

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**SARKOİDOZDA KEMİK TUTULUMU DEĞERLENDİRİLMESİNDE
KONVANSİYONEL METOD İLE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEMENİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi
Dr. Ebru Şengül ŞEREF PARLAK

Ankara, 2009

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**SARKOİDOZDA KEMİK TUTULUMU DEĞERLENDİRİLMESİNDE
KONVANSİYONEL METOD İLE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEMENİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi
Dr. Ebru Şengül ŞEREF PARLAK

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hatice Canan HASANOĞLU

Ankara, 2009

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm, yanında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Hatice Canan HASANOĞLU'na,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Dahiliye Klinik Şefi Doç. Dr. Mehmet Murat SÜHER'e, Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Şefi Prof. Dr. Mehmet TAŞYARAN'a, Ankara Numune Hastanesi 2. Radyoloji Klinik Şefi Uzm. Dr. Mehmet Alp KARADEMİR'e,

Uzmanlık eğitimime ve tezime büyük katkıları olan Uzm. Dr. Ayşegül KARALEZLİ'ye,

Tezime olan katkılarından dolayı Radyoloji Kliniği'nden Uzm. Dr. Özgür TOSUN'a Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, Göğüs Hastalıkları Kliniği'nin tüm uzman doktor, hemşire ve çalışanlarına,

Desteği ve sevgisiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Uzm. Dr. Selçuk PARLAK'a, çalışmalarımın bitmesini sabırla bekleyen küçük oğluma ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme sonsuz teşekkürler.

Dr. Ebru Şengül ŞEREF PARLAK
Ankara, 2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Tarihçe	2
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Etiyoloji	3
2.5. İmmünoloji ve Patogenez	4
2.6. Patoloji	5
2.7. Klinik Özellikler	6
2.8. Organ Tutulumları	8
2.8.1. Akciğerler	8
2.8.2. Üst solunum yolları	9
2.8.3. Lenfoid sistem	9
2.8.4. Deri	10
2.8.5. Göz	10
2.8.6. Karaciğer	10
2.8.7. Kalp	11
2.8.8. Sinir sistemi	11
2.8.9. Parotis bezi	11
2.8.10. Kas iskelet sistemi	11
2.8.11. Diğer sistemler	14

2.9. Tanı	14
2.9.1. Biyopsisiz tanı.....	15
2.9.2. Biyopsi prosedürleri	16
2.9.3. Galyum 67 sintigrafisi	17
2.9.4. Kveim testi.....	17
2.9.5. Solunum fonksiyon testleri	17
2.9.6. Tomografi	18
2.9.7. Kan tetkikleri	19
2.10. Aktivite Değerlendirilmesi	19
2.11. Takip ve Tedavi	20
2.11.1. Pulmoner sarkoidozda tedavi.....	21
2.11.2. Ekstrapulmoner sarkoidozda tedavi	23
2.11.3. Kemik sarkoidozunda tedavi	24
2.12. El ve El Bilek Anatomisi ve Radyolojisi.....	25
2.12.1. El bilek kemiklerinin anatomisi	25
2.12.2. El tarağı ve parmak kemiklerinin anatomisi	25
2.12.3. El bileği ve elin radyografik görünüşleri	26
2.13. El ve El Bileğinin MRG Protokolleri.....	27
2.14. Sarkoidoz İskelet Tutulumunda MRG	29
2.15. Neden MRG.....	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	33
3.1. İstatistiksel İnceleme	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	60
7. KAYNAKLAR.....	62

ÖZET

Sarkoidoz sebebi bilinmeyen birçok sistemi tutabilen, granümatöz bir hastalıktır; kas iskelet sistemini ve kemikleri de tutabilir. Bu çalışmanın amacı sarkoidozlu hastalarda kemik tutulumunda konvansiyonel radyografi ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinin karşılaştırılmasıdır.

Bu çalışmada klinik ve patolojik olarak sarkoidoz tanısı konulan yaş ortalaması 39.2 ± 11.2 olan, 19-60 yaş aralığında 25 olgu incelendi. %80'i (n=20) bayan, %20'si (n=5) erkekti. Hastaların anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldı. Tüm hastalar rutin olarak akciğer grafisi, bronkoskopi, toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisi (YÇBT), solunum fonksiyon testi (SFT), serum anjiotensin converting enzim (ACE) ve kalsiyum düzeyleri, 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi, tüberkülin cilt testi (TCT), elektrokardiyogram, bilateral el, el bilek grafisi ve bilateral el, el bilek MRG ile tetkik edildi. Sarkoidozda kemik tutulumunu saptama başarısı açısından el, el bilek grafisi ile el, el bilek MRG tetkiki karşılaştırıldı.

Hastaların %44'üne (n=11) bronkoskopi, %56'sına (n=14) bronkoskopi dışı yöntemlerle tanı konuldu. %4'ü (n=1) evre 0, %44'ü (n=11) evre I, %52'si (n=13) evre II olarak değerlendirildi. Hasta popülasyonunda evre III ve IV olgu saptanmadı. Hastalarda en sık semptom dispne (%52), halsizlik (%52) ve kuru öksürüktü (%36). 16 hastada (%64) TCT negatifti. 17 hastada (%68) serum ACE yüksekliği saptandı. Ortalama (ort.) ACE düzeyi 79.63 ± 53.16 U/L'di. 19 hastada (%76) SFT normal saptanırken, 5 hastada restriktif (%20), 1 hastada obstruktif patern saptandı (%4). 2 (%8) hastada DLCO (karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi) %80'in altındaydı. Hastalar radyolojik olarak toraks YÇBT ile tekrar değerlendirildi. Akciğer grafisi ile hastaların %52'sinde parankim tutulumu saptanırken, toraks YÇBT ile %76 hastanın parankim tutulumu olduğu görüldü. Hastalar YÇBT'nin akciğer grafisine üstünlüğü açısından değerlendirildiğinde YÇBT istatistiksel olarak anlamlı üstün bulundu ($p=0.03$). En sık ekstrapulmoner tutulum cilt (%20) ve ekstrapulmoner lenf nodlarında (%16) saptandı. Hastaların %20'sinde otoimmün hastalık birlikteliği saptandı. Hastaların hepsi kemik tutulumu açısından bilateral el, el bilek direkt grafileri ve bilateral el, el bilek MRG ile değerlendirildi. 25 hastanın sadece 1'inde direkt grafide sarkoidoz kemik tutulumu

açısından bulgu saptandı. Bu hastada el, el bilek direkt grafisinde, sol el 4. parmak orta falanks distalinde litik lezyon saptandı. MRG'ye göre ise 3 hastada (%12) el, el bilek kemiklerinde tutulum saptandı. Direkt grafi ile MRG'nin kemik tutulumunu saptama başarısı karşılaştırıldığında; MRG'nin sarkoidoz kemik lezyonlarını saptamada direkt grafiye göre istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü bulunmadı ($p=0.62$). Osteoartiküler şikayeti olan 2 hastada semptomla yönelik olarak MRG incelemesi yapıldı ve direkt grafide bulgu saptanmazken, MRG ile şikayetleri olan bölgelerde kemik lezyonu saptandı. 25 sarkoidoz hastası tedavi açısından değerlendirildi ve 7 hastaya (%28) sistemik steroid tedavisi başlandı.

Bu çalışma, sarkoidozda el, el bilek grafisi ile el, el bilek MRG'nin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Literatürde MRG'nin kemik tutulumunu saptamada direkt radyografiden üstün olduğunu gösteren vaka bildirimleri vardır. Çalışmamızda MRG standart grafiye göre üstün bulunmamakla beraber vaka bazında değerlendirildiğinde standart grafilere göre daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. Bu çalışmada vaka sayısı azdır ve MRG'nin üstün bulunmaması vaka sayısı ile ilişkili olabilir. Bu sonuçlardan yola çıkılarak sarkoidoz hastalarında el, el bilek kemik grafiilerinin rutin olarak çekilmesinin gerekli olmadığı, bunun tersine osteoartiküler semptomları olan hastaların özellikle MRG ile değerlendirilerek kas iskelet sistemi tutulumunun tanısının konulabileceği sonucuna varılabilir. Daha geniş serilerde MRG'nin direkt grafiye üstün olabileceği öngörülebilir.

Anahtar kelimeler: Sarkoidozis, kemik kisti, manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

Sarcoidosis is a multisystemic granulomatous disease with unknown etiology. It can affect muscle, joint and also bones. The aim of this study is to compare conventional radiography (CR) and magnetic resonance imaging (MRI) in terms of bone involvement of sarcoidosis patients.

Clinically and pathologically diagnosed twentyfive sarcoidosis patients were investigated in this study. There were 20 (80%) female and 5 (20%) male patients and the mean age was 39.2 ± 11.2 years. The age interval was 16-90 years. Anamneses of the patients were taken and then they were made physical examination. All patients were studied with chest radiography, bronchoscopy, high resolution chest tomography (HRCT), respiratory function test (RFT), serum angiotensin converting enzyme (ACE) and calcium levels, 24 hour urine calcium levels, tuberculin skin test (TCT), electrocardiogram, bilateral hand and wrist CR and MRI. Hand, wrist CR and MRI success were compared in terms of bone involvement.

Bronchoscopy was used in 44% patients and the other methods were used in 56% patients as diagnosis method. 4% (n=1) of patients stage 0, 44% (n=11) of patients stage I and 52% (n=13) of patients were evaluated as stage II. There were no stage III, and IV in patients population. The most frequent symptoms were dyspnea (52%), weakness (52%) and dry cough (36%). TCT was negative in 16 patients (64%). Serum ACE levels were high in 17 patients (68%). The mean ACE level was 79.63 ± 53.16 U/L. Respiratory function test was normal on 19 patients (76%). Restrictive pattern was found on 5 patients (20%), and obstructive pattern was found on 1 patient (4%). Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) was under 80% in 2 patients (8%). While parenchyma involvement was 52% on chest radiography, it was 76% on HRCT. When the patients were evaluated as superiority of HRCT to lung radiography, HRCT was found significant statistically superior ($p=0.03$). Most extrapulmonary involvements were skin (20%) and extrapulmonary lymph nodes (16%). Autoimmune disease association was determined in 20% of patients. All patients were evaluated with bilaterally hand and wrist radiography, also hand and wrist MRI in terms of bone involvement. The bone involvement of sarcoidosis was seen only 1 of 25 patients on

radiography. There was a lytic lesion in distal part of left hand's fifth finger middle phalanx on radiography. Hand and wrist bone involvement was determined in 3 patients (12%) on MRI. When CR and MRI were compared in light of determining success of bone involvement, MRI was not found superior statistically significant ($p=0.62$). MRI was applied to 2 patients who had osteoarticular complaints. Bone lesions were determined on MRI, but CR was negative. 25 patients were evaluated for therapy and systemic steroid therapy was started to 7 patients (% 28).

This study is the first study in which hand, wrist CR and MRI were compared in sarcoidosis. There are case reports about superiority of MRI to CR in bone involvement. MRI was not found superior to CR in our study but when it is evaluated on the basis of cases it was seen that MRI gave better results than CR. The number of cases is less in this study so that the lack of superiority of MRI may be related to number of cases. Based on these results, it is concluded that hand and wrist CR is not necessary in sarcoidosis patients, contrary musculoskeletal system involvement can be diagnosed with MRI in patients with osteoarticular symptoms. The superiority of MRI to CR can be predicted on larger serials.

Keywords: Sarcoidosis, bone cyst, magnetic resonans imaging

SİMGELER VE KISALTMALAR

MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
LAP	Lenfadenopati
BAL	Bronkoalveoler lavaj
HLA	İnsan lökosit antijeni
Th ₁	T hepler 1
IL	İnterlökin
IFN	İnterferon
TNF	Tümör nekrozis faktör
PA	Posteroanterior
SFT	Solunum fonksiyon testleri
BHL	Bilateral hiler lenfadenopati
EKG	Elektrokardiyogram
TBB	Transbronşial biyopsi
TBNA	Transbronşial iğne aspirasyon
VC	Vital kapasite
DLCO	Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi
BT	Bilgisayarlı tomografi
YÇBT	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
ACE	Anjiotensin converting enzim
TCT	Tüberkülin cilt testi
p	Processus
m	Muskulus
TFC	Triangular fibrokartilaj kompleksi
FOV	Görüntüleme alanı
T2A	T2 ağırlıklı
T1A	T1 ağırlıklı
FSE	Fast spin eko
TR	Tekrarlama süresi
TE	Eko zamanı

GRE	Gradient eko
STIR	Kısa TI zamanlı yağ baskılı sekans
PD	Proton dansite
YB	Yağ baskılamalı
SPGR	Spoiled gradient recalled acquisition
iv	İntravenöz
Gd-DTPA	Gadolinium dietilen triamin pentaasetik asit
VC	Vital kapasite
FEV ₁	Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP	C-reaktif protein
RF	Romatoid faktör
mm	milimetre
FVC	Zorlu vital kapasite
PPD	Saflaştırılmış protein türevi
mg/L	miligram/litre
U/L	Ünite/litre
T	Tesla
mm/saat	milimetre/saat
Ort.	Ortalama
SS	Standart sapma
Ark.	Arkadaşları
ACCESS	A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis
İAH	İnterstisyel akciğer hastalığı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Kemik tutulumu olan sarkoidozlu bir hastada el ve el bileğinin radyografik görünümü	12
2.2. El ve el bilek anatomisi	26
4.1. Sarkoidozlu olguların yaşlara göre dağılımı	36
4.2. Tanı tipine göre olguların dağılımı	37
4.3. Olguların evrelere göre dağılımı	37
4.4. Sarkoidozlu hastalarda serum ACE düzeylerinin dağılımı	39
4.5. Sarkoidozlu hastalarda ESH düzeylerinin dağılımı	40
4.6. Sarkoidozlu hastalarda CRP düzeylerinin dağılımı	41
4.7. PA akciğer grafisi ile evre I sarkoidoz olgusu	44
4.8. PA akciğer grafisi ile evre I olan olgunun toraks YÇBT’de parankim tutulumu olduğu ve evre 2 olduğu görülüyor	44
4.9. El, el bilek grafisinde sol el 4. parmak orta falanksta sarkoid kemik kisti	47
4.10. Direkt grafide sol 4. parmak orta falanksta lezyon saptanan hastanın MRG’de sol elde aynı bölgede, sağ elde de 3. parmak proksimal falanksında T2A sekansta hiperintens sarkoid kemik lezyonları görülüyor	47
4.11. MRG’de sarkoidoz kemik tutulumu olan bir olgunun normal el, el bilek grafisi	48
4.12. Direkt grafisi normal olan hastanın MRG’de sağ el 3. parmak proksimal falanksta T2A sekansta hiperintens sarkoid kemik lezyonu görülüyor	48
4.13. Sarkoidoz kemik tutulumu olan bir olgunun normal el, el bilek grafisi	49
4.14. Direkt grafisi normal olan hastanın MRG’de sağ el 1. parmak metakarpta T2A sekansta hiperintens sarkoid kemik lezyonu görülüyor	49

TABLULAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Sarkoidozda major organ tutulumları	7
2.2. Sarkoidozda PA akciğer grafisine göre evreleme	9
2.3. Sarkoidoz kemik lezyonlarında ayırıcı tanı	14
2.4. Sarkoidozun histolojik ayırıcı tanısında sık görülen hastalıklar	15
2.5. Doku doğrulaması olmadan sarkoidoz tanısı konulabilecek durumlar	16
2.6. Sarkoidozda ilk değerlendirmede yapılması gereken tetkikler	20
2.7. Sarkoidozda kötü prognotik faktörler	21
2.8. Sarkoidozda sistemik tedavi endikasyonları	22
2.9. Sarkoidozda takip süresi ve takip aralıkları	23
2.10. Sarkoidozda tedavide sık kullanılan ajanlar ve dozları	24
2.11. Sarkoidozda MRG'de izlenen iskelet lezyonları	30
2.12. Radyolojide kullanılan inceleme yöntemlerinde rezolusyonun karşılaştırılması	31
4.1. Sarkoidozlu hastalarda PA akciğer grafi bulguları	38
4.2. Başvuru anında olan semptomlar	38
4.3. Halsizliği olan ve olmayan sarkoidozlu hastalarda serum ACE düzeyi, ESH ve CRP düzeylerinin karşılaştırılması	41
4.4. Evrelere göre serum ACE düzeylerinin karşılaştırılması	42
4.5. Evrelere göre SFT paternlerinin karşılaştırılması	42
4.6. Sarkoidozlu hastalarda YÇBT bulguları	43
4.7. Parankim tutulumunu saptamada toraks YÇBT ile PA akciğer grafisinin karşılaştırılması	43
4.8. Hastalarda ekstrapulmoner tutulumların dağılımı	45
4.9. Sarkoidozlu hastalarda el bilek direkt grafileri ile el bilek MRG'nin karşılaştırılması	46
4.10. Kemik tutulumu olan ve olmayan sarkoidozlu hastalarda serum ACE, ESH, CRP ve serum kalsiyum düzeylerinin karşılaştırılması	50
4.11. Tedavi başlama nedenleri	50

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sarkoidoz sebebi bilinmeyen multisistemik, granümatöz bir hastalıktır (1, 2). Genellikle orta yaşlarda, sıklıkla bilateral hiler lenfadenopati, pulmoner infiltratlar, göz ve cilt lezyonları ile ortaya çıkar (1). Sarkoidoz kas iskelet sistemi de dahil olmak üzere diğer organ sistemlerini de tutabilir (3).

Sarkoidozlu hastalarda iskelet tutulumu ortalama %5 oranındadır (4, 5). Ellerde falankslar ve el bileği sıklıkla etkilenir. Lezyonlar sıklıkla birden fazladır ve radyolojik olarak tespit edilmeden önce genellikle nükleer sintigrafik bulgular pozitiftir. Radyolojik görünüm özellikle kist benzeri radyolüsent alanlar, dantel benzeri balpeteği görünümü, geniş kemik erozyonları ile birlikte patolojik fraktürleri içerir (6).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sarkoidozlu hastalarda kas iskelet sistemindeki fokal ve diffüz kas lezyonları, yumuşak doku kitleleri, eklem anomalileri ile uzun ve kısa kemiklerdeki kemik iliği infiltrasyonlarının yayılım genişliğini ortaya çıkarır. Konvansiyonel radyografi ile uzun kemikler ve aksiyal iskelet tutulumu tespit edilemeyebilirken MRG ile tespit edilebilir (3).

Son yıllarda radyolojik tetkiklerin gelişmesiyle sarkoidozlu hastalarda, MRG'nin direkt radyografi ile tanı konulamayan kas iskelet lezyonlarını saptamada oldukça başarılı olduğu bildirilmektedir (7-12). Direkt grafilerde tespit edilemeyen ancak MRG ile tespit edilen lezyonlar, sarkoidoz hastalarında hastalığın yaygınlığı açısından ve tedavi planlamasında önemlidir. Bu tez çalışmasında, sarkoidozlu hastalarda el, el bilek kemiklerinin tutulum açısından değerlendirilmesinde konvansiyonel radyografi ile MRG tetkikinin karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Sarkoidoz, nedeni bilinmeyen, sıklıkla genç erişkenlerde görülen, genellikle hiler lenfadenopati (LAP), akciğer infiltrasyonu, göz ve deri bulguları ile ortaya çıkan ancak kalp, karaciğer, periferik lenf nodları, tükürük bezleri, sinir sistemi, kas iskelet sistemi gibi birçok organ ve sistemi etkileyen granümatöz bir hastalıktır. Tanı genellikle klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile birden fazla sistemde gösterilebilen histopatolojik bulguların (kazeifikasyon göstermeyen epitelooid hücreli granülom) birleştirilmesi ve granülamatöz iltihaba yol açan diğer nedenlerin dışlanması ile konur (13). Hastalığın seyri ve prognozu başlangıç şekli ile ilişkilidir. Akut başlangıçlı hastalık genellikle spontan düzelme gösterirken, sinsi seyreden hastalıkta fibrozise gidiş görülebilir (14, 15).

