hastalığın tekrarladığı olguları içermektedir⁽⁶⁾. Nüks olgularına 25 mg/gün prednizolon ile yeniden tedavi başlatıldı. Toplam yanıt remisyon izlenen veya klinik iyileşme gösterip radyolojik değişikliğin olmadığı stabil olgular dahil edildi.

İstatistik

Tedavi sonuçları için analiz Fisher’s exact test ile yapıldı, p<0.05 ise fark anlamlı kabul edildi. İki grup arasında remisyon oranı farklılığı olgu sayısının diğer evrelerde az olması nedeniyle sadece evre-II’de hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 12 erkek ve 57 kadın, toplam 69 olgunun yaş ortalaması 43.5 (16-78) yıl idi. Olguların 26 (%37.7)’si Evre-I, 38 (%55.1)’i Evre-II, üç (%4.3)’ü Evre-III ve iki (%2.9)’u Evre-IV idi.

37 olguda skalen lenf bezi biyopsisi, 10 olguda periferik (servikal, aksiller) lenf bezi biyopsisi, 11 olguda trans bronşiyal biyopsi, beş olguda galyum sintigrafisi, iki olguda deri biyopsisi, üç olguda bronş biyopsisi, iki olguda mediastinoskopi, iki olguda video yardımcı torakoskopik cerrahi, bir olguda torakotomi, bir olguda mediastinotomi ile ve sekiz olguda sadece klinik ve radyolojik bulgular ile sarkoidoz teşhisi koyulmuş idi. Olgularda saptanan akciğer dışı tutulumlar Tablo-I’de gösterilmiştir.

Tablo I: Sarkoidozlu olgularda saptanan akciğer dışı tutulumlar.

Akciğer Dışı Tutulum	Olgu Sayısı (%)
Periferik lenf bezi	10 (%14.5)
Eritema nodosum	9 (%12.6)
Deri	5 (%8.5)
Parotis bezi	5 (%7)
Göz	4 (%5.6)
Artralji ve/veya artrit	4 (%5.6)
Karaciğer	3 (%4.2)
Sinir sistemi	2 (2.8)
Dalak	2 (%2.8)
Böbrek	1 (%1.4)

Tedavi almayan grup ortalama 29.9 ay, tedavi alan grup 39.2 ay ve tüm olgular ortalama 33.6 ay takip edildi. Tedavi alan grupta ortalama tedavi süresi 19.8 ay idi. Tedavi alan grupta tedaviyi kısıtlayan yan etki olarak üç olguda cilt lezyonları, bir olguda gastrointestinal kanama görülürken, bir olguda tedavi sonlandırıldıktan sonra akciğer tüberkülozu gelişmiş idi.

Tedavi almayan grupta; spontan remisyon izlenen 34 olgunun dördünde (%11.7) ve stabil kalan yedi olgunun ikisinde (%28.5) nüks gözlemlendi (p:0.26). Sistemik KS tedavi ile tüm nüks olgularında remisyon sağlandı (Tablo II).

Tedavi alan grupta; remisyon sağlanan 15 olgunun

Tablo II: Sistemik kortikosteroid tedavi alan ve almayan grupta takip sonuçları.

Olgu Grubu	Toplam	Remisyon p:0.03	Stabil p:0.08	Progresyon p:1.0	Ölüm	Toplam Cevap p:0.55	Nüks p:0.69
Tedavi Almayan Grup	42(%60.1)	34(%80.9)	7(%16.6)	1(%2.3)	-	41(%97.5)	6(%14.6)
Tedavi Alan Grup	27(%39.9)	15(%55.5)	10(%37)	1(%3.7)	1(%3.7)	25(%92.5)	2(%8)

birinde (%6.6) ve stabil kalan 10 olgunun birinde (%10) nüks gözlemlendi (p:1.0). Bu grupta toplam nüks oranı %8 idi. Bir olguya sistemik KS ve diğerine metotreksat tedavisi verildi. Bu iki olgu halen stabil olarak takip edilmektedir.

Sarkoidozlu olguların evrelere göre takip sonuçları Tablo III'de gösterilmiştir. Evre-II'de tedavi alan ve almayan gruplar arasında remisyon açısından fark izlenmedi.

Tablo III: Sarkoidozlu olguların evrelere göre takip sonuçları.

Evre (Olgu Sayısı)	Tedavi Almayan Grup		Tedavi Alan Grup	
	Remisyon	Stabil	Remisyon	Stabil
Evre-I (26)	24 (%96)	1 (%4)	1 (%100)	-
Evre-II (36*) (p:1.0)	10 (%62.5)	6 (%37.5)	13 (%65)	7 (%35)
Evre-III (3)	-	-	1 (%33.3)	2 (%66.7)
Evre-IV (1*)	-	-	-	1 (%100)

* Tedavi almayan grupta bir evre-II olguda ve tedavi alan grupta bir evre-II olguda progresyon görülmüş, tedavi alan grupta bir evre-IV olgu solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmada; sarkoidozlu olgularda sistemik KS tedavi alıp almamanın nüksü etkilemediği belirlendi. Tedavisiz ve tedavi ile takip edilen olgularda remisyon olmadan stabil seyirin nüksü artırmadığı tespit edildi. Spontan remisyon oranları Evre-I'de %96 ve Evre-II'de %62.5 olarak belirlendi. Evre-II'de tedavi alan ve almayan gruplarda remisyon oranları farklı değil idi.

