

KLİNİKOPATOLOJİK TARTIŞMALAR SERİSİ-2 BACAKLARINDA LEZYONLAR VE YAN AĞRISIYLA BAŞVURAN BİR KADIN

Serap DEMİR¹., Çiğdem GÖKÇE¹., Ender ELLİDOKUZ¹., Fatma AKTEPE²., ALİ KUTSAL³

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi, İç Hastalıkları ABD, Afyon

² Afyon Kocatepe Üniversitesi, Patoloji ABD, Afyon

³Süleyman Demirel Üniversitesi, göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi ABD, Isparta

ÖZET:Bu klinikopatolojik tartışmanın konusu, kırmızı-mor cilt lezyonları, plevral tip yan ağrısı ve halsizliği olan bir kadın hastadır.

SUMMARY:The subject of this clinicopathological case discussion is a female patient with reddish-purple skin lesions, pleuritic type flank pain and malaise.

BİLMECE OLGUNUN SUNUMU:

I) Olgunun öyküsü: N.B., 41 yaşında kadın, evli, 3 çocuklu, ev hanımı,'da oturuyor.

Başlıca yakınmaları: Yan ağrısı, halsizlik, bacaklarında yaralar

Şimdiki hastalığının öyküsü: On gündür, sol kaburgasının altında, bıçak saplanıyormuş gibi, nefes almakla artan ağrısı varmış. Ağrı aniden başlamış. Ağrı artar korkusuyla nefes almakta güçlük çekiyormuş. Yüksek ateş, öksürük, balgam, hemoptizi, gece terlemesi, çarpıntı, göğüs ağrısı veya nefes darlığı tanımlamadı. Halsizlik 2 yıldır varmış; ev işlerini yapmakta güçlük çekmesine neden olacak düzeydeymiş. Bacaklarında, diz altı kısımlarında daha çok olmak üzere 2 yıldır yaralar çıkıyormuş; kırmızı-mor renkte, ağrılı, bir nohut kadar büyüklükte kabartılar şeklinde beliriyor; giderek renkleri yeşil ve sonunda kahverengi hale gelirken, kabarık olmayan düz

lekelere dönüşüyorlarmış. Hastanın yakınmaları daima ili merkezindeki evinde değil, köydeki diğer evlerinde kaldığı dönemlerde ortaya çıkıyormuş. Yakınmaları nedeniyle başvurduğu ilk hastanede önerilen tedavinin devamını reddederek, ikinci görüş için başvurmuş.

Özgeçmişi: Bir yıl önce kansızlık ve vitamin B₁₂ eksikliği saptanmış.

Sigara öyküsü: Yok.

Alkol öyküsü: Yok.

Allerji öyküsü: İlaç allerjisi yok. Ancak yakınmalarının köy ortamındaki toza allerjiden kaynaklandığını düşünüyormuş.

G: 3 P: 3 Son adet tarihi: Başvurusundan 15 gün önce; beklenen zamanda.

Gebelikten korunma yöntemi: Eşi tarafından uygulanan koruyucu yöntem tanımladı.

İlaç öyküsü: Vitamin B₁₂ (1000 µg/ay, İM) önerilmiş; son aylarda yaptırmamış. 45 gün önce, bacak yaraları için 10 gün boyu prednisolone içeren tabletler ve 4 gün süreyle prokain penicillin 2 × 800,000 Ünite/gün İM kullandığı elindeki reçeteden anlaşıldı. İlaçlardan yarar görmemiş.

Soygeçmişi: Annesinde hipertansiyon; orta yaşta felç olup ölmüş. Babasında kolesterol fazlaymış.

Sistemlerin gözden geçirilmesinde saptanan ek bulgular: Ruhsal olarak kendisini son 2 yıldır çok kötü hissediyor; sık sık ağlıyormuş. İştahsızlığı yıllardır varmış ama kilo kaybı olmamış.

Sosyal öykü: Okuma yazma biliyormuş. Hiç çalışmamış. Eşi emekli öğretmenmiş. Sağlık güvencesi varmış. Doğrudan temas ettiği toksik madde tanımlamamış. Hayvan beslemiyormuş ancak köylerinde kedi ve köpeklerle teması varmış. Yakınmalarının köyündeki evle ilgisi olduğuna inanıyormuş; ısıtması yeterli olmayan, bakımsız ve eski bir köy eviymiş. Köy yollarının tozu evlerine giriyormuş. İl merkezinde modern bir evleri olmasına rağmen eşi kendisini köyde kalmaya zorluyormuş. Aile içi ciddi çatışma tanımlayan hasta, eşi tarafından sık olarak fiziksel şiddete uğratılıyormuş. Bacak yaraları, darbeler sonrasında ortaya çıkıyormuş.

II) Fizik muavene bulguları: S:16/dak

N: 100/dak A: 36.5 °C

TA: 120/80 mmHg (yatarak), 120/80 (ayakta) Boy: 1.52 m Ağırlık: 87 kg

Cilt: Altta daha fazla olmak üzere tüm ekstremitelerinde, çok sayıda, genelde ekstensor yüzlerde, 1-2 cm çaplı lezyonlar mevcut; çoğu kırmızı-mor renkte, dokunmakla duyarlı, üzerinde ısı artışı olan nodüller şeklinde (**Resim 1**); yeşil ya da kahverengi maküller de var. El parmakları uçlarında, normal ısıda, mor renkte, sınırları keskin

olmayan, duyarlı olmayan endüre alanlar mevcut.

Baş-boyun: Normal

Kalp-damar sistemi: S₂ sert olması dışında özellik yok.

Solunum sistemi: Ağrı nedeniyle derin inspirium yapamıyor, bu nedenle sol sinüs tam değerlendirilemedi. Başka özellik yok.

Batın: Dalağın kosta kenarında ele gelmesi dışında özellik yok.

Dış genital organlar: Normal

Kas-iskelet sistemi, ekstremiteler ve sinir sistemi: Aktif artrit veya eklem deformitesi bulgusu yok. Nörolojik defisit yok.

III) İnceleme ve Görüntüleme Sonuçları:

Tam kan sayımı: Beyaz küre: 6100/mm³, Hb: 12.5 g/dl, MCV: 87.1 fl, Trombosit: 330,000 /mm³

Eritrosit sedimentasyon hızı: 101 mm/saat
CRP (C-reaktif protein): 78 mg/L.

Basit idrar incelemesi : Normal sınırlarda

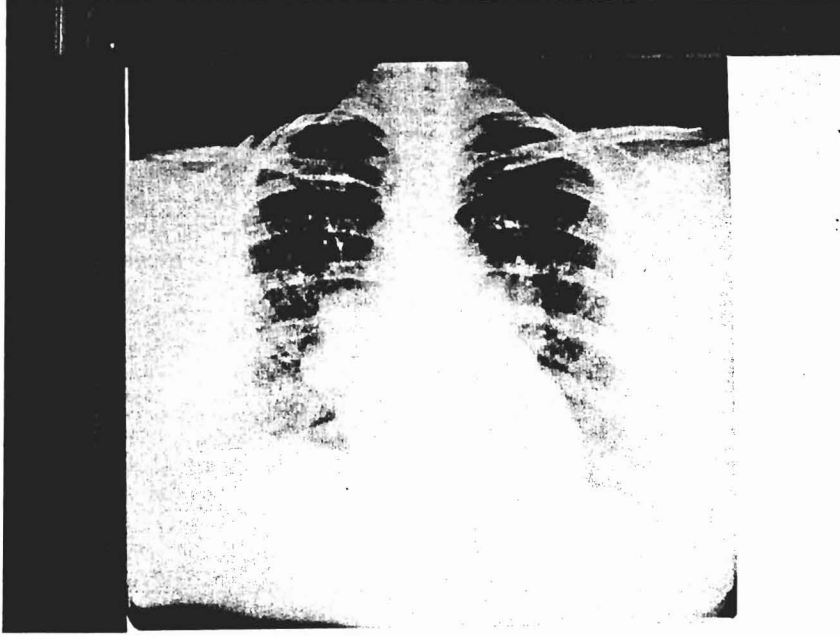
Rutin kan biyokimyası: Açlık kan şekeri: 102 mg/dl, BUN: 7.71 mg/dl, Kreatinin: 0.80 mg/dl, Ürik asit: 4.8 mg/dl, Total protein: 8.8 g/dl, Albumin: 4.3 g/dl, Globulin: 4.5 g/dl, Trigliserid: 99 mg/dl, Total kolesterol: 221 mg/dl, Kalsiyum: 9.8 mg/dl, Fosfor: 4.2 mg/dl, Amilaz: 53 U/L, Alkalen fosfataz: 130 U/L, AST: 21 U/L, ALT: 9 U/L, LDH: 436 U/L, Total bilirubin: 0.6 mg/dl, Direkt bilirubin: 0.2 mg/dl, Na: 137 mEq/l, K: 4.37 mEq/l, Cl: 96.2 mEq/l

EKG: Normal sinüs ritminde, normal trase
Akciğer grafisi: Resim 2'de sunulmuştur.

