



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

**STABİL SARKOİDOZ HASTALARINDA ATOPİ VE ALERJİK HASTALIKLARIN
SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nazan NALCI SAVAŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2009



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**STABİL SARKOİDOZ HASTALARINDA ATOPI VE ALERJİK HASTALIKLARIN
SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nazan NALCI SAVAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman : Prof. Dr. Esra UZASLAN

BURSA-2009

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
Summary.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	24
Bulgular.....	26
Tartışma ve Sonuç.....	37
Kaynaklar.....	44
Ek.....	49
Teşekkür.....	54
Özgeçmiş.....	55

ÖZET

Solunum yolu ile alınan pek çok antijenik stimulus farklı immunolojik reaksiyonlara yol açmaktadır. Bunun sonucunda ise alerjik rinit, astım gibi alerjik hastalıklardan, sarkoidoz gibi granümatöz hastalıklara kadar geniş spektrumda solunum hastalıkları oluşmaktadır. Sarkoidoz, T lenfosit, mononükleer fagosit infiltrasyonu ve etkilenen organlarda granülomlar ile karakterize, etyolojisi tam aydınlatılamamış, multiorgan disfonksiyonuna yol açan sistemik bir hastalıktır. Hastalık bilinmeyen sarkoid stimulus ile oluşmakta bunun sonucunda dormant T hücreler ve makrofajlardan çeşitli proinflamatuvar sitokinler üretilmektedir. Sarkoidozda bronkoalveoler sıvısında T helper 1 sitokinler interferon- γ (IFN- γ) ve interlekin-2 (IL-2) görülmektedir.

Atopi, tek ya da pek çok çevresel antijene Th2 tip immün cevap olarak oluşmaktadır. Atopi riskini etkileyen ana nedenler antijenik maruziyetin miktarı, süresi ve lokal mikroçevresel sitokin profilidir. Sarkoidoz hastalarında Th2 sitokin profilinin suprese ve aktif olmadığına inanılmaktadır.

Araştırmamızda amacımız stabil sarkoidoz hastalarında atopi ve alerjik hastalıkların sıklığının değerlendirilmesidir.

Çalışmamıza stabil dönemde toplam 40 sarkoidoz hastası alındı. Bu hastaların tümüne deri prick testi ve alerjik yakınmaları sorgulamak amacı ile ECRHS II anketi uygulandı. İstatistiksel değerlendirme Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda SPSS 13.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Tüm hastaların %32.5'inde atopi pozitif olarak saptandı. Atopi olan grupta yaş ortalaması 50.3 ± 2.4 iken atopi olmayan grupta 46.1 ± 2.3 bulundu ($p > 0.05$). Erkekler ve kadınlar arasında atopi sıklığı bakımından farklılık saptanmadı. Atopi olan ve olmayan olgular solunum fonksiyon parametrelerinden FEV1, FEV1%, FVC ve FVC% açısından değerlendirildiğinde, her 2 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. ($p > 0.05$). Hastaların sarkoidoz evresine bakılmaksızın solunum

fonksiyon testinde FEV1 ve FVC %70 altı ve üstü olarak oluşturulmuş gruplar arasında atopi sıklığı açısından fark olmadığı görüldü.

Atopik olan grup ile nonatopik grup karşılaştırıldığında egzema, atopik grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık saptandı (p=0.032).

Hastalar sarkoidoz evrelemesine göre evre 1 ve 2 olarak değerlendirildi. Evre 1'de atopi %30, evre 2 'de %35 olarak saptandı. Tüm hastalara ECRHS II anketi uygulandı. Atopik olan ve olmayan hastalarda ECRHS II anketi solunum semptomları, dispne sıklığının değerlendirilmesi ve alerjik hastalıklar bakımından farklılık saptanmadı. Atopi durumu göz önüne alınmaksızın evre 1 ve 2 hastalarda ECRHS II anketi solunum semptomları, dispne sıklığının değerlendirilmesi ve alerjik hastalıklar bakımından farklılık saptanmadı.

Bulgularımız stabil sarkoidoz hastalarında atopi oranını beklenenin üzerinde sonuçlanmıştır; ancak, olgu sayısı sınırlı olduğu için bu sonuç daha geniş serili çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: Sarkoidoz, atopi, alerjik hastalıklar, ECRHS II anketi.

SUMMARY

Atopy and Allergic diseases frequency in stable sarcoidosis patients

Several airborne antigenic stimuli may cause different immunologic reactions that may result in a broad spectrum of respiratory disorders from asthma and allergic rhinitis to granulomatous disorders such as sarcoidosis. Sarcoidosis is a multiorgan disorder of unknown etiology characterized by T lymphocyte and mononuclear phagocyte infiltration and granuloma formation in affected sites. The disease is believed to be triggered by an unknown sarcoid stimulus that activates dormant T cells and macrophages to produce various proinflammatory cytokines. In sarcoidosis, the bronchoalveolar fluid T cells have been shown to release T helper 1 (Th1) cytokines, such as interferon- γ (IFN- γ) and interleukin-2 (IL-2) spontaneously.

Atopy is developed as a result of Th2 type immune response to single or multiple environmental antigens. The intensity and duration of antigenic exposure and the local microenvironmental cytokine profile are the main contributors that affect the risk of atopy. In patients with sarcoidosis, Th2 cytokine profile are believed to be suppressed and nonactive.

In this study we aimed to investigate atopy and allergic diseases frequency in stable sarcoidosis patients.

40 sarcoidosis patients were enrolled in our study. Skin prick tests (SPT) and European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) questionnaire were applied to all cases. Statistical analyses were performed at Uludag University Biostatistics Department using SPSS version 13.0 programme.

The ratio of atopy in sarcoidosis was 32.5%. Mean age in atopic patient is 50.3 ± 2.4 years, in nonatopic patient is 46.1 ± 2.3 years ($p > 0.05$). No difference were observed between men and women concerning atopy frequency. When atopy positive and negative cases are compared according

to pulmonary function parameters FEV1, FEV1%, FVC ve FVC%, there is no statistical significant difference detected between 2 groups ($p>0.05$) Without concerning stage of the sarcoidosis patients, between the groups formed according to pulmonary function test (as over and under FEV1 ve FVC 70%) there was no difference observed concerning atopy frequency.

When compared atopic and nonatopic groups, eczema were confronted significantly more frequently in atopic group. ($p=0.032$)

Patients were evaluated as stage 1 and Stage 2 according to sarcoidosis staging system. Atopy were observed 30% in stage 1 and 35% in stage 2. All patients were questioned for ECRHS II. No difference were observed for atopic and nonatopic patients concerning ECRHS II questionere pulmonary symptoms, evaluation and dyspne frequency and allergic diseases. Without taking atopy situation into consideration, no difference were observed stage 1 and 2 sarcoidosis patients concerning ECRHS II questionnaire pulmonary symptoms, evaluation and dyspne frequency and alergic diseases.

Results are demonstrated that atopy frequency is higher than the expected for stable sarcoidosis patients, however, this result should be supported by wide range study, since the number of cases with in this study in rather small.

Key words: Sarcoidosis, atopy, allergic diseases, ECRHS II questionnaire

GİRİŞ

Sarkoidoz

Sarkoidoz, nedeni bilinmeyen, sıklıkla genç erişkinlerde görülen, genellikle hiler lenfadenopati, akciğer infiltrasyonu, göz ve deri lezyonları ile ortaya çıkan multisistemik bir hastalıktır (1).

Hastalık tüm dünyada, her iki cinste, tüm ırklarda görülebilmektedir. Ancak görülme sıklığı, tutulum şekilleri, hastalığın ağırlığı ve klinik seyri toplumlara göre değişiklik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde toplum tabanlı bir insidans çalışmasında görülme sıklığı erkeklerde yılda 100.000 kişide 5.9, kadınlarda yılda 100.000 kişide 6.3 olarak saptanmıştır (2). İsveç, Danimarka ve ABD'deki siyahlar dünyada en yüksek prevalansın görüldüğü toplumlardır.

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

Ülkemizde Türk Toraks Derneği'nin çalışmasında sarkoidozun görülme sıklığı ve klinik özellikleri araştırılmıştır. Bu çalışmaya 198'i kadın, 95'i erkek toplam 293 sarkoidoz hastası alınmıştır. Çalışmanın sonucunda ülkemizde sarkoidoz insidansı 100.000'de dört olarak saptanmıştır. Ortalama yaş 44 olarak bulunmuştur. Kadınların yaş ortalaması (48) erkeklerden (38) yüksektir.

Hastalığın ortaya çıkış şekli etnik gruplara göre değişkenlik göstermektedir. Siyahlarda hastalık daha ağır seyretmektedir. Bazı topluluklarda ise toraks dışı tutulumlar daha sıktır. ABD'deki siyahlarda kronik üveit, Porto Rikolularda lupus pernio, Avrupalılarda eritema nodosum daha sık görülmektedir. Japonlarda kalp ve göz tutulumu daha ön plandadır ve bu

ülkede sarkoidoz hastalarının en sık ölüm nedeni miyokardiyal tutulumdur. Diğer toplumlarda mortalite daha sık solunum yetmezliğine bağlıdır. Sarkoidozda genel mortalite oranı %1-5 civarındadır (1).

Sarkoidozun nedenleri hala aydınlatılamamıştır. Genetik olarak duyarlı bir bireyde henüz bilmediğimiz belirli etkenler ile karşılaşma sonucunda ortaya çıktığı kabul edilmektedir.

Sarkoidozda ailesel yatkınlık olduğu genel olarak kabul edilen bir düşüncedir. Sarkoidozlu olguların birinci ve ikinci derece yakınlarında, kontrol grubunun yakınlarına göre sarkoidoz riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (5). Sarkoidoz görülme sıklığı ırklara göre değişmesi de sarkoidoz gelişiminde genetiğin katkısını desteklemektedir (6).

Antijen sunumunda insan lökosit antijenlerinin (HLA'lar) önemi nedeniyle uzun yıllardır sarkoidoz HLA ilişkisi tartışılmaktadır. İlk olarak akut sarkoidoz ile HLA-B8 ilişkisi bildirilmiştir. Sarkoidozda HLA'nın rolü ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda HLA-A A*1 alleli hastalığa duyarlılıkla, HLA-B B*8 alleli ise hastalığa yatkınlıkla ilişkili bulunmuştur (6).

HLA-DRB 1*1101'in beyazlarda ve siyahlarda sarkoidoz için önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (7).

Ülkemizde de sarkoidozlu hastaların HLA'ları ile ilgili çalışmalar yapılmış, Türk sarkoidoz hastalarında HLA-A9 ve HLA-B5 sıklığı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (8). Yakın zamanlı bir çalışmada hastalarda HLA-A9, HLA-B5, HLA-B8 anlamlı olarak yüksek; HLA-A24, HLA-A26 ve HLA-A62 anlamlı olarak düşük bulunmuşsa da Bonferoni düzeltmesinden sonra istatistiksel anlamlılığın kaybolduğu görülmüştür (9).

Sarkoidozlu hastalarda HLA dışında pek çok aday gen çalışılmıştır ve bu alanda çalışmalar sürmektedir: Angiotensin dönüştürücü enzim, CC kemokin reseptör 2, CC kemokin reseptör 5, klara hücresi 10kD protein, kompleman reseptör 1, kistik fibrozis transmembran regülatör, IL-1 a, IFN- γ , TNF- α , IL-18, tolllike reseptör 4, TGF, vitamin D reseptör genleri gibi... (6).

Ülkemizde 2008 yılında sarkoidoz hastalarında TNF- α gen polimorfizmini araştırmak üzere yapılmış çalışmada, TNF- α geni 857 pozisyonunda sarkoidoz hastaları ve kontrol grup arasında genotip ve allel

sıklığı açısından fark bulunmamışken, relaps ve ≥ 3 organ tutulumu açısından bu polimorfizm anlamlı bulunmuştur (10).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) geni +813 polimorfizmi sarkoidoz oluşumunu azaltmaktadır. Bu düşünce ile Seyhan ve arkadaşları 90 histopatolojik olarak tanı konmuş sarkoidoz hastasında ve 110 sağlıklı gönüllüde VEGF geni 813 polimorfizmi çalışmışlardır. Sağlıklı gönüllülerde T alleli istatistiksel olarak daha sık saptanmıştır. Sonuçta Türk popülasyonunda VEGF geni +813 lokusunda T allelinin artması sarkoidoz görülmesini azalttığı kanısına varılmıştır (11).

Sarkoidoz nedeni olarak birçok çevresel ajan suçlanmıştır. Bunlar arasında çam polenleri, kil, talk, alüminyum, zirkonyum, çeşitli infeksiyon etkenleri (virüsler, *Borrelia burgdorferi*, *Propionobacterium acnes*, *Mycobacterium tuberculosis* ve diğer mikobakteriler) sayılabilir (1).

Sarkoidozla kronik berilyum hastalığı arasındaki benzerlikler nedeniyle sarkoidoz etyolojisinde çevresel toz maruziyetinin yeri olabileceği düşünülmüştür. Bugüne kadar çeşitli meslek grupları sarkoidoz açısından riskli olarak kabul edilmekteydi; bu tür meslek grupları arasında tarımla uğraşanlar, itfaiyeciler, sağlık çalışanları vb. vardı. ACCESS çalışmasında tarımla uğraşmak, insektisid, pestisid maruziyeti sarkoidozla ilişkili, ancak sağlık çalışanı olmak, odun tozu, çam poleni, metal, talk, silika maruziyeti sarkoidozla ilişkisiz bulunmuştur. Bu çalışmada itfaiyecilerle ilgili kesin sonuç verilemezken, sigara içimi ve hayvan tozlarının sarkoidoz gelişme olasılığını azalttığına ilişkin veriler elde edilmiştir (12). Fotokopiler ile yapılmış bir çalışmada fotokopi çekiminin sarkoidoz riskini arttırdığı bildirilmiştir (13).

ABD'de Dünya Ticaret Merkezi saldırısından sonra itfaiyeciler ve diğer kurtarma ekiplerinde çalışanlar arasında sarkoidoz veya sarkoid benzeri granüloamatöz akciğer hastalığı insidansının önceki yıllara göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir (14).

Sarkoidozun mikobakteriyel ve fungal infeksiyonlarla klinik ve histopatolojik benzerliği nedeniyle etyolojide infeksiyon etkenleri çok araştırılmıştır (10). Virüslerle ilgili olarak *Epstein-Barr* ve diğer "herpes-benzeri" lenfotropik virüslere yönelik yapılmış çalışmalar vardır, ancak

sarkoidozda viral etyolojiyi destekleyen yeterli kanıt yoktur (1, 12).

Japon araştışıcıların çalışmalarında sarkoidli dokularda *P. acnes* saptanmıştır. Hayvan deneylerinde de *P. acnes'in* granulomatoz hastalıklarda granulom oluşumunda önemli bir kemokinin ekspresyonunu artışabildiği ve granulom oluşumunu başlatabildiği gösterilmiştir (12). Ancak daha yeni bir çalışmada *P. acnes'in* periferik akciğer dokusu ve mediastinal lenf nodlarında normal olarak bulunduğu, sarkoidli lenf nodlarında saptanan suşların sarkoidoz için özgül olmadığı bildirilmiştir (15).

Sarkoidoz etyolojisinde en uzun süredir tartışılan infeksiyöz ajan mikobakterilerdir. Sarkoidoz etyolojisinde mikobakterlerin rolünü araştıran çok sayıda çalışmada sarkoidli dokularda veya BAL örneklerinde mikobakteriyel DNA veya RNA aranmıştır. Yayımlanan bir meta-analizde sarkoidozda mikobakterilerin rolünü araştıran 31 çalışma değerlendirmeye alınmış ve sarkoidozlu hastaların yaklaşık %30'unda lezyonlarda mikobakteriyel nukleik asitler bulunduğu ve sarkoidli olgularda mikobakteri saptama oranının kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür (16). Sarkoidozla mikobakteriler arasında bir ilişki olabileceği, buradaki mikobakterilerin kültüre edilebilen etkenlerden farklı olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, mikobakteri pozitif olguların daha fazla kronik seyir gösterdiği, klasik immünsüpresif tedaviye diğerleri kadar iyi yanıt vermediği belirtilmiştir (15). Sarkoidozlu bireylerin, PPD (-) sağlıklı kontrollerin ve latent tüberküloz infeksiyonlu bireylerin mikobakteriyel 85A antijenini (Ag85A) tanıyıp tanımadıkları araştırıldığı bir çalışmada sarkoidozlu 25 olgunun 15'inde, PPD (-) 22 olgunun 2'sinde, PPD (+) 16 olgunun 14'nde Ag85A'ya karşı reaktivite gözlenmiştir. Sonuçta mikobakteriyel antijenlerin sarkoidoz immnpatogenezinde rolü olabileceği, sarkoidozlu olgularda Th1 immün yanıtın Ag85A ile başlatılabileceği tartışılmıştır (17).

İmmün sistemi etkileyen tedavilerle sarkoidoz gelişebilmektedir. HIV + hastalarda "Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)" ile sarkoidoz geliştiğini bildiren çok sayıda makale vardır. HAART ile "immün restorasyon sendromu" adlı bir tablo gelişebilmektedir, bu bağlamda Th1 immün yanıtın artışı sarkoidoz gelişimine yol açabilir (12). Th1 yanıtı destekleyen interferon

tedavisi ile de sarkoidoz gelişimi bildirilmiştir (12, 18). Romatoid artrit tedavisi için etanercept verilen iki olguda sarkoidoz gelişmiştir (19).