2.2. Tarihçe

Sarkoidoz ilk kez 1877 yılında Jonathan Hutchinson tarafından tanımlandı. 1889'da Besnier, "Lupus Pernio" yu tanımladı. 1899'da Caesar Boeck, bir vakada histolojik incelemede epitelooid hücreler ve dev hücreler içeren kutanöz lezyonları "derinin multiple benign sarkoidleri" olarak tanımladı. 1904'de dermatolog Kreibich lupus perniolu hastalarda sarkoid kemik kistlerini tanımladı. 1909 yılında Danimarka'lı oftalmolog Heerfordt 3 hastada ateş, paratiroid bezinin büyümesi, üveit ile karakterize üveo-parotid ateşi tanımladı. 1919'da dermatolog Jorgen Schaumann hastalarda multiple organ tutulumlarını tanımladı. 1941 yılında Norveç'li dermatolog Ansgar Kveim sarkoid lenf dokusunun cilt içine inokulasyonu ile 13 sarkoidozlu hastanın 12'sinde maküler erupsiyon elde ederek kendi adıyla anılan Kveim testini tanımladı. Louis Siltzbach dalak süspansiyonu kullanarak testi geliştirdi ve Kveim-Siltzbach testi olarak adlandırıldı (16). Sven Löfgren eritema nodozum, bilateral hiler lenfadenopati, ateş ve poliartritle karakterize Löfgren Sendromu'nu tanımladı (14, 16).

2.3. Epidemiyoloji

Sarkoidoz tüm ırk, yaş ve cinsiyetteki kişileri etkileyebilen, dünyada yaygın bir hastalıktır. Kadınlarda biraz daha sık görülmektedir (16). Hastalık genellikle 40'lı yaşlardan önce başlar, 20-29 yaşlarda pik seviyeleri oluşturur. 50 yaşın üzerindeki kadınlarda ikinci küçük bir pik oluşmaktadır (17). Sarkoidoz insidansının erkeklerde 16.5/100.000, kadınlarda 19/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (2)

2.4. Etiyoloji

Sarkoidozun etiyojisi halen bilinmemekle beraber, genetik yatkınlığı olan kişilerde, spesifik çevresel ajanlara maruziyet sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (1). Aile bireylerinde görülmesi ve bazı ırklarda daha sık olması genetik faktörlerin önemini göstermektedir. Belli zamanlarda, belli bölgelerde, kan bağı olmayan kişilerde hastalığın sık görülmesi, mevsimsel değişiklik göstermesi çevresel faktörlerin de önemli olduğunu göstermektedir. Hastalardaki immünolojik bulgular, genetik duyarlılığı olan kişilerde bazı spesifik çevresel maddelerle karşılaşma sonucu hastalığın çıktığını düşündürmektedir (13).

Çevresel Faktörler:

Kil, çam polenleri, talk, alüminyum, zirkonyumun sarkoidoza neden olabileceği üzerinde durulmuştur (18).

Kronik berilyum hastalığı histolojik olarak sarkoidoza benzer şekilde granülomatöz pnömonitise sebep olur; ancak berilyumun sistemik sarkoidoza sebep olduğuna dair bir delil yoktur (14).

Enfeksiyon ajanları:

Virüsler (Ebstein Barr virus, Human Herpesvirus-6), Borrelia burgdorferi, Propionobacterium acnes, Mikobakterium tüberkülozis ve diğer mikobakteriler suçlanmıştır (18, 19). Üzerinde en çok çalışılan kuşkulu enfeksiyon etkeni mikobakterilerdir. Bazı hastaların doku örneklerinde bronkoalveoler lavajda (BAL) Mikobakterium tüberkülozis DNA'sı görülmüş ve mikroorganizmanın duvarı olmayan L-formları hastanın kanında saptanmıştır. Ancak bu bulgular tekrarlanan çalışmalarda gösterilememiştir. Üstelik kortikosteroid kullanımı ile hastalığın gerilemesi, tüberküloz

enfeksiyon oranlarındaki düşüslere rağmen sarkoidoz sıklığının devam etmesi gibi bazı gözlemler mikobakterilerin sarkoidoz nedeni olduğu iddiasına karşı delil olarak gösterilmektedir (13)

Genetik Yatkınlık:

Sarkoidoz gelişiminde genetiğın etkili olduğuna dair güçlü deliller vardır. Serolojik teknikler kullanılarak yapılan incelemelerde siyah ırkta beyazlara göre belirgin fazla olduğu ve sarkoidoz hastalarının %3-14'ünde ailesel kümeleşme olduğu anlaşılmıştır. İnsan lökosit antijeni (HLA)-B8, Avrupa ve Amerika'lı beyazlarda sarkoidoz riskini artırmaktadır. HLA-DR3'ün İskandinav'larda ve Avrupa populasyonunda sarkoidoza yatkınlık oluşturduğu, HLA-DR1 ve DR4'ün sarkoidozdan koruduğu ileri sürülmüştür (14). HLA-A1, B8, Cw, DR3 antijen birlikteliğinin iyi prognoz ve akut hastalıkla korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Kronik hastalığın ise Japon'larda B13 ve Afrika Amerika'lılarda BW15 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1).

2.5. İmmunoloji ve Patogenez

Sarkoidozda spesifik çevresel faktörler ve genetik yatkınlık kronik immünolojik cevabın oluşmasına neden olur (20). Tutulan organlarda ilk olarak başlıca CD4+ T helper 1 (Th₁) lenfositler ve monosit-makrofajlardan oluşan mononükleer hücreler toplanır (21). Sitokin ve diğer mediatörler bu hücre toplanmasına ve granülom oluşmasına katkıda bulunur. Makrofajlarda MHC-Class II ve diğer yüzey moleküllerinin ekspresyonu artar. Bu alveolar makrofajlar antijeni tanır, işlemde geçirir ve Th₁ lenfositlere sunar. Aktive olmuş sarkoid makrofajları interlökin (IL)-12 üretirler. Bu sitokin anahtar sitokindir ve Th₁ profilinin ortaya çıkmasını sağlar ve akciğerdeki T lenfositlerden interferon (IFN)- γ üretilmesini stimüle eder. Aktive T hücreleri IL-2 ve kandaki monositlerden kemotaktik faktörler salarak aktif hastalık bölgesinde monosit/makrofaj toplanmasına yol açarlar. IFN- γ makrofaj aktivasyonuna, IL-2 ise çeşitli T lenfosit klonlarının aktivasyonuna ve genişlemesine neden olur. IFN- γ makrofajların dev hücrelere transformasyonunda önemlidir (makrofaj birleştirici faktör), bu da granülom oluşmasında ana yapıyı sağlar. Proinflamatuvar makrofaj sitokinleri, IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktör (TNF)- α granülom yapısının oluşmasında temel unsurlardır ve bütün sarkoidozlularda artar (1, 22).

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 artar ve CD4+/CD8+ oranı çok yüksek bulunur. 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 alınmayabilir. Kontrolsüz granülom oluşumu fibrozis ile sonuçlanabilir (21).

2.6. Patoloji

Sarkoidoz klinikopatolojik bir tanıdır (23). Sarkoidozun tipik histopatolojik lezyonu kazeifikasyon içermeyen, sıkı yapılı epitelooid hücre granülomlarıdır (16). Kazeifikasyon içermeyen granülomlar başka hastalıklarda da görülebilir ve diğer tanımlayıcı bulguların yokluğunda tanı koydurucu değildir (23). Epitelooid hücre granülomları çok iyi diferansiye mononükleer fagositlerden (epitelooid hücreler ve dev hücreler) ve lenfositlerden meydana gelir. Dev hücreler asteroit cisimcikler ve Schaumann cisimcikleri gibi sitoplazmik inklüzyonlar içerebilirler (16, 22). Schaumann cisimleri kalsiyum ve demir içeren, genellikle inflammatuar odağın etrafında konsantrik olarak yerleşmiş, tabakalı bazofilik inklüzyonlar şeklindedir. Sarkoidoz vakalarında %48-88 oranında görülür (20). Asteroit cisimcikler ise yıldız şeklinde, ışığı kıran, asidofilik yapılar olup, genellikle multinükleer dev hücreler içinde bulunur ve başlıca lipoprotein metabolizması ürünlerinden oluşur (24). Sarkoidal granülomda %2-9 oranında görülür. Son yıllarda ekstrinsik allerjik alveolitte, alveoler makrofajlarının sitoplazmasında rozete benzer (cockade-like) yapılar olarak adlandırılan inklüzyonlar tanımlanmıştır. Sarkoidozda da %12 gibi küçük bir oranda görülür. Epitelooid mononükleer hücrelerin birleşmesi, multinükleer Langhan's tipi dev hücrelerin oluşumuyla sonuçlanır ve sıklıkla granülomlarda görülür (20). Granülomun santral bölümünde CD4+ lenfosit, periferik bölümünde CD8+ lenfositler bulunur. Sarkoid granülomu fibrotik değişiklikler gösterebilir, bu da genellikle çevresinden başlar santral bölüme ilerler, komplet fibrozis

veya hyalinizasyon oluşur (16, 22). Granülomlar nadiren fokal koagülasyon nekrozu gösterebilir. Nekrotize sarkoid granülomlarının sarkoidoz varyantı olabileceği ileri sürülmektedir (16). Tipik vakalarda granülomlar perivasküler, peribronşial ve peribronşioler, subplevral ve interlobuler septal lokalizasyonlarda dağılır, nadiren alveoler boşlukta yerleşebilir (23). Sarkoidozda her organ tutulabilir fakat sıklıkla lenf nodları, akciğer, deri, dalak ve karaciğer tutulur. (24).

2.7. Klinik Özellikler

Sarkoidozun klinik özellikleri yaş, cinsiyet, ırk gibi epidemiyolojik özelliklere bağlıdır (2). Vücutta herhangi bir organı etkileyebilmekle beraber %90'dan fazla hastada akciğerler ve intratorasik lenf nodları tutulur (1, 14). Sarkoidozda major organ tutulumları tablo 2.1'de gösterilmiştir (14). Üç farklı klinikle ortaya çıkabilir: Asemptomatik, nonspesifik semptomlar ve spesifik organ tutulumuna bağlı semptomlar. Çeşitli serilerde hastaların %30-50'sinin tanı anında asemptomatik olduğu ve rutin çekilen akciğer grafisi ile tanı aldığı saptanmıştır (1). Sarkoidozlu hastaların 1/3-1/4'ünde ateş (40 dereceyi geçmeyen), halsizlik, kilo kaybı (10-12 haftada 2-6 kg), gece terlemesi gibi nonspesifik semptomlar vardır. Sarkoidoz nedeni bilinmeyen ateş etiyojisinde yer alır (1, 22).

Tablo 2.1. Sarkoidozda major organ tutulumları*

Organ sistemleri	%
Akciğerler	>90
Üst hava yolları ve oral kavite	5-10
Göz	20-30
Cilt	20-30
Karaciğer/Abdomen	10-20
Kalp	5-10
Nörolojik sistem	5-10
Ekzokrin bezler	10-20
Hematolojik sistem	20-30
Kas iskelet sistemi	10-20
Endokrin sistem	10-30
Böbrekler	<5
Genitoüriner sistem	<5
Psikolojik belirtiler	30-60

*Fishman AP et al., 2008: 1125-43.

Klinik olarak hastalığın başlangıcına göre üç tip sarkoidozdan bahsedilir (14).

1) Akut sarkoidozda başlangıç anidir. Genellikle bu tabloya Löfgren Sendromu neden olur. Vakaların %9-34'ünde ortaya çıkar (25). Bilateral hiler LAP, artrit, eritema nodozum ve sıklıkla halsizlik, ateş gibi semptomlarla karakterizedir. Prognoz iyidir ve genellikle 2 yıl içinde spontan remisyon olur (14).

2) Subakut form: İki yıldan daha kısa süren akciğer hastalığı belirtileri ya da semptomlarından oluşur (14).

3) Kronik form: Kronik sarkoidoz sinsi başlangıçlıdır. İki yıldan daha uzun süren akciğer hastalığı bulguları ya da semptomlarından oluşur. Bu formda fibrokistik tutulum ve akciğer dışı sarkoidoz yaygındır. Diğer organ tutulumlarına bağlı semptomlar, sıklıkla da akciğer tutulumuna bağlı dispne, öksürük ön plandayken, nonspesifik semptomlar, akut forma göre daha nadirdir. Bu olgularda relaps siktir, iyileşme daha azdır ve uzun zaman alır (1, 22). Hastaların %1-5'inde solunum yetmezliği, nörosarkoidoz ve kardiyak tutulum nedeni ile mortal seyredebilir (1).

2.8. Organ Tutulumları

2.8.1. Akciğerler

Akciğerler hastaların %90'ından fazlasında tutulur (1). Solunum sistemine ait semptomlar hastaların %40-60'ında ortaya çıkar ve bulgular hastaların yaklaşık üçte birinde vardır (14). En sık görülen semptom nefes darlığıdır. Diğerleri öksürük ve göğüs ağrısıdır (26). Öksürük nonproduktiftir ve şiddetli olabilir. Göğüs ağrısı sık şikayetlerden biridir. İnflamasyona bağlı sinir iritasyonuna, skar oluşumuna veya mediastinal büyümüş lenfadenopatilere bağlı olabilir. (14). Nadiren plevra tutulumu (efüzyon, fibrozis, pnömotoraks) ile ilgili olabilir. Hemoptizi nadirdir. Genellikle ektazik bronş ya da kistik yapıda yerleşmiş aspergillomaya bağlıdır. Hastalığın erken dönemlerinde oskültasyon bulguları genellikle olmaz. Fibrozisin oluşması ile yaygın ral duyulabilir. Endobronşial tutulumu olan hastalarda ronküs veya wheezing duyulabilir (13). Diğer interstisyel akciğer hastalıklarının aksine çomak parmak nadirdir (22). Pulmoner hipertansiyon nadirdir fakat kronik şiddetli fibrokistik sarkoidoz pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile sonuçlanabilir (14, 27).

Sarkoidozda evreleme akciğer grafisine göre yapılmaktadır (1). Hastaların %86-92'sinde akciğer grafisi anormaldir. Sarkoidozda radyografik evreleme hiler/mediastinal LAP'ların varlığı ve/veya fibrozisle birlikte olan veya olmayan akciğer infiltrasyonlarının varlığına göre yapılır. LAP'lar tipik olarak hiler, bilateral ve simetriktir (27). Akciğer parankim tutulumunun en sık görülen şekli interstisyel retikülonodüler patern olup üst loblarda daha sık görülür. Konsolidasyonlar hatta hava bronkogramları olabilir (22). Plevral efüzyon, tek taraflı hiler adenopati, tek taraflı segmental infiltratlar veya kitle lezyonu, büyük nodüler opasiteler, kavitasyon nadirdir (24). Tablo 2.2'de posteroanterior (PA) akciğer grafisine göre sarkoidoz evrelemesi gösterilmektedir (22).

Tablo 2.2. Sarkoidozda PA akciğer grafisine göre evreleme*

Evre	Radyolojik Bulgu	Sıklık (%)
0	Normal akciğer grafisi	5-10
I	BHL**	50
II	BHL+parankimal infiltrasyon	25
III	Yalnızca pulmoner infiltrasyon	15
IV	Pulmoner fibrozis	5-10

*Ertürk A ve ark., 2006: 169-93.

**Bilateral hiler lenfadenopati

Solunum fonksiyon testlerinde (SFT) bozulma evre I hastaların sadece %20'sinde saptanırken, parankimal infiltrasyon olan hastalarda (evre II, III, IV) %40-70'dir (28).

Evre I hastalarda radyografik olarak parankim alanları normal olmakla birlikte akciğer biyopsisinde granülom %80'in üzerinde görülür (22, 29).

2.8.2. Üst solunum yolları

Tutulumu nadirdir. En sık epiglottis tutulur. Epiglot tutulumu ciddi hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilir. Larinkste granülomlar görülebilir. Nefes darlığı, öksürük, ses kısıklığı olabilir. Komşu lenf bezi inflamasyonunun rekürren sinire geçmesi sonucunda ses kısıklığı oluşabilir (13).

2.8.3. Lenfoid sistem

Olguların 1/3'ünde periferik lenf nodu büyüklüğü saptanır. En sık servikal, aksiller, epitrokleal ve inguinal lenf nodları tutulur. Boyunda posterior triangüler lenf nodları, anterior triangüler lenf nodlarına göre daha sık tutulur (16). Dalak sıklıkla tutulur. Otopsi çalışmalarında %40-80 oranında saptanmıştır. Fakat lokal basınç hissi, hipersplenizme bağlı anemi, lökopeni, trombositopeni nadirdir. Çok nadir olarak masif splenomegaliye bağlı spontan veya travmatik dalak rüptürü olabilir (16, 22).

2.8.4. Deri

Sarkoidozda cilt tutulumu %25 oranında görülür (16). Lezyonlar, histopatolojik olarak sarkoid granülomların gösterilebildiği spesifik deri lezyonları (lupus pernio gibi) ve deride reaktif değişiklikler nedeniyle ortaya çıkan non-spesifik deri lezyonları (eritema nodosum, iktiyoz, eritema multiforme gibi) olarak ikiye ayrılır. Eritema nodosum klasik olarak genç bayanlarda görülür ve akut hastalık işaretidir. Reaktif bir fenomendir ve sarkoidoz dışında tüberküloz, bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar, inflamatuvar barsak hastalıkları, romatolojik hastalıklar, otoimmün bozukluklar ve malignitelerde de ortaya çıkabilir (30, 31, 32). Tipik olarak bacakların ön yüzünde kırmızı nodüller şeklindedir. Genellikle 6-8 haftada düzelir (16).

Spesifik cilt lezyonlarından olan lupus pernio, genellikle kronik sarkoidozda görülür. Genellikle yüz ve burunda yerleşir. Mavi-kırmızı plak veya nodüller şeklindedir (26). Kötü prognozludur (22).

2.8.5. Göz

Okuler lezyonlar %20-30 hastada görülür. Göz tutulumu asemptomatik olabilir. Bu nedenle her hastaya göz muayenesi yaptırılmalıdır. Gözün herhengi bir bölümünü tutabilir fakat en sık izlenen lezyon üveittir (1). En sık anterior segment tutulur. Konjonktival granülomlar, sklerit, episklerit ve interstisyel keratit görülebilir (33). Akut anterior üveit, spontan olarak ya da lokal kortikosteroidlerle tedavi edilebilir. Posterior üveit sistemik tedavi gerektirir. Kronik üveit; glokom, katarakt, görme kaybına neden olabilir (1).

2.8.6. Karaciğer

Sarkoidoz hastalarında %50-65 oranında histolojik olarak karaciğer tutulur. Sıklıkla hastalar asemptomatiktir. %35'inden azında karaciğer fonksiyon testleri bozulmuştur. En sık alkalin fosfataz yüksekliği görülür (34). Nadiren intrahepatik kolestazis, portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliği görülebilir (2).

2.8.7. Kalp

Klinik olarak kalp tutulumu %5 oranında görülür. Otopsi serilerinde insidansı daha yüksek oranlardadır (1). İleti sisteminin tutulumuna bağlı olarak aritmi, blok, ani ölüm görülebilir. Miyokardiyal inflamasyon dilate kardiyomiyopatiye neden olabilir ve konjestif kalp yetmezliği gelişebilir. Miyokardiyal kitle, papiller kas disfonksiyonundan kaynaklanan valvuler disfonksiyon, perikardit ve miyokardiyal iskemi nadirdir (14). Tanıda seri elektrokardiyogram (EKG), ekokardiyografi, 24 saatlik holter monitörizasyon, talyum sintigrafisi, MRG, pozitron emisyon tomografi yardımcı olabilir (2).

2.8.8. Sinir sistemi

Nörolojik tutulum yaklaşık olarak %5-10 hastada ortaya çıkar (14). En sık nörolojik semptomlar, kraniyel sinir defisitleri, baş ağrısı ve nöbetlerdir (27). En sık 7. kranial sinir bilateral veya unilateral olarak etkilenir (14, 35). Bu durum menenjitik reaksiyona veya parotis bezindeki inflamasyona ikincil olarak gelişmektedir (35). Optik nörite bağlı ani görme kaybı gelişebilir. Spinal kord tutulumu nadirdir; fakat paraparezi, hemiparezi, sırt ve bacak ağrısına neden olabilir. Periferik nöropati nörosarkoidoz hastalarının %15'inde izlenir ve tipik olarak mononöritis multiplex veya bir duyuşal defisit ön plandadır (14).

2.8.9. Parotis bezleri

Ateş, parotis bezlerinin büyümesi, fasial paralizi ve anterior üveit birlikteliği Heerfordt Sendromu (Üveo-parotid ateş) olarak adlandırılır. Hastaların %6'sından azında ortaya çıkar. Hastaların %40'ında parotis bezinin büyümesi kendini sınırlar (16).

2.8.10. Kas iskelet sistemi

Artralji sarkoidozlu olguların sık şikayetlerinden biridir (14). Eklem ağrısı %25-39 hastada gelişir (22). Kısa süreli poliartrit akut sarkoidozda tipiktir. En sık etkilenen

eklemler diz, ayak bileği, el bileği, dirsek, el ve ayakların küçük eklemleridir (22). Kronik eklem hastalığı olguların %5'inden azında bulunur. Eklem kartilaj erozyonu ve kas zayıflığı ile birlikte semptomatik miyopati nadiren görülür (14).

