

Sarkoidozis

Yonca A. AKOVA¹, Sibel KADAYIFÇILAR², Pınar AYDIN³

ÖZET

Birden çok sistemi tutan, sebebi tam olarak bilinmeyen granümatöz bir hastalık olan sarkoidoziste göz %22-27 oranında tutulmaktadır. En sık bulgu granümatöz ön üveit olup, gözün hemen hemen tüm dokuları etkilenebilmektedir. Sarkoidoziste görme kaybının başlıca nedenleri üveite bağlı makula hasarı ve glokomdur. Erken tanı ve tedavi açısından göz hekimlerince hastalığın sistemik bulgularının da iyi bilinmesi önemlidir. Bu yazıda sarkoidozisin patojenezi, patolojisi, sistemik ve göz bulguları, tanı yöntemleri ve tedavisi son yıllardaki araştırmalar ışığında gözden geçirilmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER : Sarkoidozis, granümatöz üveit, vaskülit, kistoid makula ödemi, glokom

SUMMARY

SARCOIDOSIS

Ocular involvement is seen in 22-27% of patients with sarcoidosis, a multisystem granulomatous disease with unidentified etiology. Nearly all ocular tissues can be involved, with anterior granulomatous uveitis being the most common finding. Macular damage and glaucoma due to uveitis are the main causes of permanent visual loss. For early diagnosis and treatment, the systemic findings should also be well known by the ophthalmologists. In this article, pathogenesis, pathology, systemic and ocular findings, diagnostic methods and treatment options of sarcoidosis are reviewed with the emphasis on the recent studies. **Ret-vit 2000; 8: 102-113.**

KEY WORDS : Sarcoidosis, granulomatous uveitis, vasculitis, cystoid macular edema, glaucoma

Sebebi tam olarak bilinmeyen, birden çok sistemi tutan bir hastalık olan sarkoidozis ilk kez 1899'da tanımlanmış, bu hastalıktan gözün de etkilenebildiği ilk kez 1909'da bildirilmiştir¹. Sarkoidozisli olguların çoğunda göz tutulumu semptomatiktir. Bazı olgularda göz tutulumu hastalığın ilk belirtisi olabilir². Sar-

koidozise ikincil oküler inflamasyon sınıldığından daha yüksek oranda kalıcı görme kaybıyla sonuçlanabilmektedir. Sarkoidozisin sistemik bulgularının göz hekimlerince de iyi bilinmesi erken tanı ve tedavi açısından son derece önemlidir.

Epidemiyoloji:

Sarkoidozis hemen her ülkede görülmekte, ancak prevalansı ülkeden ülkeye ve ırklara

1. Doç.Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı.
2. Op.Dr., H.Ü.Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD.
3. Prof.Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı.

göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde beyaz ırkta 8/100,000 oranında görülürken siyahlarda bu oran 82/100,000'a yükselmektedir. Avrupa ülkelerinde de sıklık farklıdır; İspanya'da 1/100,000'den az iken, İsveç'te 64/100,000 civarındadır. Genel olarak görülme sıklığı, 6/100,000 ile 10/100,000 arasında değişmektedir³.

Sarkoidozisin bazı ailelerde birden çok bireyi etkilemesi ve hem monozigot hem de dizigot ikizlerde görülmesi etyolojide genetik faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. Eşlerde ve uzun süre beraber yaşayan kişilerde görülmesi ise çevresel faktörlerin de önemli olduğunu göstermektedir. HLA-B8 varlığının cevabı etkileyebileceği öne sürülmüşse de herhangi bir HLA fenotipiyle anlamlı ilişki gösterilememiştir⁴. Sarkoidozisin infeksiyöz, çevresel, allerjik ve beslenme faktörleri ile ilişkisi araştırılmış ancak belirgin bir ilişki saptanmamıştır. Ancak polimeraz zincir reaksiyonu tekniği ile yapılan bir çalışmada radyografik bulguları sarkoidozisle uyumlu, biyopside kazeifikasyon nekrozu göstermeyen granülomları olan kültür negatif 20 olgunun 10'unda mikobakteryel DNA saptanması sarkoidozisle mikobakteriyum tüberküloz arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir⁵.

Oküler epidemiyoloji:

Sarkoidoziste göztutulumu çeşitli çalışmalara göre %1 ile 79 sıklığında görülmekte, %22-27 arasında bir ortalama orandan bahsedilmektedir⁶⁻⁹. Üveitli tüm hastaların %3-7'sinde etyoloji sarkoidozistir^{6,7}. Oküler sarkoidoziste en sık bulgu %52-72 oranıyla granülomatöz ön üveittir^{10,11}. Sarkoidoziste göz bulguları her yaşta görülebilmekle beraber genellikle 20-50 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır.

Patojenez:

Sarkoidoziste, özellikle inflamasyon alanlarında hücrel ve hümorale bağışıklıkta artma söz konusudur. Akciğerde ilk basamak inflamatuvar alveolit gelişimidir. Sarkoidozise yol açan henüz bilinmeyen bir ajan, alveoler makrofajlardan interlökin-I salınımına yol açmakta, bu da yardımcı T (Th) hücrelerinin ortamda çoğalmasına ve birikmesine neden olmaktadır. Bu Th hücrelerinden salınan interlökin-2, Th hücrelerinin daha da hızlı çoğalmasına neden olmaktadır. Bu hızlı çoğalma yalnızca inflamasyon bölgesinde olup, diğer bölgelerdeki T hücrelerinde görülmemektedir. Etkilenen bölgede Th sayısı önemli derecede artarken, diğer bölgelerde ya da kanda Th sayısı normal ya da hafif düşüktür. Bu nedenle, sarkoidozisli olgularda, normal dokularda ya da kanda 2:1 olan yardımcı T hücrelerinin baskılayıcı T (Ts) hücrelerine oranı etkilenen organlarda 10:1'e kadar çıkmaktadır. Ts görece daha az olduğu için Th etkinliği durdurulmakta, Th hücrelerinden açığa çıkan lenfokinler ve gama interferon mononükleer fagositleri bölgeye çekmekte ve aktive etmektedirler. Bu mononükleer fagositler, sarkoid granülomunun yapı taşlarıdır^{4,12,13}.

