

SARKOİDOZ OLGULARINDA UZUN DÖNEM İZLEM SONUÇLARI

Levent TABAK*

ÖZET

Sarkoidoz tedavisi tartışmalıdır, bazı hastalarda tedavi gerekmez iken bazılarında ömür boyu tedavi gerekebilir. Semptomatik hastalarda standart tedavi kortikosteroidler olmakla birlikte yapılan randomize çalışmalarda kortikosteroid tedavisinin uzun dönemde yararlı olduğu gösterilememiştir. Kortikosteroidlere bağlı yan etkilerin çokluğu nedeni ile nonsteroid anti enflamatuvar droglar ve pentoksifilin kortikosteroidlere alternatif olarak önerilmektedir. Bu çalışmada histolojik olarak kanıtlanmış ve en az 3 yıl izlenmiş 89 pulmoner sarkoidoz hastasının sonuçları araştırılmıştır. Tedaviye cevap oranı, relaps sıklığı ve ilaçlara bağlı komplikasyonlar analiz edilmiştir. Sonuçlara göre sarkoidoz selim bir klinik seyire sahiptir, indometasin ve pentoksifilin ile tedavi edilenlerde tedaviye yanıt oranı % 90 civarındadır ve hiç relaps görülmemiştir buna karşın kortikosteroid ile tedavi edilenlerde tedaviye yanıt oranı % 95 fakat relaps oranı ise % 27 olarak bulunmuştur, ayrıca bu hastalarda daha fazla ilaca bağlı komplikasyona rastlanmıştır. Buna göre indometasin ve pentoksifilin kortikosteroidlere iyi birer alternatifler ve kortikosteroidlere bağlı komplikasyonlar sızdır. **Anahtar Kelimeler:** Sarkoidoz, kortikosteroidler, indometasin, pentoksifilin

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL.

Yazışma Adresi:

Dr.Levent Tabak: İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Çapa/34390, İSTANBUL
Tel: 0 212 5334364
Faks: 0 212 6352708
E-posta:tabakl@ixir.com

SUMMARY

THE RESULTS OF LONG-TERM FOLLOW-UP OF SARCOIDOSIS CASES

The treatment of sarcoidosis is controversial, some patients require no specific therapy whereas others may require a lifetime of treatment. Corticosteroids have been the standart form of treatment for symptomatic patients but randomized trials have not been able to demonstrate long-term benefit for corticosteroid therapy. Because of various side effects associated with corticosteroid therapy nonsteroidal anti-inflammatory drugs and pentoxifylline have been proposed as alternatives to corticosteroids. In this study the outcome of 89 pulmonary sarcoidosis patients with histologically proven sarcoidosis followed at least 3 years were investigated. Response rate to therapy, the frequency of relapse and complications due to drugs were analysed. The results revealed that sarcoidosis has a benign clinical course, in patients treated with indomethasin or pentoxifylline response rate to therapy was over 90% and no relapse was encountered. However, in patients treated with corticosteroids response rate to therapy was 95% but relaps rate was 27% and complications due to drug were more frequent. In conclusion indomethasin and pentoxifylline are good alternatives to corticosteroids and complications due to corticosteroids are frequent. **Key words:** Sarcoidosis, corticosteroids, indomethasin, pentoxifylline

GİRİŞ

Sarkoidoz nedeni bilinmeyen, sıklıkla genç erişkinlerde görülen, genellikle hiler lenfadenomegali, akciğer parankim infiltrasyonu, göz ve deri lezyonları ile ortaya çıkan multisistemik bir hastalıktır. Tanı uygun klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde birden fazla organda kazeifikasyon göstermeyen epitelooid granülomların gösterilmesi ile konur.

Sarkoidozda tedavi endikasyonları, tedavide kullanılacak ilacın seçimi, ilaç dozu ve tedavi süresi tartışmalıdır. Sarkoidoz tedavisinin tartışmalı olmasının nedenleri olarak spontan remisyonun sık olması, kullanılan ilaçların yan etkilerinin çokluğu, kortikosteroid tedavisinin uzun dönemde prognoza etkisinin gösterilememiş olması ve tedavi olan hastalarda spontan remisyonu giren hastalara göre relapsın sık olması sayılabilir (1,2,3). Tedavide kortikosteroidlerin dışında nonsteroid antienflamatuvar, sitotoksik, immunsupresif, antimalaryal

ilaçlar gibi alternatif tedavilerde tek başlarına veya kortikosteroid dozunu azaltmak yada refrakter olgularda onlara ilave olarak önerilmektedir (4) .