Sarkoidoz tedavisinde infliximab ile başarılı sonuçlar alınmasına karşın seronegatif artritli bir olguda infliximab tedavisi sırasında, ankilozan spondilitli bir hastada tedavi kesildikten sonra sarkoidoz tablosunun ortaya çıktığı bildirilmiştir (20, 21).

Ülkemizden bir makalede spesifik immünoterapi yapılan üç olguda sarkoidoz gelişimi bildirilmiş ve spesifik immünoterapi tarafından tetiklenen sublinik sarkoidoz, spesifik immünoterapinin neden olduğu sarkoidoz ya da spesifik immünoterapiden bir süre sonra tesadüfen ortaya çıkan sarkoidoz olasılıkları tartışılmıştır (22).

İmmunopatogenez

Sarkoidoz gelişiminde ilk olarak tutulan organlarda başlıca CD4+ Th1 T lenfositler ve monosit-makrofajlardan oluşan mononükleer hücrelerin toplanması görülür. Sarkoid inflamatuvar sürecinin gelişimi boyunca çeşitli sitokinler Th1 lenfositleri yönlendirir. Bu sitokinler aracılığıyla T lenfositler ve makrofajları kapsayan inflamatuvar hücrelerin ortama gelişi, ortamda yaşama süresi, aktivasyonu ve çoğalması desteklenir. İnflamatuvar hücrelerin toplanmasının ardından sarkoid granülomunun oluşumu başlar. Sarkoid granülomu merkezde mononükleer fagositlerin, epiteloid ve multinükleer hücrelerin yerleştiği, çevresini başlıca CD4+ T lenfositlerden, nadir CD8+ T lenfosit ve B lenfositlerden oluşan lenfosit grubunu sardığı sıkı bir yapıdır (22, 23). Granülom oluşumunun basamakları:

1. İmmün hücrelerin hastalık bölgesinde toplanması,
2. Yerel antijen sunan hücreler tarafından T-hücrelerin tetiklenmesi,
3. Sitokinlerin salınımı olarak özetlenebilir (23).

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+ hücre oranı çok yüksektir. Olguların %90'dan fazlasında akciğerler tutulduğu için alveol boşlukları ve interstisyumda lenfositler toplanır; bronkoalveoler lavajda (BAL) lenfositler artmış ve CD4+/CD8+ oranı çok yükselmiş bulunur (24).

Sarkoidozda tutulan bölgelerde toplanan CD4+ T hücreler sıklıkla CD45RO T hücrelerdir, bunlar $\alpha\beta$ T hücre reseptörü (T cell receptor-TCR) eksprese eder. Aktif hastalık alanlarında çoğalan T hücreler sınırlı olarak V α veya V β TCR taşır, bu durum oligoklonaliteyi gösterir. Sınırlı TCR kullanımını açıklamak için değişik mekanizmalar tartışılmaktadır. Bir hipoteze göre sorumlu antijen(ler) özel V α veya V β bölgelerini kullanan T hücrelerde oligoklonal çoğalmaya neden olmaktadır (25).

Sarkoid T hücrelerinin sitokin üretimi Th1/Th2 dengesi ile açıklanabilir. Başlangıçta Th1 hücreler interferon gamma (IFN- γ) ve interlekin 2 (IL-2) üretir ve Th1 yanıtın net sonucu hipersensitivite reaksiyonu-granülom oluşumudur. Th1 aracılıklı bu süreç geri dönüşlüdür. Bireyin duyarlılığına göre immün yanıtın Th2'lere kayması, IL-4 ve diğer Th2 sitokinlerin salınması ekstraselüler matriks proteinleri ve fibroblastlar için kemoatraktanların üretimine, sonuçta akciğer fibrozisine yol açar (23-25).

IFN- γ endotel hücrelerinin çoğalmasını ve fibroblastların kollagen sentezini inhibe ettiği için antifibrotik etki gösterir. IFN- γ sarkoidli akciğerde bir antiapoptotik molekül olan cdk inhibitörü p21/Waf1'in ekspresyonunu artırır. Yüksek düzeyde IFN- γ ile uyarılmış p21/Waf1 varlığı granülomda apoptozisin olmayışını ve inflamasyonun devamlılığını açıklar (25).

Hastalık bölgesinde salınan IL-2 dokuyu infiltre eden T lenfositler için büyüme faktörü olarak görev yapar. İnsan akciğer fibroblastları üzerinde de IL-2 bağlayan bölgeler gösterilmiştir. IL-2, aktif hastalık bölgesinde makrofaj ve fibroblast arasındaki bağlantıya hizmet ediyor olabilir diye düşünülmektedir (25).

Sarkoidoz patogenezinde makrofaj kökenli sitokinler de rol oynar. Th1 yanıtı başlatan en önemli makrofaj kökenli molekül IL-12'dir; IL-12 aktive sarkoid T-hücrelerinin çoğalmasını uyarır. Makrofajlar Th1 immün yanıtta rol oynayan IL-15, IL-18, IL-27, IFN- γ , TNF- α gibi sitokinleri de üretir. İnflamatuvar hücrelerin hastalık bölgesinde toplanmasında çok sayıda kemokin (monosit kemoatraktan protein 1-MCP-1/CCL2; monosit inflamatuvar protein 1 alfa ve beta-MIP-1 α /CCL3, MIP-1 β /CCL4; MIP-

3 β /CCL19; RANTES/CCL5; CXCL8; CXCL9; CXCL10; CXCL11; CXCL16) rol oynar (24, 25).

İnflamatuvar hücrelerin, çok sayıda sitokin ve kemokinin rol oynadığı süreçle sarkoid granülomu oluşur. Olguların %60'ından fazlasında hastalık kendini sınırlar ve granülomlarda spontan rezolüsyon olurken, bir grup hastada masif granülom oluşumu söz konusudur, bir kısmında tedavi ile bile yanıt alınamayabilir. Kontrolsüz granülom oluşumu fibrozis ile sonuçlanabilir. Bu farklı seyirde etkili faktörler, sarkoidozda T hücre apoptozunda TNF- α , Fas/FasL sisteminin rolü hala tam aydınlanamamış, tartışılan konulardır (24). Bir çalışmada sarkoidozlu hastalardan alınan BAL lenfositlerinin apoptozize dirençli olduğu ve anti-Fas monoklonal antikoları ile apoptoz olmadığı bildirilmiştir (26). Sarkoid granülomlarında spontan remisyona sağlayan mekanizmalar bilinmemektedir; apoptozisin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Sarkoidozlu hastalarda spontan remisyonda Fas (CD95) ile ilişkili apoptozun rolünün tartışıldığı bir çalışmada BAL lenfositlerinde CD95 ekspresyonuna bakılmış ve spontan remisyona giden olgularda değil, kronik seyreden olgularda CD95 ekspresyonu yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak spontan remisyonda başka bir mekanizmanın rolü olabileceği, kronik olgularda apoptozisi indüklemek için CD95 ekspresyonunun yükseldiği, ancak apoptozize direnç nedeniyle remisyonun gelişmediği iddiası ortaya atılmıştır (27).

Sarkoidozun tipik histopatolojik lezyonu kazeifikasyon nekrozu içermeyen, sıkı yapılı epitelooid hücre granülomlarıdır. Granülomlar epitelooid hücreler, dev hücreler ve lenfositler içerir. Dev hücreler asteroit cisimcikler ve Schaumann cisimcikleri gibi sitoplazmik inklüzyonlar içerebilir. Bazen granülomlarda fokal koagülasyon nekrozu bulunabilir. Sarkoid granülomlarında periferden başlayıp merkeze ilerleyen tam fibrozis ve/veya hyalinizasyonla sonuçlanan fibrotik değişiklikler gelişebilir. Granülomlar kaybolabilir veya fibroze ilerleyebilir (1).

Akciğerdeki granülomların çoğu bronşiyollerin çevresindeki bağ doku kılıflarda, subplevral veya perilobüler alanlarda yerleşir (1).

Klinik olarak olguların yarısında sarkoidoz iyi bir seyir gösterir ve 12-36 ay içinde spontan rezolusyona uğrarken bazı olgularda farklı mekanizmalarla ciddi seyir gösterebilmektedir. Hastalığın ciddi seyretmesinin başlıca nedenleri; granulomların kalp, merkezi sinir sistemi ve larinks gibi hayati organlarda ve dokularda yerleşimi solunum sistemini tutan aşırı granülomlar nedeni ile solunum yetmezliği gelişmesi ve kronik evrede akciğer fibrozisi gelişmesidir. Sarkoidozda spontan remisyon oranları Evre 1'de %50-90, Evre 2'de %40-70, Evre 3'de <%30 olarak görülür. Evre 4'de ise spontan remisyon görülmemektedir.

Sarkoidoz patogenezindeki bilgilerin artışına karşın kesin sebebinin bilinmemesi sebebi ile ciddi organ hasarını önlemek adına prognostik ölçütler önem taşımaktadır.

BAL'da CD4/CD8 T lenfosit oranı akut sarkoidozda dikkat çekici şekilde artmış saptanıp iyi prognozun göstergesi iken, kronik sarkoidozda düşük düzeyler gözlenir (28). CD4/CD8 oranındaki artışın özellikle HLA-DR17 genotipi ile birlikte olmasının iyi bir prognoz ölçütü olduğu bildirilmiştir.

Tedavisiz olarak kötüye giden sarkoidozlu hastaların BAL sıvılarında IL-12 düzeylerinin yüksek bulunması bu sitokini potansiyel prognostik rolünü göstermektedir (29). Artmış IL-2 seviyesi lenfositik alveolit ile birlikteyse kötü prognoza işaret eder (30). Bir çalışmada BAL sıvısında steroid tedavi endikasyonu olmayan hastalarda serum IL-2 düzeyleri yüksek olanların normal düzeylere kıyasla 6 aylık takip sonunda kötü prognoz açısından yüksek riske sahip oldukları gösterilmiştir (31). IL-2 nin kötü prognozu işaret etmesine karşın alveoler makrofajlardan salınan TGF beta spontan remisyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (32). Beyaz ırk ve Löfgren Sendromu iyi prognozu gösterirken, Afrika kökenli Amerikalı, yaş >40, progresif akciğer tutulumu, nefrokalsinozis, nörosarkoidoz, kemik tutulumu ve lupus pernio kötü prognozu göstermektedir.

Sarkoidoz hiçbir yakınması olmayan bir hastada rastlantıyla çekilen akciğer grafisinde saptanabileceği gibi, konstitüsyonel belirtiler veya tutulan organ sistemine ait belirtilerle de ortaya çıkabilir (1, 33).

Sarkoidozlu hastaların üçte biri ateş, halsizlik, çabuk yorulma, kilo

kaybı gibi özgül olmayan konstitüsyonel belirtilerle başvurur. Ateş genellikle çok yükselmez ama bazen 39-40°C olabilir. Kilo kaybı genellikle son iki-üç ay içinde 2-6 kg civarındadır. Halsizlik çok rahatsız edici boyutlarda olabilir. Seyrek olarak gece terlemesi bulunabilir (1).

En sık tutulum bölgesi akciğerler olduğu için olguların üçte bir-yarisında solunum sistemine ilişkin belirtiler bulunur. Solunum belirtilerinden nefes darlığı, öksürük ve göğüs ağrısı en sık görülen belirtilerdendir. Nefes darlığı olan olguların yaklaşık yarısında ağır eforla dispne oluşmaktadır. Öksürük oluşumu değişik nedenlere bağlı olabilir; bazı çalışmalarda öksürüğü olan hastalarda endobronşiyal lezyon saptanırken, bazılarında öksürük ile ne bronş provakasyon testi ne de FEV₁/FVC oranı arasında ilişki saptanabilmiştir. Göğüs ağrısı sık görülen bir havayolu darlığı belirtisidir, genellikle sternum arkasında baskı şeklindedir. Göğüs ağrısının mekanizması net değildir, daha çok mediastinal lenf nodları ile ilişkilendirilmektedir (1, 3, 33).

Akciğer sarkoidozunda fizik muayene bulguları ya hiç yoktur ya da çok azdır. Yaygın radyolojik infiltratları olan olguların bile %20'den azında ral duyulur. Çomak parmak çok nadir görülür (34).

Sarkoidozda akciğer radyografisine göre evreleme yapılmaktadır.

Evre 0: Normal akciğer grafisi.

Evre 1: Bilateral hiler lenfadenopati.

Evre 2: Bilateral hiler adenopati ve parankimal infiltratlar

Evre 3: Sadece parankimal infiltratlar.

Evre 4: Fibrozis.

Olguların büyük çoğunluğunun radyolojisi evre 1 veya 2 ile uyumludur. Sarkoidozlu olguların sadece %15'inde evre 3 veya 4 radyoloji izlenmiştir (1, 3, 33). Bilateral hiler lenfadenopatiye sık olarak sağ paratrakeal lenfadenopati eşlik eder. Bilgisayarlı tomografide sol paratrakeal, paraaortik ve subkarinal lenfadenopatiler de saptanabilir, ama bunlar genellikle direkt grafide görülmez. Parankimal infiltratlar yamalı veya difüz olabilir, en sık üst ve orta zonlar tutulur. Retikülonodüler infiltratlar, nodüller, konsolide alanlar veya kitle benzeri lezyonlar görülebilir. Fibrozis geliştiğinde hacim kaybı,

hiluslarda çekilme, kaba lineer bantlar izlenir. İlerlemiş fibrokistik sarkoidozda büyük büller, kistik alanlar, bronşektazi, miçetoma bulunabilir (34).

Sarkoidozlu hastaların %20-30'unda daha fazlasında ilk tanı döneminde solunum fonksiyon testlerinde restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu saptanır. Pek çok çalışmada obstrüktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu da bildirilmiştir. Sarkoidozlu hastaların %14'ünde FEV₁/FVC oranı %70'in altında bulunmuştur (3, 33).

Akciğer sarkoidozunda mortalite radyolojik evre 4 fibrokistik hastalıkta solunum yefmezliğine bağlı olarak gelişir (35).

Sarkoidozda pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir; pulmoner hipertansiyon gelişiminin mekanizması tam olarak aydınlanmamıştır. Akciğer parankiminde fibrozis ve pulmoner damarlarda hasarlanma pulmoner damar yatağında kısıtlanmaya yol açabilir. Ayrıca, damarların kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomlarla tutulabildiği de görülmüştür. Lenfadenopatiler yüzünden pulmoner damarlara dıştan bası da olabilir (36). Akciğer fibrozisi ve hipokseminin düzeyi ile açıklanamayacak boyutta kor pulmonalesi olan bir olguda oksijen tedavisi ile pulmoner arter basıncı düşmezken steroid tedavisi ile basıncın düştüğü görülmüştür (37).

Sarkoidoz multisistem bir hastalık olduğu için hastalar solunum sistemi dışındaki sorunlarla da başvurabilir. Olguların üçte birinde periferde palpe edilebilen lenfadenopati bulunur, lenfadenopatiler ağrısız ve hareketlidir, ülsere olmaz (1).

Olguların %25'inde deri tutulumu vardır; eritema nodosum ve lupus pernio kolaylıkla tanınan tipik lezyonlardır; bu tipik lezyonlar dışında plaklar, makülopapüler döküntüler, deri altı nodüller, eski skarların belirginleşmesi, hipo veya hiperpigmente alanlar, alopesi görülebilir. Eritema nodosumdan alınan biyopside granülomlar izlenmez, sarkoidoz tanısını koydurmaz; ama diğer deri lezyonlarından alınan örneklerde sarkoidozla uyumlu granülomların görülmesi tanıya çok yardımcıdır.

Eritema nodosum genellikle bacak ön yüzlerinde yerleşen ağrılı, kırmızı kabarıklıklardır; komşu eklemlerde sıklıkla şişlik olur. Eritema nodosum, ateş, artralji ve akciğer filminde bilateral hiler adenopati ile

başvuran hastalar sarkoidoz için oldukça tipiktir ve bu tablo Löfgren sendromu olarak adlandırılır. Bu grup hastaların prognozu genellikle çok iyidir.

Lupus pernio ise sıklıkla kronik sarkoidoz işaretidir ve kemik kistleri, akciğer fibrozisine eşlik eder. Burun, yanaklar, dudak veya kulakta renk değişikliği ve sert plaklar oluşumu ile seyreder, sıklıkla burun mukozası da tutulur (1).

Göz tutulumunun sıklığı %11-83 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir; çeşitli göz lezyonları olabilir de en sık üveit görülür. Kronik üveit glokom, katarakt ve körlüğe kadar gidebilir. Diğer göz lezyonlarına örnek olarak konjunktival foliküller, retinal vaskülit, lakrimal bezde büyüme, dakriyosistit, keratokonjunktivitis sikka sayılabilir (1).

Sarkoidozlu hastaların %25-39'nda eklem ağrısı olurken, deformite oluşturan artrit nadirdir. Semptomatik kas tutulumu da nadir görülür; kronik miyopati olduğunda kortikosteroidlere bağlı miyopatiden ayrılması önemlidir. Kemik kistleri nadirdir, daha çok kronik cilt lezyonları olan olgularda görülür (1).

Karaciğer biyopsilerinde sık olarak granülom saptanabilir; ama karaciğer büyüklüğü seyrek; karaciğer tutulumuna bağlı portal hipertansiyon, karaciğer yetmezliği veya mortalite çok nadirdir (1). Gastrointestinal sistem tutulumu çok nadirdir, olguların %10'dan azında gastrik sarkoidoz bulunabilir. Gastrointestinal tutulum genellikle klinik belirti vermez (38).

