

Sarkoidoz: Hastalığa Genel Bir Bakış

Sarcoidosis: A General Review of the Disease

Uzm. Dr. Cihan Heybeli

Sarıkamış Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kars

ÖZET

Bir asırdan uzun zaman önce tanımlanmış olan sarkoidoz, gerek epidemiyolojik gerekse klinik özellikleri açısından oldukça heterojen olan sistemik bir hastalıktır. İyi tanımlanmış bir immünopatogeneze rağmen etyolojik faktörler konusundaki veriler şüphelidir. Genel olarak genetik açıdan duyarlı bir bireyde bir takım çevresel faktörlerin hastalığa yol açtığı düşünülmektedir. Tanısı klinik şüphe varlığında radyolojik özelliklerin değerlendirilmesinin ardından etkilenmiş dokuların biyopsisi ile konulur ve bu süreçte tüberkülozun ve endemik mantar infeksiyonlarının dışlanması önerilmektedir. Tedavi endikasyonu olan hastalarda kortikosteroid dışında kanıt düzeyi yüksek bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Diğer bir yandan belirli bazı sistem tutulumları dışında genel olarak hastaların büyük çoğunluğunda tedavi ile ya da tedavisiz prognoz iyi seyretmektedir. Bu derlemede sarkoidozun tarihçesi, immünopatogenezi, epidemiyolojik ve klinik özellikleri sunulduktan sonra tedavi ile ilgili kısa bilgiye yer verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: CD4+ T-helper, kazeifiye-olmayan granülom, sarkoidoz

SUMMARY

Sarcoidosis, which was defined over a century ago is a quite heterogenous systemic disease for its' epidemiological and clinical findings. Although its' well-described immunopathogenesis there are uncertain data about etiological factors. Generally several environmental factors are thought to trigger the disease in a genetically susceptible individual. Diagnosis is made with biopsy of the effected tissue after radiological evaluation of the patient who is clinically suspected and during this period tuberculosis and endemic fungal infections are suggested to be excluded. When treatment is indicated, there is no other choice than corticosteroids with high levels of evidence. On the other hand, excluding involvements of several organ systems, prognosis is usually favorable with or without treatment. In this review, after presentation of history, immunopathogenesis, epidemiological and clinical features of sarcoidosis, brief summary about therapy is provided.

Key Words: CD4+ T-helper, non-caseating granulomas, sarcoidosis

TARİHÇE

Günümüzde sistemik bir hastalık olduğu bilinen sarkoidoz'un tarihi 1869 yılında Sir Jonathan Hutchinson'ın 58 yaşında bir kömür işçisinde tanımladığı cilt bulgularıyla başlar. Hastanın ön kol dorsalinde keskin sınırlı plaklar gören Hutchinson bu bulguları hastada

var olan gut hastalığına bağlamıştır. Hasta kendisine tekrar gelmediğinden biyopsi imkanı olmadığını belirten Hutchinson'dan 20 yıl kadar sonra Besnier ve Boeck'in olgularında tablo daha sistemik bir hal almış olup burada cilt lezyonlarından biyopsi de yapılmıştır.

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Cihan HEYBELİ

Sarıkamış Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Sarıkamış-KARS
E-posta: heybelic@hotmail.com

Akciğer dahil sistemik tutulum ilk olarak 1915 yılında Schaumann tarafından tanımlanmıştır. Sarkoma'yı andıran histopatolojik kesitler nedeniyle hastalık günümüzdeki ismine kavuşmuştur (1).

EPİDEMİYOLOJİ

Sarkoidoz her ırkta değişken sıklıkta da olsa görülür. En sık yaşamin üçüncü ve dördüncü on yılında görülür. Birinci derece akrabalar sarkoidoz gelişimi açısından 3-5 kat artmış riske sahiptir. Sadece ırklar arasında değil, aynı aile bireyleri arasında bile klinik bulgular ve prognoz çok değişken olabilir.

