T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SARKOİDOZDA FİBEROPTİK BRONKOSKOPİ TANISAL VERİMLİLİĞİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. H. Serpil AKTEN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nurdan KÖKTÜRK

ANKARA - 2010

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitimimi tamamlarken;

Uzmanlık sürecimde ve tez çalışmamda dinamik, enerjik ve akademisyen ruhuyla örnek aldığım, bilimsel katkılarıyla bana büyük emeği geçen sevgili hocam ***Sn. Doç. Dr. Nurdan KÖKTÜRK'e,***

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, emek ve desteklerini bizlerden hiç esirgemeyen, alçakgönüllü, sevecen ve anlayışlı tavırlarıyla da gönlümüzde taht kuran tüm saygıdeğer ***Göğüs Hastalıkları AD Öğretim Üyesi Hocalarıma****,*

Beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, birçoğuyla güçlü bağlar kurduğumuz, özverili, cefakar tüm ***Araştırma Görevlisi Arkadaşlarıma****,*

Ekip olarak büyük keyifle çalıştığım, her zaman özleyeceğim bir ortamı bizlere temin eden tüm ***hemşire, personel, sekreter ve teknisyen arkadaşlarıma****,*

Tezimin istatistiklerinin yapılması ve düzenlenmesinde büyük emeği geçen, değerli vaktini benden esirgemeyen, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ***Sn Yrd. Doç. Dr. Bülent Çelik'e,***

Tezimin radyoloji bölümüyle ilgili emeği geçen, asistanlığım süresince de her zaman bizlere yardımcı ve destek olan ***Sn. Yrd. Doç. Dr. Gonca Erbaş'a*** *ve tezim için beraber çalıştıkları* ***Arş Gör. Dr. Sn. Melike Güryıldırım'a,***

Sevgisiyle, varlığıyla bana güç veren, her zaman yanımda olan canım ***eşime,*** *yaşamımın her anında bana destek veren ve her zaman yanımda olan* ***sevgili anneme ve tüm aileme,*** *ve tabiki hayatımıza katılmasıyla anlam kazandığımız ve hayatımızın anlamı haline gelen ve beni bu çalışma sürecimde anlayışla karşılayan* ***biricik oğluşuma***

Teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Serpil AKTEN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

TABLOLAR DİZİNİ iii

ŞEKİLLER DİZİNİ v

RESİMLER DİZİNİ vi

KISALTMALAR vii

I: GİRİŞ 1

II: GENEL BİLGİLER 2

III: METODLAR VE YÖNTEM 45

IV: BULGULAR 51

V: TARTIŞMA VE SONUÇ 69

VI: ÖZET 80

VII: SUMMARY 82

VII: KAYNAKLAR 84

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Sarkoidozun tarih içindeki dönüm noktaları

Tablo 2: Sarkoidoz etyolojisinde rol oynayan ajanlar

Tablo 3: Sarkoidozun ayırıcı tanısı

Tablo 4: Sarkoidozda organ tutulumu

Tablo 5: Akciğer grafisine göre sarkoidozun evrelendirilmesi

Tablo 6: Sarkoidozda tanı sırasında önerilen tetkikler

Tablo 7: Sarkoidoz aktivite belirteçleri

Tablo 8: Radyolojik evrelere göre remisyon oranları

Tablo 9: Sarkoidozdaki adenopatilerin yaygın ve nadir görülen yerleri

Tablo 10: Sarkoidozun klasik YRBT bulguları

Tablo 11: Sarkoidoz tanılı hastalarda organ tutulumu kriterleri

Tablo 12: Hastaların semptomlarına göre dağılımı

Tablo 13: Hastaların ekstrapulmoner tutulumlarına göre dağılımı

Tablo 14: Hastaların aktivite kriterlerinin tanımlayıcı bilgileri

Tablo 15: Hastaların SFT bulgularının evrelere göre dağılımı

Tablo 16: Hastaların SFT değerlerinin evrelere göre dağılımı

Tablo 17: Hastaların FOB biyopsi sonuçları

Tablo 18: Radyolojik evrelerle FOB biyopsi bulgularının karşılaştırılması

Tablo 19: Bronşial mukoza görünümü ile PB'nin tanısal verimliliğinin değerlendirilmesi

Tablo 20: TBB (+) ve TBB (-) olguların özellikleri

Tablo 21: PB (+) ve PB (-) olguların özellikleri

Tablo 22: TBİİAB (+) ve TBİİAB (-) olguların özellikleri

Tablo 23: Olguların semptom dağılımının TTD'nin çalışmasıyla karşılaştırılması

Tablo 24: Olguların ekstrapulmoner tutulumlarının diğer çalışmalarla karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Sarkoidozda granülom oluşum mekanizmaları

Şekil 2: Sarkoidozda fibrozis patogenezi

Şekil 3: Sarkoidoz düşünülen hastaya yaklaşım

Şekil 4: Sarkoidozda Başlangıçtaki Tedavi Algoritması

Şekil 5: Sarkoidozda kronik hastalıkta tedavi algoritması

Şekil 6: Olguların cinsiyetlere göre yaş dağılımı

Şekil 7: Olguların radyolojik evrelere göre dağılımı

Şekil 8: Olguların YRBT evrelerine göre dağılımı

Şekil 9: FOB tanı oranının evrelere göre dağılımı

Şekil 10: Hastaların YRBT'lerindeki tutulum paternleri

Şekil 11: TBB (+) hastaların YRBT'lerindeki tutulum paternleri

Şekil 12: PB (+) hastaların YRBT'lerindeki tutulum paternleri

Şekil 13: Total akciğer skorunun radyolojik evrelere göre ortalamaları

Şekil 14: Lobların ortalama skorlarına göre dağılımı

Şekil 15:. TBB tanısal verimliliğinin lob skoru ile karşılaştırılması

Şekil 16: Olguların lenf nodu istasyonlarının dağılımı ve TBİİAB sonuçlarının istasyonlar üzerinde gösterimi

Şekil 17: TBİİAB tanısal verimliliğinin lenf nodu boyutuyla karşılaştırılması

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Sarkoidozda tipik kazeifiye olmayan merkezde dev hücre içeren granülom

Resim 2: Sarkoidozlu hastaların radyolojik evrelere göre dağılımı

Resim 3: Eritema nodozum

Resim 4: Deride makülopapüler döküntü

Resim 5: Sarkoidozlu bir hastanın PET/BT görüntüleri

Resim 6: Hiler adenopatili bir sarkoidoz olgusu

Resim 7: Sağ paratrakeal ve minimal sol aortikopulmoner pencerede büyümüş lenf nodları olan bir sarkoidoz olgusu

Resim 8: Sarkoidozda akciğer grafisindeki parankimal bulgular

Resim 9: Sarkoidozlu bir olgunun YRBT görüntüsü

Resim 10: Sarkoidozlu bir olgunun YRBT'sinde multipl miliyer nodüller

Resim 11: YRBT'de buzlu cam görünümleri

Resim 12: Son evre sarkoidozda YRBT görünümü

KISALTMALAR

ACE : Anjiotensin converting enzim

FOB : Fiberoptik bronkoskopi

WASOG : The World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders

ACCESS : A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis

TTD : Türk Toraks Derneği

EN : Eritema nodozum

HLA : Human Lökosit Antijen

TNF : Tümör Nekroz Faktör

BAL : Bronkoalveolar Lavaj

IL : İnterlökin

IFN-γ : İnterferon gama

PDGF-β : Platelet Derived Growth Factor- beta

GF : Growth Factor

DLCO : Karbonmonoksit için difüzyon kapasitesi

FEV1/FVC : Tiffeneau oranı

FEV1 : 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm

FVC : Zorlu vital kapasite

VC : Vital kapasite

PAH : Pulmoner arteriyel hipertansiyon

MRG : Magnetik rezonans görüntüleme

PET : Pozitron emisyon tomografi

PB : Bronş mukoza biyopsisi (punch biyopsi)

TBB : Transbronşiyal biyopsi

TBİİAB : Transbronşial ince iğne aspirasyon biyopsi

VATS : Video eşliğinde transtorasik akciğer biyopsi

BT : Bilgisayarlı tomografi

SFT : Solunum fonksiyon testi

YRBT : Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

PPD : Tüberkülin deri testi

LAP : Lenfadenopati

NSAİ : Nonsteroid antiinflamatuar ilaç

Mtx : Metotreksat

BHL : Bilateral hiler lenfadenopati

ESH : Eritrosit sedimentasyon hızı

1. GİRİŞ

Sarkoidoz nedeni bilinmeyen, multisistem granülomatöz bir hastalıktır. Birçok organ, doku ve sistem tutulumu olmakla birlikte çoğunlukla akciğer ve intratorasik lenf nodlarının tutulumu görülmektedir. Sarkoidoz tanısında, uyumlu klinik ile beraber nonkazeifiye granülomların histopatolojik olarak gösterilmesi ve bunu yapabilecek diğer nedenlerin dışlanması gereklidir.

Sarkoidoz tanısında fiberoptik bronkoskopi (FOB) kolay tolere edilebilir oluşu, alternatiflerine göre daha az invaziv oluşu, birçok farklı alandan örnekleme yapılmasına izin vermesi nedeniyle önemli bir araçtır.

Çalışmamızda amacımız, kliniğimizde sarkoidoz tanısı konulan olguların değerlendirmesini yapmak, FOB ile sarkoidoz tanısı konma oranını tespit etmek, FOB sırasında alınan biyopsilerin ayrı olarak tanısal verimliliğini ve etkileyebilecek faktörleri (demografik veriler, solunum fonksiyon testleri, sarkoidozla ilişkili biyokimyasal parametreler) saptamak ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) bulgularının tanı getirisindeki yerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM

Sarkoidoz nedeni bilinmeyen, multisistem granülomatöz bir hastalıktır. Sıklıkla genç erişkinleri etkiler ve genellikle bilateral hiler lenfadenopati, pulmoner infiltratlar, göz ve deri bulgularıyla ortaya çıkar. Ancak karaciğer, dalak, periferik lenf nodları, tükrük bezleri, kalp, sinir sistemi, kas-iskelet sistemi gibi birçok organ ve sistem de etkilenebilir. Tanı genellikle klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile; histolojik olarak tipik kazeifikasyon göstermeyen epitoloid hücreli granülomların gösterilmesi ve granülamatöz iltihaba yol açan diğer nedenlerin dışlanması ile konur (1). Sarkoidozun klinik sonuçları çeşitlidir, hastaların hemen yarısında birkaç yıl içinde remisyon görülürken, kalan olgularda hastalık kronikleşir ve bir kısmında fibrozise gider (2).

2.2 TARİHÇE

Sarkoidoz; ilk defa 1869 yılında J. Hutchinson'un bir hastasının bacaklarındaki cilt lezyonlarını görmesi ile serüvenine başladı. İlk histopatolojik tanımlamayı 1899 yılında, multiple benign sarkoid lezyonlarını tarif eden Cari Boeck yaptı; sarkoid, sarkomaya benzeyen ve sarkoidoz terimi oluştu. Bunu izleyen yıllarda dermatoloji ile ilgili yayınlar ve multiorgan tutulumları, daha sonra ise spesifik klinik tutulumlar tanımlandı. A. Kveim 1941'de lenf bezi ekstresi, L. Siltzbach dalak ekstresi kullanarak uluslararası çalışmalar için standart olabileceğini düşündükleri Kveim-Siltzbach testi ile spesifik bir yöntem geliştirdiler. Yine 1941'de Löfgren, Kafkas ırkında bilateral hiler adenopati, ateş ve poliartriti olan akut başlangıçlı sarkoidoz olgularını Löfgren

Sendromu olarak tanımladı. 1951 yılında ilk defa tedavide kortikosteroidler kullanıldı. Daha sonra Löfgren Sendromu'nun spontan remisyonlarına dikkat çekildi. 1970'li yıllarda serum anjiotensin konverting enzim (ACE) ile ilgili çalışmalar ve fiberoptik bronkoskopi (FOB)'nin klinik kullanımı ile sarkoidozun tanısında, özellikle de patogenezinde önemli çalışmalar yapıldı ve ilerlemeler elde edildi.

İlk uluslararası sarkoidoz toplantısı 1958'de Geraint James tarafından Londra'da düzenlendi. Daha sonra 1963'de Uluslararası Sarkoidoz Komitesi (International Commitee on Sarcoidosis) kuruldu ve sarkoidozla ilgili çalışmalar hızla arttı.

1987'de Milano'da "The World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders" (WASOG) adıyla bir komisyon kuruldu (1, 3). Şu anda bu grup 2 yılda bir toplanarak hastalığın uluslar arası görünümlerini, son yenilikleri tartışıyor. Sarkoidozun tarih içindeki dönüm noktaları Tablo 1'de anlatılmaktadır (3).

Son 30 yıl içinde yapılan yüzlerce bilimsel çalışma sayesinde, sarkoidoz hastalığının immunolojisi, patogenezi ve epidemiyolojisi hakkında birçok konu açıklık kazandı (1).

Tablo 1: Sarkoidozun tarih içindeki dönüm noktaları

TARİH	OLAY
1869	J.Hutchinson: ilk deri lezyonlarıyla karşılaştı
1888	E. Besnier: Lupus pernio tanımını yaptı
1892	M. Tenneson: Histolojiyi tanımladı
1897	C. Boeck: Deri lezyonları olan bir polisi tanımladı
1902	R. Kienbock/K. Kreibich/O. Jungling: Kemik değişikliklerini tanımladılar
1906	Darier-Roussy sendrom: Subkutanöz nodüller tanımlandı
1909-1910	H. Schumacher/Christian Heerfordt/F. Bering: Hastalığa bağlı üveitin farkına vardılar
1915	J. Schaumann: Multisistmik bir hastalık olduğunu savundu
1915	A. Bittorf: Deri lezyonlarını tanımladı
1937	W. Bruins-Slot/L-M. Pautrier/W.T. Longcope/J. Pierson/J. Costa Waldenstrom: Üveoparotid ateşi tanımladılar
1941	A.Kveim: Kveim testini tanıttı S. Löfgren: Löfgren sendromunu tanımladı
1958	K. Wurm: İlk kez radyolojik evrelemeyi önerdi
1958	Sarkoidozla ilgili ilk uluslar arası konferans düzenlendi: Londra, UK
1961	İlk ABD Konferansı düzenlendi: Washington, DC, ABD
1967-81	H. Reynolds, G. Hunninghake, R. Crystal: Hastalıkta bronkoalveoler lavajı tanımladılar
1976	L. Stiltzbach'a yönelik anma yazısı yayınlandı: Mount Sinai Journal of Medicine, New York
1984	G. Rizzato: *Sarkoidoz* dergisini başlattı (şu anda adı *Sarkoidoz, Vaskülitler ve Diffüz Akciğer Hastalıkları*)
1987	G. Rizzato: WASOG (World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders)'u kurdu ve ilk üyesiD. G. James oldu
1987	D. G. James için anma yazısı yayınlandı: *Sarkoidoz* dergisinde

2.3 EPİDEMİYOLOJİ

Sarkoidoz tüm dünyada, her iki cinste, tüm ırklarda ve her yaş grubunda görülebilmektedir. Görülme sıklığı, tutulum şekilleri, şiddeti ve klinik seyir toplumlara göre değişebilmektedir. Sarkoidoz hastalığının açık, kesin bir tanımının olmaması ve bu tanı için duyarlı, özgül testlerin eksikliğinin yanı sıra metod seçiminde ve hastalığın prezentasyonundaki farklılıklar nedeniyle sarkoidoz epidemiyolojisi, halen oldukça problemlidir (1). Tahmini prevalans siyahlar için 100.000'de 35.5, beyazlar için 100.000'de 10.9'dur. Kümülatif insidans tahminleri baz alınarak hayat boyu sarkoidoz riski, Amerikalı beyazlar için % 0,85; siyahlar için % 2,4 oranında belirtilmiştir. Sarkoidoz için prevelans tahminleri 100.000 de 1 ile 40 vaka arasında değişmektedir. En yüksek prevelans Amerikalı zenciler, İsveçliler ve Danimarkalılara aittir. Kısmen kitlesel tarama programlarının olmaması ve sarkoidozun gözden kaçırılmasına sebep olabilen diğer granülamatöz hastalıkların (tüberküloz, lepra, fungal enfeksiyonlar) sık görülmesine bağlı olarak; İspanya, Portekiz, Hindistan, Suudi Arabistan ve Kuzey Amerika'dan nadiren sarkoidoz vakası bildirilmektedir (1).

Hastalığın başlama yaşı en sık 20-40 yaşlar arasıdır, kadınlarda 50 yaş üzerinde ikinci bir sık görülme dönemi vardır. A.B.D.'de 10 merkezin katılımı ile yürütülen ve 2 yıl boyunca yeni tanı alan olguların kaydedildiği 'A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis '(ACCESS) çalışmasında olguların 35-45 yaşlar arasında yoğunlaştığı, katılan hastaların yaklaşık 1/3'ünün ise 50 yaş üzerinde olduğu bildirilmiştir (4).

Bugüne kadar ülkemizde sarkoidozun görülme sıklığı, tutulum şekilleri ve seyri ile ilgili yeterli veri yoktu. Türk Toraks Derneği (TTD) Klinik Sorunlar Çalışma Grubu 2007 yılında tamamlanan 2 yıllık bir çalışma ile ülkemizde sarkoidozun görülme sıklığı

ve klinik özelliklerini araştırmıştır. Bu çalışmaya göre ülkemizde sarkoidoz insidansı 100.000'de 4 saptanmış ve diğer Avrupa çalışmalarıyla benzer bulunmuştur. Hastaların ortalama yaşı 45, bunların 2/3'ü kadın ve kadınlarda hastalığın başlama yaşı erkeklere göre 10 yaş daha geç bulunmuştur (5).

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 nodozum (EN) daha sıktır (1, 6). Ekstratorasik lenfadenopati, göz, karaciğer, deri (EN dışı tutulumlar) ve kemik iliği tutulumu Amerikalı zencilerde daha sık bulunmuştur. Anormal kalsiyum metabolizması (hiperkalsiüri veya hiperkalsemi) beyazlarda ve 40 yaş üstünde daha sık bulunmuştur. Ekstratorasik lenfadenopati 40 yaş altındaki bireylerde daha sık bulunmuştur (6).

Olguların birçoğu sporadik olsa da hastalığın ailesel formları da tanımlanmıştır. En az % 5 sarkoidozlu hastanın ailesinden bir üyede sarkoidoz saptanmıştır. İrlandalı veya Amerikalı zencilerde ailevi sarkoidoz 2-3 kat daha fazla bulunmuştur (2).

2.4 ETYOLOJİ

Çalışmalar sarkoidozda muhtemel etyolojik ajanlar olduğunu ileri sürse de etyoloji halen bilinmemektedir. Etyolojide genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Genel kanı sarkoidozun genetik olarak hassas olan bireylerde spesifik çevresel bir ajana maruziyet sonrası geliştiğidir (Şekil-1) (7, 8).

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 (9, 10). Yapılan son bir çalışmada monozigot ikizlerde genel popülasyonla karşılaştırıldığında sarkoidoz gelişme riskinin 80 kat fazla olduğu, dizigot ikizlerde ise bu oranın sadece 7 kat olduğu görülmüştür (11). Sarkoidoz görülme sıklığı ırklara göre değişmektedir. Bu veriler sarkoidoz gelişiminde genetiğin katkısını desteklemektedir (12).

Bireyleri sarkoidoz hastalığına yatkın hale getiren genetik değişikliklerin;T hücre fonksiyonunu, antijenin tanıma sistemini, granülom ve progresif fibrozis oluşumunu etkileyen gen bölgelerinde meydana geldiği düşünülmektedir. Genetik faktörler, hastalığın ortaya çıkış şeklinde, progresyon ve prognozunda da önemli bir etkiye sahip gibi görünmektedir. Sarkoidoz ile human lökosit antijen (HLA) fenotipleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla, iki farklı Avrupa ülkesinde (Çek Cumhuriyeti ve İtalya) yapılmış olan araştırmada; sarkoidozun belirli manifestasyonları ile HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3 fenotipleri arasında birliktelik saptanmış; HLA-B12 ve HLA-DR4 ile ise negatif ilişki gözlenmiştir. Çek Cumhuriyetinde HLA-B13 ekstrapulmoner tutulumla ilişkili bulunurken, İtalyalı olgularda HLA-B22 sistemik hastalıkla ilşkili bulunmuştur. Bu bulgular sarkoidozdaki klinik heterojenite hakkında fikir verir. İskandinavya'da yapılan başka bir çalışmada HLA-DR17, HLA-DR14 veya HLA-DR15'e göre iyi prognozla uyumlu bulunmuştur (13).

Kazanılmış Faktörler

Sarkoidoz etyolojisinde çok değişik çevresel ajanlar suçlanmıştır. Tablo 2'de bu ajanlar görülmektedir. 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 kabul edilmiştir; bu tür meslek grupları arasında tarımla uğraşanlar, itfaiyeciler, sağlık çalışanları… vb vardı. ACCESS çalışmasında tarımla uğraşmak, insektisid, peptisid maruziyeti sarkoidozla ilişkili; sağlık çalışanı olmak, odun tozu, çam poleni, metal, talk, silika maruziyeti sarkoidozla ilişkisiz bulunmuştur. İtfaiyecilerle ilgili kesin sonuç verilmezken, sigara içimi ve hayvan tozlarının sarkoidoz gelişme olasılığını azalttığı görülmüştür (14).

Sarkoidozda çevresel maruziyetin değerlendirilmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Ancak hiçbirinde direkt ilişki bulunamamıştır. Diğer akciğer hastalılarından farklı olarak sarkoidoz sigara içmeyenlerde daha yüksek oranda görülür ve sigara içenlere göre inflamatuar cevap daha şiddetli olur. Bu da sigara içenlerin bronkoalveoler lavaj (BAL)'ında düşük alveoler makrofaj, yüksek CD8 T lenfosit saptanmasıyla açıklanabilir. Birçok infeksiyöz ajan da sarkoidoz etyolojisinde araştırılmıştır. Mikobakteriler granülomatöz enfeksiyon yapmaları nedeniyle en ağırlıklı araştırılan organizmalardır. İki farklı çalışmada sarkoidozlu hastalarda mikobakteri antikoru bakılmış ve % 50-80 oranında pozitif saptanmıştır. Mikobakterilerin diğer antijenik komponentleri de sarkoidozlu hastalarda çalışılmıştır (13). 2007'de yayınlanan bir meta-analizde sarkoidozda mikobakterilerin rolünü araştıran 31 çalışma değerlendirmeye alınmış ve sarkoidozlu hastaların yaklaşık %30'unda lezyonlarda

mikobakteriyel nükleik asitler bulunduğu ve 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 (9, 15).

Tablo 2: Sarkoidoz etyolojisinde rol oynayan ajanlar

İnfeksiyon Ajanları
- Virüsler (herpes, Epstein- Barr, retrovirüs, Koksaki B virüs, Sitomegalovirus)
- Borrella burgdorferi
- Propionibacterium acnes
- Mikobakterium tüberkülozis ve diğer mikobakteriler
- Mikoplazma
İnorganik ajanlar
- Alüminyum
- Zirkonyum
- Talk
Organik ajanlar
- Çam ağacı poleni
- Kil

İmmün sistemi etkileyen tedavilerle de sarkoidoz gelişebilmektedir. Th1 immün yanıtın artışı sarkoidoz gelişimine yol açabilir. Th1 yanıtı destekleyen interferon tedavisi ile de sarkoidoz gelişimi bildirilmiştir (9, 14).

Sarkoidozun inflamatuar doğası ve kortikosteroidler ve immünsüpresiflere iyi yanıt vermesi nedeniyle otoimmün hastalık hipotezi ortaya atılmıştır. Bu açıdan

düşünülen senaryolardan birinde endojen antijen benzeri bir infeksiyöz ajana maruziyet sonucu otoimmün kaskatın tetiklendiğidir (16).