IV) İzlem Bulguları:

Başvurduğu gün yapılan yukarıdaki incelemelerden biri ile en olası tanıya yaklaşılmış; kesin tanı için ileri bir tetkik

gerekmiştir. Tanıya ulaşıldıktan sonra tedavisine başlanan hastanın tüm yakınmaları kaybolmuştur.



Resim 2: Hastanın akciğer grafisinin görünümü (açıklama için metne bakınız)

- 1) **TANINIZ NEDİR?**
- 2) **HANGİ İNCELEMEYLE TANI KONABİLİR?**

YORUM VE TARTIŞMA:

Tanıya yaklaşımda, tıbbi öykü ilk ve en önemli basamaktır (1). Hastanın yakınmaları başta olmak üzere, anlattıklarının tümünde saklı, çok değerli ip uçları vardır.

Öncelikle, yakınmalarının üzerinde durulmalıdır. Yakındığı ağrının tanımı, 'plevritik tipte ağrı' ile uyumlu olup, plevral ya da perikardial sorunlarda görülen tipteki ağrıdır (2). Ağrının yatınca artıp, oturunca azalan, omuza vuran karakterde olmaması, perikardial kökenli olmasından uzaklaştırıcı özellikleridir. Fizik muayenede sol kostofrenik sinüsün kapalı olduğu kuşkusunu veren

bulguyla birlikte, akciğer grafisinde sol sinüsün künt olması, plevral effüzyon ve/veya kalınlaşmayla seyreden plevral inflamasyona bağlı ağrı akla getirmektedir. Hastanın akciğer grafisi, plevral aralıkta sıvı birikimi varsa bile, önemli miktarda olmadığını düşündürmektedir; yine de, sol yana yatarılarak çekilecek bir film ya da bilgisayarlı tomografi gibi yöntemlerle az miktarda sıvısı olduğu ortaya çıkarılabilir. Plevral sıvının varlığı gösterilirse, torasentezle örnek alınıp, hücre sayısı ve formülünün belirlenmesi; biyokimyasal, mikrobiyolojik, sitolojik incelemelerden geçirilmesi uygun olur (3). Plevral sıvıların iki formu ile, başlıca nedenleri **Tablo 1**'de sunulmuştur (4). Hastanın, **Tablo 1**'de sıralanan transuda tipi plevral sıvı nedenlerinden, kalp yetmezliği,

siroz, nefrotik sendrom ve superior vena cava sendromu ile uyumlu klinik ya da inceleme bulgusu yoktur; ağrısı, pulmoner tromboembolide görülen tipte olmakla birlikte, eşlik etmesi beklenen diğer yakınmalar olan nefes darlığı, öksürük ve hemoptizinin olmayışı, bu olasılığı da azaltır. Şiddete uğrama öyküsü, böbrek ve/veya üreter zedelenmesi ve idrarın plevral aralığa, diafragmadaki konjenital ya da travmaya ikincil açıklıklardan geçmesi sonucu ürinotoraks (5) gelişmesi olasılığını akla getirir ama, genelde ürinotoraksın sepsisle komplike olması beklenirken, hastada sepsisle uyumlu tablo yoktur. Diğer bir transuda tipi plevral sıvı nedeni olan hipotiroidi ise, genelde otoimmün kökenli olması ve aynı kökene bağlı gelişebilen B₁₂ eksikliğine eşlik edebilmesi nedeniyle (6), B₁₂ eksikliği saptanma öyküsü olan hasta için düşünülmesi gereken bir olasılıktır; ancak bradikardi, hipotansiyon ve hipotermi gibi bulgularının olmayışı nedeniyle bir kenara konabilir.

Tablo 1'de özetlenen eksuda tipi plevral sıvı nedenlerine gelince, kilo kaybı olmayışı, hastada primer ya da metastatik özellikte neoplastik plevra hastalığı olmadığını düşündürmekte; belirtileri, ağrısı dışında, pulmoner emboli ile uymamakta; öyküsü, gastrointestinal sorunlar ve kalp zedelenmesi ile, ilaçlar, radyasyon ve cerrahi gibi iatrojenik nedenlerin elenmesini, laboratuvar verileri de böbrek yetmezliğinin elenmesini sağlamaktadır. Hastanın, plevral sıvı birikiminin yanı sıra, bronşiektazi, sarı ve kalın tırnaklar, bacaklarda lenfödem ile seyreden, ender rastlanan bir lenfatik drenaj bozukluğundan kaynaklanan 'sarı tırnak sendromu' (7) lehine de bulgusu yoktur.

Eksuda tipi plevral sıvı nedenleri arasında, tanımlanan hasta için en güçlü olasılıklar, infeksiyonlar ile, infeksiyon-dışı inflamatuvar hastalıklardır. İnfeksiyonlar arasında, bakteriyel kökenli plevral sıvı birikimi, genelde pnömoniye eşlik etmesi, yüksek ateş ve genel durum bozukluğuyla seyretmesi nedeniyle ilk anda elenebilir; kilo kaybı ve gece terlemesi olmaması da

tüberküloza bağlı plevral tutulum olasılığını azaltır. Diğer infeksiyon etkenlerine bağlı plevral effüzyonlar da, hemen daima akciğer parenkimini ilgilendiren klinik ve radyolojik bulgularla birlikte olmaları beklendiğinden, hasta için düşük olasılıktadırlar.

İnfeksiyon-dışı inflamatuvar hastalıklar, söz konusu hasta için en olası plevral sıvı nedenini oluşturur; aralarından romatoid artrit, eklem tutulumu olmaması; Churg-Strauss Sendromu, astım olmaması; Wegener granülomatosisi ise, böbrek etkilenmesi bulgusu ile akciğer grafisinde kaviter lezyona rastlanmaması nedeniyle, en başta elenebilir. Yakınmaları öncesinde ilaç kullanımı öyküsü olmaması, ilaca-bağlı lupustan da uzaklaştırır. Plevral sıvı birikimiyle seyreden infeksiyon-dışı inflamatuvar hastalıklar içinden, hasta açısından üzerinde durulması gerekenler, sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren Sendromu, immünoblastik lenfadenopati ve sarkoidozistir.

Hasta için özellikle SLE olasılığı dikkatle tartılmalıdır. Doğurgan çağda bir kadın olması ile, plevrayla birlikte cildi tutan, dalak büyümesi ve halsizlikle seyreden multisistemik bir hastalığının olması, SLE akla getirmektedir (8). Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve serum globülin değerlerinin yüksekliği, aktif SLE olasılığını desteklemektedir. Daha önce B₁₂ yetersizliği saptanmış olması, hastanın otoimmün sorunlara yatkın olduğunu düşündüren ve SLE olasılığını güçlendiren bir diğer veridir; ikisinin birlikte görülmesi beklenebilir (9). SLE, hastanın cilt bulgularını da açıklayabilecek bir tanısal olasılıktır. Önce, fizik muayenede saptanan iki önemli cilt bulgusundan, **Resim 1**'de sunulan üzerinde durulacak olursa, lezyonların tanım ve görünümleri, en fazla, '**eritema nodosum**' (EN) ile uyumludur. EN, inflamatuvar özellikte ve ağrılı nodüllerden oluşan bir cilt reaksiyonudur; cilt altı yağ lobülleri arasındaki septaları ilgilendiren bir süreç biçiminde gelişerek, cilt altı yağ dokusunun iltihabı anlamına gelen pannikülite yol açar; karakteristik olarak alt ekstremitelerin ekstensör (ön) yüzlerinde ve simetrik olarak yerleşir (10). EN, pek çok etkenle ilgili olarak

ortaya çıkabilir (10-15). **Tablo 2'**de özetlenen EN nedenleri (10-14) arasında yer alan SLE, ilk olarak EN ile kendini gösterebilir (15). Hastanın parmaklarında tanımlanan lezyonlar ise, '**lupus pernio**' ile uyumludur (16). Lupus pernio, parmak uçlarının yanı sıra, burun, yanaklar, dudaklar, göz kapakları ve kulaklarda da rastlanabilen; kronik; inatçı; küçük

nodüllerden, geniş plaklara kadar değişen boyutlarda; kırmızı-mor renkli lezyonlar biçimindedir; soğukta daha çok olmak üzere, SLE kapsamında görülebilir (17,18). Diğer yandan, SLE lehine sıralanan tüm özelliklerine karşın, hastaya SLE tanısı koymak için yeterli veri yoktur (19).



