

SARKOİDOZLU HASTALARDA KLİNİK, RADYOLOJİK, LABORATUVAR PARAMETRELER VE TANI YÖNTEMLERİ

CLINICAL, RADIOLOGICAL, LABORATORY PARAMETERS AND DIAGNOSTIC METHODS IN PATIENTS WITH SARCOIDOSIS

Özlem KAR KURT¹, Bahar KURT¹, Ali KILIÇGÜN², Zehra YAŞAR¹,
Ali CENGİZ¹, Fahrettin TALAY¹, Tuncer TUĞ¹

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, 14280, Bolu, Türkiye

² Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı, 14280, Bolu, Türkiye

Anahtar sözcükler: Sarkoidoz, tanı, mediastinoskopi, transbronşiyal biopsi

Key words: Sarcoidosis, diagnosis, mediastinoscopy, transbronchial biopsy

Geliş tarihi: 25 / 07 / 2013

Kabul tarihi: 16 / 12 / 2013

ÖZET

Amaç: Sarkoidoz etyolojisi bilinmeyen, sistemik tutulum gösteren ve organlarda nonkazeifiye granulomlarla seyreden bir hastalıktır. Sarkoidoz tanısı ile takip ettiğimiz hastalarımızı klinik özellikleri, tanı yöntemleri ve evreleri bakımından değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2004-Temmuz 2013 yılları arasında sarkoidoz tanısı alan 44 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olgular posteroanterior akciğer grafilerine göre evrelendirildi. Hastaların başvuru şikayetleri, solunum fonksiyon testleri (SFT), tanı koyma yöntemleri, evreleri, eşlik eden hastalık varlığı, klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 37 si kadın 7 sı erkek, ortalama yaş (yıl) ise $51,4 \pm 12,8$ (26-79) idi. En sık başvuru şikayeti dispne, en sık radyolojik evre ise evre II idi. Hastaların çoğunluğunda SFT nin normal olduğu görüldü (%65,9). Sadece 1 hastada restriktif ve 3 hastada obstrüktif patern gözlemlendi. En sık tanı koyma yöntemi %38,6 ile mediastinoskopi (17) olurken, diğer tanı yöntemlerini bronkoskopik transbronşiyal biopsi (11), klinik ve radyolojik tanı (9), cilt biopsisi (3) diğer yöntemler (4) oluşturmaktaydı. En sık eşlik eden hastalığın altı hasta ile hipertansiyon olduğu görüldü.

Sonuç: Sarkoidoz tanısının genelde hiler lenfadenomegali ve akciğer parankiminde infiltrasyonun bulunduğu evre II de konulduğu görüldü. Tanısal yaklaşımda klinikten ziyade biopsi içeren yöntemler uygulamakta olduğumuz sonucuna varıldı.

SUMMARY

Objective: Sarcoidosis is a multisystemic disease with noncaseating granuloma in organs with unknown etiology. We assessed the diagnosis method, stage and clinical features of patients diagnosed and followed up as Sarcoidosis.

Materials and Methods: Fourty four patients who were diagnosed to have sarcoidosis in our department between January 2004 and June 2013 were retrospectively evaluated. Stage of the disease was classified according to the posteroanterior chest x-rays. Application complaints, Pulmoner Function Tests (PFT), diagnostic method, stages, comorbidities, clinic and laboratory findings of the patients were assessed.

Results: Of the patients 37 were female, 7 were male. Mean age (year) was $51,4 \pm 12,8$ (26-79) years. Most application complaint was dyspnea, and stage 2 was the most radiological stage. The majority of patients PFTs were normal (65.9%). Restrictive pattern was observed in 3 patients and obstructive pattern was observed in only 1 patient. Diagnosis was mostly made with mediastinoscopy (17 cases), and other diagnosis methods were respectively bronchoscope transbronchial biopsy (11 cases), clinic and radiology (9 cases), skin biopsy (3 cases), and others (4 cases). Most concomitant disease was hypertension in six cases.

Conclusion: Sarcoidosis was usually diagnosed in stage 2 where hiler lymphadenomegaly and infiltration of lung parenchyma was prevalent. We found out that we used biopsy methods in diagnosis rather than clinical approach.

