

## Sarkoidoz'da aktivite belirlemede serum belirteçlerinin önemi

### The importance of serum markers to detect the activity of Sarcoidosis

Arslan S<sup>1</sup> Çelik O<sup>2</sup> Baran A<sup>3</sup> Güngör S<sup>4</sup> Akkaya E<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

<sup>2</sup>Nihat Kitapçı Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Erzurum, Türkiye

<sup>3</sup>Süreyyapaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Cizre Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Şırnak, Türkiye

#### Özet

**Amaç:** Sarkoidoz'da hastalığın aktivitesi, klinik takipte, tedavi kararını vermede, bu tedavinin şekli ve süresini belirlemede önemlidir. Çalışmamızda serum belirteçlerin sarkoidozda aktivite kriteri olarak yerini ve bu kriterlerin birbirleri ile olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

**Gereç Yöntem:** Birinci yıl için 77, ikinci yıl için 57 sarkoidoz tanılı olguları çalışmaya aldık. Hastaların klinik, radyolojik ve pulmoner fonksiyon olarak aktivite ve inaktivite tanımlanması yapıldı. Serumdan total ADA, ADA1, ADA 2, ACE ve IgE ölçümü yapıldı. Hastalar 1. yıl için aktif ve inaktif olanlar ve 2. yıl için aktif ve inaktif olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Aktif ve inaktif olan olguların yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Son bir yıldır ve son 2 yıldır aktif veya inaktif olguların ACE, IgE, ADA 1, ADA 2 ve total ADA ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Son 1 yıldır aktif olan olguların serum belirteçleri dikkate alındığında IgE -ADA 1, IgE - total ADA arası, ADA 1-ADA 2, ADA 1-total ADA, inaktif olan olgular dikkate alındığında ADA 1-total ADA, ADA 2-total ADA değerleri arasında anlamlı korelasyon bulundu.

**Sonuç:** Aktif ve inaktif sarkoidozlu hastaları karşılaştırdığımızda bu beş belirteç açısından anlamlı bir fark saptamadık. Fakat lenfosit kaynaklı belirteçler (Total ADA, ADA1, ADA2, IgE) arasında anlamlı korelasyon saptadık.

**Anahtar Kelimeler:** Sarkoidoz, belirteç, aktivite.

#### Summary

**Aim:** The aims of the present study were investigating the role of serum markers in estimating disease activity in sarcoidosis and determining the relationships between these markers.

**Material and Methods:** The diagnosis of sarcoidosis was based on the clinical, radiological and histopathological findings. The disease activity was determined according to the clinical and radiological findings and the results of pulmonary function tests. The levels of total ADA, ADA1, ADA2, ACE and IgE were determined in sera. The patients were divided into two groups according to the disease activity in year 1 and year 2.

Yazışma Adresi: Sulhattin ARSLAN

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları,  
SİVAS

Makalenin Geliş Tarihi: 28.07.2009 Kabul Tarihi:11.10.2009

**Results:** There were no significant differences regarding mean serum levels of five markers between patients with active and inactive disease course. In patients with active disease course over last one year, there were significant correlations between serum levels of IgE-ADA1 and IgE-total ADA, ADA1-ADA2, and ADA1- total ADA. In patients with inactive disease course over last one year, there were significant correlations between serum levels of ADA1 - total ADA, ADA 2 - total ADA.

**Conclusion:** Our findings suggest that there were no significant correlation between disease activity and serum levels of five markers in patients with sarcoidosis. However, our findings suggest that there are correlations between lymphocyte derived markers.

**Key Words:** Sarcoidosis, marker, activity.

## Giriş

Sarkoidoz birçok organı, özellikle de akciğerleri etkileyen, etiyojisi bilinmeyen, granulomatoz bir hastalıktır. Genellikle selim seyretmesine rağmen, bazı hastalarda pulmoner fibrozis ve/veya bronşektaziye yol açabilen ciddi formlar gelişebilir. Bu nedenle sarkoidozda takipte ve tedavi kararında hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesi önemlidir. Sarkoidozda aktivite terimi; vücuttaki granulomatoz hastalığın ve organ fonksiyonlarındaki olası bozulma için mevcut potansiyelin gösterilmesi anlamında kullanılmaktadır. Şimdiye kadar sarkoidozun aktivitesi ile ilgili olarak ACE (anjiotensin converting enzim) ve ADA (adenozin deaminaz) düzeyleri, galyum sintigrafisi, total IgE, neopterin, BAL (bronkoalveolar lavaj) sıvısında artmış lenfosit sayısı gibi çeşitli parametreler araştırılmıştır (1–3). Bununla birlikte CRP (C reaktif protein), IL–18 (interlokin 18) ve SAA (serum amiloid A) ve sIL2R'nın (solubl interlokin–2 reseptörü) de sarkoidozlu hastaların izleminde kullanılması yönünden çalışmalar mevcuttur (4).