Resim 1: Hastanın alt ekstremitelerinin görünümü (açıklama için metne bakınız)

Plevral sıvı birikimiyle seyreden diğer infeksiyon-dışı inflamatuvar hastalıklar olarak yukarıda sayılan Sjögren Sendromu, immünoblastik lenfadenopati ve sarkoidozisise dönülecek olursa, ilkinin hastada varolma olasılığı, en karakteristik bulgusu olan ve göz yaşı azlığıyla kendini gösteren keratokonjunktivitis sicca (20) tanımlanmadığından, düşüktür. İmmünoblastik lenfadenopati (21) için genel durumu beklenenden iyidir. Sarkoidozis ise aşağıda geri dönülecek olan önemli bir olasılıktır.

Hastanın tanısına varmakta, diğer belirti ve bulgularından çok, EN yararlı olabilir çünkü seçilmiş durumlarda görülür; karşılaştırılacak olursa, plevritik tipte ağrı ya da halsizlik yapan

nedenler çok daha fazla sayıdadır. **Tablo 2** tekrar dikkatle incelendiğinde, EN öncesi ilaç alma öyküsü olmadığından hastada ilaca bağlı EN olasılığının ilk anda elenebileceği görülür; infeksiyonu destekleyen belirgin bulgusu yoktur. Yine de, hastanın köy ortamında yaşadığı ve kedilerle karşılaştığı sırada lezyonlarının ortaya çıkması öyküsü ilginçtir; bu durum, kedi tırmığıyla bulaşan ve EN ile komplike olabilen sporotrikozis (22) akla getirirse de, eklem ağrısının ve periferik lenfadenopatinin yokluğu, bu olasılığı azaltır. Köyde artan yakınmalar, kuş dışkılarıyla kirlenmiş ortamlardan bulaşan kriptokokkozis de düşündürebilir çünkü EN, plevral sıvı birikimi ve halsizlik yakınmalarını

açıklayabilir; ancak, kriptokokkozisin tipik bulgusu olan menenjit lehine veri olmayışı, bu olasılığı da eler (23). Bitkisel ilaçlara ikincil EN da bildirilmiştir; hastanın köyde tükettiği otlar da o ortamda kötüleşmesinde rol oynamış olabilir (24) ama akciğer bulguları ve multisistemik tablosu, daha ciddi bir soruna işaret etmektedir.

EN yapan başlıca nedenlerden olan SLE tanısına yetecek sayıda kriter sağlanamadığına ve hastanın genel durumu, neoplastik hastalık için beklenenden daha iyi olduğuna göre, infeksiyon-dışı inflamatuvar hastalıklardan SLE dışında kalanları ele almak gerekir; bu kapsamda yer alan inflamatuvar bağırsak hastalığı lehine belirtisi yoktur. Dolayısıyla, hasta için en olası iki tanı, Behçet Hastalığı ile sarkoidozisidir. Behçet Hastalığı (25), plevra dahil olmak üzere solunum sistemini tutabilen (26), halsizliğe yol açan, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve serum globülin düzeyini arttırabilen multisistemik bir hastalıktır ama, klasik EN değil, EN-benzeri lezyonlarla seyrederek; lezyonların ayırımı, histopatolojik inceleme gerektirir (27,28). Behçet Hastalığı'ndaki EN-benzeri lezyonlarda da, EN'da olduğu gibi pannikülit vardır ancak, hemen daima vaskülitte birlikte olması ve şiddetli inflamasyon olmayan alanlarda da vaskülitte rastlanması tipiktir; oysa ki EN'da vaskülit beklenmez (27). Dahası, cilt altındaki inflamatuvar infiltrasyona hakim olan hücreler, Behçet Hastalığı'na ikincil EN-benzeri lezyonlarda polimorfonükleer lökositler, gerçek EN'da ise lenfositlerdir (28). Hastanın belirti ve bulgularının çoğu Behçet Hastalığı ile açıklanabilse de, bu tanı altında sınıflanabilmesi için gereken, cilt lezyonları dışındaki diğer kriterlerin (ağızda aftlar, genital ülserler, göz tutulumu ve paterji testi pozitifliği) hiç biri yoktur (29). Dolayısıyla, tabloyu en iyi açıklayabilecek olasılık olan sarkoidozis üzerinde düşünmek en doğru olacaktır.

Sarkoidozis, plevra dahil olmak üzere solunum sistemini tutan, EN (10-14,30,31) ve lupus pernio (16,32) nedenlerinin ön sıralarında yer alan, halsizliğe yol açan

multisistemik bir hastalıktır; eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve serum globülin düzeylerinde artmaya yol açabilir. Son 20 yıl içinde sarkoidozis, EN nedenleri içinde sıklık bakımından ilk (12,13) ya da en fazla ikinci (11) sırada yer almaya başladığından, hastanın EN ile uyumlu cilt lezyonları sarkoidozis akla getirmektedir. Akciğer grafisinde her iki hilusu ileri derecede geniş olup, bu görünümün en sık rastlanan nedeni, hilar lenfadenopatilerdir. **Tablo 3'**den anlaşılacağı üzere (33-35), iki taraflı hilar lenf adenopatileri olan kişilerde mutlak düşünülmesi gereken olasılıkların başında, tedaviye genelde yanıt veren özelliği dolayısıyla, sarkoidozis gelir. Sarkoidozisin en fazla etkilediği sistem solunum sistemi olup, en karakteristik etkilerinden biri bilateral hilar lenfadenopatilere yol açmaktır (34,35). Sarkoidozis olgularının %87'sinde intratorasik tutulum bulunmakta, %90-95'inde akciğer grafisinde patoloji saptanabilmektedir (34,35). **Tablo 3'**de yer alan ve bilateral hilar lenfadenopatiye yol açan hastalıklar arasında, mesleksi özelliği de olan, diffüz akciğer hastalıkları üzerinde de kısaca düşünülebilir (36). Örneğin, hastanın köyde kötüleşme öyküsü, küflenmekte olan saman gibi bitkisel maddelerde üreyen mantarların antijenlerine karşı duyarlılıktan kaynaklanan 'çiftçi akciğeri' (36) ya da silika içeren tozla temasından kaynaklanan silikozis (37) akla getirebilir; ikisinde de EN görülmesi mümkündür. Ancak, 'çiftçi akciğeri', öksürük ve nefes darlığı; silikozis ise hilar lenf nodlarının kalsifikasyonu ile karakterizedir; bu özelliklerin yokluğu her ikisinin de olasılığını zayıflatır (36).

Hastada atlanmaması gereken en önemli olasılık, neoplazidir; bu kapsamda, hilar lenf nodlarını doğrudan tutabilen lenfoproliferatif hastalıkların yanı sıra, mide kanseri gibi lenf nodlarına metastaz yapan neoplastik hastalıklar da düşünülmelidir (38,39); başta Hodgkin lenfoma olmak üzere (38) hepsi EN ile komplike olabilir. Ancak, hastanın tam kan sayımının normal olması, lenfadenopati ve organomegalisinin olmaması, genel durumunun iyi olması lösemi ve lenfoma

olasılığını azaltır. Daha önce saptanan B₁₂ yetersizliğinin nedeni atrofik gastrit ise, mide kanseri riski normalden fazladır (40) ama kilo kaybının olmayışı bu olasılığı da azaltır.

Tablo 3'de yer alan iki taraflı hiler lenf adenopati nedenleri içinde, 2 yıl boyu yeterli tedavi olmadan idare etmesi de dahil olmak üzere hastanın tüm belirti ve bulgularını (hilar lenfadenopatiler, plevral tutulum, halsizlik, EN, lupus pernio, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve serum globülin artışı) en iyi açıklayan ön tanı, sarkoidozistir. Köyde cilt lezyonlarının çıktığı yönündeki ifadesinin bile, sarkoidozisle bağdaştırılması zor değildir; kedi, köpek gibi evcil hayvanların varlığının ve diğer ev koşullarının doğrudan etkisi gösterilememiş olsa da (41), killi toprak ve soğuk ortam gibi dış etkenlerin, hastalığın gelişimine katkıda bulunabileceğine dair gözlemler vardır (42,43). Üstelik, sarkoidozisin, kırsal yerleşmelerde kentlerden daha sık görüldüğü iddia edilmiş ancak kanıtlanamamıştır (36,43).

Hastanın öyküsünde dikkati çeken bir ifadesi de, travma sonrası lezyonlarında artış olduğu biçimindedir. Gerçekten de, ciltteki sarkoid lezyonları da, hastalığa ikincil EN ve lupus pernio lezyonları da travmayla ilişkili olarak ortaya çıkabilir ya da artabilir (10,11,14,36,45,46); vene giriş bile yeterli travma etkisi oluşturabilir (45).