2.5 İMMÜNOPATOGENEZ

Sarkoidozdaki hücre aracılı immünitede başlıca CD4 T lenfositler rol oynar. CD4 lenfositlerin aktivasyonu sonucu İnterlökin (IL)-2 ve İnterferon-gama (IFN-γ) gibi birçok sitokin salınır. Granülom oluşumunun basamakları:

1-) İmmün hücrelerin hastalık bölgesinde toplanması,

2-) Yerel antijen sunan hücreler tarafından T hücrelerin tetiklenmesi,

3-) Sitokinlerin salınımı olarak özetlenebilir (16).

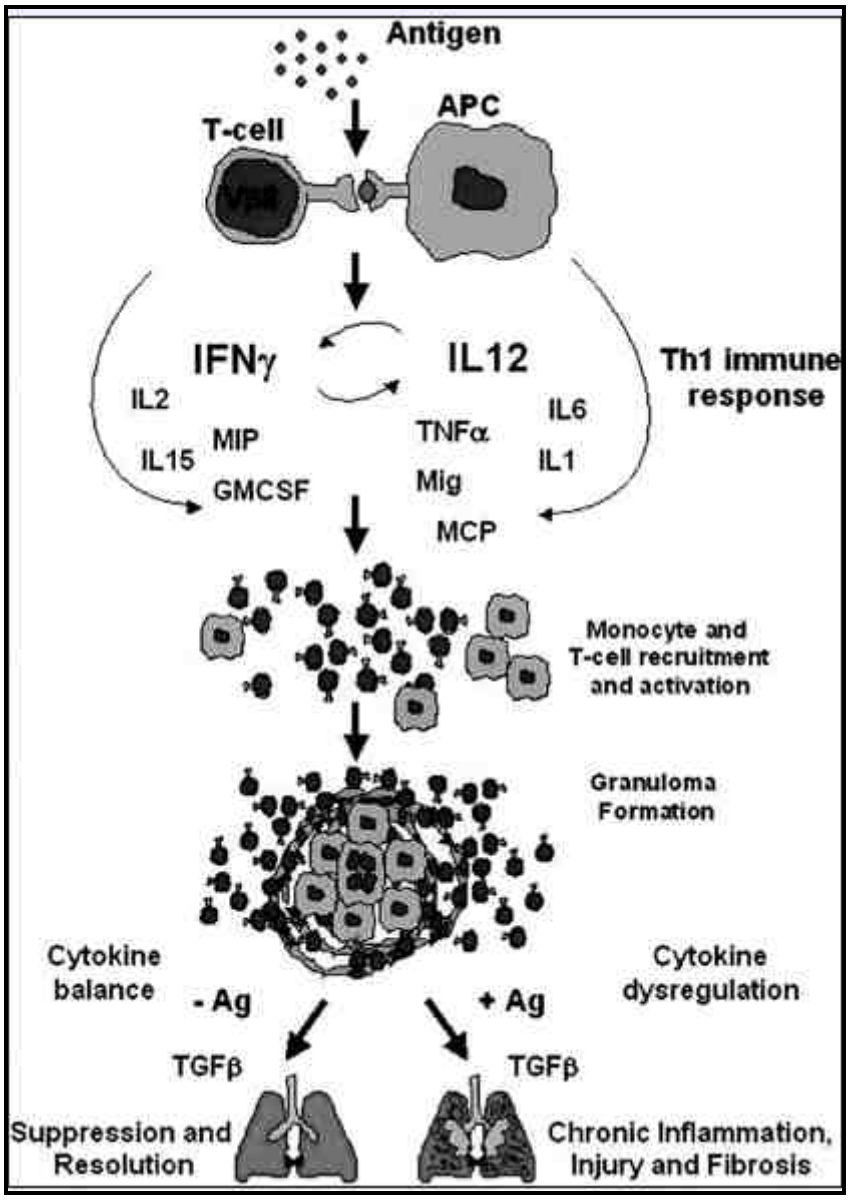
Artmış Th1 cevabı en iyi akciğerde ortaya çıkar ve öncelikle alveolit oluşur. Alveolit, gelişecek granülomun ve sonrasında fibrozisin habercisidir. Artmış lenfositlerin büyük çoğunluğunu CD4 Th1 lenfositler oluşturur. Bu lenfositler IL-2 ve IL-12 sekrete ederler. Bu maddeler daha fazla sayıda lenfosit aktivasyonu ve periferik kandan monositlerin hastalık bölgesine gelmesine neden olurlar. Aktive Th1 lenfositler ayrıca IFN-γ salarak antijen tanıma ve gecikmiş tip hipersensitiviteden sorumlu makrofajları aktive ederler. IFN-γ ayrıca makrofajlardan fibroblastlar için potent uyarıcı olan platelet-derived growth faktör-beta (PDGF-β) salınımını uyararak fibrotik cevaba neden olur (16).

Sarkoidozda alveolar makrofajlardan TNF-α, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler salınır. Makrofaj kaynaklı IL-1, alveolar makrofaj büyüme faktörü (GF) ve fibronektin gibi maddeler fibrozise katkıda bulunurlar (Şekil 1) (16).

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; BAL'da lenfositler artmış ve CD4+/CD8+ oranı çok yüksek bulunur (9).

Sarkoid T hücrelerinin sitokin üretimi Th1/Th2 dengesi ile açıklanabilir. Başlangıçta Th1 hücreler IFN-γ ve IL-2 üretir ve Th1 yanıtın net sonucu hipersensitivite reaksiyonu ve granülom oluşumudur. Th1 aracılıklı 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 (Şekil 2) (9,16).

İnflamatuar hücrelerin, çok sayıda sitokin ve kemokinin rol oynadığı süreçle sarkoid granülomu oluşur. Olguların % 60'ından fazlasında hastalık kendini sınırlar ve granülomlarda 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 apopitozunda TNFα, Fas/FasL sisteminin rolü halen tam aydınlanamamış, tartışılan konulardır (9).

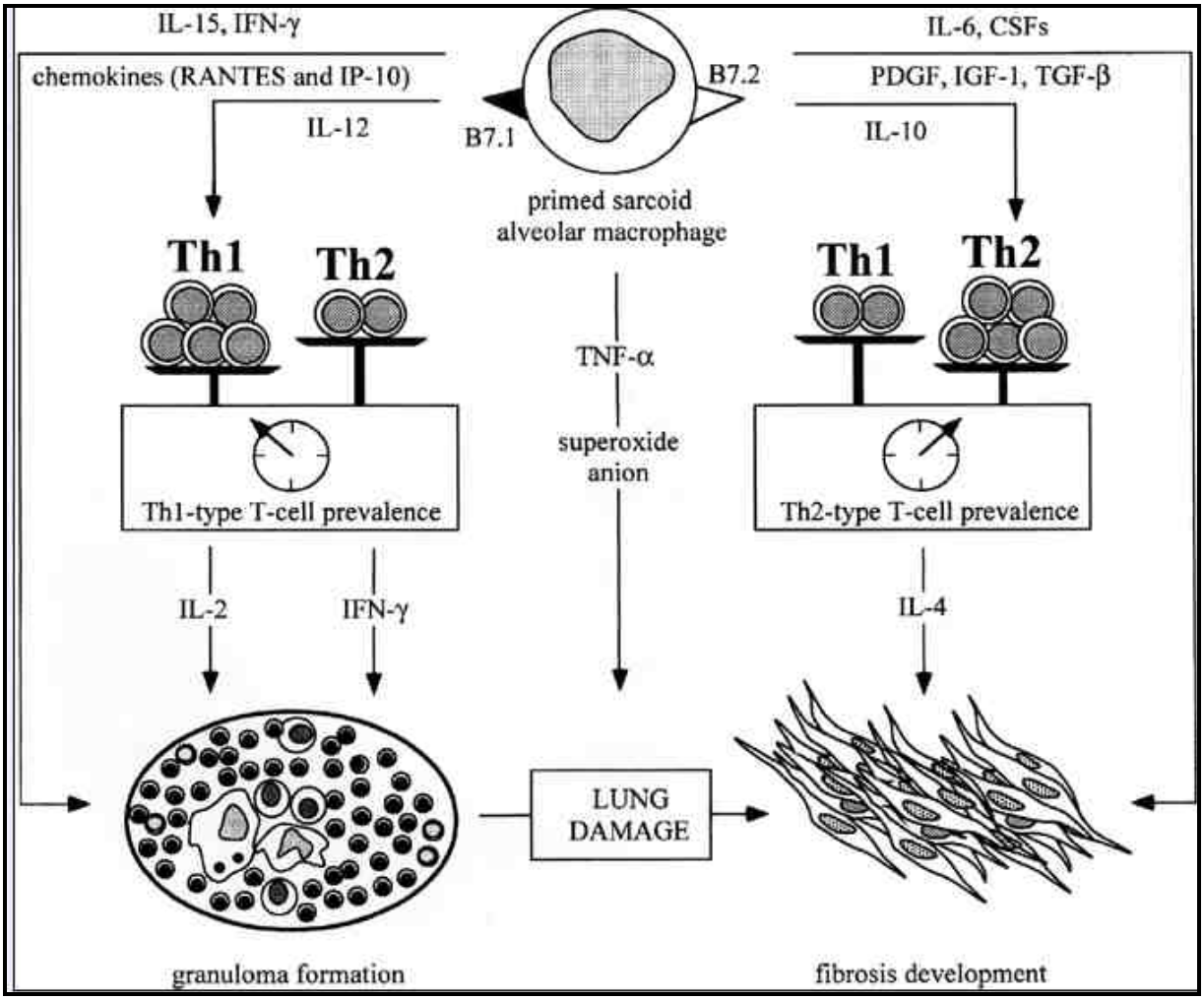


Şekil 1. Sarkoidozda granülom oluşum mekanizmaları

2.6 PATOLOJİ

Sarkoidozun karakteristik lezyonları ayrı ayrı, yoğun, nonkazeöz epiteloid granülomlardır. Epiteloid hücre granülomları ileri derecede diferansiye mononükleer fagositlerden (epiteloid hücreler ve dev hücreler) ve lenfositlerden ibarettir (Resim 1). Dev hücreler, Schauman ve astroid cisimcikleri gibi sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri

içerir. Sitoplazmik inklüzyon cisimciklerinin varlığı sarkoidoza spesifik değildir, diğer granülomatöz hastalıklarda da görülebilir.



Şekil 2: Sarkoidozda fibrozis patogenezi

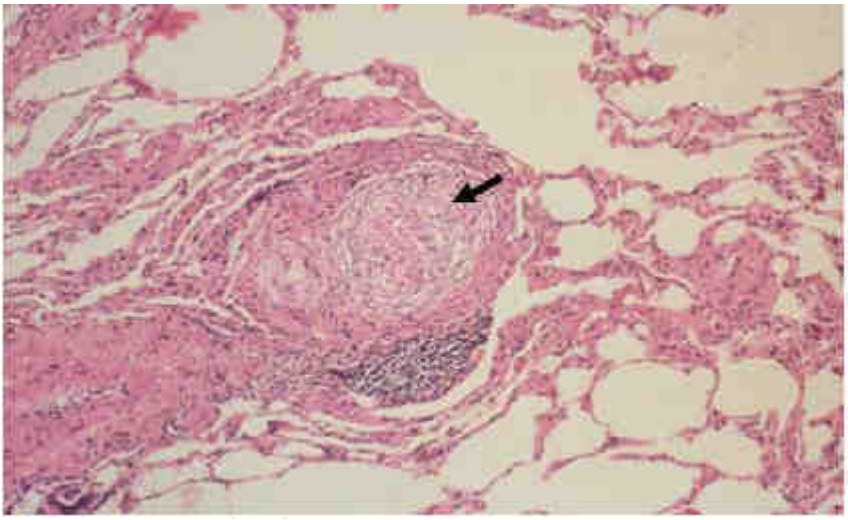
Granülomun santral bölümünde CD4 lenfosit, periferik bölümünde ise CD8 lenfositler, makrofajlar ve fibroblastlar bulunur. Bazen granulomlarda fokal koagülasyon nekrozu bulunabilir. Bu da birçok farklı hastalığı işaret edebilir. Özellikle makroskopik nekroz varlığında sarkoidozun ayırıcı tanısının en başında yer alan infeksiyon hastalıklarına yönelik mikrobiyolojik boyalar ve kültürler mutlaka yapılmalıdır. Diğer granülomatöz hastalık yapabilecek nedenler de dışlanmalıdır (Tablo 3) (1, 13).

Sarkoid granülomlarının en sık görüldüğü yerler lenf nodları (özellikle intratorasik), akciğerler, karaciğer, dalak ve deridir. Herhangi bir organda da sarkoid granülomu görülebilir.

Tablo 3. Sarkoidozun ayırıcı tanısı

Lung	Lymph Node	Skin	Liver	Bone Marrow	Other Biopsy Sites
• Tuberculosis • Atypical mycobacteriosis • Cryptococcosis • Aspergillosis • Histoplasmosis • Coccidioidomycosis • Blastomycosis • *Pneumocystis carinii* • *Mycoplasma*, etc. • Hypersensitivity pneumonitis • Pneumoconiosis: beryllium (chronic beryllium disease), titanium, aluminum • Drug reactions • Aspiration of foreign materials • Wegener's granulomatosis (sarcoid-type granulomas are rare) • Chronic interstitial pneumonia, such as usual and lymphocytic interstitial pneumonia • Necrotizing sarcoid granulomatosis (NSG)	• Tuberculosis • Atypical mycobacteriosis • Brucellosis • Toxoplasmosis • Granulomatous histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) • Cat-scratch disease • Sarcoid reaction in regional lymph nodes to carcinoma • Hodgkin's disease • Non-Hodgkin's lymphomas • Granulomatous lesions of unknown significance (the GLUS syndrome)	• Tuberculosis • Atypical mycobacteriosis • Fungal infection • Reaction to foreign bodies: beryllium zirconium, tattooing, paraffin, etc. • Rheumatoid nodules	• Tuberculosis • Brucellosis • Schistosomiasis • Primary biliary cirrhosis • Crohn's disease • Hodgkin's disease • Non-Hodgkin's lymphomas • GLUS syndrome	• Tuberculosis • Histoplasmosis • Infectious mononucleosis • Cytomegalovirus • Hodgkin's Disease • Non-Hodgkin's lymphomas • Drugs • GLUS syndrome	• Tuberculosis • Brucellosis • Other infections • Crohn's disease • Giant cell myocarditis • GLUS syndrome

Akciğerlerde yaklaşık % 75 olguda granülomlar bronşiyol, subplevral veya perilobuler (lenfatik dağılım) bölgedeki konnektif dokuda yerleşir (1, 13).



Resim 1. Sarkoidozda tipik kazeifiye olmayan merkezde dev hücre içeren granülom

Granülom formasyonu tamamen rezolüsyona uğrayabileceği gibi ilerleyerek fibrozise de gidebilir. Birçok hastada rezolüsyona uğrarken neden bir kısım hastada fibrozise ve sonuçta bal peteği akciğere neden olduğu halen tartışma konusudur (13).

2.7 KLİNİK

Sarkoidoz birçok organı tutan bir hastalık olduğu için değişik klinik görünümlerde karşımıza çıkar. Klinik görünüm etnik kökene, hastalığın süresine, tutulan organa, granülamatöz sürecin aktivasyonuna göre farklılıklar gösterir (1).

Üç farklı klinik görünüm vardır. Bunlar asemptomatik sarkoidoz, nonspesifik konstitüsyonel semptomlarla seyreden sarkoidoz ve tutulan organ ya da sistem ile ilişkili semptomların olduğu sarkoidoz olgularıdır. Asemptomatik sarkoidoz olgularının gerçek sayısı tanı konulamayan olgulardan dolayı güvenilir bir şekilde saptanamamaktadır. Başka bir nedenle çekilen akciğer grafisi sırasında saptanır. Çeşitli serilerde tanı anında asemptomatik hasta oranı % 30-50 arasında bildirilmektedir (1,17).

Ateş, halsizlik, bitkinlik, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülür. Ateş genellikle hafiftir, ancak bazen 39-40 °C' ye yükselebilir. Nedeni bilinmeyen ateşin ayırıcı tanısında sarkoidoz mutlaka düşünülmelidir. Genellikle 2-6 kg kadar kilo kaybı olur, gece terlemesi seyrektir (1).

Akciğerler en sık tutulan organlardır ve semptomu olan hastalarda en sık öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı görülür (13). Halsizlik, bitkinlik hayat kalitesini etkileyen ve sarkoidozlular arasında yaygın görülen önemli bir semptomdur. Yapılan bir çalışmada halsizlik şiddeti karbonmonoksit için difüzyon kapasitesi (DLCO) ile ters orantılı bulunmuştur (18).

Ülkemizde yapılan ve henüz yayım aşamasında olan 293 hastanın katılımıyla gerçekleşen bir çalışmada hastaların % 73.3'ünde pulmoner semptom saptanmış ve öksürük % 53.2 oranıyla en sık semptom olarak belirtilmiştir. Hastaların yarısında konstitüsyonel semptomlar saptanmış ve en yaygın konstitüsyonel semptom olarak halsizlik belirtilmiştir (19).

Ekstrapulmoner sarkoidoz yaygındır ve hemen her zaman intratorasik tutulumla beraber görülür. ACCESS çalışmasında 736 hastanın % 95'inde pulmoner tutulum görülürken, hastaların yarısında da beraberinde ekstrapulmoner hastalık saptanmış. İzole ekstratorasik sarkoidoz hastaların yalnızca % 2'sinde bulunmuştur (20). Ülkemizde de yine TTD Çalışma Grubu'nun yaptığı ve henüz yayım aşamasında olan çalışmasında katılımcı 293 hastanın % 61.8'inde ekstrapulmoner semptom saptanırken, bunları da en sık sırayla artralji, sırt ağrısı ve deri lezyonları oluşturmuştur. En yaygın ekstrapulmoner bulgu EN (% 21.5) olarak belirtilmiştir. 177 hastada tek organ tutulumu

(bunların 174'ünde hastalık toraksa sınırlı, 3'ünde sadece deri tutulumu vardır) varken kalan 116 hastada multipl organ tutulumu saptanmıştır (21).

Organ tutulumları

Sarkoidoz her organ ve sistemi tutabilen bir hastalıktır. Tablo 4'de organ tutulumları ve oranları izlenmektedir (22).

Tablo 4: Sarkoidozda organ tutulumu

Organ	% Hasta
Mediastinal lenf nodu	95-98
Akciğer	90
Karaciğer	50-80
Dalak	40-80
Göz	10-80
Periferik lenf nodu	30
Deri	25
Sinir sistemi	10
Kalp	5
Kas iskelet sistemi	1-5

Akciğerler

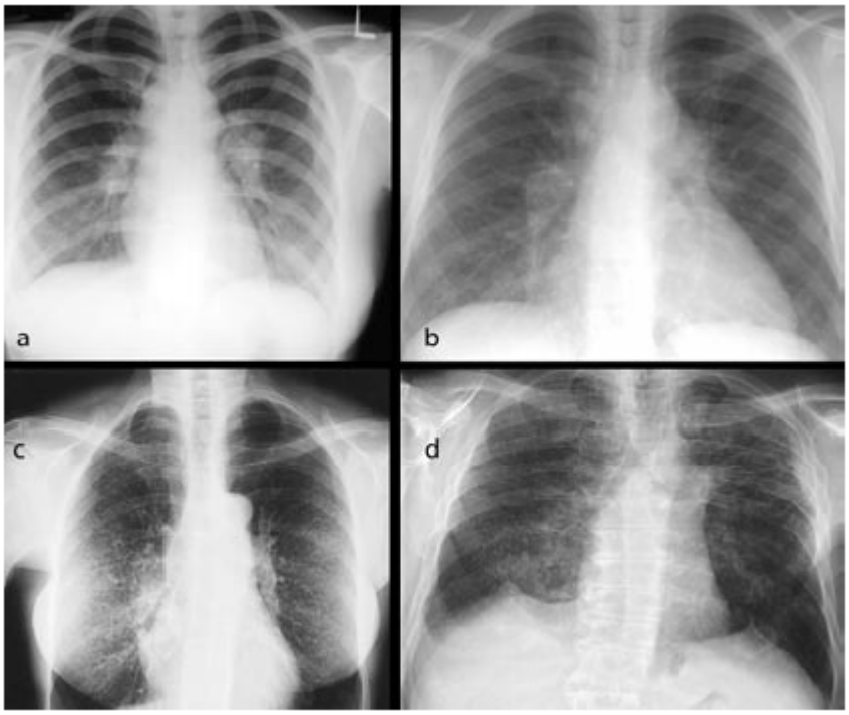
Solunum sistemi ile ilgili semptom ve belirtiler, diğerlerine göre daha sık ve daha önce görülür. Öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ya da göğüste sıkışma hissi hastaların 1/3'ünde bulunur ve en sık görülen üç semptomdur. Çomak parmak nadirdir. Çomak parmak varlığında başka tanılar (maligniteler, bronşektazi ya da idiyopatik

pulmoner fibrozis gibi diğer kronik akciğer hastalıkları veya tüberküloz gibi akciğer infeksiyonları vb) akla gelmelidir. Öksürük çoğunlukla kuru ve şiddetlidir, diffüz hava yolu tutulumuna sekonder gelişir. Nefes darlığı, hava yolu obstruksiyonu ve alveoler hastalığın bulgusudur Göğüs ağrısı genellikle retrosternal alana sınırlıdır; inflamasyonun ya da skarın oluşturduğu sinir irritasyonuna ve lenfadenopatilere bağlıdır; nadiren şiddetli olabilir ve kardiyak ağrıdan net olarak ayırdedilemez. Balgam ve hemoptizi nadirdir (1, 17, 23, 24).

Sarkoidozda akciğer radyografisine göre evreleme yapılmaktadır (Tablo-5) (Resim 2) (22). Olguların büyük çoğunluğunun radyolojisi evre 1 veya 2 ile uyumludur. ACCESS çalışmasında olguların sadece % 15'inde evre 3 veya 4 radyoloji izlenmiştir (4, 9).

Tablo 5 : Akciğer grafisine göre sarkoidozun evrelendirilmesi

Evre	**Akciğer grafisi**	**Sıklık %**
0	Normal	5-15
I	Bilateral Hiler Lenfadenopati (BHL)	45-65
II	BHL+ parankimal infiltrasyon	30-40
III	Sadece parankimal infiltrasyon	10-15
IV	Fibrozis bulguları	5



Resim 2. Sarkoidozlu hastaların radyolojik evrelere göre dağılımı; a) Evre 1, b) Evre 2, c) Evre 3, d) Evre 4

Radyolojik bulgulara rağmen çoğunlukla göğüs muayenesi normaldir. İlerlemiş hastalıkta özellikle ön tarafta (hastalığın üst lob predominansı nedeniyle) ince raller duyulabilir (25). Az sayıda hastada bronşial daralma ya da distorsiyona bağlı ronküsler duyulabilir. Şiddetli ve yaygın fibrotik değişikliklerde kor pulmonale bulguları, sağ ventrikül S3'ü, S2/P2 şiddetlenmesi, juguler dolgunluk, alt ekstremitede ödem bulguları sıkça görülür (17, 23).

Sarkoidozlu hastaların % 20-30'undan 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 Tiffeneau oranı (FEV1/FVC) % 70'in altında bulunmuştur (4, 26). Akciğer

volümlerinde azalma restriktif hastalığı yansıtır ancak sarkoidozlu hastaların 1/3'ünde anormal akciğer grafisi ve nefes darlığı olmasına rağmen volümler normal kalır (2).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) sarkoidozlu hastaların en az % 5'inde görülmektedir. Hastalığın direkt vasküler tutulumu ya da akciğerdeki fibrotik değişikliklerin bir sonucu olarak gelişebileceği düşünülmektedir. Sarkoidoz ilişkili PAH'un tedaviye yanıt verebileceği bilindiğinden bu açıdan hastaların mutlaka değerlendirilmesi gerekir (2).

Akciğer fibrozisi gelişen sarkoidozlu hastalar, enfeksiyonlar (aspergilloma, mikobakteriler), pnömotoraks, solunum yetmezliği ve kor pulmonale gibi sekonder komplikasyonlara açıktırlar (25).