Kortikosteroidlerin sarkoidoz tedavisinde yararlı olduğu genel olarak kabul görmektedir. Tedavinin uzun dönem prognoza yararı olup olmadığı tartışmalıdır.

Çalışmalarda KS tedavi ile semptomatik ya da palyatif düzelleme sağlandığı, ancak uzun dönem etkilerinin pek de olumlu olmadığı gösterilmiştir. Spontan remisyon giren sarkoidozlu olgularda klinik alevlenme nadiren görülmektedir, oysa tedavi gören olgularda tedavi kesildikten sonra nüks sıklığı (4). Kortikosteroid tedavisi kesildikten sonra nüks sıklığı %13.5-%74 arasında değişen yüzdelerle bildirilmiştir (6,9,10). Olgularımızda nüks oranı; KS tedavisi almış olan grupta %8 ve tedavi almayan olgu grubunda %14.6 olarak tespit edilmiştir (p:0.69). Kortikosteroid tedavisi alan olgulardaki nüksün diğer yayınlarda bildirilenden daha az olması, bu yayınlardaki KS tedavi alan olguların çoğunlukla kronik ve şiddetli hastalıklı olgular olması ile açıklanabilir (6).

Kortikosteroidlerin sarkoidozun seyrine etkisi ile ilgili belirsizlik ve önemli yan etkiler ile karşılaşılması, bu tedavinin, fayda görmesi muhtemel olgularda başlatılmasını gerekli kılmaktadır. Hunninghake ve ark.'nın çalışmasında (9) tedavisiz takip edilen 55 olgunun sekizinde hastalıkta kötüleşme görülmüş, KS alan 36 olgunun altısında yanıt alınmış veya stabil kalmışlardır. Tedavi almayan olgu grubumuzda yüksek oranda (%80.9) remisyon saptarken, az sayıda olgu (%16.6) stabil olarak kalmış ve sadece bir olguda (%2.3) progresyon görülmüştür. Tedavi alan olgu grubunda ise düşük bir remisyon oranı (%55.5) yanında olguların %37'sinde stabil hastalık saptanmış, bir (%3.7) olguda progresyon ve bir (%3.7) olguda ölüm görülmüştür.

516 olguyu kapsayan ve beş çalışmayı içeren bir meta-analizde; sistemik KS'lerin 6-24 ay içinde klinik ve akciğer grafisi bulgularını düzelttiği ifade edilmiştir. İki çalışmada akciğer fonksiyonlarında bir düzelleme izlenmezken, bir çalışmada difüzyon kapasitesinde düzelleme belirlenmiştir (2).

Sarkoidozlu 212 olguluk bir seride remisyon elde edilen olguların dışında kalan olgularda iki durumun görüldüğü, bir grup olguda persistan infiltrasyon veya fibrozisin stabil veya progresiv seyrettiği, diğer grubun ise KS tedavisine direnç gösteren ilerleyici hastalık ile kötü bir prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (11). Çalışmamızda tedavi almayan grupta bir evre-II olguda ve tedavi alan grupta bir evre-II olguda progresyon görülmüş, tedavi alan grupta bir evre-IV olgu solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. Tedavi almayan olguların %16.6'sı ve tedavi alan olguların %37'si radyolojik olarak stabil seyretmiştir (p:0.08). Hastalığa bağlı geri dönüşü olmayan doku hasarı, KS tedavisinin etkinliğini sınırlayabilirse de KS'lerin yararları yan etkilerinden çok daha fazladır. Tedavinin üçüncü ayında halen hiçbir yanıt alınmamışsa tedavinin devam ettirilmemesi, ancak yanıt varsa tedavinin en az bir yıl sürdürülmesi önerilmektedir (8). Takip ettiğimiz olgularda tedaviyi kısıtlayan yan etki olarak üç olguda cilt lezyonları, bir olguda gastrointestinal kanama görülürken, bir olguda tedavi sonlandırıldıktan sonra akciğer tüberkülozu gelişmiş idi.

Rizzato ve ark. (10); sistemik KS tedavisi ile remisyon giren olguların %36.6'sında hastalığın başlangıcındaki ile aynı bölgelerde tutulum göstererek nüks ettiklerini saptamıştır. Şiddetli, geri dönüşü olmayan akciğer hasarının az oranda olduğunu ve kronik tedavi ihtiyacı

olan olgularda, 10 mg/gün prednisone tedavisinin hastalığın uzun dönemli kontrolü için yeterli olduğunu vurgulamıştır.