Bu araştırmada, klinik ve histopatolojik olarak sarkoidoz tanısı konmuş ve iyileştikten sonra en az 3 yıl izlenmiş 89 hastanın tedaviye yanıt ve klinik seyirleri incelenmiştir. Sonuçlar, Türkiye’de sarkoidoz hastalığının oldukça selim seyrettiğini buna karşın alternatif tedaviler ile kıyaslandığında kortikosteroid ile tedavi edilen hastalarda komplikasyon ve relaps oranının daha sık görüldüğünü göstermektedir.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya 1990-1997 yılları arasında klinik ve histopatolojik olarak sarkoidoz tanısı konulan ve iyileştikten sonra en az 3 yıl süre ile izlenmiş hastalar alındı. Tanı konulduktan sonra kortikosteroid tedavisi başlanılan hastalar ilk yıl ayda 1 kez, tedavisiz bırakılanlar veya alternatif tedavi verilen hastalar ise 2-3 ayda bir klinik ve radyolojik olarak hastalığın seyri ve ilaç komplikasyonları açısından kontrol edildi. Tedavisi tamamlanan hastalar daha sonra 3 ayda bir radyolojik kontrolden geçirildi. Üçüncü yıldan sonra ise İstanbulda oturan veya kolay ulaşım olanağı olanlar her yıl bir kez radyolojik olarak kontrol edildi.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cins, radyolojik evreleri, tedaviye yanıt süresi, relaps oranı ve prognozları analiz edildi. Radyolojik evreleme Siltzbach sınıflamasına göre yapıldı. PA grafide parankim tutulumunun belirgin olmadığı veya karar verilemeyen hastalarda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi de çekirildi. Tedavide kullanılan ilaçların kullanım şekli Tablo I’de özetlendi. Tedavi altında iken klinik ve radyolojik olarak bulgularda gerileme olmaması, ilaca yanıtızlık, klinik ve radyolojik yanıt alındıktan sonra tedavide kullanılan ilaç dozu azaltılırken veya kesildikten sonra klinik ve radyolojik bulguların yeniden ortaya çıkması relaps olarak kabul edildi.

Tablo I: Tedavide kullanılan ilaçların dozları.

İndometasin: 2 x 25 mg/gün		Pentoksifilin : 3x 400 mg/gün	
		(1994 öncesi)	1994 sonrası)
Prednizolon	0-4 hafta	48 mg/gün	0-2 hafta 32 mg/gün
	Yanıt alınmışsa		Yanıt alınınca
	4 hafta	32 mg/gün	24 mg/gün
	4 hafta	24 mg/gün	16 mg/gün
	4 hafta	16 mg/gün	8 mg/gün
	4 hafta	8 mg/gün	4 mg/gün
	4 hafta	4 mg/gün	4 mg/gün

BULGULAR

Çalışmaya 56’sı kadın, 33’ü erkek 89 hasta alındı. Hastaların sadece altı tanesinde herhangi bir ilaç kullanılmamıştı. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik özellikleri, radyolojik evreleri, kullanılan ilaçlar ve alınan yanıt ve komplikasyonlar Tablo II’de görülmektedir.

Tablo II: Hastaların demografik özellikleri, radyolojik evreleri ve tedaviye alınan yanıtlar.

ÖZELLİK	İLAÇSIZ	METİLPREDNİZOLON	PENTOKSİFİLİN	İNDOMETASİN
Hasta sayısı	6	44	17	22
Kadın	3	25	11	17
Erkek	3	19	6	5
Ortalama yaş	31.66±14.2	39.34±11.68	40±9.2	38.95±11.31
Evre I	6	11	12	16
Evre II	0	29	5	6
Evre III	0	4	0	0
Nüks (+)	0	12	0	0
Tam iyileşme	6	35	15	20
Radyolojik sekel	0	5	0	0
Tedavi altında yanıt yok	0	2	2	2
İlaç komplikasyonu	0	54	2*	4*
Hastalık nedeni ile ölüm	0	0	0	0

* İlacın kesilmesini gerektirmeyen gastrointestinal şikayetler.