Kemik sarkoidozu ilk kez 1904 yılında Kreibich tarafından tanımlanmıştır (36). %1-13 oranında görülür (7, 8, 12). Sıklıkla asemptomatiktir ve genellikle cilt lezyonları ile birlikte (37). Sarkoidozda kemik tutulum mekanizması hala tam olarak aydınlatılmamıştır ancak; sarkoidozda artan 1,25-(OH)₂-D₃ düzeylerinin osteoklastik aktiviteyi uyardığı ve kemik rezorpsiyonunu artırdığı ileri sürülmektedir (38). Genellikle el ve ayakların küçük kemiklerinde küçük kistler veya kortikal defektler şeklinde görülür (34). Sistemik tutulum yokluğunda elde primer tutulum nadirdir (37). Proksimal falanks ve metatarslara göre orta ve distal falankslar daha çok tutulur (36, 37). Unilateral veya bilateral olabilir, genellikle asimetriktir (5). Kistik değişiklikler ile birlikte zımbayla delinmiş gibi kemik lezyonları, subkondral lokalizasyonda kemik trabekül kaybı görülebilir (14). Uzun kemikler, pelvis sternum, kafa ve vertebranın kistik lezyonları nadirdir (10, 14, 38). Şekil 2.1'de sarkoidozlu bir hastada el ve el bileği radyografisinde sarkoid kemik kistleri görülmektedir (39).



Şekil 2.1. Kemik tutulumu olan sarkoidozlu bir hastada el ve el bileğinin radyografik görünümü*

*Burgener FA and Korman M, 1997: 95.

Litik lezyonlar:

Kemik kisti olarak adlandırılır, ancak bu yanlış bir adlandırmadır. Küçük kortikal defektler şeklinde görülebildikleri gibi, zımbayla delinmiş gibi daha büyük yuvarlak lezyonlar şeklinde de görülebilirler. Osteoporotik süreçle birlikte daha lokal ve destrüktiftir. (38).

İnvaziv lezyonlar:

Falanks gövde korteksinde tünel oluşumunu takiben kortikal ve trabeküler mimarinin yeniden düzenlenmesi klasik dantel şeklinde retiküler bir yapı ile sonuçlanır (29, 38). Konkav falangial gövde tubuler hale gelir. Lezyonlar genellikle yumuşak doku şişliği ile birlikte. (38)

Destrüktif lezyonlar:

İlerlemiş sklerotik fazda, canlılığını yitirmiş korteks, kemikte multiple kırıkların gelişmesine yol açar ve sekestrum oluşumuna neden olur. Eklem destrüksiyonu subkondral alanda lokalizedir. Kırıklar nadirdir, fakat geniş litik lezyonlar varlığında ortaya çıkabilir (38).

Periostal reaksiyon:

Periostit nadirdir. (29, 38)

Kemik lezyonlarında ayırıcı tanı:

Kural olarak sarkoidozun multisistemik özellikleri varlığında tipik zımbayla delinmiş gibi olan lezyonlar oldukça kolay tanınır. Bununla beraber tipik pulmoner ve ekstrapulmoner özellikler yokluğunda kemik lezyonlarına tanı koymak oldukça güçtür. Bu durumda kemik biyopsisi ile nonkazeifiye granülomun ortaya konması, laboratuvar testleri ve kültür ile diğer durumların dışlanması gerekmektedir (38). Sarkoidoz kemik lezyonlarının ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar tablo 2.3'te gösterilmiştir (38).

Tablo 2.3. Sarkoidoz kemik lezyonlarında ayırıcı tanı

-
- Tüberküloz
 - Histoplazmozis
 - Lepra
 - Bruselloz
 - Sifiliz
 - Wegener granülomatozis
 - Eozinofilik granülom
 - Multiple miyelom
 - Lenfoma
-

2.8.11. Diğer sistemler

Hastaların %0,1'den azında gastrointestinal sistem tutulabilir. Disfaji ve dispeptik yakınmalar görülebilir (16).

Hematolojik anormallikler sıklıkla görülür ancak tanı koydurucu değildir. Özellikle kırmızı ve beyaz hücre serileri etkilenir. %4-20 oranında anemi görülebilir. Hemolitik anemi nadirdir. Lökopeni hastaların %40'ından fazlasında ortaya çıkabilir fakat; nadiren şiddetlidir. Lökomoid reaksiyon, eozinofili ve trombositopeni nadirdir (16).

Hastaların %2-10'unda hiperkalsemi görülebilir. Hiperkalsiüri, hiperkalsemiden üç kat fazla görülür. Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri aktive makrofaj ve granülomlardan 1,25-(OH)₂-D₃'ün (kalsitriol) anormal üretimi nedeni ile ortaya çıkar. Tanı konulamayan hiperkalsemi ve hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, böbrek taşı ve böbrek yetmezliğine neden olabilir (16, 34).

2.9. Tanı

Sarkoidoz tanısı için; uygun klinik ve radyolojik bulguların olması, kazeifikasyon içermeyen granülomların histopatolojik olarak gösterilmesi, benzer klinik ve histopatolojik hastalıkların dışlanması gerekmektedir (2, 16, 17, 25, 34, 40). Tablo 2.4'te granüloamatöz inflamasyon nedenleri gösterilmektedir (34). Sarkoidozdan şüphelenildiğinde 4 amaç başarıya ulaşmalıdır (1):

- 1) Hastalığın histolojik doğrulaması sağlanmalıdır
- 2) Organ tutulumlarının şiddeti ve yayılımı değerlendirilmelidir
- 3) Stabil hastalık veya muhtemel progresyon olup olmadığı değerlendirilmelidir
- 4) Tedaviden fayda görecekmı belirlenmelidir

Tablo 2.4. Sarkoidozun histolojik ayırıcı tanısında sık görülen hastalıklar*

-
- Mikobakteriyel hastalıklar (tüberküloz ve atipik mikobakteri)
 - Fungal hastalıklar
 - Hipersensitivite pnömonisi
 - Wegener granulomatozis
 - Lenfoma
 - Kronik berilyum hastalığı (ve diğer metaller)
 - Diğer enfeksiyonlar
 - İlaç reaksiyonları
-

*Judson MA, 2008: 26-33.

2.9.1. Biyopsisiz tanı

Bazı nadir durumlarda, ortaya çıkan klinik bulgular sarkoidoz için o kadar tipiktir ki, doku biyopsisi olmadan tanı kabul edilebilir. Bu durumlarda bile, hastanın sarkoidoz olduğunu kabul etmeden önce, alternatif tanılar dışlanmalıdır (17). Tablo 2.5'te doku doğrulaması olmadan klinik bulgular sarkoidozu düşündüren ve ek bulgular alternatif bir tanıyı düşündürmeyen durumlar gösterilmektedir (17).

Tablo 2.5. Doku doğrulaması olmadan sarkoidoz tanısı konulabilecek durumlar*

1) Löfgren Sendromu

- Akciğer grafisinde bilateral hiler adenopati
- Eritema nodozum
- Ateş (sık)
- Artralji/artrit (sık)

2) Heerfordt Sendromu

- Üveit
- Parotit
- Ateş (sık)

3) Akciğer grafisinde bilateral hiler adenopati (semptom olmadan)

4) Galyum 67 sintigrafisinde pozitif Panda işareti (parotis ve lakrimal bezde tutulum) ve Lambda işareti (bilateral hiler ve sağ paratrakeal lenf nodunda tutulum)

*Judson MA, 2008: 415-27.

2.9.2. Biyopsi prosedürleri

Transbronşial akciğer biyopsisi (TBB), pulmoner sarkoidozda, vakaların %90'ından fazlasında %40 civarında tanı sağlamaktadır. Tanısal oranı artırmak için 4-5 akciğer biyopsisi önerilmektedir (17).

Endobronşial mukozal biyopsi sarkoidoz hastalarının %40-60'ında mukoza normal görüldüğünde dahi tanısal başarı sağlamaktadır (1, 17, 34). Mukozal nodülarite, ödem veya hipervaskülarite varlığında tanı oranı %90'ı aşmaktadır (1). Ayrıca, endobronşial biyopsi, TBB prosedürü ile eş zamanlı yapılabilir ve birlikte kullanıldığında tek başına TBB'nin kullanılmasından daha fazla tanısal doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir (17, 34).

Transbronşial iğne aspirasyonu (TBNA) pulmoner sarkoidozda faydalı bir tanı yöntemidir. TBB ile birlikte yapıldığında tanı değeri artar (40). Ultrason rehberliğinde yapıldığında endobronşial iğne biyopsisinin tanısal değeri %90'lara ulaşmıştır (17). TBB'ye göre daha az risklidir (34).

Sarkoidoz tanısında BAL'ın lenfosit popülasyonu açısından incelenmesi (CD4+/CD8+ oranı) tamamlayıcı bir test olarak kullanılmaktadır. Sarkoidoz tanısında, BAL sıvısında %15'ten fazla lenfosit olmasının %90 kadar duyarlılığı olmasına rağmen, özgüllüğü düşüktür (17). Aktif pulmoner sarkoidozda CD4+/CD8+ lenfosit oranı sıklıkla 3.5'ten büyüktür. (34). CD4+/CD8+ oranının 3.5'ten büyük olması sarkoidozda %94-96 özgül, %52-59 duyarlıdır (40).

Diğer biyopsi alanları görünen cilt lezyonları, dudaklar (minör tükürük bezi tutulumu), konjonktiva, yüzeysel lenf nodlarıdır. Eritema nodozum granülom içermediği için biyopsiye uygun değildir (1).

2.9.3. Galyum 67 sintigrafisi

Pahalı ve zaman alan bir tetkik olan galyum sintigrafisinde panda işareti (parotis ve lakrimal bezde tutulum) ve lambda işareti (bilateral hiler ve sağ paratrakeal lenf nodunda tutulum) tanı için önemli bir ipucudur (17, 21).

2.9.4. Kveim-Siltzbach testi

Sarkoidozlu bir dalaktan intradermal olarak verilen dalak süspansiyonu ile yapılan, sarkoidoz için eski tanısalsal bir testidir. Süspansiyonun verildiği yerde 4-6 hafta içinde bir deri nodülü belirir ve buradan biyopsi alınır. Nonkazeifiye granülomlar gösterilir ise, bu sarkoidoz tanısı için yüksek oranda spesifiktir (17). Kveim-Siltzbach testi doku bulunabilirliği, hazırlama standardizasyonu ve geçerliliğindeki zorluklar ve enfektif dokunun bulaşma riski nedenleriyle artık çoğu ülkede mevcut değildir (1).

2.9.5. Solunum fonksiyon testleri

Solunum fonksiyon testleri başlangıçtaki akciğer hasarını belirlemede, hastalığın düzelme ya da kötüleşmesini değerlendirmede önemlidir (16). Tipik olarak akciğer volumleri [vital kapasite (VC) ve total akciğer kapasitesi] ve karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO) azalır (27, 28). Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümünün (FEV₁) VC'ye oranında düşme sıklıkla kronik dispne, evre IV ve kötü prognozla

ilişkilidir (27). Akciğer parankim tutulumu olan hastaların 1/3'ü veya daha fazlasında obstrüktif komponent vardır. Akciğer grafisinde şiddetli parankimal infiltrasyon ve distorsiyon (evre III, IV), düşük FEV₁, bozulmuş DLCO, akciğer volumlerinde azalma, hipoksi ve egzersiz kapasitesinde azalma ile ilişkilidir (28). Hastaların %25'inde bronşial hiperreaktivite vardır. (1)

2.9.6. Tomografi

Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) rutin olarak gerekli değildir. Atipik klinik ve/veya radyolojik bulguların varlığında, hastalığa bağlı komplikasyonları (bronşektazi, aspergilloma, pulmoner fibrozis, süperenfeksiyon, atelektazi vs.) tespit etmek amacıyla veya klinik şüphe olduğu halde akciğer grafisi normal olarak değerlendirildiğinde toraks BT endikasyonu vardır (1, 16, 40).

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT) karakteristik hiler ve mediastinal LAP, bronkovasküler ve subplevral yayılım gösteren nodüler infiltratlar, interlobuler septalarda kalınlaşma, perihiler, peribronkovasküler veya subplevral alanlardaki nodüllerin birleşmesinden orijin alan konglomere kitleler ve yapısal distorsiyon görülebilir. Bal peteği, kist formasyonu, bronşektazi, buzlu cam opasiteler ve alveoler konsolidasyon daha az görülür (1). Sarkoidozda evreleme akciğer radyografisine göre yapılmaktadır, ancak parankimal lezyonların tipi ve yaygınlığı YÇBT ile daha iyi gösterilebilir (1, 13). Sarkoidozda parankim tutulumu tipik olarak simetrik ve bilateraldir. Hastaların %50-80'inde üst zonların tutulumu ön plandadır. Lezyonların rezolüsyonu ve progresyonu sırasında asimetric 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 siktir ve birlikteliği karakteristiktir. Hastaların %95'inden fazlasında bilateral hiler genişleme, yaklaşık %75'inde de intratorasik lenf nodu genişlemesi görülür. İntratorasik LAP'ların sık yerleşim yerleri aortikopulmoner pencere (%50), subkarinal (%20), anterior mediastinal (%15) bölgededir (13). Sarkoidozda YÇBT görünümüleri:

Nodüller: Sarkoidozda YÇBT'de en sık görülen parankimal lezyon küçük nodüllerdir. Bunlar parahiler bronkovasküler ağaç boyunca, lobül merkezinde,

interlobüler septa içinde, major fissürler komşuluğunda ve subplevral alan olmak üzere interstisyel dağılım gösterir. Parahiler bronş duvarlarında ve damarlarda irregüler kalınlaşmalar olur. YÇBT’de nodüllerin, santral akciğerde üst ve orta zonda dağılım göstermesi ayırıcı tanıda yardımcıdır. Retiküler, retikülonodüler görünüm; nodül ve interlobüler septal kalınlaşmanın, ya da nodül ve intralobüler lineer lezyonların birlikte olması retikülonodüler görünümü verir.

Buzlu cam görünümü: Düz akciğer grafilerinde kolaylıkla görülmeyen puslu opasiteler (buzlu cam görünümü) YÇBT ile görülebilir. Hastaların çoğunda bu görünümü küçük nodüller oluşturur. Patolojik olarak incelendiğinde de interstisyel granümatöz inflamasyon görülmüştür.

Konsolidasyon: Üst zonlarda daha belirgin olup, tipik olarak bilateral ve simetriktir. YÇBT ile peribronşial veya daha seyrek olarak periferik yerleşimli olduğu görülür. Çoğunda hava bronkogramı vardır. Unilateral olabilir, tüberkülozu taklit eder. Periferik paternde eozinofilik akciğer hastalığını düşündürebilir.

Fibrozis: Tipik olarak üst zonlar tutulur. Hilusların yukarı çekilmesine, bül oluşumuna, traksiyon bronşektazilerine ve komparsatris olarak alt loblarda havalanma artışına neden olur (13).

2.9.7. Kan tetkikleri

Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kan alınmalıdır. Tam kan sayımı, kemik iliği veya splenik tutulum hakkında bilgi verebilir. Hematüri varlığında idrar tetkiki nefrolitiazisi düşündürebilir (34).

2.10. Aktivite Değerlendirilmesi

Serumda veya BAL’da birçok biyolojik belirteç sarkoidoz aktivitesinin değerlendirilmesinde tartışılmıştır; ancak serum anjiotensin converting enzimin (ACE) dışında hiçbiri rutin değerlendirmede önerilmemiştir (1). Serum ACE sarkoid granülomunun epiteloid hücrelerinde üretilmektedir ve sarkoidozdaki total granülom yükünü yansıtmaktadır (17). Sarkoidoz tanısında değeri sınırlıdır; fakat hastalık sürecinin monitörizasyonunda faydalıdır (1). Sarkoidozda serum ACE düzeyi hastaların

%30-80'inde yükselir (26). Serum ACE klinik olarak aktif hastalıkta %40-90 yüksektir. Başlangıç sarkoidoz düzeyinin prognostik önemi yoktur. Tedavi başlangıcından sonra serum ACE tedavi etkisinin takibinde yardımcı olabilir. Kortikosteroid tedavi başlandıktan sonra birkaç hafta içinde serum ACE düzeyi düşer (1).

Sarkoidoz aktivitesinde en iyi değerlendirme klinik aktivitedir. Başlangıca göre daha kötüleşen veya devam eden semptomlar, devam eden cilt lezyonları, tedavi ile veya tedavisiz, akciğer grafisi ile birlikte SFT'de bozulma klinik aktivite göstergeleridir (1, 16).

Sarkoidozlu hastalarda ilk başvuruda yapılması gereken tetkikler tablo 2.6'da gösterilmiştir (16, 40, 41).

Tablo 2.6. Sarkoidozda ilk değerlendirmede yapılması gereken tetkikler

-
1. Ayrıntılı anamnez (çevresel ve mesleksi maruziyet, semptomlar)
 2. Fizik muayene
 3. PA akciğer grafisi
 4. YÇBT
 5. Solunum fonksiyon testleri (spirometri ve DLCO)
 6. Periferik kan sayımı: Lökosit, eritrosit, trombosit
 7. Serum biyokimyası: Kalsiyum, karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, alkalen fosfataz), kreatinin, BUN
 8. Serum ACE düzeyi
 9. 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi
 10. EKG
 11. Rutin göz muayenesi
 12. Tüberkülin cilt testi
 13. Fiberoptik bronkoskopi, mukozal ve TBB, BAL'da CD4+/CD8+ oranı
-

2.11. Takip ve Tedavi

Sarkoidozda klinik görünüm, doğal seyir ve prognoz ileri derecede değişkendir. Spontan remisyon hastaların yaklaşık 2/3'ünde ortaya çıkar, ancak %10-30'unda

kronikleşir ya da progresyon gösterir (16). Sarkoidozdan ölüm %5'ten azdır. Genellikle solunum yetmezliği, kardiyak veya nörolojik tutulum nedeniyle ölüm gerçekleşir (25). Sarkoidozda kötü prognostik faktörler tablo 2.7'de gösterilmiştir (1).

Tablo 2.7. Sarkoidozda kötü prognostik faktörler*

-
- Lupus pernio
 - Kronik üveit
 - 40 yaşından sonra başlangıç
 - Kronik hiperkalsemi
 - Nefrokalsinozis
 - Siyah ırk
 - Progresif pulmoner sarkoidozis
 - Nazal mukozal tutulum
 - Kistik kemik lezyonları
 - Nörosarkoidoz
 - Miyokardiyal tutulum
-

*Costabel U, 2001: 56-68.

Evre I hastalarda %60-90, evre II'de %40-70, evre III'te %10-20, evre IV'te %0 oranında spontan remisyon görülür (28). Bu remisyonlar genellikle 1-3 yıl sonra görülür. Spontan remisyon olan veya stabil seyreden hastaların sadece %2-8'inde geç relaps görülür. 24 ay içerisinde spontan regresyon olmaması kronik veya persistan seyri gösterir. (1).

2.11.1. Pulmoner sarkoidozda tedavi

Sarkoidozun değişken gidişatı, hastaların büyük bir kısmının spontan remisyonla uğraması, tedavi endikasyonlarının hala tartışmalı olması nedeniyle tüm hastalar için uygun bir tedavi henüz tam olarak belirlenememiştir (1). Pulmoner sarkoidozda asemptomatik hastalarda genellikle tedavi gerekli değildir. Löfgren Sendromu'nda

olduğu gibi spontan remisyon olacağı öngörülen hastalarda nonsteroidal antiinflamatuvarlar veya kolşisin gibi ilaçlarla palyatif tedavi yapılmalıdır (2, 16, 27, 34).

Hafif ve orta Őiddette semptomları olan pulmoner sarkoidozlu hastalar 6 ay veya daha uzun süre takibe alınmalıdır. Bu süre sonunda stabil kalan hastalarda tedavi denenebilir veya takip süresi uzatılabilir. Şiddetli pulmoner disfonksiyon veya semptomu olan hastalarda tedavi gereklidir (34). Tedavinin ne zaman gerekli olduğu konusunda kesin çizgiler yoktur ancak; VC'de %10-15 düşüş ve/veya DLCO'da %20'den fazla düşüş olan hastaların tedavi edilmesi gerektiği kabul edilmektedir (42). Sarkoidozda tedavi endikasyonları tablo 2.8'de gösterilmiştir .(16, 27).