Biz bu çalışmada ACE, total ADA, ADA 1, ADA 2 ve Total IgE'nin sarkoidozda aktivite kriteri olarak yerini ve bu kriterlerin birbirleri ile olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

## Materyal-Metod

**1. Olgu Seçimi:** Çalışmamıza Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs 3 Kliniği'nde birinci yıl için 77, ikinci yıl için 57 sarkoidoz tanılı olgu çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalar bilgilendirilip onayları alındı. Olgulara sarkoidoz tanısı histopatolojik veya klinik, radyolojik değerlendirme ile konuldu. Histopatolojik tanı için sarkoidozla uyumlu klinik bulguları olan hastalardan yapılan biyopsi örneklerinde, nekroz içermeyen granülamatoz iltihap görülmesi şart koşuldu. Hastaların invaziv işlemi kabul etmemesi ve performansının uygun olmaması nedeniyle invaziv işlem yapılamaması

durumunda; Löfgren sendromu bulunması (bilateral hiler adenopati, poliartirit, eriteme nodozum, ateş ve üveit olması ve spontan gerileme görülmesi) ve / veya uygun klinik ve radyolojik bulgularla birlikte, diğer hastalıkların dışlanması ve en az 6 aylık klinik takipte sarkoidoz dışı bir hastalık bulgusunun saptanamaması klinik, radyolojik tanı kriterleri olarak kabul edildi (5,6).

### 2. Aktif ve İnaktif Hastalığın Tanımlanması

Aşağıdakilerden en az bir tanesi varsa hasta aktif olarak değerlendirildi (7,8).

Klinik olarak; Eritema nodozum varlığı, artirit bulguları, egzersiz dispnesi bulunması.

Pulmoner fonksiyonlar açısından; Üç ay ara ile yapılan solunum fonksiyon testinde FEV1, FVC değerleri arasında en az % 15, DLCO değerleri arasında en az % 10 fark olması.

Radyolojik olarak; Yeni bir lenf nodülün ortaya çıkması, var olan lenf nodülün hacminin iki katına çıkması veya gerilemesi, Yeni gelişen diffüz interstisyel ve / veya alveolar tip radyolojik pattern saptanması.

**3.Çalışma Planı:** Çalışmaya alınan olguların semptomları sorgulandı, klinik, radyolojik tetkikleri yapıldı. Bu veriler dosyalarındaki verilerle kıyaslanarak hasta son bir yıldır ve son iki yıldır aktif olup olmadığı kararı verildi. Daha sonra hastalardan serum ACE, Total ADA, ADA 1 ve ADA 2, IgE ölçümü için kan alındı. Kontrolleri yapıldı. Yeni kontrol tarihi verilerek o günkü muayeneleri sonlandırıldı. Böylece hastalar 1. yıl için aktif ve inaktif olanlar (aktif 1, inaktif 1) ve 2. yıl için aktif ve inaktif olanlar (aktif 2 ve inaktif 2) olmak üzere her yıl için iki gruba ayrıldı.

**4. Spirometrik İncelemeler:** Hastaların spirometrik incelemeleri Sensor Medics Vmax 2130 V6200 6200 cihazı kullanılarak yapıldı. Dico ise MVMAX 22 cihazı ile tek solukluk nitrojen testiyle ölçüldü.

5. Ig E Tayini: Kinetik bir enzim yoluyla (Alastat mikroplate, DPT, Amerika) immunometrik olarak ölçüldü.

6. ADA Tayini: Giustinin kalorimetrik yöntemiyle ölçüldü. ADA enzimi ortamdaki adenezini 37°C'de pH 6.4'de inozine dönüştürür. Bu dönüşüm sırasında amonyak oluşmaktadır. Oluşan amonyak alkali hipoklorit ve fenollü çözelti ile işleme sokularak indofenol oluşturulur. Bu çözelti mavi renklidir. Mavi rengin şiddeti ADA yoğunluğu ile ilişkilidir.