Aktif oküler sarkoidozisli bir gözün immunohistopatolojik incelenmesinde aktifleşmiş T hücreleri, makrofajlar, epiteloit hücreler ve lenfokin üretimi saptanmıştır¹⁴. Aktif sarkoid üveitli olgularda da aközde ve konjonktivada CD4/CD8 oranında artış bildirilmiştir¹⁵.

Patoloji :

Sarkoidoziste ilk lezyon başta Th ve mononükleer fagositler olmak üzere mononükleer inflamatuvar hücrelerin etkilenen organlarda birikimidir. Daha sonra gelişen epiteloit granülom, sarkoidozisin karakteristik lezyonudur.

Bu granülom, epiteloid hücreler, makrofajlar ve çok nükleuslu dev hücrelerden oluşan bir küme olup lenfositler, monositler ve fibroblastlardan oluşan ince bir kenar ile çevrelenmektedir. Olgun granülomlarda epiteloid hücreler birleşerek dev hücreleri oluşturmaktadırlar. Dev hücrelerde yoğun granüller içinde lizozim bulunması bu hücrelerin aktif sekresyon yaptığını göstermektedir. Th hücreleri granülomun merkezinde, Ts hücreleri ise periferde yer almaktadır¹⁶. Granülomun başlangıcında lenfositlerin çoğu Th hücreleridir. Granülom olgunlaştıkça Ts hücreleri çoğunluğu ele geçirmektedir. Sarkoid granülomlarında kazeifikasyon nekrozu görülmez.

Sarkoid granülomunda başlıca üç çeşit inküzyon cisimciği saptanmıştır¹⁷. Bazofilik, yarımay tarzında yerleşmiş lamellerden oluşan Schaumann cisimcikleri, dev hücrelerin içinde oluşur ancak daha sonra hücre dışına atılırlar. Kristalin inküzyonlar düzensiz şekilli kalsiyum karbonat kristalleridir. Asteroid cisimcikler ise vimentin intermedier filaman kümelerinden oluşan yıldız şeklindeki yapılardır. Sarkoid granülomunun histopatolojik özellikleri onu diğer sebeplere bağlı granülomlardan ayırd etmeye yetmemektedir. Bu nedenle asit fast basiller ve mantarlar için boyama ve kültür mutlaka yapılmalı ve yabancı cisim varlığı araştırılmalıdır.

Oküler histopatoloji:

Sarkoidozisli enükleer gözlerin çoğunda iris, silier cisim, retina, koroid, sklera, optik sinir ve ekstraoküler adalelerde kazeifikasyon göstermeyen granülomlar histopatolojik olarak gösterilmiştir^{14,18}.

Klinik Bulgular

Sarkoidoziste klinik seyir akut, subakut ya da kronik olabilir ve hemen her organ tek ba-

şına ya da çeşitli kombinasyonlarda etkilenebilir. Olguların %20-40'ında görülen akut ya da subakut sarkoidozis bir-iki hafta içinde aniden ortaya çıkar. Bu olgularda ateş, halsizlik, iştahsızlık, öksürük ya da kilo kaybı gibi bulgular ön planda olup genellikle ciddi boyutta değildir. Akut grupta iki sendrom tanımlanmıştır. Löfgren sendromu eritema nodozum, bilateral hiler adenopati ve eklem bulguları ile karakterizedir. Heerfordt-Waldenstrom sendromu ise ateş, parotis tutulumu, ön üveit ve fasial sinir felcini tanımlamaktadır⁴.

Sarkoidozisin sinsi şekli aylar içinde gelişir ve ateş, halsizlik gibi belirtiler pek görülmez. Solunum sistemi ile ilgili belirtiler ön planda olmakla beraber olguların %10'unda diğer sistemlere ait bulgular daha belirgindir. Sinsi başlayan olguların çoğunda sarkoidozis kronikleşmekte ve akciğerler ve diğer organlarda kalıcı hasara yol açmaktadır⁴.

Akciğer⁴

Sarkoidozisli olguların %90'ında hastalığın seyrinde herhangi bir zamanda akciğer grafisinde bozukluk izlenmektedir. Pulmoner sarkoidozis alveoller, küçük bronşlar ve küçük kan damarlarının etkilendiği bir interstiyel akciğer hastalığıdır. Olguların %10-20'sinde ilerleyici fibrozis görülür.

Deri⁴ :

Deri tutulumu olguların %25'inde görülmektedir. En sık deri bulgusu eritema nodozumdur. Plaklar, makülopapüler döküntüler (Resim 1), ciltaltı nodülleri ve lupus pernio sarkoidozisin diğer deri bulgularıdır.

Lenf nodları⁴

Olguların % 75-90'ında intratorasik nodlarda- hiler ve paratrakeal-büyüme görülmektedir. Periferik lenfadenopati de siktir, özellikle servikal, aksiller ve inguinal nodlar tutulmaktadır.



Resim 1

Sarkoidozisli bir olgumuzda ciltte döküntüler

Sinir sistemi

Kranial sinir tutulumu, optik sinir disfonksiyonu, papil ödem, disfaji, disfoni, işitme bozuklukları, hipotalamik ve pitüiter değişiklikler, aseptik menenjit, kafa içi basınç artışı, hidrosefali, granülomlar, periferik nöropatiler, psikiyatrik bozukluklar şeklinde olabilen nörolojik tutulum %5 oranında bildirilmektedir¹⁹⁻²¹. Nörosarkoidoziste morbidite ve mortalite yüksek olduğu için sistemik kortikosteroidlerle tedaviye bir an önce başlamak gereklidir.