Tablo 2.8. Sarkoidozda sistemik tedavi endikasyonları

-
1. Vital kapasitede %10-15 düşüş ve/veya DLCO'da %20'den fazla düşüş
 2. Kardiyak sarkoidoz
 3. Nörosarkoidoz
 4. Renal tutulum
 5. Topikal tedaviye cevap vermeyen okuler tutulum
 6. Malign hiperkalsemi
-

Tedavide genellikle kortikosteroidler tercih edilir. Pulmoner sarkoidozda başlangıç tedavisi genellikle 20-40 mg prednizon veya eşdeğeridir. Kardiyak ve nörolojik tutulum için daha yüksek dozlar gerekebilir (2, 16, 27, 34). Hastalar genellikle 2-12 haftalar arasında tedaviye cevap açısından yeniden değerlendirilir. 3 ay sonra tedaviye cevabı olmayan hastalarda, daha uzun süre ve yüksek dozlara cevap alınmamaktadır. Tedavi cevabı olan hastalarda kortikosteroid dozu günlük 5-10 mg'a azaltılır veya günaşırı tedaviye geçilir (34). Kural olarak tedavi en az 12 ay sürdürülmelidir (27, 34). Kortikosteroid dozu azaltılırken hastalarda %70 gibi yüksek bir oranda relaps olmaktadır. Sık relaps olan hastalarda düşük doz kortikosteroid ile tedavi uzun süre verilebilir (34).

2.11.2. Ekstrapulmoner sarkoidozda tedavi

Ekstrapulmoner sarkoidozda tedavi kişiye göre planlanmalıdır. Tedavide esas olan en düşük ve en etkili tedavi dozunu kullanmaktır (34). Kesin tedavi endikasyonları dışında portal hipertansiyon veya ikter ile birlikte şiddetli hepatik disfonksiyon, palpabl splenomegali veya hipersplenizm kanıtı, şiddetli halsizlik ve kilo kaybı, kötü görünümlü cilt lezyonları veya kronik miyopati diğer tedavi endikasyonlarıdır (1).

Sarkoidozda takip süresi ve takip aralıkları tablo 2.9'da gösterilmiştir (1).

Tablo 2.9. Sarkoidozda takip süresi ve takip aralıkları*

-
- Evre I hastalık: Her 6 ayda
 - Diğer evreler: Her 3-6 ayda
 - Tedavi kesildikten sonra en az 3 yıl
 - 3 yıl süresince radyografi normale rutin takibe gerek yok
-

*Costabel U, 2001: 56-68.

Kortikosteroide bağlı olan remisyonlarda sık relaps görülmesi nedeni ile spontan remisyonlara göre takipte daha dikkatli olmak gerekir (1, 34).

Çeşitli alternatif ajanlar sarkoidozda incelenmiştir. Bu ajanlar genellikle kortikosteroidlerden daha az etkilidir ve nadir durumlarda kortikosteroidlerin yerlerini tam olarak alabilir. Bu ilaçlarla birlikte ek olarak düşük doz kortikosteroidlerin verilmesi gerekir. Metotreksat genellikle pulmoner, göz, cilt ve eklem sarkoidozunda kullanılır. Hidroksiklorokin cilt tutulumu, nörosarkoidoz ve sarkoidoz kaynaklı kalsiyum bozukluklarında çok etkilidir. Siklofosfamid nörosarkoidozda başarılıdır. İnfliximab, pentoksifilin, talidomid gibi TNF- α inhibitörlerinin sarkoidozun çeşitli formlarında etkili olduğu gösterilmiştir (34). Tablo 2.10'da sarkoidoz tedavisinde sık kullanılan ajanlar ve dozları gösterilmektedir (27, 34, 43).

Tablo 2.10. Sarkoidozda tedavide sık kullanılan ajanlar ve dozları

İlaç	Doz	Kullanılan organlar	Açıklama
Prednizon	20-40 mg/gün (başlangıç dozu)	Tüm organlar	Anterior üveit ve izole cilt lezyonlarında topikal tedavi kullanılabilir
Metotreksat	10-25 mg/hafta	Akciğer, cilt, göz, eklem, karaciğer, nörolojik, kardiyak	Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyonları bakılmalı. Folik asit eklenebilir.
Klorokin	250-500 mg/gün	Akciğer, cilt, eklem, nörosarkoidoz	6-12 ayda bir göz muayenesi
Hidroksiklorokin	200-400 mg/gün	Akciğer, cilt, eklem, nörosarkoidoz	6-12 ayda bir göz muayenesi
Siklofosamid	500-1000 mg her 2-4 haftada	Nörosarkoidoz, kardiyak	Hematolojik malignite riski nedeniyle kardiyak ve nörolojik sarkoidozda yedek olmalıdır
İnfliximab	3-5 mg/kg başlangıç, 2 hafta sonra doz tekrarı, sonra 4- 8 haftada	Kardiyak hariç hepsinde	İlk dozdan önce TCT* yapılmalı, her infüzyon sırasında dikkatli monitörize edilmeli.

*Tüberkülin cilt testi

2.11.3. Kemik sarkoidozunda tedavi

Asemptomatik kemik sarkoidozunda tedavi gerekli değildir (42). Semptomatik kemik sarkoidozunda ise kortikosteroid endikasyonu vardır (10). Kemik sarkoidozu kortikosteroidlere zayıf yanıt verir. Kortikosteroidler sıklıkla ağrıyı azaltır ve yumuşak doku şişliğini giderir; fakat kemik lezyonunu tamamen normale çevirmez (38, 44). Ayrıca uzamış kortikosteroid uygulaması osteoporoz, kırık, kalça eklemine avasküler nekrozu riskini artırır (38). Semptomatik rahatlama kolşisin, indometazin ve diğer nonsteroid antienflamatuar ajanlarla sağlanabilir. Hidroksiklorokin ve klorokin etkili olduğu bulunmuştur. (38). Düşük doz metotreksat faydalı olabilir (10).

2.12. El ve El Bilek Anatomisi ve Radyolojisi

2.12.1. El bilek kemiklerinin anatomisi

El bileğinde dörder kemikten oluşan, iki sıra, toplam sekiz tane karpal kemik vardır. Proksimal sırada dıştan içe doğru os scafoideum, os lunatum, os triquetrum ve os pisiforme, distal sırada da dıştan içe doğru os trapezium, os trapezoideum, os capitatum ve os hamatum bulunur. Bu kemikler bileğin ön yüzünde bir oluk oluşturur. Bu oluğun iç ve dış kenarlarına retinakulum flexorum denilen güçlü bir membran yapışarak oluğu bir kanala dönüştürür. Kanalis karpı adını alan bu kanaldan nervus medianus ve parmakların fleksör kaslarının krişleri geçer.

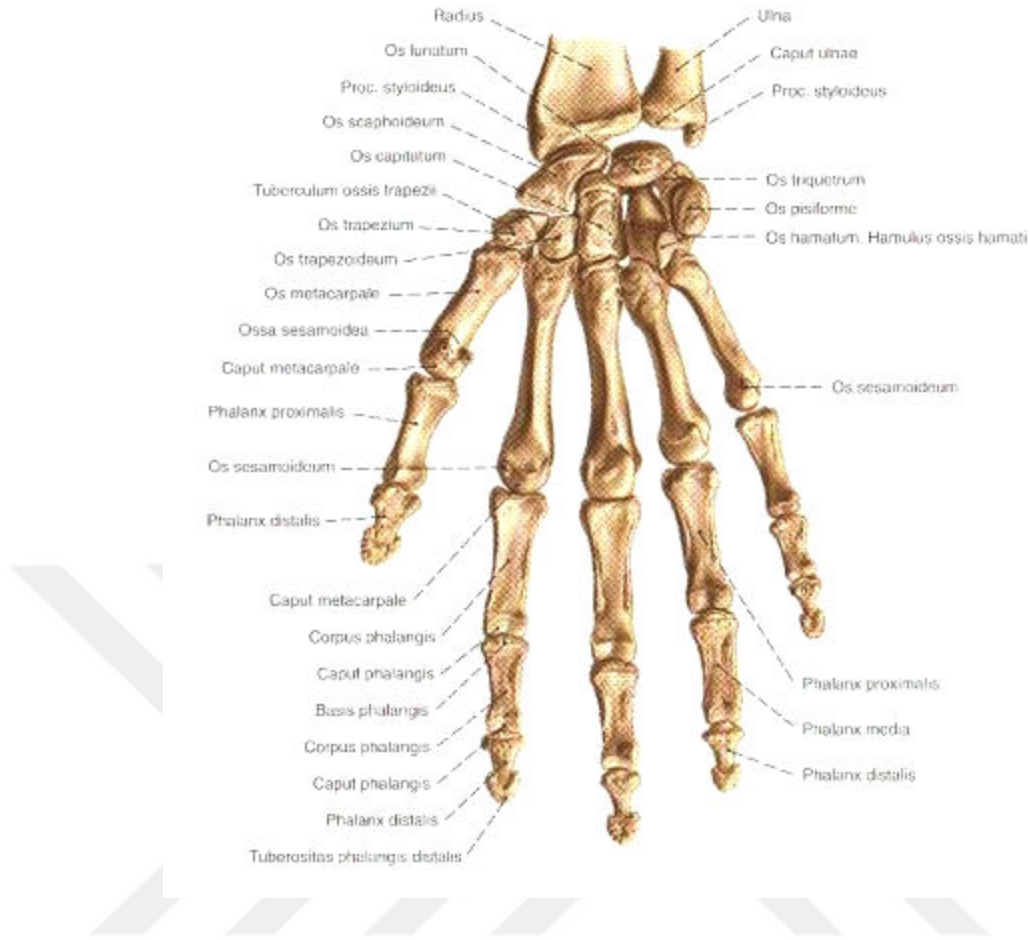
Karpal kemikler doğumda kıkırdak yapıdadır. Os capitatum ilk yıl içinde, diğerleri de bundan sonra belirli aralıklarla kemikleşmeye başlar. Oniki yaşında hepsi kemikleşmiştir (45).

2.12.2. El tarağı ve parmak kemiklerinin anatomisi

Beş metakarpal kemik ve her birinin basis, corpus ve caput parçaları vardır. Başparmağa ait birinci metakarpal kemik en kısa ve en hareketli olandır. Diğerleri ile aynı düzlemde bulunmamakla birlikte, onlara göre daha önde bulunur. Dik açıdan iç yana rotasyon yaptırıldığı için de, ekstensör yüzü arkaya değil dış yana bakar (45).

Basis metakarpalisler, karpal kemiklerin distal sırası ile caput metakarpalisler ise proksimal falankslarla eklem yapar. Metakarpal kemiklerin cisimleri öne doğru iç bükeydir. Transvers kesitleri ise üçgen biçimdedir. Arka, iç yan ve dış yan yüzleri vardır.

Her parmakta üç falanks, başparmakta ise iki falanks vardır (45). El, el bilek anatomisi şekil 2.2'de gösterilmiştir (46).



Şekil 2.2. El ve el bilek anatomisi*

*Putz R and Pabs R, 1994: 175.

2.12.3. El bileği ve elin radyografik görünüşleri

Posteroanterior ve lateral görüntüleme yöntemleri kullanılır. Radius ve ulnanın alt ucu, radioulnar eklem, metakarpal kemiklerin, karpal ve proksimal uçları görünür.

Posteroanterior görüntüleme: Ön kol pronasyonda ve parmaklar kısmi fleksiyondayken yapılır. Film kaseti el ayasında, ışın tüpü el sırtına yöneltilmiş durumdadır. Radius ve ulnanın alt ucu, processus (p.) styloideuslarla birlikte görülebilir. Radiusun p.styloideusu, ulnaninkinden daha distaldedir. Karpal kemiklerin proksimal sırasında os pisiforme ile os triquetrum süperimpoze görünümündedir. Distal sırada da görülür. Bu sırada hamulus ossis hamati artmış yoğunlukta, küçük bir artmış oval alan olarak görülür. Alt radioulnar, bilek ve karpal eklemlerin eklem boşlukları da görülebilir (45).

Metakarpal kemiklerin ve falanksların farklı parçaları da görülebilir. Muskulus (m.) abductor pollicis brevis ve m.flexor pollicis brevis kirişlerindeki sesamoid kemikler ve m.adductor pollicis ile m.interosseus palmarisin kirişleri ayrırtedilebilir. Sesamoid kemikler birinci metacarpofalangeal eklemün üzerini örtebilir (45).

Lateral görüntüleme: Önkol yarı pronasyundayken yapılır. Film kaseti elin iç yan kenarına konur, ışın tüpü karpusa yöneltilir. Radiusun os lunatum ile eklemleşmesi bu görüntüleme de belirgindir. Os lunatumun distal içbükey yüzünün, os kapitatumla eklem yaptığı da görülebilir. Önden görülebilen os psiforme, os scaphoideumu örtebilir (45).

2.13. El ve El Bileğinin MRG Protokolleri

El ve el bileği MRG çekiminde sinyal-gürültü oranını optimize etmek ve yüksek rezolusyonlu görüntüler elde etmek için özel dairesel faz sıralı koil kullanılır. Güçlü magnetler (3 Tesla) kullanıldığında sinyal-gürültü ve kontrast-gürültü oranları gelişir ve triangular fibrokartilaj kompleksi (TFC), interkarpal ligamentler ve kartilajlarda daha iyi görüntü elde edilmesini sağlar. Uygun çekim pozisyonu el bileği nötral pozisyonda ve distal radius ile santral metakarpal aksın aynı hizada olmasıdır. Radial-ulnar deviasyon, dorsal-volar angulasyon önlenmelidir. El bileği genellikle pronasyondadır ve parmaklar ekstensiyondadır. El bileğinin konumu kullanılan yüzey koilinin dizaynına göre değişebilir. Başparmak yukarı pozisyonda çekim yapıldığında koronal görüntüler elde edilir (47).

El ve el bileğinin MRG incelemesi ele pozisyon verme ve anatomik detay gerekliliğinden dolayı zor olabilir. Hasta konforu da incelemenin gerekli kısımlarından biridir. Hasta pozisyonu zor tolere ederse hareket artefaktları ve kötü görüntüler ortaya çıkabilir. El ve el bileği incelemesi için küçük düz koiller de kullanılabilir. Düz koiller hastaya pozisyon verirken ve dinamik çalışmalarda daha esnektir. En uygun pozisyon elin hastanın yanında uzanmasıdır. Dirsek fleksiyonda, el hastanın karnının üzerinde de pozisyon alabilir, ancak bu durumda solunum artefaktlarını engellemek için koil dışardan desteklenmelidir. Obez hastalarda kol başın yukarısına alınmalıdır. El ve el bileğinde optimal görüntü kalitesi için küçük bir FOV'a (görüntüleme alanı) ihtiyaç duyulur. Tipik olarak hem düz, hem de volüm koillerle incelemede 8-12 cm FOV kullanılır (48).

Hastaya pozisyon verildikten sonra anatomi ve lezyon karakterizasyonu için uygun sekans ve görüntü planları seçilmelidir. İlk olarak koronal ya da sagittal planda bir keşif filmi ile başlanmalıdır. Bu film el ve el bileğinin tamamını içermelidir. Sonrasında genellikle aksiyel planda, 3-5 mm kesit kalınlığında, 256x256 veya 256x192 matriks kullanarak T2 ağırlıklı (T2A) sekansla devam edilir. Konvansiyonel spin eko ya da T2A FSE (fast spin eko) sekansları da kullanılabilir. Akım artefaktlarını azaltmak ve görüntü kalitesini maksimize etmek için küçük FOV (8-12 cm), fajsız teknikler kullanılır. Kullanılacak ikinci sekans ilk sekanstaki bulgular ve klinik endikasyonlara göre değişir. 3-5 mm kesit kalınlığında koronal T1 ağırlıklı (T1A) sekans genellikle uygun sekanstır. Daha sonra duruma göre ek sekanslar da kullanılabilir. Örneğin falankslarda bir patolojiden şüpheleniliyorsa sagittal T2A veya gradient eko (GRE) sekansları kullanılır [TR (tekrarlama süresi) 100-400, TE (eko zamanı) 31, 13]. Sagittal sekans ince kesit olmalıdır (1-3 mm) ve tendon veya kemik yapılarla sıralanmalıdır. T2A spin eko sekansının yerine FSE veya T2A GRE sekansı kullanılabilir. Gizli kemik ve yumuşak doku lezyonlarını açığa çıkarmada yağ baskılı T2A veya STIR (kısa T1 zamanlı yağ baskılı sekans) faydalıdır (48).

Bazı özgün protokoller:

*Aksiyel, koronal ve sagittal planlarda T1, STIR PD (proton dansite) ağırlıklı görüntüler elde edilir. Koronal görüntüler 6 cm FOV ve 512X256 veya 256X256 matriks kullanılarak 2-2.5 mm kesitlerle elde edilir.

*TFC ve intrinsik ligamentlerdeki patolojiler YB (yağ baskılamalı) PD FSE koronal imajlarda gösterilir. Bu şekilde ligament ve fibrokartilajın hipointens, sıvının hiperintens gözükmeleri ile artrografi benzeri görüntüler yaratılmış olur.

*YB PD FSE sekanslarında TR 3000 milisaniye, TE 40-60 milisaniye arasında, 8 cm FOV, 2-3 mm kesit kalınlığı, 256x256 matriks kullanılır. Yüksek matriks ve TE değerleri ile daha düşük eko dalga uzunlukları görüntüleri daha az bulanık yapar.

*T2A koronal imajlar ligament ve sıvı arasında mükemmel bir kontrast farkı yaratır. Gerçekten intrinsik ligamentler YB PD FSE ile daha iyi vizualize edilmesine rağmen, intrasubstance TFC dejenerasyonları en iyi T2 GRE tekniği ile belirlenir.

*3 boyutlu SPGR (spoiled gradient recalled acquisition) tekniği ile TFC kompleksi ve intrinsik ligamentlerin daha detaylı anatomisi elde edilir. Bu sekans kullanılarak 4-6 cm FOV aralığı ve daha düşük alıcı bantlar ile yüksek rezolüsyonlu MRG elde edilir. 4

cm FOV ve 256x256 matriksteki piksel rezolüsyonu trabeküler kemik detayını görmemize izin verir.

Aksiyel STIR ya da YB PD FSE sekansları tenosinovit, ganglion kistleri, karpal tünel sendromu, median sinirle ilişkili değişiklikleri ve neoplazileri gösterir. Skafolunat ligamentin dorsal, membranöz ve volar komponentleri proksimal karpal sıra boyunca aksiyel imajlarda ayrılır. Fleksör digitorum superficialis ve profundus tendonları GRE aksiyel imajlarda falankslar boyunca ayırt edilebilir.

Sagittal görüntüler ile karpal kemiklerin statik dizilimleri elde edilir. Kapitolunat açısı değerlendirilmesi açısından önemlidir. TFC yırtıklarının anteroposterior lokalizasyonu YB PD FSE sagittal imajlarda belirlenir. Bu planda ayrıca dorsal ve volar ligament kapsüllerindeki sıvı görüntülenir.

İntravenöz (iv) gadolinium dietilen triamin pentaasetik asit (Gd-DTPA) enjeksiyonu ile pannus dokusunda ve inflamatuvar artritlerde subkondral hiperemide kontrastlanma saptanır. STIR, YB PD FSE koronal veya YB T1 ağırlıklı sekanslarda iv Gd-DTPA kullanılarak skafoid ve lunat kemik vasküleritesi çalışılabilir. İndirekt MRG artrografi ile skafolunat ligament kompleksinin vizualizasyonu artırılabilir.

İntraartikuler kontrast madde ya da salin infüzyonu (direkt MR Artrografi) ile ligamentöz yapılar, bazı yırtıklar, interkarpal sıvı bağlantıları daha fazla doğrulukla tanınabilir. Bu yapıların morfoloji ve patolojileri konvansiyonel artrografiye göre daha iyi karakterize edilebilir (47).

2.14. Sarkoidoz İskelet Tutulumunda MRG

Sarkoidozda iskelet tutulumu %1-13 oranında görülür. Kemik ve eklem şikayetlerine rağmen radyografik bulgular sınırlıdır. Radyografi normal, osteolitik veya nadiren osteosklerotik görülebilir. Uzun kemikler ve aksiyel iskelet sistemi tutulumları nadirdir. Mükemmel doku kontrastlanması sayesinde radyografik olarak gizli kalan anormallikler MRG ile ortaya çıkarılabilir. MRG'de küçük ve uzun kemiklerin kemik iliği infiltrasyonları, fokal ve diffüz kas lezyonları, yumuşak doku infiltrasyonları ve kitleler saptanabilir. MRG'de izlenen iskelet lezyonları tablo 2.11'de gösterilmiştir (3).