7. ACE Tayini: Spektrofotometrik yolla ölçüldü. Sentetik tripeptid substrat N-(3-(2-furyl) acryloyl) phenylalanylglycylglycine (FAPGG) içeren ACE reagenti kullanıldı. FAPGG, ACE tarafından katalize edilerek FAB + glisilglisin oluşturuldu. Bu yolla 340 N'de absorbans azalır böylelikle reaksiyon hızı hesaplanarak ACE aktivitesi ölçülür.

8. İstatistiksel İncelemeler: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanıldı. Parametreler arasında ilişkinin incelenmesinde Spearman korelasyon testi kullanılırken; niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

### Bulgular

Çalışma, Süreyyapaşa Hastanesi Göğüs 3 kliniğinde takip edilen ve son 1 yıl içindeki verilerle aktivitesi değerlendirilen 77 olgu, son 2 yıl içindeki verilerle aktivitesi değerlendirilen 57 olgu bulunmaktaydı. Olguların yaşları 23 ile 76 arasında değişmekte olup; ortalama yaş 46.35± 11.52'di.

Son 1 yıl ve son 2 yıl içindeki aktivitesi değerlendirilen, aktif ve inaktif olan olguların yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05) (Tablo 1, Tablo 2).

Tablo 1: Demografik özellikler

| Demografik özellikler | Son 1 yıl içindeki verilerle aktivitesi değerlendirilen olgular |       |                |       | P     |
|-----------------------|---|-------|----------------|-------|-------|
|                       | Aktif (n=31)  |       | inaktif (n=46) |       |       |
|                       | Ortalama  | SD*   | Ortalama       | SD*   |       |
| Yaş                   | 44.06   | 12.13 | 47.89          | 10.95 | 0.154 |
|                       | n   | %     | n              | %     |       |
| Cinsiyet              | Erkek 10  | 32.3  | 8              | 17.4  | 0.131 |
|                       | Kadın 21  | 67.7  | 38             | 82.6  |       |

SD: Standart sapma

Tablo 2: Demografik özellikler

| Demografik özellikler | Son 2 yıl içindeki verilerle aktivitesi değerlendirilen olgular |      |          |       | P     |
|-----------------------|---|------|----------|-------|-------|
|                       | Aktif   |      | inaktif  |       |       |
|                       | Ortalama  | SD*  | Ortalama | SD*   |       |
| Yaş                   | 46.47   | 9.64 | 47.95    | 12.02 | 0.668 |
|                       | n   | %    | n        | %     |       |
| Cinsiyet              | Erkek 3   | 20.0 | 7        | 16.7  | 0.771 |
|                       | Kadın 12  | 80.0 | 35       | 83.3  |       |

SD: Standart sapma

Son bir yıldır aktif olguların ACE, IgE, ADA 1, ADA 2 ve total ADA ortalamaları ve inaktif olguların ACE, IgE, ADA 1, ADA 2 ve total ADA ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05). Son iki yıldır aktif ve inaktif olan olguların ACE, IgE, ADA 1, ADA 2 ve total ADA ortalamaları ve son bir yıldır inaktif olguların ACE, IgE, ADA 1, ADA 2 ve total ADA ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05) (Tablo 3).

Son 1 yıldır aktif olan olgular dikkate alındığında IgE - ADA 1, IgE - total ADA arası, ADA 1-ADA 2, ADA 1-total ADA değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu (p<0.05). Diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Son 1 yıldır inaktif olan olgular dikkate alındığında ADA 1-total ADA, ADA 2-total ADA değerleri arasında anlamlı korelasyon bulundu (p<0.05). Diğer parametreler arasında anlamlı bir

korelasyon saptanmadı. Son 2 yıldır aktif olgular dikate alındığında ACE, IgE, ADA 1, ADA 2 ve total ADA değerleri kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmazken ( $p>0,05$ ) inaktif olan olguların

ADA 1-Total ADA, ADA 2-total ADA değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $p<0,05$ ). Diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 4).