ETYOLOJİ-PATOGENEZ

En sık etkilenen organların cilt, akciğer ve gözler olması nedeniyle ön planda hava yoluyla maruz kalınan enfeksiyöz ya da enfeksiyöz olmayan antijenlerin tabloya yol açtığına dair hipotezler öne sürülmüştür. Aile içerisinde görülme sıklığının artmış olması da genetik faktörleri akla getirmiştir. Sarkoidozlu hastaların lenf nodlarında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile yapılan incelemelerde mikobakteri genomlarına rastlanmıştır (2).

Özel olarak tasarlanmış bir pompa yoluyla incelenen küf içerikli karışımlar sarkoidozlu hastaların yatak odalarındaki havada sağlıklı gönüllülere göre oldukça yüksek düzeylerde ölçülmüştür. Bu da fungal etkenlerin etyolojide rolü olabileceğini düşündürmüştür (3). Yine de şu ana kadar sarkoidozlu dokularda üretilmiş bir mikroorganizma olmamıştır.

İMMÜNOPATOGENEZ

Genetik olarak duyarlı kişilerde mikobakteriler gibi enfeksiyöz etkenler; çam poleni gibi organik partiküller ya da berilyum gibi inorganik ajanlar antijen olarak algılanır ve antijen sunucu hücreler tarafından T hücrelerine sunulurlar. T hücrelerinin bu sunum sonrası IL-2, IL-12 ve interferon-gama (IFN- γ) salgısı sonrası makrofaj aktivasyonu ortaya çıkar. Antijene maruziyet sürekli olduğundan sitokin salınımı da sürekli olur. Bu süreklilik makrofajların fagositoz aktivitelerini arka plana atar ve ortasında makrofajların olduğu, daha ileri dönemde de lenfositlerin çevrede toplandığı granülomlar ortaya çıkar. Hastalığın ileri döneminde nedeni bilinmeyen bir şekilde hastaların büyük çoğunluğunda tedavi ile ya da tedavisiz düzelmeye görülürken, yine nedeni bilinmeyen bir şekilde az sayıda hastada fibrozis ile seyreden geri dönüşümsüz organ bozuklukları ortaya çıkar. Sarkoidozda IL-2 ve IFN- γ sitokinlerinin temsil ettiği CD4+Th1 hücre klonu Th2'ye göre çok daha baskındır.

NON-İNFEKSİYÖZ ETYOLOJİK ETKENLER

Maden işçiliği, tarım uğraşı, itfaiye işçiliği gibi bir takım meslek ve hobilerde sarkoidozun görülme sıklığı diğer gruplara göre daha yüksek saptanmıştır. Sarkoidoz, sigarayla ilişkisi zıt yönde olan nadir akciğer hastalıklarından birisidir. Sigaranın ön planda Th1 yanıtını baskılayarak Th2 yanıtının lehine bir polarizasyon ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Sigarayla ilişkili olan bir takım tipik hastalıkların da Th2 yanıtıyla ilişkili olması da bu durumun dolaylı bir kanıtı olabilir (4).

GENETİK

Sarkoidoz konusunda çok sayıda geniş kapsamlı genom çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda sarkoidozun ortaya çıkma olasılığı ve prognozunu etkilediği düşünülen çok sayıda gen lokusu tanımlanmış olup bu genlerin büyük çoğunluğu insanda altıncı kromozomda yer alan ve çok sayıda genin yoğun bir şekilde paketlenildiği HLA genleridir. Her ne kadar hastalıkla ilişkisi tanımlanmış genlerin olması umut vaat etse de, farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda hep farklı kromozomlar ya da aynı kromozom üzerinde farklı HLA genleri hastalıktan sorumlu tutulmuştur (5-7). Bu bulgular hastalığın heterojenitesini temsil edecek genetik kanıta işaret edebilir. HLA-dışı genlerden en fazla ön plana çıkanı BTNL-2 genidir (8). Bu genin eksprese ettiği protein B7 ailesinden olup antijen sunumu sırasında kostimulatuvar olarak görev alır. Hastalıkla ilişkilendirilmiş HLA genlerinin eksprese ettiği proteinlerin de antijen sunumuyla ilgili görev aldığı düşünülmektedir.