Kas-iskelet sistemi

Kemik tutulumu %5 olguda görülür. Kas içi granülomlar genellikle asemptomatik olup, ağrısız ilerleyici miyopati kas zayıflığına yol açabilir. Genellikle simetrik olan artrit ayak bilekleri, diz, dirsek, el bilekleri ve elleri tutar. Kronik sarkoidoziste histolojik olarak sinovyal kalınlaşma, granülomlar ve kistik değişiklikler gösterilmiştir²².

Kalp⁴

Olguların %5'inde bulgu veren kardiyak tutulum görülmektedir. Aritmiler sıktır, ani ölüm ya da tam kalp bloğu ile sonuçlanabilen ciddi ileti defektleri görülebilir. Miyokardiyopati, papiller kas disfonksiyonu, perikardit ve perikardiyal effüzyon konjestif kalp yetmezliği ile sonuçlanabilir.

Böbrek⁴

Böbrek yetmezliği granülomatöz nefrit ya da hiperkalsemiye ikincil ortaya çıkmaktadır.

Gastrointestinal sistem

Gastrointestinal tutulum nadirdir, oral, esofajeal ya da gastrik bulgular peptik ülser ile karıştırılabilir (23). Karaciğerde %60-90 oranında granülom görülebilir, olguların %20'sinde karaciğer ele gelecek derecede büyümüştür. Splenomegali %10-15 oranındadır.

Endokrin ve reproduktif sistem⁴

Sarkoidoziste endokrin bulguların bezlerin infiltrasyonuna ikincil olduğu düşünülmektedir. Arka hipofiz ve hipotalamus tutulumu diabetes insipidus, ön hipofiz tutulumu ise impotans ve amenore ile sonuçlanabilmektedir.

Baş-boyun

Üst solunum yolu tutulumu %2-6 oranında görülmektedir. Nazal mukoza tutulumu epistaksis, konjesyon ya da sekresyon şeklinde bulgu verebilir. Parotis tutulumu genellikle bilateraldir, ağrısızdır, olguların %6-10'unda görülür.

Göz Tutulumu

Geniş retrospektif serilerde bildirilen oküler değişikliklerin sıklığı demografik ve tanısal kriterlere göre değişmektedir. Genel olarak üveit ve glokom sarkoidozisin görmeyi en sık tehdit eden bulgularıdır. Sarkoidoziste gözün hemen hemen tüm dokuları etkilenebilmektedir.

Ön Segment

Konjonktiva

Konjonktivada, özellikle kapak konjonktivasında granülomlar görülebilir. Bunlar sarımsı renkte olup folliküllere benzerler. Klinik olarak ekilenmemiş konjonktivanın histolojik incelenmesinde de granülomlar görülebilir. Sikatrizan konjonktivit ve semblefaron for-

masyonu nadirdir, subkonjonktival steroidlere kısmi yanıt bildirilmiştir²⁴. Majör ve minör lakrimal bezlerin tutulumu kuru göz sendromu ile sonuçlanabilir.

Kornea

Kornea alt yarısında kalınlaşma sarkoidozisteki en sık kornea bulgusudur²⁵.

Üvea

Üveit en sık bulgudur ve olguların yaklaşık 2/3'ünde görülür¹¹. Genellikle bilateral tutulum vardır, ancak tek taraflı ya da asimetrik olabilir. Granümatöz tiptedir; büyük koyun yağı tarzında keratik presipitatlar, arka sineşi, iris nodülleri, ön kamarada yoğun hücre ve flare (bulanıklık) görülebilir (Resim 2). İnflamasyona ikincil katarakt ve glokom gelişebilir. Akut ön üveit, eritema nodozum ya da hiler lenfadenopati gibi sistemik bulgularla beraber olabilir. Kronik ön üveit genellikle sinsi başlar. Bazı çalışmalarda, kronik ön üveitin akut üveitten daha sık görüldüğü bildirilmiştir^{10,26}. Hem akut hem de kronik ön üveit topikal kortikosteroid ve sikloplejik ajanlarla tedavi edilmektedir. Tedaviye ön segmentteki reaksiyon çözülene kadar devam edilir, daha sonra damlalar azaltılarak kesilir. Nüksler, uzun süreli düşük doz topikal tedavi gerektirebilir.



Resim 2

Sarkoidoziste granümatöz üveit ve posterior sineşi

Kronik arka üveit ve sekelleri sarkoidoziste görme kaybının en sık nedenleridir. Tedavi edilmemiş ya da yetersiz tedavi edilmiş arka üveit makulada ve optik diskte atrofi ile sonuçlanabilen ödeme yol açabilir²⁷. Bu durumda peribulber ya da sistemik kortikosteroid tedavisi gereklidir. Kronik üveitte geniş alanlarda kapiller oklüzyonlar gelişip optik sinir ve retina neovaskülarizasyon ile sonuçlanabilir²⁸. Bu yeni damarlar kortikosteroid tedavisi ile gerileyebilir ancak bazen panretinal fotokoagülasyon gerekir²⁷. Katarakt, inflamasyona ve tedaviye bağlı sık bir komplikasyondur. Kronik intraoküler inflamasyonun diğer komplikasyonları, band keratopati ve fitizise yol açabilen sekonder açı kapanması glokomudur.

Glokom:

Sarkoid üveitinde kalıcı görme kaybının başlıca nedenlerinden biri glokomdur^{10,29}. Akut ya da kronik siklit ya da iridosiklite ikincil açık açılı glokom gelişebilir. Aközün dışa akımında azalma, trabekülumun nodüler infiltrasyonuna, periferik ön sineşilere ya da trabeküler ağın partiküllerle tıkanmasına bağlı olabilir³⁰. Göziçi basıncın sinsi ve kronik yüksekliği perilibal ön stafilom ile sonuçlanabilir³¹.