Klinik olarak saptanan kalp tutulumu %2-7 civarındadır, ancak otopsi serilerinde %25'e varan oranlar bildirilmektedir. Kardiyak sarkoidoz nadir ama yaşamı tehdit edebilen tutulum formlarındandır. Kardiyak sarkoidozlu olgularda tanı akla gelmemişse ani ölümler olabilir. Kalp tutulumu sarkoidozun diğer organ tutulumlarından önce, diğerleriyle eş zamanlı veya diğer tutulumlardan sonra ortaya çıkabilir. Klinik tablo granülomların lokalizasyonu ve yaygınlığı ile ilişkilidir. Klinik belirti ve bulgular benign aritmilerden, bloklar, kalp yetmezliği, ölümcül ventriküler fibrilasyona kadar giden tablolar oluşturabilir. Sarkoidozun kardiak tutulumunda tanı güçtür; tanı

güçlükleri ve tanının gecikmesi nedeniyle prognoz kötüdür. Kesin tanı yöntemi olan endomiyokardiyal biyopsi hem güç bir yöntemdir hem de tanı değeri düşüktür. Tanıda elektrokardiyografi, 24 saatlik holter monitörizasyonu, ekokardiyografi, talyumlu miyokard perfüzyon sintigrafisi, galyum sintigrafisi yardımcı tetkiklerdir. Son yıllarda kardiyak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve 18F-fluoro-2-deoxyglukoz pozitron emisyon tomografi (PET) kardiyak sarkoidoz tanısında en çok üzerinde durulan yöntemlerdir (1, 39-41).

Klinik olarak saptanabilen sinir sistemi tutulumu %10'un altındadır. Nörosarkoidozun sık görülen formları kraniyal sinir tutulumu, özellikle fasial paralizi, hipotalamik ve hipopitüiter lezyonlardır; daha seyrek olarak yer işgal eden kitleler, periferik sinir tutulumları, lenfositik menenjit görülebilir. Nörosarkoidozlu hastaların %62-74'ünde nörolojik belirtiler hastalığın başlangıç belirtileridir; bu olgularda diğer sistemik belirtiler daha sonra ortaya çıkar. Klinik tablo akut, subakut veya kronik, sinsi olabilir. Nörosarkoidoz tanısı için "kesin", "kuvvetle olası-probable" ve "olası-possible" nörosarkoidoz şeklinde bir sınıflama önerilmiştir. Kesin nörosarkoidoz, tanının pozitif sinir dokusu histolojisi ile desteklendiği durumdur. Kuvvetle olası nörosarkoidoz; santral sinir sisteminin inflamatuvar hastalığına ek olarak sistemik bir lezyondan pozitif biyopsi ve/veya uyumlu akciğer grafisi, toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisi (HRCT), yüksek ACE düzeyi, BAL CD4/CD8 oranının > 3.5 olması, beyin omurilik sıvısı CD4/CD8 oranının >5 olması şeklinde önerilmiştir. Olası nörosarkoidoz ise histolojik kanıt olmaksızın diğer inflamatuvar sinir sistemi hastalıklarının ekarte edilmesi ile ulaşılan tanıdır (1, 42). Yedinci kafa çiftinin paralizisi, uveo-parotid ateşe (Heerford sendromu-üveit, parotiste şişme, 7. sinir paralizisi) eşlik edebilir (33).

Sarkoidozun klinik tablosunda çok ciddi olmayan anemi, lökopeni bulunabilir. Hematolojik bozukluklar splenomegali veya kemik iliği tutulumu ile ilgili olabilir. Lökoid reaksiyon, eozinofili, trombositopeni nadirdir. Dalak büyümesi genellikle hafif ve semptomsuzdur; ama bazen çok büyüyüp bası belirtileri ve hiperseplenizme yol açabilir.

Hiperkalsemi olguların %2-10'unda bulunur, hiperkalsiüri daha sıktır;

hiperkalsemi ve hiperkalsiürinin saptanıp düzeltilmemesi böbrek taşları, nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Diyabetes insipidus, hipotroidi, hipertroidi, adrenal süpresyonu gibi endokrin bulgular çok nadirdir. Parotis bezlerinde şişme, ağırlı büyüme olabilir. Seyrek olarak böbrekler, üreme organları tutulabilir (1).

Sarkoidoz tanısı uyumlu klinik tablo varlığında, histolojik olarak kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomların gösterilmesi ve aynı tabloya yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile konur. Tüberküloz ve mantar infeksiyonları başta olmak üzere pek çok infeksiyon etkeni, berilyum ve diğer bazı metallere maruziyet, yabancı cisim aspirasyonu, ilaç reaksiyonları granülom oluşturabilir; kanser veya lenfomalara reaksiyon olarak granülom gelişebilir (1, 33).

Sarkoidoz multisistem bir hastalık olduğu için hastayı ilk değerlendiren hekim öykü ve fizik incelemede akciğer dışı organ tutulumları konusunda dikkatli olmalıdır. Birden çok organ tutulumunun saptanması ayırıcı tanı konusunda yardımcıdır (32).

Sarkoidozun solunumsal belirtileri öksürük, dispne gibi özgül olmayan belirtiler olduğu için hastalar önce astım gibi değerlendirilebilir; tanı gecikmeleri yaşanabilir. Radyolojik evre 3 ve 4 hastalarda sadece interstisyel değişiklikler olduğu için yine tanı gecikebilir (33).

Sarkoidoz düşünülen hastada tutulum olan her organdan biyopsi yapılabilir. Bronkoskopi yapılarak bronkoalveoler lavaj, bronş mukoza biyopsisi, transbronşiyal iğne aspirasyonu, transbronşiyal biyopsi alınabilir. BAL'da yüksek CD4/CD8 oranı tanıyı destekleyen bir ipucudur. Tanı güçlüğü çekilen olgularda mediastinoskopi ve açık akciğer biyopsisi seçenek olabilir (1, 33). Endobronşiyal ultrasound rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu yapılmasının sarkoidoz tanısında yararlı ve güvenli olduğu bildirilmiştir (43).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada dudak biyopsisinin tüberküloz ve sarkoidozu ayırmada yararlı olduğu saptanmıştır. Tüberkülozlu hastalarda dudak biyopsisi negatif çıkarken, sarkoidozlu hastaların yaklaşık yarısında granülom bulunduğu görülmüştür (44).

Akciğer grafisi bulguları atipik veya normal olan olgularda BT özellikle YRBT tanıda yardımcıdır. BT'de genellikle bronkovasküler ve subplevral dağılım gösteren nodüller, interlobüler septumda kalınlaşma, yapısal bozulma, konglemere kitleler izlenir; daha seyrek olarak bal peteği ile uyumlu değişiklikler, kist oluşumu ve bronşektazi, alveoler konsolidasyon izlenebilir (1).

Serum ACE düzeyinin yüksekliği tanıya yardımcıdır, ancak tanısız değildir diğer granümatöz hastalıklarda ve hipertiroidide yüksek çıkabilir. ACE'nin normal olması tanıdan uzaklaştırır. ACE akut hastalıkta olguların %65'inde, kronik olguların ise çok daha azında yüksek bulunur (1, 33).

Hastaların yaklaşık %85'inde PPD negatiftir. PPD'nin negatif bulunma sıklığı açısından tüberkülozun seyrek veya sık görüldüğü ülkeler açısından fark yoktur.

Sarkoidozun tedavi endikasyonları, en uygun tedavi şekli ve süresi tartışmalıdır. Tedavinin tartışmalı olmasının en önemli nedenleri; etyolojinin bilinmemesi, spontan remisyon olasılığı nedeniyle tüm olgulara tedavi gerekmemesi ve uygulanan tedavi yöntemlerinin hastalığı ortadan kaldırmayıp, sadece semptomların kontrolünü sağlıyor olmasıdır (45). Steroid tedavisi verilen hastalarda nüksler çok sık görülürken, tedavi almayan olgularda çok nadirdir (46).

Tartışmasız kabul edilen mutlak tedavi endikasyonları kardiyak ve nörolojik tutulum, hiperkalsemi ve lokal tedaviye yanıt vermeyen göz tutulumudur. Lokal tedavi verilebilecek durumlarda öncelikle lokal steroidler denenmelidir. Deri lezyonları, anterior üveit, veya öksürük lokal steroidlerle tedavi edilebilir (33, 45). Akciğer sarkoidozu relatif bir endikasyondur. Asemptomatik olgular tedavi edilmemelidir (33).

Evre I, semptomsuz olgular tedavisiz izlenmelidir.

Evre II ya da III olgular hafif ya da orta derecede semptomlu ise tedavi kararı yakın bir izleme 12 ayın sonuna bırakılabilir; çünkü bu grupta da daha düşük sıklıkta da olsa spontan remisyon olasılığı vardır. Bu olgularda iki-üç aylık aralarla kontrol yapılması ve hastalıkta progresyon olursa tedaviye başlanması uygundur. Semptomatik, solunum fonksiyon

testleri bozuk, difüz infiltrasyonlu olgular tedavi edilir. Semptomsuz bir olguda ancak persistan radyolojik infiltratlar ve akciğer fonksiyonlarında progresif kayıp tedaviyi gerektirir (1, 33, 45).

Akut sarkoidozlu olgularda spontan remisyon siktir. Spontan remisyon sıklıkla ilk altı ayda olmakla birlikte iki-beş yıla kadar uzayabilir (47).

Hastalığı iki yıldan eski olan olgular kronik olgular olarak kabul edilir. Kronik olgularda genellikle ilerleyici veya tedavi gerektiren inatçı hastalık söz konusudur (47). Hastalığı iki yıldan uzun süreli olan ve son üç ay içinde solunum fonksiyonlarında bozulma saptanan olgular tedaviye alınmalıdır (48).

Evre IV olgular steroid immünsüpresif tedaviye yanıt vermeyebilir. Ancak semptomatik ya da fonksiyonel düzelme olup olmayacağını değerlendirmek için bir süre tedavi denenebilir. Bu grup olgulara daha çok destek tedavi gerekecektir.

Ekstrapulmoner sarkoidozda yukarıda sayılan mutlak tedavi endikasyonlarına ek olarak; ateş, kilo kaybı, anoreksi gibi persistan sistemik bulgular; fonksiyon bozukluğu ile seyreden karaciğer ve böbrek tutulumu; hipersplenizm; üst solunum sistemi tutulumu, görünümü bozan cilt lezyonu veya LAP varlığı; miyopati; ağız ya da göz kuruluğu ile seyreden parotis ya da lakrimal bez tutulumu durumlarında da sistemik tedavi düşünölmelidir.

Sonuç olarak tedavi kararı verirken "hasta semptomlu mu?"; "semptomlar lokal tedavi ile kontrol edilebilir mi?"; "yaşamı ya da organı tehdit eden bir durum var mı?"; "hastalık kronik mi?"; "herhangi bir tedavi için kontrendikasyon var mı?" soruları yanıtlanmalıdır (45).

Kortikosteroid Tedavi

Kortikosteroidler 50 yıldır sarkoidoz tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Kortikosteroid tedavisi için değişik protokoller önerilmektedir. Genellikle başlangıç dozu olarak günde 30-40 mg prednizon yeterli görölmektedir; fakat ağır kardiyak ve nörolojik tutulumu olan olgularda daha yüksek dozlar gerekebilir. Steroid dozunun azaltılma hızı ile ilgili değişik öneriler vardır. Ancak toplam tedavi süresinin en az bir yıl olması genel olarak kabul edilmektedir (33, 45, 47).

Genellikle dört-sekiz haftada tedaviye yanıt alınır. Altı-sekiz haftada yanıt vermeyen olgular steroide dirençli kabul edilmeli ve tedavi kesilmelidir.

Steroid başlanan olgular steroid yan etkileri konusunda uyarılmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır.

İnhaler Kortikosteroidlerin rutin kullanılması önerilmez. Hafif pulmoner hastalığı olan olgularda başlangıçtaki oral steroid tedavisinin ardından idamede veya sadece öksürük yakınması ya da bronş hiperreaktivitesi olan olgularda düşünülebilir (33).

Eritema nodosum, sarkoid poliartriti, akut üveit, fliktenüler konjunktivit gibi akut eksüdatif sarkoidozda nonsteroidal antiinflamatuvarlar oldukça yararlıdır. Eritema nodosumlu bir olguda iki-dört ay içinde semptomlar düzelir ve tedaviyi sürdürmek gerekmez (49).

Antimalaryal ilaç olarak geliştirilen klorokin ve hidroksiklorokin özellikle romatoid artritte antiinflamatuvar olarak kullanılmaktadır. Sarkoidozda deri lezyonlarında kullanımı çok eskilere dayanmaktadır. Klorokin tedavisinin ekstra renal 1,25(OH)₂D üretimini inhibe ettiği ve sarkoidoza bağlı hiperkalsemi ve hiperkalsiürüde steroid yerine kullanılabileceği kanıtlanmıştır. Sarkoidozun tedavi gerektiren karaciğer tutulumlarında kortikosteroidlere bağlı sorunlar çıkarsa ikinci sıra ilaç olarak klorokin kullanılabileceği bildirilmektedir. Kortikosteroidlere yanıt vermeyen ya da steroide bağlı yan etkiler çıkan nörosarkoidozlu olgularda klorokin ve hidroksiklorokin alternatif ajanlar olarak önerilmektedir.

En önemli yan etkileri gastrointestinal semptomlar ve retinal toksisitedir. Hidroksiklorokin oküler toksisite riski klorokine göre daha düşüktür.

Klorokin 250 mg/gün, hidroksiklorokin 200 mg/gün kullanılabilir; altı aylık kullanımdan sonra en az altı ay ara verilmesi önerilmektedir (1, 45, 49). Deri sarkoidozunda minosiklin ve doksisisiklinin yararlı olabileceğini belirten yayınlar vardır (50).

Sitotoksik ve immünsüpressif ilaçlar son yıllarda nonneoplastik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Hastalığın steroide yanıtız olması ya da önemli steroid yan etkilerinin çıkması bu ilaçlar

için başlıca endikasyondur. Bu endikasyon kronik sarkoidoz için de tartışılmaktadır. Steroide refrakter ya da steroid yan etkilerini tolere edemeyen kronik olgularda bu ilaçların kullanılabileceği belirtilmektedir.

Bu ilaçların ortak yan etkileri hematolojik ve gastrointestinal toksisite; teratojenik ve karsinojenik etkidir.

Metotreksat (MTX), Azatioprin, Klorambusil, Siklofosfamid ve Siklosporin A kullanılan ilaçlardandır.

Antisitokin ilaçlardan Pentoksifilin, TNF ve IL-12 salınımını inhibe ederek etkisi görülmektedir. Talidomid, TNF- α üretimini baskılar, deri sarkoidozunda kullanılır. İnfliximab, TNF- α antagonisti monoklonal antikordur, refrakter sarkoidoz olgularında uygulanabilir.

Atopi ve Alerjik Hastalıklar

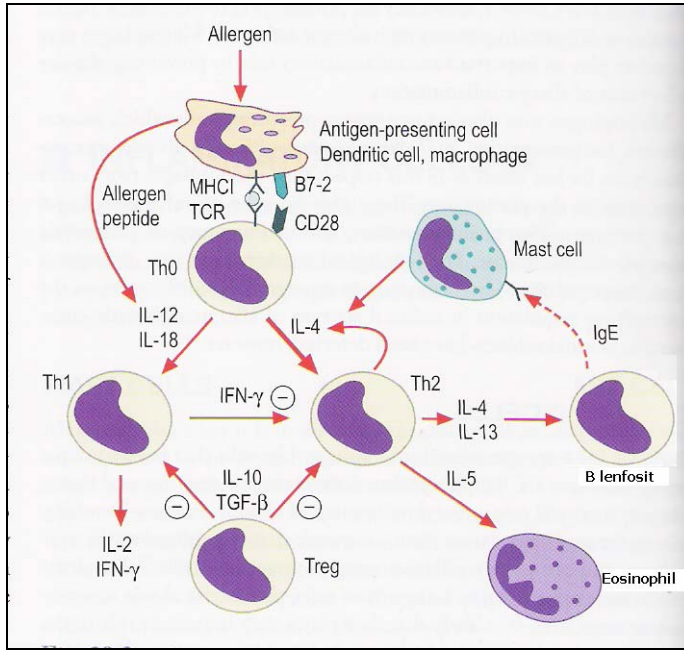
Atopi; kalıtsal olarak çevresel alerjenlere karşı aşırı spesifik IgE üretimi olarak tanımlanır. Bu kişilerde alerjik hastalıklara (astım, alerjik rinit, alerjik konjunktivit ve alerjik egzema vb.) daha sık rastlanılmaktadır. Atopi riskini etkileyen ana nedenler, genetik bir zeminde gelişmiş yerel mikroçevresel sitokin profiline ek olarak alerjen maruziyetinin dozu ve süresidir.

Astım ve alerjik hastalık prevalansı farklı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Bu durum, çevresel koşullarla olduğu gibi, genetik faktörlerin heterojenliği ile de açıklanabilir. Türkiye gibi hem Asya hem de Avrupa'da yer alan, farklı iklimleri ve etnik toplulukları içeren bir ülkede prevalans değerleri bu nedenle bölgelere göre farklılık göstermektedir.