GİRİŞ

Sarkoidoz etyolojisi bilinmeyen, klinik bulgularını çeşitlilik gösteren multisistemik granülomatöz bir hastalıktır. En sık tutulan organlar akciğer, mediastinal ve periferik lenf nodları, deri, karaciğer, dalak, göz ve parotis bezidir. Daha seyrek etkilenmekle birlikte ciddi klinik seyir santral sinir sistemi, kalp, üst hava yolu ve kemik tutulumunda ortaya çıkmaktadır (1-3). Sarkoidoz tanısı uygun klinik ve radyolojik bulguların varlığı ile birlikte doku tanısında nonkazeifiye granülom yapılarının gösterilmesi ve benzer klinik ve histopatolojik hastalıkların ekarte edilmesi ile konulur (4). Ancak bazı özel durumlarda muhtemel tanı klinik ve radyolojik bulgulara dayalı yapılabilir. Bu durumun en iyi bilinen örnekleri Löfgren sendromu ve Heerfordt Sendromudur.

Sarkoidozda klinik belirtiler ırka, hastalık süresine, tutulan organa, tutulumun yaygınlığına ve granülomların aktif olup olmamasına bağlıdır. Ortalama olarak hastaların tanıdan 3 ay öncesinde başlayan semptomları vardır (5). Sarkoidozda semptomlar non spesifik olduğu için astım ve bronşit gibi alternatif tanılara yönelim nedeniyle tanı gecikmeleri olabilmektedir.

Hastaların %90'ında akciğerler etkilenmektedir, bu nedenle hastaların çoğunda solunum fonksiyon testinde anormallik bulunmaktadır (3). Ancak sarkoidoz için spesifik bir patern olmayıp en sık görülen patern restriktif paternde solunum fonksiyon testi anormalliğidir (6).

Bu çalışmada, sarkoidoz tanısı konulan 44 olgunun klinik, laboratuvar ve radyolojik parametreler ile uygulanan tanı yöntemlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi kliniklerinde Ocak 2004-Temmuz 2013 tarihleri arasında sarkoidoz tanısı alan 44 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların başvuru şika-

yetleri, solunum fonksiyon testleri, tanı koyma yöntemleri, evreleri, eşlik eden hastalık varlığı, klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirdik. Tüm hastalara solunum fonksiyon testi yapıldı. Laboratuvar incelemelerinde rutin biyokimyasal tetkiklerin yanı sıra hemogram, CRP (C Reaktif Protein), sedimantasyon, serum ve idrar kalsiyum düzeyleri incelendi. Olgular posteroanterior (PA) akciğer grafilerine göre evrelendirildi.

PA akciğer grafilerine göre modifiye Scadding kriterleri uyarınca hastalar Evre 0: Akciğer tutulumu yok, akciğer dışı organ tutulumları mevcut, Evre 1: Yalnızca hiler genişleme, Evre 2: Hiler genişleme ile birlikte interstisyel akciğer hastalığı, Evre 3: Sadece interstisyel akciğer hastalığı, Evre 4: Akciğer Fibrozisi şeklinde evrelendirildi (7).

Akciğer grafileri çekildikten sonra hastalara bilgisayarlı toraks tomografisi yapıldı. Bilgisayarlı toraks tomografisinde mediastinal lenfadenopati (sağ/sol/bilateral), nodüller, retiküler infiltrasyon, buzlu cam görünümü, bronşektazi, plörezi, diffüz fibrozis, bal peteği varlığı incelendi.

Hastaların yaklaşık tümüne (işlemi tolere edemeyenler hariç) bronkoskopi yapıldı ve endobronşial lezyon olup olmadığı değerlendirilerek biyopsi, transbronşial biyopsi ve / veya lavaj alınarak sitolojik inceleme yapıldı. Tüberküloz açısından gerekli tanısal işlemler yapılarak tüberküloz ekarte edilmeye çalışıldı. Bronkoskopi ile ve diğer yöntemler ile tanı konulamayan hastalara mediastinoskopi yapıldı. Mediastinoskopi genel anestezi altında standart servikal yaklaşımla yapıldı. İşlem sırasında hangi lenf nodu istasyonlarından biopsi alındığı ve peroperatif komplikasyonlar kaydedildi.

