

## Klinik Çalışma

# SARKOİDOZ OLGULARININ KLİNİK, LABORATUAR, RAYOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE TAKİP SONUÇLARI

Sinem GÜNGÖR<sup>1</sup>, Bilgen Begüm AFŞAR<sup>2</sup>, Belma Akbaba BAĞCI<sup>3</sup>, Murat YALÇINSOY<sup>4</sup>, Halil İbrahim YAKAR<sup>4</sup>, Olga AKKAN<sup>4</sup>, Esen AKKAYA<sup>4</sup>

### Özet

Sarkoidoz, nedeni bilinmeyen, multisistemik, nonkazeifiye granülomlarla seyreden bir hastalıktır. Çalışmamızda kliniğimizde takip edilmekte olan sarkoidoz olgularının demografik özellikleri, ilk başvuru şikayetleri, tüberkülin cilt testi, biyokimyasal parametreleri, radyolojik özellikleri, evreleri, solunum fonksiyon testi ve DLCO ölçümleri, tanı, tedavi ve takip sonuçları değerlendirildi. Çalışmaya yaş ortalaması 43,2 (Min: 20 Max:75) olan 131 (K: 85 - % 64,8 E: 46 - % 35,2 ) olgu alındı. Başvuru anında %16,7 (n:22) olgu şikayetsizken, en sık rastlanan şikayet öksürük (%39,6) idi. Laboratuar verileri değerlendirildiğine 82 (% 62,5) olgunun serum anjiyotensin konvertan enzim (ACE) değeri yüksek (>40 mg/dl) saptandı. Akciğer grafileri Siltzbach Evreleme Sistemine göre sınıflandırıldığında; Evre 1: 80 (%61) Evre2: 42 (%32) Evre 3: 9 (%7) idi. Mediastinoskopi (% 29,7) en sık kullanılan tanı yöntemi idi. 100 (% 76,3) olgu ilaçsız takip edilmekteyken, 26 (%19,8) olguya kortikosteroid, 4 (%3,1) olguya inhale kortikosteroid ve 1 (%0,8) olguya pentoksifilin tedavisi başlandı.

Sonuç olarak sarkoidoz, iyi prognozlu

bir hastalıktır ve büyük oranda spontan remisyonla seyretmektedir. Ülkemizdeki sıklığı ve seyri tam olarak bilinmemekle birlikte düzenli takip ve pulmoner / extrapulmoner tutulumların sorgulanması, tedavi gecikmesinin önlenmesinin yanı sıra hastalığın seyrini ve prognozunu saptamak açısından da büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Sarkoidoz, laboratuar parametreleri, klinik, tedavi, prognoz

### THE CLINICAL, LABORATORY, RADIOLOGIC FEATURES AND FOLLOWING RESULTS OF SARCOIDOSIS CASES

#### Summary

Sarcoidosis is a multisystem disease with unknown etiology and progresses with non caseating granuloma. We evaluated the demographic features, first application complaints, tuberculin skin test, laboratory parameters, radiologic stage, pulmonary function test and DLCO, diagnosis, treatment and following up results for sarcoidosis patients in our clinic. In this study, 131 (F: 85 - 64,8% M: 46 - 35,2% ) cases, average age 43,2 (Min: 20 Max:75) years were included.

1 Universal Çamlıca Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İstanbul

2 Uzun Mehmet Göğüs ve Meslek Hastalıkları Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Zonguldak

3 Necip Fazıl Şehir Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Kahramanmaraş

4 Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İstanbul

At first application 16,7 % (n:22) cases had no complaint, the most common complaint was cough (39,6%). According to laboratory tests serum angiotensin converting enzyme (sACE) levels were elevated (>40 mg/dl) in 82 (62,5 %) of cases. Stage 1: 80 (61 %) Stage 2: 42 (32%) Stage 3: 9 (7%) were detected for Siltzbach Classification. Mediastinoscopy (29,7%) was the most frequent diagnosis method. 100 (76,3 %) cases were followed without treatment, 26 (19,8 %) cases were began corticosteroid, 4 (3,1 %) cases were treated with inhaled corticosteroid and 1 (0,8%) case was treated with pentoxifylline.