İMMÜNOLOJİ

Hastalığın patogenezinde olmazsa olmaz hücre grubu CD4 + Th1'dir (9). Öyle ki, sarkoidoz olduğu bilinen HIV ile infekte hastalarda CD4 sayısının çok düştüğü immün yetmezlik evresinde sarkoidoz ile ilgili bulguların kaybolduğu görülmüştür. Bu hastalara anti-retroviral tedavi verilerek lenfositlerin tekrar yükselmeye başladığı dönemde ise sarkoidoza bağlı klinik bulguların yeniden ortaya çıktığı gözlenmiştir. IFN- γ CD4+Th1 hücrelerden antijen sunumuna yanıt olarak salınan ve makrofajları aktive eden sitokin grubudur. IFN- γ knock-out (IFN- γ 'dan yoksun) farelerde yapılan çalışmalarda sarkoidoz modeli oluşturulamamıştır. Makrofajlar hastalığın histopatolojik simgesi olan granülomların ortasında yer alır. Natural killer (doğal öldürücü) hücrelerinden farklı bir hücre grubu olan natural killer T hücreleri (doğal öldürücü T hücreler) sarkoidozlu hastaların serumunda azaldığı gösterilmiş, düzenleyici görevi olan hücrelerdir. İlginç olarak

iyi prognoza sahip Löfgren sendromlu hastalarda bu grup hücrelerin azalmadığı görülmüştür. Sarkoidoz ile ilgili olarak immünoloji kitaplarında immün paradoks bir durum şeklinde bahsedilir. Çünkü bu kadar immün aktivasyona rağmen tüberkülin cilt testine anergi söz konusudur.

TÜBERKÜLOZ-SARKOİDOZ İLİŞKİSİ

Her ne kadar bizler sarkoidoz ile tüberküloz öncelikle ayrımı üzerinde dursak da bir takım klinik, radyolojik ve histopatolojik benzerlikler nedeniyle sarkoidoz ve tüberkülozun aslında birbiriyle ilişkili hastalıklar olabileceği düşünülmüştür. Bu hipotezden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda sarkoidozlu hastaların lenf nodlarında tüberküloz genomlarına rastlanmıştır. Ayrıca sarkoidozlu hastalarda aktive olduğu bilinen oligoklonal T hücrelerinin bir takım tüberküloz antijenleri ile de uyarılabildiği deneysel olarak gösterilmiştir. Bu bulgular nedeniyle günümüzde halen tüberkülozun sarkoidozdan ayrımı bir yana, bu hastalığın etyolojisinde rolü olabileceği düşünülmektedir.

Tüberkülozun etyolojide sorumlu olabileceğini düşündüren bulgulara karşın bu durumun aksini kanıtlayabilecek bulgular da vardır. Tüberkülozun nadir görüldüğü Kuzey Avrupa bölgesinin sarkoidoz hastalığının en fazla görüldüğü bölge olması bu bulgulardandır (10). Ayrıca sarkoidoz hastalarının büyük çoğunluğunda tedavi öncesi ve sonrası tüberkülin cilt testi negatiftir (11). Hastaların hiçbirinde tüberküloz basili üretilememiştir. Bu iki hastalığın tedavileri farklıdır ve anti-TNF dahil post-primer tüberküloza yol açabilecek ciddiyette tedaviler verilen sarkoidozlu hastalarda bile tüberküloz reaktivasyonu tanımlanmamıştır.

KLİNİK BULGULAR

Hastaların yarısı asemptomatiktir. Bu hastalara rutin tarama amaçlı çekilen akciğer grafilerinde simetrik hiler lenfadenomegali görülmesiyle tanı konulur. Hastaların büyük çoğunluğunda ateş yüksekliği, halsizlik gibi konstitüsyonel semptomlar vardır. Akciğer ve mediastinal lenf nodu tutulumu %90'dan fazla hastada vardır. Cilt ve göz tutulumu diğer sık bulgulardır. Gözde ön üveit sıklıkla görülür. Ayrıca retina hasarı hatta optik sinir tutulumuna bağlı görme kayıpları görülebilir. Bu nedenle semptom olsun ya da olmasın sarkoidoz düşünülen tüm hastalara göz muayenesi rutin olarak yapılmalıdır. Karaciğer hastaların yarısından fazlasında büyük olsa da semptom çok nadirdir. Karaciğer fonksiyon testi yüksekliği de asemptomatik bir hastada görülebilir. Kalbin ileti sistemi ön planda