Sarkoid lezyonları içinde ancak mikroskopla görülebilen çok küçük yabancı cisimlerin saptanması, farkına varılmayan minör travmaların bile, cilt altına, antijen olarak davranan yabancı maddelerin ekilmesine neden olabileceği görüşünün öne sürülmesine yol açmıştır (47). Daha da ilginç bir bulgu, göz çevresine uygulanan non-penetrant travmanın, sarkoidozisin en korkulan komplikasyonlarından biri olan uveitin ortaya çıkmasına neden olabilmesidir (48). Kısaca, hastanın, uğradığı travmayla hastalığının kötüleşmesini ilişkilendirmesi son derece yerinde bir gözlemdir. Dahası, fiziksel şiddetle birlikte yaşadığı ruhsal travmanın da olumsuz etkilerini yaşaması beklenir. Nitekim, sık sık ağladığını ve iştahsız olduğunu belirtmesi depresyon düşündürmektedir; depresyonu,

sarkoidozise bağlı nöropsikiyatrik tutulumun sonucu olabileceği gibi (36,42,44), uğradığı kötü muamelenin etkisi de olabilir.

Sonuç olarak, tanımlanan hastanın öykü, fizik muayene ve sunulan inceleme verilerinin tümü en iyi sarkoidozisle açıklanabilir. Hastanın önceki B₁₂ yetersizliği tanısı ile şimdiki hastalığı arasında doğrudan ilişki kurmak güçtür ve rastlantısal olabilir; diğer taraftan, ikisinin paylaştığı, henüz tanımlanmayı bekleyen bir genetik yatkınlık temeli de olabilir. Tanının doğrulanması için, ilgili dokulardan alınacak biopsi örneğinin histopatolojik olarak incelenmesi gerekir; klinik olarak ciltteki sarkoid lezyonları ile EN lezyonları karıştırılabileceği için (49), önce cilt lezyonlarının EN değil de, sarkoid lezyonları olabileceği düşünülmeli ve cilt altını içerecek biçimde derin bir cilt-cilt altı biopsi alınmalıdır. Hastada, düşük olmakla birlikte, lenfoma başta olmak üzere neoplastik hastalık olasılığı da vardır; hatta, neoplaziye ikincil olarak dahi cildinde sarkoid reaksiyonlar gelişmiş olabilir (50). Cilt-cilt altı biopsisinde EN ile uyumlu değişiklikler saptanırsa, patognomonik değer taşımayacaktır; o takdirde, hilar lenf nodlarından bronkoskopi, mediastinoskopi ya da torakotomi altında biopsi gerekir.

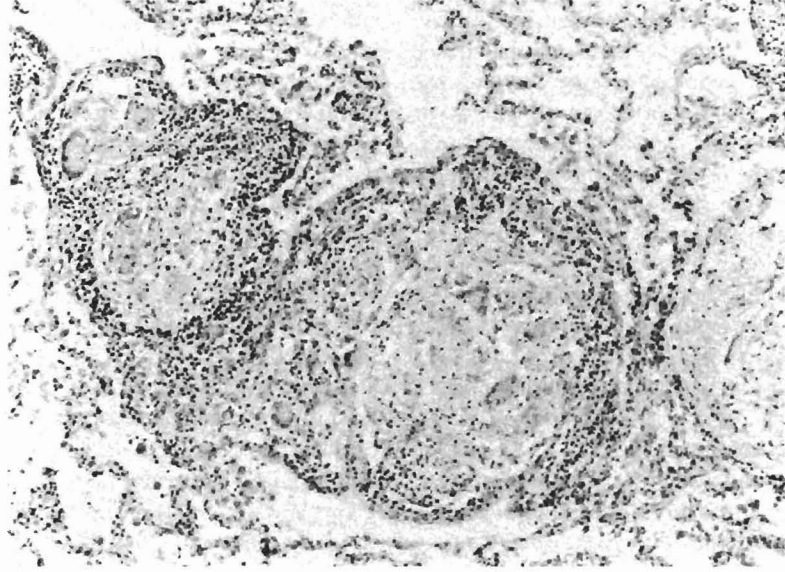
YANITLAR VE AÇIKLAMALAR:

Hastanın alt ekstremitelerdeki lezyonlardan yapılan cilt-cilt altı biopsisi, **eritema nodosum** ile uyumlu gelince; bilgisayarlı toraks tomografisiyle iki taraflı mediastinal ve hiler lenfadenopatilerle, sol altta plevral kalınlaşma ve minimal sıvının varlığı doğrulanıp, torakotomi altında lenf nodu ve akciğer biyopsisi yapılmıştır. Histopatolojik incelemede, normal lenf nodu yapısının silindiği ve yerini epitelooid hücreler ile, Langhans benzeri dev hücrelerden oluşan küçük granülomların aldığı; bazılarının çevresinde konsantrik fibrozisin olduğu dikkati çekmiştir.

Akciğer örneğinin kesitlerinde de (**Resim 3**) normal dokunun yerini yer yer aynı özellikte granülom yapılarının aldığı izlenmiş;

granülomların aralarında yaygın fibrosis ve non-kazeifiye nekroz alanları bulunmuş; polarizasyon mikroskobu ile dev hücreler içinde birefringent kristaloidler görülmüş ve bazılarının Von-Kossa ile pozitif boyandığı

izlenmiştir. Ziehl-Neelsen boyasıyla aside dirençli basil lehine boyanma görülmemiştir. Histopatolojik verilerle, klinik bulgular birlikte değerlendirilerek, **sarkoidozis** tanısına varılmıştır (30,36,42,44).



Resim 3: Akciğer parankiminin mikroskopik görünümü, H&E, ×200 (açıklama için metne bakınız)

Vitamin B₁₂ eksikliği nedeniyle yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve biopsisiyle, atrofik pangastrit saptanmıştır.

Sarkoidozis, ilk kez, 120 yıldan daha uzun bir süre önce, böbrek yetmezliği olan bir hastada Jonathan Hutchinson tarafından tanımlanmıştır (51); çeşitli doku ve organlarda granülom oluşumuyla seyreden, antijen-aracılığıyla gelişen bir hastalıktır (14,30). İmmün sistemin normal işleyisi içerisinde, granülomlar, yabancı maddeler ve hücre-içi yerleşenler başta olmak üzere infeksiyon etkenleri gibi zararlı olarak algılanan etkenlere karşı, makrofaj ve histiositlerden oluşan mononükleer fagositler ile, lenfositlerin oluşturduğu; etkeni sınırlamayı hedefleyen bir tepkinin sonucudur; lokal, kronik ve inflamatuvar özellikle bir reaksiyonu temsil ederler (52-54). Granülomlar statik oluşumlar

olmayıp, tepki verilen etkenin toksik olması ya da çoğalması halinde hücre dönüşüm hızları yüksektir (36); oluşum ve devamlarından sorumlu sitokinlerden başlıcaları, Interleukin 1 ve 2 (IL1, IL 2), interferon gamma (IFN γ), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF α) ve 1-25(OH)₂ D₃ vitaminidir (52-54). **Tablo 4'**de granümatöz olarak sınıflanan hastalıklar topluca sunulmuştur (52-54).

Granümatöz hastalıklar içinde, sarkoidozis daha sık görülenlerden biridir. İnsidans ve prevalansı coğrafik bölgelere, iklimlere ve etnik gruplara göre değişiklik gösterir. Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika ve Japonya'da daha sık gözlenirken, Çin, Afrika, Hindistan ve Rusya'da daha nadirdir (36,42,43). Kadın ve erkeklerde 20'li-30'lu yaşlarda görülür; kadınlarda orta yaşta ikinci bir zirveye ulaşır (42). Soğuk bölgelerde daha

sık görüldüğü, en sık olarak ilkbahar ve yaz başlangıcında rastlandığı bildirilmiştir (43). Siyah ırkta daha kötü seyrederek (36).

Sarkoidozisin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, gelişiminde mycobakteriler, mantarlar, spiroketler, Whipple Hastalığı etkeni gibi infeksiyon etkenleri ile; infeksiyöz olmayan, berilium ve diğer metaller, çam poleni gibi organik antijenler, kil gibi inorganik tozlar ve diğer etkenler suçlanmaktadır (42). Genetik faktörlerin, kesin olarak kanıtlanamasa da, dış etkenlere karşı hücrel ve hümöral cevabı etkileyerek sarkoidozis gelişimine katkıda bulunduğu inanılmaktadır (36,42). 1920'lerde ilk defa dikkati çeken ailesel sarkoidozisin, çeşitli ülkelerden %1.7-%17 arasında değişen sıklıkta bildirilmesi, kalıtımın etiolojik rolünü desteklemektedir (55).