Lenfoid sistem

Periferal lenf nodu büyüklüğü olguların 1 /3'ünde izlenir ve biyopsi almak için iyi bir seçenek sağlar. En sık tutulum servikal, aksiller, epitroklear ve inguinal lenf bezlerinde görülür. Lenf bezleri palpasyonla hareketlidir, hassasiyet yoktur, ülserasyon ve akıntı görülmez. Dalak tutulumu olduğunda genellikle pansitopeni görülür (13, 22).

Deri

Olguların % 25'inde deri tutulumu vardır; en sık EN görülür. Bunun dışında lupus pernio (daha çok kronik hastalıkla ilişkili), 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.

EN genellikle bacak ön yüzlerinde yerleşen ağrılı, kırmızı kabarıklıklardır; komşu eklemlerde sıklıkla şişlik olur (Resim 3). Eritema nodosum, ateş, artralji ve akciğer filminde bilateral hiler adenopati ile başvuran hastalar sarkoidoz için oldukça tipiktir ve bu bulguların birlikteliği Löfgren sendromu olarak adlandırılır. Bu grup hastaların prognozu genellikle çok iyidir (1).

Sarkoidoza bağlı makülopapüler lezyonlar hastalığın en sık karşılaşılan kronik formudur (Resim 4). Sıklıkla hasta ve doktorun gözünden kaçar. Bazen büyüyerek deride geniş alanları infiltre edebilir. Nonkazeifiye granülomlar tarafından oluştuğu için sarkoidoz tanısında deri biyopsisinde yararlıdır (2).

Lupus pernio da yine kronik sarkoidoz işaretidir, kemik kistleri ve akciğer fibrozisine eşlik eder. Burun, yanaklar, dudak veya kulakta renk değişikliği ve sert plak oluşumu ile seyreder, sıklıkla burun mukozası da tutulur, rezolüsyonu nadirdir. Daha yaygın olarak siyah ırkta görülür (1, 13).

Resim 3. Eritema nodozum

Resim 4. Deride makülopapüler döküntü

Göz

Göz tutulumunun sıklığı % 11-83 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir; çeşitli göz lezyonları olabilirse de en sık anterior üveit görülür (1). Tüm üveitli hastaların % 3-7'sinde etyoloji sarkoidozdur. Akut anterior üveit, spontan olarak ya da lokal kortikosteroid tedavisi ile geriler. Kronik üveit, iris ve lens arasında yapışıklıklara yol açarak katarakt, glokom ve görme azlığına neden olabilir. Diğer göz lezyonları; konjonktival foliküller, lakrimal bez genişlemesi, keratokonjonktivitis sikka, dakrokist, makula ve optik sinir ödemi, koryoretinit ve retinal vaskülittir (1, 9). Göz tutulumu her zaman semptomatik değildir, ancak körlükle bile sonuçlanabileceği için her sarkoidozlu hastanın mutlaka göz muayenesinin yapılması gereklidir (2).

Kas iskelet sistemi

Artralji en yaygın görülen lokomotor semptomdur. Deformite oluşturan artrit nadirdir. En sık görülen eritema nodosum ile birlikte olan gezici poliartrittir ve gerçekte bu poliartralji olup en sık ayak bileği, el bileği, dirsek ve diz gibi büyük eklemleri tutma eğilimindedir. Kemik kistleri ve kasların tutulumu (nodüller, miyozit veya kronik miyopati) nadirdir. Kemik kistleri daha çok kronik cilt lezyonları olan olgularda görülür (1, 25).

Karaciğer

Karaciğer biyopsi örneklerinin % 50-80'inde granülomlar bulunmasına rağmen hastaların yalnızca % 20'sinde fizik muayenede karaciğer büyüktür. Hepatik tutulum nadiren portal hipertansiyon ya da hepatik yetmezliğe neden olur. Karaciğer fonksiyon

testlerinde bozukluk yaygındır. Asemptomatik hastalarda veya orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tedaviye gerek yoktur (1).

Kalp

Klinik olarak saptanan kalp tutulumu % 2-7 civarındadır; ancak otopsi serilerinde 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 endomiyokardiyal biyopsi hem güç bir yöntemdir hem de tanı değeri düşüktür. Tanıda elektrokardiyografi, 24 saatlik holter monitörizasyonu, ekokardiyografi, talyumlu miyokard perfüzyon sintigrafisi, galyum sintigrafisi yardımcı tetkiklerdir. Son yıllarda kardiyak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ^{18}F-fluoro-2-deoxyglukoz pozitron emisyon tomografi (PET) kardiyak sarkoidoz tanısında en çok üzerinde durulan yöntemlerdir (1, 9).

Sinir sistemi

Klinik olarak tanımlanabilen sinir sistemi tutulumu % 10'dan azdır. En sık kranial sinir tutulumları, fasial paralizi, hipotalamik ve hipofizer lezyonlar görülür; genellikle hastalığın erken evresinde ortaya çıkarlar ve tedaviye cevapları iyidir (1). Serebral lezyonlar grand-mal epilepsiye yol açabilir ve metastatik karsinom ile karışabilirler. Deliryum, depresyon, kişilik değişiklikleri ve psikoz gibi psikiyatrik

değişiklikler görülebilir (24). Histolojik kanıt elde etmek en önemli tanı problemidir. Sıklıkla sarkoidozda sinir sistemi tutulumunun tanısı klinik bulgularla birlikte başka bir organda sarkoidoz gösterilmesine ve diğer nörolojik hastalıkların ekarte edilmesine dayanır. Nörolojik semptom ve bulguları olan hastaya bilgisayarlı tomografi ve MRG yapılmalıdır. Godolinyum ile çekilen MRG, parankim tutulumu, meninksler ve spinal kordu görüntülemede kullanılabilir. Serebrospinal sıvıda lenfositoz ve protein yüksekliği olguların yaklaşık % 80'inde tespit edilir; ACE yüksekliği, lizozim, β2 makroglobulinler ve CD4/CD8 oranında artma gözlenebilir. Serebrospinal sıvı bulguları tüberküloz ve fungal enfeksiyonları dışlamak açısından önemlidir (1). Yedinci kafa çiftinin paralizisi, uveoparotid ateşe (Heerford sendromu- üveit, parotiste şişme,7. sinir paralizisi) eşlik edebilir (26).

Böbrek

Makrofajlar tarafından kalsitriolün ekstrarenal üretimi renal taş, nefrokalsinozis, interstisyel nefrit ve böbrek yetmezliğine neden olabilir.

2.8 TANI

Sarkoidoz tanısı uygun klinik ve/veya radyolojik görünüm varlığında, nonkazeifiye granülomların histopatolojik olarak gösterilmesi ve aynı tabloya yol açabilecek diğer nedenlerin dışlanması ile konur (1).

Sarkoidoz tanısı sıklıkla başlangıçta gözden kaçar. Yapılan bir çalışmada pulmoner semptom varlığı ve artmış radyolojik evrenin hastalığın tanı konma sürecinde 6 ay veya daha fazla gecikmeyle ilişkili olduğu, buna karşın deri lezyonlarının varlığında hastalığın daha az gözden kaçtığı bulunmuştur. Hastalığın pulmoner

semptomlarının ve parankimal tutulumunun nonspesifik olması ve diğer pulmoner hastalıklarla karışabilmesi nedeniyle tanı konma sürecinin uzamasına neden olduğu düşünülmüştür Sarkoidoz tanısının daha erken konabilmesi için uygun hastalarda ön tanılarımız arasında sarkoidozu unutmamak ve buna yönelik tetkikleri istemek gereklidir(27).

Sarkoidoz ön tanılı hastalarda diagnostik çalışmalar;

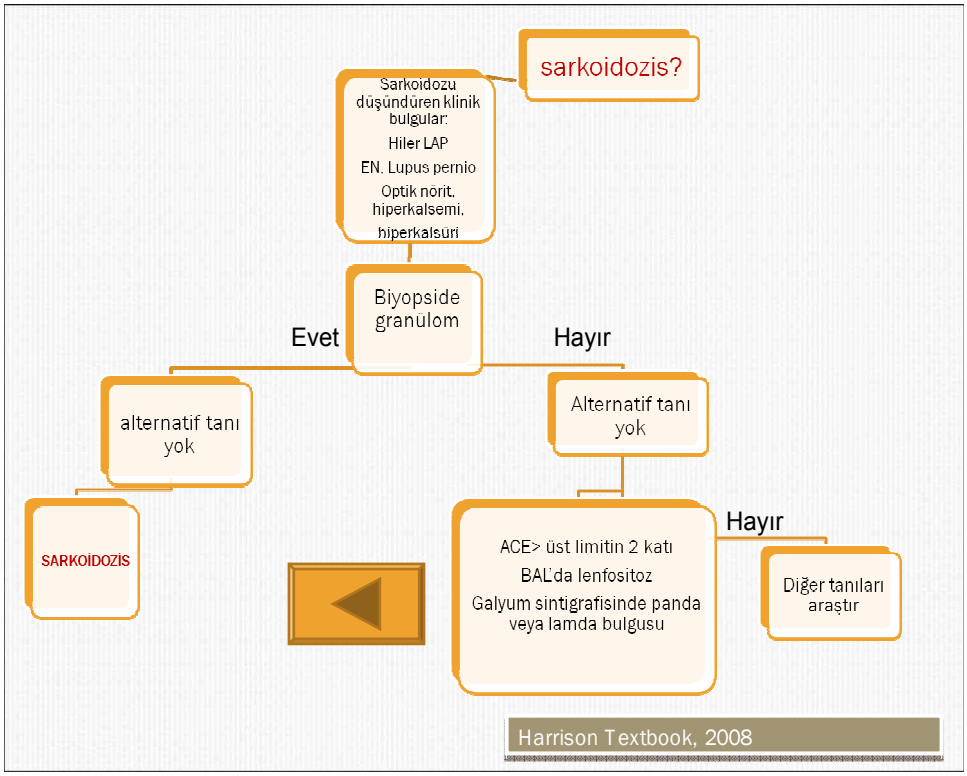
1.Hastalığın histopatolojik tanısını doğrulamak,

2.Organ tutulumlarının ciddiyetini ve yayılımını araştırmak,

3.Hastalığın stabil ya da kötüleşme eğilimli olup olmadığını belirlemek,

4.Tedaviden yarar görebilecek hastalara karar vermek amacıyla yapılmalıdır (1).

Şekil 3'de sarkoidoz düşünülen hastaya yaklaşım görülmektedir (2).



Şekil 3. Sarkoidoz düşünülen hastaya yaklaşım

Klinik olarak sarkoidoz düşünülen hastalarda ilk basamak, biyopsi için uygun yerin seçilmesidir. Sarkoidoz düşünülen hastada tutulum olan her organdan biyopsi yapılabilir. Bronkoskopi yapılarak BAL, bronş mukoza biyopsisi (PB) , transbronşiyal ince iğne aspirasyonu (TBİİAB), transbronşiyal biyopsi (TBB) alınabilir (1,26). BAL'da CD4/CD8 oranı 3,5-4'den yüksek olduğunda sensitivite % 52-59, spesifite % 94-96 olarak bildirilmektedir. TBB sarkoidoz öntanılı hastalarda önerilen bir işlemdir ancak tanı oranı bronkoskopistin deneyimine, alınan biyopsi sayısına ve hastalığın evresine göre % 40 ile % 90 arasında değişmektedir (1, 24). Sarkoidozda yapılan tanı amaçlı bronkoskopik prosedüre, TBB'nin yanısıra PB'nin; Evre I ve II olgularda TBİİAB eklenmesi ile bronkoskopinin tanı getirisi artmaktadır (28). Tanı güçlüğü çekilen olgularda mediastinoskopi, video eşliğinde transtorasik akciğer biyopsisi (VATS) ya da açık akciğer biyopsisi seçenek olabilir (1, 26). Bilgisayarlı tomografi (BT) görünümü,

hastaya hangi ileri invaziv girişim düşünüleceğinde yardımcıdır. Belirgin adenopatisi olan hastada mediastinoskopi, minimal adenopatili hastada ise VATS tercih edilir (26).

Dikkatli bir fizik muayene ile biopsi için uygun olabilecek deri, dudak veya yüzeyel lenf nodu gibi alanlar ortaya çıkarılabilir (1).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada dudak biyopsisinin tüberküloz ve sarkoidozu ayırmada yararlı olduğu saptanmıştır. Tüberkülozlu hastalarda dudak biyopsisi negatif çıkarken, sarkoidozlu hastaların yaklaşık yarısında granülom bulunduğu görülmüştür (29).

Biyopsi yapılmasını reddeden ya da klinik durumu biyopsi için uygun olmayan hastalar olabilir. Klinik ve/veya radyolojik bulgular tek başına Evre I olgularda % 98 oranında, Evre II olgularda % 89 oranında tanısal olabilir ancak bu oran Evre III (% 52) ve Evre 0 (% 23) olgularda oldukça düşüktür. Hızlı spontan rezolüsyonu olan Löfgren sendromlu hastalarda biyopsi gerekmez (1).

Sarkoidoz tanısı konan tüm hastalara başlangıç değerlendirmesinde rutin olarak yapılması gereken çeşitli testler vardır (Tablo 6) (1). Göz muayenesi dışındaki konsültasyonlar ve ileri incelemeler hastanın öyküsü, fizik incelemesi veya basit tetkikleri diğer sistemlere ait tutulum düşündürdüğünde gündeme gelmelidir. Solunum fonksiyon testleri (SFT); tanı konulduğu andaki solunum parametrelerinin bilinmesi ve bazal değere göre bu parametrelerin sağlıklı takibinin yapılabilmesi için tüm hastalarda endikedir. SFT'de bozukluk, Evre I hastalarda sadece % 20 oranındayken, diğer evrelerde % 40-70 oranında saptanabilmektedir. En sensitif test difüzyon kapasitesi ve vital kapasitedir. Restriktif bozulma görülebildiği gibi % 30 hastada obstrüktif bozulma, % 25'e yakın hastada da bronşiyal hiperreaktivite görülmektedir (1).

Biyokimyasal inceleme hiperkalsemi ve hepatik, renal veya hematolojik tutulumu gösterebilir veya ipucu verebilir.

Standart akciğer grafisi pulmoner sarkoidoz tanı, takip ve evrelemede çok faydalı, kolay ve ucuz bir yöntemdir. Toraks BT rutin olarak önerilmemektedir.

1)Atipik klinik ve/veya akciğer grafi bulguları varsa;

2)Klinik şüphe olduğu halde akciğer grafisi normalse;

3)Bronşektazi, aspergilloma, traksiyon amfizem gibi akciğer komplikasyonunu düşündüren durum mevcutsa;

4) İnfeksiyon veya malignite şüphesi varsa Toraks BT çektirilmelidir (1).

Parankimal tutulum paterninin ve yaygınlığının gösterilmesinde Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT) göğüs radyografisine göre daha üstündür. Sarkoidozda parankim tutulumu tipik olarak simetrik, bilateraldir. Hastaların % 50-80'inde üst zonların tutulumu ön plandadır. Lezyonların rezolüsyonu ve progresyonu sırasında asimetrik bazen de tek taraflı tutulum görülebilmektedir. En sık görülen nodüler ve retikülonodüler paterndir. Parankimal tutulum olmaksızın lenf nodu genişlemesi hastaların yaklaşık % 50'sinde görülebilir. Bilateral hiler ve sağ paratrakeal lenf nodu genişlemesi sıktır ve birlikteliği karekteristiktir. Hastaların % 95'inden fazlasında bilateral hiler genişleme, yaklaşık % 75'inde de intratorasik lenf nodu genişlemesi görülür. İntratorasik lenfadenopatilerin sık yerleşim yerleri aortikopulmoner pencere (% 50), subkarinal (% 20), anterior mediastinal (% 15) bölgedir (24, 30).

Serum ACE düzeyinin yüksekliği tanıya yardımcıdır, başlangıçta granülomlar ardından makrofajlardan salınır. %40-80 hastada yüksek bulunur, ancak tanısal değildir. Diyabet, osteoartrit, tüberküloz, fungal enfeksiyonlar, leproz, Gaucher hastalığı, kronik berilyoz, silikoz, Hodgkin lenfoma ve hipertiroidide de yüksek olabilir. ACE'nin normal olması tanıdan uzaklaştırmaz. (31). Tanıda değil, aktivasyon kriteri olarak takipte önerilir.

Aktive olmuş makrofaj ve granülomlardan 1,25-(OH)2-D3 (kalsitriol) anormal üretilmesine bağlı olarak hiperkelsemi (%2-10 olguda) ve hiperkalsiüri görülebilir (22).

Tablo 6: Sarkoidozda tanı sırasında önerilen tetkikler

Hikaye (ayrıntılı mesleksel ve çevresel anamnez)
Fizik muayene
Postero-anterior akciğer grafisi
Solunum fonksiyon testleri: Spirometri ve DLCO
Tam kan sayımı
Serum biyokimya: kalsiyum, karaciğer enzimleri, kreatin ve üre
Tam idrar analizi
Elektrokardiyografi
Rutin göz muayenesi
Tüberkülin deri testi

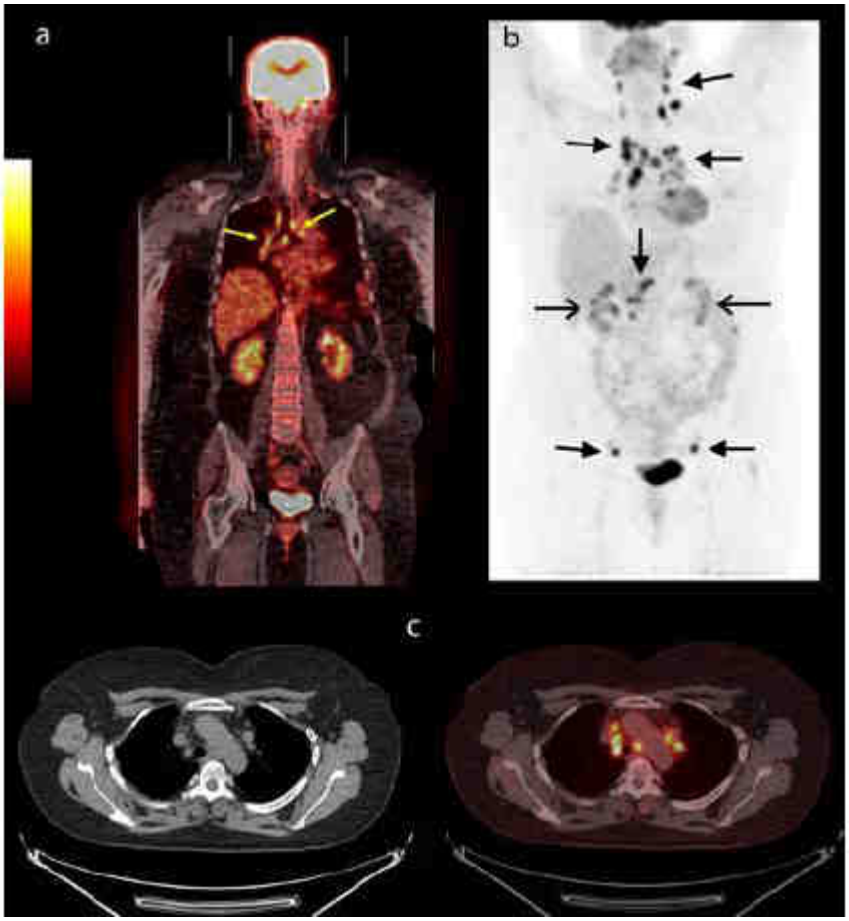
Sarkoidozda gecikmiş aşırı duyarlılık deri testleri (tüberkülin, dinitroklorobenzen) bozulabilir. Hastaların yaklaşık % 85'inde tüberkülin deri testi (PPD) negatifdir. PPD'nin negatif bulunma sıklığı açısından tüberkülozun seyrek veya sık görüldüğü ülkeler açısından pek fark yoktur (9).

Galyum sintigrafisi vücuttaki inflamasyonu belirlemede yararlıdır. Lambda (akciğer hilusunda pozitif tutulum) ve panda (lakrimal bezlerdeki pozitif tutulum) bulguları sarkoidoz için karakteristiktir (31).

Sarkoidozda günümüzde biopsi yerinin tespit edilmesi ve ekstrapulmoner hastalığın değerlendirilmesinde PET/BT kullanılabilir. Teirstein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PET/BT tutulumu radyolojik evresi 2, 3 olan sarkoidozlu hastaların 2/3'ünde yüksek saptanırken evre 0, 1, 4'te düşük bulunmuştur. Bu durum hastalığın reversibl aktivitesinin değerlendirilmesinde PET/BT'nin kullanılabileceğini düşündürmüştür. Diğer granülomatöz hastalıklar, enfeksiyonlar, malignitelerde de yüksek tutulum olacağı için kullanımı sınırlıdır (Resim 5) (25, 32).

2.9 TAKİP ve TEDAVİ

Sarkoidozun tedavi endikasyonları, 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 (33). Sarkoidoz hastasının yönetiminde hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesi önemli bir adımdır Bu açıdan yardımcı olabilecek uzun bir aktivite belirteçleri listesi mevcuttur (Tablo 7). Günümüzde hastalık aktivitesini değerlendirmede en iyi yol halen klinik değerlendirmedir. Klinik aktivite; tedavi verilen ya da tedavisiz takipli hastalarda başlangıç değerler temel alınarak göğüs radyografisi ve SFT birlikteliğinde semptomların kötüleşmesi ya da devam etmesi durumudur (1, 34).



Resim 5. Sarkoidozlu bir hastanın PET/BT görüntüleri. a) mediastinal lenf nodlarının artmış tutulumunu gösteren füzyon görüntü, b) boyun, mediastinal,çölyak ve inguinal lenf nodlarında tutulumu gösteren görüntü, c) arkus aorta kesiminden tomografi ve PET görüntüsü

Sarkoidozda kabul edilen **mutlak tedavi endikasyonları** 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 (Şekil 4) (26, 35).

Akciğer sarkoidozu relatif bir endikasyondur. Asemptomatik olgular tedavi edilmemelidir (26).