Her dört grup hastada da kadın-erkek ve yaş açısından fark yoktu. Pentoksifilin ve indometasin daha çok Evre I ve Evre II hastalarda kullanılmıştı. Metilprednizolon ise göreceli olarak Evre II’de daha fazla kullanılmıştı. Evre I’de metilprednizolon kullanan hastalardan sadece 5’inde ekstrapulmoner ilaç kullanmayı gerektiren tutulum yoktu ve hepsi 1994’den önce semptomları nedeni ile tedavi edilen hastalardı.

Pentoksifilin ve indometasin grubunda hiç relaps görülmez iken tedavi ile tam iyileşme oranı yaklaşık % 90 idi. Her iki ilaçla tedavi edilen hastalarda az miktarda ortaya çıkan gastrointestinal yan etkiler ilaçların kesilmesini gerektirmedi. Her iki grupta da ikişer hastada 12 aydan fazla sürede ilaca cevap alınamayınca kısa süreli metilprednizolon tedavisi verildi ve hastalar kısa sürede radyolojik olarak düzeldiler. Buna karşılık metilprednizolon grubunda relaps, ilaca yanıtızlık ve ilaca bağlı komplikasyon oranı daha yüksekti (Tablo III). 1990-2001 yılları arasında hastalığa bağlı ölüm görülmedi.

Tablo III: Metilprednizolon kullanan hastalarda ortaya çıkan ilacın azaltılmasını veya ilave ilaç kullanmayı gerektiren komplikasyonlar.

Komplikasyon	Hasta sayısı (%)
Kilo alma > 5 kg	17 (% 38,6)
Cushingoid görünüm	7 (% 15,9)
Kıllanma	7 (% 15,9)
Hiperglisemi	6 (% 13,6)
Hipertansiyon	6 (% 13,6)
Akne	5 (% 11,3)
Katarakt	2 (% 4,5)
Glokom	2 (% 4,5)
Osteoporoz	2 (% 4,5)

TARTIŞMA

Sarkoidozda tedavi endikasyonları, tedavinin şekli, tedavide kullanılacak ilaçlar ve tedavi süresi tartışmalıdır. Hastalığın süresi, tutulan organ sistemleri, hastaların etnik kökeni hastalığın seyrini, tedaviye yanıtı ve tedavi süresini etkilemektedir. Bu araştırmada 89 sarkoidozlu hastanın klinik seyri, tedaviye alınan yanıtlar ve hastaların prognozları incelenmiştir.

Sarkoidozlu hastaların ne zaman tedavi edilmesi gerektiği tartışmalı ise de bazı tedavi endikasyonları üzerinde genel olarak uzlaşılmıştır. Asemptomatik Evre I hastalar, ekstrapulmoner tutulum da yoksa tedavi edilmemelidir (5). Evre II ve III hastalar hafif ya da orta derecede semptomlu ise tedavi kararı yakın bir izleme 1. yılın sonuna bırakılabilir, zira spontan remisyon olasılığı vardır. Semptomatik, solunum fonksiyon testleri bozuk, diffüz infiltrasyonu olan hastalar tedavi edilmelidir (5,6). Sadece radyolojik bulguları ya da solunum fonksiyon testi bozukluğu olanlar semptom olmadıkça tedavi edilmemelidir (7).

Hastalığın iki yıldan uzun sürdüğü ve son üç ay içerisinde solunum fonksiyon testlerinde ve arter kan gazlarında bozulma saptanan hastalarda da tedavi endikedir. Evre IV hastalarda genellikle tedaviye yanıt iyi değildir ama semptomatik ya da fonksiyonel düzelme olup olmayacağını değerlendirmek için deneme tedavisi düşünülebilir (5). Merkezi sinir sistemi, göz, kalp gibi hayati organların tutulumunda, hiperkalsemi, ciddi deri lezyonlarında ve semptomatik diğer organ tutulumlarında ise tedavi endikedir.

Sarkoidoz tedavisinde kortikosteroidler temel ilaçtır. Genellikle başlangıç dozu olarak 30-40 mg prednizon önerilir ve daha sonra değişik protokoller ile genellikle

6 ay içerisinde tedavi sonlandırılır. Genellikle 4-8 hafta içerisinde tedaviye yanıt alınır. 6-8 haftada yanıt vermeyen hastalar steroide dirençli kabul edilmeli ve tedavi kesilmelidir. Ancak tedavi sırasında ortaya çıkabilen ilaca bağlı komplikasyonlar bazen asıl hastalıktan daha önemli olabilmektedir (8). Kortikosteroid tedavisi başlanılan hastalar ilaç yan etkileri konusunda uyarılmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır.