Sarkoidozise genetik olarak yatkın kişilerde, antijen sunan hücrelerin, CD4+ olan yardımcı (helper) T lenfositlere, uyarıcı antijenler sunmasının hastalığın patogenezi tetiklediği sanılmaktadır (30,36,42).

Yardımcı T lenfositlerin uyarılması sonucunda lenfosit ve mononukleer fagositleri aktive eden, IL-2 ve IFN- γ üretiminin arttığı; IL-2'nin daha fazla sayıda yardımcı T lenfositin çoğalmasına yol açtığı; çoğalan hücrelerin salgıladıkları sitokinlerin, bir kısır döngü yaratarak makrofajların granülom oluşturmaya yol açtığı düşünülmektedir (36,42). Lenfosit ve makrofajlardan salgılanan sitokinler, yapışma-sağlayıcı moleküller ve büyüme faktörlerinin, inflamatuvar cevabın artmasına yol açarak fibrosis gelişimini uyardığı sanılmaktadır (36,42). Özetlenen granülomatöz iltihap süreci, aktif sarkoidoziste, görünüşte hiç gereği yokken, ya da henüz ortaya konamamış olan etken ya da etkenler nedeniyle, sürekli ve yıkıcı karakter kazanır; özellikle akciğerde birikmeleri nedeniyle dolaşımdaki total ve yardımcı lenfosit sayısı azalır; sonuçta, tüberkülin ve candida antijenleri gibi antijenlere hücrel immün yanıt azalırken, paradoksik biçimde bronkoalveoler yıkama sıvısı örneklerinde

başta CD4+ T lenfositler olmak üzere hücrelerde artış ortaya çıkar (36).

B lenfosit işlevlerinin de aktive T lenfositlerden salgılanan mediatörler nedeniyle ikincil olarak etkilenmesi söz konusu olup; artışa geçtikleri ve çeşitli infeksiyon etkenlerinin yanı sıra, hastanın kendi antijenlerine de tepki veren antikorlar ürettikleri kabul edilmektedir; sonuçta poliklonal özellikte hiperglobulinemi gelişir (36,42).

Sarkoidozis hemen hemen her doku ve organı tutabilir; en sık etkilenenler, mediastinal ve periferik lenf nodları, akciğer, göz, cilt, karaciğer ve dalak olmakla birlikte, tabloya hakim olan belirtiler genelde solunum sistemine aittir (30,34,36,42). İlk saptanışı, sıklıkla (%50), öksürük ve nefes darlığı gibi solunum sistemi yakınmaları ya da akciğer grafisi anormallikleri nedeniyle olur; halsizlik, periferik lenfadenopati ve yüksek ateş daha ender görülür (36). Olguların %30-60 kadarının yakınması olmayıp, akciğer grafisi ile tesadüf eseri yakalanırlar (34-36). Fizik muayenede hiçbir bulgu olmayabileceği gibi, olguların %20-25'inden azında raller duyulur ve çomak parmak saptanır (34). **Tablo 5'**de pulmoner sarkoidozisin radyolojik bulgulara dayalı evrelemesi özetlenmiş olup; prognoza ışık tutarak, tedaviyi yönlendiren faydalı bir evrelemedir (42). Radyografik olarak Evre I olan hastalarda solunum fonksiyon testlerinde bozulmaya %20'den az oranda rastlanırken, parenkimal infiltrasyonla karakterize olan evrelerde oran %40-70'e kadar yükselir (34).

Sarkoidozisin solunum sistemi dışındaki başlıca hedef dokuları, cilt ve gözdür; ciltte eritema nodosum ve lupus pernio görülür. **Bilateral hilar lenfadenopatiyle birlikte eritema nodosum görülen tek durum sarkoidozis kabul edilir (36)!** Gözde uveit olabilir; anterior uveitte, göz kısa sürede ağrılı ve kızamık hale gelir ve bulanık görme başlar; posterior uveit ise sinsi ve ağrısız biçimde gelişen görme kaybına neden olabilir (36). Gözde konjunktivit, keratokonjunktivitis sicca (sekonder Sjögren Sendromu) ve retinal lezyonlar da ortaya çıkabilir (36,42,44). İki

tarafı uveitle birlikte parotis büyümesinden oluşan ve fasial sinir felciyle komplike olabilen 'uveoparotid ateş', sarkoidozise eşlik edebilir (36).

Diğer etkileri arasında, ateş ve halsizlik gibi genel belirtiler; artralji, artrit, özellikle parmaklarda olmak üzere kemik kistleri; ciddi düzeye varabilen ancak ender olan sinir sistemi zedelenmesi; hepatosplenomegali ve kalbin tutulmasına ikincil olarak kardiomyopati, aritmiler, iletim bozuklukları ve kalp yetmezliği sayılabilir (36,42). Granülomlarda yer alan makrofajlara ait 1 α -hidroksilaz enziminin etkinliği sonucunda artan aktif D vitamini üretimine bağlı geliştiği düşünülen hiperkalsemi ve hiperkalsüri, olguların ancak %10'unda görülür ama var olduğunda tanıyı akla getirmesi gereken bulgulardandır (36,42). Böbreklerde sarkoid granülomları nadirdir; renal etkilenme, daha çok hiperkalsüriye ikincil nefrokalsinozis ve taş oluşumu şeklinde olur (36).

Sarkoidozisde torasik yapıların tutulumu çok sık görüldüğü için, akciğer grafisi, hastalığın evrenmesi kadar, tanısı ve izleminde de önemli bir yere sahiptir; bilateral hilar lenfadenopati görülmesi tipik olup, olguların %50-85'inde rastlanır (36,56). Parenkim infiltrasyonu ise %25-50 sıklıkta görülür ve tıpkı hilar tutulum gibi, genelde bilateral ve simetrik olup, daha çok santral bölgeleri ve üst lobları ilgilendirir (56). Parenkimde retiküler, retikülonodüler veya fokal alveolar densite artışları karakteristiktir; diffüz milier pattern veya buzlu cam görünümü ile pulmoner nodüller nadiren görülür (36,56). Akciğerdeki hasar sonucu bal-peteği görüntüsünde kistler, hacim kaybı, kalın septal bantlar, büyük büller, kistik bronşektazi ve pulmoner arterde genişleme gelişebilir. Uzun süreli olgularda plevral kalınlaşma olabilir; plevral efüzyon, tek taraflı hilar adenopati veya segmental infiltrasyon, kitle lezyonları, kavitasyon, bronkostenoza sekonder atelektazi, miçetomalar, büllöz amfizem, lenf nodu kalsifikasyonu ve mediastinal fibrosis, daha ender olan sorunlara örnektir (36,42,56).

Bilgisayarlı tomografi (CT), geleneksel radyografiye göre akciğer anatomisini daha iyi görüntüler; parenkimal, mediastinal ve hilar tutulumu belirlemedeki duyarlılığı yüksektir (36,42). Ancak CT pahalı olduğundan, tanı aşamasında yardımcı olsa da, izlemede kullanılmamalıdır. Yüksek rezolüsyonlu CT (HRCT; High-Resolution CT) ile görüntüleme, parenkimal detayları ortaya çıkarmakta ve alveolitisi, fibrosisten ayırmakta klasik CT'den de hassastır (42,56). Diğer yandan, HRCT normalden bile histopatolojik olarak pulmoner sarkoidozis olabilir (34). CT'de petek görünümlü kistler, geniş bantlar, alveolar yapı bozulması ve traksiyon bronşektazisi saptanması şiddetli fibrozisin ve tedaviye zayıf yanıt olacağının göstergesidir (36,56). HRCT'de yaygın buzlu-cam görünümünün bulunması ise agresif tedavi uygulanması gerektiğine işaret eder (56).

Radyonükleid görüntüleme (gallium-67 sitrat ve teknisyum-99), sarkoidozis ve diğer inflamatuvar akciğer hastalıklarında alveolitisin değerlendirilmesinde kullanılır. Olguların %61-94'ünde Ga⁶⁷'nin spesifik olarak hilar lenf nodları, tükrük ve göz yaşı bezlerinde tutulması karakteristiktir ama pahalı oluşu, uygulama güçlüğü, radyoizotop madde içermesi ve tekrarlanabilir bir altın standart özelliğinde olmaması nedeniyle radyonükleid görüntüleme tercih edilmemektedir (34).

Serum anjiyotensin-converting enzim düzeyi, olguların %30-80'inde yüksek bulunur; genelde aktif ve yaygın hastalıkta yüksek olup, kortikosteroid tedavisine cevaben düşer; özgüllüğü, duyarlılığından daha fazla olup, olguların %10'dan azında yanlış-pozitif sonuç verir (34,36).