Tablo 7. Sarkoidoz aktivite belirteçleri

	TAKİPTE AKTİVİTE GÖSTERGELERİ	
KLİNİK BULGULAR	**LABORATUVAR**	**GÖRÜNTÜLEME**
ATEŞ	Serum ACE	Akciğer filmi ya da HRCT'de progresyon
ÜVEİT	Hiperkalsemi	HRCT'de buzlu cam eklenmesi
ERİTEMA NODOZUM		Ga sintigrafi pozitifliği
LUPUS PERNİO	Akciğer fonksiyonlarında bozulma	Gözde floresein anjiografi pozitifliği
SKARLARDA DEĞİŞME	BAL da lenfositoz ve CD4/CD8 oranında artış	Beyin MR ya da CT pozitifliği
		Kemik kistleri
POLİARTRALJİ		
SPNENOMEGALİ		
LENFADENOPATİ	EKG, EKO anormalliği, bozulmuş Ta sintigrafisi	
TÜKRÜK BEZİNDE VE LAKRİMAL BEZDE	Karaciğer fonksiyonlarında bozulma	
KALP HASTALIĞI		
FASİAL PARALİZİ VE DİĞER NÖROLOJİK		
SOLUNUM YAKINMALARINDA ARTIŞ		

ACE = angiotensin dönüştürücü enzim, CT = bilgisayarlı tomografi, HRCT = yüksek rezolüsyonlu CT; MRI= manyetik rezonans inceleme

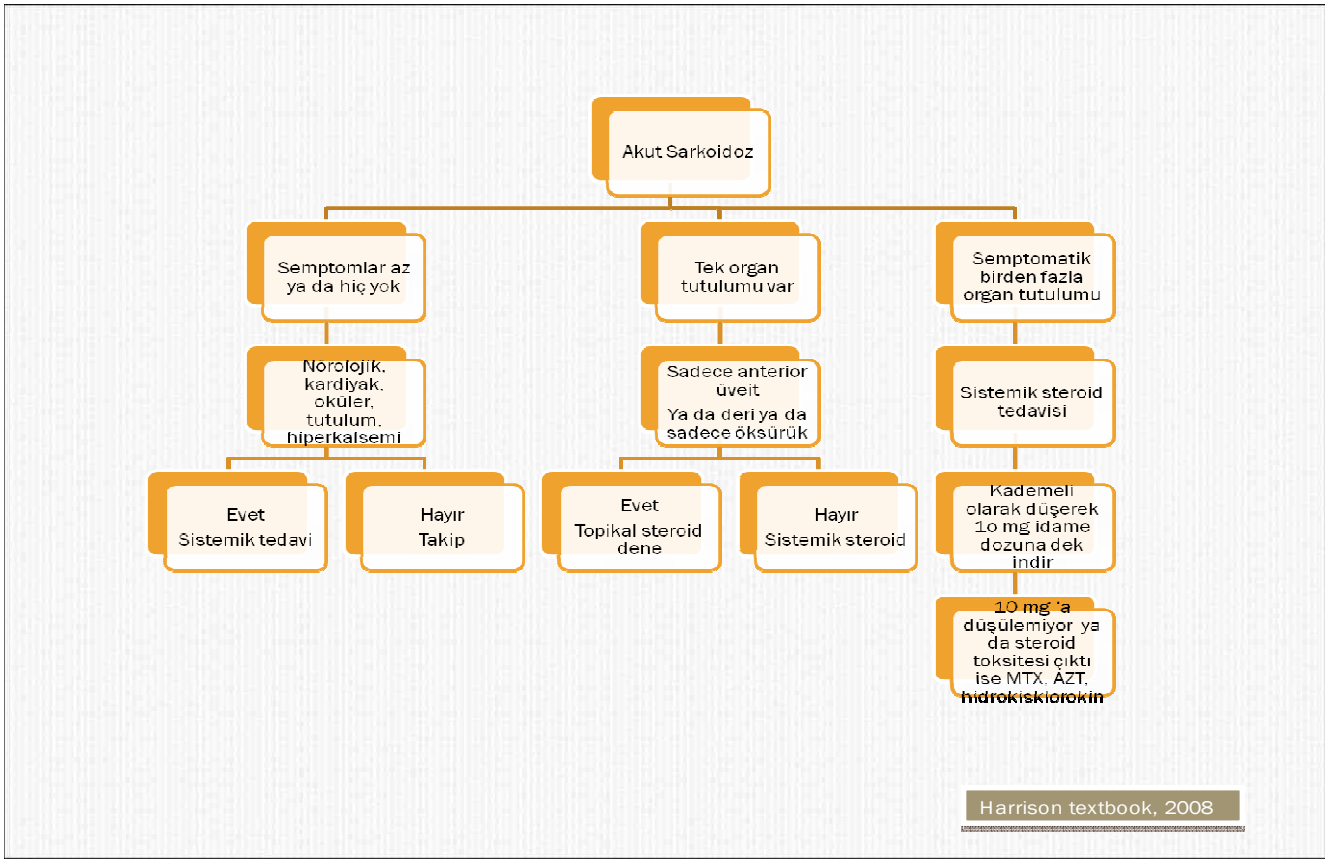
WASOG 1999

Asemptomatik, radyolojik **Evre 1 olgular**, şayet ekstrapulmoner tutulum da yoksa tedavi edilmemeli, hastalığın seyri belirlenene kadar önce 3'er ay aralıklarla, sonra 6 ayda bir izlenmelidir. Bu grupta spontan remisyon sıktır.

Evre 2 veya 3 olgular hafif ya da orta derecede semptomlu ise tedavi kararı yakın bir izlemle 12 ayın sonuna bırakılabilir. Çünkü bu grupta da daha düşük sıklıkla da olsa spontan remisyon olasılığı vardır. Bu olgularda 2-3 aylık aralarla kontrol yapılması ve hastalıkta progresyon olursa tedaviye başlanması uygundur. Solunum fonksiyon bozukluğu tespit edilen, diffüz infiltrasyonlu olgular semptomatikse tedavi edilmeli; şayet semptomu yoksa hastalık kronik (2 yıldan fazla)

ve progresif olmadıkça tedavi edilmemelidirler.

Hastalığı iki yıldan uzun süreli olan ve son üç ay içinde solunum fonksiyonlarında bozulma saptanan (zorlu vital kapasitede bazal değere göre % 10'dan fazla azalma, DLCO'da % 20'den fazla düşme, alveoloarteriyel O_2 gradiyentinde 5 mmHg artma, bazal PaO_2<80 mmHg ise PaO_2 değerinde 15 mmHg , PaO_2 55-80 mmHg ise 10 mmHg, PaO_2<55 mmHg ise 5 mmHg düşme) olgular tedaviye alınmalıdır.



Şekil 4. Sarkoidozda Başlangıçtaki Tedavi Algoritması (2)

Evre 4 olgular steroid/ imünosupresif tedaviye iyi yanıt vermez. Ancak

semptomatik ya da fonksiyonel düzelme olup olmadığını değerlendirmek için bir süre tedavi denenebilir. Bu grup olgulara destek tedavinin yapılması daha uygundur (23).

Ekstrapulmoner sarkoidozda mutlak tedavi endikasyonlarına 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 kontrindikasyon var mı?" soruları yanıtlanmalıdır (35).

Kortikosteroid tedavisi için değişik protokoller önerilmektedir. En son BTS guideline'ında başlangıç dozu olarak 15-40 mg prednizolon/prednizon ve 4-32 mg metilprednizolon 3-24 ay verilmesi önerilmiştir. Doz ve rejim ile ilgili bir konsensus yoktur. Bifosfonatların steroidin indüklediği osteoporozdan koruduğu gösterilmiştir (36).

İnhaler steroidlerle ilgili kontrollü ve kontrollü olmayan çalışmalar yapılmıştır. Sonuçlar tartışmalı olmakla beraber inhale steroidlerin seçilmiş vakalarda semptomatik tedavide yarar sağlayabileceği gösterilmiştir (36).

Alternatif Tedaviler

EN, sarkoid poliartiriti, akut üveit, foliküler konjonktivit gibi akut eksudatif sarkoidozda **nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar** (NSAİ) oldukça yararlıdır. EN'lu

bir olguda 2-4 ay içinde semptomlar düzelir ve tedavi kesilir (9).

Antimalaryal olarak geliştirilen **klorokin ve hidroksiklorokin** özellikle deri lezyonları olan hastalarda kullanılmaktadır. Klorokin tedavisi ekstrarenal 1,25$(OH)_2$D üretimini inhibe ederek hiperkalsemi ve hiperkalsiüri tedavisinde kullanılmaktadır. Kortikosteroidlere yanıt vermeyen ya da steroide bağlı yan etkiler ortaya çıkan nörosarkoidozlu olgularda alternatif tedavi olarak kullanılabilir. En önemli yan etkileri gastrointestinal semptomlar ve retinal toksisitedir (9).

Bir antifungal ajan olan **ketakonazol** sitokrom P-450 sistemindeki enzimleri ve 1,25$(OH)_2$D sentezini inhibe ederek hiperkalsemi tedavisinde kullanılmaktadır (23).

Hastalığın steroide yanıtsız olması ya da önemli steroid yan etkilerinin çıkması **sitotoksik ajanlar**ın kullanılması için başlıca endikasyondur (1, 23). 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. Düşük dozlarda güçlü bir antienflamatuar ve immünomodülatör ajandır. Sarkoidozda etkinliği vaka bildirimleri ile sınırlıdır. Özellikle deri tutulumunda etkinliği bildirilmiştir. Tedavi kesildikten sonra nüks sıktır, hastalığı baskıladığı ancak tedavi edemediği öne sürülmektedir(1, 23).

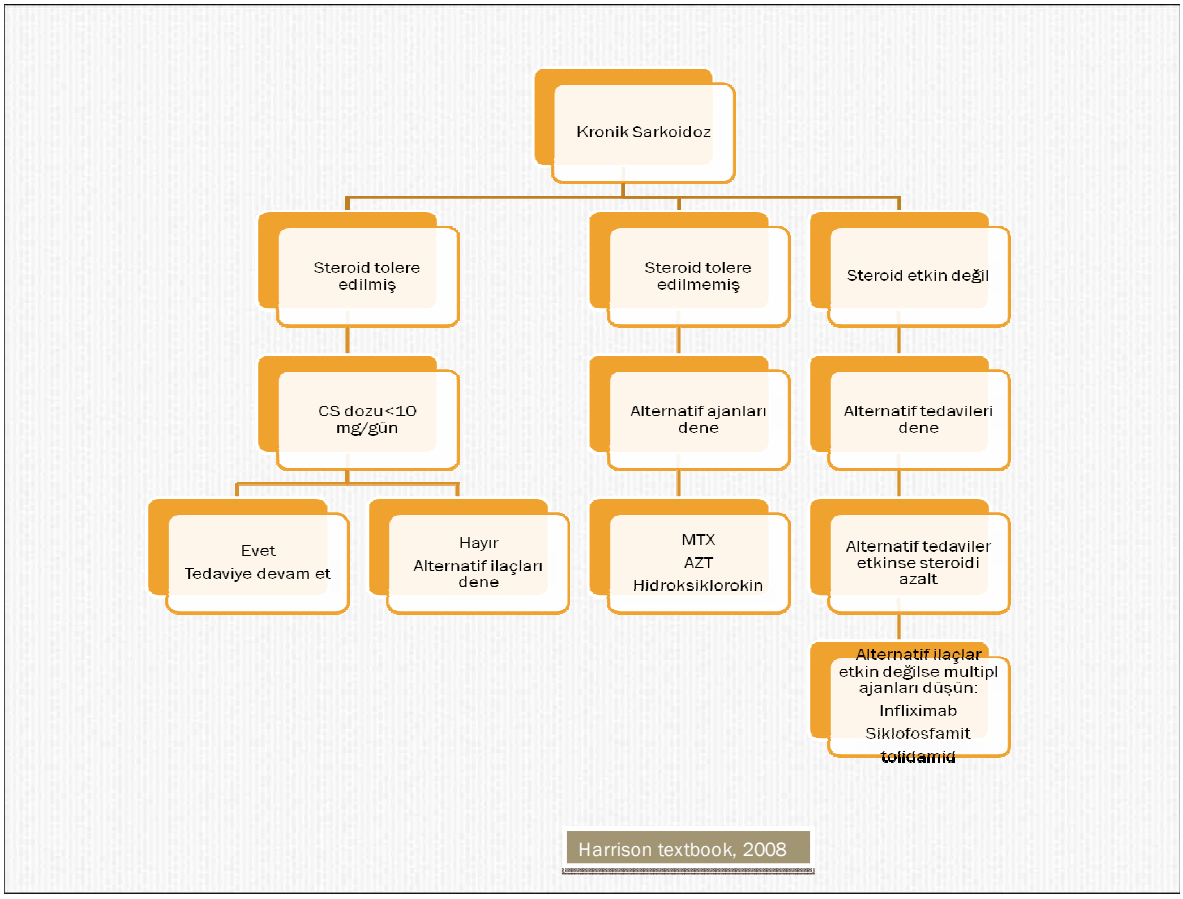
Azatioprin: Azatioprin bir pürin analoğu olup sarkoidozda steroid koruyucu ajan olarak kullanılmaktadır. Etkinliği metotreksata benzerdir.

Klorambusil: Alkilleyici ajanlardır. Düşük doz steroid ile kombine edildiğinde iyi sonuçlar bildirilmektedir (1).

Siklofosfamid: Alkilleyici ajanlardır. T hücre aktivasyonunu ve B hücre immünglobülin üretimini baskılar. Toksisitesinin yüksek olması kullanımını sınırlar. Tüm tedavilere yanıtsız nörolojik tutulumlu bazı hastalarda siklofosfamide yanıt alınmıştır (1).

Şekil 5'de kronik hastalıktaki tedavi algoritması görülmektedir (2).

Siklosporin A: Sitokin sentezini etkileyen, fungal kökenli, sitotoksik olmayan, immünosüpresif bir ajandır. T hücre ile ilişkili mekanizmaları etkilediği için sarkoidoza bağlı granülomatöz inflamasyonu azaltmada etkili olabileceği düşünülmektedir.



Şekil 5. Sarkoidozda kronik hastalıkta tedavi algoritması

Antisitokin Tedaviler: Sarkoidozdaki infilamasyonda rol oynayan sitokinler arasında TNF ve IL-12 önemli yer tutmaktadır. Pentoksifilinin TNF ve IL-12 salınımını inhibe ederek streoide dirençli olgularda kullanılabileceği gösterilmiştir (23).

2.10 PROGNOZ VE DOĞAL SEYİR

Sarkoidoz, spontan iyileşme ya da kötüleşme eğilimi olan bir hastalık olduğundan klinik seyri ve prognozu oldukça değişkendir. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde hastalık spontan remisyon gösterir. % 10-30'unda ise kronik ve progresif seyreder. Radyolojik evrelere göre remisyon oranları Tablo 8 de gösterilmiştir (1).

Tablo 8. Radyolojik evrelere göre remisyon oranları

Radyolojik evre	**Spontan remisyon oranları**
Evre I	% 55-90
Evre II	% 40-70
Evre III.	% 10-20
Evre IV	% 0

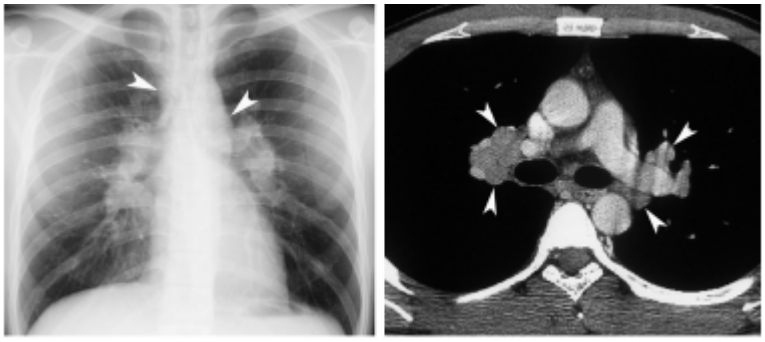
Kortikosteroidlerin etkisiyle hastalığın doğal seyri değişebilmektedir. Tedavi ile hastaların çoğu iyileşmekte ya da stabilize olmaktadır ancak tedavi kesildiğinde ya da doz azaltıldığında hastaların % 16-74'ünde nüks görülmektedir. Ciddi ekstrapulmoner tutulumlar (kalp, santral sinir sistemi ve karaciğer gibi) hastalığın ilk ortaya çıkışı sırasında hastaların % 4-7'sinde görülürken, hastalık ilerledikçe sıklığı artar. Sarkoidoza bağlı morbidite ve mortaliteyi belirlemek güçtür, yine de hastaların

en az % 10-20'sinde sarkoidoza bağlı pulmoner ve ekstrapulmoner sekel olasılığından söz edilmektedir. Mortalite ise % 1-5 oranındadır ve ölüm sıklıkla solunum yetmezliği, santral sinir sistemi ve kardiak tutulum nedeni ile olur (1).

Lupus pernio, kronik üveit, kronik hiperkalsemi, nefrokalsinozis, progresif pulmoner sarkoidoz, nazal mukozal tutulum, kistik kemik lezyonu, nörosarkoidoz ve miyokardiyal tutulum kötü prognoz kriterleridir (25).

2.11 SARKOİDOZUN İNTRATORASİK RADYOLOJİK GÖRÜNÜMLERİ

Sarkoidozun klinik görünümleri geniş bir yelpazede yer alır. Pulmoner tutulum % 90'ın üzerinde saptanır ve bunlar genellikle asemptomatik mediastinal adenopati olarak kendini gösterir (Resim 6) (1). Hiler adenopati akciğer grafisinde kolaylıkla tanınır. Ancak BT gizli kalmış mediastinal lenfadenopatilerin saptanmasında ve parankimal tutulumun değerlendirilmesinde akciğer grafisine üstündür (1).



Resim 6. Hiler adenopatili bir sarkoidoz olgusu. a) Akciğer grafisinde tipik bilater hiler adenopati ve beraberinde sağ paratrakeal ve solda aortikopulmoner pencerede büyümüş lenf nodları görülüyor (oklarla gösterilmiş), b) Bilateral hiler adenopatinin BT görünümü.

Mediastinal Lenf Nodları

İntratorasik lenfadenopati sarkoidozda en sık görülen radyolojik bulgudur (% 80'in üzerinde). Tipik olarak sağ paratrakeal adenopati ile beraber bilateral hiler adenopati görülür (Tablo 9) (37). Sol paratrakeal ve aortikopulmoner penceredeki lenf nodları da yaygın olarak büyümüştür ancak posteroanterior akciğer grafisinde tanınması zordur. BT bu açıdan başarılıdır. Hiler tutulum olmadan mediastinal lenfadenopati nadirdir ve daha çok yaşlı hastalarda görülür (Resim 7) (38).

Tablo 9**.** Sarkoidozdaki adenopatilerin yaygın ve nadir görülen yerleri

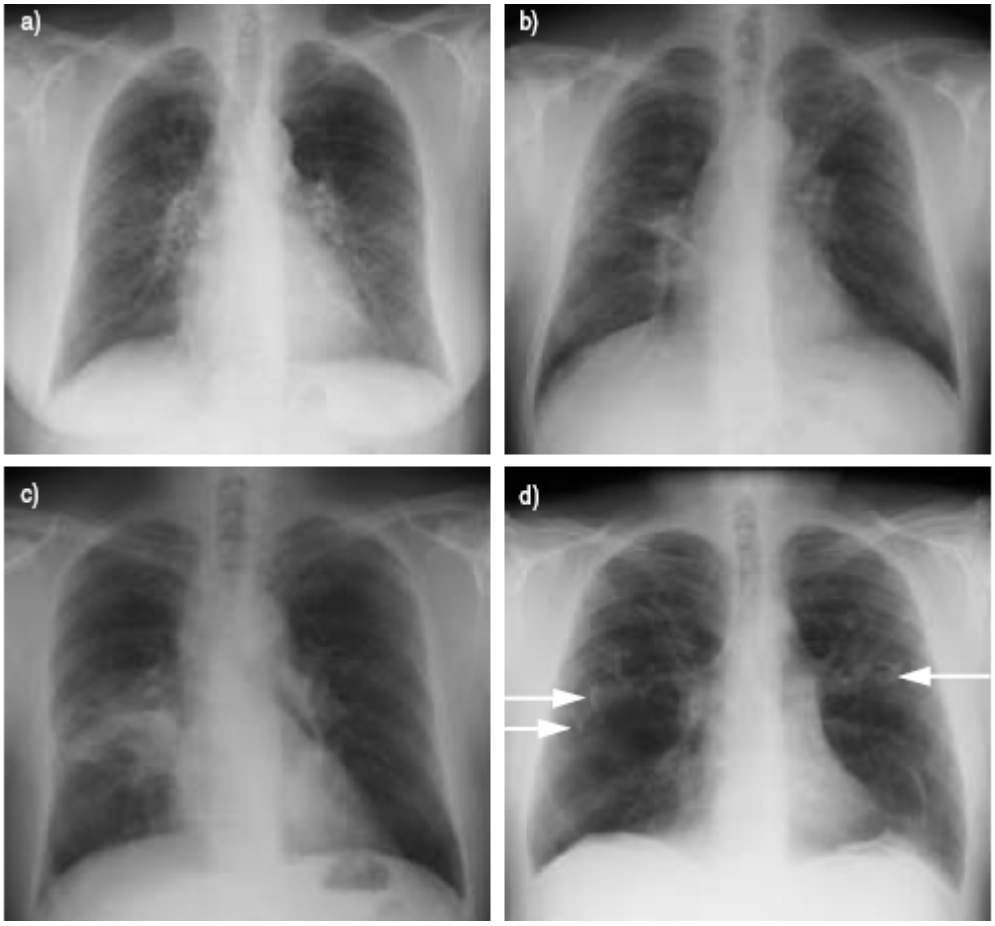
Sarkoidozda Adenopati	
Yaygın	Hiler
	Sağ paratrakeal
	Aortikopulmoner pencere
	Subkarinal
Nadir	Anterior mediastinal
	Posterior mediastinal
	Parakardiyak
	Retrokrural
	Aksiller

Resim 7. Sağ paratrakeal ve minimal sol aortikopulmoner pencerede büyümüş lenf nodları olan bir sarkoidoz olgusu

Pulmoner Parankimal Tutulum

Sarkoidozlu hastaların % 25-50'sinde pulmoner parankimal tutulum mevcuttur. Parankimal patolojiler tipik olarak simetrik, bilateral, daha çok santral ve üst lob yerleşimlidir ve özellikle üst lobun posterior ve apikal segmentleri daha ciddi etkilenir (39).

Akciğer grafisinde en sık görülen parankimal bulgular retiküler, retikülonodüler veya fokal alveoler opasitelerdir (Resim 8). Buzlu cam paterni daha nadir görülür. Son dönem hastalıkta konglomere kitle, kalın ve geniş septal bantlar, hiler retraksiyon, üst lobda volüm kaybı, bal peteği ve büyük büller görülebilir (40).



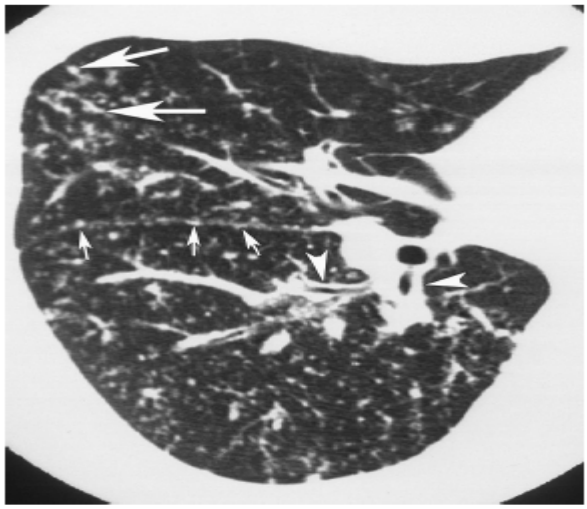
Resim 8.Sarkoidozda akciğer grafisindeki parankimal bulgular: a) Retiküler, b) Retikülonodüler ve c) Fokal alveoler opasiteler akciğer grafisindeki en karakteristik görünümler. d) Son dönem hastalık bulgusu olarak konglomere kitleler, hiler retraksiyon ve üst lobda volüm kaybı ile birlikte görülen kalın, septal bantlar.

Pulmoner infiltratlar ve dağılım paternleri BT'de daha iyi görülür. Özellikle YRBT'de akciğer parankiminin detaylı analizi yapılabilir. Parankimal sarkoidozun YRBT'de en karakteristik görünümleri subplevral bölgede ve bronkovasküler demet çevresinde görülen küçük (1-5 cm), irregüler nodüllerdir (Resim 9). Akciğer lenfatiklerinin dağılımı perilenfatik olarak tanımlanır: 1) Peribronkovasküler bölge, perihiler damarlar ve bronşlara yakın bölge; 2) Fissürleri içeren subplevral interstisyum; 3) İnterlobüler septa; ve 4) Sentrilobüler bölge olarak 4 bölgeden oluşur. Sarkoid

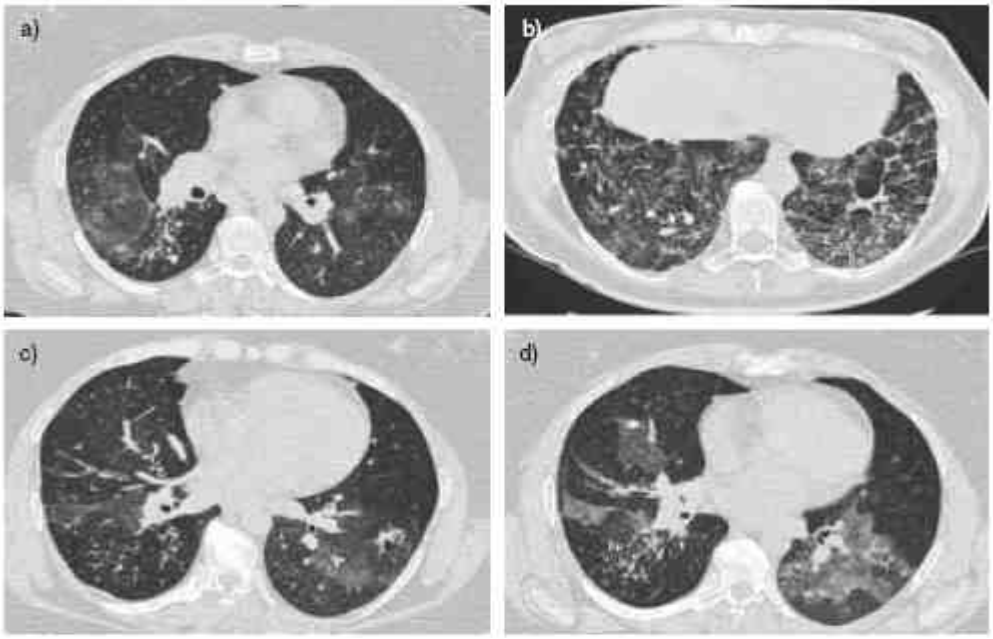
granülomları perihiler ve peribronkovasküler interstisyumda nodüler kalınlaşma yaparlar. Plevral veya subplevral nodüller major ve minör fissür üzerinde daha iyi görülürler (41).