As a result, sarcoidosis is a good prognosed disease and mostly progress with spontan remission. The frequency and the progress of sarcoidosis in our country is not known clearly. Regularly following up and pulmonary/extrapulmonary organ involvement interrogation may prevent the treatment delay and also may determine the progress and prognosis of the disease.

**Key Words:** Sarcoidosis, laboratory parameters, clinic, treatment, prognosis

## Giriş

Sarkoidoz, nedeni bilinmeyen, multisistemik, nonkazeifiye granülomlarla seyreden bir hastalıktır. Genellikle 20-40 yaş grubunda görülmektedir. Akciğerler en sık tutulan organlar olmakla beraber göz, deri, karaciğer, kemik, eklem, kalp ve beyin tutulumu da olabilir. Tanı genellikle klinik ve radyolojik bulgularla, bir ya da daha fazla sistemde kazeifikasyon göstermeyen granülomların histopatolojik olara gösterilmesiyle konur. Klinik seyir ve prognoz hastanın etnik kökenine ve bölgesel faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Spontan remisyon görülebileceği gibi %10-20 oranında progresif ve kronik hastalık gelişebilmektedir<sup>1-3</sup>.

Çalışmamızda kliniğimizde takip edilmekte olan 131 olgu demografik verileri, klinik özellikler, takip ve tedavi sonuçları değerlendirildi.

## Gereç ve Yöntem

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs<sup>3</sup> Kliniği'nde takipli sarkoidoz

olgularının demografik özellikleri, ilk başvuru şikayetleri (halsizlik, göğüs ağrısı, terleme, nefes darlığı, öksürük, balgam, kilo kaybı, ciltte sertlik, ciltte kızarıklık, kanlı balgam), tüberkülin cilt testi, biyokimyasal parametreleri, radyolojik özellikleri, evreleri, solunum fonksiyon testi ve DLCO ölçümleri, tanı, tedavi ve takip sonuçları değerlendirildi. Bu olgulardan 70'inin sonuçları 2004 yılında bildirilmişti<sup>4</sup>. Halen bu olguların da içinde olduğu 131 olgu çalışmaya alındı. Sarkoidoz tanısında, histopatolojik olarak kazeifikasyon göstermeyen granülomların gösterilmesi ve/veya klinik radyolojik uygunluk esas alındı. Histolojik tanı için biyopsi alınmasına izin vermeyen ve/veya Löfgren sendromlu olgularda klinik ve radyolojik uyumluluk ve diğer hastalıkların dışlanması yanı sıra galyum sintigrafisindeki uyumluluklar ve takiplerinde sarkoidoz dışı bir hastalık saptanmaması dikkate alındı. Tüm olgulara fiberoptik bronkoskopi yapıldı, transbronşial biyopsi ve/veya forseps biyopsi uygulandı. Transbronşiyal biopsi sonucu tanı konamayan olgulara histopatolojik tanı için cilt, tükrük bezi, periferik lenf bezi, skalen lenf bezi biyopsileri veya mediastinoskopi yapıldı. Akciğer dışı organ tutulumu açısından tüm olgulara ekokardiyografi, abdominal ultrason, cilt ve göz muayeneleri yapıldı. Radyolojik sınıflama Siltzbach sınıflamasına göre yapıldı; Evre 0: PA akciğer grafisi normal, Evre 1: Bilateral hiler adenopati, Evre 2: Bilateral hiler adenopatiyle beraber parankimal infiltrasyon, Evre 3: Hiler adenopati olmaksızın parankimal infiltrasyon, Evre 4: Pulmoner fibrozis (1). Asemptomatik evre I olgular; akciğer dışı tutulum olmadıkça tedavi edilmedi. Evre II ve III olgular hafif veya orta derecede semptomlu ise yakın izlem yapılarak spontan remisyon olasılığı göz önüne alındı. Semptomatik, solunum fonksiyon testi bozuk, radyolojik olarak yaygın infiltrasyonu olan olgular ve/veya tedavi endikasyonu olan akciğer dışı organ tutulumlu olgularda da tedavi başlandı. Tedavide; naproksen, indometasin, pentoksifilin veya kortikosteroidler (metilprednisolon, deflazakort) kullanıldı. Kortikosteroid tedavi kararı verilen olgulara Judson ve Arkadaşlarının altı basamaklı tedavi planı uygulandı<sup>5</sup>. Kortikosteroid tedavi süresi toplam bir yıl olarak programlandı. Bu gruptaki hastaların takiplerinde progresyon