BULGULAR

Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Hastaların 37 si kadın 7 sı erkeklerden oluşmaktaydı. Ortalama yaş (yıl) $51,4 \pm 12,8$ (26-79) idi. En sık başvuru şikayeti dispne ve öksürük olurken, diğer şikayetler balgam, halsizlik, göğüs ağrısı idi. Akciğer dışı

semptomlar ise görme kaybı, eritema nodosum ve eklem ağrıları idi. En sık görülen radyolojik evre ise evre 2 olarak belirlendi (23 hasta) (Tablo 2).

Tablo 1. Olgularımızın klinik ve laboratuvar özellikleri

n	44
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	7/37
Yaş (yıl)	51,4±12,8 (26-79)
Öksürük	19 (63,3)
Dispne	24 (77,4)
Balgam	8 (26,7)
Halsizlik	2 (6,7)
Göğüs ağrısı	2 (6,7)
Eritema nodozum	6 (19,4)
Görme kaybı	7 (25,9)
Kilo kaybı	0 (30)
Eklem ağrısı	4 (13,8)
Lökosit	6,89 (4,13-14,2)
Trombosit	282±79
mpv	8,25±1,50
pdw	15,6±1,9
rdw	17,0±1,1
Hgb (gr/dl)	13,4±1,2
crp	4.84 (0,5-33,8)
Sedimentasyon	20 (1-63)

MPV (ortalama trombosit hacmi), PDW (trombosit dağılım aralığı), RDW (eritrosit dağılım genişliği), CRP (C Reaktif Protein)

Tablo 2. Hastaların evrelere göre dağılımı

EVRE	SAYI	YÜZDE
Evre 0	2	%4,5
Evre 1	9	%20,5
Evre 2	23	%52,3
Evre 3	2	%4,5
Evre 4	1	%2,3

Hastaların çoğunluğunda SFT'nin normal olduğu görüldü (%65,9). Sadece 1 hastada restriktif ve 3 hastada obstrüktif patern gözlemlendi.

Tanı koyma yöntemlerinde sıklık sırasına 17 olgu (%38,6) ile mediastinoskopi olurken, diğer tanı yöntemlerini bronkoskopik transbronşial biopsi 11 olguda, klinik ve radyolojik tanı 9 olguda, cilt biopsisi 3 olguda, diğer yöntemler 4 olguda uygulanmıştı (Tablo 3). Mediastinos-

kopi sırasında ağırlıklı olarak sağ paratrakeal lenf nodlarından biopsi alındığı belirlendi.

Tablo 3. Sarkoidozlu hastalarımızın tanı yöntemleri

TANI YÖNTEMİ	SAYI	ORAN
mediastinoskopi	17	%38,6
transbronşial biopsi	11	%25
klinik+radyoloji	9	%20,5
cilt biopsisi	3	%6,8
diğer	4	%9

En sık eşlik eden hastalığın altı hasta ile hipertansiyon olduğu görüldü. Ortalama sedimantasyon değeri 20 (1-63) idi. Hastaların diğer laboratuvar parametreleri ise lökosit 6,89 (4,13-14,2), MPV (ortalama trombosit hacmi) 8,25±1,50, PDW (trombosit dağılım aralığı) 15,6±1,9, trombosit sayımı 282±79, hemogloblin 13,4±1,2, RDW (eritrosit dağılım genişliği) 17,0±1,1 idi.

TARTIŞMA

Sarkoidoz sistemik tutulumuna neden olan ve organlarda nonkazeifiye granülomlar esas özelliğini oluşturan klinik seyri asemptomatikten organ yetmezliğine dek değişebilen geniş yelpazeyi içeren bir hastalıktır. En çok 40 yaş (yıl) altında görülmekte olup 20-30 yaş (yıl) aralığında pik yapmaktadır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık gözlenir. Spontan iyileşme oranı yüksektir (8,9). Bizim çalışmamızda da kadın hasta hakimiyeti söz konusu iken yaş ortalaması literatüre göre yüksek bulunmuştur. Ülkemizden yapılan bir çalışmada sarkoidozlu hastalarda yaş ortalaması yaklaşık olarak bizim değerlerimize yakın bulunmuş, ülkemizde daha ileri yaşta görülmesinin nedeni etnik ve coğrafi farklılıklar nedeniyle olabileceği vurgulanmıştır (10).