etkilenir. Yine de EKG'ye ya da semptomlara yansıyan kalp tutulumu %10'dan daha azdır. Fakat kalp ve diğer sistem tutulumları postmortem incelemelerde çok daha yüksek oranda bildirilmiştir. Sinir sistemi de gerek periferik-santral, gerekse de motor-duysal şeklinde her haliyle ortaya çıkabilir. Kafa çiftleri etkilenebilir. Sarkoidoz organizmada tuttuğu sistemler açısından heterojen olduğu gibi, etkilediği sistemlerin kendi içerisinde de heterojen bulgularla seyredabilmektedir. Ayak bileklerinin simetrik olarak tutulduğu artrit formu akut artrit olarak görülürken, kronik artiküler form daha çok el küçük eklemlerinde poliartrit şeklinde tanımlanmıştır. Erozyon beklenmezken eklem çevresi dokuların da (sinovya, tendon gibi) tutulumuna bağlı deformite gözlenebilir. Böbrek tutulumu interstisyel bölgede granülomla seyreden granülomatöz interstisyel nefrit olarak görülebilse de bu durum çok nadiren semptomlara ya da böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açar. Renal sistemle ilgili en çok farkedilen durum hastaların %20-30'unda görüldüğü bildirilen hiperkalsemi'dir. Hiperkalsemi ise %10 delaylarında görülür. Bu durum granülom yapısındaki aktif makrofajların aktif D vitamini oluşumunda görevli olan 1- α hidroksilaz enzim üretimine bağlıdır. Endokrin sistemin etkilenmesi özellikle hipotalamus-pitüiter bölgelerinin tutulumuyla ciddi boyutlara varabilir. Hipofizitlerin ayırıcı tanısında sarkoidoz da yer alır. Gastrointestinal kanaldan en sık tutulan bölge mide olsa da bu sistem tutulumu çok nadirdir (12). Nervus facialis tutulumuna bağlı periferik yüz felci, bilateral parotis bezlerinin tutulumu, ateş yüksekliği ve üveit ile seyreden tablonun adı Heertfordt sendromudur. Parotisten biyopsi yapılacak olursa granülomlar görülebilir (13). Löfgren sendromunda eritema nodozum, ateş yüksekliği, bilateral hiler lenfadenomegali ve üveit görülür. Kadınlarda eritema nodozum daha sık görülürken erkek hastalarda ayak bileklerinde simetrik şişlik daha sık görülür.

Hastalarda görülen simetrik bulgular; hiler lenfadenomegali, eritema nodozum, parotis bezi şişliği, lakrimal bez şişliği, ayak bileği eklem tutulumudur.

LABORATUVAR ve SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Hastaların takibinde kullanılabilen karbonmonoksit diffüzyon testi (DLCO) anormallığı solunum sistemi ile ilgili en sık görülen laboratuvar bulgusudur. Akciğer hastalığı ilerledikçe restriktif pattern belirgin hale gelir. Hastaların %15 kadarında obstrüksiyon bulgularına rastlanabilir. Serum anjiyotensin dönüştürücü enzim

(ACE) düzeyi hastaların %75 kadarında yüksek olsa da bu bulgunun spesifitesi düşüktür çünkü diğer granülomatöz hastalıklarda da yükselebilir. İnflamasyona bağlı eritrosit sedimentasyon hızı yüksektir. Anemi kemik iliği tutulumuna, hipersplenizm ilişkili olarak ya da kronik inflamasyona bağlı görülebilir. Kalsiyum metabolizmasındaki değişiklikler hastaların %20 kadarında vardır ve hiperkalsiüri hiperkalsemiden daha sıktır. Akciğer fonksiyon testleri hastaların prognozunu öngörmede faydalı olabilir. Bronkoalveoler lavaj bulguları tipik olup CD4/CD8 T hücre oranı artmıştır. Semptom olsun ya da olmasın tüm hastalarda rutin göz muayenesi önerilmektedir. Ayrıca nadir de olsa bazı tüberküloz, lenfoma, mantar enfeksiyonu ya da metastaz yapan tümörü olan hastalarda da bilateral hiler lenfadenomegali görülebilir. Göz bulguları bu hastalarda sarkoidoz tanısını koymada çok önemli yere sahiptir. Elektrokardiyografi (EKG)'de patolojik bulgu görülmesi nadirdir. Fakat kalp tutulumu olması halinde en fazla etkilenen yapı ileti sistem olduğundan EKG bulguları da değerlendirilmelidir.