veya relaps gözleendiğinde tedavi süreleri yeniden planlandı. Takibe alınan olguların (ilk yıl 3 ay ara ile, ikinci yıl 6 ay ara ile, sonraki yıllar yılda bir kez; takiplerde yakınması olan veya radyolojik/fizyolojik progresyon görülenler sık ara ile) prognozları değerlendirildi. Bu değerlendirmelerde; progresyon; hastalığın remisyon olmadan kötüleşmesi, relaps; kortikosteroid tedaviye bağlı parsiyel/tam remisyonu takiben tedavi kesildikten sonra ilk 3 yıl içinde hastalığın tekrarlanması, rekürrens; spontan remisyonundan sonra veya kortikosteroid tedavi kesildikten sonraki 3 yıldan sonra sarkoidozun yeniden görülmesi, remisyon; spontan olarak veya kortikosteroid tedavinin sonlandırılmasını takiben en az

**Tablo I:** Olguların yakınmalarına göre dağılımı

Yakınma	n	%
Yakınmasız	22	16,8
Öksürük	52	39,7
Nefes darlığı	40	30,5
Göğüs ağrısı	33	25,2
Halsizlik	24	18,3
Ciltte kızarıklık	15	11,4
Kilo kaybı	10	7,6
Ciltte sertlik	9	6,9
Balgam	9	6,9
Terleme	8	6,1
Kanlı balgam	2	1,5

Bazı olgularda birden fazla yakınma mevcuttu.

1 ay klinik ve radyolojik düzelme olarak yorumlandı<sup>6</sup>.

### Bulgular

Çalışmaya yaş ortalaması 43,2 (Min: 20 Max:75) olan 131 (K: 85 -%64,8 E:46 %-35,2) olgu alındı. Olgularda en sık rastlanan yakınma öksürük (% 39,6) ve nefes darlığı (%30,5), en sık rastlanan klinik bulgu ciltte sertlik (%6,8) ve kızarıklık (%11,4) idi. 22 (%16,7) olgu ise başvuru anında yakınmasızdı. Olguların yakınmaları Tablo I' de özetlenmiştir.

Tüberkülin deri testi yapılan 122 olgunun 63'ünde (%51,6) negatiflik saptandı. Laboratuvar verileri değerlendirildiğine 82 (%62,6) olgunun serum anjiotensin konvertan enzim değeri yüksek (>40 mg/dl) saptandı. 36 (%27,4) olguda hiperkalsemi mevcuttu. Akciğer grafileri Siltzbach Evreleme Sistemine göre sınıflandırıldığında; Evre 1: 80 (%61) Evre2: 42 (%32) Evre 3: 9(%7). Hiç Evre 4 hastamız yoktu. Solunum fonksiyon testi yapılan 125 kişinin 14 (%11,2)'ünde obstrüktif tipte, 18 (%14,4)'ünde restriktif tipte fonksiyon bozukluğu saptandı. Olguların 93 (%74,4)'ünde solunum fonksiyon değerleri normaldi. DLCO yapılan 120 kişinin 48 (%40)'ünde azalmıştı. Sarkoidoz tanısı en sık mediastinoskopi (n:39-%29,8) ile konulmuş olup, onu sırasıyla klinik-radyolojik (n:25-%19,1), FOB-TBB (n:24-%18,3), Ga sintigrafisi (n:16-%12,2), FOB-PE (n:8-%6,1), LAP biyopsisi (n:7-%5,35), cilt biyopsisi (n:7-%5,35), açık akciğer biyopsisi (n:3-%2,3) ve bukkal biyopsi (n:2-%1,5) izlemektedir. Olgulardan 100'ü (%76,3) ilaçsız takip edilmekteyken, 26 (%19,8) olguya kortikosteroid, 4 (%3,1) olguya inhale kortikosteroid ve 1 (%0,8) olguya pentoksifilin tedavisi başlandı. Olguların takiplerinde 6 hastada progresyon, 4 hastada relaps görüldü. Olguların takip ve tedavi sonuçları Tablo II de özetlenmiştir.