Arka Segment

Arka segment tutulumu olguların %6-43'ünde görülür ve tek oküler bulgu olabilir^{6,29}.

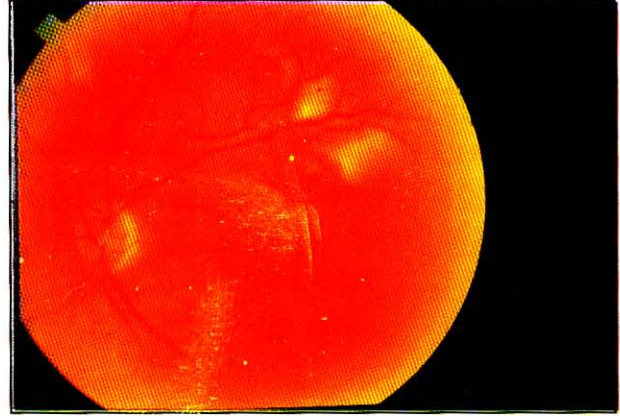
Vitreus

Vitreusta hücresel infiltrasyon, sarkoidoziste arka segment tutulumunun başta gelen bulgularındandır. Bu hücreler jel içinde düzenli dağılım gösterebildiği gibi alt vitreusta "kartopu" adı verilen kümeler halinde de olabilir. Bu kümeler zincir halinde dizildiğinde "inci dizisi" olarak adlandırılmaktadır. Kartopu man-

zarası sarkoidozis için karakteristiktir ancak diğer üveitik sendromlarda da görülebildiğinden tanı koydurucu değildir. Vitrite fokal pars plana, retina ve koroid lezyonları da eşlik edebilir. Aseptomatik, makula ya da disk ödemiyle beraber olmayan hafif vitritte tedavi verilmeyebilir, ancak yakın izlem gereklidir.

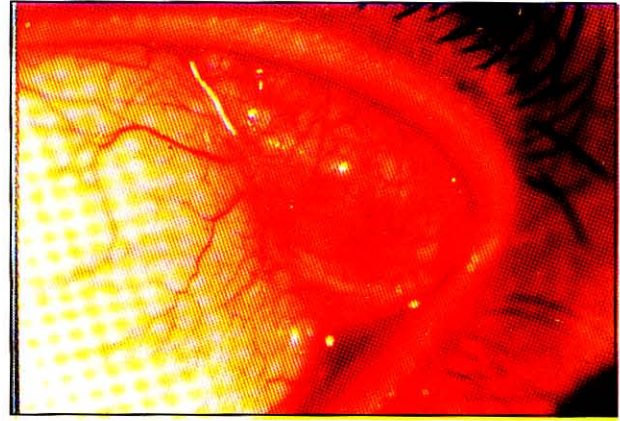
Retina ve retina pigment epiteli

Venlerde kılıflanma ile giden periflebit en sık arka kutup bulgusudur (Resim 3)^{8,9,27,29,32}. Periarteriyel kılıflanma pek görülmez. Periferde ven tıkanıklıkları bildirilmiştir ama büyük ven tıkanıklıklarına rastlanmamaktadır³³. "Balmumu damlaları" (candle wax drippings) adı verilen sarı perivenöz eksudalar nadir görülmektedir. Burada asıl lezyon, eksudasyona yol açan perivasküler granümatöz inflamasyondur³⁴. Retina pigment epiteli altında sempatik oftalmideki Dalen-Fuchs nodüllerine benzeyen ufak granülomlar ve retina pigment epiteli değişimleri, yüzeyden kabarık granülomlara göre çok daha sık görülmektedir. (Resim 4)²⁷. Koroid tümörlerine benzeyen büyük granülomlar ise sarı-beyaz ya da sarı-gri lezyonlar olup sıklıkla seröz retina dekolmanı ile beraberdirler^{35,36}. Sarkoid retinopatisinde neovaskülarizasyon da görülebilmektedir. Retinal neovaskülarizasyonlu olguların hemen hepsinde floresein anjiyografi ile kapiller non-perfüzyon gösterilmiştir²⁸. Kapiller kaybının, ufak retinal damarların duvarlarının inflamatuvar hücrelerce direkt tutulumuna bağlı staz sonucu geliştiği düşünülmektedir²⁷. Proliferatif sarkoid retinopatisinde en etkin tedavi tartışmalıdır. Beraberinde aktif retina inflamasyonu varsa kortikosteroid tedavisi önerilmektedir. Ancak, geniş alanlarda kapiller kaybı kortikosteroidlerle düzelemeyeceği için perfüzyon olmayan alanlara laser ışık koagülasyonu gerektiği bildirilmektedir^{27,28}. Subretinal neovaskülarizasyon ise çok daha



Resim 3

Periflebit ve retinal infiltrasyon



Resim 4

Sarkoidoziste lakrimal bez tutulumu

nadir görülmekte olup medikal tedaviye cevap vermez, laser ışık koagülasyonu gerekebilir^{33,37,38}. Bu tip neovaskülarizasyona, koroid enflamasyonuna ikincil retina pigment epitel hasarına bağlı Bruch membranı çatlaklarının yol açtığı düşünülmektedir³³.

Optik sinir

Optik disk ödemi olguların %39'unda bildirilmekle birlikte, görmeye bozacak kadar ağır değildir²⁷. Tek başına görülebildiği gibi, aktif posterior üveit ya da artmış intrakraniyal basınç bulgusu olabilir. Optik disk neovaskülarizasyonu ise olguların %15'inde bildirilmekte, kortikosteroid tedavisinin yeni damarların kaybolmasını sağladığı belirtilmektedir^{27,39}. Optik sinirin granümatöz enflamasyonuna bağlı retrobulber nörit de bildirilmiştir⁴⁰.