RADYOLOJİ

Akciğer açısından bilateral-simetrik hiler lenfadenomegali sarkoidoz için tipiktir ve en sık tanı koyma nedenidir. Hastaların %80'den fazlasında dikkatli bir inceleme ile tipik bulgular görülebilir. Sarkoidoz ön planda akciğerde üst ve bazen orta loblara etkiler. Bilateral hiler lenf nodu tutulumu tipiktir. Parankim tutulduğunda ise bronş ve damar çevresinde mikronodüller görülür. Ayrıca lenf akımını izler şekilde subplevral nodüller de görülebilir. %25 hastada atipik radyolojik bulgular görülebilir. Plevra tutulumu %1'den az hastada görülür. Yüzde beş kadar sarkoidoz hastasında tanımlanmış olan nodüler sarkoidoz, trakeobronşiyal tutulum ve asimetrik lenf nodu tutulumu diğer atipik radyolojik bulgulardır. Bu bulgular özellikle elli yaş üzeri hastalarda vardır ve bu durumların varlığında tanı daha da zorlaşır. Atipik radyolojik bulgu varlığında sarkoidozdan klinik olarak şüpheleniliyorsa radyolojik inceleme açısından önerilen ise yine tipik radyolojik bulguların aranmasıdır (14).

Akciğer grafisine dayanılarak yapılan evrelemede; evre I'de bilateral simetrik hiler lenfadenomegali, evre II'de lenf noduyla birlikte parankim tutulumu, evre III'te izole parankim tutulumu ve evre IV'te geri dönüşsüz fibrozla seyreden akciğer parankim tutulumu vardır. Evre prognozla yakından ilişkilidir.

Galyum sintigrafisi bulgularından Panda bulgusu (bilateral lakrimal bezler ile parotisler ve nazal kavite tutu-

lumu) ile Lambda bulgusu (bilateral hiler lenf nodu ve sağ paratrakeal lenf nodu tutulumu) hastalık için çok tipiktir ve klinik-radyolojik olarak sarkoidozdan şüphelenilen her hastada biyopsi önerilse de biyopsinin zor olduğu vakarlarda bu sintigrafik bulgular biyopsi ihtiyacını ortadan kaldırmada kullanılabilir. Pozitron emisyon tomografi de (PET-CT) biyopsi planlanan hastalarda en iyi biyopsi yeri seçiminde yardımcı olabilir. Kalp tutulumu olan hastalarda da kardiak biyopsi duyarlı olmadığından kalp MR ve PET-CT önerilmektedir.

TANI

Sarkoidozun tanısı için klinik ve radyolojik olarak şüphe duyulan hastalarda tüberküloz ve fungal etkenler gibi diğer granülomatöz hastalıkların geleneksel tanı yöntemleri ile dışlanması gerekir. Bu yöntemlerle söz konusu hastalıkların olmadığı gösterildikten sonra geriye histopatolojik inceleme için biyopsi alınması kalır. Alınacak biyopsi sonrası histopatolojik incelemede non-kazeöz granülomların gösterilmesi ile tanı konulmuş olur (15-16).

Her ne kadar şüphe duyulan her hastada biyopsi önerisi olsa da şu üç durumdan birisi varsa histopatolojik inceleme yapılamasa da tanı koyulabilir (17):

- Löfgren sendromu
- Galyum sintigrafisinde panda ve lambda bulguları
- Bronkoalveoler lavaj bulguları (CD4/CD8 > 2, nötrofil < %1, eozinofil < %1)

Sarkoidozlu hastanın hastalıklı doku örneğinin şüphe duyulan kişilere intradermal enjekte edilmesiyle uygulanan test Kveim-Siltzbach testi olup yüksek spesifitesine rağmen günümüzde bazı kısıtlılıklar nedeniyle hiçbir merkezde kullanılmamaktadır. Test sonucu 4-6 haftada çıktığından tedavi gecikebilmektedir. Ayrıca enjekte edilecek materyalin elde edilmesi çok zordur. Diğer bir dezavantaj hepatit B virüs, HIV ve bazı yavaş virüs enfeksiyonlarının bulaş riskidir.