Alerjik Hastalıkların İmmunopatogenezi

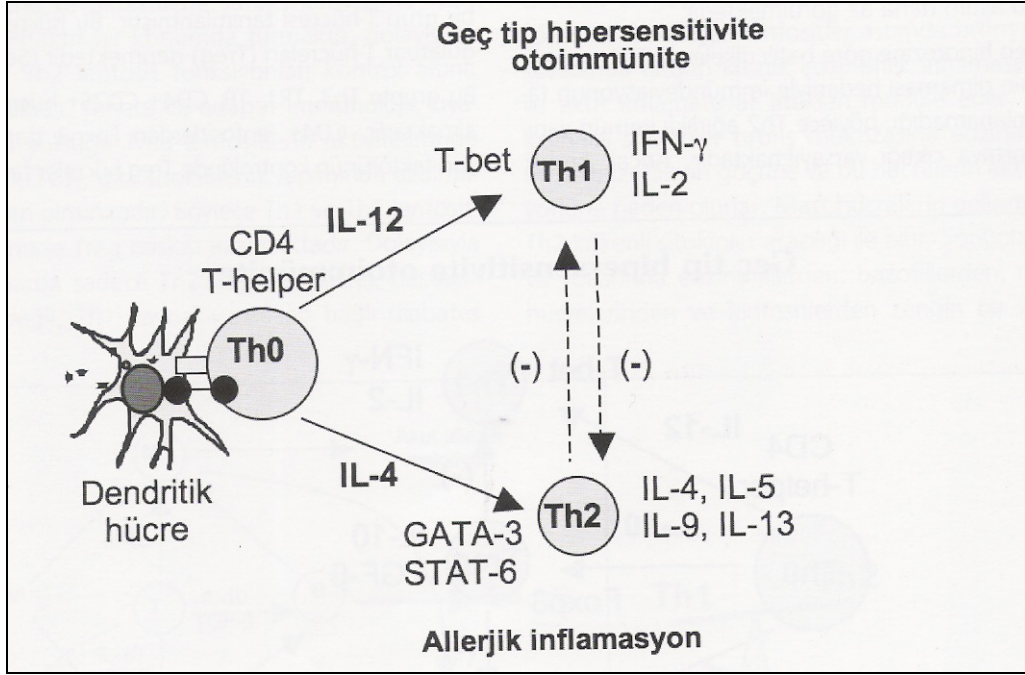
Astım ve diğer alerjik hastalıklar pek çok inflamatuvar hücreler (mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler, nötrofiller) ve yerel hücreler (epitel hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar, havayolu düz kası, fibroblastlar, endotel hücreler ve sinirler) ile oluşan kompleks inflamasyonu içerir. Tüm bu hücreler, inflamatuvar mediatörlerin ve sitokinleri çeken kemokinlerin oluşumuna neden olmaktadır. T lenfositler inflamatuvar cevabın oluşmasında önemli rol oynamaktadır. T regülatuar hücreler, Th1 ve Th2 supresyonu ile immun regülasyonda önemlidir. IL-10 ve TGF- β gibi inhibitör sitokinler

salgılayarak immün cevabı suprese ederler. İmmün cevap T reglatuar hücelere değil Th1 ve Th2 yönüne kayarsa burada kişinin atopik olması önem arzeder. Atopik kişide denge Th2 yönüne kayar ve IL-4, IL-5 ve IL-13 salgılanır (51). Dendritik hücre, makrofaj gibi antijen sunan hücreler epitelden lenf nodlarına göç ederek ya da astımdaki gibi havayolu mukozasındaki lenfositleri uyararak T hücelerin dönüşümüne neden olurlar. Ortamda IL-4 varlığında CD4⁺ hüceler Th2 yönünde farklılaşırken, IL-12 varlığında bu farklılaşma Th 1 yönünde olur (Şekil-1)



Şekil-1: Th1 ve Th2 farklılaşması

Th1 ve Th2 hücelerin diferansiasyonunda transkripsiyon faktörleri de önemli roller üstlenir. GATA3 ve STAT-6 Th2 lenfosit gelişimi ve IL-5 sentezini kontrol ederken, T-bet ise Th 1 lenfosit gelişimi, IL-12 ve IFN-γ yapımını kontrol eder (Şekil-2).

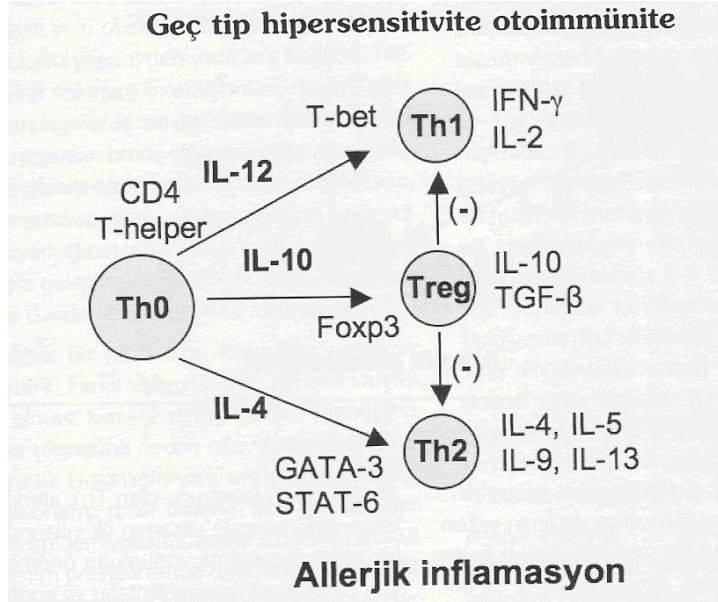


Şekil-2: Th1 ve Th2 hücrelerin diferansiyasyonunda rol oynayan transkripsiyon faktörleri

Atopik kişilerde Th2 yönünde farklılaşma ve allerjik inflamasyonun oluşması "Hijyen Hipotezi" ile açıklanmaya çalışılmaktadır. İntrauterin dönemde anne tarafından rejeksiyonun önlenmesi amacıyla fetusta T lenfositler Th2 polarizasyonu gösterirler. Normal kişilerde doğumdan sonra yaşamın erken dönemlerinde Th1 yönünde değişim olur ve buna "immun deviasyon" denir. Atopik kişilerde ise immün yanıt Th2 yönünde artarak devam eder. Alerjiye karşı koruyucu olan Th1 ağırlıklı immunitenin gelişmesinde yaşamın ilk yıllarında karşılaşılan mikroorganizma yoğunluğu önemli rol oynar. Çok değişik mikroorganizmalar ve endotoksinlerle karşılaşan makrofajlar ve dendritik hücreler bunları ortamdaki uzaklaştırmak için fagosite ederler ve savunma mekanizmalarını harekete geçirmek için IL-12 üretirler. Ayrıca, mikroorganizmalarla karşılaşan NK hücrelerden IFN- γ salgılır. IL-12 ve IFN- γ immün sistemin allerjiye karşı koruyucu olan Th1 yönündeki farklılaşmasını diğer bir deyişle immün deviasyonu sağlar. Bu nedenle azalmış infeksiyonlar, antibiyotiklerin yaygın kullanılması, aşılama nedeniyle eradike edilmiş çocukluk çağı infeksiyonları, mikroorganizmalardan ve endotoksinlerden kısmen arınmış hijyenik bir ortamda yaşamak astım ve

allerjik hastalıkların daha sık görülmesine neden olur. İnfeksiyonların sık görüldüğü gelişmekte olan toplumlarda, kalabalık ailelerde, endotoksin maruziyetinin erken dönemlerde olduğu hijyenik olmayan ortamlarda, kırsal bölgelerde ve çiftliklerde yaşayanlarda Th1 lenfosit ağırlıklı immün sistemin sık ve tekrarlayan uyarılmaları sonucu astım ve diğer allerjik hastalıklar daha az görülmektedir (52).

CD4⁺ hücrelerden farklılaşan ve efektör immün yanıtı kontrol eden ve baskılayan T regülatuar hücrelerin (Treg) önemi son yıllarda anlaşılmıştır (Şekil-3).



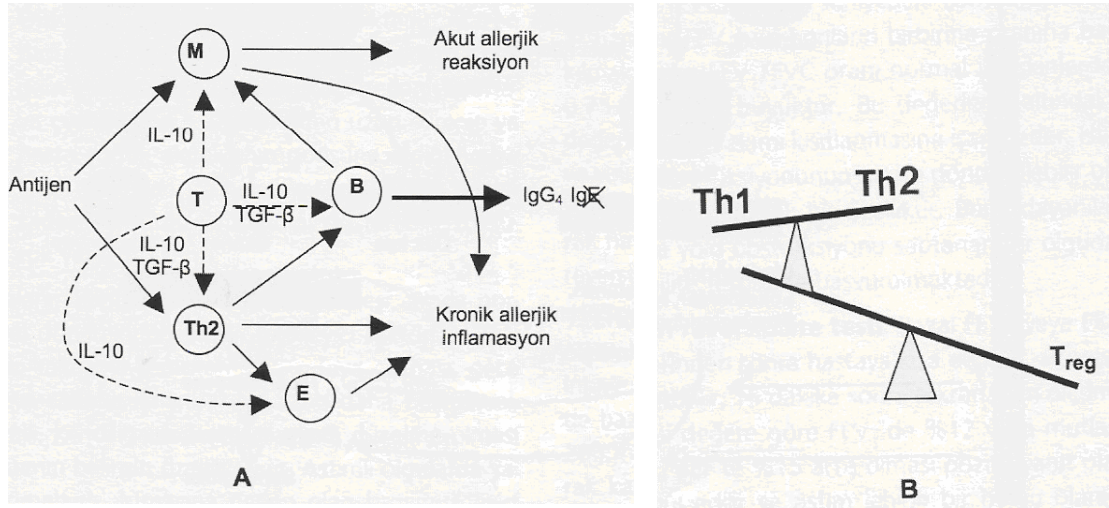
Şekil-3: İmmün yanıtta regülatuar T hücreleri

Bu grupta Th3, TR1, TR, CD4⁺CD25⁺ hücreler yer almaktadır. CD4⁺ lenfositlerden Foxp3 transkripsiyon faktörünün kontrolünde Treg hücreler farklılaşır. Treg hücrelerden IL 10- ve TGF- β gibi sitokinler salgılanır. IL-10 ve TGF- β , Th1 ve Th2 lenfosit fonksiyonlarını düzenler. Çevresel nonpatojen mikroorganizmalara, inhalasyonla alınan allerjenlere, gastrointestinal sistemde gıda allerjilerine karşı immüntolerans gelişmesi Treg hücreler aracılığı ile olur (53).

Astım gibi allerjik hastalıklarda inflamasyonun baskılanmasında Treg

hücre kaynaklı sitokinler önemli roller üstlenir. Antialerjik özellikleri olan IL-10 ve TGF- β , T hücre aktivasyonunu inhibe ederler, T hücrelerden sitokin salınımını baskırlar, IgE sentez eden B lenfositleri IgG sentez etmeleri yönünde uyarırlar dolayısıyla astımda hava yolu inflamasyonu ve bronş hiperreaktivitesini önleyici görevler üstlenirler (Şekil-4A).

Treg hücrelerden IL-10 ve TGF- β yapımı ve salınımı, çevreden gelen değişik immünolojik uyarılarla idame ettirilmektedir. Mikroorganizmalarla, endotoksinlerle ve parazitlerle sürekli karşılaşma Treg hücreleri aktif bir konumda tutmakta, dolayısıyla Th1 ve Th2 lenfosit fonksiyonları kontrol altına alınmaktadır. İnate ve adaptif immünolojik uyarıların yokluğu, regülatör T lenfositlerin aktivitelerinde ve IL-10, TGF- β gibi sitokinlerin yapımında azalmaya neden olmaktadır. Böylece Th1 ve Th2 lenfositler üzerindeki Treg baskısı azalmaktadır. Dolayısıyla son yıllarda sadece Th2 kaynaklı allerjik hastalıklarda değil, Th1 kaynaklı otoimmün hastalıklarda da (insüline bağlı diabetes mellitus, RA, vb...) artışlar görülmektedir. Sonuç olarak günümüzde allerjik hastalıkların prevalansındaki artış Th1-Th2 dengesizliğinden çok Treg hücrelerin süpresif etkilerindeki azalmaya açıklanmaktadır (Şekil-4B).



Şekil-4: Alerjik inflamasyonun baskılanmasında regülatuar T hücrelerin rolü

Aeroalerjenler kapalı ortam ve açık ortam alerjenleri olarak ele alınmaktadır. Ev tozu akarları, evde beslenen kedi, köpek gibi tüylü hayvanlar, hamaböceği ve küf mantarı iç ortam alerjenlerini oluştururken, dış ortamda sık bulunan alerjenler ağaç, çayır, hububat polenleri gibi polenler ve küf mantarıdır. Polenlerden ülkemizde en sık görülen ve en alerjenik olan *Gramineae* polenleri olup, mevsimsel olarak atmosferde değişik oranlarda bulunurlar. Üniversitemizin bulunduğu Bursa ve çevresi; Görükle, İznik, İnegöl, Keles, Mustafakemalpaşa ve Yalova bu polenleri atmosferde yüksek oranda bulunduğu bölgelerdendir. Polenlerinin yıl içerisindeki dağılımına baktığımızda ise en yoğun olduğu dönem nisan ve ağustos aylarıdır (54).

Ev tozu akarları en sık duyarlılık oluşturan kapalı ortam aeroalerjenlerdendir. Bursa gibi ılıman iklimi olan yerlerde görülme sıklığı artmaktadır. Ev kadınlarında maruziyetin artması nedeni ile sık görülmektedir. Yine nemli bölgelerde ve özellikle yakın zamanda evinde rutubet oluşan kişilerde duyarlılık saptanmaktadır. Hayvan epiteli ve tüyü alerjisi ise evlerde evcil hayvan beslemenin artması ile son yıllarda duyarlılık oranının arttığı bir aeroallerjendir.

Atopik durumu saptamak için yaygın aeroallerjenlere karşı spesifik IgE varlığının gösterilmesi gerekmektedir. Bunun için en yaygın olarak kullanılan test prick deri testidir. Serum spesifik IgE ölçümü de daha az duyarlı bir yöntem olmakla birlikte atopi varlığını göstermede kullanılmaktadır.

Özetle; sarkoidoz hastalarında T helper subgrupların dağılımında değişiklik oluşmaktadır. Th1/Th2 dengesinde Th1 lehine bozulma olduğundan Th2 subgrup aktivitesinin göreceli olarak düşük olması beklenir. Bu durum sarkoidoz gibi granulomatöz hastalıkları olan kişilerde atopi ve alerjik hastalıkların normal popülasyona göre daha az görülmesi beklentisini arttırmaktadır. Atopi, alerjik hastalık olmasa da var olabilen ve toplumda %25 oranında saptanan bir durumdur. Erişkinlerde en sık duyarlılık oluşturan aeroalerjenler ev tozu akarı, polen, küf mantarı, hayvan tüyü ve epiteldir. Bu alerjenlere duyarlılık en sık prick deri testi ile gösterilmektedir. Alerjik hastalık yakınmaları ise ECRHS II (European Community Respiratory Health Survey=Avrupa Topluluğu Solunum Sağlığı Çalışmaları) anketi ile

değerlendirilmektedir. Sarkoidozda atopi ve alerjik hastalıkların sıklığını araştıran az sayıda çalışma vardır. Araştırmamızda amacımız en sık duyarlılık oluşturan 4 aeroalerjenle yapılmış prick deri testi ve ECRHS II anketi kullanılarak stabil sarkoidoz hastalarında atopi ve alerjik hastalıkların sıklığının değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı İntertisyel Akciğer Hastalıkları polikliniğinde ayaktan takip ve tedavi edilen 40 stabil dönem sarkoidoz hastası alındı. Tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam alındı. Etik kurul onayı Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulunun 2008-10/17 sayılı kararı ile alındı. Hastaların tümü histopatolojik ve immunolojik olarak sarkoidoz tanısı almış hastalardı. Hastaların anamnezlerine dosyalarındaki bilgilerden ulaşıldı. Rutin poliklinik takiplerinde bakılan hemogram, spirometrik inceleme, PA akciğer grafilerinden faydalanıldı.

Sarkoidoz radyolojik evrelemesi: Sarkoidoz olgularının radyolojik evrelemesi Evre 0: Normal akciğer grafisi, akciğer dışı organ tutulumu, Evre 1: Bilateral hiler lenfadenopati, Evre 2: Bilateral hiler lenfadenopati+ akciğer parankim tutulumu, Evre 3: Sadece akciğer parankim tutulumu, Evre 4: Bal peteği akciğer, fibrozis şeklinde yapıldı (1).

Hastaların atopi durumu: Her hastaya prick test uygulandı. Alerjen olarak en sık rastlanılan 4 aeroalerjen grubu; polen karışımı, küf mantarı karışımı, kedi tüyü, akarlardan *Dermatophagoides Pteronyssinus* kullanıldı. Pozitif kontrol olarak histamin (1 mg/ml) ve negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. Bu alerjenler önkola 3 cm aralıklarla damlatılarak lancetle delme şeklinde uygulandı. Testin uygulanmasından 20 dakika sonra ölçülen ödem çapı $\geq 3 \times 3$ mm ise hasta atopik kabul edildi. Atopi saptanmayan hastalardan spesifik IgE varlığını taramak amacı ile serum inhalasyon tarama testi kan örneği yollandı.