Resim 9. Sarkoidozlu bir olgunun YRBT görüntüsü: Perivasküler dağılım gösteren küçük nodüller ve bronkovasküler demette (beyaz oklar) ve interlobüler septada (siyah oklar) irregüler kalınlaşma.

Diğer YRBT bulguları ise; multipl miliyer nodüller (Resim 10), bronşial duvarda kalınlaşma ve buzlu cam görünümleridir (Resim 11).



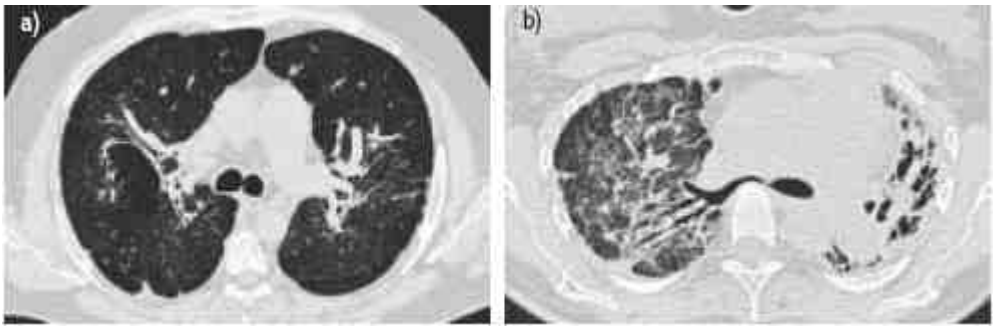
Resim 10**.** Sarkoidozlu bir olgunun YRBT'sinde multipl miliyer nodüller ve bronşiyal duvarda diffüz kalınlaşma (oklarla gösterilmiş). Küçük nodüller perivasküler dağılım gösterir ve interlobüler plevra çevresinde yer alır.



Resim 11. YRBT'de buzlu cam görünümleri a) alveolite bağlı, b) irreversibl fibrozise bağlı, c) vasküler redistribüsyona ikincil perfüzyon artışına bağlı mozaik patern, d) mozaik paternin ekspiryum BT'sinde görünümü

Sarkoidozda fibrozis geliştiğinde YRBT'de irregüler retiküler opasiteler en belirgin görünüm olur. Fibrozisin erken YRBT görünümü ana bronş ve üst lob bronşunda distorsiyondur. Traksiyon bronşektazisi ile ilişkili bronşial dilatasyon görülebilir ve son evre sarkoidoz için bu durum tipiktir. Periferal bal peteği görünümleri de son evrede görülebilir (Resim 12) (41).

Sarkoidozda klasik YRBT bulguları Tablo 10'da görülmektedir (41).



Resim 12. Son evre sarkoidoz YRBT görünümü: Fibröz bantlar, fissür, septa, bronş ve kan damarlarının yapısında bozulma ile karakterize akciğer fibrozisi (a ve b). Ayrıca hiler retraksiyon, bronşektazi ve kistik görünümler (b).

Tablo 10. Sarkoidozun klasik YRBT bulguları.

Düzgün veya nodüler peribronkovasküler kalınlaşma
İnterlobüler sapta, peribronkovasküler demet ve plevral yüzey çevresinde yer alan küçük, iyi tanımlanmış nodüller
Yamasal buzlu cam görünümleri
Üst ve orta zon baskın dağılım
Parankim distorsiyonu ve traksiyon bronşektazisi ile karakterize fibrotik değişiklikler
Simetrik lenf nodu büyümesi

3. METODLAR ve YÖNTEM

Çalışmamızda Şubat 2000- Ocak 2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğine başvuran ve sarkoidoz tanısı alan hastalar retrospektif olarak dosya ve radyoloji arşivlerinden tarandı. Toplam 122 hasta saptandı. 58 hastanın verilerine tam olarak ulaşılamadığı ve akciğer tomografi kesitleri elimizde olmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Böylece 64 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tüm olguların dosyalarındaki bilgilerden demografik verileri, sigara öyküleri, semptomları, ekstrapulmoner tutulumları, akciğer radyolojik bulguları, ACE, sedimentasyon, kan ve idrar kalsiyum düzeyleri, PPD'leri, SFT, FOB ve YRBT bulguları not edildi. Hastaların akciğer grafi bulgularına ve YRBT'lerine göre evrelemeleri yapıldı. Aynı zamanda YRBT bulgularına göre radyolojik skorlamaları yapıldı. FOB bulgularına göre tanı konma oranları belirlendi. FOB bulguları ile radyolojik bulgular, biyokimyasal bulgular, SFT bulguları arasındaki ilişkiler incelendi.

Tanı:

Sarkoidoz tanısı; klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile; histolojik olarak tipik kazeifikasyon göstermeyen epitoloid hücreli granülomların gösterilmesi ve granülamatöz iltihaba yol açan diğer nedenlerin dışlanması ile kondu (1).

Demografik veriler:

Hastaların dosya bilgilerinden cinsiyetleri, tanı konduğu sıradaki yaşları, sigara öyküleri öğrenildi. Sigara kulanımı; aktif içici, hiç içmemiş ve içip bırakmış olarak gruplandırıldı.

Evreleme:

Olgular akciğer grafilerine göre 0, 1, 2, 3, 4 olarak evrelendirildiler (1).

Evre 0: Normal

Evre 1: Bilateral hiler adenopati (BHL)

Evre 2: BHL ile birlikte pulmoner infiltrasyon

Evre 3: Yalnızca pulmoner infiltrasyon

Evre 4: Fibrozis

Ekstrapulmoner Tutulum

Organ tutulumları Tablo 11'de gösterildiği şekilde kesin ve olası kriterler göz önünde bulundurularak kaydedildi (31).

Biyokimyasal incelemeler

ACE düzeyi, kinetik metod ile ölçüldü, normal değer 52 ve altı kabul edildi.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) bir tüpe konulan eritrositlerin birim zamanda çökme hızları ölçülerek bulundu, kadınlarda 20mm/saat, erkeklerde 15 mm/saat üzeri yüksek olarak değerlendirildi

Kan kalsiyum, hazır kitler (Abbott) kullanılarak otoanalizörde kalorimetrik yöntemle analiz edildi, normal değer 10.2 mg/dl ve altı kabul edildi.

24 saatlik idrarda kalsiyum, hazır kitler (Abbott) kullanılarak otoanalizörde kalorimetrik yöntemle analiz edildi, 300 mg/lt'nin üzeri yüksek kabul edildi.

Tablo 11. Sarkoidoz tanılı hastalarda organ tutulumu kriterleri

ORGAN	KESİN	OLASI
AKCİĞERLER	Akciğer grafisinde aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı: - Bilateral hiler adenopati, - Diffüz infiltratlar, - Üst lob fibrozisi SFT'de restriksiyon Biopsi (+)'liği	BAL'da lenfositik alveolit Herhangi pulmoner infiltratlar Sadece DLCO düşüklüğü varlığı
NÖROLOJİK	Meninkslerin veya beynin tutulduğu (+) MR bulguları BOS'da artmış lenfosit ve/veya protein Diabetes insipitus Bell palsi Kraniyal sinir disfonksiyonu Biyopsi (+)'liği	MR'da diğer patolojiler Açıklanamayan nöropati Pozitif EMG
TORAKS DIŞI LENF NODU	Biyopsi (+)	Vücudun üst kısmında yeni ortaya çıkan palpabl lenf nodu CT'de görülen > 2 cm lenf nodu
BÖBREK	Tedaviye cevap veren böbrek yetmezliği Biyopsi (+)'liği	DM ve/veya HT'lu hastada steroide cevap veren böbrek yetmezliği
KALP	Tedaviye cevap veren kardiyomiyopati EKG'de IVCD veya nodal blok Kalbin (+) Galyum Sint. Biyopsi (+)'liği	Ventriküler aritmi veya kardiyomiyopatiyi açıklayacak başka kalp hastalığı olmaması Pozitif MR Pozitif Talyum sint
DERİ	Lupus pernio Anüler lezyon EN Biyopsi (+)'liği	Makülopapüler lezyon Yeni nodüller
GÖZ	Lacrimal bezde şişlik Üveit Optik nörit Biyopsi (+)'liği	Körlük
KARACİĞER	KCFT'lerinin normalin üst sınırının 3 katına çıkması Biyopsi (+)'liği	Uyumlu USG veya BT ALP'de yükseklik
KEMİK İLİĞİ	Kemik iliğinde granülomlar Açıklanamayan anemi Lökopeni Trombositopeni	
DALAK	Biyopsi (+)'liği	Fizik muayene, USG veya BT ile büyüklük saptanması
KEMİK/EKLEM	Kemik biyopsisinde granülomlar El veya ayak falankslarında kistik değişiklikler	Parmaklarda asimetrik, ağrılı çomaklaşma
KBB	Biyopsi (+)'liği	Granülomatöz tutulumla uyumlu olabilecek açıklanamayan boğuk seslilik
PAROTİS/TÜKRÜK BEZLERİ	Biyopsi (+)'liği Kabakulak harici simetrik parotitis Pozitif galyum sint. (panda bulgusu)	
KASLAR	Biyopsi (+)'liği Tedaviyle düşen CPK/aldolaz yüksekliği	Artmış CPK/aldolaz
HİPERKALSEMİ/HİPERKALSİÜRİ/ NEFROLİTİYAZİS	Başka nedenle açıklanamayan serum kalsiyum yüksekliği	Artmış idrar kalsiyumu Kalsiyum taşlarının gösterilmesi

Tüberkülin deri testi (PPD)

Beş tüberkülin ünitesi ile PPD yapıldı ve 72. saatte endürasyon ölçüldü, 0-4 mm arasında olanlar negatif kabul edildi.

Solunum fonksiyon test (SFT)

SFT oturur pozisyonda SensorMedics Vmax 20 spirometrisi (SensorMedics Corp., Yorba Linda, CA) kullanılarak elde olundu. 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC), FEV1/FVC, vital kapasite (VC), DLCO ve DLCO/VA için hastanın yaşı, cinsiyeti ve boyuna göre beklenen değerlerin yüzdesi kaydedildi. DLCO için ek olarak hastanın hemoglobin ile düzeltilmiş değerleri alındı. SFT'de;

- FEV1/FVC < % 70, VC > % 80 olması obstrüksiyon,
- FEV1/FVC > % 70, FVC ve FEV1 < % 80 olması restriksiyon,
- FEV1/FVC < % 70, FEV1 ve VC < % 80 olması mikst patern,
- DLCO'nun beklenen değerin % 80'inin altında olması difüzyon

kapasitesinde azalma olarak kabul edildi (42).

Fiberoptik Bronkoskopi (FOB)

FOB lokal anestezi (% 4 lidokain sprey ile) ardından fiberoptik bronkoskop (Olympus BF type 30, Tokyo, Japan) ile uygulandı. TBB ve PB için FB 15 C (Olympus, Japan) kaşık forsepsi kullanıldı. TBİİAB için 22 gauge Wang transbronşial iğnesi

kullanıldı. FOB bulguları da FOB kayıtlarından ve hasta dosya bilgilerinden alındı. Yapılan işlemler ve bu işlemlerin hangi lobdan alındığı özellikle kaydedildi.

YRBT

Hastaların YRBT görüntüleri deneyimli bir radyolog tarafından bronkoskopi ve solunum testleri bilinmeden retrospektif olarak değerlendirildi.

BT paternleri aşağıdaki şekilde ayrıldı:

1-) 0-1 cm çapa kadar olanlar mikronodül,

2-) 1-3 cm çapa kadar olanlar makronodül,

3-) >3 cm kitle,

4-) İnterlobüler septa kalınlaşması veya bal peteği görünümü retiküler patern

5-) Buzlu cam

6-) Konsolidasyon

Her BT paterninin genişliği her bir loba aşağıdaki şekilde uygulandı:

Derece 1; lobun ≤ %25'i,

Derece 2; lobun %26-50'si,

Derece 3; lobun %51-75'i,

Derece 4; lobun >%75'i.

Hastaların dominant olan BT paternine göre skorlama yapıldı. Her bir paternin total genişliği 6 lob üzerinden skorlandı (sol üst lob lingula segmenti de ayrı bir lob olarak değerlendirildi). Böylece hastaların hem her bir lob için ayrı lob skoru hem de bu lob skorlarının toplamıyla total akciğer skoru ortaya çıkarıldı (43).

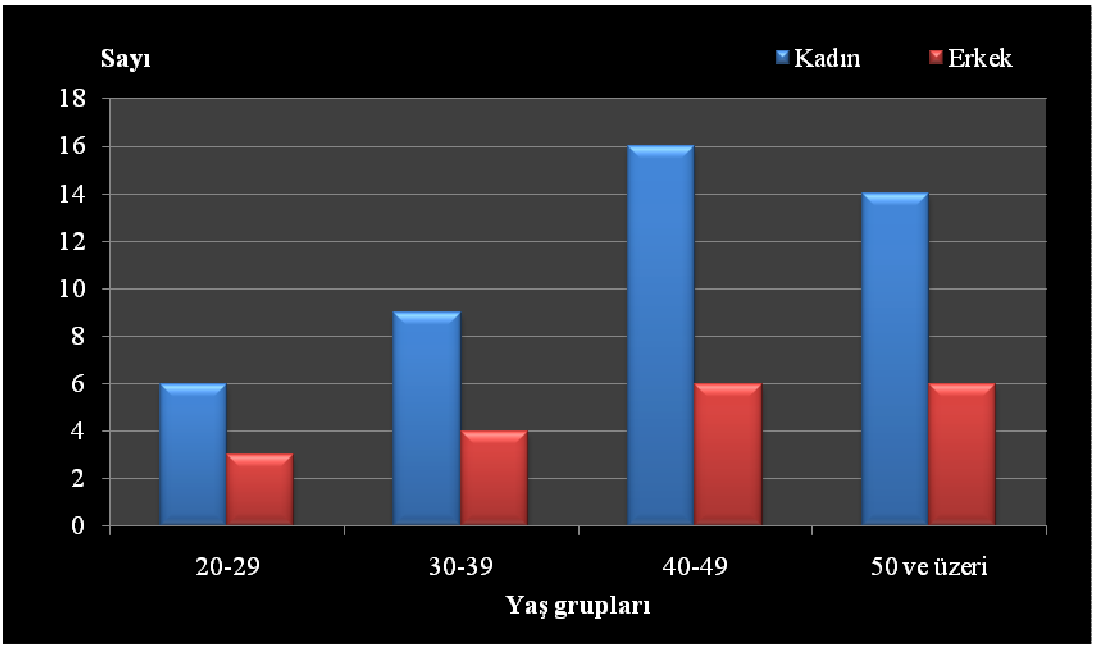
Hastaların sağ, sol paratrakeal, subkarinal, sağ, sol hiler lenf nodları boyutlarıyla beraber değerlendirildi.

İstatistik analizler

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirimesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 17 kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler (nicel değişkenler), ortalama ve standart sapma, gerekli olduğu durumlarda da ortalama ve standart sapmanın yanı sıra medyanları ile birlikte sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin (nitel değişkenler) sunumu için ise frekans ve yüzde değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-Square (X^2) testi ve gerekli olduğu durumlarda Fisher exact test kullanıldı. Nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında ilk olarak parametrik test koşullarının (Denek sayısı ve normal dağılıma uygunluğun araştırılması) sağlanıp sağlanmadığı araştırıldı. İki grubun karşılaştırılması amacıyla parametrik test koşullarının sağlandığı değişkenler için Student's t testi, parametrik test koşullarının sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis H testi uygulanmıştır. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik seviyesi olarak $p<0.05$ ve $p<0.01$ değerleri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

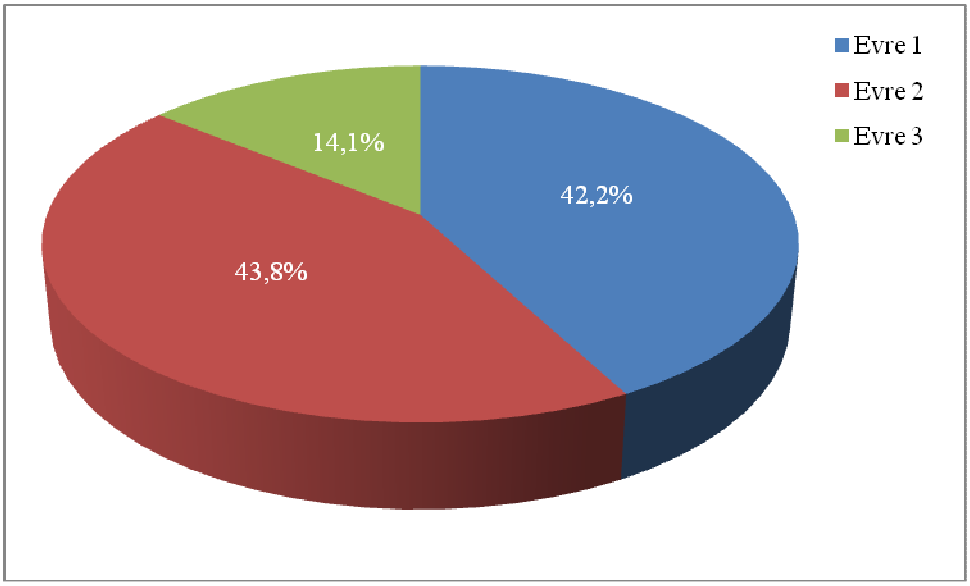
Çalışmaya 64 olgu alınmıştır. Olguların % 29.7'sini (n=19) erkek ve % 70.3'ünü (n=45) kadın hastalar oluşturmuştur. Yaş ortalaması 43.4 ± 11.5 (min-max: 21-67) yıl olarak saptanmıştır. Yaş ortalamaları bakımından cinsiyet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Cinsiyetlere göre yaş dağılımı Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. Olguların cinsiyetlere göre yaş dağılımı

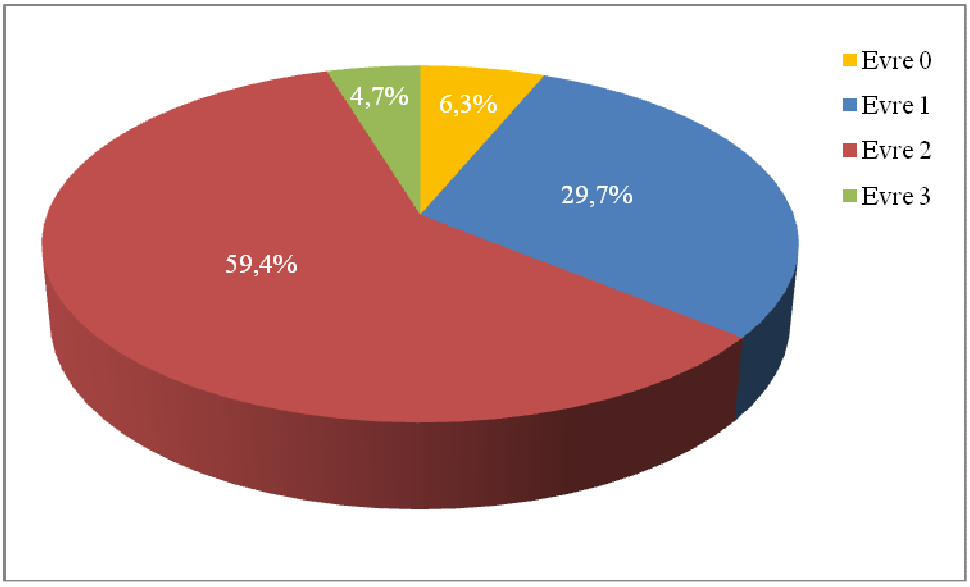
Hastaların sigara kullanıp kullanmama durumu incelenmiş ve % 79.7'sinin (n=51) sigara içmemiş, % 18.7'sinin (n=12) aktif içici ve % 1.6'sının (n=1) ise içip bırakmış olduğu tespit edilmiştir.

Radyolojik evrelemeye göre hastaların % 42.2'sinin (n=27) evre 1, % 43.8'inin (n=28) Evre 2 ve % 14.1'i (n=9) Evre 3 olarak değerlendirilmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. Olguların radyolojik evrelere göre dağılımı

YRBT evrelemesine göre ise hastaların % 6.3'ü (n=4) Evre 0, % 29.7'si (n=19) Evre 1, % 59.4'ü (n=38) Evre 2 ve % 4.7'si (n=3) Evre 3 olarak değerlendirilmiştir (Şekil 8).