HİSTOPATOLOJİ

Bilinmeyen antijenler dendritik hücreler ya da makrofajlar gibi antijen sunucu hücreler tarafından CD4+ T lenfositlere sunulur. CD4+ T lenfositlerden IFN- γ salgınır. IFN- γ salgınımı makrofajları aktive eder. Makrofajlardan tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) salgınımı olur ve bu şekilde lenfositlerin aktivasyonu pekişir. Sürekli antijen sunumu sürekli sitokin uyarısına yol açar. Bu şekilde sarkoidozun belirleyici histopatolojik bulgusu olan granülomlar ortaya çıkmış olur (18).

Granülomlar tipik olarak nekrozsuz olsa da, mekanik nedenlerle (basıya bağlı) iskemik nekrozlar oluşabilir. Nekroz olsa bile bu durum histopatolojik kesitlerde yer alan granülomların az bir kısmında görülür. Ayrıca nekroz granülomda küçük bir alanda fokal olarak görülür.

SARKOİDOZ-TÜBERKÜLOZ AYRIMINDA GÜNCEL VERİLER

Sarkoidoz ve tüberküloz çok sayıda hastada klinik ve radyolojik olarak ayırt edilemediğinden günümüzde serum ve bronkoalveoler lavaj sitokin profilleri kullanılarak bu iki hastalığın ayırımının yapılabileceği hipoteziyle ortaya çıkan çalışmalar vardır. Bir çalışmada sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında tüberküloz ve sarkoidozlu hastaların bronkoalveoler lavaj sitokin düzeyleri oldukça daha yüksek saptanmış. Fakat tüberküloz ve sarkoidoz hastaları arasında sitokin profili açısından belirgin fark görülmemiş. Aynı çalışmada hastaların serum sitokin profilleri incelendiğinde serum IL-4 düzeyinin sağlıklılarda en yüksek, sarkoidozda da tüberküloza göre belirgin olarak yüksek saptandığı belirtilmiştir (19). Başka bir çalışmada da tüberküloz, sarkoidoz ve kontrol grupları gen ekspresyonları açısından değerlendirilmiş, tüberküloz ve sarkoidozlu hastaların çok sayıda ortak geni eksprese ettiği görülmüştür (20).

Sitokinler gibi immünolojik belirteçler ve gen çalışmalarından elde edilen bulgular ışığında bazı mikroRNA (miR)'ların sarkoidoz ve tüberkülozda farklı düzeyde eksprese edildiği saptanmış. Bu nedenle aşağıdaki biyobelirteçlerin bu iki hastalığın ayırımında kullanılabileceği düşünülmüştür:

- IL-4
- Matriks metalloproteinaz-14 (MMP-14)
- miR182
- miR355
- miR15b
- miR340

TEDAVİ

Asemptomatik hastalar ile ilerleyici ve geri dönüşümsüz organ fonksiyon bozukluğu, kalp tutulumu, santral sinir sistemi tutulumu ve göz tutulumu olmayan hastalar tedavi edilmeden izlenebilir. Diğer hastalarda birinci basamak tedavide kortikosteroidler yer alır. Metilprednizolon 0.5 mg/kg/gün dozunda iki ay kadar verildikten sonra doz azaltılarak tedavi bir yıla tamamlanır. Steroid'in verilemediği ya da steroide refrakter

hastalarda metotreksat ilk seçenektir ama ikinci sıra tedavilerin hiçbirinin etkinliğine dair kanıt düzeyi yüksek değildir (21-22). Steroid dozunun azaltılmasında azatiyoprin kullanılabilir. Zorlu vital kapasitenin (FVC) %50 altında ya da birinci saniye sonunda zorlu ekspiratuvar volümün (FEV1) %40 altında olması akciğer transplanasyonu için kriter olarak kullanılmaktadır (23).