**Tablo 3.** Son 1 yıl ve iki yıl içindeki aktivitesi değerlendirilen aktif / inaktif olguların ACE, IgE, ADA 1, ADA 2 ve Total ADA değerlerinin karşılaştırılması.

|        |           | Aktif   |       | inaktif |       | P     |
|--------|-----------|---------|-------|---------|-------|-------|
|        |           | O*      | SD*   | O*      | SD*   |       |
| 1. yıl | ACE       | 47.17 - | 41.53 | 40.43   | 26.97 | 0.941 |
|        | IgE       | 40.37   | 45.02 | 50.21   | 93.48 | 0.355 |
|        | ADA1      | 14.72   | 5.31  | 15.08   | 5.46  | 0.672 |
|        | ADA 2     | 9.24    | 8.13  | 9.06    | 6.06  | 0.537 |
|        | Total ADA | 24.00   | 11.75 | 24.33   | 9.59  | 0.618 |
| 2. yıl | ACE       | 46.67   | 41.15 | 42.93   | 30.73 | 0.849 |
|        | IgE       | 46.4    | 60.48 | 60.02   | 93.32 | 0.935 |
|        | ADA1      | 15.05   | 3.83  | 14.78   | 5.02  | 0.900 |
|        | ADA 2     | 9.95    | 6.94  | 8.49    | 4.60  | 0.925 |
|        | Total ADA | 25.05   | 7.13  | 23.52   | 8.34  | 0.789 |

SD: Standart sapma O: Ortalama

**Tablo 4.** Son 1 ve 2 yıl içinde aktivitesi belirlenen aktif ve inaktif olguların ACE, IgE, ADA 1, ADA 2 ve Total ADA değerlerinin korelasyonu.

|       |           | ACE       |        | IgE    |               | ADA1  |               | ADA 2         |               | Total ADA     |               |               |
|-------|-----------|-----------|--------|--------|---------------|-------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|       |           | r         | p      | r      | p             | r     | p             | r             | P             | r             | p             |               |
| A*    | ACE       |           |        | -0.258 | 0.168         | 0.006 | 0.975         | 0.271         | 0.172         | 0.176         | 0.380         |               |
|       | IgE       | -0.258    | 0.168  |        |               | 0.427 | <b>0.023*</b> | 0.196         | 0.337         | 0.395         | <b>0.038*</b> |               |
|       | ADA1      | 0.006     | 0.975  | 0.427  | <b>0.023*</b> |       |               | 0.384         | <b>0.044*</b> | 0.766         | <b>0.001*</b> |               |
|       | ADA 2     | 0.271     | 0.172  | 0.196  | 0.317         | 0.384 | <b>0.044*</b> |               |               | 0.863         | <b>0.001*</b> |               |
|       | Total ADA | 0.176     | 0.380  | 0.395  | <b>0.038*</b> | 0.766 | <b>0.001*</b> | 0.863         | <b>0.001*</b> |               |               |               |
| 1.yıl | İ*        | ACE       |        |        | 0.023         | 0.879 | -0.108        | 0.506         | 0.129         | 0.426         | 0.042         | 0.798         |
|       |           | IgE       | 0.023  | 0.879  |               |       | 0.133         | 0.413         | 0.136         | 0.403         | 0.139         | 0.393         |
|       |           | ADA1      | -0.108 | 0.506  | 0.133         | 0.413 |               |               | 0.268         | 0.095         | 0.770         | <b>0.001*</b> |
|       |           | ADA 2     | 0.129  | 0.426  | 0.136         | 0.403 | 0.268         | 0.095         |               |               | 0.774         | <b>0.001*</b> |
|       |           | Total ADA | 0.042  | 0.798  | 0.139         | 0.393 | 0.770         | <b>0.001*</b> | 0.774         | <b>0.001*</b> |               |               |