Sarkoidozisli bir olgunun hastalıktan etkilenmiş lenf nodu veya dalağından elde edilen materyalden 0.2 ml kadarının, hasta olduğundan kuşkuyla bir diğer kişinin ön-koluna intradermal olarak enjekte edilip, sonuç pozitif ise bir ay içinde uygulama bölgesinde 0.5 cm çaplı bir nodüle neden olmasından oluşan 'Kveim Testi' geçmişte sarkoidozis tanısında kullanılmıştır (57); ancak, infeksiyon bulaştırma riskinden ötürü, transbronşial

biopsinin tercih edilen tanı yöntemi olmasıyla birlikte genelde terk edilmiştir (36).

Klinik tablonun sarkoidozis için çok spesifik olduğu durumlarda tanının biopsisiz konabileceği önerilmişse de (58), tanıyı histopatolojik olarak desteklemek daha doğrudur. Periferik lenf nodu tutulumu varsa tanıya daha kolay ulaşılabilir. Belirgin akciğer parenkim infiltrasyonu olmaksızın yalnızca intratorasik adenopati olsa bile, flexible bir bronkoskopi ile transbronşial akciğer biopsisi alınması tercih edilen tanısal yaklaşım haline gelmiştir; ayırıcı tanıda lenfoma gibi olasılıklara ağırlık verilen durumlarda, daha yeterli doku örneklemesi için torakotomi ya da mediastinoskopi yardımıyla lenf nodu ve akciğer biopsileri alınabilir. Uygulaması kolay ve güvenli olan gastrocnemius kas biyopsisinin, klinik olarak kas tutulumu yok görülen olgularda bile sarkoidozis tanısı için çok duyarlı olduğu bildirilmiştir; ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer granümatöz hastalıklarda kas tutulumu oldukça nadir olduğundan, bu yöntemin hiler lenfadenopatiyle gelen olgularda sarkoidozisi saptamakta yararlı olabileceği öne sürülmüştür (59).

Sarkoidozisde tutulan doku ve organlarda genellikle benzer histopatolojik görünüm vardır. Epiteloid histiositlerle, Langhans-benzeri dev hücrelerin oluşturduğu granülomlar non-kazeifiye özellikte olup, bazılarında santral nekroz izlenebilir (60). Granülomların küçük olmaları; çevrelerindeki sınır hattında hyalinize fibröz skar dokusunun bulunması; içlerinde 'Schaumann cisimcikleri' adı verilen, protein ve kalsiyum kapsayan laminar konsantrik yapıların olması; barındırdıkları dev hücrelerde 'asteroid cisimcikler' adı verilen inklüzyonların varlığı, diğer granümatöz hastalıklara kıyasla sarkoidozis tanısını destekleyen bulgulardır (60). Özellikle akciğerlerde değişen derecelerde fibrozis ve hyalinizasyon bulunabilir (61). Sarkoidozisin günümüzde başlıca nedeni haline geldiği eritema nodosum ise, histopatolojik olarak pannikülitten oluşur (62).

Aktif pulmoner sarkoidozis vakalarında bronkoalveolar yıkama (lavaj) (BAL) sıvısında lenfositler artışı ile CD4+ lenfositlerin, CD8+ lenfositlere oranında yükseliş tipiktir; ayrıca aktive alveolar makrofajlar, lenfokin ve monokinler bulunur (36). BAL sıvısında 6 aydan fazla sebat eden lenfosit, mast hücresi ve nötrofil artışının kötü prognoza işaret ettiği, aktive T hücresi oranının parankimal tutulumla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (34,63).

Özetlenenlerden de anlaşılabilceği üzere, halen sarkoidozis tanısı için altın standart niteliğinde bir yöntem yoktur; sadece tanıyı destekleyen veriler sağlayan yöntemler vardır. Tanı, klinik, radyolojik ve histopatolojik verilerin bir araya getirilmesi ve diğer granümatöz hastalıkların elenmesiyle konur (36).

Sarkoidozis tedavisinde öncelikle seçilen ilaçlar, glukokortikoidler olup; genelde günlük ve oral olarak verilirler. Başlangıç tedavisi 0,5mg/kg/gün (30-60 mg/gün) prednizolon veya eşdeğerini vermektir (36). İdame olarak, gūnaşırı düşük doz glukokortikoid verilebilir. İdame tedavide, inhalasyon yoluyla budesonid gibi glukokortikoidlerin verilmesi de denenebilir (64). Tedavide kullanılacak diğer ilaçlar arasında, metotreksat, azatioprin, klorambusil ve siklofosamid sayılabilir; kullanım gerekçelerinden biri steroid dozunun azaltılmasına olanak verebilmeleridir. Ancak, azatioprin veya metotreksat ile yapılmış kontrollü çalışma yoktur. Azatiopirin genelde ciddi ve tedaviye yanıtız olgularda denir. Kronik cilt lezyonları için klorokin; fibrotik lezyonların yumuşatılması için potasyum para-aminobenzoat kullanılabilir. İmmünosuppressif tedavinin süresi, hastanın kliniğine göre 6-18 aydan başlar ve ömür boyu gerekebilir. Hastalığın aktif olduğunu gösteren bulguların devam etmesi ve fonksiyonel bozukluklar olması, tedavinin devamını gerektirir. İmmünosuppressif tedavi için başlıca endikasyonlar; semptomatik Evre II-III pulmoner sarkoidozis, akciğer fonksiyonlarında bozulma veya ekstrapulmoner tutulumdur. Evre I'de steroid tedavisi endike olmamakla birlikte göğüse ait

semptomlar veya artralji, ödem, bacaklarda ağrı gibi yakınmalar varsa tedavi başlamak gerekir (65). İlerlemiş pulmoner hastalıkta transplantasyon endikedir; transplante edilen akciğerde hastalığın tekrarladığına dair veriler olmakla birlikte, uzun dönem sonuçları hakkındaki veriler yetersizdir (64).

Pulmoner sarkoidozis vakalarının çoğunda spontan olarak düzelme eğilimi vardır (64,66). Evre I'deki hastaların %60-90'ında, Evre II'deki hastaların %40-70'inde, Evre III'dekilerin %10-20'sinde spontan remisyona olduğu, Evre IV'de ise bu oranın % 0 olduğu bildirilmektedir (34). Prognoz yönünden hastalığın spektrumu, sublinik seyreden tutulumdan, ileri derecede işlev kaybı ve ölüme kadar uzanan geniş bir yelpaze boyunca yayılır (56). Pulmoner sarkoidozisin başlıca komplikasyonları, fibrosis, miçetoma ve kor pulmonale gelişimidir. Eritema nodosum varlığının yaşam süresini etkilemediği; ancak radyolojik evrenin önemli olduğu ve Evre 3'de mortalitenin önemli derecede arttığı; röntgen bulgularında erken düzelmenin olumlu etki yarattığı; bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmi (FEV1) beklenenin %50'si kadar ya da daha az olan hastalar ile total akciğer kapasitesi (TLC), beklenenin %80'inden az olan hastalarda mortalite riskinin daha yüksek olduğu öne sürülmüştür (67).

Radyolojik olarak Evre 2 ile uyumlu akciğer tutulumu olan hastamız oral prednisolone tedavisi ile remisyona girmiştir. Hastanın isteği üzerine, ekibimiz, olumsuz yaşam koşulları ve kötü muamelenin hastalığının gelişiminde rol oynayabileceği hakkında eşine bilgi vermiştir.

Kardeşinin korumasında geçirdiği bir dönem sonrasında hastamız halen remisyonda ve izlem altındadır.

Olgumuz, sarkoidozis tanısında öykü ve fizik muayene verilerinin değerini çok iyi sergilemektedir. Pek çok hastalıkla benzer veya örtüşen yönleri nedeniyle, sarkoidozisin ayırıcı tanısı, bilgi kadar dikkat ve özen de gerektirir. Öyküdeki küçük ip uçları, tanıya giden basamaklar oluşturur.

Olgumuzdaki tablo, sarkoidozise özgü sayılan bir bulgu ikilisi (36) içermesiyle de eğitici özelliktedir; gerçekten de, eritema nodosumla birlikte bilateral hilar lenf adenopati varlığında, çağımızda başlıca EN nedeni (12,13) haline gelen sarkoidozis hemen akla getirilmeli ve histopatolojik olarak lenf nodu ve/veya akciğer biopsisiyle tanı doğrulanmalıdır.