Tablo 2.11. Sarkoidozda MRG'de izlenen iskelet lezyonları

-
- Osteolitik lezyonlar
 - Osteosklerotik lezyonlar
 - Kemik iliği tutulumu
 - Periostit
 - Periosseöz yumuşak doku tutulumu
-

Küçük kemik lezyonları: Küçük kemiklerin MR görüntülemesi radyografik olarak gizli kemik iliği lezyonlarını, korteks dışındaki granülomların yayılımını, periosseöz yumuşak doku tutulumunu ve radyografik olarak gösterilemeyen lineer periostiti gösterebilir.

Büyük kemik lezyonları: Büyük kemiklerde saptanan lezyonlar sık değildir. Ağrılı veya asemptomatik olabilir. Sintigrafi veya radyografinin bu lezyonlardaki güvenilirliği ispatlanmamıştır. Radyografik olarak fokal lizis, sklerozis veya gizli olabilir. MRG'de değişik boyutlarda ayrı veya iyi sınırlı lezyonlar olarak ortaya çıkar. Moor ve ark. MRG ile 13 sarkoidozlu hastayı inceledikleri çalışmada; hastalarda yuvarlak, düzensiz, irregüler kemik iliği infiltrasyonları, yıldızlı gökyüzü şeklinde dağınık lezyonlar veya diffüz intramedüller lezyonlar saptamışlardır. Lezyonlar T1A'da hipointens, T2A ve YB PD sekanslarda hiperintens olarak saptanmıştır. YB PD ağırlıklı sekanslarda gadopentetat dimeglumin sonrası bu lezyonların belirginliğinde artış izlenmiştir. Bu lezyonların ayırıcı tanısında kemik metastazı, lenfoma, multiple myelom, nadir olarak tüberküloz gibi dissemine enfeksiyonlar düşünülmelidir (3).

2.15. Neden MRG

Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin çok hızlı gelişmekte olduğu bu yıllarda MRG tüm dünyada üzerinde en çok çalışma ve araştırma yapıldığı, çok hızlı bir biçimde gelişmelerin elde edildiği ve rutin radyolojik incelemeler arasında en çok ilgi çeken yöntemdir. Neden MRG sorusuna yanıt birkaç başlık altında verilebilir:

1) Radyodiagnostikte kullanılan görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılmasında üç temel özellik önemli yer tutar; rezolüsyon, duyarlılık, özgüllük.

MRG, yumuşak doku kontrastı en yüksek görüntüleme yöntemidir. MRG'nin uzaysal rezolüsyondaki başarısı diğer tekniklerden (özellikle BT'den) çok farklı

değildir. X-ray uzaysal rezolusyonu en iyi olan radyolojik görüntüleme yöntemidir. Aslında MRG'nin kullanılmaya başladığı ilk yıllarda 64x64 gibi düşük matriks değerleri kullanıldığından, yöntemin uzaysal rezolusyonu BT'den daha yüksek değildi. Ancak daha sonra rutin MRG incelemelerinde 256x256, hatta 512x512 gibi yüksek matriks değerlerinin kullanılmaya başlaması ile uzaysal rezolusyon belirgin derecede artırılmıştır. Kontrast rezolusyonu en iyi olan teknik ise MRG'dir. Tablo 2.12'de de görüldüğü gibi MRG'nin doku kontrast özelliği diğer tekniklerden belirgin olarak daha iyidir. Bunun anlamı, bu teknik kullanılarak patolojik dokular çok kolaylıkla saptanabilir, yani yöntemin sensitivitesi çok yüksektir. Tekniğin bu yüksek sensitivitesi yanında, spesifitesi bu derece yüksek değildir. Bazı durumlarda birçok patolojik dokunun sinyal özellikleri birbirine benzeyebilir, dolayısıyla dokudaki bir patolojinin kolaylıkla görülebilmesine rağmen tanı koymada aynı yüksek başarı elde edilemez. Tablo 2.12'de radyolojide kullanılan inceleme yöntemlerinin rezolusyonları karşılaştırılmıştır (49).

Tablo 2.12. Radyolojide kullanılan inceleme yöntemlerinde rezolüsyonun karşılaştırılması*

	Radyoizotop	Ultrasonografi	X-Ray	BT	MRG
Uzaysal rezolusyon (mm)	5	2	0.1	0.5	0.5
Kontrast rezolusyon (mm)	20	10	10	4	2

*Konez O, 1995:1-2.

2) Görüntüleme yöntemi olarak kullanılan diğer tekniklerden farklı olarak, hastanın pozisyonu değiştirilmeden kesit planı değiştirilebilmektedir; buna “multiplanar görüntüleme” denir. Yöntemin bu özelliği, görüntünün elde edilme tekniğinin diğer inceleme yöntemlerine göre farklı olmasından kaynaklanır. Diğer inceleme yöntemlerinde (özellikle BT gibi) hastanın pozisyonunu değiştirmek zorunda olduğumuzdan dolayı inceleme sagittal veya oblik gibi planlarda yapılamazken MRG ile hastanın pozisyonu hiç değiştirilmeden her planda kolaylıkla kesit alınabilmektedir.

3) MRG'de iyonizan radyasyon kullanılmaz ve bir takım üst limitlere uyulduğunda, bugüne kadar hiçbir biyolojik zararlı etkisi bulunamamıştır. Bu özelliği nedeniyle,

yöntem normal deneklerde, çocukluk yaş grubunda ve aynı hastada defalarca tekrarlanabilme avantajına sahiptir.

4) MRG bize kesitsel anatomik görüntülerde vasküler yapılardaki akım dinamikleri hakkında bilgi vermesi yanında, kontrast madde kullanılmaksızın, sadece vasküler yapıları (MR anjiyografi) görüntüleyebilme olanağı da vermektedir. MR anjiyografi yöntemi bugün için yalnızca tarama testi olarak değer taşımakla birlikte, çok yakın bir gelecekte konvansiyonel anjiyografinin yerine geçebilecek özelliklerdedir.

5) Yöntemin bir diğer önemli özelliği, bugün rutin klinik kullanıma girmemiş olsa da, gelecekte çok yararlı olabilecek ve belki de görüntüleme özelliğinin önüne geçebilecek olan MR spektroskopidir. Bu yöntem ile dokulardaki metabolik prosesleri izleyebilmek ve biyokimyasal analizlerini yapmak olanaklıdır.

6) Yöntemin kendine özgü bir takım artefaktları olmakla beraber, diğer görüntüleme yöntemlerinde bulunan (BT'deki kemik / hava artefaktı gibi) bazı artefaktlar bu yöntemde görülmez. Bu nedenle diğer teknikler ile iyi görüntülenemeyen pek çok anatomik bölge ve yapının değerlendirilmesi mümkündür. Özellikle posterior fossa ve medulla spinalis incelemelerinde temel inceleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (49).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada 2004-2009 yılları arasında S.B. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne başvuran; klinik ve patolojik olarak sarkoidoz tanısı konulan 19-60 yaş aralığında 25 olgu incelendi. Sarkoidoz tanısı, klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde, histopatolojik olarak nekroz içermeyen granülamatöz iltihabın gösterilmesi ile konuldu. Tüm hastaların, anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldı. Hastalar akciğer grafisi, bronkoskopi, toraks YÇBT, sarkoidozun tanı ve takibi için öngörülen SFT, serum ACE ve kalsiyum düzeyleri, 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi, TCT ve EKG (gereğinde ekokardiyografi) ile tetkik edildi. Laboratuvar tetkikleri olarak; total biyokimya, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF) ve kollajen doku belirteçleri ölçüldü. Pulse oksimetre cihazı ile oksijen saturasyon yüzdeleri ölçüldü. Hastalar, granülamatöz iltihaba sebep olabilecek diğer tanıları dışlamak amacıyla berilyum, organik madde, çevresel toz maruziyeti, sürekli ilaç kullanımı, mantar enfeksiyonu açısından sorgulandı. Ekstrapulmoner organ tutulumu açısından hastalardan rutin göz muayenesi dışında, yalnızca ekstrapulmoner tutulumu düşündüren semptom ve bulguları olan hastalar için konsültasyon istendi.

Tüm hastalar PA akciğer grafisi ve toraks YÇBT ile değerlendirildi. PA akciğer grafisi radyoloji bölümünde standart olarak çekildi. Toraks YÇBT çekimi radyoloji bölümünde Aqillion (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) tarayıcı ile gerçekleştirildi. Çekimler 10 mm masa indeksi ve 1 mm kesit kalınlığı olacak şekilde yüksek rezolüsyon için kullanılan kemik algoritmi ile çekildi. PA akciğer grafisi ve YÇBT bir radyoloji ve iki göğüs hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirildi. Olgular PA akciğer grafisine göre, radyolojik olarak evre 0, I, II, III IV şeklinde gruplandırıldı.

Evre 0: Normal

Evre I: BHL

Evre II: BHL ile birlikte pulmoner infiltrasyon

Evre III: Yalnızca pulmoner infiltrasyon

Evre IV: Pulmoner Fibrozis

SFT'leri ZAN 300 (ZAN Messgerate GmbH, Oberthulba, Germany) ile yapıldı. Tüm ölçümler, hastalar istirahat halinde, burun kapalı ve oturur pozisyonda iken, en az üç kez yapıldı (değerler arasında %5'ten az değişim olmasına dikkat edildi). "American Thoracic Society (ATS)" kriterlerine uyan testler kabul edildi (50). FEV₁, zorlu vital kapasite (FVC), FEV₁/FVC, DLCO, hastanın yaşı, cinsiyeti ve boyuna göre beklenen değerlerin yüzdesi şeklinde kaydedildi. DLCO değeri cihaz tarafından hemoglobine göre otomatik olarak düzeltilti. Difüzyon kapasitesi ölçümleri "single breath" (tek soluk) yöntemi ile yapıldı. Solunum fonksiyon testlerinde FEV₁/FVC oranının % 70'in altında olması obstruktif patern, FVC'nin %80'in altında olması restriktif patern, DLCO'nun beklenen değerin %80'inin altında olması difüzyon kapasitesinde azalma olarak kabul edildi (51).

Hastaların oksijen saturasyonları GMMC KTPS-01 (Korea) pulse oksimetri cihazı ile el parmaklarından ölçüldü.

Klinik değerlendirme sonucu sarkoidoz ön tanısı alan hastalara fiberoptik bronkoskopi yapıldı. Fiberoptik bronkoskopi öncesi hastaların tümünden yazılı onam alındı. Hastalar pulmoner hipertansiyon, kontrol altına alınamayan aritmi, kardiyak, renal ve hepatik yetersizlik, kanama diatezi açısından sorgulanarak tetkik edildi. Hastalara 8 saatlik açlık sonrası işlem uygulandı. İşlem öncesi hastaların kan basıncı, nabız dakika sayısı, dakika solunum sayısı ve ateşi kontrol edildi; premedikasyon olarak 10 mg dozunda diazepam iv yavaş olarak uygulandı. İşlem Olympus Exera CV-160 fiberoptik bronkoskop ile yapıldı. İşlem öncesi nazal ve posterior orofarenkste % 10 lidokain solüsyonu ile, kord vokal ve bronşlarda % 2 lidokain ile lokal anestezi sağlandı. İşlem nazal yolla yapıldı. Bronşial ve transbronşial biyopsi Olympus FB-52C-1 forseps kullanılarak yapıldı.

TCT, Mantoux yöntemi ile yapıldı. Sol ön kolun üst 2/3 ön yüzüne cilt içine PPD'nin (safılaştırılmış protein türevi) 5 tüberkülin ünitesinden 0,1 ml enjekte edildi. TCT 1 ml'lik dizyem taksimatlı, bir kullanımlık 27 gauge kalınlığında iğne ile uygulandı. 72 saat sonra endurasyonun transvers çapı ölçülerek değerlendirme yapıldı. 5 mm altındaki değerler negatif kabul edildi (52).

CardioPhase* hsCRP, Dade Behring (Germany) kiti kullanılarak test protokolünde yer alan N seyreltici ile otomatik olarak 1/400 oranında seyreltilerek CRP 1 seviyesi ölçüldü. 0-4.99 mg/L arasındaki değerler normal kabul edildi.

Serum ACE düzeyleri spektrofotometrik yöntemle Trinity Biotech (Wicklow Ireland) ile ölçüldü. 8-52 U/L arası değerler normal kabul edildi.

Total biyokimya, tam kan sayımı, ESH, RF, kollajen doku belirteçleri, 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi hastanemiz laboratuvarlarında rutin olarak çalışıldı.

Klinik değerlendirme sonucunda sarkoidoz tanısı alan hastalara el, el bilek direkt grafileri ve el, el bilek MRG çektilirdi. El, el bilek direkt grafileri radyoloji bölümünde standart olarak çektilirdi. Tüm hastalar, 1.5 tesla MRG cihazı ile (Phillips Gyroscan Intera 1.5 T, Best, Netherlands) değerlendirildi. Tüm hastalara koronal planda T1A, STIR, axial planda T1A, yağ baskılı T2A sekanslar alındı. Direkt grafiler ve MRG'ler birbirinden bağımsız 3 radyolog tarafından değerlendirildi.

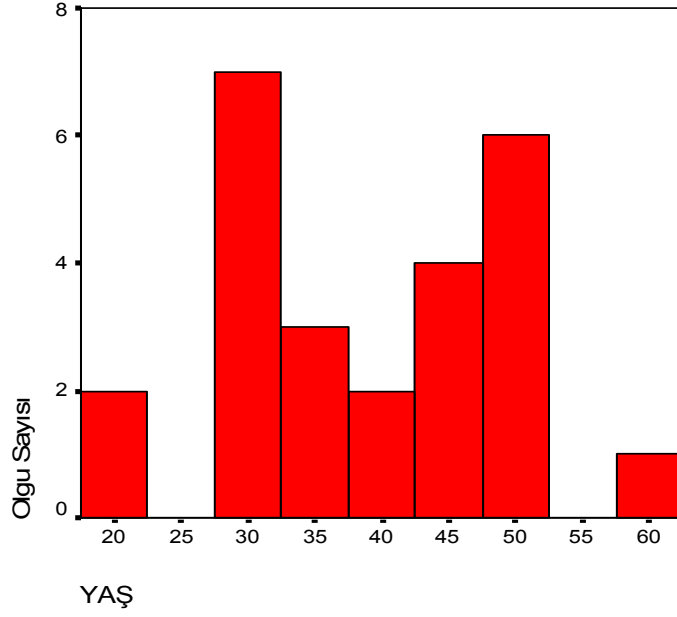
Bu çalışmanın yapılabilmesi için Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden etik kurul onayı alındı.

3.1. İstatistiksel İnceleme

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 16.0 istatistik paket programı kullanıldı. El, el bilek MRG ve direkt grafilerin karşılaştırılmasında, toraks YÇBT ve PA akciğer grafilerinin karşılaştırılmasında Mc Nemar testi kullanıldı. ESH, serum kalsiyum ve serum ACE düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında Student's *t* test, CRP düzeylerinin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sigara içiminin evrelere göre değerlendirilmesinde χ^2 testi kullanıldı. Laboratuvar değişkenleri ortalama (ort.) ve standart sapmaya (SS) göre karşılaştırıldı. $P \leq 0.05$ ise sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

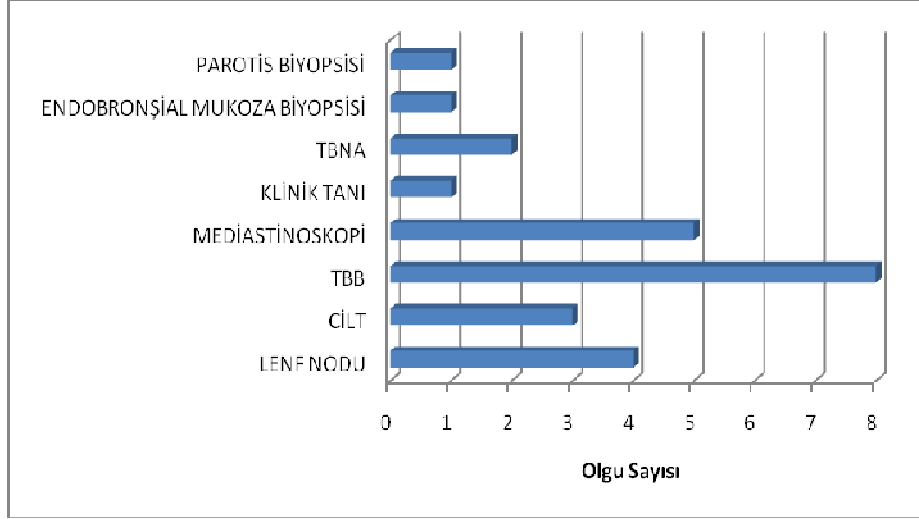
4. BULGULAR

Bu çalışmada 19-60 yaş arasında 25 sarkoidozlu olgu incelendi. Hastaların yaş ortalaması 39.2 ± 11.2 'di. %80'i (n=20) bayan, %20'si (n=5) erkekti. Olguların yaşlara göre dağılımı şekil 4.1'de gösterildi.



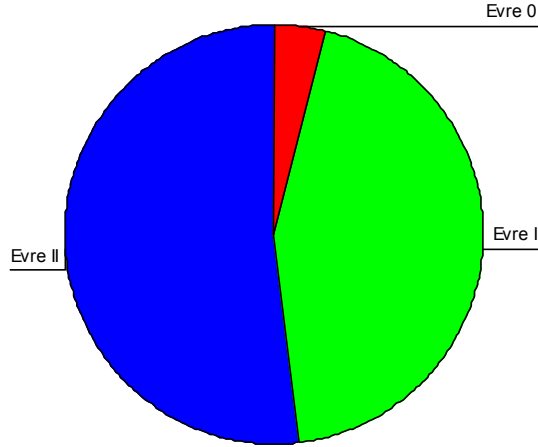
Şekil 4.1. Sarkoidozlu olguların yaşlara göre dağılımı

Hastaların %44'üne (n=11) bronkoskopiyle, %56'sına (n=14) bronkoskopi dışı yöntemlerle tanı konuldu. İki hastaya Löfgren Sendromu tanısı konuldu. Bu hastalardan birine klinik olarak tanı konuldu, diğeri patolojik tanı ile desteklendi. 2 hastaya da Heerfordt Sendromu tanısı konuldu. Tanı yöntemleri şekil 4.2'de gösterildi.



Şekil 4.2. Tanı tipine göre olguların dağılımı

PA akciğer grafisine göre hastaların %4'ü (n=1) evre 0, % 44'ü (n=11) evre I, %52'si (n=13) evre II olarak değerlendirildi. Hasta popülasyonunda Evre III ve IV olgu saptanmadı. Olguların evrelere göre dağılımı şekil 4.3'te gösterildi.



Şekil 4.3. Olguların evrelere göre dağılımı

Evre II hastalarda PA akciğer grafisinde, parankim bulgusu olarak en sık bilateral retiküler dansite artışı saptandı. Hastaların PA akciğer grafi bulguları tablo 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.1. Sarkoidozlu hastalarda PA akciğer grafi bulguları

PA akciğer grafi bulguları	n (%)
Normal	1 (4)
BHL*	11 (44)
BHL+bilateral retiküler dansite artışı	8 (32)
BHL+bilateral retikülonodüler dansite artışı	4 (16)
BHL+unilateral retiküler dansite artışı	1 (4)
Yalnızca pulmoner infiltrasyon	0 (0)
Pulmoner fibrozis	0 (0)
Toplam	25 (100)

*Bilateral hiler lenfadenopati

Hastaların %92'si (n=23) semptomatik, %8'i (n=2) asemptomatikti. Hastaların başvuru anında olan semptomları tablo 4.2'de gösterildi.