ECRHS II anketi: Hastaların solunum semptomlarının ve alerjik hastalıklarının semptomlarının değerlendirilmesi amacı ile hastalara 71 sorudan oluşan ECRHS II (European Community Respiratory Health Survey=Avrupa Topluluğu Solunum Sağlığı Çalışmaları) anketi birebir görüşülerek dolduruldu (Ek-1). Solunum semptomları olarak son 1 yılda hırıltı, nefes darlığı, eforla gelen nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, öksürük

atakları ile uyanma ve sabah ilk iş balgam çıkarma semptomları sorgulandı. Alerjik hastalıklar olarak alerjik rinit, egzema, böcek ve ilaç alerjisi sorgulandı. Alerjik rinit, egzema, ilaç ve böcek ısırılmaları ile ilgili yakınmaları olan hastalar alerjik hastalıkları müspet kabul edildi.

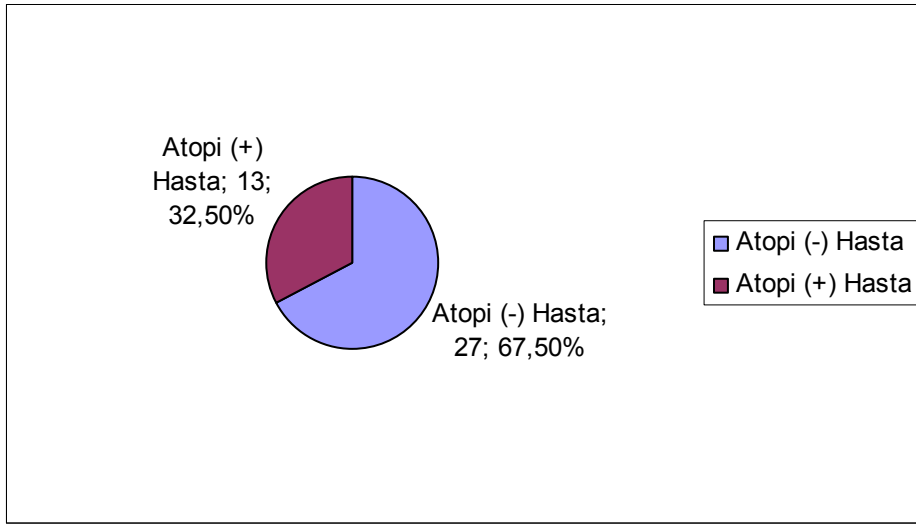
İstatistiksel değerlendirme: Veriler SPSS 13 istatistiksel paket programında değerlendirildi. İstatistiksel analiz esnasında aşağıdaki parametreler incelendi.

1. Sarkoidoz hastalarındaki atopi oranı
2. Atopi olan ve olmayan sarkoidoz hastalarının solunum fonksiyon testi (SFT) parametreleri
3. SFT değerlerinden FEV1 ve FVC %70 altı ve üstü sarkoidoz hastalarında atopi oranı
4. Hastaların anamnez ve hemogram özelliklerinin atopik durum ilişkisi
5. Atopik duruma göre ECRHS II anketi solunum semptomu sıklıkları
6. Atopi varlığının alerjik semptomlara etkisi
7. Alerjik yakınmalara göre alerjen duyarlılıkları
8. Evre 1 ve 2 hastalarda atopi sıklığı
9. Evrelere göre alerjen duyarlılıkları
10. Evrelere göre ECRHS II anketi solunum semptomu sıklıkları
11. Evre 1 ve 2 olguların SFT değerlerine göre atopi dağılımı
12. Evre 1 ve 2 olguların SFT değerlerine göre alerjik yakınmaların dağılımı

Sürekli değişkenler için normal dağılım gösterenlerin atopi var yok grupları arasında farklılığa bağımsız örneklem t testi ile, normal dağılım göstermeyenlerde Mann Whitney U testi ile bakıldı. Kategorik değişkenler için Fisher'in Kesin kare testi kullanılarak gruplar arası farklılık değerlendirildi. Sonuçlar %95 güven düzeyinde değerlendirildi. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmamıza stabil dönemde olan toplam 40 sarkoidoz hastası alındı. Olguların onüçü erkek, yirmiyedisi kadındı. Bu hastalara atopi sıklığını saptamak üzere yaygın aeroallerjenlerden polen karışımı, küf mantarı karışımı, kedi tüyü, D. Pteronyssinus içeren prick test uygulandı. Bu olguların onüçünde (%32.5) prick test pozitifliği bulunarak atopi saptandı. (Şekil-5)



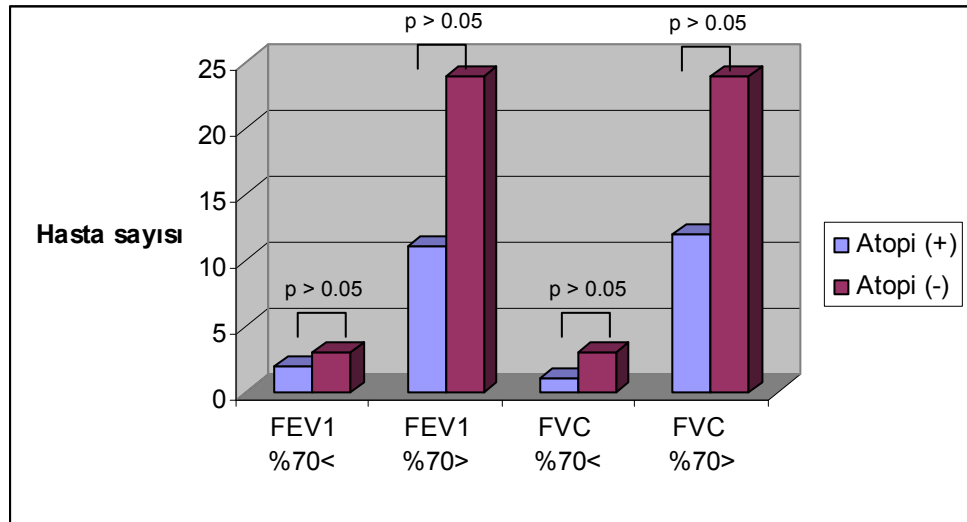
Şekil-5: Stabil Sarkoidoz olgularında atopi sıklığı.

Atopi olan grupta yaş ortalaması 50.3 ± 2.4 iken atopi olmayan grupta 46.1 ± 2.3 bulundu ($p>0.05$). Atopi saptadığımız 13 hastanın sadece ikisi erkekti. Erkekler ve kadınlar arasında atopi sıklığı bakımından farklılık saptanmadı. Atopi olan ve olmayan olgular solunum fonksiyon parametrelerinden FEV1, FEV1%, FVC ve FVC% açısından değerlendirildiğinde, her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo-1: Atopi olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri ve solunum fonksiyon testleri değerleri.

	Atopikler n=13	Nonatopikler n=27	p
Cinsiyet(E/K)	2/11	21/6	>0.05
Yaş (yıl)	50,3 ± 2.5	46,1 ± 2.4	>0.05
FEV1(lt)	2,3 ± 0.2	2,5 ± 0.2	>0.05
FEV1 %	86,6 ± 3.7	85,2 ± 2.7	>0.05
<FEV1 %70 (kişi sayısı)	2	3	>0.05
FVC (lt)	2,9 ± 0.2	3,0 ± 0.2	>0.05
FVC %	91,1 ± 4.9	84 ± 2.7	>0.05
<FVC %70 (kişi sayısı)	1	3	>0.05

Hastaların sarkoidoz evresine bakılmaksızın solunum fonksiyon testinde FEV1 ve FVC %70 altı ve üstü olarak oluşturulmuş gruplar arasında atopi sıklığı açısından anlamlı fark olmadığı görüldü. (Şekil-6)



Şekil-6: Solunum fonksiyon parametrelerinden FEV1 ve FVC %70 altı ve üstü saptanan hastalarda atopi sıklığı (p>0.05).

Araştırmamıza katılan olguların daha önce kullandığı tedaviler (kortikosteroid, antitüberküloz), inhaler steroid tedavi kullanmaları, anemi varlığı, hemogramda lenfosit yüzdesinin %25 üzerinde olması ve son 1 yılda solunum sıkıntısı ile acile başvuru sıklığı tarandı. Stabil sarkoidoz olgularında atopi sıklığına bu faktörlerin etkisi olmadığı bulundu ($p>0.05$) (Tablo-2).

Tablo-2: Hastaların daha önce aldıkları tedaviler, acil başvuru sıklığı ve hemogram özelliklerinin atopik duruma etkisi.

	Atopikler n=13	Nonatopikler n=27	p oranları
Kortikosteroid tedavi öyküsü	8	8	0,09
Antitüberküloz tedavi öyküsü	1	2	1,00
İnhaler steroid tedavi kullanma	2	7	0,69
Anemi	4	6	0,70
Hemogramda lenfositoz (lenfosit > %25)	9	20	1,00
Son 1 yılda solunum sıkıntısı ile acile başvuru	2	3	1,00

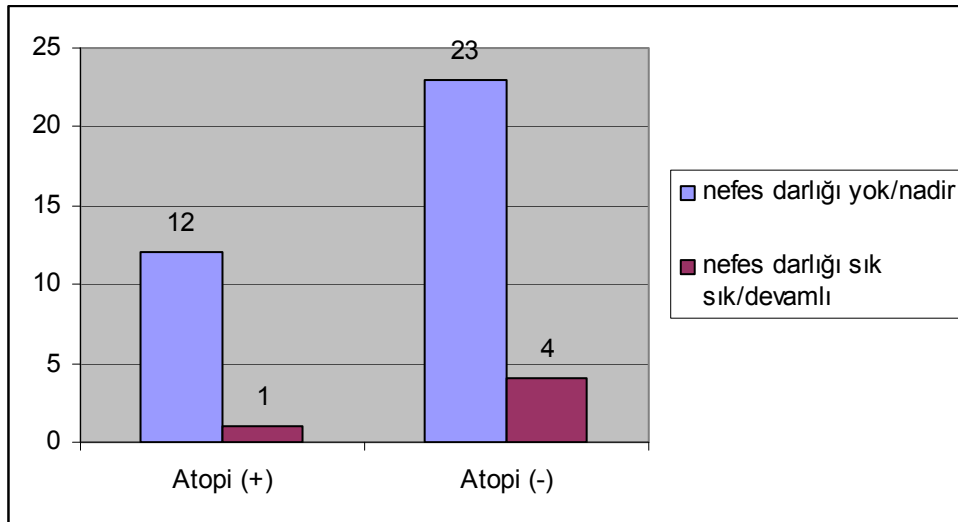
Sarkoidozlu Olgularda Alerjik Yakınmalar ve Alerjik Hastalıklar

Araştırmamızda her hastaya alerjik yakınmalar açısından ECRHS II (Avrupa Topluluğu Solunum Sağlığı Çalışmaları) anketi birebir görüşülerek dolduruldu. Bu anketin solunum semptomları bölümünde olguların son 1 yılda hırıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi, nefes darlığı, eforla gelen nefes darlığı, öksürük ile uyanma ve sabah kalkar kalkmaz balgam çıkarma semptomları sorgulandı. Tüm olgularda en sık görülen semptom eforla gelen nefes darlığı (%72.5) ve öksürük ile uyanma (%50) iken atopisi olan grupta da nefes darlığı ve öksürük ile uyanma idi. Atopik ve atopik olmayan sarkoidozlu olgular arasında ECRHS anketi **solunum semptomu** sıklığı açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo-3).

Tablo-3: Olguların ECRHS anketi ile bakılan solunum semptomu sıklıkları.

	Atopikler (n=13) %	Nonatopikler (n=27) %	Tüm hastalar (n=40) %	p oranları
Hırıltı	38.4	37	37.5	>0.05
Göğüste sıkışma hissi	30.7	25.9	27.5	>0.05
Nefes darlığı	7.6	11.1	10	>0.05
Eforla gelen nefes darlığı	76.9	70.3	72.5	>0.05
Öksürük ile uyanma	46.1	51.8	50	>0.05
Balgam	30.7	33.3	32.5	>0.05

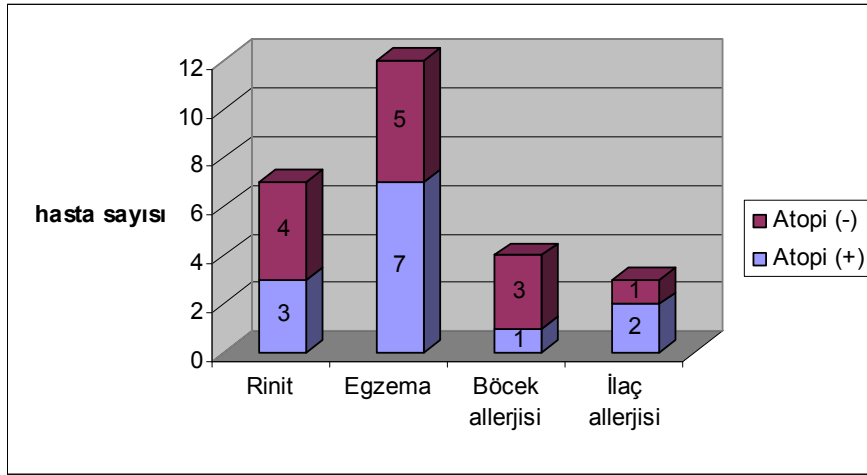
Nefes darlığını yok ya da nadir olarak cevaplandıran 35 hastanın onikisinde (%34.2) atopi bulundu. Nefes darlığını sık sık ya da devamlı olarak cevaplandıran 5 hastanın ise sadece birinde (%20) atopi bulundu. Atopisi olan sarkoidoz hastalarında dispne semptom sıklığı açısından atopi olmayan sarkoidozlulara göre fark saptanmadı ($p>0.05$). (Şekil-7)



Şekil-7: Atopi olan ve olmayan grupların nefes darlığı semptom sıklığına göre değerlendirilmesi ($p>0.05$).

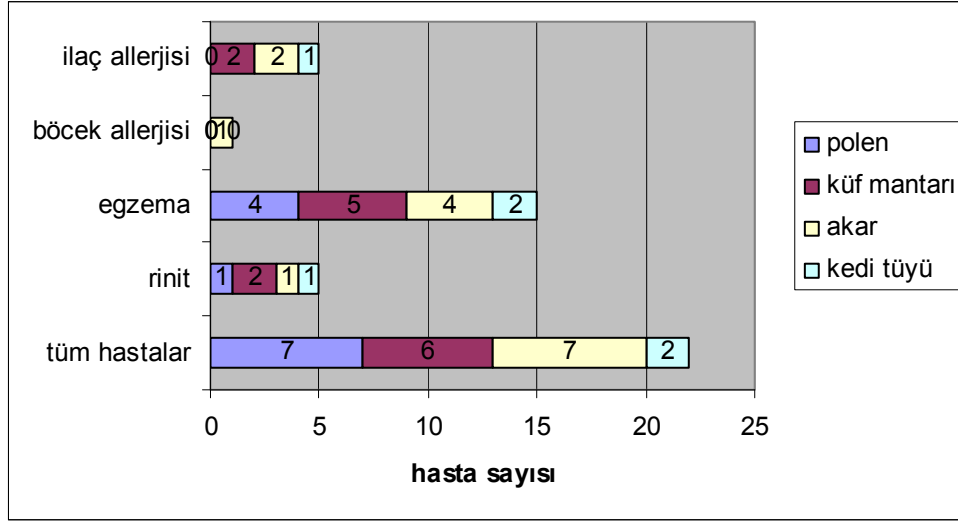
Sarkoidoz Olguları ve Alerjik Yakınmalar

ECRHS anketinin ikinci kısmında hastaların allerjik yakınmalar sorgulandı. Atopik sarkoidoz olgularında allerjik hastalıklardan en sık egzema (%53.8) yakınmaları görüldü. Bunun dışında %23.1 allerjik rinit, %15.4 ilaç allerjisi, %7.7 böcek allerjisi saptandı. Atopik olan grup ile nonatopik grup karşılaştırıldığında egzema, atopik grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık saptandı ($p=0.032$). (Şekil-8)



Şekil-8: Sarkoidoz popülasyonunda allerjik yakınmaların atopi varlığına göre değerlendirilmesi ($p=0.032$).