|       |    | ACE       |           | IgE    |        | ADA1  |        | ADA 2 |               | Total ADA     |               |               |
|-------|----|-----------|-----------|--------|--------|-------|--------|-------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|       |    | r         | p         | r      | p      | r     | p      | r     | P             | r             | p             |               |
| 2.yıl | A* | ACE       |           | -0.142 | 0.615  | 0.203 | 0.601  | 0.277 | 0.470         | 0.126         | 0.747         |               |
|       |    | IgE       | -0.142    | 0.615  |        |       | -0.335 | 0.379 | 0.500         | 0.170         | 0.400         |               |
|       |    | ADA1      | 0.203     | 0.601  | -0.335 | 0.379 |        |       | -0.452        | 0.222         | 0.519         |               |
|       |    | ADA 2     | 0.277     | 0.470  | 0.500  | 0.170 | -0.452 | 0.222 |               |               | 0.400         |               |
|       |    | Total ADA | 0.126     | 0.747  | 0.400  | 0.286 | 0.519  | 0.152 | 0.400         | 0.286         |               |               |
|       |    | A*        | ACE       |        | 0.075  | 0.637 | -0.019 | 0.919 | 0.186         | 0.309         | 0.106         | 0.562         |
|       |    |           | IgE       | 0.075  | 0.637  |       |        | 0.198 | 0.278         | 0.177         | 0.333         | 0.179         |
|       |    | I*        | ADA1      | -0.019 | 0.919  | 0.198 | 0.278  |       | 0.376         | <b>0.034*</b> | 0.818         | <b>0.001*</b> |
|       |    |           | ADA 2     | 0.186  | 0.309  | 0.177 | 0.333  | 0.376 | <b>0.034*</b> |               | 0.800         | <b>0.001*</b> |
|       |    |           | Total ADA | 0.106  | 0.562  | 0.179 | 0.328  | 0.818 | <b>0.001*</b> | 0.800         | <b>0.001*</b> |               |

\* : p<0,05    A\*: Aktif    I\* : İnaktif

## Tartışma

Sarkoidozda aktivite klinik radyolojik ve fizyolojik değışikliklerin devam etmesi durumudur. Birçok sistemi tutan bu hastalıkta hastalığın aktivitesi, klinik takipte, tedavi kararını vermede, bu tedavinin şekli ve süresini belirlemede önemlidir.

Son 20 yıldır aktivitenin saptanmasında, prognoz tahmininde kullanabilecek parametreler bulunmasına çalışılmaktadır. Sarkoidozlu olguların takibinde aktiviteyi izlemede klinik bulgular, radyoloji, solunum fonksiyon testlerinin yanı sıra; serum ACE, Ga -67 sintigrafisi, BAL'da artmış lenfosit seviyesi, ADA, neopterin, serum ve BAL'da interleukin 2 reseptörleri gibi belirteçlerle çeşitli araştırmalar yapılmıştır (7-11). Hastalığın aktivitesini değerlendirmede altın bir standart olmadığı için bu çalışmaların sonuçlarını yorumlamak zordur. Bu nedenle çalışmamızda aktivite kriteri olarak klinik, radyolojik ve fizyolojik parametrelerin hepsi değerlendirilmeye alınmıştır.

Sarkoidozlu olguların % 30-80'inde ACE düzeylerinin yükselmesi nedeniyle serum ACE düzeyleri aktivite belirteci olarak araştırılmıştır. Papadopoulos ve ark. büyük granüloma sahip stage 3 sarkoidozlu olgularda ACE düzeyini yüksek olarak bulunmuştur (12). Makrofaj ve sarkoid granülomu olmak üzere aynı orijinden kaynaklanan serum ACE ve neopterin düzeylerinin aktif sarkoidozda yükseldiği gözlemlenmiştir (11). Fakat sarkoidoz dışı asbestoz, berilyozis, tüberküloz, silikosis

gibi hastalıklarda da serum ACE düzeylerinde artış olabilir (13). ACE düzeyleri ile ilgili çalışmalar başlangıçta prognostik değeri bakımından umut verici görünse de daha sonraki bir çok çalışmada prognoz ve tedaviye yanıt ile korelasyon olmadığı gözlemlenmiştir (7,14,15). Rust ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada başlangıç akciğer radyolojisi ve serum ACE düzeyi ve hastalığın gidişi arasında ilişki bulunamamıştır (7). Baughman ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi başlangıcındaki ACE seviyesi ile tedaviye yanıt arasında ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni olarak da ACE salgılayan granülomların steroid tedavisine alveolite oranla daha az yanıt vermesi olduğu düşünülmüştür (15).

Lawrence ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çözünebilir IL2 reseptörlerinin aktif sarkoidozu belirlemede yararlı olduğu bulunmuş fakat bu parametrenin serum ACE düzeyi ile korele olmadığı gözlemlenmiştir (16).