Tablo 4.2. Başvuru anında olan semptomlar

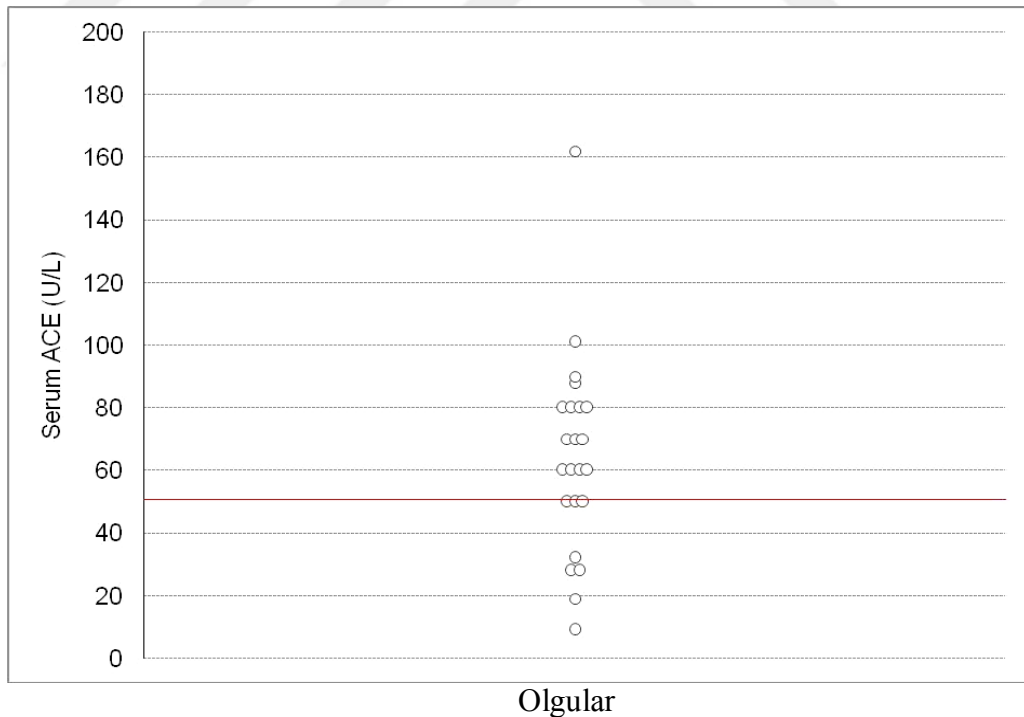
Semptomlar	n (%)
Dispne	13 (52)
Halsizlik	13 (52)
Kuru öksürük	9 (36)
Göğüs ağrısı	6 (24)
Gece terlemesi	4 (16)
Ateş	4 (16)
Kilo kaybı	2 (8)
Bulanık Görme	2 (8)
Eklem ağrısı	2 (8)
Asemptomatik	2 (8)

Başvuru anında yapılan fizik muayenede bir hastada oskültasyonda akciğerlerde ekspiryum uzundu ve sonor ronküsler vardı. Diğer hastaların akciğer muayenesi normaldi. Cilt tutulumu olan hastalardan 1'inde yüzde plak, 1'inde dirsekte subkutan nodül, 1'inde bacaklarda nodüler lezyonlar, 2 hastada bacaklarda eritema nodozum mevcuttu. 1 hastada hepatomegali mevcuttu. Ekstrapulmoner tutulum açısından yapılan rutin göz muayenesinde bir hastada anterior üveit diğerinde ise posterior üveit saptandı.

Hastaların %32'sinde (n=8) sigara içimi mevcuttu. %68 (n=17) gibi büyük bir kısmında sigara içimi yoktu. Evre I'de hastaların %36.4'ünde (n=4), evre II'de %30.8'inde (n=4) sigara içimi vardı. Evre 0'da olan 1 hasta evre I'e dahil edildiğinde sigara içimi ile radyolojik evreleme arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=1).

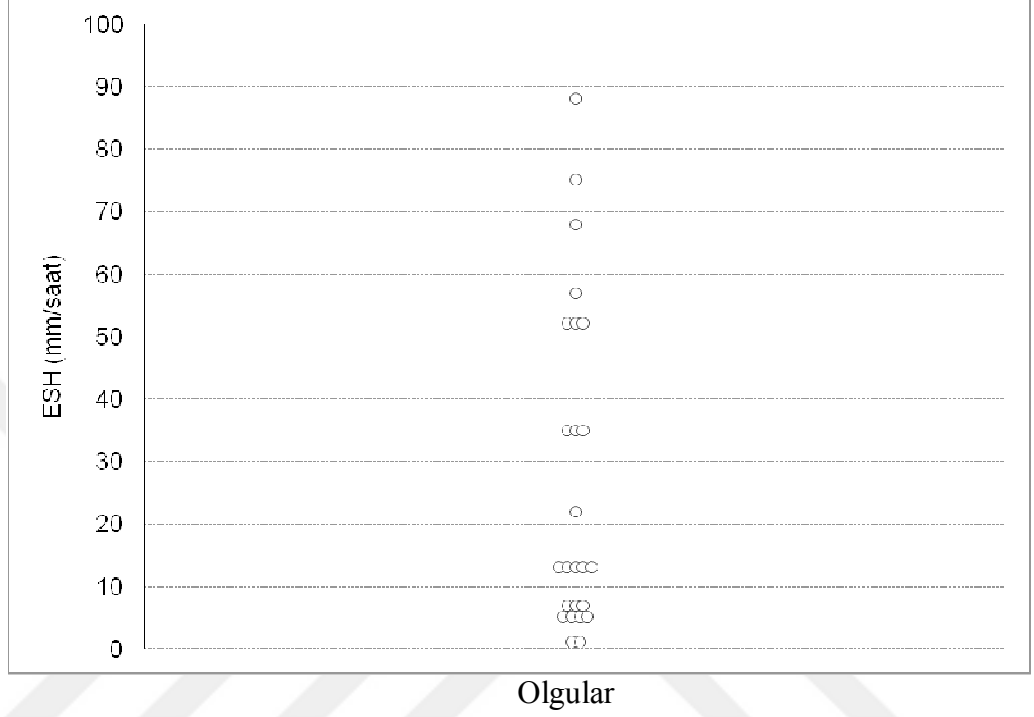
16 hastada (%64) TCT negatif olarak değerlendirildi.

17 hastada (%68) serum ACE yüksekliği saptandı. En düşük serum ACE düzeyi 9 U/L, en yüksek 223 U/L'di. Ortalama ACE düzeyi 79.63 ± 53.16 U/L olarak kaydedildi. Serum ACE düzeylerinin dağılımı şekil 4.4'te gösterildi.



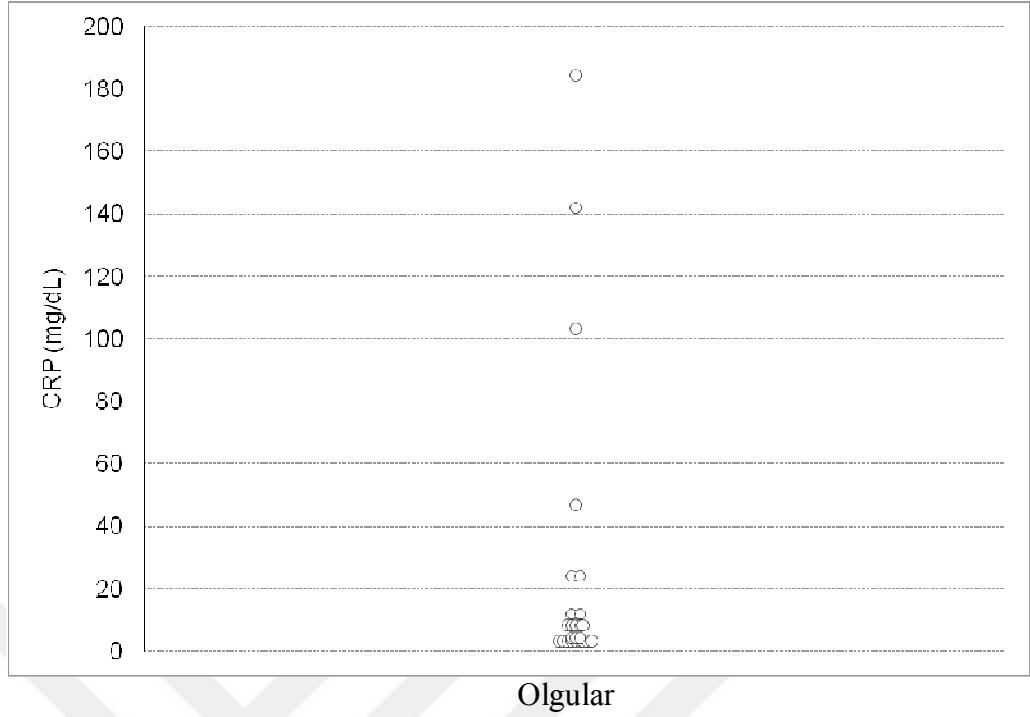
Şekil 4.4. Sarkoidozlu hastalarda serum ACE düzeylerinin dağılımı

17 (%68) hastada ESH yüksek (kadınlar için ESH 20 mm/saat, erkekler için ESH 15 mm/saat) olarak saptandı. Ortalama ESH 27.16 ± 25.75 mm/saat'di. ESH'larının dağılımı şekil 4.5'te gösterildi.



Şekil 4.5. Sarkoidozlu hastalarda ESH düzeylerinin dağılımı

14 hastada (%56) CRP yüksekliği saptandı. Ort CRP 25.08 ± 46.96 mg/dL'di. CRP düzeylerinin dağılımı şekil 4.6'da gösterildi. 3 (%12) hastada CRP düzeyi 100 mg/dL'nin üzerindeydi. Bu hastalardan 2'si Löfgren Sendromu'ydu. Diğer hastalarda hafif CRP yüksekliği saptandı.



Şekil 4.6. Sarkoidozlu hastalarda CRP düzeylerinin dağılımı

Hiçbir olguda serum kalsiyum yüksekliği saptanmadı.

Hastalar, nonspesifik konstitüsyonel semptomlarına göre değerlendirildi. En sık görülen semptomlardan biri olan halsizlik şikayetine göre halsizliği olan (n=13) ve olmayanlar (n=12) olarak gruplandı. Her iki grup serum ACE düzeyi, ESH ve CRP düzeyleri açısından değerlendirildi. Halsizliği olan grupta serum ACE düzeyi, ESH, CRP düzeylerinin, halsizlik olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlüğü saptanmadı (sırasıyla, p=0.79, p=0.87 ve p=0.61). Her iki grubun ortalamalarının karşılaştırılması tablo 4.3'te gösterildi.

Tablo 4.3. Halsizliği olan ve olmayan sarkoidozlu hastalarda serum ACE düzeyi, ESH ve CRP düzeylerinin karşılaştırılması

Grup	Serum ACE ort±SS	ESH ort±SS	CRP ort±SS
Halsizlik (+) (n=13)	76.59±50.86	26.38±29.43	37.52±62.64
Halsizlik (-) (n=12)	82.66±57.66	28.00±22.36	11.61±12.27
p	0.79	0.87	0.61

Hastalar evrelere göre serum ACE yüksekliği açısından karşılaştırıldı. Evre 0'da tek olgu bulunduğundan bu olguyu Evre I'e dahil ederek değerlendirme yaptığımızda, evre II hastalarda ortalama serum ACE düzeyi evre I'e göre daha yüksek olmasına rağmen evreler arasında serum ACE yüksekliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.25). Evrelere göre serum ACE düzeyleri tablo 4.4'te gösterildi.

Tablo 4.4. Evrelere göre serum ACE düzeylerinin karşılaştırılması

Evre	Serum ACE ort±SS
Evre I (n=12)	66.83±32.45
Evre II (n=13)	91.45±66.12
p	0.25

Hiçbir hastada RF yüksekliği ve kollajen doku belirteçlerinde pozitiflik saptanmadı.

24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi 2 hastada yüksek tespit edildi.

Tüm hastalarda total biyokimya ve tam kan sayımı normaldi.

Hastaların oksijen saturasyonu ortalama %96.24±1.20'di.

Solunum fonksiyon testlerinde 19 hastada (%76) SFT normal saptanırken, 5 hastada restriktif (%20), 1 hastada obstruktif patern saptandı (%4). 2 (%8) hastada DLCO %80'in altındaydı. Ort. FVC %86.88±14.80 (%54-%118 arasında), ort FEV₁ %83.64±14.99 (%51-%114), FEV₁/FVC 83.36±6.04 (67-95)'di. Evrelere göre SFT paternlerinin dağılımı tablo 4.5'te gösterildi.

Tablo 4.5. Evrelere göre SFT paternlerinin dağılımı

Evre	SFT		
	Normal n (%)	Restriktif n (%)	Obstruktif n (%)
Evre 0 (n=1)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Evre I (n=11)	8 (32)	3 (12)	0 (0)
Evre II (n=13)	10 (40)	2 (8)	1 (4)
Toplam	19 (76)	5 (20)	1 (4)

Tüm hastalar toraks YÇBT ile radyolojik olarak tekrar değerlendirildi. Toraks YÇBT ile evre I olan 11 hastanın 6'sında akciğer parankiminde lezyon saptandı. PA akciğer grafisi ile hastaların %52'sinde (n=13) parankim tutulumu saptanırken, YÇBT ile hastaların %76'sında (n=19) parankim tutulumu olduğu görüldü. Hastaların YÇBT bulguları tablo 4.6'da gösterildi. Hastalar toraks YÇBT'nin akciğer grafisine üstünlüğü açısından değerlendirildiğinde YÇBT istatistiksel olarak anlamlı üstün bulundu (p=0.03). Veriler tablo 4.7'de gösterildi.

Tablo 4.6. Sarkoidozlu hastalarda toraks YÇBT bulguları

Toraks YÇBT bulgusu	n (%)
BHL*+Nodüler dansite	11 (44)
BHL	5 (20)
BHL+buzlu cam	3 (12)
BHL+konsolidasyon	3 (12)
BHL+interstisyel kalınlaşma	2 (8)
Normal	1 (4)
Toplam	25 (100)

*Bilateral hiler lenfadenopati

Tablo 4.7. Parankim tutulumunu saptamada toraks YÇBT ile PA akciğer grafisinin karşılaştırılması

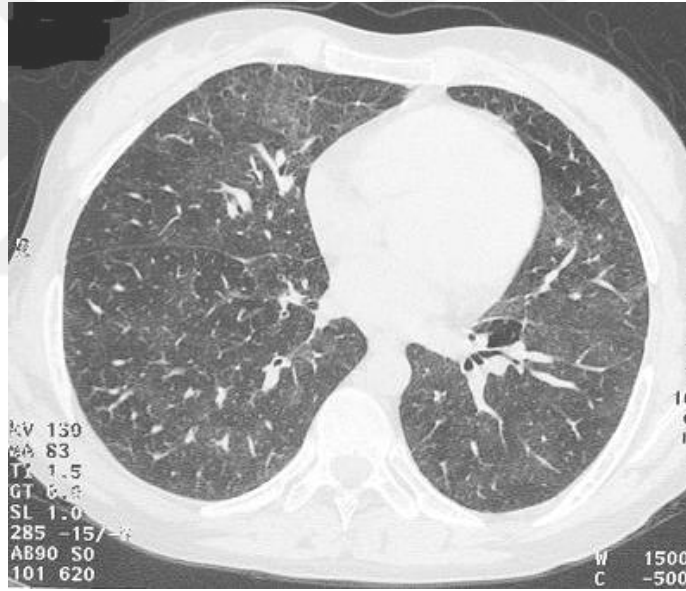
Bulgular	PA Akciğer Grafisi		Toraks YÇBT	
	n	(%)	n	(%)
Normal	1	4	1	4
BHL*	24	96	24	96
BHL+Parankimal tutulum	13	52	19	76
p	0.03			

*Bilateral hiler lenfadenopati

PA akciğer grafisine göre evre I, toraks YÇBT'ye göre evre II olan bir hastanın radyografik bulguları şekil 4.7 ve 4.8'de gösterildi.



Şekil 4.7. PA akciğer grafisi ile evre I sarkoidoz olgusu



Şekil 4.8. PA akciğer grafisi ile evre I olan olgunun toraks YÇBT’de parankim tutulumu olduğu ve evre II olduğu görülüyor

Toraks YÇBT sarkoidozda parankimal tutulumu saptamada altın standart test olarak ele alındığında PA akciğer grafisinin sarkoidoz parankimal tutulumunda duyarlılığı %68.4, özgüllüğü %100 olarak saptandı.

15 (%60) hastada ekstrapulmoner tutulum saptandı. Ekstrapulmoner tutulumlar tablo 4.8’de gösterildi.

Tablo 4.8. Hastalarda ekstrapulmoner tutulumların dağılımı

Ekstrapulmoner tutulum	n (%)
Lenf nodu*	3 (12)
Cilt	2 (8)
Löfgren Sendromu	2 (8)
Göz	1 (4)
Göz+tarsal kemik	1 (4)
Santral sinir sistemi+vertebra	1 (4)
Cilt+el bilek kemiği	1 (4)
El bilek kemiği	1 (4)
El bilek kemiği, tibia, ekstrapulmoner LAP, Heerfordt Sendromu	1 (4)
Heerfordt Sendromu	1 (4)
Mide	1 (4)
Toplam	15 (60)

*İnguinal, mezenterik, juguler LAP

Hastaların 5'inde (%20) otoimmün hastalık birlikteliği saptandı. 1 (%4) hastada psöriazis, 1 (%4) hastada vitiligo, 3 (%12) hastada Hashimoto tiroiditi birlikteliği vardı.

Beş hastada kemik tutulumu saptandı (1 vertebra, 1 tarsal kemik, 2 el kemikleri, 1 el+tibia). Tarsal bölge, vertebra ve tibiaya yönelik tetkikler hastaların şikayetleri olması nedeni ile yapıldı. Hastaların hepsine bilateral el, el bilek direkt grafileri ile bilateral el, el bilek MRG çektirildi. 25 hastanın sadece 1'inde direkt grafide sarkoidoz kemik tutulumu açısından bulgu saptandı. Bu hastada el, el bilek direkt grafisinde, sol el 4. parmak orta falanks distalinde litik lezyon görüldü. MRG'ye göre ise 3 hastada (%12) el, el bilek kemiklerinde tutulum saptandı. Direkt grafi ile MRG'nin kemik tutulumunu saptama başarısı karşılaştırıldığında; MRG lezyonları göstermede daha etkili olmasına rağmen, sarkoidoz kemik lezyonlarını saptamada direkt grafiye göre istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü bulunmadı (p=0.62). Veriler tablo 4.9'da gösterildi. Sarkoidoz kemik

tutulumu saptanan üç olgunun direkt grafi ve MRG bulguları şekil 4.9, 4.10, 4.11, 4.12, 4.13 ve 4.14’da gösterildi.

Tablo 4.9. Sarkoidozlu hastalarda el bilek direkt grafi ile el bilek MRG’nin karşılaştırılması

	El, el bilek grafisi n (%)	MRG n (%)
Pozitif	1 (4)	3 (12)
Negatif	24 (96)	22 (88)
Toplam	25 (100)	25 (100)
p	0.62	



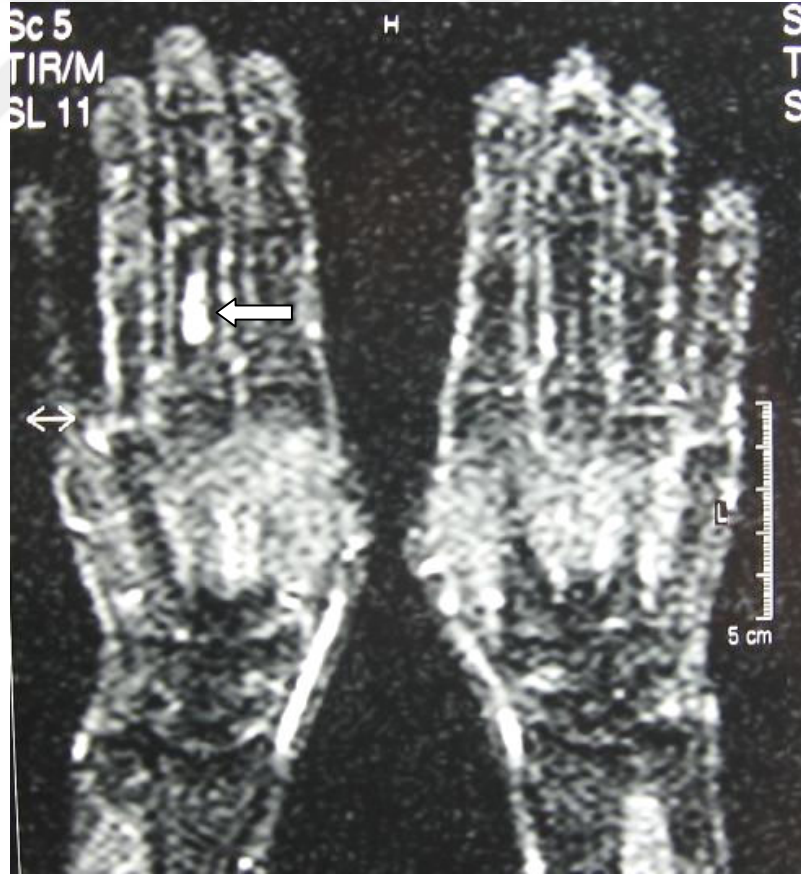
Şekil 4.9. El, el bilek grafisinde sol el 4. parmak orta falanksta sarkoid kemik kisti izleniyor



Şekil 4.10. Direkt grafide sol 4. parmak orta falanksta lezyon saptanan hastanın MRG'de sol elde aynı bölgede, sağ elde de 3. parmak proksimal falanksında T2A sekansta hiperintens sarkoid kemik lezyonları görülüyor



Şekil 4.11. MRG’de sarkoidoz kemik tutulumu olan bir olgunun normal el, el bilek grafisi



Şekil 4.12. Direkt grafisi normal olan hastanın MRG’de sağ el 3. parmak proksimal falanksta T2A sekansta hiperintens sarkoid kemik lezyonu görülüyor



Şekil 4.13. Sarkoidoz kemik tutulumu olan bir olgunun normal el, el bilek grafisi



Şekil 4.14. Direkt grafisi normal olan hastanın MRG'de sağ el 1. metakarpta T2A sekansta hiperintens sarkoid kemik lezyonu görülüyor

Hastalar kemik tutulumu olan (n=5) ve olmayanlar (n=20) olarak gruplandı. Her iki grup serum ACE düzeyi, ESH, CRP ve serum kalsiyum düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0.87, p=0.18, p=0.71, 0.22). Veriler tablo 4.10'da gösterildi.