Kortikosteroid tedavisinin endike olmadığı ama eritema nodozum, artralji, akut üveit, fliktenli konjonktivit gibi bulguları olanlarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (9,10). Naproksen ve indometasin en yaygın kullanılan ajanlardır. Kortikosteroidlerin kullanımının endike olmadığı veya kontrendike olduğu durumlarda ya da kortikosteroid dozunu azaltmak için yardımcı olarak sarkoidozdaki inflamasyonda rol oynayan TNF ve IL-2 salınımını inhibe eden pentoksifilin de tedavide kullanılabilir (11). Bu çalışmada kullanılan ilaçların kullanılma endikasyonları Tablo IV'de görülmektedir. 1994 yılı öncesi tanı konulup sadece semptomları nedeni ile tedavi edilen 5 hasta dışındaki hastalarda günümüzde genellikle kabul edilen ve yukarıda özetlenen tedavi endikasyonlarına göre tedavi kararı verilmiştir. Tedavi endikasyonu olmayan Evre I'deki 6 hasta ilk 6-8 ay içerisinde spontan olarak iyileşmişlerdir. Yapılan bir çalışmada da Evre I sarkoidoz hastalarında spontan remisyon % 82 oranında saptanmıştır ve bu genellikle ilk yıl içerisinde olmaktadır (12)

Tablo IV: Hastalarda tedavi endikasyonlarının dağılımı.

ENDİKASYON/İLAÇ	İNDOMETASİN	PENTOKSİFİLİN	METİLPREDNİZOLON		
			Evre I	Evre II	Evre III
Artralji	10	10	0	0	0
Eritema nodozum	10	7	0	0	0
Üveit	2	0	2	5	0
Deri lezyonu	0	0	2	4	0
SFT veya semptom	0	0	5	20	4
Nörolojik tutulum	0	0	2	0	0

Kortikosteroid kullanma endikasyonu olmayan Evre I sarkoidoz hastalarında artralji, üveit veya eritema nodozumun tedavisi için indometasin veya pentoksifilin seçimi ise rastgele yapılmıştır. Her iki ilaçla da hastaların yaklaşık %90'ında tam iyileşme sağlanmıştır. İndometasin kullanan 2, pentoksifilin kullanan 2 hastada tedaviye yanıt alınmamıştır. Tedavi süresi 3-12 ay arasında değişirken ortalama süre indometasin için 7,3±3 ay, pentoksifilin için 7,4±4,69 ay olarak hesaplanmıştır. Bu iki ilaç'ın da kullanımı sırasında

ilaç'ın kesilmesini gerektirmeyen gastrointestinal komplikasyonlara az sayıda hastada rastlanmıştır. Evre I'de spontan remisyonun sık olması, bazı hastalarda yanıt alınamamış olması ve bu çalışmanın plasebo kontrolsüz ve açık bir çalışma olması ilaçların etkinliği ve yararı konusunda şüphe uyandırmaktadır. Ancak pentoksifilin ile yapılan bir çalışmada son üç ay içerisinde progresyon gösteren 18 sarkoidozlu hastaya 25 mg/kg gün dozunda pentoksifilin uygulanmış, 11 hastada düzelme görülmüş, 7 hasta stabil kalmış ve hiçbir hasta kötüye gitmemiştir (11). Ülkemizde yapılan 4 vakalık bir çalışmada da Türkteş ve arkadaşları pentoksifilinin metilprednisolon ile kombine edilmesinin yararlı olduğunu bildirmişlerdir (13).

Evre II 29 hastadan 4 tanesi deri lezyonları ve 5 tanesinde göz lezyonları nedeni ile sistemik kortikosteroid kullanmak zorunda kaldılar. Diğer 20 hastada ise nefes darlığı, öksürük veya konstitüsyonel semptomlar nedeni ile kortikosteroid kullanıldı ancak bu hastalardan sadece 7 tanesinde solunum fonksiyon testleri normalden daha düşüktü. Sonuç olarak Evre I'deki semptomlar nedeni ile tedavi verilen 5 ve Evre II'deki bazı hastalarda yukarıda bahsedilen ve genel olarak kabul görmüş kurallar çerçevesinde bir süre hastalar izlenerek ancak fonksiyonel bozukluğun arttığına gösterilmesi halinde tedavi verilebilirdi. Fakat hastaların tedavisiz takip için gönüllü davranmamaları ve tedavisiz takip sırasında hastanın takip dışı kalıp kronikleşebileceği endişesi ile bu hastalara ilaç verildi.