Serum ACE değeri aktif olgularda yüksek bulunması ile ilgili çok çalışma olmasına rağmen (8, 17, 18) çalışmamızda aktif ve inaktif olarak değerlendirilen sarkoidozlu olgularda izleme süresi bir yıl ve iki yıl olarak alındığında serum ACE düzeyleri arasında hem 1.yılda, hem 2. yılda anlamlı bir fark saptayamadık. Bir yıllık ve iki yıllık izlemler birbirleriyle karşılaştırıldığında yine serum ACE ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu farklı sonuçta aktivite yılı olarak alınan sürenin (1 ve 2 yıl) uzunluğu düşünülmüşse de, Morell ve ark. bu süreyi

5 yıl olarak almışlar ve serum ACE' yi aktif olgularda yüksek bulmuşlardır (8). Sarkoidozlu hastalarda ACE' de gen polimorfizmin hastalığın şiddeti, prognozu üzerine etkinliği ile ilgili çalışmalar yapılmakta ve değerli sonuçlar elde edilmektedir (19,20).

Pulmoner sarkoidozda çeşitli hücrel ve humoral değişiklikleri içeren inflamatuvar olaylar tanımlanmıştır. Hücrel ve humoral sistem arasındaki ilişki aydınlatılmaya çalışılmakta, birçok karşılıklı etkileşim halen araştırılmaktadır. Serum ve BAL'daki immunglobülinler ve aktivite arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak için bir dizi çalışma yapılmıştır. Sarkoidozlu hastalarda serum IgE daha az araştırılmıştır (21–24). Yagura ve Arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sarkoidozlu hastalarda serum IgE seviyesinde belirgin bir düşüş gözlemlenmiştir, bu da deri reaksiyonları ile ilgili bulgularla uyum göstermiştir (21). Burnett yaptığı bir çalışmada ise IgM ve IgE diğer immunglobülinlere oranla daha düşük bulunmuştur (22). Pforte ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kontrol grubu ve sarkoidozlu hastalar arasında total IgE açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (24). Çalışmamızda serum IgE ortalamaları aktif grupta inaktif gruba göre azalmıştır. Bir yıllık ve 2 yıllık izlemlerde total IgE seviyeleri göz önüne alındığında aktif ve inaktif sarkoidoz hastaları arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Adenosin deaminaz (ADA) pürin metabolizması ile ilişkili bir enzimdir ve hücrel immün sistemin tutulumunu yansıtmaktadır. Serum ve BAL ADA değerleri ile sarkoidoz aktivitesi arasındaki ilişki ile ilgili pek çok çalışmalar vardır (25–27). Wetsel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum ADA ölçümünün aktif ve inaktif hastalığı ayırmada neopterin, ACE, çözünebilir interleukin reseptörleri gibi belirteçlerden daha üstün olduğunu göstermişlerdir (25). Kubota M ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise BAL ADA düzeylerinin hastalık aktivitesi, tedavi için yararlı bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır (26). Albera ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BAL, ADA ve fibronektin ölçümlerinin sarkoidoz aktivitesini belirlemede ek bir yarar sağladığı bulunmuştur (27). Çalışmamızda bir yıllık ve iki yıllık izlemlerde inaktif ve aktif hastalıkla arasında serum ADA ve ADA izoenzim düzeyleri göz önüne alındığında anlamlı bir fark bulamadık. Buna ek olarak bir yıllık ve iki yıllık izlemlerde total ADA ortalamaları ve ADA izoenzim ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktu.