Son olarak, her EN olgusunda ciddi bir hastalığa rastlanmayabileceğini; eritema nodosumun başka bir nedene ikincil olmadan, primer olarak tek başına gelişebileceğini vurgulamakta yarar vardır. Gereksiz yere hastayı endişelendirmemek ve endike olduğuna emin olmadan invaziv tetkiklere zorlamamak için, primer EN ile sekonder EN ayırımının pratikte nasıl yapılabileceği iyi bilinmelidir. EN nedeniyle incelenen hastaların yarısından fazlasında primer EN olduğu izlenmiş; primer ile sekonder EN ayırımının en güvenilir araçlarının, dikkatli öykü almak ve fizik muayene yapmak, akciğer filmine bakmak, serum anti-streptolizin O (ASO) titresini izlemek ve PPD testi uygulamak olduğu açıklanmıştır (13). EN saptanan hastalarda, başka bir durum ya da hastalık düşündüren öykü, fizik muayene ya da akciğer filmi bulgusu yoksa ve PPD testi pozitif değilse ve 2-4 hafta arayla yinelenen ASO titreleri normalse, sekonder EN yönünden endişelenmenin gerekmediği bildirilmiştir (13). (Kuşkusuz, PPD testi negatifliği, sarkoidozise ikincil de olabilir ve immün tepki azlığını yansıtabilir ama bu durumda hastanın öykü, muayene ya da akciğer filminde sarkoidozise işaret eden yardımcı veriler beklenir).

Karşıt olarak, EN nedeniyle değerlendirilen bir hastanın öykü ve/veya fizik muayene ve/veya akciğer filminde, altta yatan bir hastalığa işaret eden veriler saptanırsa veya PPD testi pozitif ise veya 2-4 hafta arayla yinelenen ASO titrelerinde artış olursa, sekonder EN akla getirilmeli ve ileri incelemeleri planlanmalıdır (13).

Tablo 1. Plevral sıvı tipleri ve başlıca nedenleri

Transuda	Eksuda
<p>Plevral mayi protein/serum protein < 0.5 Plevral mayi LDH/serum LDH < 0.6 Plevral mayi LDH düzeyi, serum düzeyinin üst sınırının 2/3'ünden düşüktür</p>	<p>Plevral mayi protein/serum protein > 0.5 Plevral mayi LDH/serum LDH > 0.6 Plevral mayi LDH düzeyi, serum düzeyinin üst sınırının 2/3'ünden yüksektir</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Konjestif kalp yetmezliği • Siroz • Pulmoner emboli • Nefrotik sendrom • Periton diyalizi • Superior vena kava obstrüksiyonu • Miksödem • Ürinotoraks 	<ul style="list-style-type: none"> • İnfeksiyonlar • İnfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> Sarkoidosis Romatoid plevrit Sistemik lupus eritematosus İlaça bağlı lupus İmmunoblastik lenfadenopati • Sjögren sendromu • Wegener granülomatosis • Churg-Strauss sendromu • Neoplastik hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> Metastatik hastalık Mezotelyoma Meigs sendromu • Akciğer kaynaklı nedenler <ul style="list-style-type: none"> Pulmoner emboli Asbestosis Sarı Tırmak Sendromu Hemotoraks İatrojenik travma Şilotoraks • Kalp kaynaklı nedenler <ul style="list-style-type: none"> Koroner arter by-pass cerrahisi Kardiak hasar sendromu sonrası Perikardial hastalık • Gastrointestinal hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> Ösofajial perforasyon Pankreatik hastalık İntraabdominal abse Diafram hernisi Abdominal cerrahi sonrası Endoskopik varis skleroterapisi Karaciğer transplantasyonu sonrası • İlaçlar <ul style="list-style-type: none"> Nitrofurantoin Dantrolene Methysergide Bromocriptine Procarbazine Amiodarone • Diğer <ul style="list-style-type: none"> Üremi Radyasyon tedavisi Over hiperstimülasyon sendromu

Tablo 2. Eritema nodosum ve eritema nodosum-benzeri lezyonların eşlik ettiği durumlar

İnfeksiyonlar
Streptokokal enfeksiyonlar
Mycobacterium tuberculosis ve atipik mycobacterium enfeksiyonu
Fungal enfeksiyonlar
Amebiasis
Giardiasis
Diğer
İnfeksiyon-dışı inflamatuvar hastalıklar
Sarkoidosis
İnflamatuvar barsak hastalığı
Sistemik lupus eritematosus
Neoplastik hastalıklar
İlaç reaksiyonları
Oral kontraseptifler
Sulfonamidler
Diğer

Tablo 3. Bilateral hilar lenfadenopati nedenleri:

İnfeksiyon-dışı inflamatuvar hastalıklar
Sarkoidosis
Trakeobronşial amiloidosis
Poliarteritis nodoza
İnfeksiyonlar
Tuberküloz
Coccidioidomikozis, histoplazmosis
Enfeksiyöz mononukleozis
Psittakozis
Tularemi
Chlamydia pneumonia
Diğer
Neoplastik ve neoplazi-benzeri hastalıklar
Lenfoma ve lösemi
Metastaz (renal hücreli karsinom)
İmmunoblastik lenfadenopati
Diffüz akciğer hastalıkları
Silikozis
Berilliozis
Histiositozis X
İdiopatik pulmoner hemosiderozis
Çiftçi akciğeri
AIDS
Diğer
İdiopatik kronik eozinofilik pnömoni
Castleman hastalığı

Tablo 4. Granülomatöz hastalıklar

İnfeksiyonlar
Tuberküloz
Tularemi
Bruselloz
Sifiliz
Histoplazmozis ve diğer fungal hastalıklar
Kala-azar
Toksoplazmozis
Kedi-tırnığı hastalığı (cat-scratch disease)
Enfeksiyöz mononukleoz
Lenfoproliferatif hastalıklar ve diğer neoplaziler
Anjioimmunoblastik lenfadenopati
Hodgkin hastalığı
T-hücre lenfomaları
B-hücre lenfomaları
Metastatik karsinomlar
Metastatik seminom
İlaç reaksiyonları
Diğerleri
Sarkoidozis
Crohn hastalığı
Primer biliyer siroz
Beriliyoz ve diğer mineraller

Tablo 5. Pulmoner sarkoidozisin radyolojik görüntüye göre evrelemesi:

Evre 0:	Hilar adenopati yok, parankimal tutulum yok
Evre 1:	Hilar adenopati var, parankimal tutulum yok
Evre 2:	Hilar adenopati ve parankimal tutulum var
Evre 3:	Hilar adenopati yok, parankimal tutulum var
Evre 4:	Hilar adenopati yok, parankimal tutulum fibrosis aşamasına ilerlemiş durumda

KAYNAKLAR:

1. Gökçe Ç. Hastaya Klinik Yaklaşım. In: İliçin G, Ünal S, Biberoglu S, Akalın S, Süleymanlar G, (Eds) Temel İç Hastalıkları, Güneş Kitabevi, Ankara, s. 45-50, 1996.
2. Chesnutt MS, Prendergast TJ: Lung; In Tierney LM, McPhee SJ (Eds). Current Medical Diagnosis and Treatment, McGraw Hill, New York, USA, pp. 269-362, 2002.
3. Light RW, Broaddus VC: Pleural Effusion; In, Murray JF, Nadel JA (Eds), Textbook of Respiratory Medicine, Saunders, Philadelphia, USA, pp. 2013-2042, 2000.