Sarkoidozun immünopatogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır, ancak son 10 yılda bu konuda önemli gelişme sağlanmıştır. Son kanıtlar hastalık gelişiminin kronik berilyozis gibi nedeni bilinen granülamatöz hastalıklarla benzer olduğunu ortaya koymaktadır. Sarkoidoz

için bazı tipik klinik özellikler vardır, ancak bunların hiçbirisi tanı için spesifik değildir (11).

Sarkoidozda en sık SFT bulgusu restriktif patern olmakla birlikte, havayolu obstrüksiyon bulguları da önemli oranda saptanmaktadır (12). Endobronşial hastalık, stenoz, havayolu reaktivitesi veya parankim distorsiyonuna gibi durumların bir sonucu olarak obstrüktif patern bulunabilmektedir. Bizim hastalarımızda en sık normal SFT bulguları mevcuttu (%65,9). Tanı anında evre 1 ve 2 hastalarımızın çoğunlukta olması SFT bulgularının normal olmasını açıklayabilir. Sadece 1 hastada restriktif ve 3 hastada obstrüktif patern gözlemlendi.

Hastalığın evrenmesi PA akciğer radyografisi bulgularına dayanır. PA akciğer grafisi %85-95 olguda anormallik gösterir. Bilateral hiler lenfadenopati, parankim opasiteleri (interstisyel, alveolar veya her ikisi) olabilir (8). Evrelere göre değerlendirildiğinde ülkemizden yapılan 3 klinik çalışmada da evre 2 olgular daha yüksek oranda bulunmuştur (13-15). Benzer şekilde bizim hastalarımızın %79,5'inde (35 olgu) radyolojik anormallik bulunmaktaydı ve en sık görülen evre 2 sarkoidozdu (%52,3).

Sarkoidoz tanısı; belirtilerin başlangıç şekli ve seyri ile bulguların değerlendirilmesi sonucu klinik olarak konulabilir. Sarkoidoz için tipik klinik bulgular olsada bunlar tanı için çok spesifik değildir. Patolojik doku bulgusu sarkoidoz tanısının en önemli kısmını oluşturmaktadır. Pulmoner semptom ile gelen hastalarda; bronkoalveolar lavaj, mediastinal lenfadenopatilerden transtrakeal, transbronşiyal, hücre ve doku alma yöntemleri, bronkoskopik bronşiyal mukoza ve akciğer parankim biyopsileri, mediastinoskopi ve açık akciğer biyopsileri ekstrapulmoner tutulumu değerlendirmek amacıyla dudak-yanak mukoza biyopsileri, cilt biyopsileri, periferik lenf biyopsileri ve karaciğer biyopsileri uygulanabilmektedir (9).

Ülkemizde akciğer tüberkülozu ve tüberküloz lenfadenitin sık görülmesi ve bu iki hastalığın klinik ve radyolojik olarak benzerlik göstermesi nedeniyle çoğu kez histopatolojik tanı gerekliliği mevcuttur (16). Klinik ve radyolojik olarak sarkoidoz düşünülen hastalarda histopatolojik tanı elde edilebilmesi için invaziv tanı yöntemleri önerilmektedir. Tigin ve ark. yaptığı çalışmada klinik olarak sarkoidoz düşünülerek mediastinoskopi yapılan 15 hastanın tümünde tanı koyulmuştur (16). Mediastinoskopi daha az invaziv yöntemlerle tanısı konulamayan mediastinal lezyonlarda etkili bir yöntemdir (17). Bizim çalışmamızda da en sık mediastinoskopi ile sarkoidoz tanısı koyduğumuzu gördük.

Bronkoskopik transbronşiyal biopsi (TBB) sıklıkla tanı amaçlı başvuru yöntemidir. Tremblay ve ark. tarafından yapılan çalışmada endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) eşliğinde yapılan biopsiler ile TBB karşılaştırılmış ve tanı oranının EBUS ile daha yüksek olduğu bulunmuştur (18). EBUS merkezimizde bulunmamaktadır. Polat ve ark.'nın yaptığı çalışmada sarkoidoz tanısı için en çok kullanılan yöntem, bizim çalışmamıza benzer şekilde sırasıyla mediastinoskopi ve TBB idi (19).