Ülkemizden bir çalışmada Tabak⁽¹²⁾; remisyona oranını, tedavi almayan Evre-I olgularda %100 ve KS tedavisi alan olgularda %95 olarak bildirmiştir. Sistemik KS tedavisi alan grupta nüksü %27 (12/44) olguda tespit etmiş, tedavisiz remisyona giren olgularda nüks saptamamıştır (0/6). Sistemik KS alan olgularda ilaca yanıtızlığın ve ilaca bağılı komplikasyon oranının yüksekliğine dikkat çekmiştir. Çalışmamızda toplam cevap; tedavi almayan grupta %97.5 ve tedavi alan grupta %92.5 olarak belirlenmiştir (p:0.55). Paramothayan ve ark.⁽¹³⁾; KS tedavisinin sarkoidozda uzun dönemde hastalık progresyonunu etkilemediğini belirtmişlerdir. Gottlieb ve ark.'nın⁽⁶⁾ 337 olguluk çalışmalarında; nüksün tedavi ile remisyona giren grupta %74 ve tedavisiz remisyona giren grupta sadece %8 olması, sistemik KS'lerin hastalık sürecini uzattıkları görüşünü desteklemiştir. Daha az sayıda olgunun takibiyle elde ettiğimiz sonuçlar, tedavi almayan ve tedavi alan gruplar arasında nüks açısından bir farklılık olmadığını ortaya koymuştur. Tedavisiz remisyona giren veya stabil seyir gösterenlerin %14.6'sı ve KS tedavisi ile remisyona giren veya stabil seyredenlerin %8'inde nüks izlenmiştir (p:0.69). Kortikosteroid tedavisi almış olan olguların önemli bir kısmında (%37) klinik iyileşmeye radyolojik olarak mediastinal, hiler lenf bezi ve/veya akciğer parankim lezyonlarında gerilemenin eşlik etmemesi dikkat çekicidir. Tedavi alan grupta; remisyona sağlanan olguların %6.6'sında ve stabil kalan olguların %10'unda daha sonra nüks gözlenmesi, tedavi sonrası stabil seyirin nüksü etkilemediğini göstermiştir (p:1.0). Tedavisiz takip edilen olgularda da böyle bir etki izlenmemiştir (p:0.26).

Sarkoidozda spontan remisyona; Evre-I'de %55-90, Evre-II'de %40-70, ve Evre-III'de <%30'dur. Olguların yaklaşık 2/3'ünde spontan remisyona sağlanır, ancak %10-30 olguda seyir kronik veya progresivdir. Ciddi akciğer dışı tutulum hastalığın başlangıcında %4-7 olguda görülürken, sıklık ileri evrelerde artış gösterir (1,14). Çalışmamızda spontan remisyona oranları Evre-I'de %96 ve Evre-II'de %62.5 olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak; sarkoidozlu olgularda sistemik KS tedavi alıp almamanın nüksü etkilemediği belirlendi. Tedavisiz ve tedavi ile takip edilen olgularda remisyona olmadan stabil seyirin nüksü artırmadığı tespit edildi. Spontan remisyona oranları Evre-I'de %96 ve Evre-II'de %62.5 olarak belirlendi. Evre-II'de tedavi alan ve almayan gruplarda remisyona oranları farklı değil idi.

KAYNAKLAR

1. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, ve ark. ATS/ERS/ Wasog Statement on sarcoidosis. *Sarc Vasc Lung Dis* 1999;16:149-173.
2. Paramothayan NS, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD001114.
3. Erbaycu AE. Sarkoidoz tedavisine güncel bakış. *Akciğer Arşivi* 2002;3:155-161.
4. Kumbasar ÖÖ. Sarkoidoz tedavisi. In: Alper D, Kumbasar ÖÖ, eds. Güncel bilgiler ışığında sarkoidoz. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 1999;121-127.
5. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2004; 25:521-530.
6. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, Triolo J, Patrick H. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997;111:623-631.
7. Gibson GJ. Sarcoidosis: old and new treatments. *Thorax* 2001; 56:336-339.
8. Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine* 1999;78:65-111.
9. Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, ve ark. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:893-898.
10. Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarc Vasc Diffuse Lung Dis* 1998;15:52-58.
11. Chappell AG, Cheung WY, Hutchings HA. Sarcoidosis: a long-term follow up study. *Sarc Vasc Lung Dis* 2000;17:167-173.
12. Tabak L. Sarkoidoz olgularında uzun dönem izlem sonuçları. *Solunum* 2001;3:86-90.
13. Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA* 2002;287: 1301-1307.
14. Çelik G, Erdem AF, Alper D. Sarkoidozis. In: Numanoğlu N, ed. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. Antip, Ankara 1997;519.