Grutters ve arkadaşları da sIL2R seviyesi ile BAL'daki CD4+ lenfosit arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (28). Muller-Quernheim ve arkadaşları sIL2R ile serum ACE arasında ilişki bulurken, Keicho ve arkadaşları bu ilişkiyi bulmamışlardır (29, 30). Benzer çalışmalarda bu farklı sonuçlar hasta secimi ile ilişkili olabileceği gibi (ekstrapulmoner organ tutulumları, hastalığın suresi, pulmoner hastalığın aktivitesi gibi) genotip farklılıklarına bağlı da olabilir. Biz sarkoidozda araştırılan lenfosit ve makrofaj-granülom kaynaklı bazı aktivite belirteçlerini çalıştık (31). Çalışmamızda son 1 yıldır aktif olan olguların serum belirteçleri dikkate alındığında IgE -ADA 1, IgE - total ADA arası, ADA 1-ADA 2 ( $p<0,05$ ), ADA 1-total ADA, inaktif olan olgular dikkate alındığında ADA 1-total ADA, ADA 2-total ADA değerleri arasında anlamlı korelasyon bulundu. Son 2 yıldır aktif olguların serum belirteçleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmazken, inaktif olan olguların ADA 1-Total ADA, ADA 2-total ADA değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Bu da lenfosit kaynaklı belirteçler (Total ADA, ADA1, ADA2, IgE) arasında anlamlı korelasyon olduğunu fakat lenfosit kaynaklı ile makrofaj - granülom kaynaklı belirteç (ACE) arasında korelasyon olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak sarkoidoz aktivitesini göstermede serum total ADA, ADA1, ADA2, total IgE ve ACE'nin bu konudaki yararlılığını ve aralarındaki korelasyonu araştırdık. Aktif ve inaktif sarkoidozlu hastaları karşılaştırdığımızda bu beş belirteç açısından aktivite tayininde anlamlı bir fark saptamadık. Fakat lenfosit kaynaklı belirteçler (Total ADA, ADA1, ADA2, IgE) arasında anlamlı korelasyon saptadık. Aktivite kriteri olarak radyolojik progresyon ve spirometrik %10'u aşan kayıp ele alındığında, bu parametrelerle serum belirteçler arasında paralellik olması, üstünlük olmaması sadece radyolojik-spirometrik izlemin yeterli olabileceğini, daha maliyet-etkin olabileceğini düşündürmektedir. Buna rağmen ilerideki çalışmalarda kontrol grubu oluşturarak yeni aktivite belirteçlerin eklenmesiyle değerli sonuçlar elde edileceği kanaatindeyiz.