Sarkoidozda kesin tanı koymak tüm yöntemlere rağmen oldukça zordur. Doku biyopsisinde granülom varlığının tek başına tanı için yeterli olmaması gibi yalnız klinik ve radyolojik bulgular da tanı için yeterli değildir (4). Kliniğimizde ağırlıklı olarak klinik bulgularımızı patolojik sonuçlar ile destekleyerek tanı koymaktayız. Bu biyopsi yöntemlerimizi mediastinoskopi, bronkoskopik transbronşiyal, cilt, açık akciğer biopsisi oluşturmakta idi. Ülkemizden yapılan yeni bir çalışmada interstisyel akciğer hastalıkları içerisinde 1/3 gibi bir oranla sarkoidoz önemli bir yer tutmakta olup, ayırıcı tanıda biopsinin yeri bir kez daha önem kazanmaktadır (20).

KAYNAKLAR

1. Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis (review). *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 46-53.
2. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *Medical Progress. New Engl J Med* 1997; 17: 1224-34.
3. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, DePalo L, Hunninghake G, Iannuzzi MC, Johns CJ, McLennan G, Moller DR, Newman LS, Rabin DL, Rose C, Rybicki B, Weinberger SE, Terrin ML, Knatterud GL, Cherniak R; 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.
4. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 32): 56- 68.
5. Judson MA, Thompson BW, Rabin DL, Steimel J, Knatterud GL, Lackland DT, Rose C, Rand CS, Baughman RP, Teirstein AS. The diagnostic pathway to sarcoidosis. *Chest* 2003; 123: 406-412.
6. Keir G, Wells AU. Assessing pulmonary disease and response to therapy: which test? *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 409-418.
7. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. *Br Med J* 1961;4: 1165-72.
8. Okumuş G. Sarkoidozda tanı yöntemleri ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2009 ;2 : 44-50.
9. Ece T. Sarkoidozda invaziv tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2009; 2: 68-71.
10. Akbaba Bağcı B, Bilgin S, Selvi Ü, Yağcınsay M, Afşar BB, Atık Güngör S, Akkaya E. Yaş faktörünün sarkoidoz hastalığı üzerine etkisi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*. 2013;27(1): 1-11
11. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, Du BR, Albera C, Brutsche M, Davis G, Donohue JF, Müller-Quernheim J, Schlenker-Herceg R, Flavin S, Lo KH, Oemar B, Barnathan ES; Sarcoidosis Investigators. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 795-802.
12. Handa T, Nagai S, Fushimi Y, Miki S, Ohta K, Niimi A, Mishima M, Izumi T. Clinical and radiographic indices associated with airflow limitation in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006; 130: 1851-1856.
13. Karalezli A, Ünsal M, Gündoğdu C, Dursun G, Başer Y. Sarkoidozlu 5 olgunun değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1998; 18: 245-54.
14. Ertuğrul A, Tozkoparan E, Balkan A. Sarkoidozlu hasta sonuçlarımız. *Gülhane Tıp Derg* 2008; 50: 253-56.
15. Baran A, Özşeker F, Güneylüoğlu D, ve ark. Sarkoidoz: yedi yıllık deneyim. *Toraks Derg* 2004; 5: 160- 5.
16. Tigin HC, Kıyık M, Mutlu N, ve ark. Pulmoner sarkoidozda tanı yöntemleri. *Solunum* 2008; 10: 85-88.
17. Demircan S, Kurul İC, Kürkçüoğlu İC, Yorgancılar CD. Tanısal mediastinoskopi: 30 Olgunun analizi. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 14: 295-298.
18. Tremblay A, Stather DR, Maceachern P, Khalil M, Field SK. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonographyguided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. *Chest* 2009; 136: 340-346.
19. Polat G, Duygu Ünalımsız D, Yılmaz U. Sarkoidoz hastalarında d-dimer düzeyi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*. 2011; 25(3):167-175.
20. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, Akkoçlu A, Hazar A, Kokturk N, Calisir HC; Turkish Interstitial Lung Diseases Group. Epidemiology and Distribution of Interstitial Lung Diseases in Turkey. *Clin Respir J*. 2013 May 27. doi: 10.1111/crj.12035. (baskıda)

Yazışma Adresi:

Dr. Özlem Kar Kurt
 Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, 14280, Bolu
 Tel.: 0 505 2762811, Fax: 0 374 253 45 15
 E-mail: okarkurt@gmail.com