### Tartışma

Sarkoidoz tüm yaş gruplarında görülebilmekle beraber en sık 20-40 yaş arasında arasında görülür<sup>1</sup>. 10 yaşından küçüklerde %2 ve 60 yaş üzerinde olgularda %4 oranında görülmektedir<sup>2</sup>. Çalışmamızda

**Tablo II:** Olguların takip ve tedavi sonuçları

	STABİL	REMİSYON	PROGRESYON	RELAPS	TOPLAM
İLAÇSIZ TAKİP	67	31	2	-	100
KORTİKOSTEROİD	12	7	3	4	26
İNHALE KS.	2	1	1	-	4
PENTOKSİFİLİN	1	-	-	-	1
TOPLAM	82	39	6	4	131

yaş ortalaması 43,2 olarak bulundu, bu değer ülkemizde yapılan çalışmalarla da uyumludur ve 60 yaş üzeri olgular serinin %10,6'sını oluşturmaktadır<sup>4,7-9</sup>. Yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi sarkoidozun kadınlarda daha sık görüldüğü izlenmiştir<sup>4,7-11</sup>.

Sarkoidozda klinik belirtiler ırka, hastalığın süresine, tutulan organa, tutulumun yaygınlığına ve granülomatöz olayın aktivitesine göre değişmektedir<sup>12</sup>. Semptomlar sıklıkla solunum sistemine ait olmakla beraber ateş, halsizlik, kilo kaybı, eklem ağrısı, cilt lezyonları şeklinde de görülebilmektedir. Olgularımızda en sık görülen semptom öksürük ve nefes darlığı olmakla beraber %16,7 olgu başvuru anında yakınmasıydı. Sarkoidozlu olguların %10-35'inde spesifik veya nonspesifik cilt lezyonları görülebilmektedir, en sık görülen cilt lezyonu eritema nodosumdur<sup>13</sup>. Çalışmamızda eritema nodosum %10 olguda, subkutan nodül % 6,1 olguda tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, sarkoidozlu olgularda göz tutulumu ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir<sup>7,8,14</sup>. Çetinkaya ve Arkadaşlarının çalışmasında sarkoidozlu olgularda göz tutulumu %22 oranında tespit edilirken, Yalnız ve Arkadaşlarının çalışmasında %2,7 olarak bulunmuştur<sup>7,8</sup>. Çalışmamızda tüm olgulara göz muayenesi yapılmış olup %3 olguda tutulum saptanmıştır.

Sarkoidozda %30-70 oranında tüberkülin cilt testi negatif saptanır. Bu, T lenfositlerin

inflamasyon alanında toplanması ve geç aşırı duyarlılık reaksiyonunu baskılayan lokal inhibitörlerin varlığı nedeniyledir<sup>15</sup>. Bizim serimizde de tüberkülin cilt testi %51,6 oranında negatif idi.

Serum ACE düzeyi sarkoidoz olgularının yaklaşık %50'sinde yüksek olarak saptanmaktadır ve hastalığın aktivasyonunu izlemede ölçütlerinden biri olarak kullanılmaktadır. Serum kalsiyum düzeyi sarkoidozda %2-10 oranında yüksek bulunmuştur<sup>15</sup>. Yalnız ve Arkadaşlarının serisinde olduğu gibi bizim serimizde de ACE ve kalsiyum düzeyleri literatüre göre yüksek saptanmış olup sırasıyla % 62,5 ve %36 dır<sup>7</sup>.

Çalışmamızda olgular evrelerine göre değerlendirildiğinde Türkiye'deki diğer çalışmalarda olduğu gibi Evre 1 ve Evre 2'deki olgu sayısı daha fazladır<sup>4,7-11</sup>.