Kortikosteroidler 1990-1994 yılları arasında önerilen dozlara uygun şekilde hastaların çoğunda 40 mg/gün metilprednisolon ile başlandı ve daha sonra azaltılarak 6 ay içerisinde tedavi sonlandırıldı. Fakat bu ilk yıllarda pek çok hastada Cushing tablosunun geliştiği ve hastaların kortikosteroidlerin yan etkileri hakkında bilgilendirilmiş olmalarına rağmen kooperasyon eksikliği nedeni ile komplikasyon gelişme oranının çok yüksek olduğu gözlemlendi. Bu nedenle 1994 yılından sonra çok zayıf hastalar hariç, hastalarda 32 mg/gün metilprednisolon ile tedaviye başlandı ve 2'şer haftalık değerlendirmeler ile yanıt alınır alınmaz doz azaltılmaya başlandı. Bu yaklaşım Cushing görülme sıklığını azalttı ancak kilo artışı aynı sıklıkta görülmeye devam etti. Genel olarak hastalarımıza baktığımızda ise hastaların çoğunun Evre I ve II hastalar olduğu, sadece 4 hastanın Evre III olarak başvurduğu ve 4'ünde tedavi ile iyileştiği, sadece Evre II hastada tedaviye yanıt alınamadığı için immunsupresif tedavi eklendiği ama hastalığın kronikleştiği görülmektedir. Bu güne kadar tedavileri kesildikten sonra en az 3 yıl izlenen hastalarda sarkoidoza bağlı ölüm tesbit edilmemiştir. Hastalarda ortaya çıkan komplikasyonların çoğu tedavide kullanılan

kortikosteroidlere bağlıdır. Bu sonuçlar sarkoidozun oldukça selim seyreden bir hastalık olduğunu göstermektedir. Bunun sebebi olarak ülke nüfusunun genç olması ve ırksal özelliklerimiz spekülasyonu yapılabilir. Ancak tedavide kullanılan steroidlerin komplikasyonları da çok sık görülmektedir. Bu nedenle sarkoidozda kortikosteroid tedavisi kararı verirken yarar-zarar hesaplaması çok dikkatli yapılmalıdır. Literatürdeki az sayıda çalışmada yararları gösterilen alternatif tedaviler bu çalışmada olduğu gibi hastaların çoğunda iyileşmeyi sağlayabilir. Bu çalışmada da gösterildiği gibi kortikosteroidlere bağlı komplikasyonlar esas hastalığın komplikasyonlarından daha sık olduğuna göre kortikosteroid tedavisi ancak progresyon gösteren veya ciddi semptomu olan hastalara saklanmalı, stabil veya orta-hafif derecede semptomu olanlarda öncelikle tedavisiz takip veya alternatif tedaviler düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 893-898.
2. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623-631.
3. Baughman RP, Lower EE. Treatment of sarcoidosis with corticosteroids: Who is going to relapse and why?. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15: 19-20.
4. Baughman RP, Lower EE.. Alternatives to corticosteroids in the treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14: 121-130.
5. Sharma OP. Pulmonary Sarcoidosis and Corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1598-1600.
6. Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary Sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18(4): 755-785.
7. Winterbauer RH, Kirtland SH, Corley DE. Treatment with Corticosteroids. *Clin Chest Med* 1997; 18(4): 843-851.
8. Keenan GF. Management of Complications of Glucocorticoid Therapy. *Clin Chest Med* 1997; 18 (3): 507-520.
9. James DG. Treatment. In: Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. DG James, ed. *Lung Biology in Health and Disease*. New York, Marcel Dekker. 1994; 73: 607-617.
10. Agostini C, Semenzato G, James DG. Immunosuppressive therapy: Modalities and

- Selective Molecular Targets. *Mol Aspects Med* 1997; 18(2): 91-165.
11. Zabel P, Entzian P, Dalhoff K, Schlaak M. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1665-1669.
 12. Hillerdal G, Nou E, Osterman K. Sarcoidosis epidemiology and prognosis. A 15 year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 29-32
 13. Türkteş H, Oğuzülgen İK, Gürsel G. Effects of Pentoxifylline and Methylprednisolone Combined Therapy on Sarcoidosis. *Turkish Respiratory Journal* 2000; 1:15-20.