Orbita

Orbita lezyonları, ekzoftalmus yapabilen kitle görünümünde ya da gözyaşı bezinin tutulması şeklinde olabilir (Resim 5)²⁹. Ekstraoküler adaleler ve Tenon kapsülü direkt olarak tutulabilir⁴¹. Asemptomatik tutulum galyum tarama testi ile sarkoidozis olgularının % 60-87'sinde gösterilebilir. Kesin tanı için bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve biyopsi gereklidir. Biyopsiyle ispatlanan orbital sarkoidozis olgularının hemen hepsinde sistemik sarkoidozis bulgusu mevcuttur. Orbital sarkoidozis oral steroid tedavisine iyi cevap verir.

Tanı

Sarkoidoziste kesin tanı için, klinik ve radyolojik bulguların yanısıra bakteriyel ve fungal etiolojinin ekarte edildiği kazeifikasyon göstermeyen granülomların histolojik olarak gösterilmesi gereklidir. Aşağıdaki testler tek başlarına tanı koydurucu değildir; klinik şüpheyi desteklemede ve izlemde önemlidir.

Akciğer Grafisi

Pulmoner sarkoidozisli olgular grafiiye göre 4 grupta sınıflandırılmaktadır.

Evre 0 : Normal,

Evre I : Hiler adenopati,

Evre II : Hiler adenopati + parenkimal infiltrasyon,

Evre III : Parenkimal infiltrasyon

Evre IV : Kalıcı pulmoner fibrozis

Olguların %50'si evre I, %25'i evre II ve %15'i de evre III ile başvurumaktadırlar. Kendiliğinden iyileşme, evre I'de %65, evre II'de %49, evre III'te ise %20 oranında bildirilmiştir⁴².

Bilgisayarlı Tomografi-Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) :

Bu tetkiklerle daha detaylı inceleme mümkündür. MRG özellikle orbita sinir sistemi tutulumunun değerlendirilmesinde önem kazanmaktadır. Özel bir MRG tekniği ile kiazma tutulumu olmayan izole optik sinir sarkoidin göstermek mümkün olmuştur⁴³.

Galyum Sintigrafisi

Galyum sitrat ile inceleme vücuttaki inflamasyon odaklarının tesbiti için kullanılmaktadır. Baş, boyun ve akciğerlerin değerlendirilmesinde, ve akciğer grafisinde hilar adenopati saptanmadığında faydalıdır. Parotis, gözyaşı bezi ve göğüste galyum tutulumu, artmış anjiyotensin konverting enzim (ACE) ile beraber, sarkoidozis için sensitif ve spesifiktir^{44,45}.

Gözyaşı bezi, parotis ve submandibüler bezlerce galyum tutulması "panda işareti" olarak adlandırılmaktadır⁴⁶.

Anjiyotensin Konverting Enzim (ACE)

ACE, anjiyotensin 1'i, kan basıncını düzenleyen ve bradikinin aktive eden anjiyotensin 2'ye dönüştüren enzimdir. ACE pulmoner endotel kapiller hücrelerinin iç yüzeyinde, alveoler makrofajlarda, böbreğin proksimal konvoluted tübülünün fırçamsı kenarında ve semende bulunur. Sarkoidoziste artan ACE'nin kaynağının sarkoid lenf nodlarındaki epitelooid hücreler olduğu saptanmıştır⁴⁷. Serum ACE düzeyi, ACE açığa çıkarıcı granülomların toplam kütlelerinin bir göstergesidir. Serum ACE düzeyi 50 ünite/litrenin üstünde olan 221 üveitli hastada yapılan bir çalışmada test, % 84 oranında sensitif, % 95 oranında spesifik bulunmuştur⁴⁸. Sarkoidozisli olguların izleminde ve nükslerin değerlendirilmesinde ardışık serum ACE düzeyi tayini önemlidir. Kor-

tizonun serum ACE düzeyine etkisi dolaylı bir etkidir, epiteloid hücre granülomları üzerindeki etkisinin göstergesidir.

Serum ACE düzeyi çocuklarda erişkinlere göre daha yüksektir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak büyüyen ve çoğalan kapiller endotel hücrelerinden salındığı düşünülmektedir⁴⁹. Yükselmüş serum ACE düzeyi tek başına sarkoidozis için spesifik değildir, ancak klinikle beraber yorumlandığında çok değerlidir.

Lizozim

Lizozim (LZM) monositlerden ve polimorfonükleer lokositlerden salgılanan düşük moleküler ağırlıklı katyonik bir enzimdir. Aktif sarkoidozisli olgularda genellikle yüksektir. Serum LZM düzeyindeki yükselme, serum ACE düzeyindeki yükselme kadar anlamlı değildir. 8 mg/L üzerinde serum LZM için sensitivite % 60, spesifite ise %76 düzeyinde bulunmuştur⁴⁸. Serum LZM düzeyinin sistemik hastalığın yaygınlığı ve aktifliği ile orantılı olduğu ve sistemik kortikosteroid tedavisiyle azaldığı gözlenmiştir.

Hiperkalsemi ve Hiperkalsüri

Sarkoidoziste hiperkalsemi olguların %10'undan azından görülmekte olup alveoler makrofajlar ve diğer granülomatöz dokulardan 1,25-dihidroksivitamin D salınımının sonucudur⁵⁰. 1,25 dihidroksivitamin D üretimindeki artışın, bağışıklık sisteminin inflammatuar cevabı baskılamak için geliştirdiği kompenzatuvar bir cevap olduğu düşünülmektedir. Sarkoidoziste, barsaklardan kalsiyum emiliminin yanı sıra ve böbreklerden atılım da artmakta ve hiperkalsemi gibi hiperkalsüri de görülebilmektedir.