Sarkoidozda en sık saptanan fonksiyonel bozukluk restriktif tip bozukluktur ve solunum fonksiyon testi sonuçları ile evre arasında orta derecede korelasyon olduğu bildirilmiştir. Evre 1 hastaların %80'inde normal değerler bulunurken, Evre 1'den Evre 4'e doğru solunum fonksiyonlarında düşüşler artmaktadır<sup>15</sup>. Akciğer grafisinde infiltrasyon varlığında FEV1 ve akciğer volümlerinde azalma, hipoksemi, difüzyon ve egzersiz kapasitesinde azalma görülmektedir<sup>15</sup>. Buna karşın pulmoner infiltrasyon varlığında tüm solunum fonksiyon değerleri normal de olabilmektedir<sup>3</sup>. Türkiye'de yapılan bir çalışmada olguların %40'ında FEV1'de,

%37'sinde FVC'de ve %60'ında DLCO'da düşme saptanmış. Aynı çalışmada evre ilerledikçe FVC, FEV1 ve DLCO değerlerinin tümünde düşme olduğu ve DLCO'daki azalmanın daha ön planda olduğu bildirilmiştir<sup>8</sup>. Bizim olgularımızda da FVC, FEV1 ve DLCO değerlerinde düşme sırasıyla %14,2, %11,2 ve % 40 saptandı.

Sarkoidoz tanısı klinik, radyolojik ve histopatolojik olarak benzer klinik ve histolojik tabloyu yaratan hastalıkların dışlanması ile konur. Sarkoidozda doku tanısında biyopsi en kolay ulaşılabilen yerden yapılması önerilmekle beraber sıklıkla transbronşiyal akciğer biyopsisi, skalen lenf bezi biyopsisi, cilt biyopsisi, periferik lenf bezi biyopsisi, Mediastinoskopi ve açık akciğer biyopsisi tanıya ulaşmada kullanılmaktadır<sup>1</sup>. Baran, Duru ve Tabak'ın çalışmalarında en sık transbronşiyal akciğer biyopsisiyle (sırasıyla % 40, % 61, % 86,3) tanı konulurken, Yalnız ve Arkadaşlarının çalışmasında en sık skalen lenf bezi biyopsisi (% 59) ile tanı konulmuştur<sup>4,7,9,11</sup>. Bizim çalışmamızda ise %29,7 ile mediastinoskopi tanıya ulaşmada en sık kullanılan yöntem olmakla beraber, transbronşiyal biyopsi ile tanı konma oranı %18,3 idi. Olgularımızın % 19'unda fiberoptik bronkoskopi (transbronşiyal biyopsi, forseps biyopsi) yapıp tanıya ulaşamamış, hastaların ileri invazif işlemi kabul etmemesi ve/veya sarkoidoz tanısının kuvvetle düşünülmesi nedeniyle olası diğer tanıları dışlandıktan sonra klinik radyolojik olarak sarkoidoz tanısı konmuştur.

Sarkoidozda tedavi endikasyonları, uygun tedavi şekli ve tedavi süresi tartışmalıdır. Sarkoidozlu olgularda 2/3 oranında spontan remisyon görülmesi nedeniyle bütün olgulara tedavi gerekmemektedir<sup>16,17</sup>. Olgularımızda, asemptomatik evre I olan olgular; akciğer dışı tutulum olmadıkça tedavi edilmedi. Evre II ve III olgular hafif veya orta derecede semptomlu ise yakın izlem yapılarak spontan remisyon olasılığı göz önüne alındı. Semptomatik, solunum fonksiyon testi bozuk, radyolojik olarak yaygın infiltrasyonu olan olgular tedavi edildi. Kortikosteroid tedavi endikasyonu olan akciğer dışı organ tutulumlu olgularda da tedavi başlandı. Tedavi kararı verilen olgulara Judson ve Arkadaşlarının altı basamaklı tedavi planı uygulandı<sup>5</sup>. %19,8

olguya kortikosteroid, %3,1 olguya inhale kortikosteroid ve %0,8 olguya pentoksifilin başlandı. Kortikosteroid tedavi süresi toplam bir yıl olarak programlandı. Bu gruptaki hastaların takiplerinde 3'ünde progresyon, 4'ünde relaps gözlemlendi, bu hastalarda tedavi süreleri yeniden planlandı.