Tablo 4.10. Kemik tutulumu olan ve olmayan sarkoidozlu hastalarda serum ACE, ESH, CRP ve serum kalsiyum düzeylerinin karşılaştırılması

Grup	Serum ACE	ESH	CRP	Serum kalsiyum
Kemik tutulumu (+) (n=5)	80.78±10.66	13.20±12.00	5.38±4.93	9.24±0.38
Kemik tutulumu (-) (n=20)	76.69±58.10	30.65±27.26	30.00±51.51	8.89±0.58
p	0.87	0.18	0.71	0.22

Kemik tutulumu olan ve olmayan hastaların tümünde serum kalsiyum düzeyleri normaldi. 2 hastada 24 saatlik idrarda kalsiyum yüksekliği mevcuttu; ancak bu hastalarda kemik tutulumu yoktu.

Hastaların 7'sine (%28) sistemik steroid tedavisi başlandı. Tedavi başlanma nedenleri tablo 4.11'de gösterildi.

Tablo 4.11. Tedavi başlama nedenleri

Tutulmuş bölge	n (%)
Yüz bölgesinde cilt lezyonu	1 (4)
Mide tutulumu	1 (4)
Klinik olarak aktif hastalık (halsizlik, yorgunluk)	1 (4)
Göz ve kemik tutulumu	1 (4)
Nörosarkoidoz ve kemik tutulumu	1 (4)
Göz tutulumu (posterior üveit)	1 (4)
Kemik ve kemik iliği tutulumu, klinik olarak aktif hastalık	1 (4)

Hastalara 30 mg prednizon veya eşdeğer dozunda sistemik steroid tedavisi başlandı. En az 1 yıl süre ile steroid tedavisine devam edildi. Kemik ve kemik iliği tutulumu olan hasta dışında diğer hastalar sistemik steroid tedavisinden klinik olarak fayda gördü. Kemik ve kemik iliği tutulumu olan hasta aynı zamanda Heerfordt Sendromu tanısı ile izleniyordu. Bu hastada steroid tedavisi altında, hastalığında reaktivasyon olması nedeni ile steroid tedavisine metotreksat eklendi. Tedavi başlanan ve tedavi almayan hastalar klinik ve radyolojik bulgularına göre 3 veya 6 aylık aralıklarla takibe alındı.

Tedavi başlanan hastaların 1 yıllık takiplerinde klinik bulguları düzeldi. Ancak radyolojik bulgularında regresyon olmadı. Bir yıllık takipte tedavi başlanmayan hastalardan birinde (Löfgren Sendromu) takiplerde tam remisyon görüldü. Tedavi almayan diğer hastalarda regresyon veya progresyon izlenmedi.

5. TARTIŞMA

Sarkoidoz sebebi bilinmeyen, genellikle solunum yolları ve diğer organları etkileyen, nonkazeifiye epitelooid granülom oluşumu ile karakterize, tüm organları tutabilen bir hastalıktır (20). Hastaların %30-60'ı asemptomatiktir (28). Üçüncü ve dördüncü dekatta insidansı yüksektir (41). İskandinav ülkeleri ve Japon'larda 50 yaş üzerinde ikinci bir pik görülür. Birçok çalışmada kadınlarda biraz daha fazla görüldüğü ileri sürülmektedir (16). Bu çalışmada hastaların yaş ortalaması 31.2 ± 11.2 'di ve %80'i (n=20) kadın, %20'si (n=5) erkekti. Kadınların erkeklere belirgin bir üstünlüğü vardı ve hasta yoğunluğu 30'lu yaşlarda belirgin olarak fazlaydı.

Sarkoidozlu hastaların 1/3'ünde nonspesifik semptomlar vardır, diğer semptomlar ise tutulan organla ilişkilidir. Sarkoidozlu hastalarda %90'ın üzerinde akciğerler tutulur ve hastalarda dispne, kuru öksürük ve göğüs ağrısı gibi semptomlar ortaya çıkar (16). Hastaların %30-50'si tanı anında asemptomatiktir ve rutin çekilen akciğer grafisi ile vakalar saptanır (1). Bu çalışmada tanı anında hastaların %92'si semptomatik, %8'i asemptomatiktir. Literatürle karşılaştırıldığında asemptomatik vakaların oldukça az olduğu görüldü. Bu çalışmada hastalarda en sık halsizlik (%52), dispne [%52, (%36'sı efor dispnesi)], kuru öksürük (%36) ve göğüs ağrısı (%24) saptandı. Pulmoner tutulumun en sık semptomları olan dispne, kuru öksürük ve göğüs ağrısı bizim hastalarımızda da en sık görülen solunumsal yakınmalar oldu. Göğüs ağrısı atipik özellikler gösteriyordu. Hastalar en sık batıcı nitelikte, özellikle sırta vuran ağrı tarifliyordu. Nonspesifik semptomlardan olan halsizlik ise %52 gibi bir oranda beklenenden daha yüksek saptandı.

Bu çalışmada hastaların 1/3'ünde (n=8) sigara içimi mevcuttu. Sigara içmeyenler çoğunlukta idi. Peros-Golubicic ve ark. 60 sarkoidozlu hastayı (17 sigara içen, 43 içmeyen), 60 sağlıklı kişi (33 sigara içen, 27 içmeyen) ile karşılaştırmışlar ve sarkoidozun sigara içmeyenlerde daha sık görüldüğünü ileri sürmüşlerdir. Ancak bu 60 sarkoidozlu olguyu sigara içenler ve içmeyenler olarak kendi içinde incelendiklerinde radyolojik olarak hastalığın yaygınlığı açısından farklılık saptanmamıştır ve sigara içen grupta FEV₁ değerinin diğer gruba göre daha fazla düşüş gösterdiği görülmüştür (53). Bu çalışmada da hastaların %68 (n=17) gibi büyük bir kısmında sigara içimi yoktu.

Sigara içenlerle içmeyenler arasında radyolojik evreleme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1$).

Sarkoidoz hastalarının %90'dan fazlasında anormal akciğer grafisi saptanır. Olguların %50-85'inde bilateral hiler LAP vardır. Pulmoner parankimal infiltratlar %25-60 hastada görülür. Parankimal infiltratlar tipik olarak bilateral, simetrik ve genellikle üst loblardadır (34). Sarkoidozlu hastalarda evreleme akciğer radyografisi ile yapılır, ancak YÇBT parankimal lezyonları daha iyi gösteririr (1, 13). Karalezli ve ark. 50 sarkoidozlu olguyu inceledikleri çalışmada evre I olan 27 olgunun 23'ünü toraks BT ile değerlendirmişler ve olguların 5'inde parankimal lezyon saptamışlardır. Evre II olan 20 olgunun ise 12'si toraks BT ile değerlendirilmiş ve bu olgulardan 1'inde parankimal tutulum olmadığı görülmüştür (54). Çalışmamızda hastaların %96'sında ($n=24$) bilateral hiler LAP vardı ve 13 (%52) hastada akciğer grafisi ile parankimal tutulum saptandı. Bilateral hiler LAP olan hastaların hepsi PA akciğer grafisi ile tespit edildi ancak; parankimal tutulumu olan hastaların tümü akciğer grafisi ile saptanamadı. Parankimal lezyonları değerlendirmede YÇBT ile PA akciğer grafisi karşılaştırıldığında YÇBT, PA akciğer grafisinden istatistiksel olarak anlamlı üstün bulundu ($p=0.03$). Parankimal lezyonları saptamada toraks YÇBT altın standart test olarak değerlendirildiğinde PA akciğer grafisinin duyarlılığı %68.4, özgüllüğü %100 olarak değerlendirildi. Bu sonuçlardan yola çıkılarak geleneksel olarak sarkoidoz evrelemesinde kullanılan PA akciğer grafisinin yetersiz olduğu kanısındayız. Hastaların daha iyi değerlendirilebilmesi, hastalığın yayılımı ve tedavi konusunda daha sağlıklı kararlar alınabilmesi açısından evrelemenin toraks YÇBT ile yapılmasının daha uygun bir yaklaşım olacağını düşünmekteyiz.

Sarkoidozda SFT'de tipik bozulma restriksiyondur. Hastaların %30'unda obstruktif patern görülür ve pulmoner mukozal tutulum ile ilişkilidir (40). ACCESS (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis) çalışmasında %31.2 hastada FVC %80'in altında, %14 hastada FEV₁ %70'in altında saptanmıştır (55). Karalezli ve ark.'nın çalışmasında 50 sarkoidozlu olgunun 34'üne SFT uygulanmış ve bu hastaların %68'inde kombine ventilasyon bozukluğu, %12'sinde restriktif patern, %16'sında normal SFT saptanmıştır (54). Çalışmamızda tüm hastalar SFT ile değerlendirildi. 19 hastada (%76) SFT normal saptanırken, 5 hastada restriktif (%20), 1 hastada obstruktif patern saptandı (%4). 2 (%8) hastada DLCO %80'in altındaydı. Hiçbir hastada ağır

derecede solunum fonksiyon bozukluğu yoktu. Sarkoidozda evre I hastalıkta yalnızca %20 oranında SFT'de bozukluk saptanırken diğer evrelerde %40-70 oranında bozukluk saptanır. Hoca ve ark.'nın 61 sarkoidozlu olguyu kapsayan çalışmalarında hastalığın evresi ile FEV₁, FVC ve DLCO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur (56). Çalışmamızda evre I'de ve evre II'de %12 oranında SFT'de bozukluk saptandı. Hastaların %76'sında (n=19) SFT normaldi. SFT bozukluğu olan hastalarda restriktif tipte bozukluğun ön planda olduğu görüldü.

Serum ACE düzeyi sarkoidoz hastalarının %30-80'inde yükselir ve total granülom yükünü yansıtır. Relaps veya remisyonu öngörmede solunum fonksiyon testleri ve akciğer grafisinden daha duyarlıdır (26). Shorr ve ark.'nın 106 sarkoidoz olgusunu inceledikleri araştırmada hastaların %63.5'inde serum ACE düzeyi yüksek olarak saptanmıştır. Aynı araştırmada radyolojik evrelere göre serum ACE düzeylerinin korelasyonuna bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (57). Hoca ve ark.'nın 61 sarkoidoz olgusunu inceledikleri araştırmada hastaların %60.9'unda serum ACE düzeyi yüksek bulunmuştur. Serum ACE düzeyi ile radyolojik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamış ancak; evre II ve III olgularda serum ACE düzeylerini evre I olgulara göre daha yüksek olarak saptamışlardır (56). Bu çalışmada da 17 hastada (%68) serum ACE düzeyi yüksek bulundu. Ortalama ACE düzeyi 79.63±53.16 U/L 'di. Evrelere göre serum ACE yüksekliği açısından karşılaştırma yapıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.25).

TCT sarkoidoz hastalarının %85'inde negatiftir (21). Bu çalışmada 16 hastada (%64) TCT negatif olarak değerlendirilmiştir.

Sarkoidozlu hastaların %5-10'u ekstrapulmoner belirtilerle ortaya çıkar (29). Hastaneye ilk gelişte sarkoidozlu hastaların %4-7'sinde ciddi ekstrapulmoner tutulum (kardiyak, nörolojik, hepatik v.b.) vardır ve hastalık ilerledikçe bu insidans artar. (16). ACCESS çalışmasında vakaların %95'inde akciğer tutulumu saptanırken, 736 hastanın yarısında multiple organ tutulumu, sadece 14 hastada tek bölgede ekstrapulmoner tutulum saptanmıştır (55). Bu çalışmada ise hastaların 10'unda (%40) sadece torasik tutulum saptanırken, 14'ünde (%56) torasik ve ekstrapulmoner tutulum birlikte, 1'inde (%4) sadece ekstrapulmoner tutulum saptandı.

Sarkoidoz Crohn, Ülseratif kolit, primer biliyer siroz, Skleroderma, Sjögren Sendromu, otoimmün hemolitik anemi ve otoimmün endokrinopatiler gibi, çeşitli

immün sistem hastalıkları ile birliktelik gösterir. Bu hastalıkların nadirliği düşünüldüğünde, bu hastalıklara neden olabilecek Th₁ immünitesinde değişikliklerle birlikte immün bozuklukların sonucunda olduğu düşünülmektedir (14). Isern ve ark. 348 sarkoidoz hastasının 10'unda otoimmün tiroid patolojisi saptamışlardır. Bu hastaların 3'ü Graves hastalığı, 6'sı Hashimoto tiroiditi ve 1'i de postpartum tiroidittir (58). Bu çalışmada 5 (%20) hastada otoimmün hastalık birlikteliği olduğu gözlemlendi. 3 hastada (%12) Hashimoto tiroiditi, 1 hastada (%4) psöriazis, 1 hastada (%4) vitiligo birlikteliği olduğu görüldü. Sarkoidoz juvenil romatoid artrit taklit edebilir veya her iki durum birlikte bulunabilir. Özellikle kronik artrit olan sarkoidozlu hastalarda romatoid faktör pozitifliği bulunabilir (59). Bu çalışmada hiçbir hastada romatoid faktör pozitifliği saptanmadı.

Eritema nodozum sık görülen bir pannikülit varyantıdır. Bu kutanöz reaksiyon enfeksiyonlar, sarkoidoz, romatolojik hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, otoimmün hastalıklar, gebelik, maligniteler gibi çok çeşitli durumlarla birliktelik gösterir (31, 32). Akut artrit, bilateral hiler LAP, eritema nodozum birlikteliği Löfgren Sendromu olarak adlandırılır. Akut sarkoid artritli hastaların %71'i eritema nodozumla birlikte (60). Karalezli ve ark. 50 sarkoidozlu olgunun %6'sında eritema nodozum saptamıştır (54). Bu çalışmada ise 2 (%8) hastada eritema nodozum saptandı ve her iki hasta da Löfgren Sendromu'ydu.

Sarkoidoz granülom formasyonu ile karakterizedir ve sarkoidozda aktive makrofajlardan IL-1 üretimi artar. IL-1 ise hepatik CRP üretimini artırır. Peros-Golubicic ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada 17 aktif pulmoner sarkoidozlu, 10 diğer sebebi bilinmeyen kronik interstisyel akciğer hastalıklı (İAH), 11 aktif akciğer tüberkülozlu ve 10 sağlıklı gönüllüde CRP ölçümü yapmıştır. 17 sarkoidozlu hastanın 13'ünde, kronik İAH'lı 10 kişinin 7'sinde ve sağlıklı gönüllülerin tümünde CRP negatif bulunmuştur. Balgam pozitif akciğer tüberkülozlu hastaların ise tümünde CRP pozitif saptanmıştır. Sarkoidozlu ve kronik İAH'lı hastalar ayrı ayrı tüberkülozlu hasta grupları ile CRP açısından karşılaştırıldığında CRP tüberkülozlu grupta anlamlı yüksek bulunmuştur (61). Thelie ve ark. osteoartiküler şikayeti olan 100 sarkoidozlu olguyu Löfgren Sendromu ve sarkoid romatizma olarak ikiye ayırarak yaptıkları araştırmada Löfgren Sendrom'lu olgularda CRP'nin diğer gruba göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (62). Hind ve ark. 9 aktif sarkoidozlu hastanın 7'sinde ve 5 inaktif hastanın

tümünde CRP'yi normal olarak saptamışlardır. Anterior üveitli aktif hastalığa sahip 2 kişide CRP ılımlı yüksek olarak bulunmuştur (14-24 mg/L) (63). Bu çalışmada 14 hastada (%56) CRP yüksekliği saptandı. Ort. CRP 25.08±46.96 mg/dL'di. 3 hastada CRP 100'ün üzerindeydi ve bu hastalardan 2'si Löfgren Sendromu'ydu. Diğer hastalarda hafif CRP yüksekliği saptandı. Drent ve ark. 38 sarkoidozlu hastayı halsizliği olan (n=25) ve olmayanlar (n=13) olarak ayırmışlar ve her iki grup arasında serum ACE düzeyleri, SFT, açısından anlamlı fark yokken, halsizliği olan grupta CRP'yi anlamlı yüksek saptamışlardır (64). Bu çalışmada da hastalar, halsizliği olan (n=13) ve olmayanlar (n=12) olarak gruplandı ve halsizliği olan grupta serum ACE düzeyi, ESH, CRP düzeylerinin, halsizlik olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir yüksekliği saptanmadı (sırasıyla, p=0.79, p=0.87 ve p=0.61).

Sarkoidozda anormal serum kalsiyum metabolizması bulunur. Hiperkalsiüri, hiperkalsemiden daha sık görülür. Bu anormalliklerin, primer olarak granülomatöz inflamasyon kenarlarındaki doku makrofajları ve epiteloid hücreler tarafından vitamin D metabolitlerinin, aktif 1,25(OH)₂ vitamin D'ye çevriminde artış nedeniyle olduğu düşünülmektedir (14). Shorr ve ark. pulmoner sarkoidoz ve kas iskelet şikayeti olan hastaları incelemişler ve hastaların %38.9'unda kemik tutulumu saptamışlardır. Kemik tutulumu olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında kemik tutulumu olan grupta kutanöz sarkoidoz, serum ACE yüksekliği ve ESH daha yüksek bulunmuştur (65). Çalışmamızda MRG ile 5 hastada kemik tutulumu saptandı. Kemik tutulumu olan (n=5) ve olmayan (n=20) hastalarda serum ACE düzeyi, ESH, CRP, serum kalsiyum düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0.87, p=0.18, p=0.71, p=0.22). Kemik tutulumu olan ve olmayan hastaların tümünde serum kalsiyum düzeyleri normaldi. 2 hastada 24 saatlik idrarda kalsiyum yüksekliği mevcuttu; ancak bu hastalarda da kemik tutulumu yoktu.

Sarkoidoz multisistemik bir hastalıktır ve kas, eklem ve kemikleri de tutabilir (66). Literatürde direkt grafi ile sarkoidoz iskelet tutulumu %1-13 oranında bildirilmiştir; ortalama %5 oranında görülür (4, 5). Sarkoidozda kemik tutulumu olan hastaların %80-90'ı pulmoner hastalıkla birlikte (4, 10, 11). Hastaların çoğu lupus pernio gibi kronik cilt lezyonlarına sahiptir (10). Yanardağ ve Pamuk'un çalışmasında sarkoidoz tanılı hastalar kemik kisti olan ve olmayanlar olarak gruplanmış ve kemik kisti olan grup diğeri ile karşılaştırıldığında ekstrapulmoner tutulum, cilt tutulumu ve lupus perniyonun

kemik kisti olan grupta anlamlı olarak daha fazla görüldüğü bulunmuştur (67). Bu çalışmada da kemik tutulumu olan olgulardan biri cilt tutulumu ile birlikteydi.

Kemik tutulumu genellikle sarkoidozun kronik formunda gelişir (4). Karakteristik olarak el ve ayakların küçük kemikleri tutulur (9, 66, 68). Bu lezyonlar genelde birden fazladır ve röntgende görülmeden önce sintigrafik olarak pozitifdir. Radyografik görünümler kist benzeri radyolüsent alanlar, balpeteği görünümleri, patolojik fraktürlere neden olan geniş kemik erozyonlarını içerir. Yaygın nöropatik lezyonlar oluşana kadar eklem mesafeleri genellikle tutulmamıştır. Bu radyolojik görünümlerin kombinasyonu tanısaldır (6). Falanks tutulumu, multisistemik hastalık ve kötü prognozla ilişkili olabilir (44). Uzun kemiklerde lezyonlar iyi sınırlı defektler ya da destrüksiyon şeklindedir. Vertebrada ise sarkoidoz disk mesafelerinin korunduğu osteolitik lezyonlara sebep olur. Vertabrada geniş sklerozis alanları şeklinde bile karşımıza çıkabilir. (6).