Hücrel Bağışıklık:

Aktif sarkoidoziste, hücrel bağışıklıkta,

lenfosit sayısındaki azalma, lenfositlerin antijenlere cevabında kalitatif bozukluklar ve atipik lenfositler nedeniyle azalma görülebilir⁵¹.

Günümüzde hücrel bağışıklığın değerlendirilmesinde en pratik yöntem deri testidir. Aktif sarkoidozisli olgularda, intradermal kandida, trikofiton türleri ve kabakulak virusuna anergi görülür. Daha önce ppd (+) olgular akut sistemik sarkoidoziste negatifleşebilirler.

Hiperglobulinemi

Aktif sarkoidoziste hiperglobulinemi tipik bir bulgudur. Bu immünoglobulinler arasında çeşitli infeksiyöz ajanlara karşı üretilen antikorların yanı sıra, IgM anti-T-hücre antikorları da olup, bunların inflamasyon sahasındaki B hücrelerinin aktive olmuş T hücrelerince nonspesifik poliklonal uyarımından kaynaklandığı düşünülmektedir⁴.

Kveim Testi

İlk kez 1941'de tanımlanan bu testte, dalak ya da lenf nodlarından elde edilen insan sarkoid süspansiyonu ısı sterilizasyonu sonrası deri içine uygulanır. 4-6 hafta sonra enjeksiyon yerinden alınan biyopside kazeifikasyon göstermeyen granülom olup olmadığına bakılır⁵². Olguların % 80'inde pozitifdir³³. İnfeksiyöz ajan geçirilebilmesi, en az 1 ay beklemek zorunluluğu ve Kveim antijeninin elde edilmesindeki zorluklar nedeniyle klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Biyopsi

En sık kullanılan yöntem, hiler lenfadenopati bölgesinden bükülebilen fiberoptik bronkoskop ile alınan transbronşiyal biyopsidir. Uyumlu bulgu varlığında karaciğer ya da deriden de biyopsi alınabilir. Konjonktiva ya da lakrimal bezde granülomatöz inflamasyon görülmesi de tanıyı destekler. Klinik

bulgusu olmayıp vücudun diğer bölgelerinden alınan biyopsileri sarkoidozla uyumlu olgularda konjonktival biyopsisi % 20-71 oranında pozitif bulunmuştur^{53,54}. Sarkoidozis şüphesi olan olgularda bu oran %10 civarındadır. Klinik sarkoidozisli olguların % 22'sinde transkonjonktival lakrimal bez biyopsisi pozitif bulunmuştur¹⁵. Bu oran, lakrimal bezin klinik ya da galyum sitrat incelemesindeki tutulumunda artmaktadır.

Prognoz:

Semptomatik sarkoidozis olgularının üçte ikisi 2-3 yıl içinde belirgin derecede düzelmekte yada hastalıktan tamamen kurtulmaktadır. Kalan grupta hastalık çok uzun süre aktif olarak devam edebilir. Bu grupta çok az hastada genel pulmoner yetmezlik, kor pulmonale, böbrek yetmezliği, miyokard tutulumuna bağlı kardiyak arrest gibi ölümcül komplikasyonlar gelişebilir. Tanı anındaki pulmoner tutulumun derecesi ve ekstrapulmoner tutulumun yaygınlığı prognoza etkilidir. Evre I'de prognoz en iyi, evre IV'te ise en kötüdür.

Tedavi

Tedavi hastaya göre planlanmalı, semptomların yanı sıra etkilenen organa kalıcı yapısal hasar ve mortalite göz önünde bulundurulmalıdır.

Kortikosteroidler

Sarkoidoziste iki ana tedavi endikasyonu semptomatik pulmoner hastalık ve üveit olup, her ikisinin de asıl tedavisi kortikosteroidlerdir². Hiler lenfadenopatili ancak pulmöner fonksiyon testleri normal sınırlarda olan asemptomatik hastalar tedavi gerektirmez, izlem yeterlidir. Kortikosteroid dozu klinik belirtileri ve bulguların yanı sıra solunum fonksiyon testleri, akciğer grafisi, serum ACE düzeyi ve

nadiren bronkoalveoler lavaj sonuçlarına göre ayarlanır. Evre II-IV pulmoner hastalıkta ve diğer organ tutulumlarında 0.5-1 mg/kg oral prednizon klinik cevap alınana kadar (genellikle 2-4 hafta) verilip aylar içinde yavaş yavaş hastalığı kontrol eden en düşük doza initir. Nükslerde doz arttırım gerekebilir. Tedavi yıllarca sürebilir. 6 hafta sonunda yanıt yoksa, pulmoner fibrozis olasılığı akla gelmeli ve tedavi kesilmelidir.

Akut ön üveitte ilk seçenek topikal kortikosteroidlerdir, iris nodülleri ve glokomla beraber giden olgularda perioküler uygulama gerekebilir. Kronik ön ya da arka üveitin tedavisi daha zordur. Bilateral kronik üveit sistemik steroid tedavisi gerektirebilir. Sarkoidozis steroidlere çok iyi cevap veren bir hastalıktır. Hızlı cevap istenen durumlarda intravenöz yüksek doz puşe tedavi uygulanabilir.

Sarkoidozise bağlı üveite ikincil katarakta, katarakt cerrahisi ve arka kamara lens uygulamasının inflamasyon tamamen kontrol edildiğinde iyi tolere edildiği bildirilmiştir⁵⁵.

Cerrahi öncesi inflamasyonun en az 3 ay tamamen kontrol altında olması gereklidir. Ek olarak cerrahi öncesi 1 hafta topikal %1 prednizolon sodyum fosfat ve oral prednizolon (günde 1 mg/kg) önerilmektedir⁵⁴. Katarakt ve vitreus opasiteleriyle birlikte olan kronik üveitte ise ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu ya da pars plana lensektomi ile beraber vitrektomi uygulanabilir.