PROGNOZ

Hastaların üçte ikisi ilk üç yılda tedavi verilsin ya da verilmesin remisyona girer. Kalan üçte bir hastada fibroza bağlı hafif ya da ileri düzeyde organ fonksiyon bozukluğu görülür. Löfgren sendromu olan hastaların prognozu çok daha iyidir. Lupus pernio kronik evre bulgusu olup kötü prognozun göstergesidir. Kalp, santral sinir sistemi, şiddetli akciğer (bu hastalarda zorlu vital kapasite'nin %40'ın altında olması şeklinde tanımlanmıştır) ve kronik göz tutulumu olan hastalarda prognoz daha kötü seyreder (24).

KAYNAKLAR

1. Scadding JG. The eponym of sarcoidosis. *J Roy Soc Med* 1981; 74: 147-57.
2. Oswald-Richter KA, Beachboard DC, Seeley EH, Abraham S, Shepherd BE, Jenkins CA, et al. Dual Analysis for Mycobacteria and Propionibacteria in Sarcoidosis BAL. *J Clin Immunol* 2012; 32: 1129-40.
3. Tercelj M, Salobir B, Harlander M, Rylander R. Fungal exposure in homes of patients with sarcoidosis - an environmental exposure study. *Environ Health* 2011; 10: 8.
4. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1324-30.
5. Rossman MD, Thompson B, Frederick M, Malirik M, Iannuzzi MC, Rybicki BA, et al. HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 720-35.
6. Grunewald J, Eklund A. Löfgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 307-12.
7. Sato H, Grutters JC, Pantelidis P, Mizzon AN, Ahmad T, Van Houte AJ, et al. HLA-DQB1*0201: a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 406-12.
8. Valentonyte R, Hampe J, Huse K, Rosenstiel P, Albrecht M, Stenzel A, et al. Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. *Nat Genet* 2005; 37: 357-64.
9. Grunewald J, Eklund A. Role of CD4+ T Cells in Sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 461-4.

10. Babalian L. Disease of Besnier-Boeck-Schaumann. *New Eng J Med* 1939; 220: 143-5.
11. Hosoda Y, Sasagawa S, Yamaguchi T. Sarcoidosis and tuberculosis: epidemiological similarities and dissimilarities. A review of a series of studies in a Japanese work population (1941-1996) and the general population (1959-1984). *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 85-93.
12. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Eng J Med* 2007; 357: 2153-65.
13. Dua A, Manadan A. Images in clinical medicine Heerfordt's syndrome, or uveoparotid fever. *N Eng J Med* 2013; 369: 458.
14. Park HJ, Jung JJ, Chung MH, Song SW, Kim HL, Han DH, et al. Typical and atypical manifestations of intrathoracic sarcoidosis. *Korean J Radiol* 2009; 10: 623-31.
15. ATS/ERS/WASOG Committee. Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-55.
16. Heinle R, Chang C. Diagnostic criteria for sarcoidosis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 383-7.
17. Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, Wu R, Corley D, Springmeyer SC. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1993; 104: 352-61.
18. Grunewald J, Eklund A. Role of CD4+ T Cells in Sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 461-4.
19. Thillai M, Eberhardt C, Lewin AM, Potiphar L, Hingley-Wilson S, Sridhar S, et al. Sarcoidosis and tuberculosis cytokine profiles: indistinguishable in bronchoalveolar lavage but different in blood. *PLoS One*. 2012; 7: e38083.
20. Maertzdorf J, Weiner J 3rd, Mollenkopf HJ; TBornotTB Network, Bauer T, Prasse A, et al. Common patterns and disease-related signatures in tuberculosis and sarcoidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 7853-8.
21. Cremers JP, Drent M, Bast A, Shigemitsu H, Baughman RP, Valeyre D, et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 545-61.
22. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Infliximab Therapy in Patients with Chronic Sarcoidosis and Pulmonary Involvement *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 795-802.
23. Nathan SD. Lung transplantation: disease-specific considerations for referral. *Chest* 2005; 127: 1006-16.
24. Chen ES, Moller DR. Sarcoidosis-scientific progress and clinical challenges. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 457-67.