Şekil 8. Olguların YRBT evrelerine göre dağılımı

Hastaların % 15.6'sı (n=10) asemptomatikti. Kalan 54 hastada (% 84.4) en sık görülen semptom nefes darlığı idi (% 51.6). Bunu sırasıyla öksürük (% 45.3), göğüs ağrısı (% 28.1), eklem ağrısı (% 20.3), balgam (% 10.9), halsizlik (%10.9) ve kilo kaybı (% 4.7) izlemekteydi. En az görülen semptom ise ateşti (% 3.1). Semptomatik hastaların semptomlarına göre dağılımları Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Hastaların semptomlarına göre dağılımı (n=54)

Semptomlar	% (n)
Nefes Darlığı	51.6 (33)
Öksürük	45.3 (29)
Göğüs ağrısı	28.1 (18)
Eklem ağrısı	20.3 (13)
Balgam	10.9 (7)
Halsizlik	10.9 (7)
Kilo kaybı	4.7 (3)
Ateş	3.1 (2)

Hastaların % 57.8'inde (n=37) ekstrapulmoner tutulum saptandı. En sık görülen ekstrapulmoner tutulum eritema nodozumdu (% 26.6, n=17). Hastaların ekstrapulmoner tutulumlarına göre dağılımları Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların ekstrapulmoner tutulumlarına göre dağılımı (n=37)

Tutulum Yeri	% (n)
Eritema Nodozum (EN)	45.9 (17)
Periferik Lenf Nodu	27.0 (10)
Deri (EN dışı)	24.3 (9)
Kas-İskelet	21.6 (8)
Göz	13.5 (5)
Tükrük bezi/parotis	5.4 (2)
Dalak	5.4 (2)
Karaciğer	5.4 (2)

Hastaların % 39'unda (n=25) PPD negatif saptandı. ACE yüksekliği % 45.3 oranında (n=29) tespit edildi. Ortalama ACE düzeyi 70.3 ± 58.6 (min-max: 2.8-255) olarak kaydedildi. Olguların yalnızca 1'inde (% 1.6) kan kalsiyum yüksekliği saptandı, idrarda kalsiyum yüksekliği ise % 17.2 (n=11) oranında saptandı. ESH % 40.6 (n=26) hastada yüksek bulundu ve ortalama değer 29.5±27.5 (min-max: 2-144) olarak kaydedildi (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların aktivite kriterlerinin tanımlayıcı bilgileri

Aktivite Kriterleri	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Normal n (%)	Yüksek n (%)
ACE	70.3	58.6	51.0	35 (54.7)	29 (45.3)
Kan Ca	9.3	0.48	9.3	63 (98.4)	1 (1.6)
İdrar Ca	173.9	141.0	132.0	53 (82.8)	11 (17.2)
Sedim	29.5	27.5	21.0	38 (59.4)	26 (40.6)

SFT ile hastaların % 31.2'sinde (n=20) solunum fonksiyon bozukluğu tespit edildi. % 6.2 (n=4) oranında obstrüksiyon, % 14.1 (n=9) oranında restriksiyon ve %10.9 (n=7) oranında mikst patern saptandı. Evre 1 olguların % 18.5'inde solunum fonksiyon bozukluğu görülürken, bunların % 3.7'i obstrüktif tipte, % 11.1'i restriktif tipte solunum bozukluğu olarak değerlendirildi. Evre 2 olguların % 35.7'sinde solunum fonksiyon bozukluğu saptanırken, bunların % 10.7'si obstrüktif tipte, % 17.9'u restriktif tipte saptandı. Evre 3 olguların yaklaşık yarısında solunum fonksiyon bozukluğu vardı, bunların % 11.2'si restriktif ve % 44.4'ü mix olarak tespit edilirken, obstrüktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu olan olguya rastlanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların SFT bulgularının evrelere göre dağılımı

SFT	Evre I (n=27) n (%)	Evre II (n=28) n (%)	Evre III (n=9) n (%)	Toplam (n=64) n (%)
Normal	22 (81.5)	18 (64.3)	4 (44.4)	44 (68.8)
Obstrüksiyon	1 (3.7)	3 (10.7)	-	4 (6.2)
Restriksiyon	3 (11.1)	5 (17.9)	1 (11.2)	9 (14.1)
Mikst	1 (3.7)	2 (7.1)	4 (44.4)	7 (10.9)

Difüzyon bozukluğu hastaların % 54.7'sinde (n=35) saptandı. Ortalama DLCO değeri 81.4 ± 21.6 (47-155) olarak saptandı. DLCO/VA ise hastaların % 78.1'inde (n=50) normal ya da yüksek, % 21.9'unda (n=14) düşük saptandı. Ortalama DLCO/VA değeri 94 ± 20.9 (43-154) olarak kaydedildi.

Hastaların SFT'lerinde FEV1/FVC'lerinin ortalama değerleri evrelere göre giderek azalmaktaydı. Bu istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0.01). FEV1 ve FVC ortalama değerleri de evrelere göre giderek azalmaktaydı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı

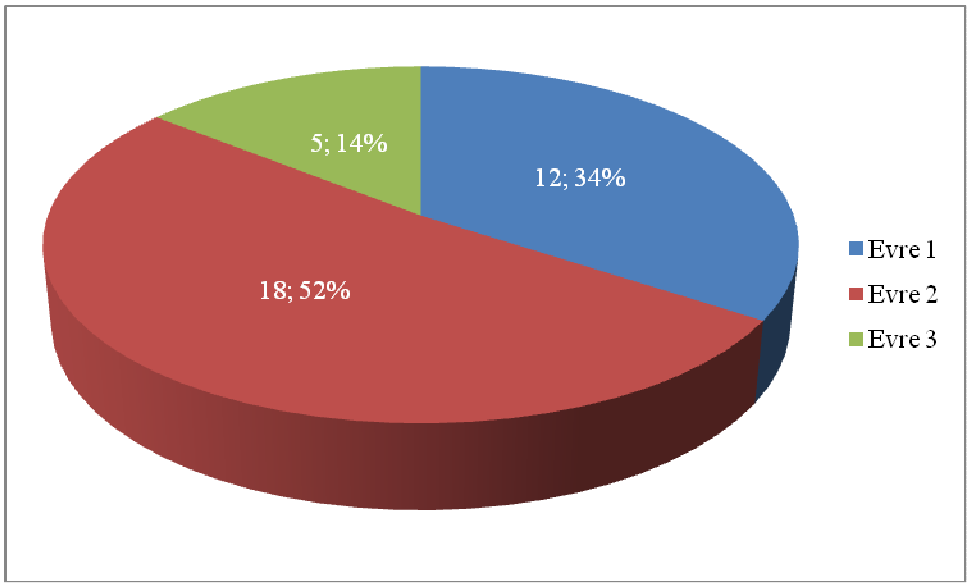
saptanmadı (p>0.05). DLCO ve DLCO/VA ortalama değerleri ise evre 1'de yüksek saptanırken evre 3'e doğru giderek azalmaktaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.02 ve p=0.003) (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların SFT değerlerinin evrelere göre dağılımı

	Evre I (n=27)	Evre II (n=28)	Evre III (n=9)	p	Toplam (n=64)
FEV1/FVC	80.2 ± 5.9	78.3 ± 7.2	72.7 ± 16.7	**.019***	78.3 ± 8.8
FEV1	95.4 ± 16.4	87.5 ± 17.8	73.8 ± 23.7	.292	88.9 ± 19.2
FVC	96.3 ± 13.7	91.6 ± 19.0	84.8 ± 18.6	.321	92.6 ± 17.1
DLCO	89.3 ± 23.8	78.2 ± 17.0	67.7 ± 20.2	**.025***	81.4 ± 21.6
DLCO/VA	100.6 ± 19.2	94.3 ± 19.8	72.8 ± 16.4	**.003****	94.0 ± 20.9

* p < 0.05 ** p < 0.01

Çalışmaya alınan 64 hastanın 58'ine (% 90.8) FOB yapılmıştı. Bunların % 60.3'üne (n=35) FOB ile tanı konulmuştu. Evre 1 olguların % 44.4 (n=12)'ünde, Evre 2 olguların % 64.2 (n=18)'sinde, Evre 3 olguların ise % 50 (n=4)'sinde tanı FOB ile konulmuştu. (Şekil 9). Bronkoskopi ile tanı elde edilemeyen 23 hastanın 5'ine mediastinoskopi ile, 4'üne periferik lenf nodu biopsisi ile, 1'ine deri biopsisi ile, 1'ine açık akciğer biopsisi ve 1'ine de hem deri biopsisi hem de splenektomi ile tanı konulmuş. 11 hastaya ise klinik-radyolojik tanı konulmuş ve takiplerinde de sarkoidoz tanısından uzaklaştıracak bulguya rastlanmamıştır. Bronkoskopi yapılmayan 6 hastanın ise 3'üne periferik lenf nodu biopsisi, 1'ine mediastinoskopi, 1'ine deri biopsi, 1'ine de tükrük bezi biopsisi ile tanı konulmuştu.



Şekil 9. FOB tanı oranının evrelere göre dağılımı

FOB ile TBB yapılan 39 hastanın % 43.6'sında (n=17), PB yapılan 53 hastanın % 24.5'inde (n=13), TBİİAB yapılan 34 hastanın % 26.5'inde (n=9) histopatolojik tanı (nekroz içermeyen granülomatöz iltihap) elde edilmiştir. 1 hastada hem TBB hem PB ile tanı gelirken, 2 hastada hem TBB hem TBİİAB ile, 1 hastada ise hem PB hem de TBİİAB ile tanı gelmiştir. Hem TBB hem PB biyopsi yapılan 35 hastada tanısal verimlilik % 51.4 saptanırken TBB ve TBİİAB yapılan hastalarda bu oran % 56.5 saptanmıştır. PB ve TBİİAB yapılan 33 hastada ise tanısal verimlilik % 48.5 olarak bulunmuştur. Her üç tanı yönteminin de uygulandığı 21 hastada ise tanısal verimlilik % 61.9 bulunmuştur (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların FOB biyopsi sonuçları

FOB Bulguları	Pozitif	Negatif	Toplam	Tanısal Verimlilik (%)
TBB	17	22	39	43.6
PB	13	40	53	24.5
TBİİAB	9	26	35	25.7
TBB+PB	18	17	35	51.4
TBB+TBİİAB	13	10	23	56.5
PB+TBİİAB	16	17	33	48.5
TBB+PB+TBİİAB	13	8	21	61.9

(X^2=27.796, p=0.000)

Hastaların radyolojik evrelerle FOB biyopsi sonuçları karşılaştırıldığında TBB ve TBİİAB için en çok tanının evre 2'de elde edildiği, PB içinse evre 1'in tanısal verimliliğinin daha yüksek olduğu görülmüş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 18). Tanı gelen olgular (+), gelmeyen olgular ise (-) olarak anlatılmıştır.

Tablo 18. Radyolojik evrelerle FOB biyopsi bulgularının karşılaştırılması

FOB Bulguları	Evre 1 % (n)	Evre 2 % (n)	Evre 3 % (n)	Toplam % (n)	p değeri
TBB (+)	23.5 (4)	64.7 (11)	11.8 (2)	43.6 (17)	0.30
PB (+)	46.2 (6)	30.8 (4)	23.1 (3)	24.5 (13)	0.36
TBİİAB (+)	33.3 (3)	66.7 (6)	-	25.7 (9)	0.37

Bronşiyal mukoza görünümü ile PB'nin tanısal verimliliği arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Mukozada ödem, düzensizlik, vaskülarizasyon artışı anormal mukoza görünümü olarak değerlendirilmiştir. Anormal mukoza görünümü, hastaların % 31'inde (n=18) saptanmıştır. PB ile tanı konan olguların % 84.6'sında anormal mukoza bulguları saptanmış ve PB ile tanı konamayanların ise % 85'inin mukozasının normal olduğu görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (p=0.000) (Tablo 19).

Tablo 19. Bronşial mukoza görünümü ile PB'nin tanısal verimliliğinin değerlendirilmesi

Bronşial Mukoza Görünümü	PB (+) % (n=13)	PB (-) % (n=40)	Toplam
Anormal	84.6 (11)	15.0 (6)	32.1 (17)
Normal	15.4 (2)	85.0 (34)	67.9 (36)

(X^2=21.824, p=0.000)

Semptom varlığı ile TBB'nin tanısal verimliliği arasındaki ilişki araştırılmıştır. TBB (+) olguların hepsi (n=17) semptomatik saptanmış ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.06). En sık görülen semptom nefes darlığı (n=13), ardından öksürük (n=9) olarak belirlenmiştir. TBB'nin tanısal verimliliği ile yaş, cinsiyet, hastaların sigara öyküleri, ACE, kan kalsiyum, sedimentasyon düzeyleri ve SFT bulguları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 20). İdrar kalsiyum düzeyi ise TBB (+) olanlarda TBB (-) olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Tablo 20. TBB (+) ve TBB (-) olguların özellikleri

	Özellikler	TBB (+) (n=17)	TBB (-) (n=22)	p değeri
Demografik veriler n (%)	**Yaş** (ort,SS)	44.9 ± 12.7	43.8 ± 11.5	.685
	Cinsiyet			.389
	Kadın	13 (76.5)	14 (63.6)	
	Erkek	4 (23.5)	8 (36.4)	
	Sigara			.158
	İçen	7 (41.2)	4 (18.2)	
	İçmeyen	10 (58.8)	18 (81.8)	
	Semptom			.118
	Var	17 (100.0)	18 (81.8)	
	Yok	-	4 (18.2)	
	Extrapulmaner tut			.584
	Var	7 (41.2)	11 (50.0)	
	Yok	10 (58.8)	11 (50.0)	
Biyokimya	**Ace**	69.7 ± 59.3	72.2 ± 62.9	.844
	Kan Ca	9.3 ± 0.4	9.4 ± 0.5	.726
	İdrar Ca	232.7 ± 140.3	135.4 ± 153.6	**.004**
	Sedim	31.9 ± 20.0	33.7 ± 31.3	.644
Solunum Fonksiyon Testleri	**FEV1**	2295.3 ± 713.9	2559 ± 842.6	.347
	FEV1y	83.1 ± 17.3	91.8 ± 24.8	.181
	FVC	2992.4 ± 918.9	3283.6 ± 930.5	.292
	FVCy	86.8 ± 16.8	96.8 ± 20.5	.072
	FEV1/FVC	77.5 ± 9.8	77.4 ± 10.7	.999
	DLCO	79.5 ±26.1	84.8 ± 23.4	.243
	DLCO/VA	96.8 ± 17.5	91.9 ± 24.9	.117

PB ile tanı konanların % 85'i (n=11) semptomatik saptanmış ve en sık semptomlar öksürük (n=9) ve nefes darlığı (n=8) olarak belirlenmiştir. PB'nin tanısal verimliliği ile yaş, cinsiyet, hastaların sigara öyküleri, ACE, kan kalsiyum, idrar kalsiyum, sedimentasyon düzeyleri ve SFT bulguları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 21).

Tablo 21. PB (+) ve PB (-) olguların özellikleri

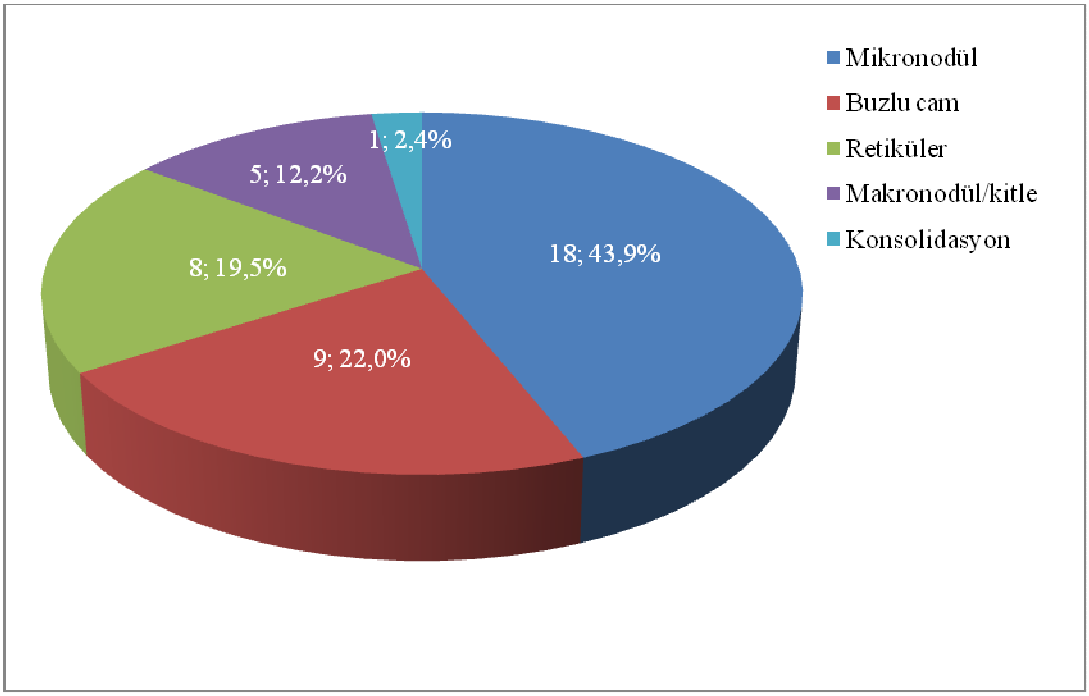
	Özellikler	PB (+) (n=13)	PB (-) (n=40)	p değeri
Demografik n (%)	**Yaş** (ort,SS)	42.3 ± 12.2	44.1 ±11.1	.733
	Cinsiyet			
	Kadın	10 (76.9)	26 (65.0)	.331
	Erkek	3 (23.1)	14 (35.0)	
	Sigara			
	İçen	-	9 (22.5)	.062
	İçmeyen	13 (100.0)	31 (77.5)	
	Semptom			
	Var	11 (84.6)	33 (82.5)	.615
	Yok	2 (15.4)	7 (17.5)	
	Extrapulmaner tut			
	Var	8 (61.5)	21 (52.5)	.570
	Yok	5 (38.5)	19 (47.5)	
Biyokimya	**Ace**	70.7 ± 48.2	63.1 ± 55.8	.490
	Kan Ca	9.2 ± 0.5	9.3 ± 0.4	.487
	İdrar Ca	149.5 ± 94.0	161.1 ± 154.0	.664
	Sedim	34.3 ± 36.3	30.1 ± 26.5	.836
Solunum Fonksiyon Testleri	**FEV1**	2621.5 ± 607.7	2533.7 ± 789.3	.508
	FEV1y	97.4 ± 19.5	88.5 ± 19.8	182
	FVC	3223 ± 772.7	3313.2 ± 989.6	.992
	FVCy	97.3 ± 19.9	94.6 ± 16.2	.508
	FEV1/FVC	81.3 ± 4.4	76.5 ± 9.9	.150
	DLCO	85.3 ± 27.6	81.5 ± 21.2	.679
	DLCO/VA	94.8 ± 24.2	92.6 ± 21.9	.577

TBİİAB'nin tanı getirisi ile hastaların yaş, cinsiyet, semptom varlığı, sigara öyküleri, ACE, kan kalsiyum, idrar kalsiyum, sedimentasyon düzeyleri ve SFT bulguları arasındaki ilişkiye bakılmış ve anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 22).

Tablo 22. TBİİAB (+) ve TBİİAB (-) olguların özellikleri

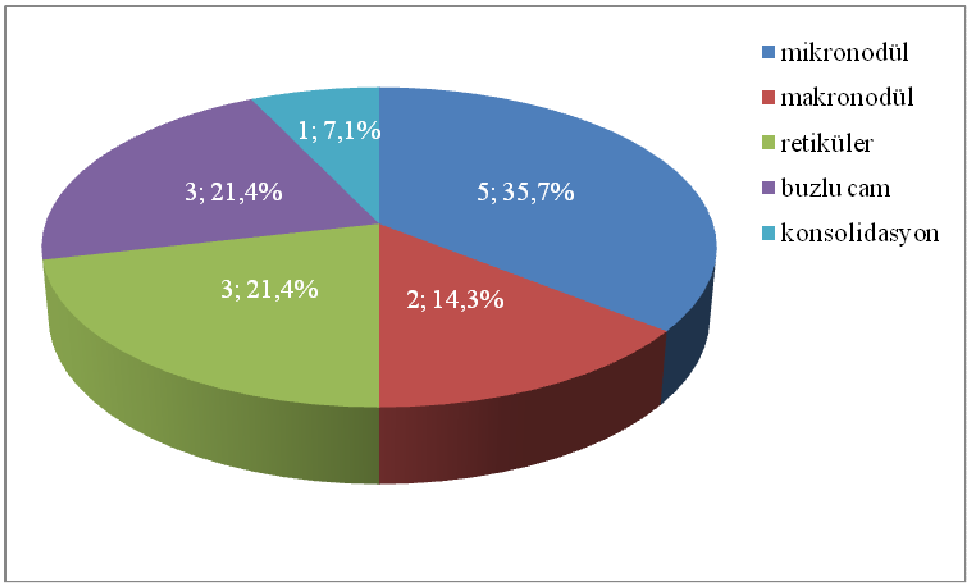
	Özellikler	TBİİAB (+) (n=9)	TBİİAB (-) (n=26)	p değeri
Demografik n (%)	**Yaş** (ort,SS)	45.7 ± 13.3	40.8 ± 9.9	.199
	Cinsiyet			
	Kadın	6 (66.7)	19 (73.1)	.512
	Erkek	3 (33.3)	7 (26.9)	
	Sigara			
	İçen	2 (22.2)	4 (15.4)	.635
	İçmeyen	7 (77.8)	22 (84.6)	
	Semptom			
	Var	7 (77.8)	22 (84.6)	.635
	Yok	2 (22.2)	4 (15.4)	
	Extrapulmaner tut			
	Var	4 (44.4)	16 (61.5)	.451
	Yok	5 (55.6)	10 (38.5)	
Biyokimya	**Ace**	84.7 ± 40.8	69.8 ± 57.2	.154
	Kan Ca	9.1 ± 0.4	9.3 ± 0.4	.233
	İdrar Ca	188.2 ± 175.8	148.8 ± 136.8	.396
	Sedim	19.5 ± 13.0	32.6 ± 27.5	.122
Solunum Fonksiyon Testleri	**FEV1**	2514.4 ± 648.3	2702.3 ± 826.2	.597
	FEV1y	87.4 ± 8.9	96.4 ± 19.8	.213
	FVC	3321.1 ± 1213.1	3368.4 ± 982.9	.624
	FVCy	91.3 ± 14.6	99.0 ± 18.1	.234
	FEV1/FVC	77.3 ± 7.1	80.0 ± 6.5	.394
	DLCO	77.6 ± 18.3	88.5 ± 26.2	.336
	DLCO/VA	95.4 ± 21.7	95.6 ± 19.4	.850

Hastaların YRBT'leri değerlendirildiğinde %64 olguda (n=41) parankim tutulumu olduğu görülmüştür. Parankim tutulumu olan olgularda ağırlıklı elementer lezyon % 43.9 ile mikronodül ardından %22 ile buzlu cam görünümü olarak değerlendirilmiştir. Hastaların YRBT'lerinde tutulum paternleri Şekil 10'da görülmektedir.



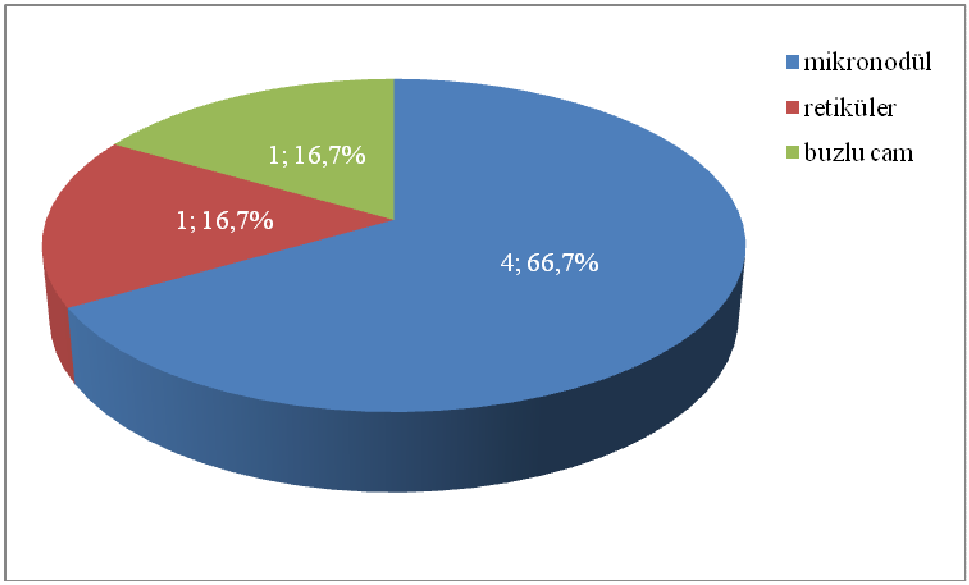
Şekil 10. Hastaların YRBT'lerindeki tutulum paternleri

Hastaların YRBT'lerindeki tutulum paternleri ile TBB (+)'liği arasındaki ilişki incelenmiş, en çok mikronodül paterninden, ardından retiküler ve buzlu cam paternlerinden tanı geldiği görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 11).



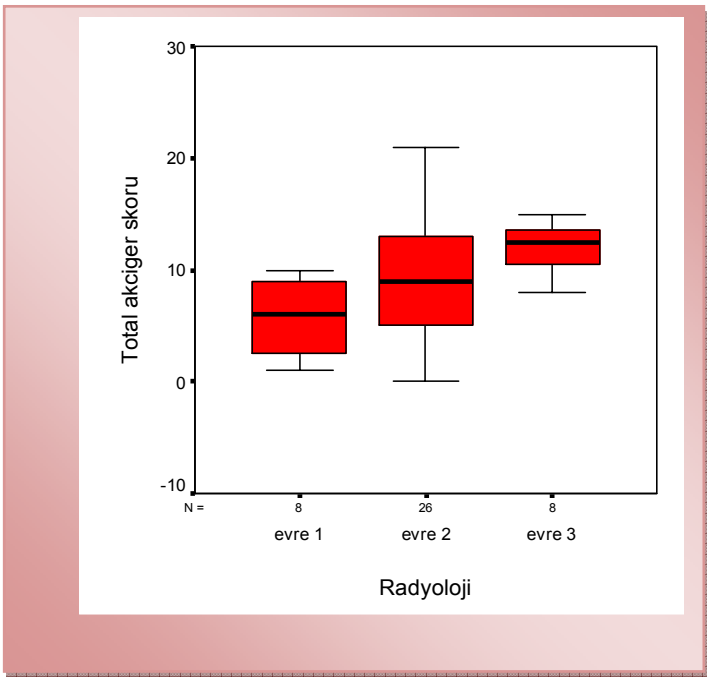
Şekil 11. TBB (+) hastaların YRBT'lerindeki tutulum paternleri

PB (+)'liği ile YRBT paternleri arasındaki ilişkiye bakıldığında en çok mikronodül varlığında PB'nin (+) olduğu görülmüş, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05) (Şekil 12).