Üveitik glokomda topikal beta blokerlerin yanı sıra aktif inflamasyonu baskılamak için steroidler gereklidir. Miyotikler göreceli olarak kontrendikedir. Laser trabeküloplastisi ve konvansiyonel filtran cerrahi genellikle etkili değildir. Kronik iridosiklitte ise ön ve arka sinşilere ikincil açı kapanması glokomu geliştirebilir. Trabeküloplastisi, antimetabolitlerle

filtran cerrahi, siklodestrüktif işlemler ve valf implantasyonu ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir⁵⁶. Sarkoidoziste görülebilen optik disk neovaskülarizasyonları oral kortikosteroid tedavisine iyi cevap verirler^{10,39}. Optik disk ve retina neovaskülarizasyonlarını floresein anjiyografi ile mutlaka değerlendirmek gerektiği, kapiller nonperfüzyon varlığında laser ışık koagülasyonu ile gerileme sağlandığı bildirilmektedir²⁸. Subretinal neovaskülarizasyon için de eğer tedavi edilebilir lokalizasyonda ise laser ışık koagülasyonu gereklidir³³.

Sitotoksik ve kemoterapötik ajanlar

Uzun süreli steroid tedavisi gerektiren kronik olgularda yan etkileri azaltmak için metotreksat, siklosporin A, ve klorambusil gibi bağışıklığı baskılayan ilaçlar eklenmektedir^{33,57}. Kortikosteroid tedavisine cevap vermeyen pulmoner hastalık ve deri lezyonlarında oksifenbutazon, klorokin ve metotreksat ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir⁵⁸.

Refrakter pulmoner ve nörosarkoidoziste de metotreksat, klorambusil, azathioprin, ve siklosporinin etkili olduğu gösterilmiştir^{59,60}.

Kortikosteroid dirençli görmeyi tehdit eden oküler inflamasyonda da azathioprin ve siklosporin kullanılmaktadır.

Radyasyon

Yüksek doz steroid tedavisine cevap vermeyen santral sinir sistemi sarkoidozu radyoterapiden fayda görebilir. Parenkimal, meningeal ve optik sinir tutulumlarında geçici olabilsen de başarı sağlamıştır⁶¹.

KAYNAKLAR

1. Copeland R.A Jr: The Classics: Tuberculosis, Syphilis, and sarcoidosis. *Ophthalmol Clin North Am* 1993;6:69-80.
2. Foster CS: Ocular manifestations of sarcoidosis pre-

ceeding systemic manifestations. In: Grassi C, Rizzato G, Pozzi E (eds): *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders: Proceedings of the XI World Congress*. New York: Excerpta Medica, 1988,171-81.

3. Siltzbach LE, James DG, Neville E, et al: Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974;57:847-52.

4. Crystal RG: Sarcoidosis. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol 2. New York: McGraw-Hill, 1987, 1445-50.

5. Saboor SA, Wohnson N McI, Mc Fadden J: Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet* 1992;339:1012-5.

6. James DG, Neville E, Langly DA: Ocular sarcoidosis. *Trans Ophthalmic Soc UK* 1976;96:133.

7. Karma A: Ophthalmic changes in sarcoidosis. *Acta Ophthalmol* 1979;57:141:1-94.

8. Pazarlı H: Sarkoidozis ve göz tutulması. *T Klin Oftalmoloji* 1992; 1:122-5.

9. Nurözler M, Eldem B: Sarkoidoziste göz bulguları. XXV. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresi Bülteni. Cilt III 1991:294-7.

10. Jabs DA, Johns CJ: Ocular involvement in chronic sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* 102:297-301,1986.

11. Rothova A, Alberts C, Glasius A, et al: Risk factors for ocular sarcoidosis. *Doc Ophthalmol* 1989;72:287-96.

12. Hunninghake GW, Crystal RG: Pulmonary sarcoidosis-a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Engl J Med* 1981;305:429-34.

13. James DG, Graham E, Hamblin A: Immunology of multisystem ocular disease. *Surv Ophthalmol* 1985;30:155-67.

14. Chan CC, Wetzig RP, Palestina AG, et al: Immunohistopathology of ocular sarcoidosis:report of a case and discussion of immunopathogenesis. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1398-402.

15. Weinreb RN, Tessler H: Laboratory diagnosis of ophthalmic sarcoidosis. *Surv Ophthalmol* 1984;28:653-64.

16. Sharma OP: *Sarcoidosis Dis Mon* 1990;36:469-535.

17. Kirkpatrick CJ, Curry A, Bisset DL: Light-and electron-microscopic studies on multinucleated giant cells in sarcoid granuloma: new aspects of asteroid and Scha-