Sonuç olarak sarkoidoz, iyi prognozlu bir hastalıktır ve büyük oranda spontan remisyonla seyretmektedir. Ülkemizdeki sıklığı ve seyri tam olarak bilinmemekle birlikte düzenli takip ve pulmoner / extrapulmoner tutulumların sorgulanması, tedavi gecikmesinin önlenmesinin yanı sıra hastalığın seyrini ve prognozunu saptamak açısından da büyük önem taşımaktadır.

## Kaynaklar

1. Statement on sarkoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), The European Respiratory Society (ERS) and The World Association of Sarkoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ERS Executive Committee, 1999. Am J Respir Care Med 1999; 160: 736-755.
2. Fraser RS, Pare PD, Müller NL, Colman N. Sarkoidosis. Fraser and Pare's Diagnosis of Disease of the Chest. 4th ed. Vol III. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999:1533-1583.
3. Moller RB. Systemic sarcoidosis. In: Fishman AP, eds. Pulmonary lung disease and disorders. 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill, 1998; 1055-1068.
4. Baran A, Özşeker F, Güneşlioğlu D, Bilgin S, Arslan S, Uyanusta Ç, Akkaya E. Sarkoidoz: Yedi yıllık deneyim. Toraks Dergisi, 2004; 5 (3): 160-165.
5. Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. Chest 1999 Apr; 115 (4): 115-652
6. Erbaycu AE, Uçar ZZ, Çakan A, Özsöz A. Sarkoidozda remisyon ve nüks: Sistemik kortikosteroid tedavi ile ve tedavisiz takip sonuçları. Solunum 2006; 8 (1): 18-22.
7. Yalnız E, Kömürçüoğlu A, Polat Erbay G, Utkaner G, Yüksel M. Sarkoidozda klinik, radyolojik, laboratuvarla ilgili parametreler ve tanı yöntemleri. Toraks Dergisi, 2003; 4 (1):48-52.
8. Çetinkaya E, Yıldız P, Kadakal F, Altın S, Poluman A, Yılmaz V. Sarkoidozda klinik, laboratuvar, fonksiyonel parametreler ve prognoz. Solunum Hastalıkları 2001; 12: 284-288.
9. Duru S, Sever Ö, Oktay B, Bardakçı İ, Ardiç S. Sarkoidoz: 2001-2009 yılları arası izlem. Solunum Hastalıkları, 2010; 21(1):1-4.
10. Bilir M, Sipahi S, Çağatay T, Yanardağ H, Mert A, Demirci S, Karayel T. Yüz sarkoidoz olgusu: Klinik, tanı ve prognoz. Solunum, 1999; 1:22-29.
11. Tabak L, Kılıçarslan L, Kıyan E, Erelel M, Çuhadaroğlu Ç, Arseven O, Erkan F, Turhan E. 147 sarkoidoz hastasının klinik özellikleri. Solunum, 2001; 3(3): 80-85.
12. Hillerdal G, Nou E, Osterman K et al. Sarkoidosis: Epidemiology and prognosis. A 15-year European study. Am Rev Respir Dis. 1984; 130: 29-32.
13. Hanno R, Callen JP. Sarkoidosis. A disorder with prominent cutaneous features and their interrelationship with

systemic disease. Med Clin North Am 1980; 64:847-866.

14. Moller Dr. Diffuse lung diseases, sarcoidosis. In: Albert R, Spiro S, Jett J, eds. Comprehensive Respiratory Medicine. Harcourt Brace and Company, 1999:1-6.

15. Bradvik I, Wolmer P, Blom Blow B, et al. Lung mechanics

and gas Exchange during exercise in pulmonary sarcoidosis. Chest 1991; 99: 572-578.

16. Kumbasar Ö. Sarkoidoz. Solunum 2008; 10: 9-8.

17. Eklund A, Grunewald J. Sarcoidosis. European Respiratory Monograph 2000; 14:96-119.