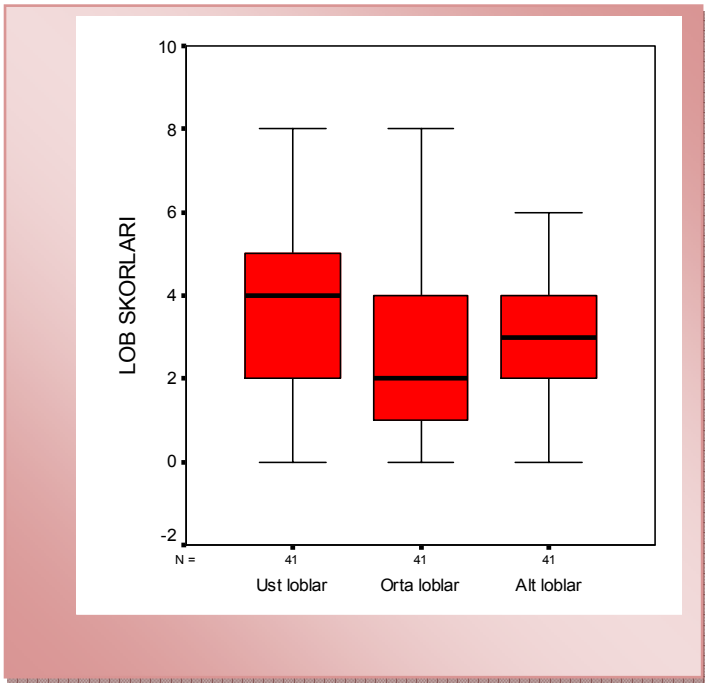
Şekil 12. PB (+) hastaların YRBT'lerindeki tutulum paternleri

Tüm hasta popülasyonumuzda total akciğer skoru ortalaması 9.1 ± 4.9 saptandı. Radyolojik evrelere göre total akciğer skorunun ortalamaları evre 1'de 5.8 ± 3.6, evre 2'de 9.2 ± 5.4 ve evre 3'de 12.0 ± 2.2 olarak tespit edildi. Radyolojik evre 1 olan 8 hastanın aslında YRBT'de parankim tutulumu olduğu görüldü. Evre 2 ve evre 3'deki parankim tutulumunun anlamlı olarak daha yaygın olduğu bulundu (Şekil 13).



Şekil 13. Total akciğer skorunun radyolojik evrelere göre ortalamaları

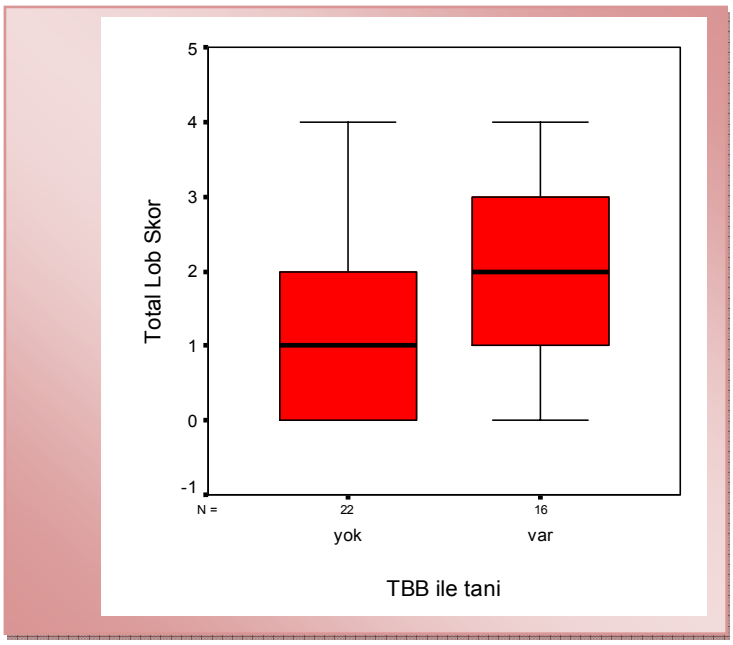
Üst loblarda ortalama değer 3.6 ± 2.4, sağ orta lob ve lingulada 2.7 ± 1.8, alt loblarda ise 3.0 ± 1.9 saptandı. Loblar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.05$). Hastalarımızda sarkoidozla uyumlu olarak üst lob predominansı olduğu görüldü (Şekil 14).



Şekil 14. Lobların ortalama skorlarına göre dağılımı

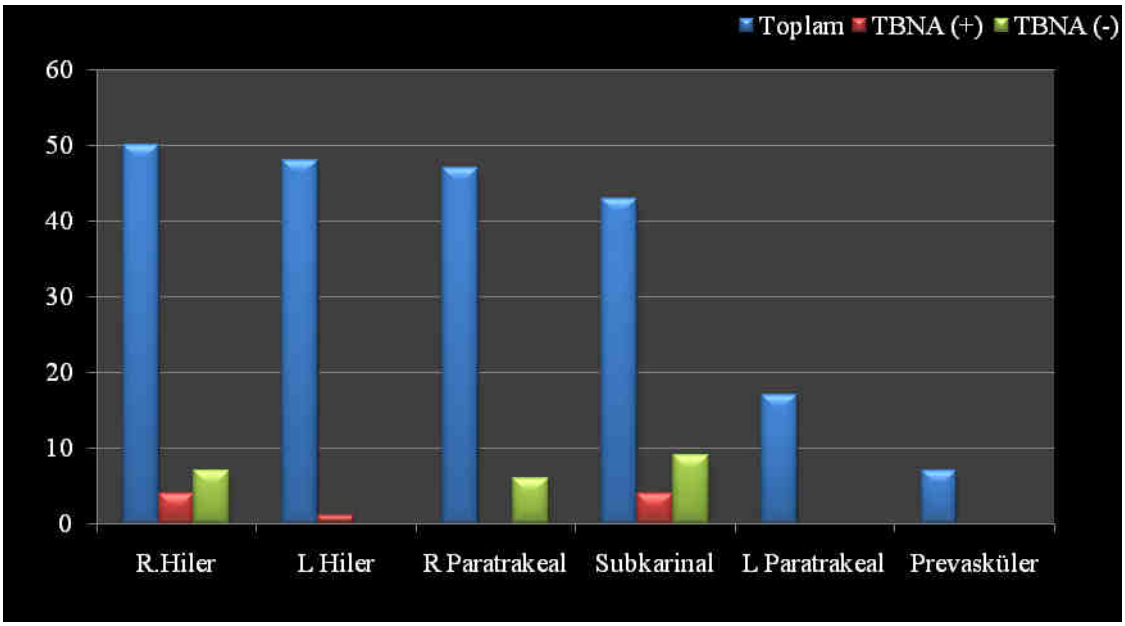
TBB (+)'liği ile total akciğer skoru arasındaki ilişkiye bakıldığında skorun TBB (+) olgularda (ortalama değer: 9.7 ± 6.1) ve TBB (-) olgularda (ortalama değer: 9.1±4.1) benzer olduğu görülmüştür (p=0.889).

TBB'nin yapıldığı lobun skoru ile TBB tanısal verimliliğine bakıldığında TBB (+) olgularda (ortalama değer: 1.8 ± 1.4) TBB (-) olgulara (ortalama değer: 1.3 ± 1) göre lob skorunun daha yüksek olduğu görülmüş, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p=0.239) (Şekil 15).



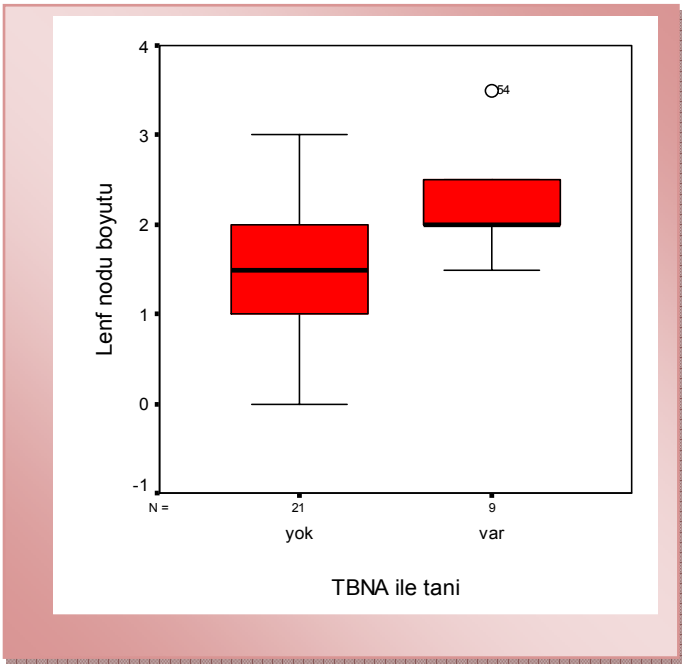
Şekil 15. TBB tanısal verimliliğinin lob skoru ile karşılaştırılması

Hastaların %89'unda (n=57) mediastinal lenf nodu büyüklüğü saptanmıştır. En sık lenf nodu büyüklüğünün olduğu istasyon sağ hiler bölge (% 87.7, n=50) olarak belirlenmiştir. Diğer bölgeler sırayla sol hiler (% 84.2, n=48) ve sağ paratrakeal (% 82.5, n=47) bölgeler olarak saptanmıştır. En çok TBİİAB ile tanı gelen istasyonlar sağ hiler ve subkarinal bölgeler olarak değerlendirilmiştir (Şekil 16).



Şekil 16. Olguların lenf nodu istasyonlarının dağılımı ve TBİİAB sonuçlarının istasyonlar üzerinde gösterimi

TBİİAB ile tanı elde edilen lenf nodlarının ortalama büyüklüğü 2.2 ± 0.5 cm olarak değerlendirilmiş, TBİİAB ile tanı konulamayan lenf nodlarının ortalama büyüklüğü ise 1.4 ± 0.7 olarak belirlenmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak belirgin anlamlı saptanmıştır (p=0.007) (Şekil 17).



Şekil 17. TBİİAB tanısal verimliliğinin lenf nodu boyutuyla karşılaştırılması

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Sarkoidoz hem her iki cinsiyette hem de tüm ırk ve yaşlarda görülebilir. Hastalığın başlama yaşı en sık 20-40 yaşlar arasıdır, kadınlarda 50 yaş üzerinde ikinci bir sık görülme dönemi vardır. ACCESS çalışmasında olguların 35-45 yaşlar arasında yoğunlaştığı, katılan hastaların yaklaşık 1/3'ünün ise 50 yaş üzerinde olduğu bildirilmiştir (4). Ülkemizde TTD Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun 2007 yılında tamamlanan 2 yıllık çalışmasında ise ortalama yaş 45, bunların 2/3'ü kadın ve kadınlarda hastalığın başlama yaşı erkeklere göre 10 yaş daha geç bulunmuştur (5). Bizim çalışmamızda ise önceki literatürlerle benzer olarak olguların % 70.3'ünü kadın hastalar oluşturmuş ve ortalama yaş 43 bulunmuştur. Yaş ortalaması açısından cinsiyet grupları arasında fark saptanmamıştır.

Hastalarımızın semptom dağılımı, Türkiye'deki en fazla hasta katılımıyla gerçekleşen ve ülkemizin sarkoidoz profilini en iyi yansıtan TTD'nin henüz yayın aşamasında olan çalışmasıyla (19) karşılaştırılmış ve en sık semptomun bizim çalışmamızda nefes darlığı iken diğer çalışmada öksürük olması dışında benzer sonuçlar bulunmuştur (Tablo 23).

Hastalarımızın ekstrapulmoner tutulumları da dünyada ve ülkemizde yapılmış olan iki büyük çalışmayla (ACCESS ve TTD'nin çalışması) karşılaştırılmış ve benzer sonuçlar elde olunmuştur (20, 21) (Tablo 24).

Tablo 23. Olguların semptom dağılımının TTD'nin çalışmasıyla karşılaştırılması

SEMPTOM	TTD n (%)	GUTF n (%)
Nefes darlığı	118(40.3)	**33(51.6)**
Öksürük	**156(53.2)**	29(45.3)
Göğüs ağrısı	66(22.5)	18(28.1)
Eklem ağrısı	31(17.1)	13(23.3)
Balgam	40(13.7)	7(10.9)
Halsizlik	113(38.6)	7(10.9)
Kilo kaybı	53(18.1)	3(4.7)
Ateş	**39(13.3)**	**2(3.1)**

Sarkoidoz tanısında, uyumlu klinik ile beraber nonkazeifiye granülomların histopatolojik olarak gösterilmesi ve bunu yapabilecek diğer nedenlerin dışlanması gereklidir (1). Tanıda FOB kolay tolere edilebilir oluşu, alternatiflerine göre daha az invaziv oluşu, birçok farklı alandan örnekleme yapılmasına izin vermesi nedeniyle önemli bir araçtır (44).

Çalışmamızda pulmoner sarkoidozu olan olgular retrospektif olarak incelenerek FOB tanı verimliliğini etkileyen faktörler ve YRBT bulgularının tanı getirisindeki yeri araştırılmış, FOB sırasında alınabilecek TBB, PB ve TBİİAB'nin tanısal verimliliği ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Tablo 24. Olguların ekstrapulmoner tutulumlarının diğer çalışmalarla karşılaştırılması

ORGAN	ACCESS n(%)	TTD n(%)	GUTF n(%)
Akciğer	699(95)	290 (99)	64 (100)
Deri (eritema nodozum dışı)	117 (15.9)	48(16,4)	9 (14.1)
Eritema Nodozum	61 (8.3)	32 (10.9)	17 (26.6)
Tükrük bezi/parotis	29(3.9)	4 (14,3)	2 (3.1)
Periferik lenf nodu	112 (15.2)	39 (13,3)	10 (15.6)
Eklem/kemik	4(0.5)	17 (6,8)	8 (12.5)
Gastrointestinal sistem	85 (11.5)	16 (6,3)	2 (3.1)
Göz	87 (11.8)	15 (5,9)	5 (7.8)
Sinir Sistemi	34 (4.6)	8 (3,4)	-
Kalp	17 (2.3)	6 (3,3)	-
Üst Hava Yolları	22 (3)	3 (1,1)	-
Tiroid		3(2,5)	-
Böbrek	5(0.7)	2(0,9)	-
Kas	3 (0.4)		-

Transbronşial biyopsi, hastalığın herhangi bir evresinde uygulanabilir. Deneyimli ellerde komplikasyon oranı düşüktür. Yapılan çalışmalarda TBB'nin tanısal verimliliğinin % 40-90 arasında değiştiği bulunmuştur (1, 31, 44, 45, 46). Parankim tutulumu yani hastalığın evresinin yükselmesi, alınan biyopsi sayısının yeterli (4-6 biyopsi) olması ve birden fazla lobdan biyopsi yapılması tanısal verimliliği artıran parametrelerdir (43, 47, 48, 49). Bizim çalışmamızda TBB yapılan hastaların %43.6'sına tanı konulmuştur. Bu oran literatürlerle benzer olmakla beraber alt sınırda

bulunmuştur. Bu durum alınan biyopsi sayısının yetersiz olma ihtimaline, % 5.1 (n=3) hastada kanama komplikasyonu nedeniyle sadece bir tane biyopsi alınabilmiş olmasına, % 6.8 hastada (n=4) uygun olmayan lobdan işlem yapılmış olmasına ve tüm hastalarda işlemin sadece bir lobdan yapılmasına bağlı olabilir.

Radyolojik evrelerle TBB tanısal verimliliği birçok kişi tarafından araştırılmıştır. Morales ve ark. Evre 1'de %60, evre 2'de %76 bulmuşlardır (50). Descombes ve ark evre 1'de %56, evre2 ve 3'de %75 bulmuşlardır (51). Bizim çalışmamızda da TBB (+)'liği Evre 1'de % 23.5 bulunurken Evre 2'de %64.7 bulunmuştur. Evre 2'de Evre 1'e göre tanısal verimliliğin daha yüksek olması önceki çalışmalarla benzer olmakla birlikte Evre 1'deki çok düşük tanısal oran yine yetersiz biyopsi sayısıyla açıklanabilir. Birçok araştırmacı Evre 2 hastalıkta 4-6 örneğin, Evre 1 hastalıkta ise daha fazla (10'a kadar) örneğin gerekli olduğu görüşündedir (44).

Irk da TBB (+)'liğini etkileyen faktörler arasındadır. Torrington ve ark yaptığı bir çalışmada zencilerde beyazlara göre daha yüksek TBB tanı oranı saptanmıştır (% 74'e % 50) (52). Bizim hasta popülasyonumuzun da beyazlardan oluşması nedeniyle tanı oranımız alt sınıra yakın çıkmış olabilir.

Sarkoidozda yapılan tanı amaçlı TBB'ye tüm evrelerde PB'nin, Evre 1 ve 2'de ise TBİİAB'nin eklenmesi tanı oranını artırır (28, 45, 52, 53). Torrington ve ark çalışmasında TBB'ye PB'nin eklenmesinin tanısal verimliliği % 14 artırdığı (52), Halme ve ark çalışmasında ise bu oranın % 8 olduğu bulunmuştur (53). TBB'ye TBİİAB'nin eklenmesine bakıldığında Morales ve ark çalışmasında tanısal oranın % 10-23 artacağı (50), Leonard ve ark çalışmasında ise bu oranın % 23 olduğu bulunmuştur (45). Bizim çalışmamızda ise TBB'ye PB'nin eklenmesiyle tanısal

verimlilik % 7.8 oranında, TBB'ye TBİİAB'nin eklenmesiyle ise % 12.9 oranında artış göstererek önceki literatürlerle uyumlu bulunmuştur. Her üç tanı yönteminin birleştirilmesiyle de tanı oranı % 18.3 artış göstermiştir. Sarkoidoz tanısında her üç tanı yönteminin beraber kullanılmasının tanısal verimliliği en yüksek düzeyde artırdığı bulunmuştur.

TBB tanısal verimliliği ile, Boer ve ark çalışmasında olduğu gibi semptomlar, ACE düzeyi, sedimentasyon, solunum fonksiyon bozukluğu arasında ilişki bulunamamıştır (43). Çalışmamızda önceki literatürlerde bulunmayan TBB (+)'liği ile idrar kalsiyum düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. TBB ile tanı gelen olguların idrar kalsiyum düzeyleri TBB ile tanı gelmeyen olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hiperkalsiüri sarkoidozlu hastalarda hiperkelsemiden 2 kat fazla görülür. 1,25$(OH)_2$D3'ün makrofajlardan kontrolsüz salınımı ile ilişkilidir. Artmış granülom yükünün bir belirtecidir (54). TBB (+) olgularda yüksek oluşu bu artmış granülom yükünün etkisi olarak açıklanabilir.

Sarkoidoz tipik YRBT paternleriyle karakterizedir. Mikro ve makronodüller, irregüler interlobüler septa kalınlaşması, buzlu cam görünümü, konsolidasyon, fibrozis ve bal peteği görünümü olabilir. Çalışmamızda artmış TBB tanısal verimliliği ile YRBT paternlerinin ilişkili olmadığı ancak TBB (+) olgularda mikronodül paterninin belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu da olgu grubumuzun nerdeyse yarısının YRBT'sinin mikronodül paterninde olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Literatürde bu anlamda yapılan sadece bir çalışma mevcuttur. Boer ve ark'nın yaptığı bu çalışmada artmış TBB tanısı ile retiküler ve buzlu cam paterni ilişkili bulunmuştur. Nodüllerin, daha yaygın bulunmasına rağmen dağılımlarının yamasal olması nedeniyle TBB tanısal

verimliliğinde başarısız olduğu savunulmuştur (43). Bu anlamda başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Önceki çalışmalarda akciğer grafisinde en çok tutulumun olduğu lobdan alınan biyopsinin tanısal gelme olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur (48). Boer ve ark'nın yaptığı çalışmada YRBT'de parankimal hastalığın yaygın olduğu lobdan alınan biyopsinin tanısal verimlilikle ilişkili olduğu bulunmuştur (43). Çalışmamızda da benzer şekilde TBB (+) olguların TBB (-) olgulara göre biyopsi alınan lobdaki parankimal tutulumunun daha yaygın olduğu görülmüştür, ancak vaka sayımızın yetersiz olması nedeniyle bu sonuç istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Sarkoidozda YRBT'de üst lob predominansı olduğu bilinmektedir (39, 41). Çalışmamızda da üst lob skoru diğer loblardan anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ve sarkoidozdaki tipik üst lob predominansı ile uyumlu bulunmuştur.

Sarkoidoz önemli oranda endobronşial tutulum yapar. Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda PB'nin tanısal verimliliği % 45-71 arasında değişik oranlarda verilmiştir. PB (+)'liği en çok mukoza görünümü ile ilişkilendirilmiştir. Bunun yanında hasta popülasyonunun ırk ve evre dağılımı, alınan biyopsi sayısı da PB tanısal verimliliğini etkileyen faktörler olarak öne çıkmıştır (28, 52, 53, 55, 56, 57). Bizim çalışmamızda PB (+)'liği tüm hasta grubunda %24.5 bulunmuştur. Önceki literatürlere göre düşük saptanan bu oran bizim çalışma grubumuzdaki hastaların mukozasının çoğunlukla normal olması (% 31 anormal mukoza, % 69 normal mukoza), ırksal nedenler ve alınan biyopsi sayısının yetersiz olabileceği ile ilişkilendirilmiştir.

Sarkoid granülomları respiratuvar sistemin herhangi bir yerini tutabilir. Mukozal anormallikler konusunda uyanık olmak doğru tanının konmasında önemlidir (44).

Armstrong ve ark'nın 101 hastalık çalışmasında hastalarının birçoğunda anormal mukozal görünüm saptanmış, bu da yüksek tanısal verimlilik ile ilişkilendirilmiştir (evre 1 için % 58, evre 2 için %62, evre 3 için ise %46). PB (+)'liği anormal mukoza varlığında normal mukozaya göre daha yüksek saptanmıştır (% 91'e %37) (55). Bilaçeroğlu ve ark çalışmasında evre 1 veya evre 2 hastaların yarısında, evre 3 hastaların ise % 83'ünde anormal mukoza görünümü saptanmış ve PB'nin tanı oranı % 49 bulunmuş (28). Bjermer ve ark'nın çalışmasında tüm hasta popülasyonunda PB (+)'liği % 45 çıkarken, mukozal anormallik olan hastalarda bu oran % 70.6'ya çıkarken, mukozası normal olanlarda % 35.6 bulunmuştur (56). Shorr ve ark. çalışmasında ise havayolu anormalliği olan hastalarda PB (+)'liği normal mukozaya sahip olanlara göre 7 kat daha yüksek bulunmuştur (57). Bizim çalışmamızda da önceki literatürlerle benzer olarak anormal mukozadan alınan PB'nin tanısal verimliliği normal mukozaya göre anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır (% 84.6'ya % 15.4) ve en yaygın mukozal anormallikler mukozada ödem ve vaskülarizasyon artışı olarak belirlenmiştir. Çalışma grubumuzun büyük çoğunluğunun normal mukozaya sahip olması PB tanısal verimliliğimizin düşük olmasını açıklayabilir. PB (+)'liğinin hastalardaki daha yaygın ve ciddi pulmoner inflamasyonun belirteci olabileceği tartışılmaktadır (42).