- umann bodies. *Ultrastruc Path* 1988;12:581-97.
18. Gass JDM, Olson CL. Sarcoidosis with optic nerve and retinal involvement. *Arch Ophthalmol* 1987;94:948-1402.
 19. Graham E, James DG: Neurosarcoidosis. *Sarcoidosis* 1988;5:121-31.
 20. Mende D, Suchenwirth RM: Comparative analysis of the clinical profile based on 537 cases from the world literature up to 1963 and from 1976-1988. *Fortshchr Neurol Psychiatr* 1990;58:7-18.
 21. Akova YA, Kansu T, Duman S: Pseudotumor cerebri secondary to dural sinus thrombosis in neurosarcoidosis. *J Clin Neuro-ophthalmol* 1993;13:187-9.
 22. Isdale AH, Iveson JM: *Gastroenterol* 1991;86:1679-82.
 23. Nidiry JJ, Mines S, Hackney R, et al Sarcoidosis: a unique presentation of dysphagia, myopathy, and photophobia. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1679-82.
 24. Geggel HS, Mensher JH: Cicatricial conjunctivitis in sarcoidosis recognition and treatment. *Am Ophthalmol* 1989;21:92-4.
 25. Mayers M: Ocular sarcoidosis. *Int Ophthalmol Clin* 1990;30:257-63.
 26. Karma A, Huhti E, Pokkula A: Course and outcome of ocular sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* 1988;106:467-72.
 27. Spalton DJ, Sanders MD: Fundus changes in histologically confirmed sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1981;65:348-58.
 28. Duker JS, Brown GC, McNamara JA: Proliferative sarcoid retinopathy. *Ophthalmology* 1988;95:1680-6.
 29. Obenauf CD, Shaw HE, Snyder CF, et al: Sarcoidosis and its ophthalmic manifestations. *Am J Ophthalmol* 1978;86:648-55,1978.
 30. Krupin T, Feitl ME, Karalekas D. Glaucoma associated with uveitis. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T (eds) *The Glaucomas* Mosby St. Louis 1996;1241-4.
 31. Zeitar JH, Bhavsar A, McDermott ML, et al: Ocular sarcoidosis manifesting as an anterior staphyloma. *Am J Ophthalmol* 1991;112:345-7.
 32. Gould H, Kaufman HE: Sarcoid of the fundus. *Arch Ophthalmol* 1961;65:161-4.
 33. Nussenblatt RB, Whitcup SM, Plestine AG: Sarcoidosis In: *Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice*. Craven L (ed). Mosby St. Louis, 1996, 289-98.
 34. Letocha CE, Shields JA, Goldberg RE: Retinal changes in sarcoidosis. *Can J Ophthalmol* 1975;10:184-92.
 35. Campo RV, Aaberg TM: Choroidal granuloma in sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* 1984;97:419-27.
 36. Marcus DF, Bovino JA, Burton TC: Sarcoid granuloma of the choroid *Ophthalmology* 1982;89:1326-30.
 37. Frank KW, Weiss H: Unusual clinical and histopathologic findings in ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1983;67:8-16.
 38. Gragoudas ES, Regan CDJ: Peripapillary subretinal neovascularization in presumed sarcoidosis. *Arch Ophthalmol* 1981;99:1194-7.
 39. Doxanas MT, Kelley JS, Prout TE: Sarcoidosis with neovascularization of the optic nerve head *Am J Ophthalmol* 1980;90:347-51.
 40. Rush JA: Retrobulbar optic neuropathy in sarcoidosis. *Ann Ophthalmol* 1980;12:390-4.
 41. Stannard K, Spalton DJ: Sarcoidosis with infiltration of the external ocular muscles. *Br J Ophthalmol* 1985;69:562-6.
 42. Neville E, Walker AN, Geraint J: Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: An analysis of 818 patients *Q J Med* 1983;208:525-33.
 43. Engelken JD, Yuh WT, Carter KD, et al: Optic nerve sarcoidosis: MR findings. *Am J Neuroradiol* 1992;13:228-30.
 44. Karma A, Poukkula AA, Ruokonen AO: Assessment of activity of ocular sarcoidosis by gallium scanning. *Br J Ophthalmol* 1981;71:361-7.
 45. Nosal A, Schleissner L, Mishkin F, et al: Angiotensin converting enzyme and gallium scan in noninvasive evaluation of sarcoidosis. *Ann Intern Med* 1979;90:328-31.
 46. Sulavik SB, Spencer RP, Weed DA, et al: Recognition of distinctive patterns of gallium-67 distribution in sarcoidosis. *J Nucl Med* 1990;31:1909-14.
 47. Silverstein E, Friedland J, Lyons HA, et al: Markedly elevated angiotensin converting enzyme in lymph nodes containing nonnecrotizing granulomas in sarcoidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976;73:2137-41.
 48. Baarsma GS, Hey EL, Glasius E, et al: The predictive value of serum angiotensin converting enzyme and Iysozyme levels in the diagnosis of ocular sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* 1987;104:211-7.
 49. Weinreb RN, Kimura SJ: Uveitis associated with sarcoidosis and angiotensin converting enzyme. *Am J Ophthalmol* 1980;89:180-5.

50. Bell NH: Endocrine complications of sarcoidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:645-54.
51. Goldstein RA, Janicki BW, Morro J, et al: Cell mediated immune responses in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:55-62.
52. Siltzbach LE: The Kveim test is a reliable means of diagnosing sarcoidosis. In: Ingelfinger F (ed): *Controversy in Internal Medicine*. Philadelphia, WB Saunders, 1974,349-60.
53. Nichols CW, Eagle DC, Yanoff M, et al: Conjunctival biopsy as an aid in the evaluation of the patient with suspected sarcoidosis. *Ophthalmology* 1980;87:287-91.
54. Karcioğlu ZA, Brear R: Conjunctival biopsy in sarcoidosis *Am J Ophthalmol*, 1985; 99: 68-73.
55. Akova YA, Foster CS: Cataract surgery in patients with sarcoidosis-associated uveitis. *Ophthalmology* 1994;101:473-9.
56. Kanski JJ, McAllister JA: Trabeculodialysis for inflammatory glaucoma in children and young adults. *Ophthalmology* 1985;92:927-30.
57. Hemady R, Tauber J, Foster CS: Immunosuppressive drugs in immune and inflammatory ocular disease. *Surv Ophthalmol* 1991;35:369-89.
58. Toews GB, Lynch JP: Methotrexate in sarcoidosis. *Am J Med Sci* 1990;300:33-36.
59. Toews, Cunnah D, Chew S, Wass J: Cyclosporine for central nervous system sarcoidosis. *Am J Med* 1988;85:580-1.
60. York EL, Kovithavongs T, Man SF, et al: Cyclosporine and chronic sarcoidosis. *Chest* 1990;98:1026-29.
61. Gelwan MJ, Kellen RI, Burde RM, et al: Sarcoidosis of the anterior visual pathway: success and failures *J Neurosurg* 1988;51:1473-80.