## Kaynaklar

1. Consensus conference: Activity of sarcoidosis. Third WASOG meeting, Los Angeles, USA, September 8-11, 1993. *Eur Respir J* 1994; 7:624-627
2. Çağatay T, Bilir S, Yanardağ H, Gulbaran Z, Papila C. Pulmoner sarkoidozlu olgularda immunglobulin ve kompleman düzeylerinin hastalığın aktivasyonu ile ilişkisi. *Solunum Hastalıkları* 1999; 10: 254-258.
3. Planck A, Eklund A, Grunewald J. Markers of activity in clinically recovered human leukocyte antigen-DR17-positive sarcoidosis patients. *Eur Respir J* 2003; 21: 52-57
4. Rothkrantz-Kos S, Dieijen-Vesser MP, Mulder PGH, Drent M. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory functional impairment in sarcoidosis. *Clinical Chemistry* 2003; 49 : 1510-1517
5. ATS/ERS/WASOG Committee. Statement on Sarcoidosis. *Am J Crit Care Med* 1999; 160:73755
6. Costabel Ulrich, Hunninghake Gary. W. (on behalf of the sarcoidosis statment comitte).ATS/ERS/WASOG statment on sarcoidosis. *Eur respir J* 1999;14:735-737
7. Rust M, Bergman L, Kuhn T et al. Prognostic value of chest radiograph, serum ACE, T hepler cell count in blood and in bronchoalveolar lavage of patients with pulmonary sarcoidosis. *Respiration* 1985; 48 : 231-236.
8. Morell F, Levy G, Orriols R et al. Delayed cutaneous hypersensitivity tests and lymphopenia as activity markers in sarcoidosis. *Chest* 2002; 121; 1239-1244.
9. Lawrwnce EC, Brousseau KP, Berger MB et al. Elevated concentrations of soluble interleukin-2 receptors in serum samples and bronchoalveolar lavage fluids in active sarcoidosis. *Am Rev Resp Dis* 1988, 137; 759-764.
10. Ogushi F, Sone S, Singh SM et al. Elevated level of soluble interleukin-2 receptor in bronchoalveolar lavage fluid from sarcoidosis patients. *Jpn J Med.* 1991 Mar-Apr;30(2):113-117.
11. Eklund A, Blaschke E. Elevated serum neopterin levels in sarcoidosis. *Lung* 1986 ;164; 325-332
12. Papadopoulos KI, Melander O, Orho-Melander M, Groop LC et al. Angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism in sarcoidosis in relation to associated autoimmune diseases. *J Intern Med.* 2000 Jan; 247:71-77
13. Quernheim -Müller J. Sarcoidosis: Clinical manifestations, staging and therapy (part 2). *RespirMed* 1998; 92: 140-149.
14. Liebermann J, Schleissner LA, Nosal A. et al. Clinical correlation of serum ACE in sarcoidosis; A longitutinal study of serum ACE, Ga67 scan, chest roentgenograms and pulmonary function. *Chest* 1983; 84; 522-528.
15. Baughman RP, Fernandez M, Bosken CH, Mantil J, Hurtubise P. Comparison of gallium 67 scanning, bronchoalveolar lavage and serum ACE levels in pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129; 676-668.
16. Lawrence EC, Brousseau KP, Berger MB et al. Elevated concentrations of soluble interleukin-2 receptors in serum samples and bronchoalveolar lavage fluids in active sarcoidosis. *Am Rev Resp Dis* 1988, 137: 759-764.
17. Hollinger WM, Staton GW Jr, Fajman WA et al. Prediction of therapeutic response in steroid-treated pulmonary sarcoidosis. Evaluation of clinical parameters, bronchoalveolar lavage, gallium-67 lung scanning, and serum angiotensin-converting enzyme levels. *Am Rev Respir Dis* 1985 Jul;132:65-69.
18. Klech H, Kohn H, Kummer F, Mostbeck A. Assesment of activity of sarcoidosis. Sensitivity and specificity of 67Gallium scintigraphy, serum ACE levels, chest roentgenography, and blood lymphocyte. subpopulations. *Chest.* 1982 Dec;82(6):732-738.
19. Alía P, Mañá J, Capdevila O, Alvarez A, Navarro MA. Association between ACE gene I/D polymorphism and clinical presentation and prognosis of sarcoidosis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2005;65(8):691-697.
20. Martin Schürmann. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in patients with pulmonary sarcoidosis: impact on disease severity. *Am J Pharmacogenomics.* 2003;3:233-243.
21. Yagura T, Shimizu M, Yamamura Y, Tachibana T. Serum IgE levels and reaginic type skin reactions in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 1975; 21: 289-297
22. Burnett D. Immunoglobulins in the lung. *Thorax.* 1986; 41: 337-344
23. Larsson PH, Eklund A, Johansson SG, Larsson K. Covalent binding of proteinsgrafted plastic surfaces suitable for immunoassays. II. Picograms of IgE detected in BAL fluid in sarcoidosis. *J Immunol Methods* 1997; 210: 41-49
24. Pforte A, Von Kress S, Beer B, Jutting U, Haussinger K, Ziegler-Heitbrook HW. Detection of the receptor CD23 in sarcoidosis. *Pneumologie* 1993; 47: 631-635.

25. Wetsel E, Muller-Quernheim J, Lorenz J. Serum adenosine deaminaz as a parameter for activity in sarcoidosis. *Pneumologie* 1999; 53; 323-327.
26. Kubota M, Katagiri M, Imasaki T, Yanase N, Soma K, Tomita T. [Adenosine deaminase activity in bronchoalveolar lavage fluid of sarcoidosis patients. *Nihon Kogyuki Gakkai Zasshi* 1999; 37; 374-379.
27. Albera C, Mabritto I, Ghio P, Solidoro P, Marchetti L, Pozzi E. Adenosine deaminase activity and fibronectin levels in bronchoalveolar lavage fluid in sarcoidosis and tuberculosis. *Sarcoidosis* 1993; 1081; 18-25.
28. Grutters JC, Fellrath JM, Mulder L, Janssen R, Bosch JMM, Velzen-Blad H. Serum soluble interleukin-2 receptor measurement in patients with sarcoidosis. *Chest* 2003; 124: 186-195.
29. Muller- Quernheim J, Pfeifer S, Strausz J, Ferlinz R. Correlation of clinical and immunologic parameters of the inflammatory activity of pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1322-1329
30. Keicho N, Kitamura K, Takaku F, Yotsumoto H. Serum concentration of solubleinterleukin-2 receptor as sensitive parameter of disease activity in sarcoidosis. *Chest* 1990; 98: 1125-1129.
31. Alper D, Kumbasar Ö Ö (Eds). *Güncel Bilgiler Işığında Sarkoidoz. Türk Tüberküloz ve Toraks Derneği. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi: 1999*