Bronşial mukozanın normal olarak değerlendirilmiş olması endobronşial tutulum olasılığını ortadan kaldırmamaktadır. Yapılan çalışmalarda normal mukoza görünümüne rağmen PB'nin tanısal verimliliği % 20-44 arasında değişmektedir (55, 56, 57, 58). Her ne kadar bizim çalışmamızda normal mukozaya sahip hastaların yalnızca % 15.4'ünde tanı konulmuş olsa da mukoza değerlendirmesinin subjektif olması, önceki literatürlerde daha yüksek oranlar çıkması ve PB'nin komplikasyonu düşük, kolay uygulanabilir bir metod olması ve diğer biyopsilere eklenmesiyle tanısal verimliliği artırması nedeniyle

sarkoidozda bronkoskopi prosedüründe mutlaka uygulanması gerektiği düşünülmektedir.

Irksal farklılıklar da PB tanısal verimliliğini etkiler. Torrington ve ark'nın çalışmasında siyahlarda PB (+)'lik oranı % 85 bulunurken beyazlarda bu oran % 38 saptanmıştır ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (52). Bizim hasta popülasyonumuzun tamamının beyazlardan oluşması nedeniyle de PB (+)'lik oranımız önceki çalışmalardan düşük çıkmış olabilir.

Hastalığın evresi ile PB' nin tanısal verimliliği arasındaki ilişki hakkında farklı bildiriler mevcuttur. Hastalığın evresi ile PB (+)'liğinin ilişkili bulunmadığını belirten yayınların yanısıra; Evre III olgularla kıyaslandığında Evre I ve Evre II olgularda daha yüksek oranda tanı getirisi olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (52, 55). Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla uyumlu olarak en yüksek PB tanı oranı Evre 1 ve 2'de elde olunmuştur, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda aynı zamanda daha önceki literatürlerde bakılmamış olan, YRBT tutulum paternleriyle PB tanısal verimliliği arasındaki ilişkiye bakılmış ve en çok mikronodül varlığında PB (+) olduğu görülmüş, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu anlamda, daha çok hasta sayısıyla daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da PB tanısal verimliliği pulmoner semptomlarla ya da biyokimyasal parametrelerle ilişkili bulunmamıştır (52, 57). Kiezsko ve ark'nın çalışmasında PB (+) olguların PB (-) olgulara göre daha düşük SFT değerlerine sahip oldukları ancak sadece VC'nin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (42). Shorr ve ark'nın çalışmasında da benzer olarak PB (+) olguların

FEV1 ve FVC değerlerinin PB (-) olgularınkine göre 10 birim daha düşük olduğu bulunmuştur (57). Bizim çalışmamızda ise önceki çalışmalardan farklı olarak PB sonuçlarının SFT değerleriyle ilişkisi olmadığı bulunmuştur.

Sarkoidozlu hastaların sıklıkla büyümüş hiler ve mediastinal lenf nodları vardır (44). Bizim çalışmamızdaki olguların da %89'unda hiler ve mediastinal lenf nodu büyüklüğü saptanmıştır. En sık lenf nodu büyüklüğünün olduğu istasyon sağ hiler bölge (% 87.7) olarak belirlenmiştir.

TBİİAB, Evre 1 ve 2 sarkoidozda güvenli, etkili ve tercih edilecek bir tanı yöntemidir(44, 45, 50, 59). İlk olarak 1949'da rijid bronkoskopiyle uygulanmış ve Evre 1 ve 2'de tanısal verimliliği % 66 olarak bildirilmiştir. Sarkoidozda FOB ile TBİİAB'yi ilk tanıtan 1989'da Wang ve ark'nın çalışması olmuştur. 20 hastalık (12'si Evre 1, 8'i Evre 2) çalışma grubunda TBİİAB ile tanı oranı % 90 bulunmuştur. Bu denli yüksek tanısal oran lenf nodlarında akciğer parankimine göre daha fazla granülom olduğunu düşündürmüştür (59). Morales ve ark.51 hastada TBİİAB örneklerini incelemişlerdir. Evre 1'de tanısal verimlilik % 53 çıkarken Evre 2'de % 48 gelmiştir (50). Leonard ve ark'nın çalışmasında ise TBİİAB tanısal verimliliği % 50 bulunmuştur (45). Bizim çalışmamızda TBİİAB tanısal verimliliği önceki literatürlerden daha düşük olarak % 25.7 bulunmuştur. Bu durum, uygun olmayan lenf nodu istasyonundan yetersiz sayıda örnek alınması, çoğunlukla sadece bir lenf nodundan örnekleme yapılması, küçük gauge'li iğne kullanılması dolayısıyla materyalin yetersizliği gibi nedenlerle açıklanabilir. Önceki çalışmalarda TBİİAB (+)'liği Evre 1'de Evre 2'ye göre daha yüksek oranda bulunmuş ve bu durum Evre 1'deki lenf nodlarının daha yüksek oranda granülom yüküne sahip olabileceği şeklinde açıklanmıştır (28, 45, 50, 60). Çalışmamızda önceki çalışmalardan farklı olarak TBİİAB ile Evre 2'de daha yüksek

oranda tanı elde edilmiştir. Yakın dönemde Trisolini ve ark tarafından yapılan bir çalışmada iki lenf nodu istasyonundan örnek alınması bir lenf noduna göre anlamlı olarak (+) TBİİAB ile ilişkili bulunmuştur (% 92.5'e % 65) (61). Başka bir çalışmada 18 gauge'li iğnenin sarkoidoz tanısında gerekli olduğu, 22 gauge'nin tanıda yetersiz sitolojik örnek verdiği gösterilmiştir (44). Kliniğimizde 22 gauge'li iğne kullanılması da bizim TBNA tanısal verimliliğimizin düşük olmasını açıklayabilir. Yine Trisolini ve ark'nın çalışmasında ortalama lenf nodu boyutları 1.85 ± 0.43 olarak ölçülmüş ve TBİİAB (+)'liği konusunda en başarılı lenf nodu istasyonları sağ paratrakeal (% 77) ve subkarinal (% 73) lenf nodları olarak belirtilmiştir (61). Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde TBİİAB ile tanı elde edilen lenf nodlarının ortalama büyüklüğü 2.2 ± 0.5 cm, TBİİAB ile tanı konulamayan lenf nodlarının ortalama büyüklüğü ise 1.4 ± 0.7 olarak belirlenmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak belirgin anlamlı saptanmıştır. En çok TBİİAB ile tanı gelen istasyonlar ise sağ hiler ve subkarinal bölgeler olarak değerlendirilmiştir.

TBİİAB'nin TBB'ye eklenmesiyle tanısal verimlilik sonuçlarıyla ilgili de çalışmalar yapılmıştır. Morales ve ark'nın çalışmasında TBB'ye TBİİAB'nin eklenmesiyle tanısal verimlilik Evre 1'de % 60'dan % 83'e, Evre 2'de % 76'dan % 86'ya yükselmiştir (50). Başka bir çalışmada TBB'ye TBİİAB'nin eklenmesiyle tanısal verimlilik % 58'den % 91.6'ya çıkmıştır (45). Trisolini ve ark'nın yaptığı çalışmada ise TBB'ye TBİİAB'nin eklenmesiyle tanı oranı Evre 1'de % 41'den % 88'e, Evre 2'de ise % 79'dan % 90'a çıkmıştır (61). Bizim çalışmamızda da benzer olarak TBB'ye TBİİAB'nin eklenmesi tanı oranını % 12.9 artırırken, PB'ye TBİİAB'nin eklenmesi ile tanı oranının % 24 arttığı görülmüştür.

Çalışmamızda TBİİAB (+)'liği ile semptom varlığı, biyokimyasal testler, SFT bulguları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızın retrospektif olması, FOB sırasında alınan biyopsi sayılarının not edilmemiş olması, her hastaya tüm biyopsi işemlerinin yapılmamış olması çalışmanın limitasyonlarını oluşturmaktadır.

Sonuçta; tüm hasta popülasyonumuzda FOB ile tanı oranımız % 60.3 saptanmıştır. TBB tanısal verimliliğimiz % 43.6, PB tanısal verimliliğimiz % 24.5, TBİİAB tanı oranımız ise % 25.7 bulunmuştur. TBB (+)'liği ile idrar kalsiyum yüksekliği ilişkili bulunmuş, TBB (+) gelen olguların lob skoru daha yüksek saptanmıştır. YRBT paterni ile TBB (+)'liği arasında ilişki saptanmamış ancak TBB (+) olgularda en çok mikronodül paterni olduğu görülmüştür. PB (+)'liği ile en çok mukozal anormalliğin ilişkili olduğu görülmüş, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla bereber PB (+) olguların YRBT'lerinde mikronodül paterninin daha yaygın olduğu görülmüştür. TBİİAB (+)'liği ile lenf nodu boyutları ilişkili bulunmuş, tanı gelen lenf nodu boyutlarının gelmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı oranda büyük olduğu görülmüştür. Hastalarımızın YRBT'lerinde üst lob skorlarının diğer loblardan anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüş ve sarkoidozdaki tipik üst lob predominansı ile uyumlu bulunmuştur. TBB, PB ve TBİİAB'nin tek başına kullanılmasındansa birlikte kullanılmasıyla tanı oranının arttığı ve en yüksek tanısal verimliliğin her üç tanı yönteminin beraber kullanılmasıyla elde olunduğu görülmüştür.

6. ÖZET

Sarkoidoz tanısında fiberoptik bronkoskopi (FOB) kolay tolere edilebilir oluşu, alternatiflerine göre daha az invaziv oluşu, birçok farklı alandan örnekleme yapılmasına izin vermesi nedeniyle önemli bir araçtır. Çalışmamızda amacımız, kliniğimizde sarkoidoz tanısı konulan olguların değerlendirmesini yapmak, FOB ile sarkoidoz tanısı konma oranını tespit etmek, FOB sırasında alınan biyopsilerin tanısal verimliliğini etkileyebilecek faktörleri bulmak ve YRBT bulgularının tanı getirisindeki yerini araştırmaktır.

Şubat 2000- Ocak 2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğine başvuran ve sarkoidoz tanısı alan hastalar dosya ve radyoloji arşivlerinden tarandı. BT görüntüleri deneyimli bir radyolog tarafından bronkoskopi ve solunum fonksiyon testi sonuçları bilinmeden retrospektif olarak okundu. Toplam 64 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgularımızın % 29.7'sini (n=19) erkek ve % 70.3'ünü (n=45) kadın hastalar oluşturmaktaydı. Yaş ortalaması 43.4 ± 11.5 (min-max: 21-67) yıl olarak saptandı. Çalışmaya alınan 64 hastanın 58'ine (% 90.8) FOB yapılmıştı. Bunların % 60.3'üne (n=35) FOB ile tanı konulmuştu. FOB ile TBB yapılan hastalarda tanısal verimlilik % 43.6 saptandı. TBB'nin yapıldığı lobun skoru ile TBB'nin tanısal verimliliğine bakıldığında TBB (+) olgularda TBB (-) olgulara göre lob skorunun istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da daha yüksek olduğu görüldü (1.8 e karşın 1.3, sırasıyla). PB'nin tanısal verimliliğinin anormal bronşial mukoza görünümü ile ilişkili olduğu görüldü. Genel hasta popülasyonunda PB ile tanı oranı % 24.5 çıkarken, anormal mukoza görünümü olan hastalarda bu oran % 84.6'ya çıktı (p=0.000). Hastaların %89'unda (n=57) mediastinal lenf nodu büyüklüğü saptandı. En sık lenf nodu büyüklüğünün olduğu istasyon sağ hiler bölge (% 87.7, n=50) olarak belirlendi.

TBİİAB ile tanısal verimlilik % 25.7 saptandı. En çok TBİİAB ile tanı gelen istasyonlar sağ hiler ve subkarinal bölgeler olarak bulundu. TBİİAB ile tanı elde edilen lenf nodlarının ortalama büyüklüğü tanı elde edilemeyenlerinkinden anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.007).

TBB, PB ve TBİİAB'nin tek başına kullanılmasındansa birlikte kullanılmasıyla tanı oranının arttığı ve en yüksek tanısal verimliliğin her üç tanı yönteminin beraber kullanılmasıyla elde olunduğu görüldü. Ayrıca YRBT'nin tanıda yol gösterici olması açısından gerekli olduğu sonucuna varıldı.

7. SUMMARY

Flexible bronchoscopy is a well-tolerated, less invasive procedure in diagnosis of sarcoidosis and it allows tissue sampling from several different anatomic sources. This study aimed to evaluate the clinical presentations of our sarcoidosis cohort, to findout the diagnostic yield of FOB and its diagnostic modalities, and to evaluate the number of factors that might influence on the diagnostic yields of the procedures. As a secondary outcome the relation of high resolution computed tomography (HRCT) findings and the bronchoscopic diagnostic procedures were also evaluated.

Patients with diagnosis of sarcoidosis were retrospectively recruited from the archives of Gazi University School Of Medicine, Department Of Pulmonary Medicine for a time period of Feb 2000 to Jan 2010. Demographic data, pulmonary function results and the site and results of FOB modalities were recorded from patient files. HRCT scans were retrospectively assessed in random order by an experienced observer without knowledge of the bronchoscopy result or lung function tests. 64 cases had complete data and the others with incomplete data were excluded from study.

Twenty nine point seven % of cases (n=19) were male while 70.3 % (n=45) were female. The mean age value was 43.4 ± 11.5 (min-max: 21-67). In 60.3% the definitive diagnosis was established by bronchoscopy. The diagnostic yield of TBB was % 43.6. Although it did not reach statistical significance, the lobar HRCT score in the sampled lobe was associated with a positive TBB. Bronchial mucosa appearance was significantly related with positive PB. The diagnostic yield of PB was % 24.5 in general patient population however in patients with abnormal mucosa this rate was increased up to % 84.6 (p=0.000). 89 % of patients (n=57) had enlarged mediastinal

lymph nodes. The most frequent location was right hilar lymph node (87.7 % n=50). The diagnostic yield of transbronchial needle aspiration (TBNA) was 25.7 %. Right hilar and subcarinal lymph nodes were the most diagnostic sites. The diagnostic yield was significantly higher in patients who had larger size of lymph nodes (p=0.007).

The diagnostic yield was significantly higher when all the diagnostic procedures including TBB, PB and TBNA performed together. Hence, HRCT may be useful to lead clinician to increase diagnostic yield of bronchoscopic procedures.

8. KAYNAKLAR

1. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Comitee 1999. Am J Respir Crit Car Med 1999; 160(2): 736-55.

2. Robert P. Baughman,Elyse E. Lower. Disorders of the Immune System, Connective Tissue, and Joints. Harrison's Principles of Internal Medicine. Part 14, Section 2.

3. O. P. Sharma. Definition and history of sarcoidosis. Eur Respir Mon, 2005; 32: 1-12.

4. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager Jr, Bresnitz EA et al. Clinical Characteristics of Patients in a Case Control Study of Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:1885-9

5. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, Cetinkaya E., Turker H., Uzaslan E. et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. Respiratory Medicine 2009; 103, 907-912

6. Freemer M, King T.E. The ACCESS study. Characterization of Sarcoidosis in the United States. Am J Respir Crit Care Med 2001;164: 1754-55.

7. Newman LS. Aetiologies of sarcoidosis. Eur Respir Mon 2005;32:23-48.

8. Moller DR. Etiology of sarcoidosis. Clin Chest Med 1997;18:695-707.

9. Kumbasar ÖÖ, Sarkoidoz. Solunum 2008; Vol:10 Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları Özel Sayısı: 9-17.

10. Rybicki B, Ianuzzi MC, Frederick MM, Thompsan BW, Rossman MD, Bresnitz EA 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.

11. Sverrild A, Backer V, Kyvik KO, Kaprio J, Milman N, Svendsen CB, et al. Heredity in sarcoidosis:a registry-based twin study. Thorax 2008;63:894-6.

12. Ianuzzi MC, Rybicki BA. Genetics of sarcoidosis. Candidate genes and genom scans. Proc Am Thorac Soc 2007; 4: 108-16.

13. Carter AB M.D, Hunninghake GW M.D. Samter's Immunological Diseases. Section V, Part 47

14. Moller DE, Chen ES. What causes sarkoidosis. Curr Opin Pulm Med 2002; 8: 429-34.

15. Gupta D, Aqqarwal AN, Jindal SK. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. Eur Respir J 2007 May 30.

16. Steven R. Hamilton Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. Infectious, Inflamatory and Demyelinating Disease, Part 59. Sarcoidosis. Volume 3, Section 11.

17. Moller RB, Systemic Sarcoidosis, Fishman AP (ed), Pulmonary Disease and Disorders. Third Edition, New York. McGraw-Hill 1998; 1 (69): 1055-1068.

18. J.P. Lynch, E.S. White. Pulmonary Sarcoidosis. Eur Respir Mon, 2005, 32, 105-129.

19. Kiter G, Musellim B, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, Yenturk E et. al (Sarcoidosis Working Group of Turkish Thoracic Society). Clinical Presentatitons and Diagnostic Work-up in a Series of Turkish Sarkoidosis Cases (data on file).

20. ACCESS Research Group Design of A Case Control Etiology Study of Sarcoidosis (ACCESS). J Clin Epidemiol 1999;52: 1173-1186.

21. Sarcoidosis Working Group of Turkish Thoracic Society. Extrapulmonary Involvement in Turkish Patients With Sarcoidosis (data on file).

22. Erdoğan Y., Samurkaşoğlu B. Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları 2006; 2. Baskı: 169-95.

23. Doğanay A, Kumbasar ÖÖ. Güncel Bilgiler Işığında Sarkoidoz. Türk Tüberküloz ve Toraks Derneği Yayını.

24. Fraser GF. Diagnosis of Disease of the Chest, Fourth Edition, Philadelphia: W.B.Saunders Company 1999; 3(41):1533-1583.

25. Owen J Dempsey, Edward W Paterson, Keith M Kerr, Alan R Denison. Sarcoidosis. BMJ 2009;339:b3206.

26. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. Clin Chest Med 2004; 25:521- 30.

27. Judson MA, Thompson BW, Rabin DL, Steimel J, Knattereud GL, Lackland DT et al. The Diagnostic Pathway to Sarcoidosis. Chest 2003;123;406-412.

28. Bilaceroglu S, Perim K, Günel O, Cağirici U, Büyükşirin M. Combining transbronchial aspiration with endobronchial and transbronchial biopsy in sarcoidosis. Monaldi Arch Chest Dis 1999; 54:217-223.

29. Tabak L, Agirbas E, Yilmazbayhan D, Tanyeri H, Güç U. The value of labial biopsi in the differentiation of tuberculosis from sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2001 Jun; 18 (2): 191- 5.

30. Armstrong R, Wilson AG. Imaging of Disease of the Chest, Third Edition, London. Mosby 2000; 637-655.

31. Costabel U, Ohshimo S, Guzman J. Diagnosis of sarcoidosis**,** Current Opinion in Pulmonary Medicine 2008 Sep, 14 (5);455-461

32. Terstein AS et al. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. Chest 2007; 132:1949-53.

33. Judson MA. The management of sarcoidosis by the primary care physician. The Am J Med 2007; 120: 403-7.

34. Ziegenhagen MW, Rothe ME, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Bronchoalveoler and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. Eur Respir J 2003; 21:407-413.

35. Baughman R.P., Lower E.E. Therapy for sarcoidosis. Eur Respir Mon 2005;32:301 15.

36. BTS guideline. Sarcoidosis. Thorax 2008;63(Suppl V):v1-v58

37. Miller BH, Rosado de Christenson ML, McAdams HP, Fishback NF. Thoracic sarcoidosis: radiologic-pathologic correlation. RadioGraphics 1995; 15:421-437.

38. Conant EF, Glickstein MF, Mahar P, Miller WT. Pulmonary sarcoidosis in the older patient: conventional radiographic features. Radiology 1988;169:315-319.

39. Lync JP. Computed tomographic scanning in sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 2003;24:393-418.

40. J. A. Verschakelen. Sarcoidosis: imaging features. Eur Respir Mon, 2005, 32, 265-283

41. Achala S. Vagal, MD, Ralph Shipley, MD, Cris A. Meyer, MD. Radiological manifestations of sarcoidosis. Clinics in Dermatology (2007) 25, 312-325.

42. Kieszko R, Krawiczyk P, Michnar M, Chocholska S, Milanowski J. The yield of endobronchial biopsy in pulmonary sarcoidosis: connection between spirometric impairment and lymphocyte subpopulations in bronchoalveolar lavage fluid. Respiration 2004; 71:72-76.

43. Boer S de, Milne D G, Zeng I et al. Does CT scanning predict the likelihood of a positive transbronchial biopsy in sarcoidosis?. Thorax 2009; 64:436-39.

44. Chapman JT, Mehta AC. Bronchoscopy in sarcoidosis: diagnostic and therapeutic interventions. Curr Opin Pulm Med 2003; 9(5):402-7.

45. Leonard C, Tormey VJ, O'Keane C, Burke CM. Bronchoscopic diagnosis of sarcoidosis. Eur Respir J. 1997; 10 (12): 2722-4.

46. Costabel U, Guzman J, Drent M. Diagnostic approach to sarcoidosis. Eur Respir Mon, 2005; 32: 259-264.

47. Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis: an approach to determine the optimal number of biopsies. Am Rev Resp Dis 1980; 122:721-724

48. Roethe RA, Fuller PB, Byrd RB, Hafermann DR. Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis: optimal number and sites for diagnosis. Chest 1980 Mar; 77 (3):400-402.

49. Mitchell DM, Mitchel DN, Collins JV. Transbronchial lung biopsy through fiberoptic bronchoscope in diagnosis of sarcoidosis. British Med J 1980; 8: 67-70.

50. Morales CF, Patefield AJ, Strollo PJ Jr, Schenk DA. Flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. Chest 1994; 106: 709-11.

51. Descombes E, Gardiol D, Leuenberger P. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples. Monaldi Arch Chest Dis 1997; 52:324-9.

52. Torrington KG, Shorr AF, Parker JW. Endobronchial disease and racial differencesin pulmonary sarcoidosis. Chest 1997, 111: 619-22.

53. Hamle M, Piilonen A, Taskiren E. Comparison of endobronchial and transbronchial biopsies with high-resolution CT (YRCT) in the diagnosis of sarcoidosis. APMIS 2001; 109: 289-94.

54. Ackermann D. Hypercalcemia in sarcoidosis- case report, prevalance, pathophysiology and therapeutic options. Ther Umsch. 2007 May; 64(5): 281-6

55. Armstrong JR, Radke JR, Kvale PA, Eichenhorn MS, Popovich J Jr. Endoscopic findings in sarcoidosis. Characteristics and correlations with radiographic staging and bronchial mucosal biopsy yield. Ann Otol Rhinol Laryngol 1981, 90:339-43.

56. Bjermer L., Thunell M, Rosenhall L, Stjernberg N. Endobronchial biopsy positive sarcoidosis: Relation to bronchoalveolar lavage and course of disease. Respir Med 1991; 85: 229-34.

57. Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial Biopsy for Sarcoidosis: A Prospective Study,. Chest 2001; 120; 109-14.

58. Gupta D, Mahendran C, Aggarwal AN, Jashi K, Jindal SK. Endobronchial vis a vis transbronchial involvement on fiberoptic bronchoscopy in sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Disease 2001; 18: 91-92.

59. Wang KP, Fuenning C, Johns CJ, Terry PB. Flexible transbronchial needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1989; 98: 298-300.

60. Trisolini R, Lazzari Agli L, Cancellieri A, Poletti V, Candoli P, Paioli D et al. Transbronchial needle aspiration improves the diagnostic yield of bronchoscopy in sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2004; 21: 147-51.

61. Trisolini R, Tinelli C, Cancellieri A, Paioli D, Alifano M, Boaron M et al. Transbronchial needle aspiration in sarcoidosis: Yield and predictors of a positive aspirate. J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 135: 837-42.