4. Light RW: Disorders of the Pleura, Mediastinum, and Diaphragm; In, Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, New York, USA, pp.1513-1516, 2001.
6. Kinasewitz GT. Transudative effusions. *Eur Respir J*, 10(3):714-8, 1997
7. Colon-Otero G, Menke D, Hook CC. A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia. *Med Clin North Am*, 76(3):581-97, 1992
8. D'Alessandro A, Muzi G, Monaco A, Filiberto S, Barboni A, Abbritti G. Yellow nail syndrome: does protein leakage play a role? *Eur Respir J*, 17(1):149-52, 2001
9. Keane MP, Lynch JP 3rd. Pleuropulmonary manifestation of systemic lupus erythematosus. *Thorax*, 55(2): 159-66, 2000
10. Molad Y, Rachmilewitz B, Sidi Y, et al: Serum cobalamin and transcobalamin levels in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*, 88: 141-4, 1990.
11. Fox M, Schwartz R: Erythema nodosum. *Am Fam Physician*, 46: 818-822, 1992.
12. Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E: Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. *Int J Dermatol*, 37: 667-672, 1998.
13. Psychos DN, Voulgari PV, Skopouli FN et al: Erythema nodosum: the underlying conditions. *Clin Rheumatol*, 19: 212-216, 2000.
14. Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Caruncho M et al: Erythema nodosum: etiologic and predictive factors in a defined population. *Arthritis Rheum*, 43: 584-592, 2000.
15. 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*, 164: 1885-1889, 2001.
16. Ajabi N, Nossent JC: Panniculitis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus: description of two cases. *Neth J Med*, 42: 25-9, 1993.
17. James DG: Lupus pernio. *Lupus*, 1: 129-131, 1992.
18. Cardinali C, Caproni M, Bernacchi E et al: The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus - the Italian experience. *Lupus*, 9: 417-23, 2000.
19. Su WP, Perniciaro C, Rogers RS, White JW: Chilblain lupus erythematosus (lupus pernio): clinical review of the Mayo Clinic experience and proposal of diagnostic criteria. *Cutis*, 54: 395-399, 1994.
20. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 40:1725, 1997
21. Moutsopoulos HM: Sjögren's Syndrome; In, Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, New York, USA, pp.1947-1949, 2001.
22. Sugiyama H, Kotajima F, Kamimura M, Yoshizawa A, Hojo M, Horiuchi T, Kudo K, Kabe J. Pulmonary involvement in immunoblastic lymphadenopathy: case reports and review of literature published in Japan. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*, 33(11):1276-1282, 1995
23. Gutierrez Galhardo MC, De Oliveira Schubach A, De Lima Barros MB et al: Erythema nodosum associated with sporotrichosis. *Int J Dermatol*, 41: 114-116, 2002.
24. Farthing MCG, Jeffries DJ, Anderson J. Infectious diseases, tropical medicine and sexually transmitted diseases. In *Clinical Medicine*, Kumar P, Clark M (eds), W.B. Saunders, Edinburgh, UK, pp. 1-123, 1998.
25. Soon SL, Crawford RL: Recurrent erythema nodosum associated with Echinacea herbal therapy. *J Am Acad Dermatol*, 44: 298-299, 2001.
26. Lee LA: Behçet disease. *Semin Cutan Med Surg*, 20: 53-57, 2001.

27. Tunacı A, Berkmen YM, Gökmen E. Thoracic involvement in Behcet's disease: pathologic, clinical, and imaging features. *AJR Am J Roentgenol*, 164(1):51-56, 1995
28. Kim B, LeBoit PE: Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in Behcet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatopathol*, 22: 379-390, 2000.
29. Demirkesen C, Tüzüner N, Mat C et al: Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behcet syndrome. *Am J Clin Pathol*, 116: 341-346, 2001.
30. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet*, 1990 5:335:1078-80.
31. Barnard J, Newman LS: Sarcoidosis: immunology, rheumatic involvement, and therapeutics. *Curr Opin Rheumatol*, 13: 84-91, 2001.
32. Mana J, Marcoval J, Graells et al: Cutaneous involvement in sarcoidosis. Relationship to systemic disease. *Arch Dermatol* 133: 882-888, 1997.
33. Ohmichi M, Sasaki-Date H, Chiba H, Morikawa Y, Harada H, Hiraga Y. Sarcoidosis associated with lupus pernio and acute pulmonary cavitation *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 38: 307-11, 2000
34. Lillington GA. Bilateral hilar enlargement. In *A Diagnostic Approach to Chest Diseases*. Collins N (ed), Williams and Wilkins, Baltimore, 283-291, 1987
35. Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 18(4): 755-785, 1997.
36. Edward A, Sheffield MD, Pathology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 18(4): 741-754, 1997.
37. R.J. Davies: Respiratory Disease, In *Clinical Medicine*, Kumar P, Clark M (eds), W.B. Saunders, Edinburgh, UK, pp. 745-828, 1998.
38. Baldwin DR, Lambert L, Pantin CF et al: Silicosis presenting as bilateral hilar lymphadenopathy. *Thorax*, 51: 1165-1167, 1996.
39. Bonci A, Di Lernia V, Merli F, Lo Scocco G: Erythema nodosum and Hodgkin's disease. *Clin Exp Dermatol*, 26: 408-411, 2001.
40. Libson E, Bloom RA, Halperin I, Peretz T, Husband JE. Mediastinal lymph node metastases from gastrointestinal carcinoma. *Cancer*, 59: 1490-1493, 1987.
41. Gökçe Ç, Demir S, Gökçe Ö. Mide ve duodenum hastalıklarında kanıta dayalı tıp kavramı; In *Dilek ON* (ed). *Mide ve Duodenum* 437-454, 2001.
42. Revsbech P: Is sarcoidosis related to exposure to pets or the housing conditions? A case-referent study. *Sarcoidosis*, 9: 101-103, 1992.
43. Weinberger SE. Sarcoidosis. In, *Cecil Textbook of Medicine*. Goldman L, Bennett JC (eds) , 21st edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp: 433-436, 2000.
44. Hosoda Y, Yamaguchi M, Hiraga Y. Global epidemiology of sarcoidosis. What story do prevalence and incidence tell us? *Clin Chest Med* 18: 681-694, 1997.
45. Newman LS, Rose CS, Maier LA: Sarcoidosis. *NEJM*, 336: 1224-1234, 1997.
46. Burgdorf WH, Hoxtell EO, Bart BJ: Sarcoid granulomas in venipuncture sites. *Cutis*, 24: 52-53, 1979.
47. Lewis FM, Harrington CL: Lupus pernio following facial trauma. *Clin Exp Dermatol*, 18: 476-477, 1993.
48. Marcoval J, Mana J, Moreno A et al: Foreign bodies in granulomatous cutaneous lesions of patients with systemic sarcoidosis. *Arch Dermatol*, 137: 427-430, 2001.
49. Rosenbaum JT, Tammamo J, Robertson JE: Uveitis precipitated by nonpenetrating ocular trauma. *Am J Ophthalmol*, 112: 392-395, 1991.

50. Okamoto H, Mizuno K, Imamura S et al: Erythema nodosum-like eruption in sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol*, 19: 507-510, 1994.
 51. Brincker H: Sarcoid reactions in malignant tumours. *Cancer Treat Rev*, 13: 147-156, 1986.
 52. Baughman RP, Iannuzzi MC: Diagnosis of sarcoidosis. When is a peek good enough? *Chest*, 117: 931-932, 2000.
 53. Stansfeld AG: Inflammatory and reactive disorders. In *Lymph node Biopsy*. Stansfeld AG, d'Ardenne AJ (eds). Churchill Livingstone, New York, 55-115, 1992
 54. Yazar belirtilmemiş. Acute and chronic inflammation. In *Robbins Pathologic Basis of Disease*. Cotran RS, Kumar V, Collins T (eds). WB Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 50-88, 1999.
 55. Soler P: Physiology of granulomas. *Rev Pneumol Clin*, 49(6):257-261, 1993.
 56. McGrath DS, Daniil Z, Foley P et al: Epidemiology of familial sarcoidosis in the UK. *Thorax* 55(9):751-754, 2000
 57. Miller BH, Rosado-de-Christenson ML, McAdams HP, Fishback NF. Thoracic sarcoidosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, 17: 1610, 1997.
 58. James DG, Williams WJ. Kveim-Siltzbach test revisited. *Sarcoidosis*, 8:6-9, 1991.
 59. Judson MA. Clinical aspects of pulmonary sarcoidosis. *J S C Med Assoc*. 2000, 96(1):9-17
 60. Andonopoulos AP, Papadimitriou C, Melachrinou M et al: Asymptomatic gastrocnemius muscle biopsy: an extremely sensitive and specific test in the pathologic confirmation of sarcoidosis presenting with hilar adenopathy. *Clin Exp Rheumatol*, 19:569-572, 2001.
 61. Kobzik L. Lung. In *Robbins Pathologic Basis of Disease*. Cotran RS, Kumar V, Collins T (eds) , 6th edition, W.B. Saunders Com., Philadelphia, pp: 734-735, 1999.
 62. Nagai S, Nagao T, Hoshino Y, et al. Heterogeneity of pulmonary fibrosis; interstitial pneumonia and sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 7(5): 262-271, 2001
 63. Shapiro PE, Noninfectious Granulomas. Elenitsas R, Ragsdale BD (eds). In *Lever's Histopathology of the Skin.*, 8th ed. JB Lippincott, Philadelphia, 322-326, 1997
 64. Schoenfeld N, Schmitt M, Remy N et al: Activation of bronchoalveolar lavage T lymphocytes and clinical, functional and radiological features in sarcoidosis. *Sarcoidosis*, 12:135-139, 1995.
 65. Gibson GJ. Sarcoidosis: old and new treatments. *Thorax*, 56:336-339, 2001.
 66. Selroos O. Treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 11:80-83, 1994.
 67. Siltzbach LE. Effects of cortisone in sarcoidosis. A study of thirteen patients. *Am J Med* 12:139-160, 1952.
 68. Viskum K, Vestbo J. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J* 6(3):349-353, 1993.
- Yazışma Adresi:**
Yrd. Doç. Dr. Serap DEMİR
Cumhuriyet Mah. Musamcı Ali Cad. Pembe
Köşk Apt. B blok 40/3 AFYON