Alerjik yakınma tarif eden olgularda prick deri testindeki duyarlı olunan alerjenlere baktığımızda egzemalı olgularda %26.6 polen, %33.3 küf mantarı, %26.6 akar, %13.4 kedi tüyü saptandı. Alerjik rinitli olgularda ise %20 polen, %40 küf mantarı, %20 akar, %20 kedi tüyü saptandı. Böcek allerjisi tarif eden hastanın prick testinde sadece küf mantarı pozitif iken, ilaç allerjisi yakınmaları olan olgularda polen allerjisi saptanmadı. (Şekil-9)

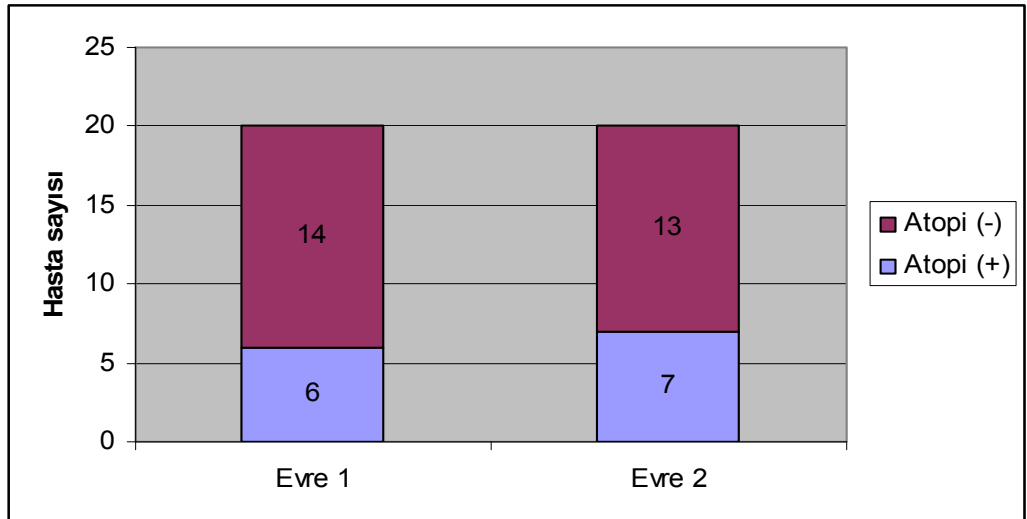


Şekil-9: Alerjik hastalıklara göre prick deri testindeki alerjen duyarlılıkları.

Sarkoidoz Evreleri ve Atopi İlişkisi

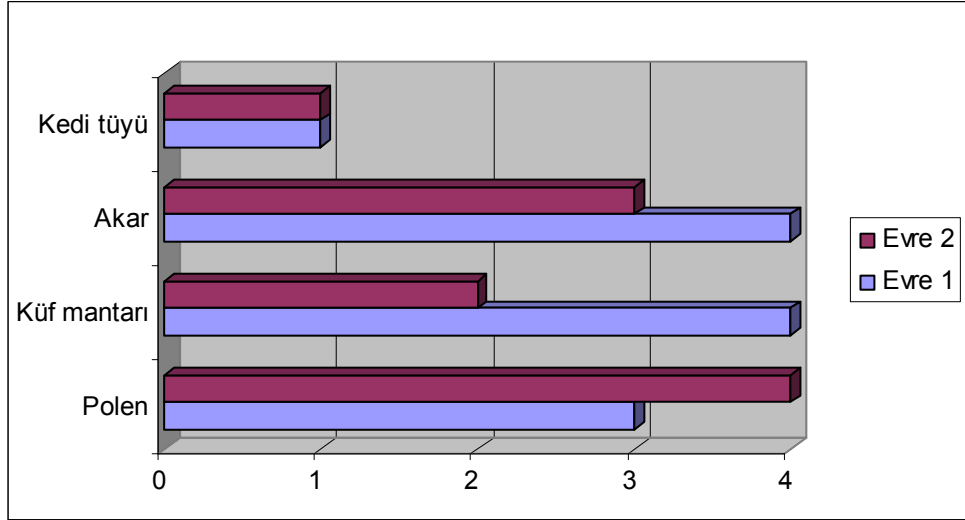
Araştırmamızın ikinci bölümünde olgular sarkoidoz evrelerine göre gruplandırıldı.

Bu çalışmaya evre 1 ve 2 sarkoidoz hastaları alındı. Evre 1 olan 20 hastanın 6 tanesinde (%30), evre 2 hastaların 7 tanesinde (%35) atopi pozitif saptandı. Evre 1 ve 2 hastalar arasında atopi sıklığı açısından fark saptanmadı. ($p>0.05$) (Şekil-10)



Şekil-10: Evre 1 ve 2 sarkoidoz hastaların atopi oranları ($p>0.05$).

Sarkoidoz evre 1 ve 2 olgular alerjen duyarlılıkları farklı olabilir mi diye sorgulandığında evre 1 olgularda akar ve küf mantarı duyarlılığı ön planda iken, evre 2 olgularda polen ve akar duyarlılığı ön planda saptandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Şekil-11)



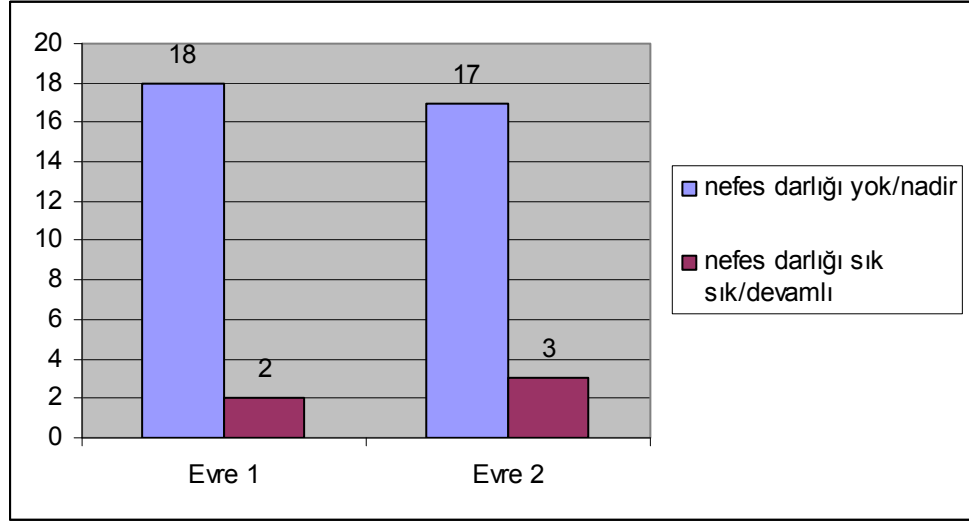
Şekil-11: Sarkoidoz evrelerine göre alerjen duyarlılıkları ($p>0.05$).

Sarkoidoz evre 1 ve 2 hastalar ECRHS II anketi solunum semptomları açısından değerlendirildi. Her iki evrede eforla gelen nefes darlığının en sık yakınma olduğu görüldü.

Tablo-4: Olguların sarkoidoz evrelerine göre ERCHS II anketi solunum semptomları bölümüne yanıtları ($p>0.05$).

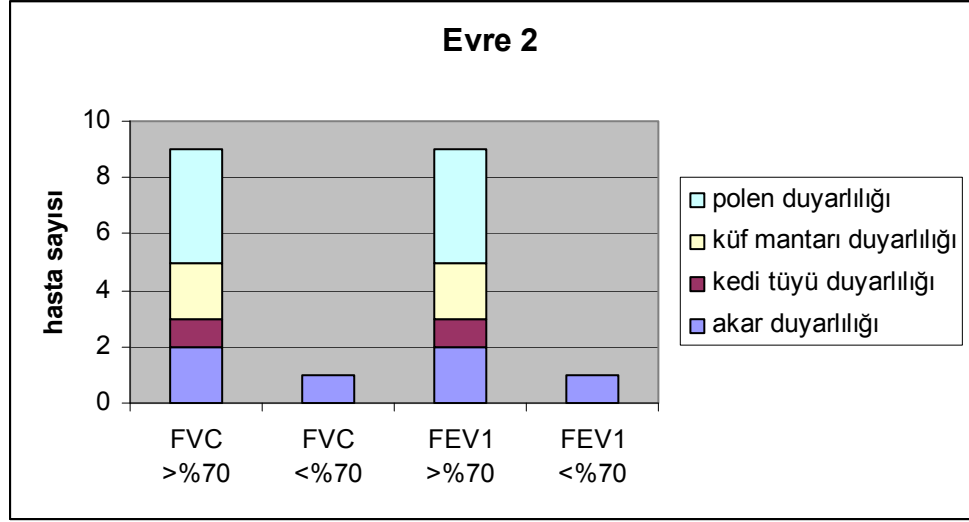
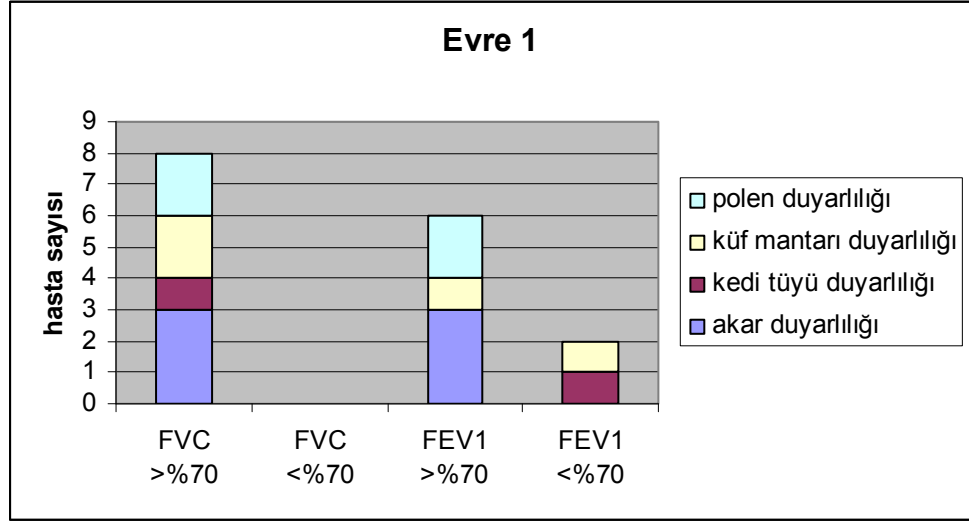
	Sarkoidoz Evre 1 hastalar (n=20) %	Sarkoidoz Evre 2 hastalar (n=20) %	p oranları
Hırıltı	40	35	>0.05
Göğüste sıkışma hissi	30	25	>0.05
Nefes darlığı	10	10	>0.05
Eforla gelen nefes darlığı	80	65	>0.05
Öksürük ile uyanma	40	60	>0.05
Balgam	35	30	>0.05

Nefes darlığını yok ya da nadir olarak cevaplandıran 35 hastanın onsekizinin evre 1, onyedisinin evre 2, nefes darlığını sık sık ya da devamlı olarak cevaplandıran 5 hastanın ikisinin evre 1, üçü evre 2 olduğu saptandı. Evre 1 ve 2 sarkoidoz hastalarının sayısında ECRHS II nefes darlığı semptom sıklığına göre istatistiksel fark saptanmadı. ($p>0.05$) (Şekil-12)



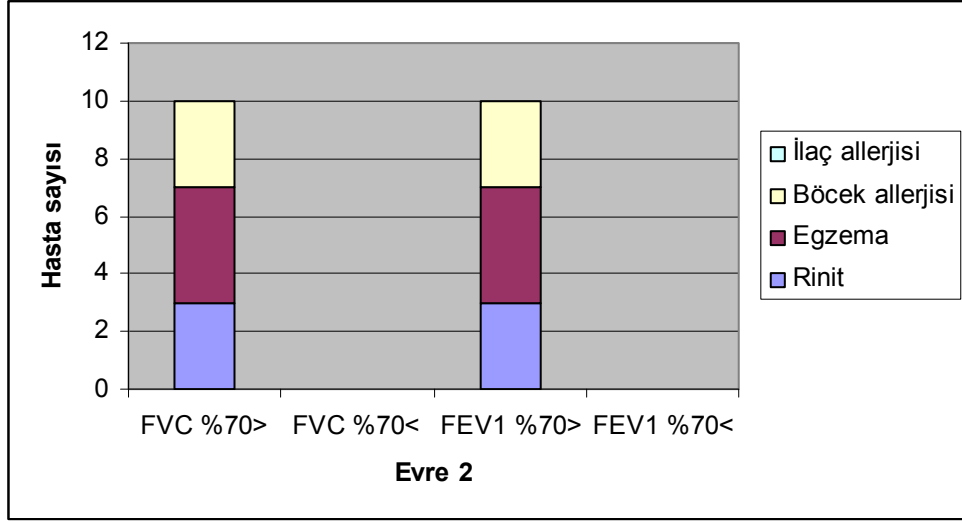
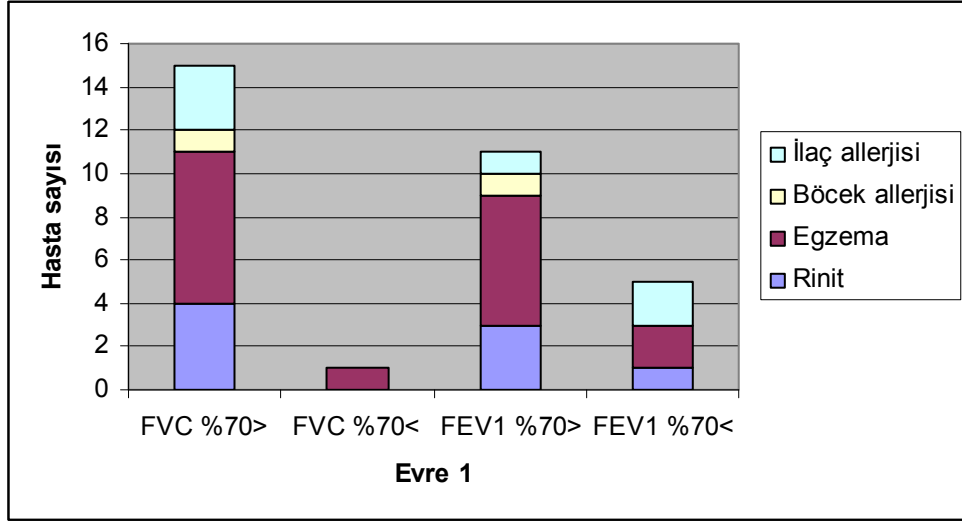
Şekil-12: Sarkoidoz evre 1 ve 2 olgulardan oluşan grupların nefes darlığı semptom sıklığına göre değerlendirilmesi ($p>0.05$).

Evre 1 ve 2'deki olgular solunum fonksiyon parametrelerinden FEV1 ve FVC % 70 altı ve üstü olarak gruplandırıldığında polen allerjisi, mantar allerjisi, kedi tüyü allerjisi, akar allerjisi sıklığına prick test sonuçlarına göre bakıldı. Her iki evrede de gruplar arasında alerjen duyarlanma açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil-13).



Şekil-13: Evre 1 ve 2 olguların solunum fonksiyon parametrelerine göre alerjen duyarlılıkları.

Evre 1 ve 2 olgular solunum fonksiyon parametrelerinden FEV1 ve FVC%70 altı ve üstü olarak gruplandırıldığında allerjik rinit, egzema, böcek ve ilaç alerjisi sıklığına bakıldı. Bu gruplar arasında allerjik hastalıkların sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil-14).



Şekil-14: Evre 1 ve 2 olguların solunum fonksiyon parametrelerine göre alerjik yakınmaların dağılımı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Solunum yolu ile alınan pek çok antijenik stimulus farklı immunolojik reaksiyonlara yol açmaktadır. Bunun sonucunda ise alerjik rinit, astım gibi alerjik hastalıklardan sarkoidoz gibi granülomatöz hastalıklara kadar geniş spektrumda solunum hastalıkları oluşmaktadır. Sarkoidoz, T lenfosit ve mononükleer fagosit infiltrasyonu, granülomlar ile karakterize, etyolojisi tam aydınlatılamamış, multiorgan disfonksiyonuna yol açan sistemik bir hastalıktır (1). Sarkoidozlu kişilerde Th1/Th2 dengesinde Th1 lehine bozulma olduğu için Th2 subgrup aktivitesinin göreceli olarak düşük olabileceği, buna bağlı olarak da atopi ve alerjik hastalıkların azalması beklenmektedir (2).

Araştırmamızda amaçladığımız gibi stabil sarkoidoz hastalarında atopi oranını saptadık. Hastaların solunum fonksiyon parametrelerini değerlendirdik. Atopik duruma göre ECRHS II anketi solunum semptomu sıklıklarını ve alerjik yakınmaları, alerjik yakınmalara göre alerjen duyarlılıklarını belirleyerek, evre 1 ve 2 hastalardaki atopi sıklığını saptayıp, evrelere göre alerjen duyarlılıklarını, ECRHS II anketi solunum semptomu sıklıklarını ve alerjik yakınmalarını değerlendirdik.

Çalışmamızda 40 sarkoidoz olgusundaki atopi oranı %32.5 bulundu. Ülkemizde toplumdaki atopi sıklığını yansıtan az sayıda çalışma mevcuttur. Ankara'da yapılan 2 basamaklı epidemiyolojik çalışmaya göre erişkin Türk populasyonunda atopi oranı %25, astım oranı %7 olarak saptanmıştır (55). Türkiye'de alerji prevalansı ve risk faktörlerini (The prevalence and risk factors of allergies in Turkey=PARFAİT) değerlendirmek için yapılan diğer bir çalışmada köylerde yaşayan erkeklerde astım oranı %8.5, kadınlarda %11.2, şehirde yaşayan erkeklerde astım oranı %6.2, kadınlarda %7.5 olarak saptanmıştır (56). Çalışmamızda saptanan atopi oranı normal Türk populasyonuna göre yüksek bulunmuştur.

Sarkoidozda atopi oranının yüksek saptandığı çalışmalar mevcuttur. Wilsher ve ark.'nın (57) sarkoidoz hastalarında atopik durumu spesifik IgE ölçümü ile değerlendirdiği çalışmasında atopi oranını %47 olarak tespit

edilmiştir ve bu değer de bizim araştırmamızdaki gibi normal atopi oranının üzerindedir. Wilsher'in çalışmasındaki sarkoidoz hastaları ile kontrol grubunda astım tanısı oranı, alerjik semptomlar ve total IgE seviyeleri benzer bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucu olarak immün sistem Th2 cevaptan vazgeçmemektedir yargısına varılarak atopi riski pek çok çevresel faktörden etkilenebileceğinden saptanan yüksek insidansın, lokal, coğrafik ve genetik faktörlere bağlanabileceği öne sürülmüştür.