Sarkoidoz hastaları arasında osteoartiküler şikayetler sık olmasına karşın görüntüleme sıklıkla negatif bir radyografi, parmaklarda osteolizisin klasik dantel paternini gösteren bir radyografi ve nadiren litik veya skleortik kemik lezyonlarıyla sınırlıdır (66). MRG özellikle vertebral tutulumun olduğu yerlerde direkt grafi ile görülmeyen kemik lezyonlarını saptamada çok duyarlıdır (69). Küçük kemiklerin MRG ile değerlendirilmesi grafide gizli kalan kemik iliği lezyonları, korteks dışına uzanım gösteren granülomlar ve kemik çevresi yumuşak doku hakkında da bilgi verir. Konvansiyonel grafide sarkoid kemik lezyonlarında periostitin olmadığı not edilmesine rağmen, MRG'de periostiti işaret eder şekilde kortekste dikey çizgilenmeler görülür (3). Kemik sarkoidozunda MRG bulguları T1A görüntülerde hipointens, T2A görüntülerde hiperintens görülür (10). Kemik lezyonlarının radyolojik görünümü nonspesifiktir, benzer görünümler metastatik karsinoma, multiple myeloma, lenfoma, histiositozis, osteomyelit, tuberküloz, Paget's hastalığı, travmatik kemik lezyonları ve kemik enfarktı gibi hastalıklarda da karşımıza çıkabilir (10). Klinisyenler, sarkoidoz tanılı hastalarda grafik görünümleri tipik olan dijital lezyonlarda genellikle biyopsi istemezler. Ayırıcı tanı klinik olarak yapılır (3).

Literatürde direkt grafi ile tanı konulamayan ancak MRG ile lezyon saptanan sarkoidoz olguları bildirilmiştir. Bu olgu bildirilerinde MRG'nin konvansiyonel grafide görülmeyen kas iskelet lezyonlarını göstermede oldukça duyarlı bir yöntem olduğu bildirilmektedir (7-12). Gedelia ve ark. nedeni bilinmeyen ateş nedeni ile takip ettikleri

3 çocuğu alt ekstremitede ağrı olması nedeni ile direkt grafi ile tetkik etmiş ve normal olarak saptamışlardır. Kemik iliği biyopsileri de negatif olarak saptanan hastaların şikayetlerinin devam etmesi üzerine hastalar tibia MRG ile değerlendirilmiş ve hastalarda alt ekstremitelere kemik yapısı intakt bulunmuş, kemik iliğinde ise multifokal nodüler lezyonlar saptanmıştır. İki hastaya yapılan tibia kemik biyopsisinde normal kemik trabekulasyonu ve soliter nonkazeifiye epiteloid hücre granulumu görülmüştür. Üçüncü hastada yeniden yapılan kemik iliği biyopsisinde nonkazeifiye granülomlar bulunmuştur (70). Moor ve ark. 42 kas iskelet şikayeti olan sarkoidozlu hastayı şikayetleri olan bölgeye yönelik olarak MRG ile değerlendirmiş ve MRG'nin daha önceden standart filmlerle gösterilenden daha fazla aksiyel iskelet ve büyük kemik hastalığını saptadığını göstermişlerdir. Küçük kemik lezyonlarında kortikal destruksiyon ve kemik dışı yayılım görülmesine rağmen, büyük kemik lezyonlarında kortikal destruksiyon olmamasından dolayı radyografik olarak gizli olduğu açıklanmaktadır (66).

Bu çalışmada el, el bilek kemiklerine yönelik MRG ile yapılan değerlendirme sonucunda %12 (n=3) oranında kemik tutulumu saptandı. Osteoartiküler semptomu olan hastalara çekilen MRG değerlendirmesi ile beraber, literatürde bildirilenden daha yüksek (n=5, %20) bir oranda iskelet tutulumu saptandı. Bu hastaların sadece birinde el, el bilek grafisi ile sarkoid kemik tutulumu saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, sarkoid kemik lezyonlarını saptamada MRG'nin direkt grafiye göre anlamlı bir üstünlüğü bulunmadı ($p=0.62$). Moor ve ark. kanıtlanmış sarkoidoz olgularında el ve ayak küçük kemiklerinde radyografik olarak saptanan dantel şeklinde osteolizisin, sarkoid tanısı için patognomonik olduğunu ve birçok vakada MRG'nin gereksiz olduğunu düşünmekle beraber radyolojik olarak negatif, açıklanamayan osteoartiküler şikayetleri olan hastalarda MRG önermektedir (66). Bu çalışmada 25 sarkoidozlu hastanın sadece birinde el, el bilek grafisi ile üç hastada ise el, el bilek MRG ile sarkoid kemik kisti saptandı. Bu hastaların hiçbirinde iskelet sistemi ile ilişkili semptom yoktu. Osteoartiküler semptomları olan farklı iki hastada vertebra ve tarsal kemikte, el, el bilek MRG ile falanksında sarkoid kemik lezyonu saptanan hastalardan birinde ise MRG ile tibiada da sarkoid kemik kisti saptandı. Her üç hastanın da direkt grafisinde bulgu yoktu. Bu sonuçlardan yola çıkılarak kas iskelet semptomu olmayan sarkoidozlu hastalarda el, el bilek grafilerinin rutin taramalarda gerekli olmadığı, bunun

tersine osteoartiküler semptomları olan hastaların özellikle MRG ile değerlendirilerek kas iskelet sistemi tutulumunun tanısının konulabileceği sonucuna varılabilir. Bu çalışma, sarkoidozda el bilek grafisi ile MRG'nin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Literatürde MRG'nin kemik tutulumunu saptamada direkt radyografiden üstün olduğunu gösteren vaka bildirimleri vardır. Çalışmamızda MRG standart grafiye göre üstün bulunmama ile beraber vaka bazında değerlendirildiğinde standart grafilerden daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. Bu çalışmada vaka sayısı azdır ve MRG'nin üstün bulunmaması vaka sayısı ile ilişkili olabilir. Daha geniş serilerde MRG'nin direkt grafiye üstün olabileceği öngörülebilir.



6. SONUÇLAR

- 1) PA akciğer grafisi ile hastaların %52'si (n=13) evre II olarak değerlendirildi. Toraks YÇBT ile ise hastaların %76'sı (n=19) evre II olarak değerlendirildi. Parankimal lezyonları değerlendirmede YÇBT ile PA akciğer grafisi karşılaştırıldığında YÇBT PA akciğer grafisinden istatistiksel olarak anlamlı üstün bulundu. PA akciğer grafisi ile yapılan sarkoidoz evrelemesi 1970'lere dayanan eski bir evreleme sistemidir ve toraks YÇBT ile akciğer lezyonlarının daha iyi değerlendirildiği bilinmektedir. Bu nedenle hastalığın akciğerdeki yaygınlığının, parankimal tutulum şeklinin daha iyi değerlendirilmesi, fibrozisin hangi aşamada olduğunun daha iyi gösterilmesi ve prognozun daha iyi öngörülebilmesi için evrelemenin toraks YÇBT ile yapılması gerektiği kanısındayız.
- 2) Hastaların 5'inde MRG ile kemik tutulumu saptandı. Hastalar kemik tutulumu olan (n=5) ve olmayanlar (n=20) olarak gruplandığında, her iki grup arasında serum ACE düzeyi, ESH, CRP ve serum kalsiyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Kemik tutulumu olan ve olmayan hastaların tümünde serum kalsiyum düzeyleri normaldi. 2 hastada 24 saatlik idrarda kalsiyum yüksekliği mevcuttu; ancak bu hastalarda da kemik tutulumu yoktu. Sarkoidozda granümatöz inflamasyon kenarlarındaki doku makrofajları ve epiteloid hücreler tarafından vitamin D metabolitlerinin, aktif 1,25(OH)₂ vitamin D'ye çevriminde artış nedeniyle hiperkalsemi olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizma üzerinden kemik tutulumu olan hastalarda serum kalsiyum düzeylerinin normal olması açıklanabilir.
- 3) Bu çalışmada el, el bilek kemiklerine yönelik MRG ile yapılan değerlendirme sonucunda %12 (n=3) oranında kemik tutulumu saptandı. Osteoartiküler semptomu olan hastalara çekilen MRG değerlendirmesi ile beraber, literatürde bildirilenden daha yüksek (n=5, %20) bir oranda iskelet tutulumu saptandı. Bu hastaların sadece birinde el, el bilek grafisi ile falanksta sarkoid kemik tutulumu saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sarkoid kemik lezyonlarını saptamada MRG'nin direkt grafiye göre anlamlı bir üstünlüğü

bulunmadı. Bu çalışma, sarkoidozda el bilek grafisi ile MRG'nin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Literatürde MRG'nin kemik tutulumunu saptamada direkt radyografiden üstün olduğunu gösteren vaka bildirimleri vardır. Çalışmamızda MRG standart grafiye göre üstün bulunmamakla beraber vaka bazında değerlendirildiğinde standart grafilere göre daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. Bu sonuçlardan yola çıkılarak kas iskelet semptomu olmayan sarkoidozlu hastalarda maliyeti düşürmek ve hastayı radyasyon maruziyetinden korumak amacıyla el, el bilek grafilerinin rutin taramalarda gerekli olmadığı, bunun tersine osteoartiküler semptomları olan hastaların özellikle MRG ile değerlendirilerek kas iskelet sistemi tutulumunun tanısının konulabileceği sonucuna varılabilir. Bu çalışmada vaka sayısı azdır ve MRG'nin üstün bulunmaması vaka sayısı ile ilişkili olabilir. Daha geniş serilerde MRG'nin direkt grafiye üstün olabileceği öngörülebilir. Bu konuda daha geniş serilerle yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J Suppl* 2001; 32: 56-68.
2. Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 46.
3. Moore SL, Teirstein AE. Musculoskeletal sarcoidosis: spectrum of appearances at MR imaging. *Radiographics* 2003; 23: 1389-99.
4. Beasley EW, Peterman SB, Hertzler GL. An unusual form of tibial sarcoidosis. *AJR Am Roentgenol* 1987; 149: 754-56.
5. Sartoris DJ, Resnick D, Resnik C, Yaghmai I. Musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Semin Roentgenol* 1985; 20: 376-86.
6. Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *Radiographics* 2004; 24: 87-104.
7. Morgan SS, Aslam MB, Mukkanna KS, Ampat G. A rare presentation of sarcoidosis, back pain and spondylolisthesis. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90: 240-2.
8. Binicier O, Sari I, Sen G, Onen F, Akkoc N, Manisali M, Akar S. Axial sarcoidosis mimicking radiographic sacroiliitis. *Rheumatol Int* 2009; 29: 343-5.
9. Garwood AS, Mikuls TR. A case of isolated sacral and pelvic sarcoidosis diagnosed by bone marrow biopsy. *J Clin Rheumatol* 2003; 9: 321-24
10. Rayner CK, Burnet SP, McNeil JD. Osseous sarcoidosis--a magnetic resonance imaging diagnosis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 546-8.
11. Fisher AJ, Gilula LA, Kyriakos M, Holzaepfel CD. MR imaging changes of lumbar vertebral sarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 354-6.
12. Blacksins MF, Acello AN, Kowalec J, Lyons MM. Osseous sarcoidosis of the foot: detection by MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 1444-5.
13. Çeviri: Türктаş H. Kronik İnterstisyel Akciğer Hastalığı. In: Türктаş H (çeviri Eds). *Synopsis of Diseases of the Chest (3th Ed)*. Ankara-İstanbul: Güneş Kitabevi, 2006: 445-56.
14. Moller DR. Systemic Sarcoidosis. In: Fishman AP (Eds), Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AL. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. Fourth Edition, New York: McGraw-Hill, 2008; 1: 1125-43.
15. Zissel G, Müller J. Sarcoidosis: Historical Perspective and Immunopathogenesis. *Respir Med* 1998; 92: 126-40.

16. 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: 736-55.
17. Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29: 415-27.
18. Moller DR, Chen ES. What causes sarcoidosis? *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 429-34.
19. Margolis R, Lowder CY. Sarcoidosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18: 470-5.
20. Ma Y, Gal A, Koss MN. The pathology of pulmonary sarcoidosis: update. *Semin Diagn Pathol* 2007; 24: 150-61.
21. Kumbasar ÖÖ. Sarkoidoz. *Solunum* 2008; 10: 9-17.
22. Ertürk A, Çapan N. Sarkoidoz. In: Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B; eds. *Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları*. İkinci baskı. Ankara: Mesut Mat, 2006: 169-93.
23. Gal AA, Koss MN. The pathology of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 445-51.
24. Maitra A, Kumar V. The Lung. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell R (Eds). *Robbins Basic Pathology*. 8th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2007: 479-540.
25. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2153-65.
26. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 521-30.
27. Nunes H, Soler P, Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis. *Allergy* 2005; 60: 565-82.
28. Lynch JP 3rd, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18: 755-85.
29. Vagal AS, Shipley R, Meyer CA. Radiological manifestations of sarcoidosis. *Dermatol* 2007; 25: 312-25.
30. Wilson NJ, King CM. Cutaneous sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1998; 74: 649-52.
31. Requena L, Yus ES. Erythema nodosum. *Dermatol Clin* 2008; 26: 425-38.
32. Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema nodosum: a sign of systemic disease. *Am Fam Physician* 2007; 75: 695-700.

33. Braswell RA, Kline LB. Neuro-ophthalmologic manifestations of sarcoidosis. *Int Ophthalmol Clin* 2007; 47: 67-77.
34. Judson MA. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am J Med Sci* 2008; 335: 26-33.
35. Nowak DA, Widenka DC. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. *J Neurol* 2001; 248: 363-72.
36. Fernández-Ruiz M, Guerra-Vales JM, Castalbón-Fernández FJ, Llenas-García J, Rodríguez-Peralto JL, López-Lancho R, et al. Sarcoidosis presenting as an osteolytic skull lesion: a case report and review of literature on skull sarcoidosis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1745-8.
37. Duckworth AD, Hill AT, Beggs I, Patton JT, Salter DM, Porter DE. Sarcoidosis Presenting as a Proximal Phalangeal Bony Swelling-a Case and Review of the Literature. *Hand (N Y)*. 2009 Jun 11. [Epub ahead of print]
38. Wilcox A, Bharadwaj P, Sharma OP. Bone sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 321-30.
39. Burgener FA, Korman M. Bone and Joint Disorders. *Conventional Radiologic Differential Diagnosis*. Stuttgart: Thieme, 1997: 95.
40. Costabel U, Ohshimo S, Guzman J. Diagnosis of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 455-61.
41. Leitch AG. Sarcoidosis. In: Seaton A (Eds), Seaton D, Leitch AG. *Crofton and Douglas's Respiratory Diseases*. Fifth Edition, London: Blackwell Science Ltd, 2000; 2: 1035-62.
42. Coker RK. Guidelines for the use of corticosteroids in the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Drugs* 2007; 67: 1139-47.
43. Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29: 533-48.
44. Kelly JL, O'Shaughnessy M, O'Connor TP. The radiological appearance of recurrent phalangeal sarcoidosis: *Hand Surg* 2002; 7: 187-9.
45. Çeviri: Ertem D, Toprak M. Üst Ekstremiteler. In: Arıncı K (çeviri eds). *Clinical Anatomy for Medical Students*. Ankara: Türkiye Klinikleri, 1993: 329-443.
46. Putz R, Pabs R. Sobotta İnsan Anatomisi Atlası. Çeviri Arıncı K. 4. baskı. İstanbul: Beta, 1994: 175.
47. Stoller DW, Li AE, Lichtman DM, Brody GA. The Wrist and Hand. In: Stoller DW (Eds), Beltran S, Li AE, Bredella MA, Potter HG, Rosenberg ZS, et al. *Magnetic Resonance Imaging in Orthopaedics and Sports Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2007: 1627-846.

48. Berquist TH. Hand and Wrist. In: Berquist TH (eds). MRI of the musculoskeletal system. Fourth edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001: 773-841.
49. Konez O. Manyetik rezonans görüntüleme. Temel Bilgiler. İstanbul: Nobel, 1995: 1-2.
50. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General consideration for lung function testing. Eur Respir J 2005; 26: 153-61.
51. Moller RB, Systemic Sarcoidosis, Fishman AP (ed), Pulmonary Disease and Disorders, Fourth Edition, New York. McGraw-Hill, 2008; 1(34): 567-609.
52. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. TC. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Ankara, 2003: 7-74.
53. Peros-Golubicic T, Ljubic S. Cigarette smoking and sarcoidosis. Acta Med Croatica 1995; 49: 187-93.
54. Karalezli A, Ünsal M, Gündoğdu C, Dursun G, Başer Y. Sarkoidozlu 50 olgunun değerlendirilmesi. T Klin J Med Sci 1998; 18: 245-54.
55. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H 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.
56. HOCA N, Çimen F, Köksal D, Ünsal E, Yurdakul AS, Ahan S, ve ark. Sarkoidozda radyografik evre ile solunum fonksiyon testi, serum angiotensin converting enzim ve galyum-67 sintigrafisi arasındaki ilişki. T Klin J Med Sci 2004; 24: 39-46.
57. Shorr AF, Torrington KG, Parker JM. Serum angiotensin converting enzyme does not correlate with radiographic stage at initial diagnosis of sarcoidosis. Respir Med 1997; 91: 399-401.
58. Isern V, Lora-Tamayo J, Capdevila O, Villabona C, Mañá J. Sarcoidosis and autoimmune thyroid disease. A case series of ten patients. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2007; 24: 148-52.
59. Torralba KD, Quismorio FP Jr. Sarcoidosis and the rheumatologist. Curr Opin Rheumatol 2009; 21: 62-70.
60. Abril A, Cohen MD. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. Curr Opin Rheumatol 2004; 16: 51-5.
61. Peros-Golubicic T. C-reactive protein in sarcoidosis. Acta Med Iugosl 1991; 45: 169-74.

62. Thelier N, Assous N, Job-Deslandre C, Meyer O, Bardin T, Orcel P, et al. Osteoarticular involvement in a series of 100 patients with sarcoidosis referred to rheumatology departments. *J Rheumatol* 2008; 35: 1622-8.
63. Hind CR, Flint KC, Hudspith BN, Felmingham D, Brostoff J, Johnson NM. Serum C-reactive protein concentrations in patients with pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1987; 42: 332-5.
64. Drent M, Wirnsberger RM, de Vries J, van Dieijen-Visser MP, Wouters EF, Schols AM. Association of fatigue with an acute phase response in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999; 13: 718-22.
65. Shorr AF, Murphy FT, Gilliland WR, Hnatiuk W. Osseous disease in patients with pulmonary sarcoidosis and musculoskeletal symptoms. *Respir Med* 2000; 94: 228-32.
66. Moore SL, Teirstein A, Golimbu C. MRI of sarcoidosis patients with musculoskeletal symptoms. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 154-59.
67. Yanardağ H, Pamuk ON. Bone cysts in sarcoidosis: what is their clinical significance? *Rheumatol Int* 2004; 24: 294-6.
68. Silver HM, Shirkhoda A, Simon DB. Symptomatic osseous sarcoidosis with findings on bone scan. *Chest* 1978; 73: 238-41.
69. Mana J. Magnetic resonance imaging and nuclear imaging in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 457-63.
70. Gedalia A, Shetty AK, Ward KJ, Correa H, Heinrich S. Role of MRI in diagnosis of childhood sarcoidosis with fever of unknown origin. *J Pediatr Orthop* 1997; 17: 460-2.

KISA ÖZGEÇMİŞ

1. KİMLİĞİ:

Adı, soyadı: Ebru Şengül ŞEREF-PARLAK
Doğum yeri ve tarihi: Zonguldak, 1979 Şubat
İş adresi: Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara 06800
Telefon: + (312) 2912525
e-posta: ebruseref@yahoo.com

2. MEDENİ HALİ: Evli

3. EĞİTİM ÖYKÜSÜ:

Ortaöğrenim: 1989 -1992 Fener Lisesi, Zonguldak (Üçüncülük)
Lisans: 1995-2001 Tıp Doktoru, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

4. YABANCI DİLLER: İngilizce

5. MESLEKİ DENEYİMLERİ:

2002-2003 Araştırma Görevlisi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Zonguldak
2003-2004 Araştırma Görevlisi, Farmakoloji Anabilim Dalı Hacettepe Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Ankara
2004- Asistan Doktor, Göğüs Hastalıkları Kliniği Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

6. ÜYELİKLERİ:

2005 Tüberküloz Toraks Derneği
2005 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği
2006 American College of Chest Physicans (ACCP)