Sarkoidoz hastalarında atopi oranını araştırdığı Köktürk ve ark.'nın (58) çalışmasında atopi oranı %5, astım oranı %7 olarak saptanmıştır ve bu oran Türk popülasyonunda beklenen atopi oranından daha düşüktür. Bu çalışma Th1/Th2 dengesindeki Th1 lehine bozulan hastalıklarda atopi ve alerjik hastalıkların daha az görülebileceği hipotezini desteklemektedir.

Bu hipoteze göre atopinin normal popülasyona göre daha az oranda görülebilecek diğer durumlar; bakteriyel infeksiyonlar, tüberküloz, tip 1 DM ve Juvenil Romatoid Artrit gibi infektif ve otoimmün durumlardır.

Bakteriyel infeksiyon Th1 regülatör cevabı oluşturarak alerjik hastalık oluşumunu engeller. Trujillo'nun arkadaşları ile 2003 yılında yapmış oldukları çalışmada bakteriyel infeksiyonunun alerjik hastalıkları inhibe ettiği saptanmıştır (59).

Mungan ve ark.'nın (60), aktif ve inaktif tüberkülozlu erişkin hastalarda yapmış olduğu çalışmada atopi durumunu araştırmış, normal kişide atopi %25 saptanırken, aktif tüberkülozlu hastalarda atopi %15 oranında bulunmuştur.

Duran ve ark.'nın (61) Tip 1 DM'li hastalardaki atopi oranının sağlıklı popülasyona göre farklı olup olmadığını belirlemek için yapmış olduğu çalışmada Tip 1 DM'li hastaların %29.2'inde, sağlıklı gönüllülerin %31.3'ünde atopi saptanmıştır.

Tip 1 DM'de diğer alerjik hastalıklardan atopik dermatiti ve egzemayı sorgulayan çalışmalar da bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda atopik dermatit ve egzema, Tip 1 DM hastalarında normal popülasyona göre daha az oranda görülmektedir (62-64).

Bu konuda yapılmış 25 çalışmanın metaanalizinde Tip 1 DM'lilerde astım prevalansını normal populasyona göre daha düşük saptarken, egzema ve alerjik rinit benzer bulunmuştur (65).

Sarkoidoz astım ilişkisini irdeleyen en eski çalışma 1967'de Weiszer tarafından yapılmıştır (66). Sonrasında sarkoidoz hastalarında bronşial hiperreaktivite ilişkisini sorgulayan 2 çalışmadan Nowak ve ark.'nın (67) 60 sarkoidoz hastası ile yapmış olduğu çalışmada hastaların ondördünde (%23) bronşial hiperreaktivite saptanmıştır. Hastaların %13'ünde astım öyküsü bulunmaktadır ve bu çalışmanın sonucunda sarkoidoz hastalarında astım prevalansının artmış olduğu düşünülmüştür.

Marcias ve ark.'nın (68) 30 sarkoidoz, 27 astım ve 25 sağlıklı ile yapmış olduğu çalışmada sarkoidoz hastalarında bronşial hiperraktivite %20.6 oranında anlamlı derecede yüksek oranda bulunmuştur.

Araştırmamızda atopi olan ve olmayan gruplar arasında solunum fonksiyon testi parametreleri açısından anlamlı fark bulunmazken her 2 grupta en sık görülen solunum yakınması eforla gelen nefes darlığı (atopiklerde %76.9, atopik olmayanlarda %70.3) ve öksürük ile uyanma (atopiklerde %46.1, atopik olmayanlarda %51.8) idi. Sarkoidoz hastalarımız radyolojik evrelemede evre 1 ve 2 olarak değerlendirildi. Sarkoidoz evre 1 ve 2 olmanın atopik yanıt açısından fark yaratmadığı belirlenirken, evre 1 ve 2 olguların en sık belirttiği solunum yakınması yine eforla gelen nefes darlığı (atopiklerde %80, atopik olmayanlarda %60) idi.

Erişkinlerde astım ve alerjik hastalıklarını sorgulamak amacı ile en sık ECRHS II anketi kullanılmaktadır. Ülkemizde de bu anket kullanılarak yapılmış çalışmalar mevcuttur. Denizli'de 20-49 yaş grubu 2516 erişkinde astım ile ilişkili semptomların yaygınlığını ve astım gelişimini etkileyen risk faktörlerini belirlemeyi amaçlayan çalışmada bu anket uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda en sık görülen semptom öksürük (%17.4) ve hırıltılı solunum (%16.8) olarak bulunmuştur (69).

Duran ve ark.'nın (61) Tip 1 DM'li hastalarda yapmış oldukları çalışmada atopik durum deri prick testi ile, alerjik semptomlar ECRHS II anketi ile değerlendirilmiştir. Diabetiklerde gece uykudan uyanma daha sık

belirtilen semptom iken, sağlıklı popülasyonda arı böcek alerjisini düşündüren semptomlar daha sık bulunmuştur. Astım, rinit, egzema ve ilaç alerjisi açısından yakınmalar Tip 1 DM hastaları ile kontrol grubunda benzer oranlar elde edilirken, öksürük semptomu Tip 1 DM'lu hastalarda daha fazla gözlenmiştir. Solunum fonksiyon testi ve bronş provokasyon testi değerleri açısından kontrol grubu ile hasta grubu değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda tüm hastalarımızda en sık görülen semptom eforla gelen nefes darlığı (%72.5) ve öksürük ile uyanma (%50) idi. Atopik ve nonatopik grupta eforla gelen nefes darlığı ve öksürük ile uyanma benzer sıklıkta görüldü. Sonuç olarak sarkoidozlularda bu semptomların atopiden bağımsız olduğunu saptadık.

Atopi ve alerji gelişimi üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalar farklı hasta topluluklarında alerjene duyarlanma farklılıkları olabileceğini göstermektedir. Alerjinin gelişiminde genetik özelliklerin yanı sıra ev, iş, okul ortamı, hava kirliliği veya alerjen yoğunluğu gibi çevresel faktörler ile sıcaklık ve nem gibi meteorolojik faktörler de rol oynamaktadır.

Ülkemizde ve yurt dışında yapılan birçok çalışmada ev tozu akarlarının alerjik astımda duyarlanmaya en sık neden olan alerjen olduğu gösterilmiştir (70). Başlıca besin kaynağı insan deri döküntüsü olan akarlar için karanlık, %55'in üzerinde nemli ve 25⁰C'den sıcak ortam en uygun ortamdır. Bu nedenle kuru iklim ve yüksek rakımda akar yoğunluğu düşük, Bursa gibi ılıman iklimli ve yüksek nem oranına sahip bölgelerde iç ortamlarda akar yoğunluğu yüksektir (71).

Üniversitemiz astım polikliniğinde takip edilen alerjik astımlı hastalar ile yapılmış çalışmada ev tozu akar duyarlılığı *D.Pteronyssinus* için %46.9 saptanmıştır (72). Ülkemizde erişkin ve çocuk astımlılarda akarlar duyarlılık oranları %19-97.8 arasında değişmektedir (70,73,74). Bu farklılık ev tozu akarlarına duyarlanmanın yaşanılan bölgedeki akar yoğunluğu ile paralellik göstermesine bağlanabilir. Marmara denizine kıyısı olan Bursa kentinde %60'lara varan nem oranı ve sıcak iklim akarların üremesi için optimal koşulları oluşturmaktadır. Yine üniversitemizin astım polikliniğe astım ve

alerjik rinit yakınmaları ile başvuran olgularda yapılmış olan çalışmada akar duyarlılık oranı *D.Pteronyssinus* için %68.8 bulunmuştur (75).

Çalışmamızda stabil dönemdeki atopi pozitif saptadığımız sarkoidoz hastalarının duyarlılıklarına baktığımızda akar (%58.3) duyarlılığı ön planda bulunmaktadır. Alerjik hastalık tarif eden sarkoidoz hastalarından egzemalı olgularda akar duyarlılığı çalışmamızda %26.6 saptanmıştır. Alerjik rinitli sarkoidoz hastasında akar duyarlılığı ise %20 bulunmuştur.

Atopik olgularda hava yolu ile taşınan bitki polenlerinin özellikle rinit ve astım semptomlarının başlamasına neden olduğu; akciğere ulaşan büyük polen partiküllerinin küçük fragmanlarının inhalasyonunun inflamatuvar yanıtı başlattığı bilinmektedir (76).

Başlıca çayır, ağaç, yabani otlardan kaynaklanan polenler dış ortamda alerjik hastalıkları özellikle de astımı tetikleyen önemli etkenlerdir. Her bitkinin polenizasyon dönemi süresince duyarlı kişilerde mevsimsel yakınmalar oluşturmaktadır (77).

Ülkemizde polenlerden en sık Gramineae polenlerine rastlanılmaktadır ve toplam polen miktarına göre Gramineae polenlerinin %1.38 ile %35 arasında değiştiği görülmektedir (78).

Çalışmaya katılan atopik sarkoidoz hastalarının %58.3'ünde polen alerjisi saptanmıştır. Üniversitemiz astım polikliniğinde yapılmış olan çalışmada alerjik rinit ve astım yakınmaları ile başvuran kişilerde polen duyarlılığı %73.2 idi (75). Egzemalı olgularda polen duyarlılığı %26.6, alerjik rinitli olgularda %20 olarak bulunmuştur. İlaç alerjisi olduğunu belirten vakalarda ise polen duyarlılığına rastlanılmamıştır.

Bursa'da ev dışı havasında en sık üreyen ilk beş mantar cinsinin *Cladosporium*, *Alternaria*, *Penicillium*, *Mycelia sterilia*, *Aspergillus* olduğu ve Bursa havasında bulunan mantar sporlarının büyük çoğunluğunun (%80) alerjen olduğu bilinmektedir (79). Bursa'da bronşial astımlı çocukların evlerindeki mantar florasını belirleyen araştırmada ise 17 değişik mantar türü içerisinde en sık üreyen ilk beş mantarın *Penicillium*, *Cladosporium*, *Helminthsporium*, *Rhizosporium* ve *Mucor* olduğu gösterilmiştir (80). Ülkemizde alerjik astımlı olgularda mantar duyarlılığı %4.2-75 arasında

büyük farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızda atopik sarkoidoz olgularında küf mantarı duyarlılığı (%46.1) daha önce astım polikliniğimizde yapılan çalışmadaki küf mantarı duyarlılığına benzer saptanmıştır (75). Egzemalı sarkoidoz olgularında küf mantarı pozitiflik oranı %33.3 ile ilk sırada, yine alerjik rinitli sarkoidoz hastalarında %40 oranı ile küf mantarı ilk sırada yer almaktadır. Böcek alerjisi tarif eden vakalarda ise sadece küf mantarı alerjisi saptanmıştır.

Hayvan alerjisi de iş ve ev ortamında alerjik hastalıkları tetikleyebilecek önemli faktörlerden biridir. Geçtiğimiz son on yılda evde hayvan beslemenin tüm dünyada yaygınlaşması ile birlikte hayvan epiteli ve tüyüne karşı duyarlanmada da artış söz konusudur. Kedi ve köpek alerjenleri uzun süre havada asılı kalabilmekte, havada asılı alerjen düzeyi 100 ng/m³ ve üzerinde olduğunda duyarlı kişilerde yakınmalar ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde astımlı kişilerde kedi alerjen duyarlılığı %5-11 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda atopik sarkoidoz hastalarında kedi tüyü alerjen duyarlılığı %15.3 olarak saptanmıştır. Alerjik rinit ve astım şikayetleri ile astım polikliniğimize başvuran hastalarımızda yapılan çalışmada kedi tüyü duyarlılığı %29.6 idi (75) Egzemalı sarkoidoz olgularında kedi tüyü duyarlılığı %13.4, alerjik rinitli sarkoidoz olgularında ise %20 bulunmuştur.

Çalışmamızda; olgu sayısının az olması ve atopi pozitif saptanan olguların spesifik IgE'lerinin çalışılmaması, alerjik hastalıkların varlığı hastaların ECRHS II anketine verilen evet sonucuna göre değerlendirilmesi, uzman hekimler tarafından teyit edilememesi çalışmamızın bazı kısıtlılıklarıdır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, sarkoidoz hastalarında atopi oranının ve alerjik hastalıkların normal populasyona göre daha düşük olduğu yönünde idi. Çalışmamızda atopi oranının %32.5 gibi hiç de azımsanmayacak oranda yüksek saptadık.

Sonuç olarak; stabil sarkoidoz hastalarında atopik durum artmıştır. Aeroallerjenlerden en sık polen ve ev tozu akar duyarlılığı görülmektedir. Sarkoidoz hastalarının alerjik hastalıklar yönündeki semptomları göz ardı edilmemeli, yapılan tetkikler sonucu hastalarda alerjik hastalık tespit edilirse

bu açıdan mutlaka tedavi edilmelidirler. Ancak sarkoidoz hastalarındaki atopi oranını tam olarak belirleyebilmek için bu konu ile ilgili geniş serili çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır

KAYNAKLAR

1. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149-73.
2. Henke CE, Henke G, Elveback LR, et al. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota. A population based study of incidence and survival. *Am J Epidemiol* 1986;123:840-5.
3. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical Characteristics of Patients in a Case Control Study of Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885-9.
4. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2009;103:907-12.
5. Rybicki B, Ianuzzi MC, Frederick MM, et al and the ACCESS Research Group. Familial aggregation of sarcoidosis. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2085-91.
6. Ianuzzi MC, Rybicki BA. Genetics of sarcoidosis. Candidate genes and genome scans. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 108-16.
7. Rossman MD, Thompson BW, Maliarik M, et al and the ACCESS Research Group. HLADRB1*1101: A significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am J Human Genet* 2003; 73: 720-35.
8. Akokan G, Çelikoglu S, Göksel F, Demirci SI. Antigens in Turkish patients with sarcoidosis. *N Engl J Med* 1977; 296: 759.
9. Çelik G, Şen E, Ülger AF, et al. Human Leucocyte Antigens A and B in Turkish patients with sarcoidosis. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 449-52.
10. Seyhan EC, Cetinkaya E, Altin S, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in Turkish patients with sarcoidosis. *Intern Med* 2008;47:833-8.
11. Seyhan EC, Cetinkaya E, Altin S, Gunluoglu MZ, Demir A, Koksall V, Issever H. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in Turkish patients with sarcoidosis. *Tissue Antigens* 2008;72:162-5.
12. Moller DE, Chen ES. What causes sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:429-34.
13. Rybicki BA, Amend KL, Maliarik Mi, Ianuzzi MC. Photocopier exposure and risk of sarcoidosis in African-American sibs. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 49-55.
14. Izbicki G, Chavko R, Banauch GI, et al. World Trade Center "Sarcoid like" granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department Rescue Workers. *Chest* 2007;131:1414-23.
15. Ishige I, Eishi Y, Takemura T, et al. *Propionibacterium acnes* is the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinal lymph nodes from subjects without sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005;22:33-42.
16. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *Eur Respir J*

- 2007;30:508-16.
17. Hajizadeh R, Sato H, Carlisle J, et al. Mycobacterium tuberculosis Antigen 85A induces Th-1 immune responses in systemic sarcoidosis. *J Clin Immunol* 2007;27:445-54.
 18. Celik G, Sen E, Ulger F, et al. Sarcoidosis caused by interferon therapy. *Respirology* 2005; 10: 535-40.
 19. Verschueren K, Van Essche E, Verschueren P, et al. Development of sarcoidosis in etanercept-treated rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2007;26:1969-71.
 20. O'Shea FD, Marras TK, Inman RD. Pulmonary sarcoidosis developing during infliximab therapy. *Arthritis Rheumatism* 2006; 55: 978-81.
 21. Almodovar R, Izquierdo M, Zarco P, et al. Pulmonary sarcoidosis in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 35-9.
 22. El-Jundi O, Karakaya G, Kalyoncu FA. Sarcoidosis following specific immunotherapy: More than just coincidence? *Allergol Immunopathol* 2007; 35: 32-34.
 23. Agostini C, Adomi F, Semenzato G. New pathogenetic insights to the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 71-6.
 24. Agositini C, Meneghin A, Semenzato G. T lymphocytes and cytokines in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 435-40.
 25. Gurrieri C, Bortoli M, Brunetta E, Piazza F, Agostini C. Cytokines chemokines and other biomolecular markers in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 9-14.
 26. Stridh H, Planck A, Gigliotti D, Eklund A, Grunewald J. Apoptosis resistant bronchoalveolar lavage (BAL) fluid lymphocytes in sarcoidosis. *Thorax* 2002; 57: 897-901.
 27. Ozdemir Kumbasar O, Celik G, Dalva K, Ulger F, Elhan A, Beksaç M. High CD95 expression of BAL lymphocytes predicts chronic course in patients with sarcoidosis. *Respirology* 2007; 12: 869-73.
 28. Drent M, van Vliet-Blad H, Diamant M, Hoogsteden HC, van den Bosch JMM. Relationship between presentation of sarcoidosis and T lymphocyte profile: A study in BAL fluid. *Chest* 1993;52:525-33.
 29. Ziegenhagen MW, Müller-Quernheim J. The cytokine network in sarcoidosis and its clinical relevance. *J Intern Med* 2003;253:18-30.
 30. Müller-Quernheim J, Pfeifer S, Kienast K, Zissel G. Spontaneous interleukin 2 release of bronchoalveolar lavage cells in sarcoidosis is a codeterminator of prognosis. *Lung* 1996; 174:243-53.
 31. Ziegen MW, Benner UK, et al. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of SIL-2R are prognostic marker. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1586-92.
 32. Zissel G, Homolka J, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Anti-inflammatory cytokine release by alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:713-9.
 33. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 521-30.
 34. Lynch JP, Ma YL, Koss MN, White ES. Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28:53-74.

35. Judson MA. The management of sarcoidosis by the primary care physician. *The Am J Med* 2007; 120: 403-7.
36. Saleem I, Moss J, Egan JJ. Lung transplantation for rare pulmonary diseases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 85-90.
37. Rodman DM, Lindefeld J. Successful treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension with corticosteroids. *Chest* 1990; 97: 500-2.
38. Friedman M, Ali MA, Borum ML. Gastric sarcoidosis: A case report and review of literature. *South Med J* 2007; 100: 301-3.
39. Hiramitsu S, Morimoto S, Uemura A, et al. National survey on status of steroid therapy for cardiac sarcoidosis in Japan. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 210-3.
40. Pandya C, Brunken RC, Tchou P, Sehoenhagen P, Culver DA. Detecting cardiac involvement in sarcoidosis: A case for prospective studies of newer imaging techniques. *Eur Respir J* 2007; 29: 418-22.
41. Uthman I, Touma Z, Khoury M. Cardiac sarcoidosis responding to monotherapy with infliximab. *Clin Rheumatol* 2007;26:2001-3.
42. Marangoni S, Argentiero V, Tavolato B. Neurosarcoidosis. Clinical description of 7 cases with a proposal for a new diagnostic strategy. *J Neurol* 2006; 253: 488-95.
43. Wong M, Yasafuku K, Nakajima T, et al. Endobronchial ultrasound: New insights for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2007; 29: 1182-6.
44. Tabak L, Agirbas E, Yilmazbayhan D, Tanyeri H, Güc U. The value of labial biopsy in the differentiation of tuberculosis from sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18: 191-5.
45. Baughman RP, Lower EE. Therapy for sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 32: 301-15.
46. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in Sarcoidosis. The Relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623-31.
47. Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids. *Chest* 1999; 115: 1158-65.
48. Hunninghake GW. Goal of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1369-70.
49. James DG. Treatment in sarcoidosis and other granulomatous disorders. In: James DG (ed). *Lung Biology in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker; 1994: 607-17.
50. Bachelez H, Senet P, Cadranel J, Kaoukhov A, Dubertret L. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001;137:69-73.
51. Kay AB. The role of T lymphocyte in asthma. *Chem Immunol Allergy* 2006;91:59-75.
52. Middleton EI, Reed CE, Ellis EF, et al. *Allergy Principles and Practice*. Vol 1. Toronto: Mosby Company; 2009. 145.
53. Umetsu DT, Akbari O, DeKRUyFF RH. Regulatory T cells control the development of allergic disease and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:480-7.
54. Celenk S, Canitez Y, Bicakci A, Sapan N, Malyer H. An aerobiological

- study on pollen grains in the atmosphere of North-West Turkey. *Environ Monit Assess* 2009;158:365-80.
55. Çelik G, Mungan D, Bavbek S, et al. The prevalence of allergic diseases and atopy in Ankara, Turkey: A two-step population-based epidemiological study. *J Asthma* 1999;36:281-90.
 56. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, et al. Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. *Eur Respir J* 2009;33:724-33.
 57. Wilsher ML, Hopkins R, Fergusson W, et al. Prevalence of atopy in sarcoidosis. American Thoracic Society International Conference. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;153:A549.
 58. Köktürk N, Han ER, Turktas H, et al. Atopic status in patients with sarcoidosis. *Allergy and Asthma Proc* 2005;26:121-4.
 59. Trujilo C, and ErbKJ. Inhibition of allergic disorders by infection with bacteria or exposure to bacterial product. *Int J Med Microbiol* 2003;293:123-131.
 60. Mungan D, Sin AB, Çelik G, et al. Atopic status of an adult population with active and inactive tuberculosis. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:87-91.
 61. Duran C, Ediger D, Ersoy C, et al. Frequency of atopy and allergic disorders among adults with Type 1 diabetes mellitus in the southern Marmara region of Turkey. *J Endocrinol Invest* 2008;31:211-5.
 62. Douek IF, Leech NJ, Bingley PJ, Gale EA. Eczema and type 1 diabetes. *Diabetes Med* 2002;19:174-5.
 63. Rosenbauer J, Herzig P, Giani G. Atopic eczema in early childhood could be protective against type 1 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:784-8.
 64. Olesen AB, Juul S, Birkebaek N, Thestrup-pederson K. Association between atopic dermatitis and insulin dependent diabetes mellitus: a case control study. *Lancet* 2001;357:1749-52.
 65. Cardwell CR, Shields MD, Carson DJ, Patterson CC. A Meta analysis of the association between childhood type 1 diabetes and atopic disease. *Diabetes Care* 2003;26:2568-74.
 66. Weiszer I, Bugaiesky S, and Patterson R. Asthma and Sarcoidosis. *Ann Allergy* 1967;25:698-701.
 67. Nowak D, Kanzow G, and Magnussen H. Patients with sarcoidosis frequently have bronchial hyperreactivity. *Pneumologie* 1990; 44:572-3.
 68. Marcias S, Ledda MA, Perra R, et al. A spesific bronchial hyperreactivity in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1994;11:118-22.
 69. Daloğlu G, Özkurt S, Evyapan F, et al. Denizli il merkezindeki 20–49 yaş grubu erişkinlerde astım semptom prevalansı ve etkileyen risk faktörleri. *Türk Toraks Dergisi* 2006;7:151-5.
 70. Türктаş H. Etyoloji ve patogeneiz Kalyoncu AF, Türктаş H (editörler). *Ulusal Verilerle Astım*. Ankara: Kent Matbaası; 1999.39-89.
 71. Newman LJ, Sporik RB, Platt-Mills TAE. The role of house-dust mite and other allergens in asthma. In: Busse WW, Holgate ST (eds). *Asthma and Rhinitis*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1995. 933-45.
 72. Uzaslan E, Yüksel EG, Ediger D, Özyardımcı N. Alerjik astımlı

- hastalarımızda alerjenle duyarlanmayı etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. Bursa Devlet Hast. Bült. 2002;18:41-46
73. Kalpaklıoğlu F. Allergen sensitivity in patients with asthma and rhinitis in urban area (Ankara). Congress of ACCP,1998, Toronto.
 74. Akaya E, Baran A, Şen S, Tor M, Koku M. Alerjik bronş astmalı ve rinitli olgularda deri testi, total IgE ve spesifik IgE ölçümlerinin tanı değeri. Solunum 1993;18:161-70.
 75. Ediger D, Uzaslan E, Yıldız F, Güney S ve Özyardımcı N. The sensitization to airborne allergens in asthmatic and/ or allergic rhinitis patients in Bursa. XXII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, 2003, Paris
 76. Middleton EI, Reed CE, Ellis EF, et al. Allergy Principles and Practice. Vol 2. Toronto: Mosby Company; 1993. 1263-301.
 77. Çelik G. Astma ve alerji. Kalyoncu AF (editör). Bronş Astması. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2001. 21-49.
 78. Bıçakcı A, Çelenk S, Altunoğlu M, et al. Türkiye'de allerjenik Gramineae (çayır, çimen vb.) polenlerinin havadaki dağılımları. Asthma Allergy Immunol 2009;7:90-9.
 79. Őimőekli Y, Gücin F, Baőaran D, Sapan N. Bursa ev dışı havasında bulunan fungal sporlar. Tr. J Biology 1997;21:359-65.
 80. Sapan N, Gedikoğlu S, Anturan N: Bursa'daki bronőiyal astmalı çocukların evlerindeki mantar florasının belirlenmesi. Akdeniz Üniv Tıp Fak Derg 1993;10:9-12.

EKLER

Ek-1: ECRHS Anket Formu II

1. Son 1 yıl içinde herhangi bir zamanda göğsünüzde hırıltı hissettiniz mi?
2. Son 1 yıl içinde hiç göğüste tutukluk hissi ile uyandığınız oldu mu?
3. Son 1 yıl içinde gündüz istirahat ederken nefes darlığı nöbetiniz oldu mu?
4. Son 1 yıl içinde efor veya zorlu bir hareket ardından hiç nefes darlığını hissettiniz mi?
5. Son 1 yıl içinde hiç nefes darlığı nöbeti ile uyandığınız oldu mu?
6. Son 1 yıl içinde öksürük nöbeti ile uyandığınız oldu mu?
7. Genellikle kışın sabahları kalktığınızda ilk iş olarak öksürür müsünüz?
8. Kışın genellikle gündüz veya gece öksürür müsünüz?
9. Sabahları kalktığınızda genellikle ilk yaptığınız iş balgam çıkarmak mıdır?
10. Kışın gündüz veya gece genellikle balgam çıkarır mısınız?
11. Solunum veya nefesiniz ile ilgili herhangi bir sorunuz oldu mu?
 - a. Devamlı ve nefesiniz tam olarak düzelmiyor
 - b. sık sık fakat zaman içinde tam olarak düzeliyor
 - c. nadiren oluyor
 - d. yok
12. Kalp veya göğüs hastalığı dışındaki bir nedenden yürümede güçlük çekiyor musunuz?
13. Hiç size astım olduğunuz söylendi mi?
14. Saman nezlesi dahil burunla ilgili alerjiniz var mı?
15. Egzema veya deri ile ilgili alerjiniz var mı?
16. Arı veya böcek sokmasına karşı alerjiniz var mı?
17. İlaç kullanımından sonra nefesiniz ile ilgili bir sıkıntınız oldu mu?
18. Babanız çocukluk döneminizde düzenli sigara içermiydi?
19. Anneniz çocukluk döneminizde düzenli sigara içermiydi?
20. Doğum tarihiniz?
21. Doğum yeriniz?

22. Cinsiyet
23. Kaç kardeşiniz var?
 - a. Kardeşlerinizin kaç tanesinde astım var?
 - b. Kardeşlerinizin kaçında egzema, deri veya burunla ilgili alerji var?
24. Kaç kızkardeşiniz var?
 - a. Kızkardeşlerinizin kaçında astım var?
 - b. Kızkardeşlerinizin kaçında egzema, deri veya burunla ilgili alerji var?
25. Annenizde astım var mıydı?
26. Annenizde egzema, deri veya burunla ilgili alerji var mıydı?
27. Babanızda astım var mıydı?
28. Babanızda egzema, deri veya burunla ilgili alerji var mıydı?
29. Yatak odanızı düzenli olarak 5 yaş öncesi çocuklarınızla paylaştınız mı?
30. 5 yaş öncesi çocuklarınızla okul veya kreşe gittiniz mi?
31. 5 yaşından önce ciddi bir solunum yolu enfeksiyonu geçirdiniz mi?
32. Mesleğiniz?
 - a. İşyerinde/ okulda hırıltınız oluyor mu?
 - b. Nefesinizi daraltdığı için iş değiştirdiğiniz oldu mu?
 - c. Duman, gaz, toz içeren veya bunlara maruz kalınan bir işte çalıştınız mı?
33. Şu an oturduğunuz evde kaç yıldan beri yaşamaktasınız?
34. Yaşadığınız yöre?
35. Eviniz ne zaman inşa edilmiş?
 - a. 1960'dan önce
 - b. 1961-1970
 - c. 1971-1980
 - d. 1981 sonrası
36. Yaşadığınız binayı en iyi aşağıdakilerden hangisi tanımlamaktadır
 - a. Müstakil diğer evlerden ayrı
 - b. Bir veya daha fazla eve bitişik
 - c. 2 aile için bir bina
 - d. 3-4 aile için bir bina
 - e. 5 veya daha fazla aile için bir bina

37. Eviniz için aşağıdakilerden hangisi uygun?
- Merkezi ısıtma
 - Doğalgaz
 - Klima
38. Isıtma veya sıcak su için hangi yakıtı kullanıyorsunuz?
- Kömür
 - Doğalgaz
 - Elektrikli ısıtıcı
39. Pişirme için ne kullanırsınız?
- Kömür
 - Gaz
 - Elektrik
40. Pişirme sistemi üzerinde havalandırma veya aspiratör var mı?
41. Evde en çok kullandığınız odada tüm döşemeyi kaplayan halı /eski halı var mı?
42. Yatak odanızda tüm döşemeyi kaplayan halı /eski halı var mı?
43. Kışın geceleri pencereler açık mı uyursunuz?
44. Yakın zamanda binanızda herhangi bir su hasarı ortaya çıktı mı?
45. Bodrumunuz var mı?
46. Ev içinde herhangi bir yüzeyde küf oluştu mu?
47. Ev içinde nemlendirme sistemi kullanıyor musunuz?
48. Kediniz varmı?
49. Köpeğiniz var mı?
50. Kuş besliyor musunuz?
51. Çocukluğunuzda evinizde hayvan beslediniz mi?
52. Bir hayvanla temas ettiğinizde, tüylü eşyalarla yakın ortamda iken veya toza maruz kaldığınızda aşağıdaki şikayetlerden herhangi biri oluyor mu?
- Öksürük
 - Hırıltı
 - Göğüste tutukluk
 - nefes darlığı
 - burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırık

53. Ağaç, çimen, çiçek olan yerlerde aşağıdaki şikayetlerden herhangi biri oluyor mu?
- a. Öksürük
 - b. Hırıltı
 - c. Göğüste tutukluk
 - d. nefes darlığı
 - e. burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırık
54. Ne kadar sıklıkta hazır gıda yiyorsunuz?
- a. hergün/ birçok gün
 - b. en az haftada bir gün
 - c. haftada birden az
55. Soğuk, tatlı içecekleri ne sıklıkta içersiniz?
- a. hergün/ birçok gün
 - b. en az haftada bir gün
 - c. haftada birden az
56. Yemek aralarında aburcubur alır mısınız?
57. Belli bazı yiyeceklerden sonra bulantı, ishal, deri döküntüsü, nefes darlığı gibi problemleriniz olur mu?
58. Sigara içer misiniz?
59. Son 1 yılda düzenli olarak sigara dumanına maruz kaldınız mı?
60. Son 1 yılda nefes darlığı nedeni ile inhaler ilaç kullandınız mı?
61. Son 1 yılda nefes darlığı nedeni ile tablet, kapsül kullandınız mı?
62. Şimdiye kadar hiç alerji nedeni ile aşı oldunuz mu?
63. Son 1 yılda nefes darlığı nedeni ile ilaç enjeksiyonu yapıldı mı?
64. Son 1 yılda nefes darlığı nedeni ile fitil kullandınız mı?
65. Son 1 yılda nefes darlığı nedeni ile başka herhangi bir yöntem uyguladınız mı?
66. Nefes darlığı hissetmeseniz bile hemen her gün nefes açıcı ilaçlar kullanır mısınız?
67. Sadece nefes darlığı atakları için kullandığınız ilaçlar var mı?
68. Doktorunuz size inhaler ilaçlar da dahil olmak üzere nefesiniz için ilaç tavsiye etti mi?

69. Nefes darlığı nedeni ile hiç acile başvurmak zorunda kaldınız mı?
70. Nefes darlığı nedeni ile bir geceyi hastanede geçirmek zorunda kaldınız mı?
71. Solunum problemleri veya nefes darlığı nedeni ile bir doktora başvurduğunuz mu?
- Hayır
 - Son 1 hafta içinde
 - Bir haftadan önce ama son 4 hafta içinde
 - Son 4 haftadan önce ama son 12 ay içinde
 - 1 yıldan önce

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ercüment Ege, Prof. Dr. Oktay Gözü, Prof. Dr. Esra Uzaslan, Doç. Dr. Dane Ediger ve Doç. Dr. Ahmet Ursavaş'a, eğitimim ve tezimin her aşamasında destekte bulunan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Esra Uzaslan'a teşekkür ederim.

Her konuda bilgisinden faydalanıp yardım ve desteğini hissettiğim Uzman Dr. Funda Coşkun'a teşekkür ederim.

Tezime yardımları olan Uludağ Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Melahat Dirican'a; tezimin istatistiksel hesaplamalarını hazırlayan Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Ender Çarkıngöz, tezim için maddi destek sağlayan Akciğer Hastalıkları Araştırma ve Yardım Derneği ve değerli üyelerine teşekkür ederim.

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım, dostluklarından onur duyduğum değerli arkadaşlarıma; çalışmalarımnda yardımlarını esirgemeyen tüm Göğüs Hastalıkları hemşireleri ve personeline teşekkür ederim.

Sevgili eşim Özgür Savaş ve biricik canım oğlum Tolga'ma, anne, baba ve kardeşlerime, yeğenim Rüyanaz'a, büyük destekleri ve kocaman sevgileri için çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

13,07,1979 tarihinde Almanya'nın Hamburg şehrinde dünyaya geldim. 5 yaşında ailem ile birlikte Bursa'ya taşındım. İlk öğretimimi Bursa Emek İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Bursa Ulubatlı Hasan Anadolu Lisesi'nde 7 yıllık eğitimimden sonra 1997'de İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'ni kazandım. Temmuz 2003'de tıp doktoru ünvanına hak kazandım. 25 Haziran 2004'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Evli ve bir çocuk annesiyim.